

Warszawa, dnia 7 czerwca 2023 roku

**Genzyme Europe B.V.**

Holandia, 1105 BP  
Paasheuvelweg, 25  
Amsterdam

**Szanowny Pan  
Roman Topór-Mądry  
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

**Dotyczy pisma znak [REDACTED]**

W odpowiedzi na pismo nr [REDACTED] dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Nexviadyme, Avalglucosidasum alfa, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka; GTIN: 05909991472474**

w ramach programu lekowego B.22. „**Leczenie pacjentów z chorobą Pompego (ICD-10 E74.0)**”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji:

1. *Dotyczy uzupełnienia APD o rekomendację francuskiej agencji HTA (HAS).*

**Odp.** Poniżej przedstawiono uzupełnienie dotyczące wydanej rekomendacji HAS. W dniu złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Nexviadyme tj. 1 grudnia 2022 r., francuska agencja HAS wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania awalglukozydazy alfa u pacjentów z chorobą Pompego<sup>1</sup>. W odniesieniu do wczesnej postaci choroby Pompego, agencja uznała, że rzeczywiste korzyści kliniczne z zastosowania awalglukozydazy alfa są znaczące w tej subpopulacji, pomimo braku długoterminowych danych dla porównania awalglukozydazy alfa z alglukozydazą alfa. W rekomendacji wskazano także, że różnica w stosunku korzyści/ryzyka awalglukozydazy alfa do alglukozydazy alfa była istotna w oparciu o dane z krótkich okresów obserwacji oraz że awalglukozydaza alfa częściowo stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w populacji pacjentów z postacią późną.

<sup>1</sup> HAS. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania awalglukozydazy alfa (Nexviadyme). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19919\\_NEXVIADYME\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19919.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19919_NEXVIADYME_PIC_INS_AvisDef_CT19919.pdf).

## Tabela 1.

Podsumowanie rekomendacji finansowych agencji HTA dla awalgukozydazy alfa (stan na: 1 grudnia 2022 r.)

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	PBAC	CADTH	HAS	IQWiG
Awalgukozydaza alfa	BR	Pozytywna	BR	NR	Pozytywna	Pozytywna	BR

BR – brak rekomendacja; NR – rekomendacja negatywna

### II. Analiza kliniczna:

1. Dotyczy aktualizacji diagramu PRISMA zgodnie z najnowszym szablonem.

**Odp.** Aktualny diagram PRISMA przedstawiono w załączniku do niniejszego pisma (**Załącznik 1**).

### III. Analiza ekonomiczna:

1., 2. [Redacted]

**Odp.** Odpowiedź na punkty III.1. oraz III.2 zamieszczono poniżej.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>2</sup> Meznaric M, Fumic K, Leonardis L. (2019) Selective screening of late-onset Pompe disease (LOPD) in patients with non-diagnostic muscle biopsies. *J Clin Pathol* 72(7):468–472. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878973/>)  
<sup>3</sup> Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, Toscano A, Doorn PA van, Ploeg AT van der, European POMpe Consortium (EPOC). (2015) Minutes of the European POMpe Consortium (EPOC) Meeting March 27 to 28, 2015, Munich, Germany. *Acta Myol* 34(2–3):141–143. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859079/>)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 3.

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

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

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg., C1 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 20 mg/kg masy ciała, C2 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, C3 – kohorta pacjentów, u których leczenia ALGL wiązało się z uzyskaniem suboptymalnej odpowiedzi oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNT – liczba pacjentów, którą w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Tabela 4.

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

Punkt końcowy	AVGL						ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		P
	C1		C2		C3		N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)				
<b>Ocena kardiologiczna</b>										
<b>Zmiana masy lewej komory serca w z-score</b>	5	-0,60 (2,16)	2	-0,60 (0,71)	5	-0,58 (0,76)	3	0,47 (1,76)	-1,05 [-3,15; 1,05]	-
<b>Parametry laboratoryjne</b>										
<b>Zmiana PedsQL w pkt</b>	5	0,86 (15,02)	4	-0,28 (14,26)	5	2,40 (15,41)	5	-6,60 (14,95)	-4,20 [-23,02; 14,26]	-
<b>Zmiana Leiter-3 IQ w pkt</b>	5	3,20 (7,60)	3	4,33 (13,58)	4	7,25 (2,06)	3	0,00 (7,21)	7,25 [-1,15; 15,65]	-

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg., C1 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 20 mg/kg masy ciała, C2 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, C3 – kohorta pacjentów, u których leczenia ALGL wiązało się z uzyskaniem suboptymalnej odpowiedzi oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

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

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

Tabela 5.

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

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

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg., C1 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 20 mg/kg masy ciała, C2 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, C3 – kohorta pacjentów, u których leczenia ALGL wiązało się z uzyskaniem suboptymalnej odpowiedzi oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*). Kolorem **jasnofioletowym** oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

Tabela 6.

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

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

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg., C1 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 20 mg/kg masy ciała, C2 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, C3 – kohorta pacjentów, u których leczenia ALGL wiązało się z uzyskaniem suboptymalnej odpowiedzi oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

a) Infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych.

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

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

Tabela 7.

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

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

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg., C1 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 20 mg/kg masy ciała, C2 – kohorta pacjentów, u których w trakcie leczenia ALGL nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, C3 – kohorta pacjentów, u których leczenia ALGL wiązało się z uzyskaniem suboptymalnej odpowiedzi oraz stosujących AVGL w dawce 40 mg/kg masy ciała, MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

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

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

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

### 3. Dotyczy tabelarycznego zestawienia oraz wyszczególnienia wszystkich założeń modelu.

**Odp.** Analiza ekonomiczna została uzupełniona o opis wskazanego parametru. Dodatkowo dokument został przeanalizowany pod kątem konieczności uzupełnienia opisu o dodatkowe parametry.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### IV. Analiza wpływu na budżet:

#### 1. Dotyczy oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej.

**Odp.** Zgodnie z informacjami zaprezentowanymi w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku, którego dotyczy otrzymane pismo odnośnie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego, **postać o wczesnym początku (IOPD) ujawnia się w 1. roku życia chorego, natomiast postać o późnym początku (LOPD) może ujawnić się w każdym wieku po okresie niemowlęcym.** Naturalny przebieg postaci wczesnej prowadzi do zgonu pod koniec pierwszego roku życia w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej lub infekcji układu oddechowego. W przypadku postaci późnej, istotnym



czynnikiem rokowniczym jest wiek wystąpienia objawów choroby – 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. Tymczasem zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej u dzieci z postacią wczesną wydłuża czas przeżycia, okres wolny od wentylacji mechanicznej, zmniejsza masę serca oraz poprawia rozwój ruchowy, natomiast u pacjentów z postacią późną poprawia ogólną sprawność ruchową oraz 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## *2. Dotyczy zestawienia tabelarycznego wartości parametrów w analizie BIA.*

**Odp.** Wartości uwzględnione w obliczeniach analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej w rozdz. 2 opisu analizy wpływu na budżet. Rozporządzenie nie precyzuje liczby tabel, w których należy zebrać dane uwzględnione w obliczeniach, zatem dane zestawiono w sposób zapewniający czytelność oraz przejrzystość.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków AOTMiT w **Załączniku 3** zestawiono wszystkie tabele prezentujące dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

3. *Dotyczy uwzględnionych kategorii kosztowych w analizie BIA.*

**Odp.** [Redacted]

4. *Dotyczy kwalifikacji do grupy limitowej.*

**Odp.** [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 8.**

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



7. Dotyczy prośby o uwzględnienie publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

a) w ramach analizy klinicznej:

- Castelli J.; Fu S.; Hummel N.; Mozaffar T.; Fox B.; Keyzor I.; Raza S.; Sitaraman S.; Shohet S. Indirect treatment comparison of three enzyme replacement treatments for late-onset Pompe disease: A network meta-analysis with patient-level and aggregate data. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023, 138(2): 107046. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107046>
- Diaz-Manera, J; Dimachkie, MM; Ishak, J; Caro, J; Hamed, A; Franca, LR; Thibault, N; Shukla, P; Berger, KI; Boentert, M. Avalglucosidase alfa improves motor and respiratory function in late-onset Pompe disease: a COMET win-ratio analysis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023, 138(2): 107076. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107076>
- Diaz-Manera, J; Dimachkie, MM; Salort-Campana, E; Attarian, S; Berger, KI; Periquet, M; Miossec, P; Thibault, N; Zhou, T; Boentert, M. Nonparametric analysis of forced vital capacity in the COMET trial demonstrates superiority of avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023; 138(2): 107077 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107077>
- Kishnani, PS; Diaz-Manera, J; Toscano, A; Clemens, PR; Ladha, S; Berger, KI; Kushlaf, H; Straub, V; Carvalho, G; Mozaffar, T; et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* Published online April 10, 2023, doi:10.1001/jamaneurol.2023.0552. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2802973>
- Kishnani, PS; Kronn, D; Brassier, A; Broomfield, A; Davison, J; Hahn, SH; Kumada, S; Labarthe, F; Ohki, H; Pichard, S; et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: the 6-month primary analysis report. *Genetics in Medicine* 2023, 25(2): 100328. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.10.010>
- Kishnani P.S.; Weinert M.C.; Davison J.; Broomfield A.; Chien Y.-H.; Hahn S.; Kronn D.; Kumada S.; Ohki H.; Pichard S.; Haack K.A.; Tammireddy S.; Zhou T.; Prakalapakorn S.G. Mini-COMET study: Effects of 97 weeks of avalglucosidase alfa dosing on ptosis in participants with infantile-onset Pompe disease who were previously treated with alglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023, 138(2): 107186. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107186>
- Sapuppo A.; Gasperini S.; Sacchini M.; Procopio E.; Gragnaniello V.; Burlina A.; Fiumara A. Avalglucosidase alfa in patients with infantile-onset Pompe disease (IOPD): The Italian real world experience. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023, 138(2): 107303. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107303>
- Schoser B.; Abbott M.-A.; Toscano A.; Foster M.C.; Periquet M.; Kishnani P. Characteristics of patients who have switched from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa: Baseline data from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023, 138(2): 107310 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107310>

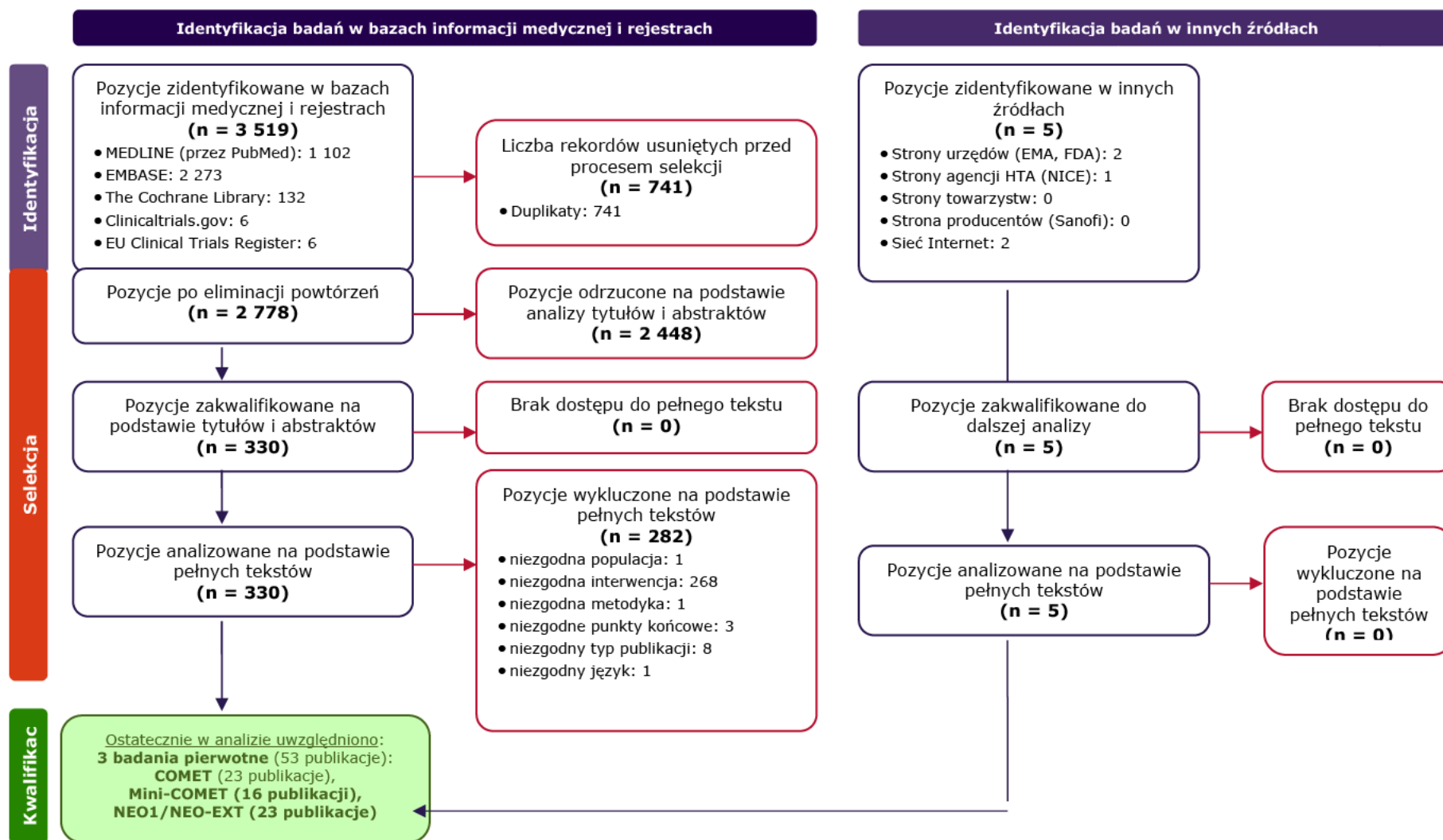
**Odp.** Wszystkie wymienione powyżej publikacje zostały opublikowane po złożeniu wniosku refundacyjnego, stąd nie zostały one uwzględnione w złożonym wraz z wnioskiem o refundację raporcie HTA. Przychylnono się do prośby zawartej w piśmie nr [REDACTED] i przeprowadzono analizę ww. prac pod kątem kwalifikacji do analizy klinicznej. Informacje o spełnieniu lub braku spełnienia kryteriów kwalifikacji do przeglądu systematycznego przez ww. publikacje umieszczono w załączniku do niniejszego pisma (**Załącznik 4**). W przypadku braku kwalifikacji do analizy klinicznej przedstawiono stosowne powody wykluczenia, natomiast z publikacji kwalifikujących się do przeglądu podsumowano nowe wyniki badań nieujęte wcześniej w analizie klinicznej. **Nowe dane nie zmieniają wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa awalglukozydazy alfa przedstawionego w analizie klinicznej.**



## ZAŁĄCZNIK 1

Rysunek 1.

Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



**ZAŁĄCZNIK 2**
**Tabela 9.**
**Założenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów AVGL i ALGL**

Parametr	AVGL	ALGL	Źródło
<b>Koszt 1 fiołki</b>			
<b>Zawartość fiołki (mg)</b>	100	50	ChPL Nexviadyme <sup>4</sup> , ChPL Myozyme <sup>5</sup>
<b>Dawka (mg/kg)</b>	20	20	
<b>Liczba podań w ciągu 4 tygodni</b>	2	2	
<b>Masa ciała pacjentów (kg)</b>	22,3		Raport NICE dla produktu leczniczego Nexviadyme® <sup>6</sup>

<sup>4</sup> Charakterystyka produktu leczniczego Nexviadyme® ([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))

<sup>5</sup> Charakterystyka produktu leczniczego Myozyme® ([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))

<sup>6</sup> Single Technology Appraisal. Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease [ID3737]. Committee Papers (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/evidence/committee-papers-pdf-11191386349>)



**ZAŁĄCZNIK 3**
**Tabela 10.**
**Liczba pacjentów leczonych w PL B.22 w latach 2017-2021 – dane NFZ Statystyki<sup>7</sup>**

Data	Skumulowana liczba pacjentów od 01.2017	Nowi pacjenci w programie	Skumulowana liczba pacjentów wstecz do 12.2021	Pacjenci wypadający z programu
Styczeń 2017	29	-	59	-
Grudzień 2017	40	11	58	1
Grudzień 2018	49	9	56	2
Grudzień 2019	52	3	52	4
Grudzień 2020	55	3	49	3
Grudzień 2021	59	4	49	0

**Tabela 11.**
**Aktualna liczba pacjentów z chorobą Pompego – dane od Zamawiającego, stan na 13.09.2022 r.**

Parametr	13.09.2022 r.
Liczba pacjentów w programie lekowym B.22	■
w tym dzieci	■

**Tabela 12.**

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

**Tabela 13.**
**Roczny wzrost liczby pacjentów z chorobą Pompego leczonych w programie lekowym**

Parametr	Wartość
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

<sup>7</sup> NFZ. Statystyki. Programy lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>.

**Tabela 14.**  
Liczebność populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Parametr	2022	2023	2024	2025
Liczebność populacji docelowej (wariant A0)	■	■	■	■

**Tabela 15.**  
Liczebność populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Wariant	2022	2023	2024	2025
Analiza wrażliwości I (wariant A1)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości II (wariant A2)	■	■	■	■

**Tabela 16.**  
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym analizy

Interwencja	2024	2025
AVGL	0%	0%
ALGL	100%	100%
Razem	100%	100%

**Tabela 17.**  
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym analizy

Interwencja	2024	2025
<b>Analiza podstawowa (wariant B0)</b>		
AVGL	■	■
ALGL	■	■
Razem	■	■
<b>Analiza wrażliwości I (wariant B1)</b>		
AVGL	■	■
ALGL	■	■
Razem	■	■
<b>Analiza wrażliwości II (wariant B2)</b>		
AVGL	■	■
ALGL	■	■
Razem	■	■

**Tabela 18.**  
Cena preparatu Nexviadyme®

Substancja czynna	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Opcja
Awalglukozydaza alfa	1 fiol. (0,1g)	■	■	■	■
		■	■	■	■

Substancja czynna	Opakowanie	Cena hurtowa	Wysokość zwrotu	Końcowy koszt dla płatnika	Opcja
Awalglukozydaza alfa	1 fiol. (0,1g)				

Tabela 20.

Średni roczny koszt ponoszony na leki (ALGL) na osobę w programie lekowym B.22 – wartości uwzględnione w obliczeniach

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba osób, u których rozliczono świadczenie	Wydatki całkowite na świadczenie w programie w danym okresie	Koszt świadczenia na osobę w programie na rok
<b>Dane za rok 2021</b>				
5.08.09.0000003	Alglucosidasum alfa – P – pozajelitowo (parenteral) – 1mg	49	33 449 647,87 zł	682 645,87 zł
<b>Dane za I półrocze 2022 r.</b>				
5.08.09.0000003	Alglucosidasum alfa – P – pozajelitowo (parenteral) – 1mg	52	17 408 657,77 zł	669 563,76 zł*

Tabela 21.

Średni roczny koszt na pacjenta ponoszony na podanie ALGL w programie lekowym B.22 – wartości uwzględnione w obliczeniach

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba osób, u których rozliczono świadczenie	Wydatki całkowite na świadczenie w programie w danym okresie	Koszt świadczenia na osobę w programie na rok
<b>Dane za rok 2021</b>				
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	16	113 425,23 zł	7 089,08 zł
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	8	23 565,36 zł	2 945,67 zł
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	40	421 640,67 zł	10 541,02 zł
<b>Średnia ważona</b>				<b>8 728,61 zł</b>
<b>Dane za I półrocze 2022 r.</b>				
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	14	63 916,07 zł	9 130,87 zł*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba osób, u których rozliczono świadczenie	Wydatki całkowite na świadczenie w programie w danym okresie	Koszt świadczenia na osobę w programie na rok
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	9	6 608,58 zł	1 468,57 zł*
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	42	230 053,08 zł	10 954,91 zł*
<b>Średnia ważona</b>				<b>9 248,55 zł</b>

**Tabela 22.**

Średni roczny koszt na pacjenta ponoszony na monitorowanie leczenia ALGL w programie lekowym B.22 – wartości uwzględnione w obliczeniach

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba osób, u których rozliczono świadczenie	Wydatki całkowite na świadczenie w programie w danym okresie	Koszt świadczenia na osobę w programie na rok
<b>Dane za rok 2021</b>				
5.08.08.0000029	Diagnostyka w programie leczenia choroby Pompego	47	84 921,39 zł	1 808,43 zł
<b>Dane za I półrocze 2022</b>				
5.08.08.0000029	Diagnostyka w programie leczenia choroby Pompego	45	41 163,54 zł	1 829,49 zł*

**Tabela 23.**

Średnioroczne koszty pacjenta związane z terapią ALGL – dane uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Analiza podstawowa (wariant C0)	Analiza wrażliwości (wariant C1)
Koszt leków	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████
Koszt monitorowania i diagnostyki	██████████	██████████

**Tabela 24.**

Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie kosztów ponoszonych na leki ██████████ w dożywotnim horyzoncie czasowym i oszacowany na ich podstawie mnożnik wykorzystany w analizie wpływu na budżet – wartości wykorzystane w analizie podstawowej

Kategoria kosztów	ALGL	AVGL
Koszty leków	██████████	██████████

Kategoria kosztów	ALGL	AVGL
Liczba zużytych opakowań leku	████████	████████
Mnożnik (AVGL/ALGL)		████████

Tabela 25.

Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie kosztów podania leków i monitorowania leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym i oszacowane na ich podstawie mnożniki wykorzystane w analizie wpływu na budżet - wartości wykorzystane w analizie podstawowej

Kategoria kosztów	ALGL	AVGL	Mnożnik (AVGL/ALGL)
Podanie leków	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia	████████	████████	████████

Tabela 26.

Roczny koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta w związku z terapią AVGL – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Kategoria kosztów	Koszt roczny ponoszony na 1 pacjenta leczonego AVGL
Leki	████████████████████
Podanie leków	████████
Monitorowanie leczenia	████████

Tabela 27.

Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie kosztów ponoszonych na leki ██████████ w dożywotnim horyzoncie czasowym i oszacowany na ich podstawie mnożnik wykorzystany w analizie wpływu na budżet – wartości wykorzystane w analizie wrażliwości

Kategoria kosztów	Analiza wrażliwości I (wariant D1)		Analiza wrażliwości II (wariant D2)	
	ALGL	AVGL	ALGL	AVGL
Koszty leków	████████	████████	████████	████████
Liczba zużytych opakowań leku	████████	████████	████████	████████
Mnożnik (AVGL/ALGL)		████████		████████

Tabela 28.

Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie kosztów podania leków i monitorowania leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym i oszacowane na ich podstawie mnożniki wykorzystane w analizie wpływu na budżet – wartości wykorzystane w analizie wrażliwości

Kategoria kosztów	ALGL	AVGL	Mnożnik (AVGL/ALGL)
<b>Analiza wrażliwości I (wariant D1)</b>			
Podanie leków	████████	████████	██████
Monitorowanie leczenia	████████	████████	██████
<b>Analiza wrażliwości II (wariant D2)</b>			
Podanie leków	████████	████████	██████
Monitorowanie leczenia	████████	████████	██████

Tabela 29.

Roczny koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta w związku z terapią AVGL – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Kategoria kosztów	Analiza wrażliwości I (wariant D1)		Analiza wrażliwości II (wariant D2)	
	Mnożnik (AVGL/ALGL)	Koszt roczny ponoszony na 1 pacjenta leczonego AVGL	Mnożnik (AVGL/ALGL)	Koszt roczny ponoszony na 1 pacjenta leczonego AVGL
Leki	██████	████████████████	██████	████████████████
Podanie leków	██████	████████	██████	████████
Monitorowanie leczenia	██████	████████	██████	████████

**ZAŁĄCZNIK 4**
**Tabela 30.**
**Podsumowanie statusu kwalifikacji publikacji do analizy klinicznej, opublikowanych po złożeniu wniosku refundacyjnego**

Publikacja	Kwalifikacja	Przyczyna	Szczegóły
Castelli J.; Fu S.; Hummel N.; Mozaffar T.; Fox B.; Keyzor I.; Raza S.; Sitaraman S.; Shohet S. Indirect treatment comparison of three enzyme replacement treatments for late-onset Pompe disease: A network meta-analysis with patient-level and aggregate data. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2023, 138(2): 107046. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107046">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107046</a>	Wykluczone	Typ publikacji	Meta-analiza sieciowa dla cipaglukozydazy alfa opublikowana w postaci abstraktu. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dla porównania awaglukozydazy alfa z alglukozydazą alfa.
Diaz-Manera, J; Dimachkie, MM; Ishak, J; Caro, J; Hamed, A; Franca, LR; Thibault, N; Shukla, P; Berger, KI; Boentert, M. Avalglucosidase alfa improves motor and respiratory function in late-onset Pompe disease: a COMET win-ratio analysis. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2023, 138(2): 107076. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107076">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107076</a>	Wykluczone	Punkty końcowe	Brak nowych wyników z badania COMET. Abstrakt opisuje dane dla analizy statystycznej typu win-ratio (dane porównywane parami pacjentów) dla FVC i 6MWT. Wynik win ratio (FVC -> 6MWT): <b>2,37 [1,30; 4,29], p = 0,005</b> Wynik win-ratio (6MWT ->FVC) <b>2,02 [1,13; 3,62], p = 0,018</b>
Diaz-Manera, J; Dimachkie, MM; Salort-Campana, E; Attarian, S; Berger, KI; Periquet, M; Miossec, P; Thibault, N; Zhou, T; Boentert, M. Nonparametric analysis of forced vital capacity in the COMET trial demonstrates superiority of avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2023: 138(2): 107077 <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107077">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107077</a>	Wykluczone	Punkty końcowe	Brak nowych wyników z badania COMET. Abstrakt opisuje dodatkowe analizy statystyczne post-hoc dla FVC. W ramach analizy wykluczającej wartości odstające: MD = 2,98%, <b>p = 0,013</b> ; a dla testów nieparametrycznych <b>p = 0,019</b> .
Kishnani, PS; Diaz-Manera, J; Toscano, A; Clemens, PR; Ladha, S; Berger, KI; Kushlaf, H; Straub, V; Carvalho, G; Mozaffar, T; et al. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: a Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> Published online April 10, 2023, doi:10.1001/jamaneurol.2023.0552. <a href="https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2802973">https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2802973</a>	Włączone	-	Dodatkowe dane do badania COMET
Kishnani, PS; Kronn, D; Brassier, A; Broomfield, A; Davison, J; Hahn, SH; Kumada, S; Labarthe, F; Ohki, H; Pichard, S; et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: the 6-month primary analysis report. <i>Genetics in Medicine</i> 2023, 25(2): 100328. <a href="https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.10.010">https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.10.010</a>	Włączone	-	Dodatkowe dane do badania mini-COMET
Kishnani P.S.; Weinert M.C.; Davison J.; Broomfield A.; Chien Y.-H.; Hahn S.; Kronn D.; Kumada S.; Ohki H.; Pichard S.; Haack K.A.; Tammireddy S.; Zhou T.; Prakashaporn S.G. Mini-COMET study: Effects of 97 weeks of avalglucosidase alfa dosing on ptosis in participants with infantile-onset Pompe disease who were previously treated with alglucosidase alfa. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2023, 138(2): 107186. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107186">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107186</a>	Włączone	-	Dodatkowe dane do badania mini-COMET
Sapuppo A.; Gasperini S.; Sacchini M.; Procopio E.; Gragnaniello V.; Burlina A.; Fiumara A. Avalglucosidase alfa in patients with infantile-onset Pompe disease (IOPD): The Italian real world experience. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2023, 138(2): 107303. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107303">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107303</a>	Włączone	-	Abstrakt do badania obserwacyjnego typu <i>real-world data</i>
Schoser B.; Abbott M.-A.; Toscano A.; Foster M.C.; Periquet M.; Kishnani P. Characteristics of patients who have switched from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa: Baseline data from the Pompe Registry. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2023, 138(2): 107310 <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107310">https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107310</a>	Wykluczone	Punkty końcowe	Brak wyników. Abstrakt przedstawia charakterystykę wyjściową pacjentów po zmianie leczenia (switch) na awaglukozydazę alfa z alglukozydazą alfa. Nie opublikowano wyników po zamianie leczenia.



## NOWE DANE Z BADANIA COMET

W publikacji Kishnani 2023 przedstawiono uzupełniające dane dotyczące wyników uzyskiwanych w grupach awalglukozydazy alfa oraz alglukozydazy alfa w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów choroby Pompego na skali PDSS oraz PDIS w 49 tyg. okresu obserwacji (Tabela 31).

**Dodatkowe dane nie zmieniają wnioskowania z przedłożonej analizy klinicznej.**

Ponadto w pracy zaprezentowano dodatkowe wyniki z fazy przedłużonej badania COMET dla pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz dla chorych, u których doszło do zamiany leczenia z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę alfa w fazie przedłużonej badania COMET do 97 tyg. okresu obserwacji. **Nowe dane** dla skuteczności i bezpieczeństwa zebrano w tabelach poniżej (Tabela 32, Tabela 33), jak również przedstawiono uzupełniająco w postaci wykresów (Wykres 1–Wykres 18). **Dodatkowe dane z fazy przedłużonej nie zmieniają wnioskowania z przedłożonej analizy klinicznej.**

**Tabela 31.**

**Dodatkowe wyniki dla porównania awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie nasilenia choroby Pompego w głównej fazie badania**

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]*	
<b>Nasilenie choroby Pompego</b>							
Zmiana wyniku PDSS w pkt	Urwany oddech	49	51	-0,76 (bd)	49	-0,63 (bd)	-0,27 [-0,91; 0,36]
	Zmęczenie ogółem	49	51	-1,12 (bd)	49	-0,61 (bd)	-0,55 [-1,17; 0,06]
	Słabość kończyn górnych	49	51	-0,55 (bd)	49	-0,5 (bd)	-0,01 [-0,52; 0,51]
	Ból	49	51	-0,8 (bd)	49	-0,92 (bd)	0,02 [-0,66; 0,69]
	Zmęczenie i ból	49	51	-0,92 (bd)	49	-0,65 (bd)	-0,29 [-0,82; 0,24]
	Poranne bóle głowy	49	51	-0,36 (bd)	49	-0,16 (bd)	-0,50 [-1,15; 0,14]
	Wynik ogółem	49	51	-0,86 (bd)	49	-0,59 (bd)	0,14 [-0,48; 0,76]
Zmiana wyniku PDIS w pkt	Nastrój	49	51	-0,57 (bd)	49	-0,59 (bd)	-0,19 [-0,50; 0,12]
	Trudności w czynnościach	49	51	-0,46 (bd)	49	-0,29 (bd)	-0,27 [-0,91; 0,36]

\* Wartości średniej różnicy były już zaprezentowane w analizie klinicznej. Nowe dane obejmują wyniki LSM w poszczególnych grupach. Kolorem jasnofioletowym oznaczono punkty końcowe, dla których UJEMNA wartość zmiany oznacza POPRAWĘ, a DODATNIA – POGORSZENIE.

**Tabela 32.**

**Dodatkowe wyniki skuteczności u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz u których doszło do zmiany leczenia (switch) z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę w fazie przedłużonej badania COMET**

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL		ALGL>AVGL	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)
<b>Sprawność motoryczna i siła mięśni</b>					
Zmiana ogólnego wyniku GSGC	97	45	-0,37 (2,20)	38	-1,36 (2,55)



Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL		ALGL>AVGL		
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Zmiana wyniku GMFM-88 wym. DE	97	44	3,77 (8,20)	41	1,24 (6,25)	
<b>Wyniki badań laboratoryjnych</b>						
HEX4 w moczu	mmol/mol kreatyniny	97	51	3,96 (2,16)	44	4,09 (2,48)
	zmiana % wzgl. baseline	97	51	-57,25 (20,79)	44	-49,66 (21,46)
CK w surowicy	w IU/l	97	51	379,27 (269,31)	44	348,89 (187,04)
	zmiana % wzgl. baseline	97	51	-41,7 (29,8)	44	-28,8 (30,1)
<b>Jakość życia</b>						
Zmiana wyniku EQ-5D-5L	Mobilność	97	51	-0,41 (bd)	44	-0,05 (bd)
	Samoopieka	97	51	-0,02 (bd)	44	-0,05 (bd)
	Codzienne aktywności	97	51	-0,32 (bd)	44	0 (bd)
	Ból i dyskomfort	97	51	-0,3 (bd)	44	-0,19 (bd)
	Niepokój lub depresja	97	51	-0,2 (bd)	44	-0,19 (bd)
	VAS	97	51	72,02 (16,16)	44	67,88 (19,61)
<b>Nasilenie choroby Pompego</b>						
Zmiana wyniku R-PACT w pkt	97	51	3,56 (7,96)	44	-0,09 (4,69)	
Zmiana wyniku PDSS w pkt	Urwany oddech	97	51	-0,51 (bd)	44	-0,44 (bd)
	Zmęczenie ogółem	97	51	-1,15 (bd)	44	-0,95 (bd)
	Słabość kończyn górnych	97	51	-0,54 (bd)	44	-0,61 (bd)
	Ból	97	51	1,25 (bd)	44	1,05 (bd)
	Zmęczenie i ból	97	51	-1,03 (bd)	44	-0,9 (bd)
	Poranne bóle głowy	97	51	-0,46 (bd)	44	-0,35 (bd)
	Wynik ogółem	97	51	-0,91 (bd)	44	-0,76 (bd)
Zmiana wyniku PDSS w pkt	Nastrój	97	51	-0,44 (bd)	44	-0,64 (bd)
	Trudności w czynnościach	97	51	-0,51 (bd)	44	-0,36 (bd)
Zmiana wyniku PGIC w pkt	Codzienne aktywności	97	51	4,85 (bd)	44	4,45 (bd)
	Objawy zw. z chorobą	97	51	4,98 (bd)	44	4,65 (bd)
	Zdolność oddychania	97	51	4,8 (bd)	44	4,5 (bd)
	Mobilność	97	51	4,76 (bd)	44	4,33 (bd)

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

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

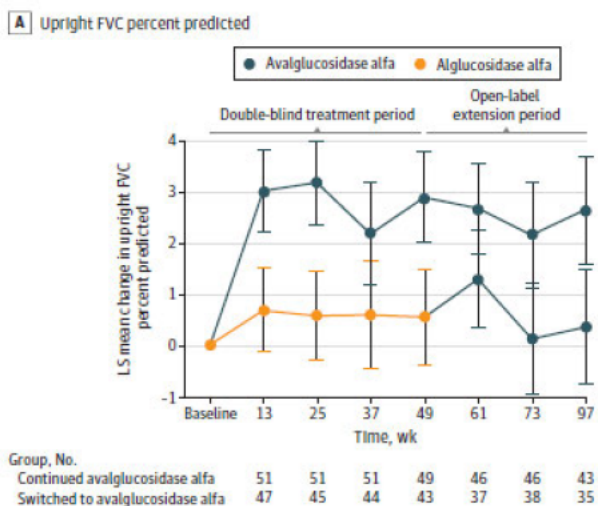
**Tabela 33.**

**Dodatkowe wyniki bezpieczeństwa u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz u których doszło do zmiany leczenia (switch) z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę w fazie przedłużonej badania COMET**

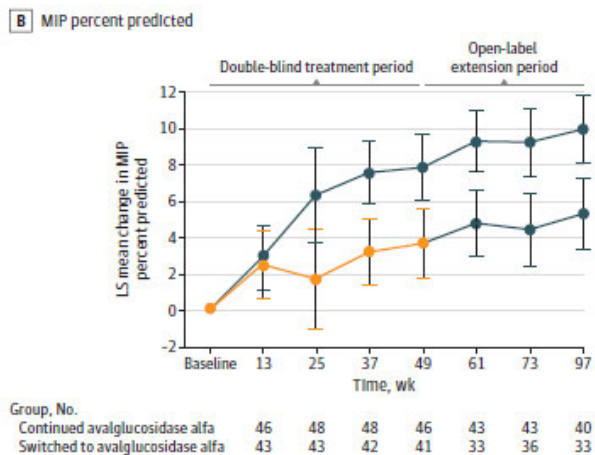
Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL	ALGL>AVGL
		n/N (%)	n/N (%)
Reakcje związane z wlewem	97	20/51 (39)	21/44 (48)
Ból głowy	97	31/96 (32)	
Zapalenie nosogardzieli	97	30/96 (31)	

Punkt końcowy	Okres obserwacji w tyg.	AVGL>AVGL	ALGL>AVGL
		n/N (%)	n/N (%)
Ból stawów	97	28/96 (29)	
Ból pleców	97	27/96 (28)	
Biegunka	97	23/96 (24)	
Nudności	97	22/96 (23)	
Zmęczenie	97	18/96 (19)	
Ból kończyn	97	17/96 (18)	
Świąd	97	17/96 (18)	
Grypa	97	16/96 (17)	
Upadek	97	15/96 (16)	
Wysypka	97	13/96 (14)	
Ból mięśni	97	13/96 (14)	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	97	12/96 (12,5)	
Wymioty	97	12/96 (12,5)	
Zakażenie dróg moczowych	97	11/96 (11)	
Zawroty głowy	97	11/96 (11)	
Gorączka	97	11/96 (11)	
Skurcze mięśni	97	11/96 (11)	
Stłuczenia	97	10/96 (10)	
Dreszcze	97	10/96 (10)	

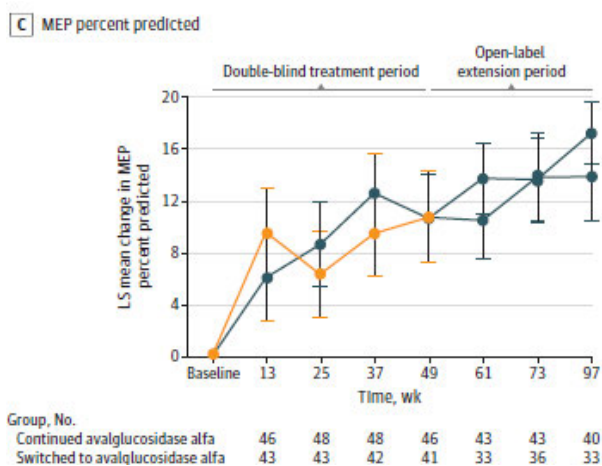
**Wykres 1.**  
Zmiana przewidywanego FVC w % w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.



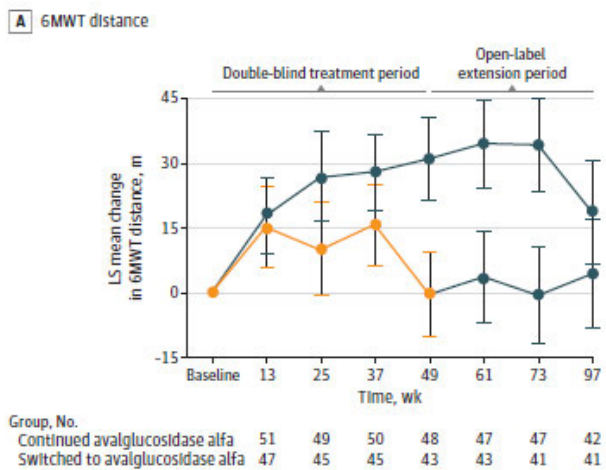
**Wykres 2.**  
Zmiana przewidywanego MIP w % w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.



**Wykres 3.**  
Zmiana przewidywanego MEP w % w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.

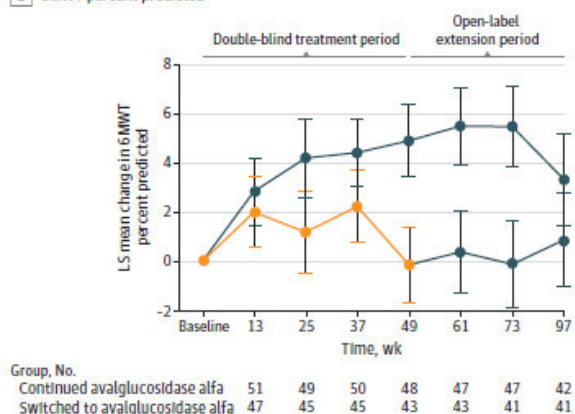


**Wykres 4.**  
Zmiana wyniku 6MWT w m w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.



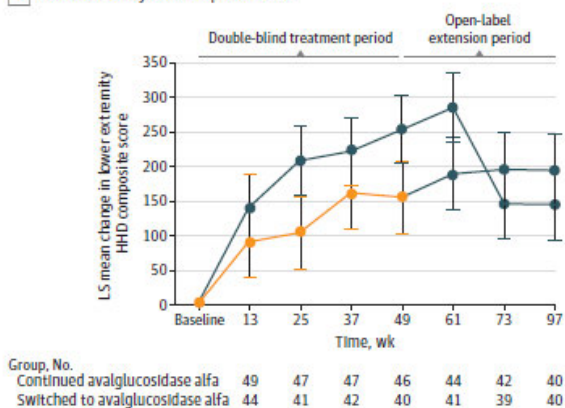
**Wykres 5.**  
**Zmiana przewidywanego wyniku 6MWT w % w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.**

**B** 6MWT percent predicted



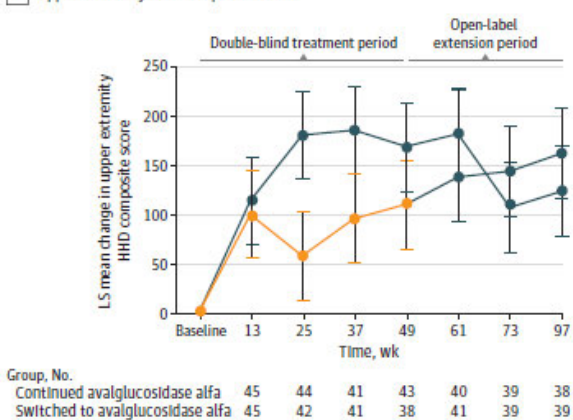
**Wykres 6.**  
**Zmiana HHD kończyny dolnej w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.**

**C** Lower extremity HHD composite score



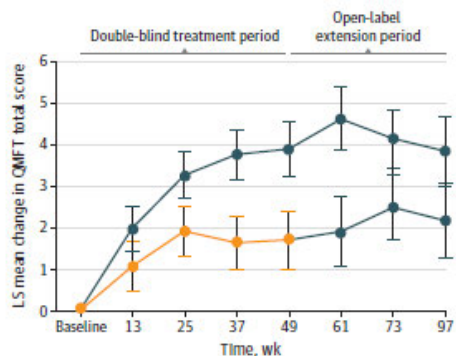
**Wykres 7.**  
**Zmiana HHD kończyny górnej w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.**

**D** Upper extremity HHD composite score



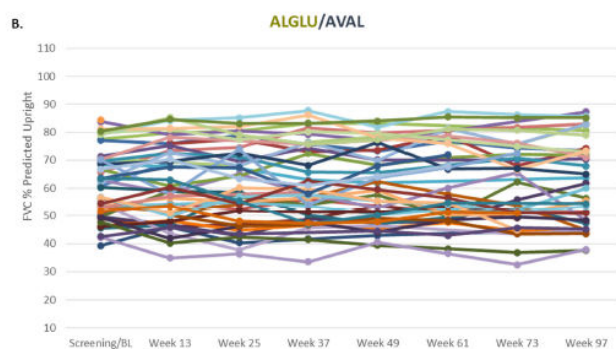
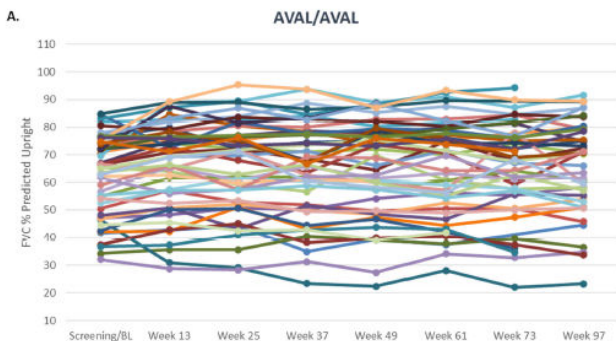
**Wykres 8.**  
Zmiana QMFTj w badaniu COMET w okresie do 97 tyg.

E QMFT total score



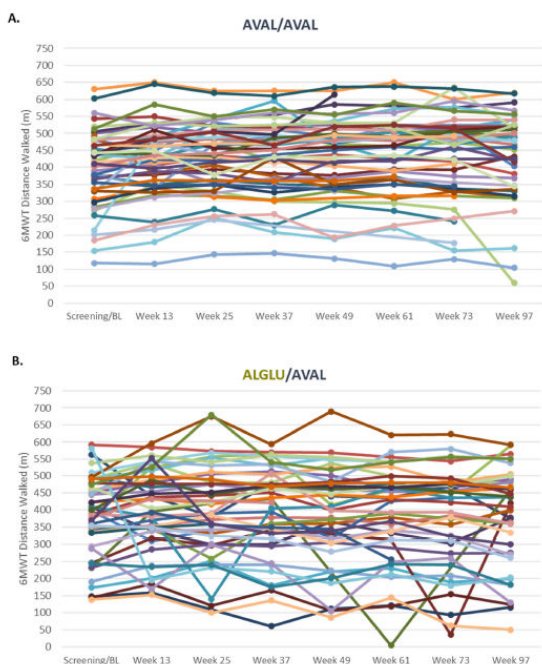
Group, No.	Baseline	13	25	37	49	61	73	97
Continued avalsoglucosidase alfa	51	50	49	49	48	47	44	
Switched to avalsoglucosidase alfa	44	42	42	39	40	39	38	

**Wykres 9.**  
Zmiana przewidywanego FVC w % w badaniu COMET – wyniki dla indywidualnych pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa (AVAL/AVAL) oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa (ALGLU/AVAL)



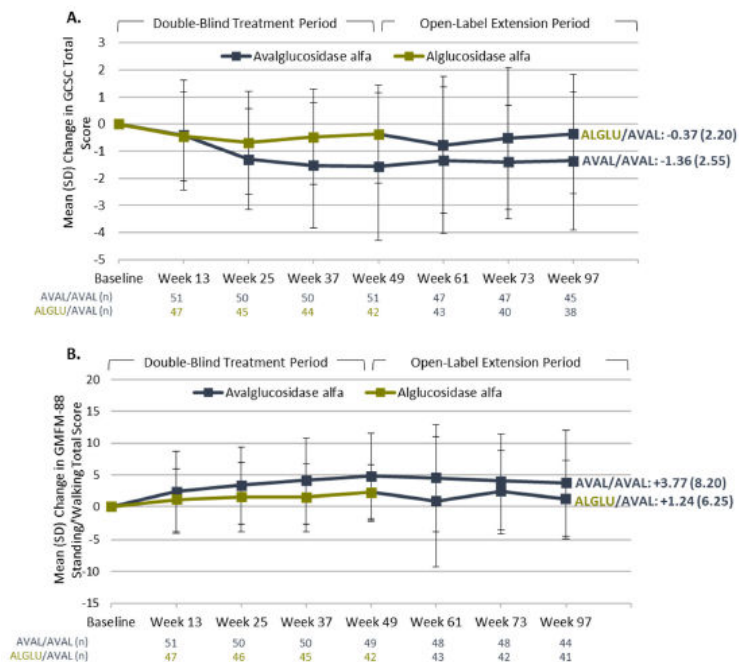
**Wykres 10.**

**Zmiana wyniku 6MWT w m w badaniu COMET – wyniki dla indywidualnych pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa (AVAL/AVAL) oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa (ALGLU/AVAL)**



**Wykres 11.**

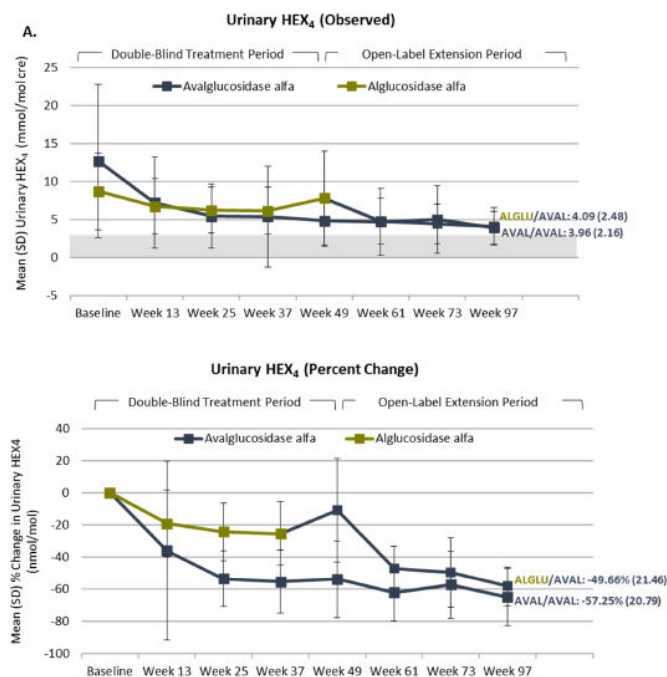
**Zmiana wyniku GCSC (A) oraz GMFM-88 wymiar D i E (B) u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**





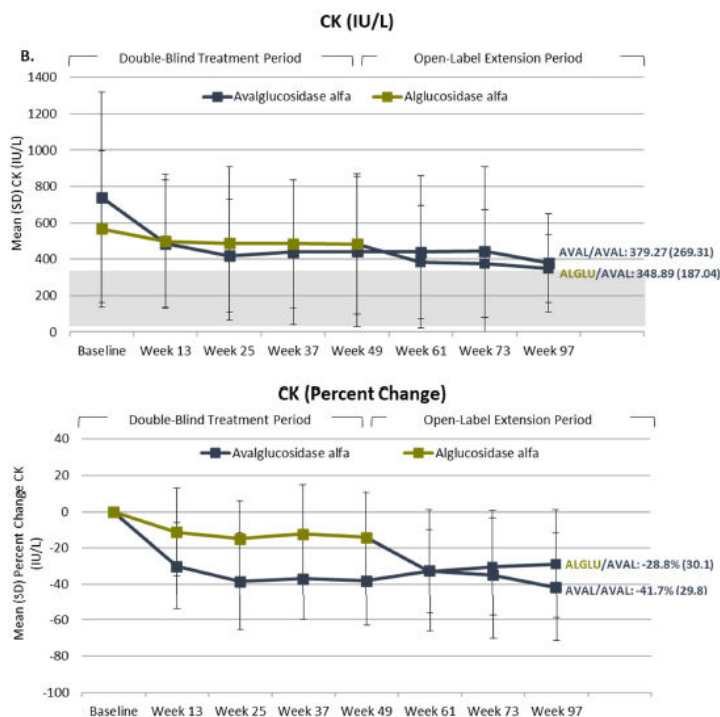
**Wykres 12.**

**Zmiana wyniku HEX4 w moczu u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**



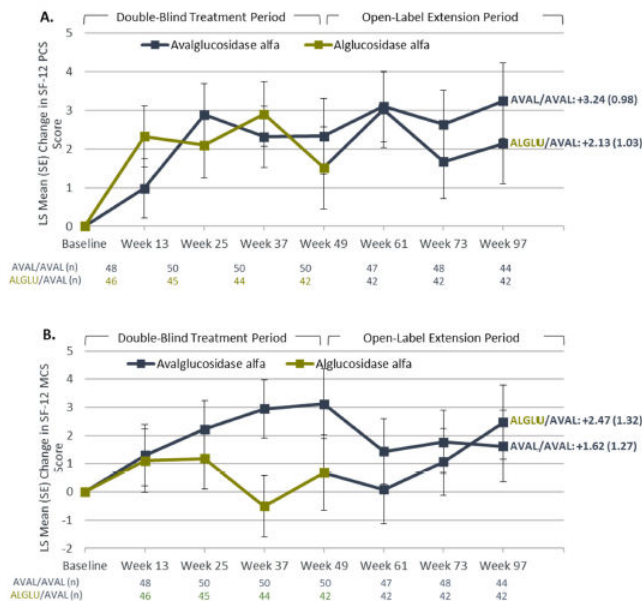
**Wykres 13.**

**Zmiana wyniku kinazy kreatynowej u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**



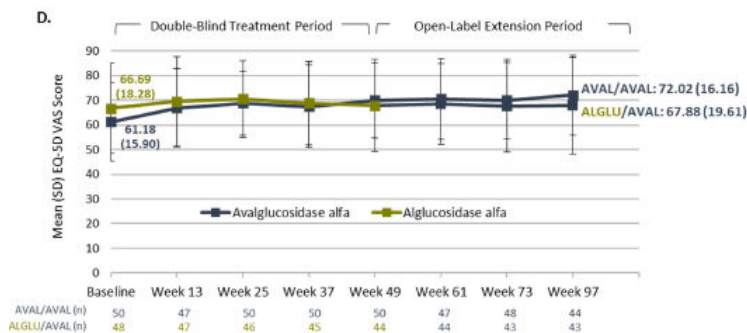
**Wykres 14.**

**Zmiana wyniku jakości życia wg kwestionariusza SF-12 Physical Component Score (A) oraz Mental Component Score (B) u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**



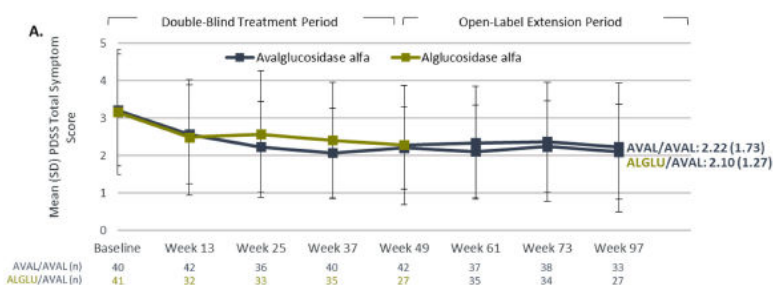
**Wykres 15.**

**Jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D VAS u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**



**Wykres 16.**

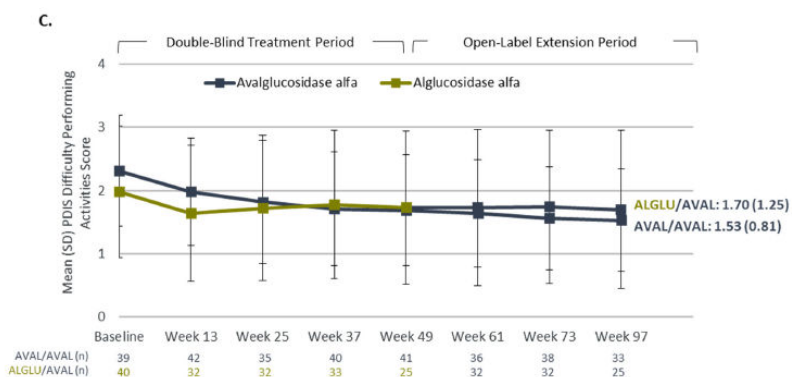
**Nasilenie choroby Pompego w skali PDSS u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**





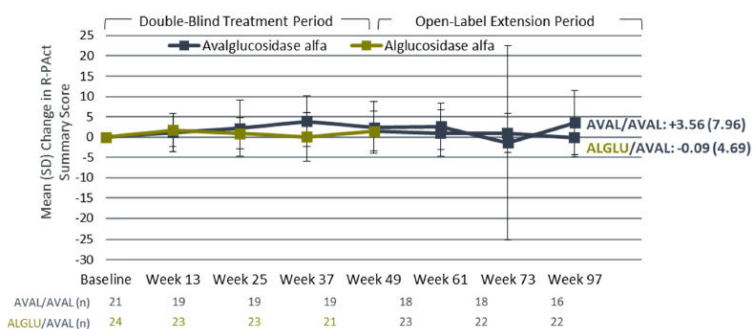
**Wykres 17.**

**Nasilenie choroby Pompego w skali PDIS w odniesieniu do wykonywania codziennych czynności u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**



**Wykres 18.**

**Zmiana nasilenia objawów choroby Pompego w skali PGIC u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz po zmianie leczenia na awalglukozydazę alfa do 97 tyg. w badaniu COMET**



## NOWE DANE Z BADANIA MINI-COMET

W publikacji Kishnani 2023 zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące wyników skuteczności awalglukozydazy alfa i alglukozydazy alfa w zakresie oceny kardiologicznej i parametrów laboratoryjnych (Tabela 34), złożonego punktu końcowego (Tabela 35), indywidualnej poprawy w zakresie objawów choroby Pompego, stanowiących podstawę włączenia do badania (Tabela 36) oraz bezpieczeństwa (Tabela 37). Ponadto wyniki skuteczności w grupach oraz dla indywidualnych pacjentów przedstawiono uzupełniająco na wykresach (Wykres 19 – Wykres 22).

**Dodatkowe wyniki nie zmieniają wnioskowania z analizy klinicznej.**

**Z kolei w abstrakcie Kishnani 2023 przedstawiono wyniki dotyczące występowania ptozy, w trakcie trwania przedłużonej fazy badania mini-COMET, w której kontynuowano leczenie awalglukozydazą alfa lub zamieniono leczenie z alglukozydazy alfa na awalglukozydazę alfa (Tabela 38). Wyniki z fazy przedłużonej nie zmieniają wnioskowania z analizy klinicznej.**

Tabela 34.

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

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	AVGL						ALGL	
		C1		C2		C3		N	Mediana (zakres)
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
<b>Ocena kardiologiczna</b>									
Zmiana masy lewej komory serca w z-score	13	4	-1,15 (-2,1 - -0,7)	3	-0,30 (-1,8-0,7)	5	0,40 (-0,8 - 2,0)	4	-0,20 (-0,5-0,2)
	25	5	0,20 (-3,2-1,9)	2	-0,60 (-1,1 - -0,1)	5	-0,70 (-1,3 - 0,3)	3	0,70 (-1,4-2,1)
<b>Parametry laboratoryjne</b>									
CK w surowicy w IU/l	25	6	-106 (-809-280)	5	-588 (-1021-113)	5	-149 (-925 - -81)	6	-9,5 (-54-65)
Zmiana HEX4 w moczu w %	25	6	1,59 (-55,6-32,8)	5	-27,44 (-39,0 - -11,2)	5	-18,49 (-61,3 - -3,7)	6	-2,70 (-41,5 - 41,2)

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

Tabela 35.

**Wyniki porównania w odniesieniu do złożonego punktu końcowego uwzględniający zmiany w zakresie sprawności motorycznej (GMFM-88, GMFCS-E i R), obecności ptozy i czynności oddechowej (stosowanie wspomaganie oddychania) między awalglukozydazą alfa a alglukozydazą alfa w badaniu mini-COMET (kohorta 3)**

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AVGL (C3)		ALGL		AVGL (C3) vs ALGL	p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
Złożony punkt końcowy	25	5	1,60 (0,68)	6	2,33 (0,67)	-0,73 [-2,90; 1,43]	0,41
Sprawność motoryczna	25	5	1,20 (0,37)	6	1,17 (0,31)	0,48 [-1,05; 1,12]	-

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AVGL (C3)		ALGL		AVGL (C3) vs ALGL	p <sup>a</sup>
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI] <sup>a</sup>	
Ptoza	25	5	0,20 (0,49)	6	0,83 (0,31)	0,56 [-1,89; 0,63]	-
Czynność oddechowa	25	5	0,20 (0,20)	6	0,33 (0,33)	0,41 [-1,06; 0,79]	-

a) Wartość raportowana przez autorów badania

**Tabela 36.**

**Zmiana parametrów klinicznych choroby Pompego, stanowiących podstawę włączenia do badania mini-COMET u pacjentów poddanych leczeniu awalglukozydazą alfa i alglukozydazą alfa**

Kohorta	Pacjent	Kryterium włączenia do badania	Sprawność motoryczna	Funkcje oddechowe	Ptoza
AVGL (C1)	1	Sprawność motoryczna	Pogorszenie	-	-
	2	Sprawność motoryczna	Pogorszenie	-	-
	3	Funkcje oddechowe	-	Bez zmian	-
	4	Sprawność motoryczna	Poprawa	-	-
	5	Sprawność motoryczna / funkcje oddechowe	Poprawa	Bez zmian	-
	6	Sprawność motoryczna	Poprawa	-	-
AVGL (C2)	1	Sprawność motoryczna	Bez zmian	-	-
	2	Sprawność motoryczna	Bez zmian	-	-
	3	Sprawność motoryczna	Poprawa	-	-
	4	Sprawność motoryczna	Bez zmian	-	-
	5	Sprawność motoryczna	Poprawa	-	-
AVGL (C3)	1	Sprawność motoryczna	Bez zmian	-	-
	2	Sprawność motoryczna / funkcje oddechowe	Brak danych	Bez zmian	-
	3	Sprawność motoryczna / ptoza	Poprawa	-	Poprawa
	4	Sprawność motoryczna	Poprawa	-	-
	5	Sprawność motoryczna	Bez zmian	-	-
ALGL	1	Sprawność motoryczna	Poprawa	-	-
	2	Brak danych	-	-	-
	3	Ptoza	-	-	Bez zmian
	4	Ptoza	-	-	Bez zmian
	5	Ptoza	-	-	Poprawa
	6	Sprawność motoryczna / funkcje oddechowe / ptoza	Poprawa	Poprawa	Bez zmian

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

Tabela 37.

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

Punkt końcowy	AVGL			ALGL	AVGL (C3) vs ALGL		P
	C1	C2	C3	n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
<b>TEAE potencjalnie związane z leczeniem</b>	0/6 (0)	2/5 (40)	1/5 (20)	1/6 (17)	1,25 [0,06; 26,87]	0,03 [-0,43; 0,49]	bd
<b>Poważne TEAE</b>	0/6 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	1/6 (17)	0,33 [0,01; 10,11]	-0,17 [-0,54; 0,21]	bd
<b>TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia</b>	0/6 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
<b>TEAE prowadzące do zgonu</b>	0/6 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
<b>TEAE szczegółowe</b>							
<b>Wymioty</b>	0/6 (0)	1/5 (20)	2/5 (40)	3/6 (50)	0,67 [0,06; 7,35]	-0,10 [-0,69; 0,49]	bd
<b>Gorączka</b>	2/6 (33)	1/5 (20)	2/5 (40)	1/6 (17)	3,33 [0,20; 54,53]	0,23 [-0,29; 0,76]	bd
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	2/6 (33)	0/5 (0)	2/5 (40)	1/6 (17)	3,33 [0,20; 54,53]	0,23 [-0,29; 0,76]	bd
<b>Kaszel</b>	1/6 (17)	1/5 (20)	2/5 (40)	0/6 (0)	9,26 [0,34; 252,45]	0,40 [-0,04; 0,84]	bd
<b>Wysypka</b>	0/6 (0)	1/5 (20)	2/5 (40)	1/6 (17)	3,33 [0,20; 54,53]	0,23 [-0,29; 0,76]	bd
<b>Biegunka</b>	0/6 (0)	1/5 (20)	2/5 (40)	0/6 (0)	9,26 [0,34; 252,45]	0,40 [-0,04; 0,84]	bd
<b>Ból głowy</b>	1/6 (17)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/6 (0)	9,26 [0,34; 252,45]	0,40 [-0,04; 0,84]	bd
<b>Upadek</b>	2/6 (33)	1/5 (20)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
<b>Podrażnienie oka</b>	0/6 (0)	0/5 (0)	2/5 (40)	0/6 (0)	9,26 [0,34; 252,45]	0,40 [-0,04; 0,84]	bd
<b>Wyciek z nosa</b>	0/6 (0)	0/5 (0)	2/5 (40)	1/6 (17)	3,33 [0,20; 54,53]	0,23 [-0,29; 0,76]	bd
<b>Ptoza powiek</b>	0/6 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>	2/6 (33)	0/5 (0)	0/5 (0)	1/6 (17)	0,33 [0,01; 10,11]	-0,17 [-0,54; 0,21]	bd
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	0/6 (0)	2/5 (40)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
<b>Reakcje związane z infuzją</b>							
<b>Wysypka</b>	0/6 (0)	1/5 (20)	1/5 (20)	1/6 (17)	1,25 [0,06; 26,87]	0,03 [-0,43; 0,49]	bd
<b>Pokrzywka</b>	0/6 (0)	1/5 (20)	0/5 (0)	0/6 (0)	nd	nd	bd
<b>Świąd</b>	0/6 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	1/6 (17)	0,33 [0,01; 10,11]	-0,17 [-0,54; 0,21]	bd
<b>Odpowiedź na przeciwciała anty-glukozydaza</b>							
<b>Pozytywny w trakcie leczenia</b>	0/6 (0)	1/5 (20)	4/5 (80)	3/6 (50)	4,00 [0,27; 60,32]	0,30 [-0,23; 0,80]	bd
<b>Negatywny w trakcie leczenia</b>	6/6 (100)	4/5 (80)	1/5 (20)	3/6 (50)	0,25 [0,02; 3,77]	-0,30 [-0,83; 0,23]	bd

OKRES OBSERWACJI: 25 tyg.

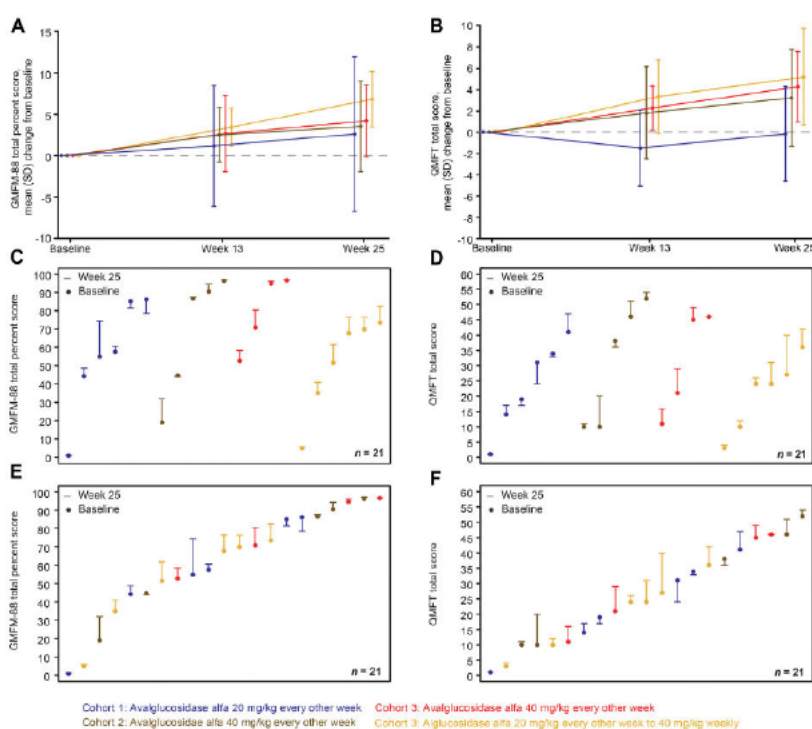
Tabela 38.

Obecność ptoza u pacjentów kontynuujących leczenie awalglukozydazą alfa oraz u których doszło do zmiany leczenia (switch) z alglukozydazą alfa na awalglukozydazę w fazie przedłużonej badania mini-COMET (publikacja Kishnani 2022)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AVAL (C1-C3) > AVAL	ALGL > AVAL
		n/N (%)	n/N (%)
Obuoczna ptoza	97	0/16 (0%)	1/6 (17%)
Jednoczna ptoza	97	4/16 (25%)	1/6 (17%)

Wykres 19.

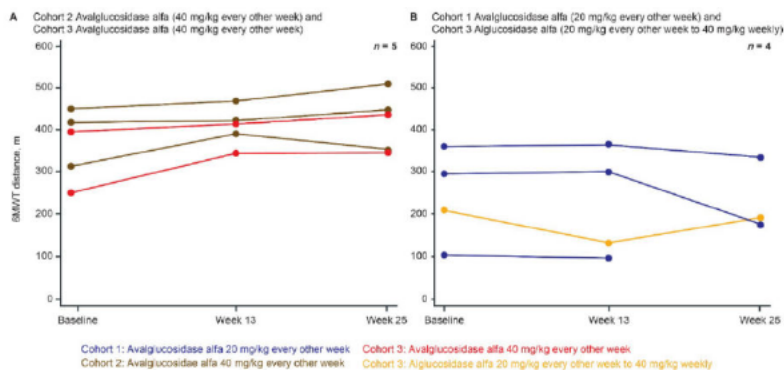
Zmiany w zakresie sprawności motorycznej na podstawie narzędzi QMFT i GMFM-88u pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa i alglukozydazą alfa w badaniu mini-COMET



A) Wynik ogólny GMFM-88; B) Wynik ogólny QMFT; C) Indywidualne wyniki GMFM-88 pacjentów; D) Indywidualne wyniki QMFT pacjentów

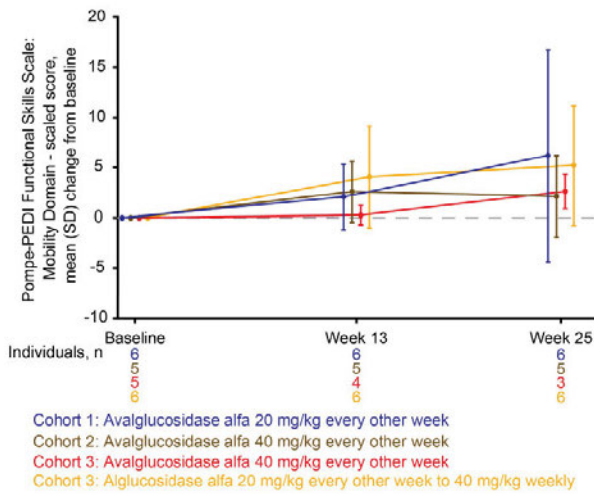
Wykres 20.

Sprawność motoryczna w teście 6MWT u indywidualnych pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat leczonych awalglukozydazą alfa i alglukozydazą alfa w badaniu mini-COMET



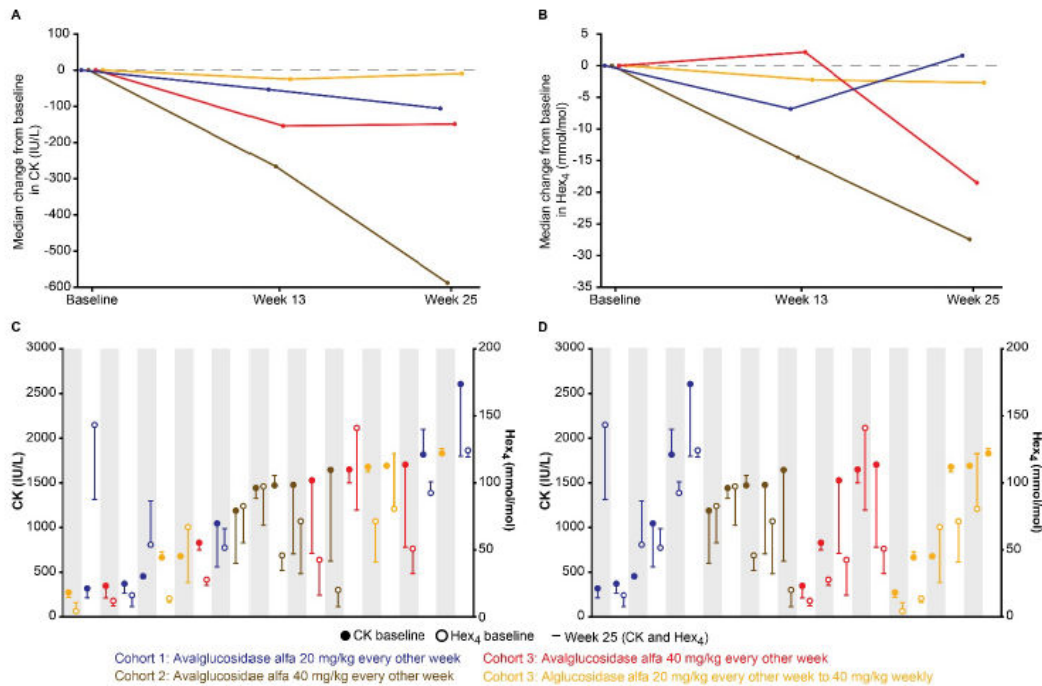
**Wykres 21.**

**Zmiana wyniku Pompe-PEDI u pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa i alglukozydazą alfa w badaniu mini-COMET**



**Wykres 22.**

**Wyniki zmiany parametrów laboratoryjnych u pacjentów leczonych awalglukozydazą alfa i alglukozydazą alfa w badaniu mini-COMET**



A) wynik dla kinazy kreatynowej; B) wynik dla HEX4, C) wyniki u indywidualnych pacjentów dla kinazy kreatynowej; D) wyniki u indywidualnych pacjentów dla HEX4



## EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA: NOWE BADANIE SAPUPPO 2022

W abstrakcie Sapuppo 2022 przedstawiono dane dotyczące leczenia awalglukozydazą alfa u 4 pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego (IOPD) z 4 włoskich ośrodków (Katania, Florencja, Monza i Padwa). Badaniem objęto 3 kobiety i 1 mężczyznę w wieku 6–17 lat (średnia: 12,24 lat). Średni wiek w momencie diagnozy wynosił 4,5 mies. Wszyscy byli uprzednio byli leczeni alglukozydazą alfa, początkowo w dawce 20 mg/kg m.c. co 2 tyg., a następnie 40 mg/kg m.c. co tydz. Średni czas terapii alglukozydazą alfa wynosił 11,5 roku.

Terapia awalglukozydazą alfa trwała średnio 9 miesięcy, w 2 przypadkach zastosowano początkową dawkę 20 mg/kg co 2 tyg., a po ok. 2 mies. dawkę zwiększono do 40 mg/kg co 2 tyg. Z kolei u pozostałych 2 pacjentów dawkę 40 mg/kg co 2 tyg. stosowano od początku. U wszystkich pacjentów zaobserwowano znaczącą redukcję poziomu fosfokinazy kreatynowej (średnio o 47%), aminotransferazy asparaginowej (48%) i alaninowej (46%) oraz dehydrogenazy mleczanowej (32%) oraz kardiomiopatii przerostowej. Dwóch pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi (średnia 1:6400), ale nie wystąpiły u nich żadne działania niepożądane.

**Powyższe wyniki z badania obserwacyjnego nie zmieniają wnioskowania z analizy klinicznej.**