

Produkt leczniczy Cerdelga  
(eliglustat) w długotrwałym leczeniu  
dorosłych pacjentów z chorobą  
Gauchera typu 1 ze słabym, średnim  
lub szybkim metabolizmem  
z udziałem izoenzymu CYP2D6 –  
analiza efektywności klinicznej

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, kwiecień 2018

## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	5
Indeks skrótów.....	7
Streszczenie .....	9
1. Metodyka .....	18
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej .....	18
1.2. Pytanie kliniczne .....	19
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	19
1.4. Metody identyfikacji badań .....	22
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	22
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	22
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	24
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	24
1.6. Ocena jakości danych .....	25
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	25
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	26
1.7. Analiza ilościowa.....	26
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	26
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	27
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych .....	27
1.8. Metaanaliza statystyczna .....	27
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy .....	27
1.8.2. Analiza heterogeniczności .....	28
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu .....	28
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	29
2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	30
3. Analiza efektywności klinicznej eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – populacja pacjentów leczonych wcześniej .....	35
3.1. Porównanie eliglustat vs imigluceraza .....	35
3.1.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna .....	36
3.1.2. Skuteczność kliniczna .....	36
3.1.3. Bezpieczeństwo .....	42
3.2. Porównanie eliglustat vs welagluceraza .....	48
3.3. Porównanie eliglustat vs placebo – dane dodatkowe.....	48
4. Analiza efektywności klinicznej eliglustatu w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – populacja pacjentów wcześniej nieleczonych .....	49
4.1. Porównanie eliglustat vs imigluceraza .....	49
4.1.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna .....	50
4.1.2. Skuteczność kliniczna .....	51
4.1.3. Bezpieczeństwo .....	52
4.2. Porównanie eliglustat vs welagluceraza .....	52
4.2.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna .....	53



4.2.2.	<b>Skuteczność kliniczna</b> .....	54
4.2.3.	<b>Bezpieczeństwo</b> .....	55
4.3.	<b>Porównanie eliglustat vs placebo – dane dodatkowe</b> .....	56
4.3.1.	<b>Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna</b> .....	57
4.3.2.	<b>Skuteczność kliniczna</b> .....	57
4.3.3.	<b>Bezpieczeństwo</b> .....	59
5.	<b>Analiza efektywności praktycznej eliglustatu w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1</b> .....	63
6.	<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b> .....	64
6.1.	<b>Cel</b> .....	64
6.2.	<b>Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny</b> .....	64
6.3.	<b>Ocena bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Cerdelga</b> .....	64
6.4.	<b>Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa</b> ..	69
6.5.	<b>Ocena profilu bezpieczeństwa w oparciu o dane z badania <i>Lukina 2017</i>, fazy <i>extension</i> dla <i>ENCORE</i> i <i>ENGAGE</i> oraz badania <i>EDGE</i></b> .....	73
7.	<b>Wnioski</b> .....	85
7.1.	<b>Wnioski z analizy efektywności klinicznej</b> .....	85
7.2.	<b>Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa</b> .....	90
8.	<b>Ograniczenia</b> .....	92
9.	<b>Dyskusja</b> .....	94
9.1.	<b>Wyszukiwanie</b> .....	94
9.2.	<b>Wybór komparatora</b> .....	96
9.3.	<b>Wiarygodność zewnętrzna</b> .....	96
9.4.	<b>Wiarygodność wewnętrzna</b> .....	98
9.5.	<b>Dyskusja z opublikowanymi przeglądami</b> .....	98
9.6.	<b>Dodatkowa analiza skuteczności – długoterminowe dane z badania <i>Lukina 2017</i>, faza <i>extension</i> z badania <i>ENCORE</i> i <i>ENGAGE</i> oraz dane z badania <i>EDGE</i></b> .....	100
10.	<b>Załączniki</b> .....	115
10.1.	<b>Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - eliglustat</b> .....	115
10.2.	<b>Strategia wyszukiwania badań pierwotnych – welagluceraza alfa</b> .....	118
10.3.	<b>Strategia wyszukiwania badań pierwotnych – imigluceraza</b> .....	122
10.4.	<b>Charakterystyka badań klinicznych</b> .....	125
10.5.	<b>Wyszukiwanie badań nieopublikowanych</b> .....	155
10.6.	<b>Diagram wyszukiwania publikacji – eliglustat</b> .....	159
10.7.	<b>Diagram wyszukiwania publikacji – welagluceraza alfa</b> .....	160
10.8.	<b>Diagram wyszukiwania publikacji – imigluceraza</b> .....	161
10.9.	<b>Porównanie pośrednie: ELI vs MIG</b> .....	162
10.9.1.	<b>Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych - miglustat</b> .....	162
10.9.2.	<b>Wyszukiwanie badań nieopublikowanych - miglustat</b> .....	162
10.9.3.	<b>Porównanie eliglustat vs miglustat – populacja pacjentów leczonych wcześniej: wyniki</b> .....	162
10.9.4.	<b>Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna</b> .....	166
10.9.5.	<b>Skuteczność kliniczna</b> .....	168
10.9.6.	<b>Bezpieczeństwo</b> .....	169
10.9.7.	<b>Analiza pośrednia ELI vs MIG</b> .....	170
10.9.8.	<b>Porównanie eliglustat vs miglustat – populacja pacjentów nieleczonych wcześniej</b> .....	170
10.9.9.	<b>Strategia wyszukiwania badań pierwotnych - miglustat</b> .....	171

<b>10.9.10. Ocena wiarygodności badania Elstein 2007 .....</b>	<b>174</b>
<b>10.10. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy .....</b>	<b>176</b>
<b>10.11. Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>183</b>
<b>10.11.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2) .....</b>	<b>183</b>
<b>10.11.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2) .....</b>	<b>184</b>
<b>10.11.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2) .....</b>	<b>185</b>
<b>10.11.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2) .....</b>	<b>186</b>
<b>10.11.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) .....</b>	<b>186</b>
<b>10.11.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) .....</b>	<b>187</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>188</b>
<b>12. Spis tabel .....</b>	<b>199</b>
<b>13. Spis Wykresów .....</b>	<b>201</b>



**KONFLIKT INTERESÓW**

Raport został sfinansowany przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

---

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AMSTAR</b>	Skala oceny przeglądów systematycznych (ang. Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie (łac. bis in die)
<b>BMB</b>	Obciążenie szpiku kostnego komórkami Gauchera (ang. bone marrow burden)
<b>BMD</b>	Gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density)
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
<b>CCL18</b>	C-C motif chemokine ligand 18
<b>CCT</b>	Badanie kliniczne bez randomizacji (ang. controlled clinical trial)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CYP2D6</b>	Cytochrom P450 2D6 (ang. cytochrome P450 2D6)
<b>CYP3A</b>	Cytochrom P450 3A (ang. cytochrome P450 3A)
<b>EKG</b>	Elektrokardiografia
<b>ELI</b>	Eliglustat
<b>EM</b>	Pacjenci z szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (ang. extensive metaboliser)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ERT / ETZ</b>	Enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. The Food and Drug Administration)
<b>GD</b>	Choroba Gauchera (ang. Gaucher disease)
<b>GD1</b>	Choroba Gauchera typu 1 (ang. Gaucher disease type 1)
<b>GL-1</b>	Glukozyloceramid-1
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. human immunodeficiency virus)
<b>IM</b>	Pacjenci ze średnim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (ang. intermediate metaboliser)
<b>IMI</b>	Imigluceraza
<b>ITT</b>	Populacja zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat)
<b>LS mean</b>	Średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least square)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. mean differences)
<b>MN</b>	Wielokrotność normy (ang. multiple of normal)
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. number needed to harm)

<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>P450</b>	Cytochrom P450 (ang. cytochrome P450)
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study)
<b>PK/PD</b>	Modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (ang. pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling)
<b>PM</b>	Pacjenci ze słabym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (ang. poor metaboliser)
<b>PL</b>	placebo
<b>PP</b>	Populacja zgodna z protokołem badania (ang. per protocol)
<b>QD</b>	Jeden raz dziennie (łac. quaque die)
<b>RCT</b>	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. randomized clinical trial)
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. The Short Form (36) Health Survey)
<b>SRT</b>	Terapia redukcji substratowej (ang. substrate reduction therapy)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VEL</b>	Welagluceraza alfa
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) z imiglucerazą oraz welaglucerażą alfa w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w ramach wskazania rejestracyjnego. Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

### Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć ponadto na uwadze, iż populację docelową stanowi choroba rzadka, a ilość dowodów w takich przypadkach jest ograniczona.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

W kluczowych kwestiach dotyczących wyboru podejścia do analizy, wynikającego ze specyfiki uwzględnionego obszaru terapeutycznego, [REDACTED]

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (podtyp II A), w której porównano efektywność kliniczną stosowania eliglustatu z enzymatyczną terapią zastępczą w postaci imiglucerazy, tj. *ENCORE (Cox 2015, Pleat 2016)*, w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniejszym leczeniem.

Nie zidentyfikowano prób klinicznych, których celem była bezpośrednia ocena efektywności klinicznej stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerażą alfa w populacji pacjentów objętych uprzednio leczeniem choroby Gauchera typu 1. W ramach przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania dla welagluceraży alfa w celu odnalezienia badań kwalifikujących się do włączenia do analizy pośredniej dla porównania z eliglustatem przez wspólną grupę referencyjną w postaci imigluceraży, nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność leczenia choroby Gauchera typu 1 dla porównania VEL vs IMI. Nie istnieje zatem możliwość, dla ocenianej populacji pacjentów, przeprowadzenia porównania pośredniego eliglustat vs welagluceraża alfa.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych z zakresu efektywności stosowania eliglustatu w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu, nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących eliglustat vs imiglucerażę oraz eliglustat vs welaglucerażę alfa. Dodatkowe wyszukiwanie przeprowadzone dla komparatorów nie wykazało badań porównawczych (z odpowiednią grupą referencyjną), a tym samym brak jest możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej: ELI vs IMI oraz ELI vs VEL w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 wcześniej nieleczonych. Jedynym dostępnym randomizowanym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano wcześniej

nieleczonych pacjentów, w którym podawano eliglustat, była randomizowana kontrolowana placebo próba kliniczna ENGAGE. Mimo iż placebo nie stanowi adekwatnego komparatora dla terapii redukcji substratu, autorzy niniejszej analizy, mając na uwadze fakt, iż choroba Gauchera typu 1 jest chorobą rzadką podjęli decyzję o uwzględnieniu wyników tego badania w celu poszerzenia danych o dowody naukowe z tego zakresu.

Dla interwencji opcjonalnych w omawianej populacji pacjentów (*treatment naive patients*), odnaleziono natomiast dwie randomizowane próby kliniczne oceniające efektywność leczenia: imiglucerazy vs welagluceraza alfa (*Ben Turkia 2013*) oraz porównanie dawek VEL (*Gonzalez 2013*). W związku z powyższym, słusznym podejściem, zdaniem autorów niniejszego opracowania, jest zestawienie danych dotyczących populacji pacjentów niepoddanych wcześniejszemu leczeniu, dla ramion: 1) eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją ENGAGE (*Mistry 2015*) oraz imiglucerazy: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013* – dla porównania ELI vs IMI; 2) eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją ENGAGE (*Mistry 2015*) oraz welaglucerazy alfa: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013* i dane z badania porównującego dawki leku (*Gonzalez 2013*) - porównanie ELI vs VEL.

Należy dodać, iż w przypadku welaglucerazy alfa systematyczny przegląd doniesień naukowych przeprowadzony został dla przedziału czasowego od 2013 r. w oparciu o przeszukiwanie baz informacji medycznych, tj. Pubmed, Cochrane oraz Embase. Ma to związek z odnalezieniem opracowania zawierającego systematyczny przegląd badań dla VEL z zakresu analizowanego problemu zdrowotnego, a mianowicie: *Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu 1 preparatem welagluceraza alfa – Analiza weryfikacyjna (Nr: AOTM-RK-4351-9/2013)*.

Nie odnaleziono badań z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia dowodów naukowych, oparte o schemat PICO, dla porównania eliglustatu z adekwatnymi komparatorami. Zidentyfikowano natomiast abstrakt konferencyjny *Hou 2017*, w którym przedstawiono postmarketingowe dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, tj. *Lukina 2017* (jednoramienne), faza *extension* badania *ENCORE* (wszyscy pacjenci otrzymywali eliglustat) oraz próba kliniczna z randomizacją *EDGE* (mieszana populacja), w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji pacjentów, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta oraz raportowanych długookresowo zdarzeń niepożądanych lub AEs generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

Dodatkowo analizę skuteczności ocenianej interwencji poszerzono o dane z trzech badań nieuwzględnionych w analizie głównej niniejszego przeglądu, tj. *Lukina 2017* (dostępne w postaci abstraktu, typ badania - jednoramienne), faza *extension* badania *ENCORE* oraz *EDGE*. Wyniki wraz z interpretacją zamieszczono w rozdziale: Dodatkowa analiza skuteczności – długoterminowe dane z badania *Lukina 2017*, faza *extension* z badania *ENCORE* i *ENGAGE* oraz dane z badania *EDGE*.

Dla określonego przedziału czasowego po 2013 r. odnaleziono 4 przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) terapii z użyciem eliglustatu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1: *Scott 2015*, *van Rossum 2016*, *Shemesh 2015* oraz *Smid 2014*. Spełniały one kryteria włączenia do analizy i potwierdzają wyniki oraz wnioskowanie zaczerpnięte z badań pierwotnych zakwalifikowanych do niniejszego opracowania.

## Analiza efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Cerdelga® (substancja czynna: eliglustat) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Analiza obejmuje porównania ELI z dwoma refundowanymi substancjami z grupy ETZ stosowanymi w ramach programów lekowych, tj. imiglucerazą oraz welaglucerazą alfa (opis dawkowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego oraz w tabelach zawierających szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania) w ww. wskazaniu.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej eliglustatu w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 uwzględniono

dostępne okresy obserwacji zaprezentowane w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej, ocenianymi w ramach niniejszej analizy były: odsetek pacjentów spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria), zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, ocena parametrów kostnych (zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*); zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa); zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa) oraz ocena jakości życia wg kwestionariuszy: Krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory - BPI), Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (Physical component scale), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (Mental component scale), Skala ciężkości choroby Gauchera (Gaucher Disease Severity Score - DS3).

Wpływ podawania eliglustatu na profil bezpieczeństwa w porównaniu do uwzględnionych interwencji alternatywnych we wnioskowanej populacji pacjentów analizowano na podstawie następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony, zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na poszczególne AEs, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z terapią oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem.

### **Skuteczność kliniczna**

#### *Populacja pacjentów wcześniej leczonych*

Analiza wyników zaczerpniętych z badania o wysokiej wiarygodności (*ENCORE*) wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą, w uwzględnionych punktach końcowych w analizowanym okresie obserwacji, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 (populacja pacjentów leczonych wcześniej), tj.: 1) odsetek pacjentów spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria); 2) zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 3) zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 4) zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 6 miesięcy obserwacji); 5) zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 6) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; 7) zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, *bone mineral density*); 8) zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy); 9) zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy); 10) zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD); 11) zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa); 12) zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa); 13) ocena jakości życia: Krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory - BPI), Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (*Physical component scale*), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (*Mental component scale*), Skala ciężkości choroby Gauchera (Gaucher Disease Severity Score - DS3).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania ELI vs IMI), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktu końcowego: zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 12 miesiącach). Zarówno autorzy publikacji *Cox 2015*, jak i eksperci medyczni biorący udział w ankiecie przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy orzekli o braku istotności klinicznej różnicy zmian ww. parametru pomiędzy grupami.

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z badania z randomizacją (*ENCORE*) stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (ELI vs IMI), w uwzględnionych punktach końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniejszym leczeniem welaglucerażą alfa. Efekty stosowania eliglustatu w analizowanej subpopulacji pacjentów są zatem porównywalne do skuteczności leczenia imiglucerażą.

Podsumowując, skuteczność leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (populacja pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu), jest porównywalna (niegorsza) od postępowania opartego o ETZ w postaci imigluceraży.



### Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej

Analiza, w ramach której zestawiono wyniki zdrowotne oceniające skuteczność leczenia eliglustatem w porównaniu z imiglucerazą u osób z chorobą Gauchera typu 1, które nie były objęte wcześniejszą terapią, zaczerpnięte z badań *ENGAGE* (dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* (dla ramienia IMI), wykazała, iż obie substancje mają korzystny wpływ na poprawę ocenianych parametrów. Zarówno eliglustat, jak i imigluceraza prowadzą do podwyższenia poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych. Różnice pomiędzy grupami mogą wynikać z kilku przyczyn, takich jak: sposób przedstawienia wyników, odmienne wartości wyjściowe w obu grupach pochodzących z dwóch różnych badań (niższa wartość początkowa, przed rozpoczęciem badania może predysponować do uzyskania większej bezwzględnej poprawy ocenianego parametru). W ocenie punktu końcowego: zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych również odnotowano poprawę w grupach eliglustatu i imiglucerazy.

Analiza porównawcza oparta o zestawienie wyników oceniających skuteczność leczenia eliglustatem (dane z badania *ENGAGE*) w porównaniu z welaglucerażą alfa (dane z badań *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*) u osób z chorobą Gauchera typu 1, którzy niepoddani byli terapii przed rozpoczęciem udziału w eksperymencie, wykazała korzystny wpływ obu substancji na poprawę wszystkich ocenianych parametrów. Mając na uwadze różnice w sposobie przedstawienia wyników, odmienne wartości wyjściowe punktów końcowych oraz różny okres obserwacji do interpretacji takiego zestawienia należy podchodzić z ostrożnością.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eliglustatu w porównaniu z placebo, w 9-miesięcznym okresie obserwacji, w leczeniu choroby Gauchera typu 1, oparte o wyniki analizy danych pochodzących z badania z randomizacją (*ENGAGE*), raportowano w następujących punktach końcowych: 1) procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych; 2) całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych; 3) procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych; 4) procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; 5) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść placebo (dla porównania ELI vs PL), w analizowanej populacji pacjentów.

Analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą (ELI) a placebo w przypadku następujących punktów końcowych: 1) procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD); 2) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy); 3) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy); 4) procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD); 5) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa); 6) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa).

### Bezpieczeństwo

#### Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) na korzyść komparatora, w 12-miesięcznym okresie obserwacji (badanie *ENCORE*), wystąpiły w przypadku następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent AEs*), poważne zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (definiowane jako możliwe, prawdopodobnie lub rzeczywiście związane z leczeniem), astenia, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, nudności oraz ból brzucha. [REDACTED]

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych), zgony (które nie wystąpiły w obu grupach), ból stawów, ból pleców, ból kości, wzrost stężenia CPK, zaparcia, sińce, kaszel, biegunka, dyspepsja, krwawienie z nosa, choroba refluksowa przełyku, hepatomegalia, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból kończyn, palpacja serca, wysypka, zapalenie zatok przynosowych, ból zęba, infekcja dróg moczowych, infekcja górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zapalenie żołądka i jelit.

Dodatkowymi informacjami, które raportowano, były dane o tym, iż najczęściej notowanymi AEs związanymi z leczeniem ELI były wg autorów badania *ENCORE*: biegunka (5%), ból stawów (5%), zmęczenie (4%) oraz ból głowy (4%). Brak danych dla ramienia imiglucerazy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) w uwzględnionych punktach końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (utrata pacjentów ogółem i z powodu AEs, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia – *treatment emergent AEs*, poważne zdarzenia niepożądane ogółem oraz zgony), w subpopulacji pacjentów z typem 1 choroby Gauchera, leczonych wcześniej welaglucerazą alfa. Bezpieczeństwo stosowania eliglustatu w analizowanej subpopulacji pacjentów jest zatem porównywalne do tolerancji leczenia imiglucerażą.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa eliglustatu i imiglucerazy należy uznać za zbliżony. Różnice pomiędzy porównywanymi substancjami w zakresie kilku parametrów bezpieczeństwa, nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

#### *Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej*

Wnioskowanie oparte o zestawienie danych dla poszczególnych ramion (ELI z badania *ENGAGE* oraz IMI z *Ben Turkia 2013*), pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być obciążone wysokim ryzykiem błędu.

Niemniej jednak należy podkreślić, iż profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą we wnioskowanym wskazaniu jest zbliżony. W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, którym podawano ELI nie został wycofany z badania. Natomiast odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był co prawda wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów, którym podawano imiglucerażę, należy jednak pamiętać, że nie są to zdarzenia niepożądane, mające kluczowe znaczenie dla oceny tolerancji na podany lek, bowiem nie sprecyzowano ich jako związane z zastosowaną terapią. Warto zauważyć, iż w badaniu *ENGAGE*, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, jak również w ramieniu placebo odnotowano wysoki odsetek AEs (70%), sugerujący gorszy stan kliniczny chorych zakwalifikowanych do tej próby.

Profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu (dane z badania *ENGAGE*) w porównaniu z welaglucerażą alfa (dane z badań *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*) w analizowanym wskazaniu jest bardzo podobny. W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, którym podawano ELI lub VEL (badanie *Gonzalez 2013*) nie został utracony z badania. Odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów, którym podawano welaglucerażę alfa, należy jednak pamiętać, że nie są to zdarzenia niepożądane określone jako związane z zastosowaną terapią. Co więcej, warto podkreślić, jak zauważono powyżej, iż w badaniu *ENGAGE*, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, wysoki odsetek AEs odnotowano także w ramieniu placebo.

Na podstawie przeprowadzonej analizy (w oparciu o wyniki badania *ENGAGE*) wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs PL) na korzyść interwencji ocenianej, w 9-miesięcznym okresie obserwacji. W obu porównywanych grupach nie odnotowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, nie utracono również pacjentów z badania. W grupie eliglustatu w sposób statystycznie istotny częściej odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego: w postaci bólu stawów.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych) – jak wspomniano wyżej nie wystąpiły w obu grupach, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent AEs*), zgony (które nie wystąpiły w obu grupach), poważne zdarzenia niepożądane (również nie raportowano), zdarzenia niepożądane związane z terapią, biegunka, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, migrena, nudności, wymioty, gorączka, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie nosogardzieli, niedrożność nosa, przeziębienie, grypa, infekcja górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, sińce, kaszel, wzdęcie żołądka (bębniaca), ból brzucha oraz świąd. Mając na uwadze, iż eliglustat porównano z placebo, należy stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest bardzo dobry.

Interpretując powyższe wyniki należy pamiętać, iż ocena parametrów z zakresu analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* dotyczyła mieszanej populacji pacjentów (~25% stanowiły osoby <17 rż.). Warto również podkreślić, że badania takie, mimo słabych stron, zostały uwzględnione w niniejszej analizie w celu poszerzenia zakresu przedstawionych dowodów naukowych, których ilość (a w szczególności tych o wysokiej wiarygodności – badania z randomizacją) w przypadku chorób rzadkich jest bardzo ograniczona, co wynika nie tylko z niewielkiej populacji całkowitej,

ale i aspektów etycznych wpływających pośrednio na kształt, metodologię oraz dobór pacjentów do dostępnych opcji terapeutycznych.

Porównanie efektywności podawania eliglustatu oraz imiglucerazy lub welaglucerazy alfa w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu wykazało identyczny kierunek zmian (poprawa w obu ramionach względem wartości wyjściowych) oraz zbliżone wartości, mając na uwadze heterogeniczność porównywanych badań (odmienne wartości początkowe, różne okresy obserwacji, brak tożsamego sposobu prezentacji wyników). Profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą oraz welaglucerażą alfa stosowanych wśród pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, niepoddanych wcześniejszemu leczeniu jest bardzo zbliżony.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności uwzględniono wyniki jednoramiennego badania *Lukina 2017* z 8-letnim okresem leczenia i obserwacji, 4-letniej fazy *extension* dla badania *ENCORE* (Cox 2017), 4,5 letniej fazy *extension* dla badania *ENGAGE* (Mistry 2017) oraz randomizowanego badania *EDGE* (porównanie dawek eliglustatu stosowanego w populacji mieszanej).

W trakcie 8 lat podawania eliglustatu pacjentom z chorobą Gauchera typu 1 w próbie klinicznej *Lukina 2017* wykazano: wzrost poziomu hemoglobiny, wzrost liczby płytek krwi, zmniejszenie objętości wątroby i śledziony względem wartości wyjściowych. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie osiągnęli  $\geq 3$  z 4 długoterminowych celów terapeutycznych w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Odnotowano również spadek stężenia biomarkerów oraz wzrost gęstości mineralnej kości. Analiza wszystkich kwestionariuszy oceny jakości życia pacjentów z chorobą Gauchera leczonych eliglustatem wykazała poprawę w czasie trwania badania.

Dane zaczerpnięte z publikacji Cox 2017 dotyczącej wyników fazy *extension* badania *ENCORE* wykazały statystycznie istotną poprawę względem wartości wyjściowych w przypadku kluczowych parametrów oceny skuteczności leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 w 4-letnim okresie obserwacji, tj. zmiany objętości śledziony względem wartości wyjściowych, zmiany objętości wątroby względem wartości wyjściowych oraz zmiany Z-score dla gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego. Ponadto poprawę raportowano także w przypadku punktów końcowych takich jak: zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych oraz zmiana Z-score dla BMD kości udowej. Średnie wartości liczby punktów uzyskanych w kwestionariuszach oceny jakości życia i nasilenia choroby Gauchera utrzymywały się na podobnym poziomie w czasie trwania badania. Zdecydowana większość pacjentów (91-100%) w 4-letnim okresie obserwacji spełniały kryteria stabilności choroby biorąc pod uwagę zarówno wszystkie analizowane kryteria łącznie jak i każde z nich oddzielnie. Warto także podkreślić, iż u 90% pacjentów zanotowano bardzo wysoki współczynnik *compliance* (przyjęcie  $\geq 90\%$  zapisanych tabletek) co świadczy o wygodzie stosowania eliglustatu (forma doustna), braku uciążliwości takiej formy terapii oraz zadowoleniu pacjentów z leczenia.

W trakcie długoterminowego podawania eliglustatu pacjentom z chorobą Gauchera typu 1 w próbie klinicznej *ENGAGE* wykazano względem wartości wyjściowych: wzrost poziomu hemoglobiny, wzrost liczby płytek krwi, zmniejszenie objętości wątroby i zmniejszenie objętości śledziony. Większość pacjentów, którzy ukończyli badanie osiągnęli wszystkie 4 cele terapeutyczne (w zakresie obniżenia objętości śledziony i wątroby oraz podwyższenia poziomu hemoglobiny i płytek krwi) w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Odnotowano również spadek stężenia biomarkerów oraz wzrost gęstości mineralnej kości.

W populacji mieszanej, tj. pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący ETZ, stosujących w ramach badania *EDGE* eliglustat (w schemacie dawkowania QD lub BID) w rocznym okresie obserwacji (faza z randomizacją) u ponad 80% pacjentów osiągnięto cel terapeutyczny w postaci uzyskania stabilności choroby. Cel terapeutyczny w przypadku poszczególnych parametrów, tj. zmiany poziomu hemoglobiny we krwi, zmiany poziomu płytek krwi, objętości śledziony oraz objętości wątroby względem wartości wyjściowych utrzymano podczas ponad trzyletniego okresu zaliczanego do fazy LTTP badania *EDGE*. Poprawę względem wartości wyjściowych stwierdzono również w przypadku oceny następujących punktów końcowych: zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, zmiana poziomu chitotriozydazy (brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami). Wyniki oceny parametrów kostnych utrzymywały się na zbliżonym poziomie w trakcie leczenia eliglustatem (niezależnie od schematu dawkowania). W trakcie fazy randomizacji badania *EDGE* u większości (~80%) pacjentów nie odnotowano bólu kości, u zdecydowanej większości pozostałych osób ból miał charakter bardzo łagodny, łagodny lub umiarkowany.



## Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji, w których zamieszczono wyniki badań oceniających efektywność praktyczną eliglustatu (dane porównawcze) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Odnaleziono natomiast abstrakt konferencyjny *Hou 2017*, w którym przedstawiono postmarketingowe dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych raportowanych (w ramach *Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports, PBRERs*) podczas 2-letniego okresu po wprowadzeniu stosowanego doustnie eliglustatu do obrotu miała charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej notowanymi AEs były: nudności, zmęczenie, niestrawność, zaparcia, choroba refluksowa przełyku oraz zawroty głowy. Uzyskane wyniki wskazują na spójność charakterystyki zdarzeń niepożądanych z danymi klinicznymi oraz informacjami na etykiecie produktu leczniczego Cerdelga. Powyższy raport wskazuje brak nowych AEs, które mogłyby wystąpić w praktyce podczas stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

## Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest eliglustat (produkt leczniczy Cerdelga®) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym i cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa. Ocena ta bierze pod uwagę specyfikę produktu Cerdelga® oraz jego wnioskowane stosowanie, będące, w przypadku niepodjęcia leczenia, chorobą rzadką o złym rokowaniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cerdelga® do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  pacjentów) raportowanych w trakcie stosowania ocenianej interwencji należą: bóle i zawroty głowy, zmęczenie, kołatanie serca, artralgia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (niestrawność, ból w nadbrzuszu, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha, zapalenie żołądka).

Na stronach *European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów ani informacji na temat zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianym produktem (Cerdelga®) lub jego składnikiem aktywnym.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

W celu identyfikacji wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Cerdelga, przeszukano także stronę internetową producenta leku – firmy Sanofi. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano materiał edukacyjny dla fachowego personelu medycznego pod nazwą „Przewodnik dla lekarzy”. Przewodnik ma na celu poprawę stosowania produktu leczniczego Cerdelga poprzez sugerowanie odpowiednich działań.

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa oparto również o dane pochodzące z badań: jednoramiennego *Lukina 2017*, fazy *extension* dla *ENCORE* oraz randomizowanego badania *EDGE*.

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas ośmiu lat leczenia i obserwacji w badaniu *Lukina 2017* nie była związana z zastosowaną terapią i miała łagodny lub umiarkowany charakter. Nie odnotowano zgonów. Eliglustat był zatem dobrze tolerowany w analizowanej grupie pacjentów.

W trakcie leczenia eliglustatem w ramach badania *ENCORE* oraz fazy *extension* nie odnotowano zgonów. W przypadku znaczącej większości przypadków, utrata pacjentów z badania nie była skutkiem zdarzeń niepożądanych. 97% raportowanych AEs miało łagodny lub umiarkowany charakter. Połowę zdarzeń niepożądanych określono jako prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z zastosowanym leczeniem.

Nie stwierdzono żadnych nowych lub występujących w długim okresie obserwacji parametrów z zakresu profilu bezpieczeństwa leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas 4,5 roku leczenia i obserwacji w długoterminowej fazie badania *ENGAGE* nie była związana z zastosowaną terapią i cechowała się łagodnym lub umiarkowanym charakterem. Nie utracono pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów. Eliglustat był zatem dobrze tolerowany w analizowanej grupie pacjentów.

Z fazy z randomizacją badania *EDGE* utracono łącznie <10% pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano w całym okresie trwania tej próby klinicznej u co piątego pacjenta, a dwóch pacjentów zmarło (z przyczyn niezwiązanych z zastosowanym leczeniem). U większości chorych notowano zdarzenia niepożądane ogółem, przy czym jedynie połowę (zarówno dla fazy PAP jak i całego okresu trwania badania) traktowano jako związane z leczeniem eliglustatem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, zapalenie nosogardła oraz ból nadbrzusza, biegunka, niestrawność, nudności, zmęczenie, grypa, infekcje górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, kaszel, ból jamy ustnej i gardła.

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że eliglustat (Cerdelga®) stosowany w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, biorąc pod uwagę kontekst terapeutyczny w postaci leczonej choroby oraz dostępnych alternatywnych metod leczenia.

## Wnioski

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej eliglustatu stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, którzy stanowią populację docelową.

Analiza obejmuje porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi z grupy enzymatycznej terapii zastępczej, tj. imiglucerazą oraz welaglucerazą alfa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cerdelga® wskazaniem do jego stosowania jest długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym (PM, ang. poor metabolisers), średnim (IM, ang. intermediate metaboliser) lub szybkim (EM, ang. extensive metaboliser) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, a wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

**Eliglustat to w pełni innowacyjna, doustna forma leczenia z grupy terapii redukcji substratu (SRT) dla dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, która wskazana jest do stosowania także jako leczenie pierwszego rzutu. Stanowi pierwszą opcję terapeutyczną, która w pełni zaspokaja potrzeby pacjentów nie tylko ściśle związane z długotrwałymi efektami leczenia ale także poprawą komfortu codziennego życia, poprzez uniknięcie stresu wynikającego z potrzeby częstego pojawiania się w ośrodku zdrowia jak ma to miejsce w przypadku stosowanej w formie dożylnych infuzji enzymatycznej terapii zastępczej. ETZ, jak przewidują się, [REDAKTOWANE], będzie stopniowo zastępowana przez produkt leczniczy Cerdelga® w ramach wnioskowanego programu lekowego.**

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno kluczowe randomizowane badanie typu *head to head* bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ELI) z imiglucerażą w analizowanym wskazaniu, tj. *ENCORE*.

Dodatkowo odnaleziono kontrolowaną placebo próbę kliniczną z randomizacją *ENGAGE* oraz długookresowe jednoramienne badanie *Lukina 2017*.

W związku z nieodnalezieniem doniesień naukowych bezpośrednio porównujących eliglustat z welaglucerażą alfa oraz brakiem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ELI vs VEL oraz ELI vs IMI (w populacji osób nieleczonych wcześniej). Wykorzystano w tym celu dane pochodzące z badania *ENGAGE* (ramię eliglustatu) oraz dwóch randomizowanych prób klinicznych, a mianowicie *Ben Turkia 2013* (ramię imiglucerazy i welaglucerazy alfa) oraz *Gonzalez 2013* (ramię welagluceraza alfa).

Podsumowując wyniki niniejszej analizy, należy stwierdzić, iż **stosowanie eliglustatu w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 cechuje się porównywalną (niegorszą) w przypadku kluczowych parametrów z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa, efektywnością stosowania w stosunku do postępowania opartego o obecnie refundowaną, stanowiącą aktualną praktykę i zalecaną przez wytyczne kliniczne enzymatyczną terapię zastępczą w postaci imiglucerazy (populacja pacjentów objętych wcześniej leczeniem). Porównanie efektywności podawania eliglustatu oraz imiglucerazy lub welaglucerazy alfa (jako drugiej alternatywnej refundowanej opcji terapeutycznej) w populacji dorosłych pacjentów**

z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu, wykazało identyczny kierunek zmian (poprawa w obu ramionach względem wartości wyjściowych) oraz zbliżone wartości ocenianych parametrów. W związku z faktem, iż w przypadku choroby Gauchera typu 1, której leczenie wymaga holistycznego podejścia uwzględniającego zarówno zmaganie się z istotą samej choroby jak i jej możliwymi długofalowymi powikłaniami, **większość działań prowadzonych w ramach standardowego algorytmu postępowania koncentruje się na zapewnieniu pacjentom istotnej poprawy kluczowych parametrów bezpośrednio rzutujących na stan kliniczny chorego, ale także jakości jego życia.**

Profil bezpieczeństwa eliglustatu podawanego u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 w porównaniu z imiglucerazą oraz welaglucerażą alfa należy uznać za zbliżony. Różnice pomiędzy porównywanymi substancjami w zakresie kilku parametrów bezpieczeństwa, nie mają istotnego znaczenia klinicznego. Niezwykle ważne są również długookresowe wyniki potwierdzające, **iż eliglustat jest dobrze tolerowany nawet podczas wieloletniego stosowania**, co potwierdzone zostało zarówno wynikami badań klinicznych jak i typu *real-world data* (efektywność praktyczna).

Obecnie refundowane (dostępne w ramach programów lekowych) opcje terapeutyczne, tj. imigluceraza oraz welagluceraza alfa, wpływają na poprawę części specyficznych parametrów oceny skuteczności leczenia choroby Gauchera, w tym jakości życia i związanym z nią samopoczuciem osób objętych terapią. Warto jednak dodać, iż możliwość podawania leczenia w domu zmniejszyłaby poziom stresu związanego z podróżą do ośrodka ambulatoryjnego. **Niezaspokojona potrzeba zdrowotna w postaci braku powszechnego dostępu do terapii redukcji substratowej, tj. eliglustatu, ma niewątpliwie wpływ na przebieg całego leczenia.** Wybór właściwej, dobrze tolerowanej formy terapii prowadzi bowiem do wzrostu efektywności leczenia, a tym samym skutkuje dalszą poprawą jakości życia pacjentów, obniżonej u osób z GD1 przede wszystkim na skutek występowania przewlekłego bólu (w szczególności kostnego oraz trzewnego), ograniczenia mobilności (z powodu powikłań kostnych) oraz przewlekłego zmęczenia i problemów ze snem. Zarówno pacjenci jak i ich opiekunowie potwierdzają bowiem, iż stan chorobowy ma istotny wpływ na ich aktywność fizyczną, społeczną i zdrowie emocjonalne będące konsekwencją progresji choroby oraz obciążenia finansowego związanego z terapią. **Eliglustat podawany w formie doustnej, spełnia oczekiwania pacjentów, którzy w większości preferują taki sposób aplikacji leku, stanowiąc zarazem mniej inwazyjną opcję terapeutyczną w porównaniu do aktualnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej.** Ponadto, co warto jeszcze raz podkreślić rzadsze wizyty w ośrodku pacjentów stosujących eliglustat obniżą poziom stresu, zaoszczędzą czas oraz zmniejszą obciążenie finansowe chorego i jego rodziny. Dodatkowo pozwolą także na podtrzymanie aktywności zawodowej i społecznej pozytywnie rzutując tym samym na poprawę stanu zdrowia emocjonalnego chorego.

Produkt leczniczy Cerdelga jest nową, niezmiernie ważną dla pacjentów dotkniętych tą postępującą i nieuleczalną chorobą, opcją terapeutyczną. Jego stosowanie pozwala chorym uniknąć kontynuacji dożywotniej terapii opartej o regularne dożylnie wlewy leków z grupy ETZ, a jednocześnie prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i maksymalnego przedłużenia życia, poprzez obniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia nieodwracalnych zmian w narządach czy układzie kostnym, które to w większości przypadków stanowią czynnik najbardziej upośledzający codzienne funkcjonowanie i jakość życia.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej eliglustatu, jako leku sierocego, dzięki umożliwieniu dostępu do tej formy leczenia w ramach programu lekowego, stanowi szansę na poprawę stanu pacjentów oraz jakości ich życia, będąc zarazem zwińczeniem wieloletnich prac nad stworzeniem i rozpowszechnieniem leku, który w pełni zaspokajał będzie potrzeby osób zmagających się z tą rzadką chorobą. Wpisuje się to w ogólnie przyjęte podejście polegające na priorytetowym traktowaniu metod terapeutycznych w chorobach rzadkich i podejmowaniu kluczowych pozytywnych decyzji refundacyjnych w tym zakresie.

Podsumowując, umożliwienie dostępu do produktu leczniczego Cerdelga® w ramach programu lekowego, wpłynie, zatem pozytywnie na poprawę efektywności leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.



## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [6];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - a) (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - b) (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - c) (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - d) (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - e) (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [16].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - a) sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - b) konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - c) przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- d) systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- e) Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- f) Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- g) Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- h) Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- i) Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- j) Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- k) Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- l) Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) z imiglucerażą oraz welaglucerażą alfa w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1.**	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
<b>Interwencja</b>	Eliglustat (produkt leczniczy Cerdelga) 84 mg 2x/dobę → pacjenci ze średnim i szybkim metabolizmem 84 mg 1x/dobę → pacjenci ze słabym metabolizmem	Inna substancja czynna, znacząco różniący się schemat podawania
<b>Komparatory</b>	<u>Imigluceraza</u> : 15-60 jednostek/kg 1 raz na 2 tyg. <u>Welagluceraza alfa</u> : 60 jednostek/kg 1 raz na 2 tyg. Możliwe modyfikacje dawkowania (15-60 jednostek/kg).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, znacząco inny schemat podawania).
<b>Wyniki</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Przeżycie (np. OS, PFS);</li> <li>➤ Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria);</li> <li>➤ Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych;</li> <li>➤ Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych;</li> <li>➤ Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych;</li> <li>➤ Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych;</li> <li>➤ Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (<i>bone marrow burden</i>) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa;</li> <li>➤ Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD, <i>bone mineral density</i>);</li> <li>➤ Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa);</li> <li>➤ Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa);</li> <li>➤ Ocena jakości życia wg kwestionariuszy: Krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory - BPI), Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (Physical component scale), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (Mental component scale), Skala ciężkości choroby Gauchera (Gaucher Disease Severity Score - DS3);</li> </ul> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>➤ Zgony;</li> <li>➤ Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (<i>treatment emergent AEs</i>) oraz w podziale na poszczególne AEs;</li> <li>➤ Zdarzenia niepożądane związane z terapią;</li> <li>➤ Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.</li> </ul>	
<b>Typ badań</b>	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją lub w celu poszerzenia zakresu dostępnych dowodów naukowych). Jako dodatkowe dane zostaną uwzględnione również badania jednoramienne*</p> <p>Badania oceniające efektywność praktyczną.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Krótki okres leczenia (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z krótkim okresem leczenia)**;</li> <li>➤ Badania wtórne;</li> <li>➤ Badania przedkliniczne.</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Badania opublikowane;</li> <li>➤ Publikacja pełnotekstowa a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne;</li> <li>➤ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Badania nieopublikowane;</li> <li>➤ Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe.</li> </ul>

\*praktyka ogólnie przyjęta w przypadku chorób rzadkich, ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych w tego typu jednostkach chorobowych; \*\*populację stanowiącą jedno z kryteriów włączenia określonych schematem PICO ujęto szerzej aniżeli wnioskowane wskazanie, tak aby uniknąć sytuacji pominięcia opracowań nie doprecyzowujących typu metabolizmu; \*\*w związku z faktem, iż celem niniejszej analizy jest ocena efektów długotrwałego leczenia eliglustatem, przyjęto, iż w analizach dodatkowych, w przypadku odnalezienia dowodów naukowych pochodzących z badań trwających ponad 1 rok, krótsze okresy obserwacji nie będą uwzględniane

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- a) Analiza efektywności praktycznej – badanie typu *real-life experience* (m.in. dane z rejestrów, dane postmarketingowe);
- b) Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa wg Charakterystyki Produktu Leczniczego;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
  - opublikowane badania wykluczone z analizy głównej (nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia), w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- c) Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat) w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- a) przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- b) inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań” (łączone wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 7 sierpnia 2017r. i zaktualizowano je 5. kwietnia 2018r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy w razie potrzeby uzgadniali wspólne stanowisko (██████).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- b) serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - EMA (*European Medicine Agency*);
  - FDA (*Food and Drug Administration*);
  - URPLWMIpB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- c) rejestry badań klinicznych:
  - [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
  - [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 7 sierpnia 2017r. i zaktualizowano je 5. kwietnia 2018 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań”.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych.

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- a) wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- b) selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (██████). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia opublikowane w języku angielskim lub polskim (wytyczne HTA, a w uzasadnionych przypadkach także w innych językach).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

#### **Wyszukiwanie dla komparatorów: welaglucerazy alfa, imiglucerazy**

Dodatkowo, z zamiarem zidentyfikowania badań dla adekwatnych komparatorów (tj. imiglucerazy i welaglucerazy alfa) w celu weryfikacji możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej, w przypadku nieodnalezienia badań *head-to-head* dla porównań ELI vs IMI oraz ELI vs VEL we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie dla imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa.

Wyszukiwanie dla obu komparatorów przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną powyżej z tą różnicą, iż przeszukano 3 główne bazy informacji medycznej, tj. Medline przez PubMed, Cochrane Library oraz EMBASE, w dniu 29. sierpnia 2017r., a zaktualizowane zostało 5. kwietnia 2018r.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania dla imiglucerazy nie zastosowano żadnych ograniczeń.

W przypadku welaglucerazy alfa, w związku z odnalezieniem opracowania zawierającego systematyczny przegląd badań dla VEL z zakresu analizowanego problemu zdrowotnego, a mianowicie: *Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu 1 preparatem welagluceraza alfa – Analiza weryfikacyjna (Nr: AOTM-RK-4351-9/2013)* [31], zdecydowano o przeprowadzeniu aktualizacji tego przeglądu. Podczas projektowania strategii wyszukiwania, finalną liczbę odnalezionych rekordów zawężono do przedziału czasowego lata 2013-2018.

### **1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych**

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu*. Wyszukiwanie przeprowadzono 17. października 2017r. i zaktualizowano 5. kwietnia 2018 r.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowa kluczowe: Gaucher disease AND eliglustat oraz w celu odnalezienia badań dla komparatorów Gaucher disease AND imiglucerase, Gaucher disease AND velaglucerase.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov*, oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio: 9 (filtr na „completed”) i 3 rekordy (eliglustat), 52 i 6 rekordów (imigluceraza), 14 i 5 rekordów (welagluceraza alfa).

W rejestrze *Clinicaltrials.gov* w ramach wyszukiwania dla eliglustatu odnaleziono 4 rekordy zawierające wyniki do badań już opublikowanych, które zostały włączone do niniejszego przeglądu w oparciu o selekcję pełnych tekstów (tj. *ENGAGE*, *ENCORE*, *EDGE* oraz *Lukina 2010*), natomiast w rejestrze *Clinicaltrialsregister.eu*: 3 rekordy z opublikowanymi wynikami (*ENGAGE*, *ENCORE*, *EDGE*).

Wyszukiwanie dla komparatorów w ww. rejestrach zakończyło się odnalezieniem: 1) w *clinicaltrials.gov*: 39 badań zakończonych w tym 19 z dostępnymi wynikami – imigluceraza; 8 ukończonych, w tym 3 z wynikami – welagluceraza alfa; 2 zakończonych w tym 1 z wynikami; 2) w *clinicaltrialsregister.eu*: 1 badanie z wynikami – imigluceraza; brak rekordów z wynikami (opublikowane) – welagluceraza alfa.

Szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku: Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.

### **1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych**

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:



- a) dane jakościowe:
- kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- b) dane ilościowe:
- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku 10.11.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [6]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- a) wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- b) wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- c) wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- d) wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- e) wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- f) inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności:  $\geq 5$  punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania),  $< 3$  punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle - Ottawa Scale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych), skalę wg NICE – do oceny jakości badań jednoramiennych oraz AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [7, 8]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1)  $< 5$  punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3)  $\geq 9$  punktów – przegląd o wysokiej jakości [1].

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w załączniku 10.9.

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- a) reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- b) identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- c) prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].



Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [6, 17, 25, 26]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [6, 17]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę metaanalizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [27].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [6], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [6].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

## 1.8. Metaanaliza statystyczna

### 1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [6]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [6] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- a) heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- b) heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- c) heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I<sup>2</sup> [6]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [6]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [6].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji,

w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważać należy sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

#### 1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [6]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- a) metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- b) metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- a) jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- b) w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 7. sierpnia 2017, a zaktualizowano je 5. kwietnia 2018r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W związku ze zidentyfikowaniem i uwzględnieniem w niniejszej analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych pochodzących również z ostatnich lat odnośnie do wyników opracowań wtórnych pochodzących sprzed roku 2014 jest bezzasadne (mała liczba włączonych badań, zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania).

W związku z powyższym, poniżej zostaną przedstawione rezultaty najbardziej aktualnych analiz (pięć ostatnich lat tj. 2014 r. - 2018 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla określonego przedziału czasowego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) terapii z użyciem eliglustatu w leczeniu dorosłych pacjentów chorobą Gauchera: *Scott et al. 2015* [2], *van Rossum et al. 2016* [4], *Shemesh 2015* [1] oraz *Smid 2014* [3]. W poniższej tabeli ujęto podsumowanie tych opracowań, z uwzględnieniem metod, kryteriów doboru prób klinicznych oraz uzyskanych wyników.



Tabela 2. Zestawienie wyników przeglądów systematycznych

Przeгляд	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Scott 2015</b> <b>Podtyp badania: IA</b></p> <p><b>Ocena wg AMSTAR: 3 pkt</b> <b>(przeгляд o niskiej jakości)</b></p>	<p><b>Cel:</b> omówienie skuteczności terapeutycznej oraz tolerancji leczenia doustnym eliglustatem u osób dorosłych z chorobą Gauchera typu 1</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przeгляд systematyczny bez metaanalizy</p> <p><b>Źródła informacji:</b> MEDLINE, PubMed, EMBASE, rejestry badań klinicznych, referencje z odwołaniem literatury, dane od producentów leku</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> od 1946 roku (MEDLINE, PubMed) oraz od 1996 roku (EMBASE) [ostatnia aktualizacja wyszukiwania miała miejsce 28 sierpnia 2015r.]</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci (<math>\geq 16</math> lub <math>\geq 18</math> lat) ze zdiagnozowaną chorobą Gauchera typu 1</p> <p><b>Interwencja:</b> w badaniu II fazy - eliglustat 50 lub 100 mg dwa razy dziennie; w badaniach z randomizacją ENGAGE i ENCORE – ELI 50 lub 100 mg dwa razy dziennie do 4 tyg; ENCORE 50, 100 lub 150 mg w 8 tyg.</p> <p><b>Komparatory:</b> imigluceraza (ENCORE) oraz placebo (ENGAGE)</p> <p><b>Metodyka:</b> ENGAGE: randomizowane, typu <i>double-blind</i> (RCT); ENCORE: randomizowane, typu <i>open-label</i>; badanie II fazy: bez randomizacji (CCT)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Badanie II fazy: zmniejszenie o <math>\geq 15\%</math> objętości śledziony, wzrost stężenia hemoglobiny o 0,5 g/dL oraz wzrost liczby płytek krwi o 15%; ENGAGE i ENCORE: objętość wątroby i śledziony, poziom hemoglobiny, ilość płytek krwi, całkowity wymik BMB, BMD, T-score oraz Z-score dla kręgosłupa lędźwiowego, zawartość chitotriozydazy, GL-1, GM3, MIP 1<math>\beta</math>, ceramidów i sфингомиелин w osoczu krwi;</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 3 badania (2 RCT i 1 CCT), obejmujące łącznie 225 pacjentów</p> <p><b>Wyniki:</b> Na podstawie przeprowadzonej analizy wyników badania II fazy, stwierdza się statystycznie istotną poprawę parametrów klinicznych, brak poprawy mobilności, bólu kości oraz gęstości kości. Po 2 latach rozszerzonej fazy badania odnotowano statystycznie istotną poprawę względem wartości wyjściowych: liczba płytek krwi (o 81%), poziomu hemoglobiny (o 20%), redukcji objętości śledziony (o 24%) oraz poprawę BMD kręgosłupa lędźwiowego u 44% pacjentów. Dalsza poprawę raportowano w 4-letnim okresie obserwacji.</p> <p>Analiza badania III fazy ENGAGE wykazała poprawę w zakresie parametrów klinicznych w grupie pacjentów leczonych eliglustatem, po okresie 9 miesięcy III fazy 19 miesięcy fazy rozszerzonej: redukcja wielkości śledziony o 45% oraz wielkości wątroby o 11%, wzrost poziomu hemoglobiny o 1,02 g/dl oraz liczba płytek krwi o 58%, poprawa parametrów kości BMB -2,15, T-score +0,19 i Z-score +0,26.</p> <p>W badaniu ENCORE leczenie eliglustatem prowadziło do uzyskania podobnych efektów w porównaniu z imiglucerazą, cele terapeutyczne w populacji ITT osiągnięto u 83% pacjentów leczonych eliglustatem i 91% leczonych imiglucerażą.</p> <p>Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w drugorzędowych punktach.</p> <p><b>Wnioski:</b> dla większości analizowanych punktów końcowych terapia eliglustatem stanowiła korzystną opcję leczenia ze względu na skuteczność (poprawa parametrów klinicznych, osiągnięcie celów terapeutycznych) oraz porównywalny efekt terapeutyczny uzyskiwany przy leczeniu imiglucerażą; powołując się na poszczególne badania autorzy sugerują również potencjalnie korzystny efekt eliglustatu w kontekście bezpieczeństwa oraz tolerancji leczenia przez pacjenta. Zależą eliglustatu jest również forma doustnego podania oraz związana z tym potencjalna oszczędność w porównaniu z dożylnym ERT. Autorzy konkludują, że eliglustat może stanowić alternatywę dla leczenia ERT.</p> <p>Brak jednak badań porównujących efektywność terapii eliglustatem z ERT u chorych</p>

Przeгляд	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			nieleczonych oraz z ciężką postacią choroby Gauchera typu 1. Brak danych na temat efektywności działania eliglustatu u kobiet w ciąży i w trakcie laktacji, u osób z niewydolnością nerek lub wątroby oraz dzieci i pacjentów z chorobą Gauchera typu 3.
<b>Van Rossum 2016</b> <b>Podtyp badania: IA</b>	<b>Cel:</b> ocena skuteczności terapeutycznej oraz bezpieczeństwa leczenia doustnym eliglustatem u osób dorosłych z chorobą Gauchera typu 1	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 <b>Interwencja:</b> w badaniu II fazy: 50 lub 100 mg eliglustatu dwa razy dziennie; w randomizowanym badaniu ENCORE: 50, 100 lub 150 mg eliglustatu dwa razy dziennie <b>Komparatory:</b> imigliceraza (ENCORE)	<b>Wiązane badania:</b> badania (1 RCT i 1 CCT), obejmujące łącznie 188 pacjentów <b>Wyniki:</b> Na podstawie przeprowadzonej analizy badania II fazy 77% populacji ITT uzyskało dwa z trzech celów terapeutycznych po 1 roku leczenia. 19 z 26 pacjentów uczestniczyło w fazie rozszerzonej (4 lata), wszyscy osiągnęli cele terapeutyczne dla długoterminowej terapii enzymatycznej dla hemoglobiny i zmniejszonej objętości śledziony. 94% pacjentów osiągnęło cel w postaci zmniejszonej objętości wątroby, u 47% pacjentów wzrosła liczba płytek krwi. Odnotowano poprawę parametrów T-score oraz średniej gęstości mineralnej kości dla kręgosłupa lędźwiowego. Brak zgłaszanych przełomów kostnych i nowych zmian martwiczych kości po okresie 4 lat leczenia eliglustatem. W badaniu ENCORE eliglustat wykazuje porównywalne działanie do imiglicerazy. Więcej pacjentów (94%) w grupie leczonej imiglicerazą zgłaszało stabilność parametrów (gęstość mineralna kości, stężenie hemoglobiny, rozmiar wątroby, liczba płytek krwi) w porównaniu z grupą leczoną eliglustatem (85%). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie tego parametru.
<b>Ocena wg AMSTAR: 5 pkt</b> <b>(przeгляд o umiarkowanej jakości)+</b>	<b>Synteza wyników:</b> przeгляд systematyczny z metaanalizą <b>Źródła informacji:</b> <i>PubMed, ClinicalTrials.gov, Cochrane Review, CINAHL / IPA</i> <b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> nie wprowadzono limitu na datę	<b>Metodyka:</b> Badanie II fazy jednoramienne, typu <i>open label</i> , ENCORE randomizowane, typu <i>open-label</i> ; <b>Punkty końcowe:</b> Badanie II fazy: osiągnięcie 2 z 3 celów terapeutycznych, tj. zmniejszenie o 15% objętości śledziony i o 15% objętości wątroby, wzrost stężenia hemoglobiny o 0,5 g/dl oraz wzrost liczby płytek krwi o 15% w ciągu roku; ENCORE: osiągnięcie celów terapeutycznych: stężenie hemoglobiny nie niższe niż 15 g/L, spadek ilości płytek krwi nie większy niż 25%, objętość śledziony nie większa niż o 15%, a wątroba nie większa niż o 20 % względem wartości wyjściowych.	<b>Wnioski:</b> powołując się na poszczególne badania autorzy określają eliglustat jako lek efektywnie redukujący symptomy choroby Gauchera u pacjentów, którzy nie tolerują lub odmawiają stosowania enzymatycznej terapii zastępczej. Zwracają również uwagę na potrzebę wykonania testów genetycznych przed zastosowaniem eliglustatu, ponieważ jest on niewskazany dla pacjentów posiadających ultraszynki metabolizmu CYP2D6. Dodatkowo eliglustat wchodzi w interakcje z lekami hamującymi CYP2D6 i CYP3A4, jednak zaletą stosowania jest łagodny profil zdarzeń niepożądanych.

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Smid 2014</b></p> <p><b>Podtyp badania:</b> IA</p> <p><b>Ocena wg AMSTAR: 5 pkt</b> (przegląd o umiarkowanej jakości)</p>	<p><b>Cel:</b> Badanie fazy I: ocena tolerancji, bezpieczeństwa i farmakokinetyki eliglustatu u zdrowych ochotników. Badanie II fazy: ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki leczenia doustnym eliglustatem u osób dorosłych z chorobą Gauchera typu 1. ENCORE: ocena bezpieczeństwa zmiany leczenia z ERT na eliglustat. ENGANGE: ocena efektywności działania eliglustatu u pacjentów z GD1. EDGE: ocena bezpieczeństwa i efektywności leczenia eliglustatem u pacjentów z GD1.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><b>Źródła informacji:</b> EMBASE, PubMed, Google</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do 18 listopada 2013</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1</p> <p><b>Interwencja:</b> <u>Badanie I fazy:</u> 30 mg/kg raz dziennie – 200 mg dwa razy dziennie, optymalna dawka 50-100 mg dwa razy dziennie; <u>Badanie II fazy:</u> 50 lub 100 mg eliglustatu dwa razy dziennie; <u>Badania III fazy:</u> ENGAGE: 50-100 mg dwa razy dziennie, ENCORE: 50, 100 lub 150 mg eliglustatu dwa razy dziennie, EDGE: 50-150 mg raz lub dwa razy dziennie.</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo (ENGANGE), imigliceraza (ENCORE)</p> <p><b>Metodyka:</b> Badanie I fazy, Badanie II fazy jednoramiennie, ENCORE - randomizowane; ENGAGE - randomizowane z grupą kontrolną, EDGE – randomizowane (porównanie dawek)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Badanie II fazy: zmniejszenie o 15% objętości śledziony, wzrost stężenia hemoglobiny o 0,5 g/dl oraz wzrost liczby płytek krwi o 15% w ciągu roku; ENCORE: stabilizacja parametrów po 1 roku leczenia eliglustatem, dotyczy: objętości wątroby i śledziony, poziom hemoglobiny i liczby płytek krwi. ENGAGE: po 9 miesiącach leczenia w porównaniu z placebo zmniejszenie objętości wątroby i śledziony,</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań (3 RCT i 2 CCT)</p> <p><b>Wyniki:</b> Na podstawie przeprowadzonej analizy badania fazy I autorzy nie rekomendują stosowania eliglustatu u chorych z genotypem CYP2D6 oraz przestrzegają przed spożywaniem soku grejpfrutowego w trakcie leczenia, który może zwiększyć ryzyko wystąpienia AEs.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej analizy badania II fazy po roku cele terapeutyczne zostały osiągnięte u większości pacjentów (n = 20/26, 77% 95% CI 58 - 89). Objętość wątroby i śledziony zmniejszyła się odpowiednio o 17 i 38,5% z ciągłą tendencją spadkową. Liczba płytek krwi wzrosła o 40%. Brak zgłaszanych bone crisis, odnotowano poprawę BMD kręgosłupa lędźwiowego. Po 3 latach terapii spadek poziomu biomarkerów CCL18 i chitotriozydazy (bez całkowitej normalizacji), GM-3, glukozyluceramid (normalizacja). Eliglustat był dobrze tolerowany.</p> <p>W badaniu III fazy – ENGAGE badanie wykazało większą skuteczność leczenia eliglustatem w porównaniu z placebo, po 9 miesiącach objętość śledziony zmniejszyła się o 30% w porównaniu z placebo, liczba płytek krwi i poziom hemoglobiny wzrosły odpowiednio o 41% i 1,2 g/dl, objętość wątroby zmalała o 7%.</p> <p>Odnotowano poprawę parametru BMB szpiku kostnego. W badaniu ENCORE eliglustat wykazuje porównywalne działanie do imiglicerazy. Więcej pacjentów (94%) w grupie leczonej imiglicerazą zgłaszało stabilność parametrów w porównaniu z grupą leczoną eliglustatem (84%). Brak wyników badania EDGE.</p> <p><b>Wnioski:</b> Autorzy zwracają uwagę na to, iż nie można w pełni jednoznacznie określić czy leczenie eliglustatem jest porównywalne do leczenia ERT, ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio pacjentów uprzednio nieleczonych. Eliglustat wpływa korzystnie na stan kości jednak nie jest to potwierdzone na dużej liczbie pacjentów. Wstępne dane zbiorczej analizy bezpieczeństwa wykazują, że eliglustat jest: ogólnie dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa oraz skuteczność predestynują ten lek jako pierwszy wybór w leczeniu choroby Gauchera typu 1, będący obiecującą alternatywą dla ERT. Przewaga eliglustatu nad ERT polega na zapobieganiu długoterminowym powikłaniom, co wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Eliglustat stanowi najkorzystniejsze leczenie dla pacjentów</p>



Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		zwiększenie liczby płytek krwi i poziomu hemoglobiny. EDGE: stabilność kliniczna.	z resztkową aktywnością enzymu lizosomalnego. Jednak choroba sercowo-naczyniowa oraz pacjenci posiadający szybki metabolizm CYP2D6 mogą stanowić ograniczenie dla stosowania tej opcji terapeutycznej.
<b>Shemesh 2015</b> <b>Podtyp badania: IA</b>	<b>Cel:</b> ocena skuteczności terapeutycznej oraz bezpieczeństwa leczenia ERT i SRT osób z chorobą Gauchera	<b>Populacja:</b> pacjenci z chorobą Gauchera typu 1	<b>Włączone badania:</b> badania (2 RCT i 1 CCT), obejmujące łącznie 200 pacjentów
<b>Ocena wg AMSTAR: 9 pkt (przegląd o wysokiej jakości)</b>	<b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą <b>Źródła informacji:</b> PubMed, ClinicalTrials.gov, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Inborn Errors of Metabolism,	<b>Interwencja:</b> ENCORE: 50, 100 lub 150 mg eliglustatu dwa razy dziennie; ENGAGE: 50 lub 100 mg dwa razy dziennie. <b>Komparatory:</b> imigulceraza (ENCORE), placebo (ENGAGE) <b>Metodyka:</b> Badanie III fazy: ENCORE - randomizowane, typu open-label; ENGAGE: randomizowane, Badanie II fazy	<b>Wyniki:</b> Brak danych pochodzących z badań oceniających efektywność stosowania eliglustatu w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera (w momencie publikacji omawianego przeglądu systematycznego, wyniki badań ENCORE i ENGAGE nie były jeszcze dostępne). <b>Wnioski:</b> powołując się na poszczególne badania autorzy określają eliglustat jako obiecujący lek z grupy SRT w terapii osób z chorobą Gauchera typu 1. Wymagana aktualizacja danych z międzynarodowych badań III fazy dla wyznaczenia uniwersalnego zastosowania leku.
	<b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> do sierpnia 2014	<b>Punkty końcowe:</b> ENGAGE: skuteczność: procentowa zmiana objętości śledziony (wielokrotności normalnej objętości narządu), poziom hemoglobiny; objętość wątroby; płytki krwi; związane z chorobą biomarkery; QoL; <u>bezpieczeństwo</u> : spontanicznie zgłaszane zdarzenia niepożądane; oceny laboratoryjne i EKG; ENCORE: parametry stabilizacji choroby (objętość śledziony i wątroby, liczba płytek krwi, poziom hemoglobiny) po 52 tygodniach leczenia eliglustatem	



### 3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ELIGLUSTATU W PORÓWNANIU Z IMIGLUCERAZĄ W LECZENIU CHOROBY GAUCHERA TYPU 1 – POPULACJA PACJENTÓW LECZONYCH WCZEŚNIEJ

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (podtyp II A), typu *non-inferiority*, porównującą efektywność kliniczną stosowania eliglustatu (ELI) z imiglucerażą (IMI) – badanie *ENCORE* (z publikacjami: *Cox 2015* [5], *Pleat 2016* [6]) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy byli już wcześniej objęci terapią.

Nie odnaleziono badań porównawczych (z randomizacją lub bez randomizacji, typu *head-to-head*) bezpośrednio zestawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla porównań eliglustatu z welaglucerażą alfa (VEL) oraz placebo (PL – traktowane jako komparator dodatkowy) w analizowanej populacji pacjentów.

Dodatkowe wyszukiwanie przeprowadzone dla komparatora (VEL) celem odnalezienia prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELI przez wspólną grupę referencyjną w postaci imigluceraży, nie wykazało badań porównujących efektywność leczenia choroby Gauchera typu 1 dla porównania VEL vs IMI. Brak jest zatem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ELI vs VEL dla ocenianej populacji pacjentów.

#### 3.1. Porównanie eliglustat vs imigluceraza

Wyniki dla porównania eliglustat vs imigluceraza w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy poddani już byli terapii, oparte zostały o dane z randomizowanej próby klinicznej *ENCORE*, w ramach której analizowano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa uwzględnianych opcji terapeutycznych na podstawie następujących punktów końcowych:

##### a) Skuteczność:

- Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria);
- Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych;
- Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych;
- Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych;
- Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych;
- Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa;
- Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, *bone mineral density*);
- Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy);
- Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy);
- Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD);
- Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa);
- Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa);

- Ocena jakości życia: Krótki inwentarz bólu (*Brief Pain Inventory - BPI*), Skala ciężkości zmęczenia (*Fatigue Severity Scale – FSS*), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (*Physical component scale*), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (*Mental component scale*), Skala ciężkości choroby Gauchera (*Gaucher Disease Severity Score - DS3*);
- b) Bezpieczeństwo:
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
  - Zgony;
  - Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent AEs*) oraz w podziale na poszczególne AEs;
  - Zdarzenia niepożądane związane z terapią;
  - Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.

### 3.1.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej dotyczy przypadków, w których w ramach analizowanego problemu decyzyjnego włączono kilka badań, kwalifikujących się bądź nie do metaanalizy. W związku z faktem, iż w niniejszej części analizy, tj. dla populacji pacjentów leczonych wcześniej, uwzględniono tylko jedno badanie (*ENCORE*) analiza heterogeniczności nie zostanie przeprowadzona.

### 3.1.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania eliglustatu (ELI) w porównaniu z imiglucerażą (IMI) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy byli już wcześniej objęci terapią, uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne *ENCORE*.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności ELI vs IMI w analizowanym wskazaniu.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania ELI vs IMI (ENCORE – Cox 2015)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności	hemoglobina (PP, <i>per protocol</i> )	ELI	99		94 (95)	Peto	nd	0,12	
		IMI	47		47 (100)	0,22 (0,03; 1,47)			
	płytki krwi (PP)	ELI	99		92 (93)	Peto	nd	0,06	
		IMI	47		47 (100)	0,22 (0,04; 1,08)			
	objętość śledziony (PP)	ELI	99		95 (96)	Peto	nd	0,16	
		IMI	47		47 (100)	0,22 (0,03; 1,85)			
	objętość wątroby (PP)	ELI	99	12 m-cy	95 (96)	1,62 (0,35; 7,55)	nd	0,54	
		IMI	47		44 (94)				
	wszystkie kryteria (PP)	ELI	99		84 (85)	0,38 (0,11; 1,39)	nd	0,14	
		IMI	47		44 (94)				
	wszystkie kryteria (ITT, <i>intention to treat</i> )	ELI	106		88 (83)	0,51 (0,18; 1,46)	nd	0,21	
		IMI	53		48 (91)				
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość początkowa, średnia (SD)*^A	Wartość końcowa, średnia (SD)*^A	Zmiana wzgl. wartości wyjściowych, średnia (SE)*^A	Wartość p*	
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy)	ENCORE	ELI	70	6 m-cy	3,17 (1,35)	2,28 (0,93)**	-0,89 (0,14)	-0,01 (-0,43; 0,41)	0,96
		IMI	39		2,74 (1,15)	1,86 (0,70)**	-0,88 (0,16)		
		ELI	70	12 m-cy	-	LS mean -6,05		-2,83 (-8,14; 2,47)	0,26

	IMI	39	-	LS mean -3,22	
Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, %	ELI	98	136 (13)^	133,1 (13,3)**^^	Zmiana % -2,13% (0,98)
		6 m-cy			-1,70 (-0,51; 1,68)
	IMI	46	139 (13)^	138,4 (13,7)**^^	Zmiana % -0,43% (1,42)
	ELI	98	-	LS mean -2,2	
		12 m-cy			<b>-2,8 (-5,2; -0,3)</b>
	IMI	47	-	LS mean 0,5	<b>0,025</b>
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy)	ELI	97	0,94 (0,19)	0,93 (0,19)**	-0,01 (0,02)
		6 m-cy			-0,01 (-0,07; 0,05)
	IMI	47	0,92 (0,16)	0,92 (0,19)**	0,00 (0,03)
		ELI	98	-	LS mean 1,99
		12 m-cy			-1,14 (-4,42; 2,15)
	IMI	47	-	LS mean 3,13	0,49
Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych, %	ELI	98	203 (79)^^^	208,3 (87,8)**^^^	Zmiana %, średnia (SE)
		6 m-cy			2,61% (4,17)
	IMI	46	188 (57)^^^	194,1 (61,5)**^^^	Zmiana % 3,24% (4,65)
		ELI	98	-	LS mean 3,93
		12 m-cy			1,3 (-4,63; 7,24)
	IMI	47	-	LS mean 2,63	0,67



Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SE)*	MD (95% CI)*	Wartość p*
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB ( <i>bone marrow burden</i> ) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa	ELI	98			8,25 (2,62)	8,10 (2,75)	-0,15 (0,27)	0,07 (-0,826; 1,002)	0,88
	IMI	45			8,28 (2,70)	8,06 (2,53)	-0,22 (0,39)		
Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, <i>bone mineral density</i> ), g/cm <sup>2</sup>	ELI	94			1,09 (0,161)	1,09 (0,161)	0,0 (0,02)	-0,01 (-0,068; 0,048)	0,74
	IMI	45			1,11 (0,161)	1,12 (0,167)	0,01 (0,02)		
Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy)	ELI	81			-0,56 (1,31)	-0,52 (1,28)	0,04 (0,14)	0,02 (-0,449; 0,480)	0,93
	IMI	38			-0,33 (1,17)	-0,31 (1,19)	0,02 (0,19)		
ENCORE Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy)	ELI	94		12 m-cy	-0,35 (1,260)	-0,28 (1,280)	0,07 (0,13)	0,0 (-0,414; 0,414)	1,00
	IMI	45			-0,14 (1,108)	-0,07 (1,114)	0,07 (0,17)		
Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD), g/cm <sup>2</sup>	ELI	93			1,01 (0,156)	1,01 (0,156)	0,0 (0,02)	0,0 (-0,06; 0,06)	1,00
	IMI	44			0,98 (0,184)	0,98 (0,184)	0,0 (0,03)		
Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa)	ELI	80			-0,11 (1,08)	-0,10 (1,07)	0,01 (0,12)	-0,02 (-0,492; 0,452)	0,93
	IMI	37			-0,47 (1,29)	-0,44 (1,25)	0,03 (0,21)		
Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa)	ELI	93			0,09 (1,02)	0,13 (1,03)	0,04 (0,11)	0,02 (-0,371; 0,411)	0,92
	IMI	44			-0,18 (1,12)	-0,16 (1,12)	0,02 (0,17)		
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Zmiana względem wartości wyjściowych, średnia (SD)			MD (95% CI)*	Wartość p*

<b>Krótki inwentarz bólu (BPI, ang. Brief Pain Inventory)</b>	ELI	95	-0,12 (1,656)	0,21 (-0,31; 0,73)	0,43
	IMI	46	-0,33 (1,367)		
<b>Skala ciężkości zmęczenia (FSS, ang. Fatigue Severity Scale)</b>	ELI	97	0,06 (1,397)	0,09 (-0,33; 0,51)	0,68
	IMI	45	-0,03 (1,082)		
<b>Ocena jakości życia</b>	ELI	95	1,63 (5,947)	-0,07 (-2,24; 2,10)	0,95
	IMI	46	1,70 (6,274)		
<b>ENCORE</b>					
<b>SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (ang. Physical component scale)</b>	ELI	95	-1,00 (8,26)	-0,34 (-3,07; 2,39)	0,81
	IMI	46	-0,66 (7,505)		
<b>Skala ciężkości choroby Gauchera (ang. Gaucher Disease Severity Score - DS3)</b>	ELI	68	0,03 (0,809)	0,00 (-0,29; 0,29)	1,00
	IMI	38	0,03 (0,689)		

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych; BPI – ból oceniano w skali 0 (łagodny) do 10 (ciężki); FSS – zawierają się w przedziale od 1 do 7 (wyższe wyniki stanowią bardziej poważne zmęczenie); SF-36 v2 – ankieta służąca do oceny jakości życia złożona z dwóch domen (fizyczna i psychiczna); DS3 – suma punktów z domen oceniających zaawansowanie choroby w obrębie kości, narządów wewnętrznych i krwi. Całkowita liczba punktów wynosi od 0 (brak choroby) do 19 (najcięższa postać choroby); \*\*odczytano z wykresu za pomocą programu TechDig; <sup>^</sup> g/dl; <sup>^^</sup> x 10<sup>9</sup>/l

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z badania z randomizacją (ENCORE) wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. elglustatu w porównaniu z imiglucerazą, w uwzględnionych punktach końcowych w analizowanym okresie obserwacji, w leczeniu choroby Gauchera typu 1.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania ELI vs IMI), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktu końcowego: zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 12 miesiącach). Zarówno autorzy publikacji Cox 2015, jak i eksperci medycy biorący udział w ankiecie przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy orzekli o braku istotności klinicznej różnicy zmian ww. parametru pomiędzy grupami.

Analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą (ELI) a komparatorem (IMI) w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria); 2) Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 3) Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 4) Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 6 miesięcy obserwacji); 5) Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 6) Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; 7) Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości

mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, bone mineral density); 8) Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy); 9) Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy); 10) Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD); 11) Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa); 12) Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa); 13) Ocena jakości życia: Krótki inwentarz bólu (*Brief Pain Inventory - BPI*), Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (*Physical component scale*), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (*Mental component scale*), Skala ciężkości choroby Gauchera (*Gaucher Disease Severity Score - DS3*).

Podsumowując, skuteczność leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniej terapią, jest porównywalna (niegorsza) od postępowania opartego o ETZ w postaci imiglucerazy.

### Subpopulacja pacjentów przyjmujących welaglucerazę alfa w momencie włączenia do badań

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące skuteczności stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą w populacji pacjentów z typem 1 choroby Gauchera leczonych wcześniej welaglucerazą alfa.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania ELI vs IMI (*ENCORE – Pleat 2016*)

Punkt końcowy/populacja	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
hemoglobina (PP, per protocol)	ELI	20	19 (95)					
	IMI	8	8 (100)			0,25 (0,003; 18,89)	nd	0,53
płytki krwi (PP)	ELI	20	19 (95)					
	IMI	8	8 (100)			0,25 (0,003; 18,89)	nd	0,53
Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności	ELI	20	20 (100)	12 m-cy				
	IMI	8	8 (100)			nd	nd	NS
objętość śledziony (PP)	ELI	20	20 (100)					
	IMI	8	7 (88)			33,1 (0,4; 2536,8)	nd	0,11
objętość wątroby (PP)	ELI	20	18 (90)					
	IMI	8	7 (88)			1,29 (0,10; 16,54)	nd	0,85
wszystkie kryteria (PP)	ELI	20	18 (90)					
	IMI	8	7 (88)			1,29 (0,10; 16,54)	nd	0,85

wszystkie kryteria (ITT, intention to treat)	ELI		IMI		OR [95% CI]	nd	0,94
	n	(%)	n	(%)			
	19	(86)	7	(88)			

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych; NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z badania z randomizacją (ENCORE) stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (ELI vs IMI), w uwzględnionych punktach końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniejszym leczeniem welagucerazą alfa. Efekty stosowania eliglustatu w analizowanej subpopulacji pacjentów są zatem porównywalne do skuteczności leczenia imiglicerazą.

### 3.1.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu (ELI) w porównaniu z imiglicerazą (IMI) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy byli wcześnieji objęci terapią, uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne ENCORE.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania ELI vs IMI w analizowanym wskazaniu.

Tabela 5. Ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI vs IMI (ENCORE – Cox 2015)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Utrata pacjentów z badania		ELI		106	2 (2)			
		IMI		53	1 (2)	1,00 (0,09; 11,29)	nd	1,00
Z powodu AEs		ELI		106	2 (2)			
		IMI		53	1 (2)	1,00 (0,09; 11,29)	nd	1,00
Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (treatment emergent AEs)	ENCORE	ELI	12 m-cy	106	97 (92)			
		IMI		53	42 (79)	2,82 (1,09; 7,32)	9 (4; 88)	0,03
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem**		ELI		106	11 (10)			
		IMI		53	0 (0)	4,96 (1,36; 18,11)	10 (6; 45)	0,02
Zgony		ELI		106	0 (0)	nd	nd	NS



	IMI	53	0 (0)				
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem<sup>Δ</sup></b>	ELI	106	40 (38)	<b>4,75 (1,86; 12,11)</b>	<b>4 (3; 8)</b>	<b>0,001</b>	
	IMI	53	6 (11)				
<b>Ból stawów</b>	ELI	106	16 (15)	0,87 (0,36; 2,12)	nd	0,76	
	IMI	53	9 (17)				
<b>Astenia</b>	ELI	106	9 (8)	<b>Peto</b>	<b>12 (7;39)</b>	<b>0,03</b>	
	IMI	53	0 (0)	<b>4,86 (1,17; 20,13)</b>			
<b>Ból pleców</b>	ELI	106	13 (12)	2,33 (0,63; 8,56)	nd	0,20	
	IMI	53	3 (6)				
<b>Wzrost stężenia CPK (creatine phosphokinase)</b>	ELI	106	7 (7)	3,68 (0,44; 30,69)	nd	0,23	
	IMI	53	1 (2)				
<b>Ból kości</b>	ELI	106	6 (6)	3,12 (0,37; 26,61)	nd	0,30	
	IMI	53	1 (2)				
<b>Zaparcia</b>	ELI	106	5 (5)	<b>Peto</b>	<b>nd</b>	<b>0,11</b>	
	IMI	53	0 (0)	4,66 (0,71; 30,64)			
<b>Sińce</b>	ELI	106	5 (5)	<b>Peto</b>	<b>nd</b>	<b>0,11</b>	
	IMI	53	0 (0)	4,66 (0,71; 30,64)			
<b>Kaszel</b>	ELI	106	7 (7)	1,80 (0,36; 9,00)	nd	0,47	
	IMI	53	2 (4)				
<b>Biegunka</b>	ELI	106	13 (12)	3,56 (0,77; 16,42)	nd	0,10	
	IMI	53	2 (4)				
<b>Zawroty głowy</b>	ELI	106	9 (8)	<b>4,85 (1,17; 20,13)</b>	<b>12 (7;39)</b>	<b>0,03</b>	

	IMI	53	0 (0)			
<b>Dyspepsja</b>	ELI	106	7 (7)	3,68 (0,44; 30,69)	nd	0,23
	IMI	53	1 (2)			
<b>Krwawienie z nosa</b>	ELI	106	5 (5)	Peto	nd	0,11
	IMI	53	0 (0)	4,66 (0,71; 30,64)		
<b>Zmęczenie</b>	ELI	106	15 (14)	<b>8,57 (1,10; 66,77)</b>	<b>9 (6; 22)</b>	<b>0,04</b>
	IMI	53	1 (2)			
<b>Choroba refluksowa przełyku</b>	ELI	106	7 (7)	Peto	nd	0,06
	IMI	53	0 (0)	4,76 (0,96; 23,60)		
<b>Ból głowy</b>	ELI	106	14 (13)	<b>7,91 (1,01; 61,91)</b>	<b>9 (6; 26)</b>	<b>0,049</b>
	IMI	53	1 (2)			
<b>Hepatomegalia</b>	ELI	106	1 (1)	0,16 (0,02; 1,57)	nd	0,12
	IMI	53	3 (6)			
<b>Grypa</b>	ELI	106	6 (6)	1,53 (0,30; 7,85)	nd	0,61
	IMI	53	2 (4)			
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	ELI	106	11 (10)	1,11 (0,37; 3,38)	nd	0,85
	IMI	53	5 (9)			
<b>Nudności</b>	ELI	106	13 (12)	Peto	<b>9 (6; 19)</b>	<b>0,01</b>
	IMI	53	0 (0)	<b>5,07 (1,53; 16,83)</b>		
<b>Ból kończyn</b>	ELI	106	12 (11)	6,64 (0,84; 52,50)	nd	0,07
	IMI	53	1 (2%)			
<b>Palpitacja serca</b>	ELI	106	5 (5)	Peto	nd	0,11

	IMI	53	0 (0)	4,66 (0,71; 30,64)	
<b>Wysypka</b>	ELI	106	5 (5)	Peto	0,11
	IMI	53	0 (0)	4,66 (0,71; 30,64)	nd
<b>Zapalenie zatok przynosowych</b>	ELI	106	11 (10)		0,09
	IMI	53	1 (2)	6,02 (0,76; 47,95)	nd
<b>Ból brzucha</b>	ELI	106	11 (10)	Peto	<b>10 (6; 25)</b>
	IMI	53	0 (0)	<b>4,96 (1,36; 18,11)</b>	<b>0,02</b>
<b>Ból zęba</b>	ELI	106	2 (2)		0,22
	IMI	53	3 (6)	0,32 (0,05; 1,98)	nd
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	ELI	106	5 (5)		0,26
	IMI	53	5 (9)	0,48 (0,13; 1,72)	nd
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	ELI	106	11 (10)		0,33
	IMI	53	3 (6)	1,93 (0,52; 7,24)	nd
<b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit</b>	ELI	106	5 (5)		0,39
	IMI	53	1 (2)	2,57 (0,29; 22,61)	nd

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^definiowano jako możliwe, prawdopodobnie lub rzeczywiście związane z leczeniem; NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji; \*\* Autorzy badania ENCORE nie uznali żadnego ze wskazanych SAEs za zdarzenia związane z leczeniem. Kilka z nich uznano jako zdarzenia wywołane chorobą Gauchera (nowotwór złośliwy wątroby, zwłknięcie stawu, zapalenie pęcherzyka żółciowego), inne natomiast uznano za hospitalizacje związane ze zdarzeniami współistniejącymi (ang. *intercurrent events*), takimi jak zapalenie uchyłków, mięśniak macicy, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie pęcherza żółciowego, mammoplastyka i niedokrwistość jelita grubego. Osobno autorzy badania odnieśli się do zdarzenia, które skutkowało zaprzestaniem leczenia, jakim był zawał mięśnia sercowego - uznano jednak, że nie miał on związku z zastosowanym leczeniem.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) na korzyść komparatora, w 12-miesięcznym okresie obserwacji, wystąpiły w przypadku punktów końcowych: zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent AEs*), poważne zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (definiowane jako możliwe, prawdopodobnie lub rzeczywiście związane z leczeniem), astenia, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, nudności oraz ból brzucha.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych), zgony (które nie wystąpiły w obu grupach), ból stawów, ból pleców, ból kości, wzrost stężenia CPK, zaparcia, sińce, kaszel, biegunka, dyspepsja, krwawienie z nosa, choroba refluksowa przełyku, hepatomegalia, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból kończyn, palpacja serca, wysypka, zapalenie zatok przynosowych, ból zęba, infekcja dróg moczowych, infekcja górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zapalenie żółtąka i jelit.

Dodatkowymi informacjami, które raportowano w omawianej próbie klinicznej, były dane o tym, iż najczęściej notowanymi AEs związanymi z leczeniem ELI były wg autorów badania ENCORE: biegunka (5%), ból stawów (5%), zmęczenie (4%) oraz ból głowy (4%). Brak danych dla ramienia imigluceraży.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa eliglustatu i imigluceraży należy uznać za zbliżony. Różnice pomiędzy porównywanymi substancjami w zakresie kilku parametrów bezpieczeństwa, nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

### Subpopulacja pacjentów przyjmujących welaglucerażę alfa w momencie włączenia do badań

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą w populacji pacjentów z typem 1 choroby Gauchera leczonych wcześniej welaglucerażą alfa.

Tabela 6. Analiza profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI vs IMI – subpopulacja pacjentów leczonych wcześniej welaglucerażą alfa (ENCORE – Pleat 2016)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	p-value
Utrata pacjentów z badania		ELI		22	1 (4,5)	3,91 (0,05; 328,93)	nd	0,55
		IMI		8	0 (0)			
Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (treatment emergent AEs)	ENCORE	ELI	12 m-cy	22	1 (4,5)	3,91 (0,05; 328,93)	nd	0,55
		IMI			8			
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem		ELI		22	4 (18)	4,58 (0,44; 47,53)		0,20
		IMI		8	0 (0)			



Zgony	ELI	22	0 (0)	nd	nd	NS
	IMI	8	0 (0)			

\* oszacowano na podstawie dostępnych danych; NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) w uwzględnionych punktach końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (utrata pacjentów ogółem i z powodu AEs, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia – *treatment emergent AEs*, poważne zdarzenia niepożądane ogółem oraz zgony), w subpopulacji pacjentów z typem 1 choroby Gauchera, leczonych wcześniej welaglucerazą alfa. Bezpieczeństwo stosowania eliglustatu w analizowanej subpopulacji pacjentów jest zatem porównywalne do tolerancji leczenia imiglucerazą.

### 3.2. Porównanie eliglustat vs welagluceraza alfa

Nie odnaleziono badań typu *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) porównujących skuteczność i bezpieczeństwo eliglustatu z welaglucerazą alfa (VEL) w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, poddanych wcześniejszej terapii.

W celu odnalezienia prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELI przez wspólną grupę referencyjną w postaci imiglucerazy, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla interwencji alternatywnej, tj. welaglucerazy alfa.

W ramach dodatkowego wyszukiwania obejmującego opublikowane oraz nieopublikowane doniesienia naukowe na temat komparatora (VEL), nie zidentyfikowano także badań porównujących efektywność leczenia choroby Gauchera typu 1 z aktywnym komparatorem (tj. imiglucerazą) lub placebo (choć w ramach porównania pośredniego możliwe byłoby uwzględnienie jedynie danych dla VEL vs IMI ze względu na dostęp do prób klinicznych dla ELI w analizowanej subpopulacji; wyniki badań z placebo można by wykorzystać w ramach zestawienia dostępnych dowodów – bez analizy statystycznej). Podsumowując, brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ELI vs VEL dla ocenianej populacji pacjentów.

### 3.3. Porównanie eliglustat vs placebo – dane dodatkowe

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) porównujących skuteczność i bezpieczeństwo eliglustatu z placebo (PL – traktowane jako komparator dodatkowy) w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, poddanych wcześniejszej terapii.

## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ELIGLUSTATU W LECZENIU CHOROBY GAUCHERA TYPU 1 – POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) dla porównań eliglustat vs imigluceraza oraz eliglustat vs welagluceraza alfa w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu.

Przeprowadzone dodatkowe wyszukiwanie dla komparatorów nie wykazało badań porównawczych (z odpowiednią grupą referencyjną), co skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej: ELI vs IMI oraz ELI vs VEL.

W ramach systematycznego wyszukiwania, wykazano, iż jedynym dostępnym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano wcześniej nieleczonych pacjentów (w pełni jednorodna populacja) z chorobą Gauchera typu 1, w którym stosowano eliglustat (w porównaniu z placebo), było randomizowane badanie *ENGAGE* (podtyp IIA) [8]. Mimo iż placebo nie stanowi adekwatnego komparatora dla SRT, autorzy niniejszej analizy podjęli decyzję o uwzględnieniu wyników tej próby klinicznej w celu uzupełnienia danych o tego typu dowody naukowe.

Dla interwencji opcjonalnych we wnioskowanej populacji pacjentów, odnaleziono randomizowane badania oceniające efektywność kliniczną porównań IMI vs VEL (*Ben Turkia 2013* [15]), VEL vs VEL (porównanie dawek – *Gonzalez 2013* [16]).

W zaistniałej sytuacji uzasadnionym podejściem jest zestawienie danych dla ramion:

- 1) Porównanie ELI vs IMI:
  - a) eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją *ENGAGE (Mistry 2015)* – ELI vs PL;
  - b) imiglucerazy: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013* – IMI vs VEL;
- 2) Porównanie ELI vs VEL:
  - a) eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją *ENGAGE (Mistry 2015)*;
  - b) welaglucerazy alfa: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013* – IMI vs VEL oraz dane z badania porównującego dawki leku (*Gonzalez 2013*).

### 4.1. Porównanie eliglustat vs imigluceraza

Porównanie eliglustatu z imiglucerazą oparte zostało o zestawienie danych dla interwencji ocenianej i komparatora pochodzących z badań: 1) dla ELI: RCT *ENGAGE (Mistry 2015)* – ELI vs PL; 2) dla IMI: RCT *Ben Turkia 2013* – IMI vs VEL.

Analiza dostępnych źródeł wykazała, iż zbieżnymi punktami końcowymi dla obu porównywanych w badaniach *ENGAGE* i *Ben Turkia 2013* interwencji były:

- a) W ocenie skuteczności:
  - Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych;
  - Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych;
- b) W ocenie bezpieczeństwa:
  - Utrata pacjentów z badania ogółem;

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.

W badaniu *Ben Turkia 2013* (porównanie IMI vs VEL) analizowano również punkty końcowe z zakresu wpływu leczenia na objętość narządów (śledziony i wątroby). Definicje tych punktów końcowych oraz sposób ich przedstawienia (zmiana objętości śledziony - % masy ciała, zmiana objętości śledziony - % masy ciała oraz zmiana objętości śledziony - wielokrotność normy, zmiana objętości śledziony - wielokrotność normy) uniemożliwia wiarygodne zestawienie ich z wynikami dla eliglustatu (procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych) (szczegółowy opis definicji punktów końcowych zamieszczono w rozdziale 10.4).

#### 4.1.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Badaniami uwzględnionymi w niniejszym rozdziale, tj. dotyczącymi porównania efektywności stosowania eliglustatu z imiglucerazą w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 wcześniej nieleczonych, są randomizowane próby kliniczne *ENGAGE* (dane dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* (dane dla ramienia IMI).

Oba eksperymenty zaprojektowano jako wieloosrodkowe próby kliniczne fazy III, w ramach których zastosowano podwójne zaślepienie (badania typu *double blind*). W badaniu *ENGAGE* pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup (eliglustat vs placebo) w stosunku 1:1 przy użyciu rozkładu wygenerowanego komputerowo metodą randomizacji blokowej ze stratyfikacją względem objętości śledziony ( $\leq 20$  lub  $> 20$  wielokrotności normy), natomiast w próbie klinicznej *Ben Turkia 2013* pacjentów randomizowano do dwu grup (welagluceraza alfa i imigluceraza) w stosunku 1:1 za pomocą adaptacyjnego algorytmu mającego na celu zrównoważenie wieku (2-17 vs  $\geq 18$  lat), poziomu hemoglobiny ( $< 8$  g/dl vs  $\geq 8$  g/dl) i statusu splenektomii (tak vs nie) pomiędzy grupami.

Badanie *Ben Turkia 2013* było próbą kliniczną typu *non-inferiority*, natomiast celem próby klinicznej kontrolowanej placebo, tj. *ENGAGE* była ocena efektywności terapii eliglustatem w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 nieleczonych wcześniej.

W obu analizowanych pracach zamieszczono informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania.

Do próby klinicznej *ENGAGE* zakwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat (średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła w obu grupach  $\sim 32$  lata), u których diagnozę choroby Gauchera typu 1 potwierdzono: niedoborem aktywności  $\beta$ -glukocerebrozydazy w leukocytach krwi i/lub analizą mutacji w genie *GBA* i głównymi klinicznymi objawami choroby definiowanymi przez: stężenie hemoglobiny 8,0-11,0 g/dl (kobiety) lub 8,0-12,0 g/dl (mężczyźni) i/lub liczba płytek krwi od 50 do  $130 \times 10^9/l$  oznaczona na podstawie średniej dwóch pomiarów przesiewowych przeprowadzonych w odstępie co najmniej 24h; splenomegalia ze śledzioną o objętości 6 do 30 krotności normy; i jeżeli hepatomegalia była obecna, objętość wątroby poniżej 2,5 wielokrotności normy. Głównymi kryteriami wykluczenia były: leczenie terapią redukcji substratu (SRT) w okresie 6 miesięcy lub zastępczą terapią enzymatyczną (ETZ) w okresie 9 miesięcy przed randomizacją oraz splenektomia (częściowa lub całkowita) w historii choroby.

W ramach badania *Ben Turkia 2013* oceniano efektywność imiglucerazy podawanej w populacji osób z chorobą Gauchera typu 1 potwierdzoną udokumentowanym niedoborem aktywności glukocerebrozydazy w leukocytach oraz obecnością przynajmniej jednego z wymienionych objawów: trombocytopenia wywołana chorobą (liczba płytek  $\geq 120 \times 10^9/l$ ); umiarkowana splenomegalia (jeśli nie przeprowadzono splenektomii); powiększona wątroba w badaniu palpacyjnym. Około 25% pacjentów mieściło się w zakresie 2-17 lat, a mediana wieku dla ramienia IMI wynosiła 27 lat.



Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *ENGAGE* i *Ben Turkia 2013* cechowały się, odpowiednio niskim ryzykiem błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności) oraz umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego (badanie średniej wiarygodności).

Podsumowując, mimo zidentyfikowanych różnic w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszego przeglądu, zdecydowano, celem poszerzenia zakresu dostępnych dowodów naukowych, o przedstawieniu danych z badań *ENGAGE* oraz *Ben Turkia 2013* w ramach zestawienia wyników dla poszczególnych ramion.

#### 4.1.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, niepoddanych wcześniej terapii, oparto o wyniki zbieżnych punktów końcowych z badań *ENGAGE* (dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* (dla ramienia IMI).

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności eliglustatu vs imigluceraza w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 7. Zestawienie danych z zakresu oceny skuteczności dla porównania ELI (*ENGAGE*) vs IMI (*Ben Turkia 2013*)**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	LS mean (95% CI)
Zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych, g/dl	<i>ENGAGE</i>	9 m-cy	ELI	20	0,69 (0,23; 1,14)
	<i>Ben Turkia 2013</i>		IMI	17	1,49 (0,84; 2,02)*^
Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x10 <sup>9</sup> /l	<i>ENGAGE</i>	9 m-cy	ELI	20	32 (19,94; 44,06)
	<i>Ben Turkia 2013</i>		IMI	17	78***

\*dane odczytane z wykresu z użyciem programu TechDig; ^średnia (95% CI), \*\* oszacowano na podstawie dostępnych danych. #Kalkulacje te mogą być obciążone dużym błędem (wykorzystano wartość wyjściową przedstawioną jako mediana oraz zmianę po 9 miesiącach leczenia ujętą jako średnia).

Analiza, w ramach której zestawiono wyniki zdrowotne oceniające skuteczność leczenia eliglustatem w porównaniu z imiglucerażą u osób z chorobą Gauchera typu 1, które nie były objęte wcześniejszą terapią, wykazała, iż obie substancje mają korzystny wpływ na poprawę ocenianych parametrów. Zarówno eliglustat jak i imigluceraza prowadzą do podwyższenia poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych. Różnice pomiędzy grupami mogą wynikać z kilku przyczyn, a mianowicie wartość dotyczącą ELI przedstawiono jako średnią obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (LS mean), natomiast w ramieniu IMI wynik to średnia arytmetyczna. Co więcej, wartości wyjściowe w obu grupach były odmienne: w grupie osób zakwalifikowanych do leczenia eliglustatem wynosiły 12,1 g/dl (średnia) w odróżnieniu do ramienia imigluceraży, w której wartość wyjściową poziomu hemoglobiny odnotowano na poziomie 10,6 g/dl (mediana). Niższa wartość początkowa, przed rozpoczęciem badania mogła predysponować do uzyskania większej bezwzględnej poprawy ocenianego parametru.

W ocenie punktu końcowego: zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych również odnotowano poprawę w grupach eliglustatu i imigluceraży. Należy mieć na uwadze, iż sposób kalkulacji procentowej zmiany liczby płytek krwi w ramieniu IMI jest obciążony dużym ryzykiem wystąpienia błędu (wynik przedstawiono jedynie poglądowo).

### 4.1.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, nieleczonych wcześniej, zestawiono wyniki dla ramion eliglustatu (z badania *ENGAGE*) oraz imigluceraży (z próby klinicznej *Ben Turkia 2013*). Przeprowadzenie analizy statystycznej nie było uzasadnione z powodów metodologicznych.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania ELI w IMI w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 8. Zestawienie danych z zakresu profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI (*ENGAGE*) vs IMI (*Ben Turkia 2013*)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>ENGAGE</i>	ELI	9 m-cy	20	18 (90) <sup>^</sup>
	<i>Ben Turkia 2013</i>	IMI		17	6 (35) <sup>*</sup>
Zgony	<i>ENGAGE</i>	ELI		20	0 (0)
	<i>Ben Turkia 2013</i>	IMI		17	0 (0)
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>ENGAGE</i>	ELI		20	0 (0)
	<i>Ben Turkia 2013</i>	IMI		17	1 <sup>**</sup> (6) <sup>*</sup>
Poważne zdarzenia niepożądane	<i>ENGAGE</i>	ELI		20	0 (0)
	<i>Ben Turkia 2013</i>	IMI		17	0 (0)

\* na podstawie dostępnych danych; \*\* pacjent wycofał zgodę; <sup>^</sup> raportowane w trakcie leczenia

Wnioskowanie oparte o zestawienie danych dla poszczególnych ramion, pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być obarczone wysokim ryzykiem błędu.

Niemniej jednak należy podkreślić, iż profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą we wnioskowanym wskazaniu jest zbliżony. W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, którym podawano ELI nie został wycofany z badania. Natomiast odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był co prawda wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów, którym podawano imiglucerażę, należy jednak pamiętać, że nie są to zdarzenia niepożądane, mające kluczowe znaczenie dla oceny tolerancji na podany lek, bowiem nie sprecyzowano ich jako związane z zastosowaną terapią. Warto zauważyć, iż w badaniu *ENGAGE*, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, również w ramieniu placebo odnotowano wysoki odsetek AEs (70%), sugerujący gorszy stan kliniczny chorych zakwalifikowanych do tej próby (4.3.3).

## 4.2. Porównanie eliglustat vs welagluceraza alfa

Porównanie eliglustatu z welaglucerażą alfa oparte zostało o zestawienie danych dla interwencji ocenianej i komparatora pochodzących z badań: 1) dla ELI: RCT *ENGAGE (Mistry 2015)* – ELI vs PL; 2) dla VEL: RCT *Ben Turkia 2013* – IMI vs VEL oraz RCT: *Gonzalez 2015* – porównanie dawek VEL.

Analiza dostępnych źródeł wykazała, iż zbieżnymi punktami końcowymi dla obu porównywanych interwencji były:

- W ocenie skuteczności:

- Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych;
- Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych;
- Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych;
- Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych;

b) W ocenie bezpieczeństwa:

- Utrata pacjentów z badania ogółem;
- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.

#### 4.2.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Badaniami uwzględnionymi w niniejszym rozdziale, tj. dotyczącym porównania efektywności stosowania eliglustatu z welaglucerażą alfa w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 wcześniej nieleczonych, są randomizowane próby kliniczne *ENGAGE* (dane dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* (dane dla ramienia VEL).

Analizowane eksperymenty zaprojektowano jako wielośrodkowe próby kliniczne fazy III, w ramach których zastosowano podwójne zaślepienie (badania typu *double blind*). W badaniu *ENGAGE* pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup (eliglustat vs placebo) w stosunku 1:1 przy użyciu rozkładu wygenerowanego komputerowo metodą randomizacji blokowej ze stratyfikacją względem objętości śledziony ( $\leq 20$  lub  $> 20$  wielokrotności normy). W próbie klinicznej *Ben Turkia 2013* pacjentów randomizowano do dwóch grup (welagluceraza alfa i imigluceraza) w stosunku 1:1 za pomocą adaptacyjnego algorytmu mającego na celu zrównoważenie wieku (2-17 vs  $\geq 18$  lat), poziomu hemoglobiny ( $< 8$  g/dl vs  $\geq 8$  g/dl) i statusu splenektomii (tak vs nie) pomiędzy grupami. Natomiast w ramach badania *Gonzalez 2013* pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup (welagluceraza alfa w dawce 45 U/kg vs 60 U/kg) w stosunku 1:1 z uwzględnieniem płci (kobieta/mężczyzna) i wieku (2-17 lat/  $\geq 18$ ) jako współzmiennych przy użyciu algorytmu randomizacji adaptacyjnej.

Badanie *Ben Turkia 2013* było próbą kliniczną typu *non-inferiority*. Celem próby klinicznej kontrolowanej placebo, tj. *ENGAGE* była ocena efektywności terapii eliglustatem w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 nieleczonych wcześniej. Natomiast badanie *Gonzalez 2013* zaprojektowano w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek welagluceraży alfa.

W analizowanych pracach zamieszczono informacje z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania.

Do próby klinicznej *ENGAGE* zakwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat (średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła w obu grupach  $\sim 32$  lata), u których diagnozę choroby Gauchera typu 1 potwierdzono: niedoborem aktywności  $\beta$ -glukocerebrozydazy w leukocytach krwi i/lub analizą mutacji w genie *GBA* i głównymi klinicznymi objawami choroby definiowanymi przez: stężenie hemoglobiny 8,0-11,0 g/dl (kobiety) lub 8,0-12,0 g/dl (mężczyźni) i/lub liczba płytek krwi od 50 do  $130 \times 10^9/l$  oznaczona na podstawie średniej dwóch pomiarów przesiewowych przeprowadzonych w odstępie co najmniej 24h; splenomegalia ze śledzioną o objętości 6 do 30 krotności normy; i jeżeli hepatomegalia była obecna, objętość wątroby poniżej 2,5 wielokrotności normy. Głównymi kryteriami wykluczenia były: leczenie terapią redukcji substratu (SRT) w okresie 6 miesięcy lub zastępczą terapią enzymatyczną (ETZ) w okresie 9 miesięcy przed randomizacją oraz splenektomia (częściowa lub całkowita) w historii choroby.

W ramach badania *Ben Turkia 2013* oceniano efektywność stosowania welaglucerazy alfa w populacji osób z chorobą Gauchera typu 1 potwierdzoną udokumentowanym niedoborem aktywności glukocerebrozydazy w leukocytach oraz obecnością przynajmniej jednego z wymienionych objawów: trombocytopenia wywołana chorobą (liczba płytek  $\geq 120 \times 10^9/l$ ); umiarkowana splenomegalia (jeśli nie przeprowadzono splenektomii); powiększona wątroba w badaniu palpacyjnym. Około 25% pacjentów miało od 2-17 lat, a mediana wieku dla ramienia VEL wynosiła 36 lat. Natomiast do badania *Gonzalez 2013* zakwalifikowano pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Gauchera typu 1 potwierdzoną udokumentowanym niedoborem aktywności  $\beta$ -glukocerebrozydazy w leukocytach oraz na podstawie analizy genotypu, anemią związaną z chorobą (stężenie hemoglobiny na poziomie  $\geq 1$  g/dl poniżej dolnej granicy normy odpowiednio dla kobiet i mężczyzn) oraz występowaniem przynajmniej jednego z kryteriów, a mianowicie: umiarkowanej splenomegalii wyczuwalnej palpacyjnie, trombocytopenii związanej z chorobą (liczba płytek  $< 90 \times 10^9/l$ ) i powiększonej wątroby wyczuwalnej palpacyjnie. Co 4 pacjent należał do grupy wiekowej  $< 17$  lat, a średnia wieku wynosiła 25 lat.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *ENGAGE* oraz *Gonzalez 2013* cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności) natomiast *Ben Turkia 2013* umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego (badanie średniej wiarygodności).

Podsumowując, mimo zidentyfikowanych różnic w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszego przeglądu, zdecydowano, celem poszerzenia zakresu dostępnych dowodów naukowych, o przedstawieniu danych z badań *ENGAGE* oraz *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* w ramach zestawienia wyników dla poszczególnych ramion.

#### 4.2.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerażą alfa w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, niepoddanych wcześniej terapii, oparto o wyniki zbieżnych punktów końcowych z badań *ENGAGE* (dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* (dla ramienia VEL).

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności eliglustatu vs welagluceraza alfa w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 9. Zestawienie danych z zakresu oceny skuteczności dla porównania ELI (*ENGAGE*) vs VEL (*Ben Turkia 2013*, *Gonzalez 2013*)**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	Średnia (95% CI)
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, %	<i>ENGAGE</i>	9 m-cy	ELI	20	-27,8 (-32,57; -22,97) <sup>^</sup>
	<i>Gonzalez 2013</i> <sup>^^</sup>	12 m-cy	VEL	12	-50,85 (-62,47; -38,90) <sup>*</sup>
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, %	<i>ENGAGE</i>	9 m-cy	ELI	20	-5,2 (-8,53; -1,87) <sup>^</sup>
	<i>Gonzalez 2013</i> <sup>^^</sup>	12 m-cy	VEL	12	-17,63 (-27,43; -7,68)
Zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych, g/dl	<i>ENGAGE</i>		ELI	20	0,69 (0,23; 1,14) <sup>^</sup>
	<i>Ben Turkia 2013</i>	9 m-cy		17	1,62 (0,11; 2,05) <sup>*</sup>
	<i>Gonzalez 2013</i> <sup>^^</sup>		VEL	12	1,90 (1,40; 2,38) <sup>*</sup>



Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x10 <sup>9</sup> /l	ENGAGE	9 m-cy	ELI	20	32 (19,94; 44,06)
	Ben Turkia 2013		VEL	17	63***
	Gonzalez 2013^^		VEL	12	47,01 (9,70; 85,82)*

\*dane odczytane z wykresu z użyciem programu TechDig; ^LS mean (95% CI), \*\* oszacowano na podstawie dostępnych danych. #Kalkulacje te mogą być obciążone dużym błędem (wykorzystano wartość wyjściową przedstawioną jako mediana oraz zmianę po 9 miesiącach leczenia ujętą jako średnia); ^^dane dla dawki 60 U/kg (zgodnej z ChPL)

Analiza, w ramach której zestawiono wyniki zdrowotne oceniające skuteczność leczenia eliglustatem w porównaniu z welaglucerazą alfa u osób z chorobą Gauchera typu 1, którzy nie poddani byli wcześniej terapii, wykazała korzystny wpływ obu substancji na poprawę wszystkich ocenianych parametrów. Mając na uwadze różnice w sposobie przedstawienia wyników, odmienne wartości wyjściowe punktów końcowych (np. wartości początkowe poziomu hemoglobiny (przed rozpoczęciem leczenia) wynosiły odpowiednio: 12,1 g/dl w grupie ELI oraz 11,4 g/dl (mediana) i 10,8 g/dl (mediana) w grupie VEL, w badaniach *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*) oraz różny okres obserwacji w przypadku dwu z nich (zmiana objętości wątroby śledziona oraz zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych), tj. 9 (ramię ELI) vs 12 miesięcy (ramię VEL), do interpretacji takiego zestawienia należy podchodzić z ostrożnością.

Należy mieć także na uwadze, iż sposób kalkulacji procentowej zmiany liczby płytek krwi w ramieniu VEL z badania *Ben Turkia 2013* jest obciążony dużym ryzykiem wystąpienia błędów (wynik przedstawiono jedynie poglądowo).

#### 4.2.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerażą alfa w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, nieleczonych wcześniej, zestawiono wyniki dla ramion eliglustatu (z badania *ENGAGE*) oraz welagluceraży alfa (z prób klinicznych *Ben Turkia 2013* oraz *Gonzalez 2013*). Przeprowadzenie analizy statystycznej nie było uzasadnione z powodów metodologicznych.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania ELI vs VEL w analizowanym wskazaniu.

Tabela 10. Zestawienie danych z zakresu profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI (*ENGAGE*) vs VEL (*Ben Turkia 2013*, *Gonzalez 2013*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	ENGAGE	ELI	9 m-cy	20	18 (90) <sup>^^</sup>
	Ben Turkia 2013	VEL		17	6 (35)*
	Gonzalez 2013 <sup>^</sup>	VEL	12 m-cy	12	6 (50)
Zgony	ENGAGE	ELI	9 m-cy	20	0 (0)
	Ben Turkia 2013	VEL		17	0 (0)
	Gonzalez 2013	VEL	12 m-cy	12	0 (0)
Utrata pacjentów z badania ogółem	ENGAGE	ELI	9 m-cy	20	0 (0)
	Ben Turkia 2013	VEL		17	1** (6)*
	Gonzalez 2013	VEL	12 m-cy	12	0 (0)
	ENGAGE	ELI	9 m-cy	20	0 (0)

Poważne zdarzenia niepożądane	Ben Turkia 2013	VEL	17	0 (0)
	Gonzalez 2013 <sup>#</sup>		12 m-cy	12

\* na podstawie dostępnych danych; \*\* pacjent wycofał zgodę; ^na potrzeby niniejszego zestawienia wykorzystano dane dla dawki VEL 60 U/kg (zgodna z ChPL); #drug-related sAEs. ^^ raportowane w trakcie leczenia

Wnioskowanie oparte o zestawienie danych dla poszczególnych ramion, pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być obarczone wysokim ryzykiem błędu.

Należy natomiast podkreślić, iż profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerazą alfa w analizowanym wskazaniu jest bardzo podobny. W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, któremu podawano ELI lub VEL (badanie Gonzalez 2013) nie został utracony z badania. Odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był co prawda wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów, którym podawano welaglucerażę alfa, należy jednak pamiętać, że nie są to zdarzenia niepożądane określone jako związane z zastosowaną terapią. Co więcej, warto zauważyć, iż w badaniu ENGAGE, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, również w ramieniu placebo odnotowano wysoki odsetek AEs (70%) (pełne wyniki dla porównania ELI vs PL zamieszczono w rozdziale 4.3.3).

### 4.3. Porównanie eliglustat vs placebo – dane dodatkowe

Wyniki dla porównania eliglustat vs placebo (dodatkowy komparator) w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy nie byli wcześniej leczeni, oparte zostały o dane pochodzące z randomizowanej próby klinicznej ENGAGE, w ramach której analizowano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa uwzględnianych opcji terapeutycznych na podstawie następujących punktów końcowych:

a) Skuteczność:

- Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych;
- Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych;
- Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych;
- Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych;
- Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa;
- Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, *bone mineral density*);
- Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy);
- Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy);
- Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD);
- Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa);
- Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa);

b) Bezpieczeństwo:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zgony;

- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na poszczególne AEs;
- Zdarzenia niepożądane związane z terapią;
- Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.

#### 4.3.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej dotyczy przypadków, w których w ramach analizowanego problemu decyzyjnego włączono kilka badań, kwalifikujących się bądź nie do metaanalizy. W związku z faktem, iż w niniejszej części analizy, tj. dla populacji pacjentów nieleczonych wcześniej, uwzględniono tylko jedno badanie (*ENGAGE*) analiza heterogeniczności nie zostanie przeprowadzona.

#### 4.3.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania eliglustatu (ELI) w porównaniu z placebo (PL) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy nie byli wcześniej objęci terapią uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne *ENGAGE*.

Definicje ocenianych punktów końcowych, charakterystykę pacjentów, interwencji oraz badania zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności ELI vs PL w analizowanym wskazaniu.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna dla porównania ELI vs PL (ENGAGE – Mistry 2015)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	LS Mean (95% CI)	MD (95% CI)*	Wartość p*
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, %		ELI	20		-27,8 (-32,57; -22,97)	<b>-30% (-36,82; -23,24)</b>	<b>0,001</b>
		PL	20		2,3 (-2,54; 7,06)		
Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl		ELI	20		0,69 (0,23; 1,14)	<b>1,22 (0,57; 1,88)</b>	<b>&lt;0,001</b>
		PL	20		-0,54 (-1,00; -0,08)		
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, %		ELI	20		-5,2 (-8,53; -1,87)	<b>-6,6% (-11,37; -1,91)</b>	<b>0,007</b>
		PL	20		1,44 (-1,89; 4,78)		
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, %		ELI	20		32 (19,94; 44,06)	<b>41,1 (23,95; 58,17)</b>	<b>&lt;0,001</b>
		PL	20		-9,1 (-21,12; 3,00)		
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB ( <i>bone marrow burden</i> ) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa	ENGAGE	ELI	20	9 m-cy	-1,1 (-1,5; -0,6)	<b>-1,1 (-1,7; -0,4)</b>	<b>0,002</b>
		PL	20		0,0 (-0,5; 0,5)		
Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, <i>bone mineral density</i> ), %		ELI	19		0,4 (-1,17; 2,0)	1,2 (-0,97; 3,47)	0,26
		PL	20		-0,8 (-2,38; 0,71)		
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy)		ELI	17		0,0 (-0,1; 0,2)	0,1 (-0,1; 0,3)	0,14
		PL	18		-0,1 (-0,2; 0,03)		
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy)		ELI	20		0,1 (-0,1; 0,2)	0,2 (-0,01; 0,4)	0,06
		PL	20		-0,1 (-0,2; 0,02)		
Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD), %		ELI	19		-0,7 (-2,19; 0,76)	<b>-0,9 (-0,01; 0,36)</b>	0,66
		PL	20		0,1 (-1,29; 1,57)		



Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa)	ELI	17	-0,1 (-0,2; 0,04)	-0,1 (-0,3; 0,04)	0,15
	PL	18	0,0 (-0,1; 0,1)		
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa)	ELI	18	0,0 (-0,1; 0,1)	0,0 (-0,2; 0,1)	0,57
	PL	20	0,0 (-0,1; 0,1)		

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z badania z randomizacją (ENGAGE) statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. elglustatu w porównaniu z placebo, w 9-miesięcznym okresie obserwacji, w leczeniu choroby Gauchera typu 1, raportowano w następujących punktach końcowych: 1) procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych; 2) całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych; 3) procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych; 4) procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; 5) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania ELI vs PL), w analizowanej populacji pacjentów.

Analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą (ELI) a placebo w przypadku następujących punktów końcowych: 1) procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD); 2) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy); 3) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy); 4) procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD); 5) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa); 6) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa).

#### 4.3.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania elglustatu (ELI) w porównaniu z placebo (PL) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy nie byli wcześniej objęci terapią, uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne ENGAGE.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania ELI vs PL w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 12. Ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI vs PL (ENGAGE – Mistry 2015)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Utrata pacjentów z badania	Ogółem	ELI		20	0 (0)		nd	NS
		PL		20	0 (0)		nd	NS
Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia ( <i>treatment emergent AEs</i> )	Z powodu AEs	ELI		20	0 (0)		nd	NS
		PL		20	0 (0)		nd	NS
Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia ( <i>treatment emergent AEs</i> )	Ogółem	ELI		20	18 (90)			
		PL		20	14 (70)	3,86 (0,67; 22,11)	nd	0,13
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	ELI		20	0 (0)			
		PL		20	0 (0)		nd	NS
Zgony	Ogółem	ELI		20	0 (0)			
		PL		20	0 (0)		nd	NS
Zdarzenia niepożądane związane z terapią	Ogółem	ELI	9 m-cy	20	8 (40)*			
		PL		20	9 (45)*	0,82 (0,23; 2,86)	nd	0,75
Ból stawów	Ogółem	ELI		20	9 (45)			
		PL		20	2 (10)	7,36 (1,34; 40,55)	3 (2; 11)	0,02
Biegunka	Ogółem	ELI		20	3 (15)			
		PL		20	4 (20)	0,71 (0,14; 3,66)	nd	0,68
Zawroty głowy	Ogółem	ELI		20	1 (5)			
		PL		20	2 (10)	0,47 (0,04; 5,69)	nd	0,56
Zmęczenie	Ogółem	ELI		20	1 (5)			
		PL		20	2 (10)	0,47 (0,04; 5,69)	nd	0,56
Ból głowy	Ogółem	ELI		20	8 (40)			
		PL		20	8 (40)	1,56 (0,42; 5,76)	nd	0,51

	PL	20	6 (30)		
<b>Migrena</b>	ELI	20	2 (10)	7,79 (0,47; 129,12)	nd
	PL	20	0 (0)		0,15
<b>Nudności</b>	ELI	20	2 (10)	2,11 (0,18; 25,35)	nd
	PL	20	1 (5)		0,56
<b>Gorączka</b>	ELI	20	2 (10)	7,79 (0,47; 129,12)	nd
	PL	20	0 (0)		0,15
<b>Zapalenie zatok przynosowych</b>	ELI	20	2 (10)	2,11 (0,18; 25,35)	nd
	PL	20	1 (5)		0,56
<b>Przeziębienie</b>	ELI	20	3 (15)	8,23 (0,81; 84,07)	nd
	PL	20	0 (0)		0,08
<b>Ból zęba</b>	ELI	20	1 (5)	0,30 (0,03; 3,15)	nd
	PL	20	3 (15)		0,31
<b>Sińce</b>	ELI	20	2 (10)	0,63 (0,09; 4,24)	nd
	PL	20	3 (15)		0,64
<b>Kaszel</b>	ELI	20	0 (0)	Peto	0,15
	PL	20	2 (10)	0,13 (0,01; 2,13)	nd
<b>Wzdęcie żołądka (bębniaca)</b>	ELI	20	2 (10)	2,11 (0,18; 25,35)	nd
	PL	20	1 (5)		0,56
<b>Wymioty</b>	ELI	20	1 (5)	0,47 (0,04; 5,69)	nd
	PL	20	2 (10)		0,56
<b>Grypa</b>	ELI	20	0 (0)	0,13 (0,01; 2,13)	nd
					0,15

	PL	20	2 (10)	
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	ELI	20	3 (15)	
	PL	20	0 (0)	8,20 (0,40; 169,91) nd
	ELI	20	2 (10)	
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	PL	20	1 (5)	2,11 (0,18; 25,35) nd
	ELI	20	2 (10)	
<b>Niedrożność nosa</b>	PL	20	0 (0)	7,79 (0,47; 129, 12) nd
	ELI	20	0 (0)	
<b>Świąd</b>	PL	20	2 (10)	0,13 (0,01; 2,13) nd
	ELI	20	0 (0)	
<b>Ból brzucha</b>	ELI	20	1 (5)	0,47 (0,04; 5,69) nd
	PL	20	2 (10)	
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	ELI	20	1 (5)	0,21 (0,02; 2,08) nd
	PL	20	4 (20)	

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, dane z publikacji

Na podstawie przeprowadzonej analizy (w oparciu o wyniki badania ENGAGE) wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs PL) na korzyść interwencji ocenianej, w 9-miesięcznym okresie obserwacji. W obu porównywanych grupach nie odnotowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, nie utracono również pacjentów z badania. W grupie eliglustatu w sposób statystycznie istotny częściej odnotowano wystąpienia zdarzenia niepożądanego: ból stawów.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych) – jak wspomniano wyżej nie wystąpiły w obu grupach, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent AEs*), zgony (które nie wystąpiły w obu grupach), poważne zdarzenia niepożądane (również nie raportowano), zdarzenia niepożądane związane z terapią, biegunka, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, migrena, nudności, wymioty, gorączka, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie nosogardzieli, niedrożność nosa, przeziębienie, grypa, infekcja górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, sińce, kaszel, wzdęcie żołądka (bębniaca), ból brzucha oraz świąd.

Mając na uwadze, iż eliglustat porównano z placebo, należy stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest bardzo dobry.



## 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ ELIGLUSTATU W POPULACJI PACJENTÓW Z CHOROBAŃ GAUCHERA TYPU 1

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy nie zidentyfikowano porównawczych badań oceniających efektywność praktyczną stosowania eliglustatu w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Wyszukiwanie poszerzone zostało zatem o dane nieporównawcze w celu odnalezienia jakichkolwiek doniesień z zakresu skuteczności pragmatycznej ocenianej interwencji, analizowanej w ramach badań typu *real-world-data* we wnioskowanej populacji pacjentów. Również tego typu dowodów naukowych, dostępnych w postaci pełnotekstowej publikacji, nie odnaleziono. Zidentyfikowano natomiast abstrakt konferencyjny *Hou 2017* [19], w którym przedstawiono postmarketingowe dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Zdecydowano, mimo ograniczeń, o uwzględnieniu ww. źródła w niniejszym rozdziale. W tabeli poniżej zestawiono wyniki badania *Hou 2017*.

Tabela 13. Ocena profilu bezpieczeństwa eliglustatu (*Hou 2017\_abstrakt*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n** (%)^	
Zdarzenia niepożądane ogółem					236	
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem					25# (10,6)#	
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane	<i>Hou 2017</i>	ELI	2 lata	500*	Nudności	13
					Zmęczenie	8
					Niestrawność	7
					Zaparcia	6
					Choroba refluksowa przełyku	6
					Zawroty głowy	6

\*autorzy abstraktu odnotowali, iż jest to przybliżona liczba pacjentów, którzy objęci byli komercyjnym leczeniem eliglustatem w analizowanym okresie czasu; \*\*liczba zdarzeń, ^odsetek wszystkich raportowanych AEs; #oszacowano na podstawie dostępnych danych

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych raportowanych (w ramach *Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports, PBRERs*) podczas 2-letniego okresu po wprowadzeniu stosowanego doustnie eliglustatu do obrotu miała charakter łagodny lub umiarkowany (ang. *non-serious*). Najczęściej notowanymi AEs były: nudności, zmęczenie, niestrawność, zaparcia, choroba refluksowa przełyku oraz zawroty głowy. Uzyskane wyniki wskazują na spójność profilu zdarzeń niepożądanych z danymi klinicznymi oraz informacjami zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego Cerdelga (patrz Ocena bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Cerdelga). Powyższy raport wskazuje brak nowych AEs, które mogłyby wystąpić w praktyce podczas stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

## 6. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 6.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Cerdelga, w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Cerdelga w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

### 6.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Cerdelga oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)), *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)), *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)) oraz polski *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)).

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cerdelga® [9].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o zdarzeniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLW MiPB, WHO Uppsala Monitoring Centre) postanowili również uwzględnić: wyniki badań niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia, tj. randomizowane badanie *EDGE (Charrow 2018, NCT01074944)* [18, 17] porównującego efektywność leczenia dwóch rodzajów dawkowania eliglustatu w populacji mieszanej osób z chorobą Gauchera typu 1, tj. pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący enzymatyczną terapię zastępczą, długoterminowe jednoramienne badanie *Lukina 2017* [11] (dostępne w formie abstraktów oraz posteru) oceniające efektywność leczenia eliglustatu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych oraz dane z długookresowej fazy *extension* badania *ENCORE* (publikacja *Cox 2017*) [7] (wszyscy pacjenci otrzymywali ELI) w populacji pacjentów objętych wcześniej terapią.

### 6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Cerdelga

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [9].

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 14. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cerdelga® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [9]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		+			
	Zawroty głowy		+			
Zaburzenia serca	Kołatanie serca		+			
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność		+			
	Ból w nadbrzuszu		+			
	Nudności		+			
	Biegunka		+			
	Zaparcia		+			
	Ból brzucha		+			
	Refluks żołądkowo-przełykowy		+			
	Wzdęcie brzucha		+			
	Zapalenie żołądka		+			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Artralgia		+			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		+			

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Rozpoczęcie leczenia: oznaczanie genotypu CYP2D6

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cerdelga, u pacjentów należy określić genotyp izoenzymu CYP2D6 w celu ustalenia aktywności metabolicznej CYP2D6.

#### Interakcje typu produkt leczniczy-produkt leczniczy

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkimi metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna) lub umiarkowany (np. duloksetyna, terbinafina) inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym (np. klarytromycyna, itrakonazol) lub umiarkowanym (np. erytromycyna, flukonazol) inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku obydwa główne szlaki metaboliczne eliglustatu są zaburzone z przewidywanym znacznym zwiększeniem stężenia eliglustatu w osoczu. Pomimo, iż w dokładnym badaniu wpływu na odstęp QT u zdrowych ochotników nie stwierdzono żadnego znaczącego zwiększenia odstępów QTc, na podstawie modelowania PK/PD można przewidzieć, że stężenie eliglustatu w osoczu na poziomie 11-krotności przewidywanej wartości C<sub>max</sub> u człowieka spowoduje łagodne zwiększenie odstępów PR, QRS i QTc.

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga z silnymi induktorami CYP3A znacznie zmniejsza ekspozycję na eliglustat, co może obniżyć skuteczność leczniczą eliglustatu; dlatego ich jednoczesne stosowanie jest niezalecane.

#### Pacjenci z chorobami serca w wywiadzie

W trakcie badań klinicznych nie badano stosowania produktu leczniczego Cerdelga u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. Ponieważ przewiduje się, że eliglustat przy znacznie zwiększonym stężeniu w osoczu powoduje łagodne zwiększenie odstępów w badaniu EKG, należy unikać stosowania produktu leczniczego Cerdelga u pacjentów z chorobami serca (niewydolność serca, niedawno przeżyty ostry zawał mięśnia sercowego, bradykardia, blok serca, komorowe zaburzenie rytmu serca) lub zespołem długiego QT, jak również w skojarzeniu z przeciwaritmicznymi produktami leczniczymi klasy IA (np. chinidyna) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).

#### Monitorowanie odpowiedzi klinicznej

U niektórych pacjentów wcześniej nieleczonych, zaobserwowano poniżej 20% zmniejszenie objętości śledziona (niepełne wyniki) po 9 miesiącach leczenia. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie dalszej poprawy lub zastosowanie alternatywnego sposobu leczenia.

U pacjentów ze stabilną chorobą, u których zmieniono sposób leczenia z enzymatycznej terapii zastępczej na leczenie eliglustatem, należy monitorować postęp choroby (np. po 6 miesiącach z dalszą regularną kontrolą) dla wszystkich domen choroby, celem oceny stabilności choroby. Ponowne zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej lub alternatywnego sposobu leczenia należy rozważyć u poszczególnych pacjentów, u których uzyskano niepełną odpowiedź na leczenie.

#### Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Eliglustat jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP2D6 i w mniejszym stopniu przy udziale izoenzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie substancji mających wpływ na aktywność izoenzymu CYP2D6 lub CYP3A4 może spowodować zmianę stężenia eliglustatu w osoczu. W warunkach *in vitro* eliglustat jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) i izoenzymu CYP2D6; jednoczesne podawanie eliglustatu z substancjami będącymi substratami P-gp lub izoenzymu CYP2D6 może zwiększać stężenia tych substancji w osoczu.

#### **Produkty lecznicze mogące zwiększyć ekspozycję na eliglustat**

Stosowanie produktu leczniczego Cerdelga jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz u pacjentów o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujących silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku stosowanie produktu leczniczego Cerdelga powoduje znaczne zwiększenie stężenia eliglustatu w osoczu.

#### Inhibitory CYP2D6

Średni metabolizm (IM) i intensywne metabolizm (EM):

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z paroksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, podawaną wielokrotnie w dawce 30 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-12</sub> eliglustatu odpowiednio 7,3- i 8,9-krotnie. Należy rozważyć zastosowanie eliglustatu w dawce 84 mg raz na dobę w przypadku, gdy jest on



stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP2D6 (np. paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna, bupropion) u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

W przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę u pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, przewiduje się, że jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 (np. duloksetyny, terbinafiny, moklobemidu, mirabegronu, cynakalcetu, dronedaronu) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 4-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

#### Inhibitory CYP3A

Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM):

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, podawanym wielokrotnie w dawce 400 mg raz na dobę, obserwowano zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-12</sub> eliglustatu odpowiednio 3,8- i 4,3-krotnie; podobnych efektów można spodziewać się dla pozostałych silnych inhibitorów CYP3A (np. klarytromycyny, ketokonazolu, itraconazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru). Należy zachować ostrożność podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie ekspozycji na eliglustat do około 3-krotnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

Słaby metabolizm (PM):

U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazolu, klarytromycyny, itraconazolu, kobicystatu, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, tipranawiru, posakonazolu, worykonazolu, telitromycyny, koniwaptanu, boceprewiru) spowodowałoby zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-12</sub> eliglustatu odpowiednio 4,3- i 6,2-krotnie. Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. erytromycyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu, aprepitantu, atazanawiru, darunawiru, fosamprenawiru, imatynibu, cymetydyny) spowodowałoby zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-12</sub> eliglustatu odpowiednio 2,4- i 3,0-krotnie. Stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A nie jest zalecane u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

Należy zachować ostrożność stosując słabe inhibitory CYP3A [np. amlodypina, cylostazol, fluwoksamina, ziele Gorzknika kanadyjskiego (*Hydrastis canadensis*), izoniazyd, ranitydyna, ranolazyna] u pacjentów o słabym metabolizmie (PM).

#### Inhibitory CYP2D6 stosowane jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Średni metabolizm (IM) i intensywny metabolizm (EM):

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, w przypadku stosowania eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę, przewiduje się, że jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6



oraz silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A spowodowałyby zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-12</sub> eliglustatu odpowiednio do 17- i 25-krotnie. Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2D6 jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A jest przeciwwskazane u pacjentów o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM).

Produkty grejpfrutowe zawierają co najmniej jeden składnik hamujący CYP3A i mogą zwiększyć stężenie eliglustatu w osoczu. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku z grejpfrutów.

### **Produkty lecznicze mogące zmniejszyć ekspozycję na eliglustat**

#### **Silne induktory CYP3A**

U pacjentów, u których nie stwierdza się słabego metabolizmu, po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 127 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną [silnym induktorem CYP3A oraz nośnika błonowego glikoproteiny P (P-gp)], podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 85%. U pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm (PM), po wielokrotnym podaniu eliglustatu w dawce 84 mg dwa razy na dobę jednocześnie z ryfampicyną podawaną wielokrotnie w dawce 600 mg raz na dobę, obserwowano zmniejszenie ekspozycji na eliglustat o około 95%. Nie należy stosować silnych induktorów CYP3A (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny i ziela dziurawca zwyczajnego) z eliglustatem u pacjentów o średnim, szybkim i słabym metabolizmie.

### **Produkty lecznicze, na które eliglustat może zwiększyć ekspozycję**

#### **Substraty glikoproteiny P (P-gp)**

Jednokrotne podanie digoksyny (substratu P-gp) w dawce 0,25 mg jednocześnie z eliglustatem w dawce 127 mg dwa razy na dobę, spowodowało zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>last</sub> digoksyny odpowiednio 1,7- i 1,5-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek substancji będących substratami P-gp (np. digoksyny, kolchicyny, dabigatranu, fenytoiny, prawastatyny).

#### **Substraty CYP2D6**

Jednokrotne podanie metoprololu (substratu CYP2D6) w dawce 50 mg jednocześnie z eliglustatem w wielokrotnej dawce 127 mg dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC metoprololu odpowiednio 1,5- i 2,1-krotnie. Może być konieczne podawanie niższych dawek produktów leczniczych będących substratami CYP2D6. Do takich produktów należą niektóre leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – np. nortryptylina, amitryptylina, imipramina i dezypramina, pochodne fenotiazyny, dekstrometorfan i atomoksetyna).

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### **Ciąża**

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eliglustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cerdelga w okresie ciąży.

#### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy eliglustat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie eliglustatu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Cerdelga, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### **Płodność**

U szczurów obserwowano wpływ na jądra i odwracalne zahamowanie spermatogenezy. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci o średnim (IM) lub szybkim metabolizmie (EM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny lub umiarkowany inhibitor CYP2D6 jednocześnie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A oraz pacjenci o słabym metabolizmie (PM) z udziałem izoenzymu CYP2D6 przyjmujący silny inhibitor CYP3A. W takim przypadku stosowanie produktu leczniczego Cerdelga powoduje znaczne podwyższenie stężenia eliglustatu w osoczu.

#### **6.4. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [11], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [10], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [12], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [13] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [15].

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (eliglustat) (data wyszukiwania 30 października 2017r. – aktualizacja 6. kwietnia 2018r.). Natomiast na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano dokument stanowiący listę produktów leczniczych objętych dodatkowym monitoringiem. Na ww. liście znajduje się eliglustat, stanowiący substancję aktywną nowego produktu (Cerdelga), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS (ang. *post-authorisation safety study*). Procedura ta definiowana jest w art. 1 ust. 15 dyrektywy 2001/83 / WE, i polega na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów leczniczych [28].

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cerdelga (eligustat), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [29]. Informacje dotyczące potencjalnych zagrożeń przedstawiono w

Tabela 15.

W celu identyfikacji wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Cerdelga, przeszukano także stronę internetową producenta leku – firmy Sanofi. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano materiał edukacyjny dla fachowego personelu medycznego pod nazwą „Przewodnik dla lekarzy”. Przewodnik ma na celu poprawę stosowania produktu leczniczego Cerdelga poprzez sugerowanie odpowiednich działań i zawiera:

1. Listę kontrolną działań, które należy wykonać przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu leczenia;
2. Informacje na temat oceny genotypu CYP2D6;
3. Informacje na temat zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych [30].

Tabela 15. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Cerdelga

Ryzyko	Dostępne dane
<b>Interakcje z innymi lekami, które mogą spowolnić metabolizm leku Cerdelga lub z grejpsrutami (inhibitory CYP2D6 i/lub CYP3A)</b>	<p>Niektóre leki i grejpsruty mogą zwiększać poziom leku Cerdela we krwi (inhibitory CYP2D6 i/lub CYP3A). Produkt leczniczy Cerdelga nie może być stosowany z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP2D6 lub CYP3A. Zaleca się unikanie grejpsrutów i soków grejpsrutowych.</p> <p>Przykłady leków, które mogą mieć silny wpływ na lek Cerdelga: paroksetyna i fluoksetyna (leczenie depresji), chinidyna (leczenie nieregularnego bicia serca) oraz itrakonazol i klarytromycyna (leczenie infekcji).</p> <p>Przykłady leków, które mogą mieć umiarkowany wpływ na lek Cerdelga: duloksetyna (leczenie depresji i zaburzeń lękowych) oraz terbinafina, flukonazol i erytromycyna (leczenie infekcji).</p>
<b>Interakcje z innymi lekami, które mogą przyspieszyć metabolizm leku Cerdelga (induktory CYP3A)</b>	<p>Niektóre leki mogą zmniejszać poziom leku Cerdelga we krwi i tym samym obniżać efektywność terapii (silne induktory CYP3A). W związku z tym, nie zaleca się stosowania leku Cerdelga z tymi lekami.</p>
<b>Interakcje z innymi lekami, których metabolizowanie może zostać spowolnione przez stosowanie leku Cerdelga (substraty P-gp lub CYP2D6)</b>	<p>Produkt leczniczy Cerdelga może zwiększyć poziom niektórych leków we krwi (substraty P-qg lub CYP2D6). Wskazane może być zmniejszenie dawkowania tych leków.</p>
<b>Stosowanie u pacjentów o nieznanym tempie metabolizmu leku Cerdelga</b>	<p>Tempo metabolizmu produktu leczniczego Cerdelga jest różne u poszczególnych pacjentów i zależy od funkcjonowania specyficznego enzymu wątrobowego. W związku z tym, poziom leku we krwi także może być różny. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Cerdelga, zaleca się przeprowadzenie testu, w celu określenia tempa metabolizmu leku u danego pacjenta.</p>
<b>Nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca i stany, które wpływają na rytm serca (zaburzenia przewodzenia w sercu i arytmie)</b>	<p>U niewielkiej liczby pacjentów leczonych lekiem Cerdelga w ramach badań klinicznych wystąpiły łagodne stany nieregularnego lub nieprawidłowego bicia serca. W większości przypadków nie miały one związku z przyjmowanym lekiem.</p> <p>W przypadku bardzo wysokiego poziomu leku Cerdelga we krwi, istnieje ryzyko nieregularnego lub nieprawidłowego bicia serca i zmian w aktywności elektrycznej serca (która może wpływać na rytm serca). Zaleca się unikania bardzo wysokiego poziomu leku Cerdelga we krwi.</p>
<b>Zasłabnięcia (omdlenia wazowagalne)</b>	<p>U niewielkiej liczby pacjentek leczonych w ramach badań klinicznych wystąpiły zasłabnięcia. Nie miały one jednak związku ze stosowanym leczeniem. Wszystkie pacjentki kontynuowały terapię lekiem Cerdelga.</p>
<b>Stosowanie <i>off-label</i> u pacjentów z chorobą Gauchera typu 2 i 3</b>	<p>Produkt leczniczy Cerdelga nie jest wskazany do stosowania w grupie chorych innych niż dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1. Stosowanie leku Cerdelga w innych podtypach choroby Gauchera nie zostało wystarczająco przebadane.</p>
<b>Zaburzenia nerwów, które mogą powodować osłabienie, mrowienie lub drętwienie (neuropatia obwodowa)</b>	<p>U niewielkiej liczby pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych wystąpiło drętwienie i/lub mrowienie rąk i/lub stóp. Nie miały one jednak związku ze stosowanym leczeniem. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię lekiem Cerdelga.</p>

Ryzyko	Dostępne dane
<b>Stosowanie u pacjentów z chorobami serca lub zaburzeniami rytmu serca (pacjenci z historią niedokrwienia mięśnia sercowego i niewydolności serca, klinicznie istotnymi arytmiami lub zaburzeniami przewodzenia)</b>	Pacjenci z chorobami serca lub zaburzeniami rytmu serca byli wykluczani z badań klinicznych dla leku Cerdelga, ponieważ istnieje ryzyko zmian aktywności elektrycznej serca przy bardzo wysokim poziomie leku we krwi. W związku z tym, powinno się unikać stosowania produktu leczniczego Cerdelga u pacjentów z chorobami serca i zaburzeniami rytmu serca.
<b>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby</b>	Produkt leczniczy Cerdelga jest metabolizowany w wątrobie. Pacjenci z niewydolnością wątroby byli wykluczani z badań klinicznych dla leku Cerdelga. W związku z powyższym nie ma danych na temat stosowania leku Cerdelga w tej grupie pacjentów.
<b>Stosowanie u dzieci</b>	W badaniach przeprowadzonych u pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, dzieci stanowiły bardzo niewielki odsetek. Dlatego też, nie można wnioskować o bezpieczeństwie leku Cerdelga w tej populacji.
<b>Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią</b>	<p>Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na brak negatywnego wpływu leku Cerdelga na potomstwo, brak przenikania leku do mleka oraz do nienarodzonych zwierząt.</p> <p>Jednakże, ponieważ kobiety w ciąży i karmiące piersią były wykluczane z badań klinicznych dla leku Cerdelga, nie można wnioskować o bezpieczeństwie leku w tej populacji i zaleca się unikania stosowania leku Cerdelga podczas ciąży.</p> <p>Nie wiadomo czy produkt leczniczy Cerdelga przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie terapii lekiem Cerdelga.</p>
<b>Bezpieczeństwo w długim okresie czasu</b>	Aktualny profil bezpieczeństwa leku Cerdelga został określony na podstawie danych od pacjentów leczonych średnio do 3 lat. Nie ma informacji na temat bezpieczeństwa terapii w okresie dłuższym niż 3 lata.
<b>Stosowanie u pacjentów z przyspieszonym metabolizmem leku Cerdelga (<i>ultra rapid metabolisers</i>, URM)</b>	U pacjentów z przyspieszonym metabolizmem leku Cerdelga terapia w dawce 100 mg/2xd może okazać się niewystarczająco skuteczna. Jednak dane na ten temat są ograniczone i zaleca się nie stosowanie leku Cerdelga w tej grupie pacjentów.
<b>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek</b>	Pacjenci z niewydolnością nerek byli wykluczani z badań klinicznych dla leku Cerdelga. W związku z powyższym nie ma danych na temat stosowania leku Cerdelga w tej grupie pacjentów.



## 6.5. Ocena profilu bezpieczeństwa w oparciu o dane z badania *Lukina 2017*, fazy *extension* dla *ENCORE* i *ENGAGE* oraz badania *EDGE*

W tabeli poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa zaczerpnięte z długookresowego (8 lat) badania *Lukina 2017\_abstrakt*, w ramach, którego eliglustat podawano pacjentom z chorobą Gauchera typu 1, którzy określani zostali jako populacja *treatment-naive patients*.

Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa dla eliglustatu: *Lukina 2017\_abstrakt*

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	Okres obserw.	N	n pacjentów (% pacjentów)	n epizodów (% wszystkich AEs)	
Liczba zdarzeń niepożądanych	Ogółem				26 (100)	348 (100)	
	Poważne				5 (19)	8 (2)	
	Związane z leczeniem				10 (38)	20 (6)	
	AEs prowadzące do wycofania z leczenia				3 (12)	4 (1)	
Stopień nasilenia AEs	Łagodne				23 (88)	251 (72)	
	Umiarkowane				18 (69)	91 (26)	
	Ciężkie				5 (19)	6 (2)	
AEs prowadzące do wycofania z leczenia	Związane z leczeniem		<i>Lukina 2017</i>	ELI	8 lat	26	1
	Niezwiązane z leczeniem						2
Utrata pacjentów z badania	Ogółem				7 (26,9)*		
	Wycofanie zgody				1 (3,8)*		
	Cięża				3 (11,5)*	nd	
	Zaburzenia pracy serca <sup>^</sup>				2 (7,7)*		
	Postępujące zmiany kostne <sup>^^</sup>				1 (3,8)*		
Zgony				0 (0)			

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>2 pacjentów w pierwszym dniu leczenia ELI z powodu bezobjawowego nietrwałego częstoskurczu komorowego zdiagnozowanego podczas rutynowej kontroli (niezwiązane z leczeniem); <sup>^^</sup>1 pacjent po roku leczenia z powodu postępujących zmian kostnych (retrospektywnie zidentyfikowane w momencie włączania pacjentów do badania)

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas ośmiu lat leczenia i obserwacji w badaniu *Lukina 2017* nie była związana z zastosowaną terapią (94%) i miała łagodny lub umiarkowany charakter (98%). Nie odnotowano zgonów. Eliglustat był zatem dobrze tolerowany w analizowanej grupie pacjentów.

Zestawienie wyników oceniających bezpieczeństwo stosowania eliglustatu w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 objętych wcześniejszą terapią, pochodzące z fazy *extension* badania *ENCORE*, podczas której wszystkim pacjentom podawano ELI, ujęto w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa dla eliglustatu: *Cox 2017 (ENCORE – faza extension)*

Punkt końcowy		Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)
Zgony						0 (0)
Z powodu AEs						12 (7,6)*
Z powodu AEs związanych z leczeniem						4 (2,5)
Wycofanie zgody (niezwiązane z AEs)						9 (5,7)*
Cięża						3 (1,9)*
Utrata pacjentów z badania	<i>Noncompliance</i>					2 (1,3)*
	Utrata z okresu <i>follow-up</i>					1 (0,6)*
	Przejsie na komercyjne leczenie ELI	<i>Cox 2017 (ENCORE – faza extension)</i>	ELI	4 lata	157 <sup>^</sup>	36 (22,9)
Z przyczyn logistycznych przed upływem 4 lat						48 (30,6)
Zdarzenia niepożądane ogółem						147 (94)
Odsetek liczby zdarzeń niepożądanych ze wszystkich odnotowanych AEs w podziale na stopień nasilenia **	Łagodne					74%
	Umiarkowane					23%
	Ciężkie					3%
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (wg pacjenta) <sup>#</sup>	Ogółem					81 (53)
	Ból brzucha					11 (7)
	Ból stawów					9 (6)

Niestrawność	9 (6)
Zmęczenie	8 (5)
Nieżyt żołądka	8 (5)
Biegunka	8 (5)
Nieprawidłowości w przewodnictwie nerwowym	8 (5)

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali eliglustat przez cały okres trwania badania ENCORE; \*\*bez związku z podawaniem ELI; #występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów; rozważane przez badaczy jako być może związane z leczeniem, prawdopodobnie związane z leczeniem lub zdecydowanie związane z leczeniem. Dwie AEs odnotowane u 2 pacjentów zostały uznane za prawdopodobnie związane z eliglustatem (nie doprowadziły jednak do wycofania z badania): 1 neuropatia obwodowa (umiarkowana), 1 niedrożność jelit z uchyłkiem Meckela (ciężka).

W trakcie leczenia eliglustatem w ramach badania ENCORE oraz fazy *extension* nie odnotowano zgonów. W przypadku znaczącej większości przypadków, utrata pacjentów z badania nie była skutkiem zdarzeń niepożądanych, 97% raportowanych AEs miało łagodny lub umiarkowany charakter. Połowę zdarzeń niepożądanych określono jako prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z zastosowanym leczeniem.

Nie stwierdzono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych, w stosunku do wyników dostępnych badań klinicznych analizujących efektywność leczenia ocenianą interwencją lub parametrów z zakresu profilu bezpieczeństwa leczenia eliglustatem występujących w długim okresie obserwacji w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa zaczerpnięte z wydłużonej fazy badania ENGAGE (*Mistry 2017\_abstrakt*), podczas której wszystkim pacjentom z chorobą Gauchera typu 1 podawano eliglustat.

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa dla eliglustatu: *Mistry 2017\_abstrakt (ENGAGE – faza extension)*

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)
Liczba zdarzeń niepożądanych	Ogółem				Liczba zdarzeń: 559 (100)
	Łagodne/umiarkowane				99% wszystkich AEs oraz 7 poważnych zdarzeń niepożądanych
	Niezwiązane z leczeniem	<i>Mistry 2017</i>	ELI	4,5 roku	39
Utrata pacjentów z badania	Ogółem				13* (33,3)*
	Wycofanie zgody				4 (10,3)*
	Cięża				2 (5,1)*

<b>Przejsie na komercyjne stosowanie ELI</b>	7 (17,9)*
<b>Z powodu AEs</b>	0 (0)
<b>Zgony</b>	0 (0)

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych;

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas 4,5 roku leczenia i obserwacji w długoterminowej fazie badania *ENGAGE* nie była związana z zastosowaną terapią (83%) i miała łagodny lub umiarkowany charakter (99%). Żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie prowadziło do utraty pacjentów z badania. Nie odnotowano zgonów. Eliglustat był zatem dobrze tolerowany w analizowanej grupie pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w oparciu o dane zaczerpnięte z randomizowanego badania EDGE, które niespełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy. Celem tej próby klinicznej było porównanie efektywności leczenia dwóch rodzajów dawkowania eliglustatu w populacji mieszanej osób z chorobą Gauchera typu 1, tj. pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący enzymatyczną terapię za stępczą, i stanowi tym samym dodatkowe dane także z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Badanie to składa się z kilku faz: 1) LIP (ang. *lead in period*) – uczestnicy otrzymywali lek dwa razy dziennie w dawce 50 lub 100 mg (BID) (okres obserwacji wynosił 78 tygodni), 2) PAP (ang. *primary analysis period*) – pacjenci po otrzymaniu leczenia podczas fazy LIP zostali poddani randomizacji do dwu grup: ELI 2x dziennie w dawce 50 lub 100 mg (BID) lub 1x dziennie w dawce 100 lub 200 mg (QD) (okres obserwacji wynosił 52 tygodnie), 3) LTTP (ang. *long-term treatment period*) – pacjenci, z populacji PAP, którzy uzyskali cele terapeutyczne i kontynuowali przyjmowanie ELI do końca trwania badania w dawce 100 lub 200 mg raz dziennie (QD). Pacjenci, leczeni w fazie PAP, którzy nie spełnili wszystkich celów terapeutycznych kontynuowali przyjmowanie eliglustatu do końca trwania badania w dawce 100 lub 200 mg dwa razy dziennie (BID), 4) ETP (ang. *extended treatment period*) – pacjenci objęci randomizacją, ale poddani terapię z użyciem eliglustatu (BID, 50 lub 100 mg).

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa eliglustatu (50 lub 100 mg dwa razy dziennie (BID) i 100 lub 200 mg raz dziennie (QD) (EDGE)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ogółem			ELI QD		65	5 (7,7)*	1,02 (0,28; 3,69)	nd	0,98
			ELI BID		66	5 (7,6)*			
AEs			ELI QD		65	2 (3,1)*	0,67 (0,11; 4,13)	nd	0,66
			ELI BID		66	3 (4,5)*			
Utrata pacjentów z badania	EDGE	PAP	ELI QD	52 tyg	65	1 (1,5)*	1,02 (0,06; 16,59)	nd	0,99
			ELI BID		66	1 (1,5)*			
Cięża			ELI QD		65	1 (1,5)*	7,50 (0,15; 378, 23)	nd	0,31
			ELI BID		66	0 (0)			
Nie stosowanie się do protokołu			ELI QD		65	1 (1,5)*	1,02 (0,06; 16,59)	nd	0,99
			ELI BID		66	1 (1,5)*			
Zdarzenia niepożądane	EDGE	PAP		1 rok	131	126 (96)##		nd	
		LTTP	ELI QD/BID	3,3 lata^^	170	164 (97)		nd	
Związane z leczeniem		PAP		1 rok	131	69 (53)		nd	





Zgony	EDGE		ELI QD/BID	1 rok		2 <sup>@</sup> (2)	nd
	PAP	LTPP		170	2 <sup>@</sup> (1)		
Dusznicza piersiowa	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	2 (1,18)	nd	nd	nd
Zaburzenia pracy serca, n (%)	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Zatrzymanie akcji serca	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Objawy żołądkowo-jelitowe, n (%)	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Zespół Mallory'ego-Weissa	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Przemieszczenie implantu	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Pogorszenie stanu ogólnego ze względu na brak aktywności	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Ogólne zaburzenia, n (%)	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Przepuklina	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Gorsze gojenie się ran	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Ból związany z zastosowaniem sprzętu medycznego	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Objawy w obrębie wątroby i dróg żółciowych, n (%)	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Zapalenie wyrostka robaczkowego	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Wirusowe zapalenie wątroby typu A	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd
Sepsa wywołana zakażeniem gronkowcem	LIP, PAP, LTPP, ETP	LTPP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd

Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne, n (%)	Upadki	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Złamania szyjki kości udowej	LIP, PAP, LITP, ETP	170	2 (1,18)	nd
	Złamania kości udowej	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Złamania przedramienia	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Przepuklina brzuszna	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Zranienia	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Złamania kości promieniowej	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Złamanie kręgosłupa	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Zaburzenia w zakresie badania laboratoryjnych	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Objawy w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, n (%)	Podwyższone enzymy wątrobowe	LIP, PAP, LITP, ETP	170	2 (1,18)
Ból stawów		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Artretyzm		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Zmniejszenie zakresu ruchu		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Osłabienie mięśni		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Zapalenie kostno-stawowe		LIP, PAP, LITP, ETP	170	3 (1,76)	nd
Martwica kości		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Tłuszczak		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Rak brodawkowaty tarczycy		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Objawy w obrębie układu		LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), n (%)	Zaburzenia w zakresie badania laboratoryjnych	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Ból stawów	LIP, PAP, LITP, ETP	170	2 (1,18)	nd
	Artretyzm	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Zmniejszenie zakresu ruchu	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Osłabienie mięśni	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Zapalenie kostno-stawowe	LIP, PAP, LITP, ETP	170	3 (1,76)	nd
	Martwica kości	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Tłuszczak	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Rak brodawkowaty tarczycy	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd
	Objawy w obrębie układu	LIP, PAP, LITP, ETP	170	1 (0,59)	nd

Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 – analiza efektywności klinicznej

nerwowego, n (%)	Padaczka	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	2 (1,18)	nd	nd			
Udar niedokrwinienny	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Stan przedmiedleniowy	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Drgawki	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Omdlenia	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	3 (1,76)	nd	nd	nd			
Ciąża, pośóg, warunki okołoporodowe, n (%)	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Ciąża pozamaciczna	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Zaburzenia psychiczne, n (%)	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Zaburzenia konwersyjne	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Depresja	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Objawy w obrębie układu moczowego, n (%)	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Kamica nerkowa	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Objawy w obrębie układu rozrodczego i piersi, n (%)	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Polipy macicy	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Objawy w obrębie naczyń krwionośnych, n (%)	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Tętniak aorty	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Krwotok	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	1 (0,59)	nd	nd	nd			
Nadciśnienie tętnicze	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	2 (1,18)	nd	nd	nd			
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Badanie</b>	<b>Populacja</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Okres obserw.</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95% CI]*</b>	<b>NNT/NNH (95% CI)*</b>	<b>Wartość p*</b>
Inne zdarzenia niepożądane ogółem	<b>EDGE</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	ELI QD/BID	3,5 roku <sup>^</sup>	170	144 (84,71)		nd	nd
Objawy w obrębie układu	Matoplytkowość	LIP, PAP, LTTP, ETP			170	9 (5,29)		nd	nd

<b>limfatycznego i krwionośnego</b>			
<b>Zaburzenia pracy serca, n (%)</b>			
Kołatanie serca	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	11 (6,47)
<b>Rozdęcie brzucha</b>			
Ból brzucha	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	9 (5,29)
<b>Ból nadbrzusza</b>			
Zaparcia	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	15 (8,82)
<b>Objawy żółdkowo-jelitowe, n (%)</b>			
Biegunka	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	26 (15,29)
<b>Niestrawność</b>			
Zaparcia	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	16 (9,41)
<b>Objawy żółdkowo-jelitowe, n (%)</b>			
Biegunka	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	24 (14,12)
<b>Niestrawność</b>			
Niestrawność	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	19 (11,18)
<b>Refluks żółdkowo-przełykowy</b>			
Refluks żółdkowo-przełykowy	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	9 (5,29)
<b>Nudności</b>			
Nudności	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	18 (10,59)
<b>Wymioty</b>			
Wymioty	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	14 (8,24)
<b>Zmęczenie</b>			
Zmęczenie	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	17 (10,0)
<b>Gorączka</b>			
Gorączka	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	16 (9,41)
<b>Objawy w obrębie wątroby i dróg żółciowych, n (%)</b>			
Hepatomegalia	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	9 (5,29)
<b>Zapalenia żółćki i jelit</b>			
Zapalenia żółćki i jelit	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	15 (8,82)
<b>Grypa</b>			
Grypa	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	23 (13,53)
<b>Zapalenia nosogardła</b>			
Zapalenia nosogardła	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	52 (30,59)
<b>Infekcje i zakażenia, n (%)</b>			
Infekcje górnych dróg oddechowych	LIP, PAP, LTPP, ETP	170	22 (12,94)



<b>Infekcje dróg moczowych</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	14 (8,24)	nd
<b>Infekcje wirusowe</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	10 (5,88)	nd
<b>Ból stawów</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	30 (17,65)	nd
<b>Objawy w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, n (%)</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	29 (17,06)	nd
<b>Ból pleców</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	10 (5,88)	nd
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	11 (6,47)	nd
<b>Ból mięśniowy</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	24 (14,12)	nd
<b>Ból kończyn</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	28 (16,47)	nd
<b>Objawy w obrębie układu nerwowego, n (%)</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	37 (21,76)	nd
<b>Zawroty głowy</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	10 (5,88)	nd
<b>Ból głowy</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	21 (12,35)	nd
<b>Zaburzenia psychiczne, n (%)</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	13 (7,65)	nd
<b>Objawy w obrębie układu oddechowego, kłatkę piersiowej i śródpiersia, n (%)</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	18 (10,59)	nd
<b>Objawy w obrębie naczyń krwionośnych, n (%)</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	9 (5,29)	nd
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	LIP, PAP, LTTP, ETP	170	9 (5,29)	nd

LIP (ang. *lead in period*) – wszyscy uczestnicy z wyjątkiem pacjentów z Japonii, otrzymywali lek dwa razy dziennie w dawce 50 lub 100 mg (BID). Pacjenci z Japonii otrzymywali eliglustat w dawce 50 mg raz dziennie dnia pierwszego, dnia drugiego dawka wynosiła 100 mg i podawana była dwa razy dziennie (BID). Okres obserwacji wynosił 78 tygodni.

PAP (ang. *primary analysis period*) – pacjenci po otrzymaniu leczenia przez 78 tygodni w LIP, spełniający kryteria i poddani randomizacji, otrzymywali eliglustat dwa razy dziennie w dawce 50 lub 100 mg (BID) lub raz dziennie w dawce 100 lub 200 mg (QD). Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.

LTTP (ang. *long-term treatment period*) – pacjenci, którzy byli leczeni w populacji PAP i spełnili cele terapeutyczne kontynuowali przyjmowanie eliglustatu do końca trwania badania w dawce 100 lub 200 mg raz dziennie (QD). Pacjenci, leczeni w populacji PAP, którzy nie spełnili wszystkich celów terapeutycznych kontynuowali przyjmowanie eliglustatu do końca trwania badania w dawce 100 lub 200 mg dwa razy dziennie (BID).

ETP (ang. *extended treatment period*) – pacjenci niepoddani randomizacji, a objęci leczeniem eliglustatem (BID, 50 lub 100 mg).

^brak informacji o długości okresu obserwacji dla fazy ETP, ^^średni czas trwania leczenia ELI; @ żaden ze zgonów, które zanotowano w trakcie trwania badania, nie był związany z leczeniem (1 pacjent zmarł na skutek ciężkiego szoku pourazowego po wypadku, drugi z powodu zatrzymania akcji serca spowodowanego silnym krwawieniem na skutek urazu; # wśród 4 pacjentów, u których odnotowano poważne AEs rozważane jako związane z leczeniem eliglustatem wymieniono: arytmie serca (n=1), omdlenie i słabość mięśni (n=1) oraz omdlenie wazowagalne (n=2); ##dane pochodzą z tab.4 w publikacji *Charrow 2018*. W tekście na str. 354 publikacji, autorzy podają, iż AEs były raportowane u 78% w grupie ELI QD oraz 77% w grupie ELI BID. Ponadto wśród pacjentów zrandomizowanych, u 11% w obu grupach (QD i BID) raportowano ciężkie AEs, u 11% (QD) oraz 12% (BID) notowano poważne zdarzenia niepożądane, u 27% (QD) i 23% (BID) – AEs związane z leczeniem.

Z wyjątkiem danych dotyczących utraty pacjentów, zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem, w badaniu *EDGE* (które przedstawiono w podziale na poszczególne fazy omawianej próby klinicznej, w tym na fazę z randomizacją – PAP) pozostałe punkty końcowe z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa ujęto łącznie dla całego okresu trwania badania.

Z fazy z randomizacją utracono łącznie ~8 % pacjentów (po 5 w każdej z grup). Poważne zdarzenia niepożądane raportowano w całym okresie trwania próby klinicznej *EDGE* (oraz w grupie osób poddanych randomizacji) u nieco ponad 20% pacjentów, a dwóch pacjentów zmarło (z przyczyn niezwiązanych z zastosowanym leczeniem). U ponad 90% chorych notowano zdarzenia niepożądane ogółem, przy czym jedynie połowę (zarówno dla fazy PAP jak i całego okresu trwania badania) traktowano jako związane z leczeniem eliglustatem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi były: ból głowy, zapalenie nosogardła (20-30%) oraz ból nadbrzusza, biegunka, niestrawność, nudności, zmęczenie, grypa, infekcje górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, kaszel, ból jamy ustnej i gardła (10-17%).

## 7. WNIOSKI

### 7.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Cerdelga® (substancja czynna: eliglustat) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Analiza obejmuje porównania ELI z dwoma refundowanymi substancjami z grupy ETZ stosowanymi w ramach programów lekowych, tj. imigluceraza oraz welagluceraza alfa (opis dawkowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego oraz w tabelach zawierających szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania) w ww. wskazaniu.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedną randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną, typu *non-inferiority*, porównującą skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu z imiglucerazą – badanie *ENCORE (Cox 2015, Pleat 2016)* w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy byli już wcześniej objęci terapią. Nie odnaleziono badań porównawczych (z randomizacją lub bez randomizacji), w których bezpośrednio oceniano efektywność kliniczną dla porównań eliglustatu z welaglucerażą alfa oraz placebo (traktowane jako komparator dodatkowy) w analizowanej subpopulacji pacjentów. Dodatkowe wyszukiwanie dla welagluceraży alfa celem odnalezienia prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELI przez wspólną grupę referencyjną w postaci imigluceraży, nie wykazało badań porównujących efektywność leczenia choroby Gauchera typu 1 dla porównania VEL vs IMI. Nie było zatem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego eliglustat vs welagluceraza alfa dla ocenianej populacji pacjentów.

Dla populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu nie zidentyfikowano, w wyniku systematycznego wyszukiwania, badań typu *head-to-head* dla porównań eliglustat vs imigluceraza oraz eliglustat vs welagluceraza alfa. Przeprowadzone dodatkowe wyszukiwanie dla komparatorów nie wykazało badań porównawczych (z odpowiednią grupą referencyjną), co skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej: ELI vs IMI oraz ELI vs VEL w tej populacji pacjentów. Jedynym dostępnym randomizowanym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano wcześniej nieleczonych pacjentów (w pełni jednorodna populacja) z chorobą Gauchera typu 1, w którym stosowano eliglustat (w porównaniu z placebo), było randomizowane badanie *ENGAGE*. Mimo iż placebo nie stanowi adekwatnego komparatora dla SRT, autorzy niniejszej analizy, mając na uwagę specyfikę omawianej jednostki chorobowej (choroba rzadka) podjęli decyzję o uwzględnieniu wyników tej próby klinicznej w celu uzupełnienia danych o tego typu dowody naukowe.

Dla interwencji opcjonalnych we wnioskowanej populacji pacjentów, odnaleziono natomiast dwa randomizowane badania oceniające efektywność kliniczną porównań: imigluceraza vs welagluceraza alfa (*Ben Turkia 2013*) oraz porównanie dawek VEL (*Gonzalez 2013*). Mając na uwadze powyższe, uzasadnionym podejściem jest zestawienie danych dotyczących populacji pacjentów niepoddanych wcześniejszemu leczeniu, dla ramion: 1) Porównanie ELI vs IMI - eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją *ENGAGE (Mistry 2015)* oraz imigluceraży: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013*; 2) Porównanie ELI vs VEL - eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją *ENGAGE (Mistry 2015)* oraz welagluceraży alfa: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013* i dane z badania porównującego dawki leku (*Gonzalez 2013*).

W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej eliglustatu w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 uwzględniono dostępne okresy obserwacji zaprezentowane w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej, ocenianymi w ramach niniejszej analizy były: odsetek pacjentów spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria), zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, ocena parametrów kostnych (zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*); zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa); zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa) oraz ocena jakości życia wg kwestionariuszy: Krótki inwentarz bólu (*Brief Pain Inventory - BPI*), Skala ciężkości zmęczenia (*Fatigue Severity Scale – FSS*), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (*Physical component scale*), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (*Mental component scale*), Skala ciężkości choroby Gauchera (*Gaucher Disease Severity Score - DS3*).

Wpływ podawania eliglustatu na profil bezpieczeństwa w porównaniu do uwzględnionych interwencji alternatywnych we wnioskowanej populacji pacjentów analizowano na podstawie następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony, zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na poszczególne AEs, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z terapią oraz poważne zdarzenia niepożądane ogółem.

### **Skuteczność kliniczna**

#### *Populacja pacjentów wcześniej leczonych*

Analiza wyników zaczerpniętych z badania o wysokiej wiarygodności (*ENCORE*) wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą, w uwzględnionych punktach końcowych w analizowanym okresie obserwacji, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 (populacja pacjentów leczonych wcześniej), tj.: 1) odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria); 2) zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 3) zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 4) zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 6 miesiącach obserwacji); 5) zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych (po 6 i 12 miesiącach); 6) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; 7) zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, *bone mineral density*); 8) zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy); 9) zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy); 10) zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD); 11) zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa); 12) zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa); 13) ocena jakości życia: Krótki inwentarz bólu (*Brief Pain Inventory - BPI*), Skala ciężkości zmęczenia (*Fatigue Severity Scale – FSS*), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (*Physical component scale*), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (*Mental component scale*), Skala ciężkości choroby Gauchera (*Gaucher Disease Severity Score - DS3*).

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji opcjonalnej (dla porównania ELI vs IMI), w analizowanej populacji pacjentów zanotowano w przypadku punktu końcowego: zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych (po 12 miesiącach). Zarówno autorzy publikacji *Cox 2015* jak i eksperci medyczni biorący udział w ankiecie przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy orzekli o braku istotności klinicznej różnicy zmian ww. parametru pomiędzy grupami.

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z badania z randomizacją (*ENCORE*) stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (ELI vs IMI), w uwzględnionych punktach końcowych ocenianych w subpopulacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniejszym



leczeniem welaglucerazą alfa. Efekty stosowania eliglustatu w analizowanej subpopulacji pacjentów są zatem porównywalne do skuteczności leczenia imiglucerażą.

Podsumowując, skuteczność leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (populacja pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu), jest porównywalna (niegorsza) od postępowania opartego o ETZ w postaci imigluceraży.

#### *Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej*

Analiza, w ramach której zestawiono wyniki zdrowotne oceniające skuteczność leczenia eliglustatem w porównaniu z imiglucerażą u osób z chorobą Gauchera typu 1, które nie były objęte wcześniejszą terapią, zaczerpnięte z badań *ENGAGE* (dla ramienia ELI) oraz *Ben Turkia 2013* (dla ramienia IMI), wykazała, iż obie substancje mają korzystny wpływ na poprawę ocenianych parametrów. Zarówno eliglustat jak i imigluceraza prowadzą do podwyższenia poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowych. Różnice pomiędzy grupami mogą wynikać z kilku przyczyn, takich jak: sposób przedstawienia wyników, odmienne wartości wyjściowe w obu grupach pochodzących z dwóch różnych badań (niższa wartość początkowa, przed rozpoczęciem badania może predysponować do uzyskania większej bezwzględnej poprawy ocenianego parametru). W ocenie punktu końcowego: zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych również odnotowano poprawę w grupach eliglustatu i imigluceraży.

Analiza porównawcza oparta o zestawienie wyników oceniających skuteczność leczenia eliglustatem (dane z badania *ENGAGE*) w porównaniu z welaglucerażą alfa (dane z badań *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*) u osób z chorobą Gauchera typu 1, którzy niepoddani byli wcześniej terapii, wykazała korzystny wpływ obu substancji na poprawę wszystkich ocenianych parametrów. Mając na uwadze różnice w sposobie przedstawienia wyników, odmienne wartości wyjściowe punktów końcowych oraz różny okres obserwacji do interpretacji takiego zestawienia należy podchodzić z ostrożnością.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. eliglustatu w porównaniu z placebo, w 9-miesięcznym okresie obserwacji, w leczeniu choroby Gauchera typu 1, oparte o wyniki analizy danych pochodzących z badania z randomizacją (*ENGAGE*), raportowano w następujących punktach końcowych: 1) procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych; 2) całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych; 3) procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych; 4) procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; 5) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (*bone marrow burden*) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść placebo (dla porównania ELI vs PL), w analizowanej populacji pacjentów.

Analiza wyników wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą (ELI) a placebo w przypadku następujących punktów końcowych: 1) procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD); 2) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy); 3) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy); 4) procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD); 5) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa); 6) całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa).

### **Bezpieczeństwo**

#### *Populacja pacjentów wcześniej leczonych*

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) na korzyść komparatora, w 12-miesięcznym okresie obserwacji (badanie *ENCORE*), wystąpiły w przypadku punktów końcowych: zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent*



AEs), poważne zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (definiowane jako możliwie, prawdopodobnie lub rzeczywiście związane z leczeniem), astenia, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, nudności oraz ból brzucha. [REDACTED]

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych), zgony (które nie wystąpiły w obu grupach), ból stawów, ból pleców, ból kości, wzrost stężenia CPK, zaparcia, sińce, kaszel, biegunka, dyspepsja, krwawienie z nosa, choroba refluksowa przełyku, hepatomegalia, grypa, zapalenie nosogardzieli, ból kończyn, palpacja serca, wysypka, zapalenie zatok przynosowych, ból zęba, infekcja dróg moczowych, infekcja górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zapalenie żołądka i jelit.

Dodatkowymi informacjami, które raportowano w omawianej próbie klinicznej, były dane o tym, iż najczęściej notowanymi AEs związanymi z leczeniem ELI były wg autorów badania *ENCORE*: biegunka (5%), ból stawów (5%), zmęczenie (4%) oraz ból głowy (4%). Nie przedstawiono danych dla ramienia imigluceraży.

Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs IMI) w uwzględnionych punktach końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (utrata pacjentów ogółem i z powodu AEs, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia – *treatment emergent AEs*, poważne zdarzenia niepożądane ogółem oraz zgony), w subpopulacji pacjentów z typem 1 choroby Gauchera, leczonych wcześniej welaglucerażą alfa. Bezpieczeństwo stosowania eliglustatu w analizowanej subpopulacji pacjentów jest zatem porównywalne do tolerancji leczenia imiglucerażą.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa eliglustatu i imigluceraży należy uznać za zbliżony. Różnice pomiędzy porównywanymi substancjami w zakresie kilku parametrów bezpieczeństwa, nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

#### *Populacja pacjentów nieleczonych wcześniej*

Wnioskowanie oparte o zestawienie danych dla poszczególnych ramion (ELI z badania *ENGAGE* oraz IMI z *Ben Turkia 2013*), pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być obarczone wysokim ryzykiem błędu.

Niemniej jednak należy podkreślić, iż profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerażą we wnioskowanym wskazaniu jest zbliżony. W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, którym podawano ELI nie został wycofany z badania. Natomiast odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był co prawda wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów, którym podawano imiglucerażę, należy jednak pamiętać, że nie są to zdarzenia niepożądane, mające kluczowe znaczenie dla oceny tolerancji na podany lek, bowiem nie sprecyzowano ich jako związane z zastosowaną terapią. Warto zauważyć, iż w badaniu *ENGAGE*, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, również w ramieniu placebo odnotowano wysoki odsetek AEs (70%), sugerujący gorszy stan kliniczny chorych zakwalifikowanych do tej próby.

Profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu (dane z badania *ENGAGE*) w porównaniu z welaglucerażą alfa (dane z badań *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*) w analizowanym wskazaniu jest bardzo podobny. W obu grupach chorych nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Żaden z pacjentów, którym podawano ELI lub VEL (badanie *Gonzalez 2013*) nie został utracony z badania. Odsetek wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem był co prawda wyższy w grupie osób leczonych eliglustatem aniżeli wśród pacjentów, którym podawano welaglucerażę alfa, należy jednak pamiętać, że nie są to zdarzenia niepożądane określone jako związane

z zastosowaną terapią. Co więcej, warto podkreślić, jak zauważono powyżej, iż w badaniu *ENGAGE*, z którego pochodzą dane dla ramienia eliglustatu, wysoki odsetek AEs odnotowano także w ramieniu placebo.

Na podstawie przeprowadzonej analizy (w oparciu o wyniki badania *ENGAGE*) wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ELI vs PL) na korzyść interwencji ocenianej, w 9-miesięcznym okresie obserwacji. W obu porównywanych grupach nie odnotowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, nie utracono również pacjentów z badania. W grupie eliglustatu w sposób statystycznie istotny częściej odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego w postaci bólu stawów.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania (ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych) – jak wspomniano wyżej nie wystąpiły w obu grupach, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent* AEs), zgony (które nie wystąpiły w obu grupach), poważne zdarzenia niepożądane (również nie raportowano), zdarzenia niepożądane związane z terapią, biegunka, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, migrena, nudności, wymioty, gorączka, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie nosogardzieli, niedrożność nosa, przeziębienie, grypa, infekcja górnych dróg oddechowych, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, sińce, kaszel, wzdęcie żołądka (bębnicza), ból brzucha oraz świąd. Mając na uwadze, iż eliglustat porównano z placebo, należy stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest bardzo dobry.

Interpretując powyższe wyniki należy pamiętać, iż ocena parametrów z zakresu analizy skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* dotyczyła mieszanej populacji pacjentów (~25% stanowiły osoby <17 r.). Warto również podkreślić, że badania takie, mimo słabych stron, zostały uwzględnione w niniejszej analizie w celu poszerzenia zakresu przedstawionych dowodów naukowych, których ilość (a w szczególności tych o wysokiej wiarygodności – badania z randomizacją) w przypadku chorób rzadkich jest bardzo ograniczona, co wynika nie tylko z niewielkiej populacji całkowitej ale i aspektów etycznych wpływających pośrednio na kształt, metodologię oraz dobór pacjentów do dostępnych opcji terapeutycznych.

**Podsumowując, stosowanie eliglustatu w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 cechuje się porównywalną (niegorszą) skutecznością i bezpieczeństwem w stosunku do postępowania opartego o ETZ w postaci imiglucerazy.**

**Porównanie efektywności podawania eliglustatu oraz imiglucerazy lub welaglucerazy alfa w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu wykazało identyczny kierunek zmian (poprawa w obu ramionach względem wartości wyjściowych) oraz zbliżone wartości,** mając na uwadze heterogeniczność porównywanych badań (odmienne wartości początkowe, różne okresy obserwacji, brak tożsamego sposobu prezentacji wyników). Profil bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w porównaniu z imiglucerazą oraz welaglucerażą alfa stosowanych wśród pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, niepoddanych wcześniejszemu leczeniu jest bardzo zbliżony.

Obecnie refundowane (dostępne w ramach programów lekowych) opcje terapeutyczne, tj. imigluceraza oraz welagluceraza alfa, stanowiące aktualną praktykę i zalecane przez wytyczne kliniczne w analizowanej populacji pacjentów, wpływają na poprawę części specyficznych parametrów oceny skuteczności leczenia choroby Gauchera w tym jakości życia i związanym z nią samopoczuciem osób objętych terapią. Warto jednak dodać, iż możliwość podawania leczenia w domu zmniejszyłaby poziom stresu związanego z podróżą do ośrodka ambulatoryjnego. **Niezaspokojona potrzeba zdrowotna w postaci braku powszechnego dostępu do terapii redukcji substratowej, tj. eliglustatu, ma niewątpliwie wpływ na przebieg całego leczenia.** Wybór właściwej, dobrze tolerowanej formy terapii prowadzi bowiem do wzrostu efektywności leczenia, a tym samym skutkuje poprawą jakości życia pacjentów. Zarówno pacjenci, jak i ich opiekunowie potwierdzają, iż stan chorobowy ma istotny wpływ na ich aktywność fizyczną, społeczną i zdrowie emocjonalne będące konsekwencją progresji choroby oraz obciążenia finansowego związanego z terapią.

**Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Cerdelga® wpłynie zatem pozytywnie na poprawę efektywności leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.**

## 7.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest eliglustat (produkt leczniczy Cerdelga®) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym i cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa. Ocena ta bierze pod uwagę specyfikę produktu Cerdelga® oraz jego wnioskowane stosowanie, będące chorobą rzadką o złym rokowaniu w przypadku niepodjęcia leczenia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cerdelga® do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  pacjentów) raportowanych w trakcie stosowania ocenianej interwencji należą: bóle i zawroty głowy, zmęczenie, kołatanie serca, artralgia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (niestrawność, ból w nadbrzuszu, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha, zapalenie żołądka).

Na stronach *European Medicines Agency*, *Food and Drug Administration*, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów ani informacji na temat zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianym produktem (Cerdelga®) lub jego składnikiem aktywnym.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Rysikiem dla produktu leczniczego Cerdelga (eligustat), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

W celu identyfikacji wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Cerdelga, przeszukano także stronę internetową producenta leku – firmy Sanofi. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano materiał edukacyjny dla fachowego personelu medycznego pod nazwą „Przewodnik dla lekarzy”. Przewodnik ma na celu poprawę stosowania produktu leczniczego Cerdelga poprzez sugerowanie odpowiednich działań.

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa oparto również o dane pochodzące z badań: jednoramiennego *Lukina 2017*, fazy *extension* dla *ENCORE* oraz randomizowanego badania *EDGE*.

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas ośmiu lat leczenia i obserwacji w badaniu *Lukina 2017* nie była związana z zastosowaną terapią i miała łagodny lub umiarkowany charakter. Nie odnotowano zgonów. Eliglustat był zatem dobrze tolerowany w analizowanej grupie pacjentów.

W trakcie leczenia eliglustatem w ramach badania *ENCORE* oraz fazy *extension* nie odnotowano zgonów. W przypadku znaczącej większości przypadków, utrata pacjentów z badania nie była skutkiem zdarzeń niepożądanych. 97% raportowanych AEs miało łagodny lub umiarkowany charakter. Połowę zdarzeń niepożądanych określono jako prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z zastosowanym leczeniem.

Nie stwierdzono żadnych nowych lub występujących w długim okresie obserwacji parametrów z zakresu profilu bezpieczeństwa leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas 4,5 roku leczenia i obserwacji w długoterminowej fazie badania *ENGAGE* nie była związana z zastosowaną terapią (83%) i miała łagodny lub umiarkowany charakter (99%). Żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie prowadziło do utraty

pacjentów z badania. Nie odnotowano zgonów. Eliglustat był zatem dobrze tolerowany w analizowanej grupie pacjentów.

Z fazy z randomizacją badania *EDGE* utracono łącznie <10% pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano w całym okresie trwania tej próby klinicznej u co piątego pacjenta, a dwóch pacjentów zmarło (z przyczyn niezwiązanych z zastosowanym leczeniem). U większości chorych notowano zdarzenia niepożądane ogółem, przy czym jedynie połowę (zarówno dla fazy PAP jak i całego okresu trwania badania) traktowano jako związane z leczeniem eliglustatem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były: ból głowy, zapalenie nosogardła oraz ból nadbrzusza, biegunka, niestrawność, nudności, zmęczenie, grypa, infekcje górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, kaszel, ból jamy ustnej i gardła.

Podsumowując, **dotatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że eliglustat (Cerdelga®) stosowany w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane.**



## 8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej, nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych). Natomiast w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono jednoramienne badanie *Lukina 2017*, którego wyniki dla 8-letniego okresu obserwacji dostępne były jedynie w formie abstraktu.
- Do prób klinicznych oceniających efektywność interwencji alternatywnych, tj. *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013* zakwalifikowano mieszaną populację pacjentów: osoby dorosłe stanowiły ok. 75%. Brak pełnej jednorodności populacji może wpływać na uzyskane wyniki końcowe (możliwe niedoszacowanie lub przeszacowanie parametrów skuteczności i punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa). Należy jednak pamiętać, iż dane pochodzące z ww. prób klinicznych posłużyły w niniejszej analizie jedynie do ujęcia w formie zestawienia z wynikami dla ramienia eliglustatu (z badania *ENGAGE*). W powodów metodologicznych, co szeroko opisano w niniejszym opracowaniu, nie ma możliwości przeprowadzenia analiz pośrednich, zatem porównanie wyników dla ELI oraz IMI i VEL w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej nieoparte zostało z uzasadnionych przyczyn obliczeniami statystycznymi i ma charakter poglądowy.
- Sposób przedstawienia wyników oparty o porównawcze zestawienie rezultatów dla eliglustatu i imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa dla populacji pacjentów niepoddanych wcześniejszemu leczeniu. Wnioskowanie oparte o takie zestawienie danych dla poszczególnych ramion, pochodzących z różnych badań, przeprowadzonych na odmiennych grupach pacjentów (heterogeniczność kliniczna), badań o nieidentycznej metodologii (heterogeniczność metodologiczna), może być, zdaniem autorów niniejszej analizy, obarczone wysokim ryzykiem błędu.
- Brak doniesień naukowych dotyczących skuteczności stosowania ELI vs VEL w populacji pacjentów leczonych wcześniej analogicznie do porównania eliglustat vs imigluceraza (patrz badanie *ENCORE*). Brak danych pozwalających na przeprowadzenie analizy pośredniej oraz zestawienia jakościowego wyników dla ramion ELI i VEL (populacja pacjentów leczonych wcześniej).
- W części uwzględnionych w przeglądzie prób klinicznych nie doprecyzowano opisu populacji o szczegółowe dane dotyczące szybkości metabolizmu pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, co stanowi ograniczenie dostępnych dowodów klinicznych a nie samej analizy. Należy mieć bowiem na uwadze, iż ilość opublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności leczenia GD1 jako choroby rzadkiej, SRT (w tym wnioskowanym eliglustatem) oraz ETZ jest bardzo ograniczona.
- Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych dwóch badań włączonych do analizy po stronie komparatora (VEL), tj. *Ben Turkia 2013* oraz *Gonzalez 2013*. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii oraz charakterystyce klinicznej populacji, niesie bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania.



- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż główne badanie, tj. *ENCORE* cechowało się umiarkowanym ryzykiem błędu (próba kliniczna średniej wiarygodności), co wynika z faktu, iż jest to eksperyment typu *open-label*. Należy podkreślić, że może się to wiązać z wystąpieniem ryzyka błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych. Omawiany parametr oceny wiarygodności nie powinien natomiast rzutować na rzetelność oceny głównych, obiektywnych punktów końcowych. Podobne ryzyko błędu systematycznego oszacowano w przypadku badania *Ben Turkia 2013*. Próby kliniczne *Gonzalez 2013*, *ENGAGE* oraz *EDGE* określono jako próby kliniczne wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego). Jednoramienną próbę kliniczną *Lukina 2017* oceniono za pomocą skali NICE, jako eksperyment dobrej jakości.
- Brak opisu metody zaślepienia w niektórych randomizowanych badaniach włączonych do analizy (*Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*).
- Ocena skuteczności terapii eliglustatem w większości badań oparta została w sporej mierze o surogatowe punkty końcowe, które charakteryzują się niższą wartością dowodową.
- Brak badań pragmatycznych z zakresu skuteczności dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia eliglustatem w warunkach praktycznych (abstrakt konferencyjny *Hou 2017*, który uwzględniono w niniejszej analizie dotyczy jedynie oceny profilu bezpieczeństwa w oparciu o raportowane AEs).
- Niewielka liczebność populacji w niektórych badaniach włączonych do analizy (*Ben Turkia 2013*, *Gonzalez 2013*, *Lukina 2017*, *ENGAGE*), co wynika bezpośrednio ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej (choroba rzadka).
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń).
- Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu, nieczytelny format graficznego przedstawienia wyników).

## 9. Dyskusja

### 9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Cerdelga® zastosowano ograniczenie, co do jednostki chorobowej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W związku ze zidentyfikowaniem i uwzględnieniem w niniejszej analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych pochodzących również z ostatnich lat odnośnie do wyników opracowań wtórnych pochodzących sprzed roku 2014 jest bezzasadne (mała liczba włączonych badań, zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania). Zatem w toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) uwzględniono rezultaty najbardziej aktualnych analiz (tj. od 2014 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla określonego przedziału czasowego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) terapii z użyciem eliglustatu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1: *Scott 2015*, *van Rossum 2016*, *Shemesh 2015* oraz *Smid 2014*.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (*podtyp II A*), w której porównano efektywność kliniczną stosowania eliglustatu z enzymatyczną terapią zastępczą w postaci imiglucerazy, tj. *ENCORE* (*Cox 2015*, *Pleat 2016*), w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniejszym leczeniem.

Nie zidentyfikowano prób klinicznych, których celem była bezpośrednia ocena efektywności klinicznej stosowania eliglustatu w porównaniu z welaglucerazą alfa w populacji pacjentów z objętymi uprzednio leczeniem choroby Gauchera typu 1. W ramach przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania dla welaglucerazy alfa w celu odnalezienia badań kwalifikujących się do włączenia do analizy pośredniej z eliglustatem przez wspólną grupę referencyjną w postaci imiglucerazy, nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność leczenia choroby Gauchera typu 1 dla porównania VEL vs IMI. Nie istnieje zatem możliwość, dla ocenianej populacji pacjentów, przeprowadzenia porównania pośredniego eliglustat vs welagluceraza alfa.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych z zakresu efektywności stosowania eliglustatu w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu, nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących eliglustat vs imigluceraza oraz eliglustat vs welagluceraza alfa. Dodatkowe wyszukiwanie przeprowadzone dla komparatorów nie wykazało badań porównawczych

(z odpowiednią grupą referencyjną), a tym samym brak jest możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej: ELI vs IMI oraz ELI vs VEL w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 wcześniej nieleczonych. Jedynym dostępnym randomizowanym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano wcześniej nieleczonych pacjentów, w którym podawano eliglustat, była kontrolowana placebo randomizowana próba kliniczna *ENGAGE*. Mimo że placebo nie stanowi adekwatnego komparatora dla terapii redukcji substratu, autorzy niniejszej analizy, mając na uwadze fakt, iż choroba Gauchera typu 1 jest chorobą rzadką podjęli decyzję o uwzględnieniu wyników tego badania w celu poszerzenia danych o dowody naukowe z tego zakresu.

Dla interwencji opcjonalnych w omawianej populacji pacjentów (*treatment naive patients*), odnaleziono natomiast dwie randomizowane próby kliniczne oceniające efektywność leczenia imiglucerazy vs welagluceraza alfa (*Ben Turkia 2013*) oraz porównanie dawek VEL (*Gonzalez 2013*). W związku z powyższym, słusznym podejściem, zdaniem autorów niniejszego opracowania, jest zestawienie danych dotyczących populacji pacjentów niepoddanych wcześniejszemu leczeniu, dla ramion: 1) eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją *ENGAGE* (*Mistry 2015*) oraz imiglucerazy: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013* – dla porównania ELI vs IMI; 2) eliglustatu: z próby klinicznej z randomizacją *ENGAGE* (*Mistry 2015*) oraz welagluceraza alfa: z randomizowanego badania *Ben Turkia 2013* i dane z badania porównującego dawki leku (*Gonzalez 2013*) - porównanie ELI vs VEL.

Należy dodać, iż w przypadku welaglucerazy alfa systematyczny przegląd doniesień naukowych przeprowadzony w oparciu o przeszukiwanie baz informacji medycznych, tj. Pubmed, Cochrane oraz Embase od 2013 r. Ma to związek z odnalezieniem opracowania zawierającego systematyczny przegląd badań dla VEL z zakresu analizowanego problemu zdrowotnego, a mianowicie: *Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu 1 preparatem welaglcueraza alfa – Analiza weryfikacyjna (Nr: AOTM-RK-4351-9/2013)*.

Nie odnaleziono badań z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla porównania eliglustatu z adekwatnymi komparatorami. Zidentyfikowano natomiast abstrakt konferencyjny *Hou 2017*, w którym przedstawiono postmarketingowe dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, tj. *Lukina 2017* (jednoramienne), faza extension badania *ENCORE* (wszyscy pacjenci otrzymywali eliglustat) oraz próba kliniczna z randomizacją *EDGE* (mieszana populacja), w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji pacjentów, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta oraz raportowanych długookresowo zdarzeń niepożądanych lub AEs generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

Dodatkowo analizę skuteczności ocenianej interwencji poszerzono o dane z trzech badań nieujętych w analizie głównej niniejszego przeglądu z następujących przyczyn, tj. *Lukina 2017* (dostępne w postaci abstraktu, typ badania - jednoramienne), faza extension badania *ENCORE* (metodologia) oraz *EDGE* (mieszana populacja i metodologia badania). Wyniki wraz z interpretacją zamieszczono w rozdziale Dodatkowa analiza skuteczności – długoterminowe dane z badania *Lukina 2017*, faza extension z badania *ENCORE* i *ENGAGE* oraz dane .



## 9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Cerdelga właściwymi komparatorami we wskazaniu: choroba Gauchera typu 1 są imigluceraza oraz welagluceraza alfa. Dodatkowo przedstawiono porównanie z placebo, dla którego dane potraktowane są jako uzupełniające.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie ww. opcji terapeutycznych, jako komparatorów, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [16].

## 9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Jedynie do prób klinicznych oceniających efektywność leczenia z udziałem komparatorów (imigluceraza i welagluceraza alfa) w grupie pacjentów nieobjętych wcześniej terapią, tj. *Ben Turkia 2013* i *Gonzalez 2013*, zakwalifikowano także dzieci i młodzież (~25 % to pacjenci <17 r.ż.).

W ramach kluczowej próby klinicznej *ENCORE* włączono pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 leczonych wcześniej ETZ (imiglucerazą lub welaglucerazą alfa), u których w ok. 95% przypadków odnotowano metabolizm słaby, średni lub szybki. W części włączonych badań nie sprecyzowano jaki typ metabolizmu występował u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia eliglustatem (i/lub interwencjami alternatywnymi), co wynikać może z braku przeprowadzenia badań diagnostycznych niezbędnych do oceny szybkości metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP2D6, które nie zostały uwzględnione w protokołach uwzględnionych prób klinicznych. Niemniej jednak populacja pacjentów zakwalifikowanych do niniejszego raportu badań jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane.

Dodatkowo należy wspomnieć, iż dane zaczerpnięte z badania *Lukina 2017*, którego wyniki ujęte zostały w ramach poszerzonej analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa, mimo ograniczenia jakie niewątpliwie stanowi typ analizowanego eksperymentu klinicznego (badanie jednoramienne), stanowi jedyne źródło długoterminowej efektywności (8 lat) ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu i dotyczy populacji zgodnej z wnioskowaną. Również wyniki uzyskane w ramach badania *ENGAGE* (randomizowana próba kliniczna kontrolowana placebo), mające charakter uzupełniający, dotyczą analizowanej populacji docelowej.

Populacje oceniane w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiadają zatem populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Cerdelga®, a ich reprezentatywność należy ocenić wysoko, szczególnie mając na uwadze, iż omawiany problem zdrowotny to choroba rzadka.

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (do 12 miesięcy – próby kliniczne uwzględnione w analizie głównej efektywności klinicznej; do 8 lat - w dodatkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. [REDACTED]

[REDACTED]. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności (hemoglobina, płytki krwi, objętość śledziony, objętość wątroby, wszystkie kryteria);
- Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych;
- Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych;
- Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych;
- Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych;
- Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (bone marrow burden) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa;
- Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD, bone mineral density);
- Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa);
- Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa);
- Ocena jakości życia wg kwestionariuszy: Krótki inwentarz bólu (*Brief Pain Inventory - BPI*), Skala ciężkości zmęczenia (*Fatigue Severity Scale – FSS*), SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (*Physical component scale*), SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (*Mental component scale*), Skala ciężkości choroby Gauchera (*Gaucher Disease Severity Score - DS3*);

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (*treatment emergent AEs*) oraz w podziale na poszczególne AEs;
- Zdarzenia niepożądane związane z terapią;
- Poważne zdarzenia niepożądane ogółem.



Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Powyższy związek został przedstawiony opisowo w osobnym dokumencie tj. w analizie problemu decyzyjnego dla preparatu Cerdelga® - rozdział Przebieg naturalny i rokowanie [16].

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż wyniki badań przeprowadzonych na wnioskowanej grupie chorych cechują się wysoką reprezentatywnością i mają duże odniesienie do populacji docelowej.

#### 9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne a zarazem w pełni obiektywne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Cerdelga® (eliglustat) vs imigluceraza oraz vs welagluceraza alfa, w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) kluczową próbę kliniczną włączoną do analizy głównej, tj. *ENCORE*, zakwalifikowano jako badanie o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiła ona poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Podobnie określono pozostałe badania uwzględnione w ramach analizy głównej ale także badania dodatkowe. Wyjątek stanowi jednoramienna próba kliniczna *Lukina 2017*, ujęta jako podtyp IID.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego dla głównego badania porównującego efektywność leczenia eliglustatem lub imiglucerazą (*ENCORE*) uznano jako umiarkowane (próba kliniczna średniej wiarygodności), co wynika z faktu, iż jest to badania typu *open-label*. Należy podkreślić, iż świadome przyjmowanie ocenianej interwencji wynikające z braku zaślepienia zarówno osób prowadzących badanie jak i pacjentów może wpływać na wyniki punktów końcowych ocenianych przez chorego, np. na jakość życia. Wymieniony parametr oceny wiarygodności nie powinien natomiast rzutować na rzetelność oceny głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: odsetek pacjentów spełniających kryteria stabilności choroby, zmianę objętości narządów, zmianę poziomu hemoglobiny i płytek krwi, zgony, częstość wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Podobne ryzyko błędu systematycznego oszacowano w przypadku badania *Ben Turkia 2013*. Badania *Gonzalez 2013*, *ENGAGE* oraz *EDGE* oceniono jako próby kliniczne wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego). Dodatkowo, badanie *Lukina 2017* jako jednoramienną próbę kliniczną oceniono przy użyciu skali NICE. Uzyskana nota wynosiła 6 z 8 możliwych punktów, co pozwala ocenić ten eksperyment jako badanie dobrej jakości.

#### 9.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W zidentyfikowanych, w ramach systematycznego wyszukiwania, 4 przeglądach systematycznych, tj. *Scott 2015*, *van Rosuum 2016*, *Smid 2014* oraz *Shemesh 2016*, których metodykę, wyniki oraz płynące z nich wnioski opisano szerzej w rozdziale Opublikowane przeglądy systematyczne, włączone zostały kluczowe próby kliniczne uwzględnione także w niniejszej analizie. Autorzy ww. przeglądów zakwalifikowali do oceny badania: *ENCORE* (eliglustat vs imigluceraza), *ENGAGE* (eliglustat vs placebo) a także próbę kliniczną *EGDE* (porównania dawek ELI).

Wnioski z odnalezionych opracowań należy podsumować w sposób następujący - W przypadku większości punktów końcowych terapia ELI stanowiła korzystną opcję leczenia ze względu na: porównywalny efekt terapeutyczny uzyskiwany przy leczeniu imiglucerażą (poprawa parametrów klinicznych, osiągnięcie celów terapeutycznych), potencjalnie korzystny efekt eliglustatu w kontekście bezpieczeństwa oraz tolerancji leczenia oraz doustną formę podania. Eliglustat stanowi zatem wartościową alternatywę dla leczenia ETZ.

Przewaga eliglustatu nad enzymatyczną terapią zastępczą polega na zapobieganiu długoterminowym powikłaniom, co wg autorów przeglądów wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Obecnie są już dostępne długookresowe doniesienia na temat skuteczności i bezpieczeństwa eliglustatu we wnioskowanej populacji pacjentów, przy czym należy pamiętać, iż nie są to dane porównawcze (względem EZT).

Autorzy zidentyfikowanych przeglądów stwierdzają brak badań bezpośrednio porównujących efektywność terapii eliglustatem z enzymatyczną terapią zastępczą u chorych wcześniej nieleczonych. Wykazały to także wyszukiwania przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy. Niemniej jednak zdecydowano o uwzględnieniu w opracowaniu, prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naive comparison*) dla tej subpopulacji pacjentów. Porównanie to, choć obciążone wysokim ryzykiem błędu, wykazało podobną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia eliglustatem w stosunku do ETZ (imiglucerazy i welaglucerazy alfa).

Reasumując, główne wnioski z omówionych w rozdziale Opublikowane przeglądy systematyczne przeglądów są zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania.

## 9.6. Dodatkowa analiza skuteczności – długoterminowe dane z badania Lukina 2017, faza extension z badania ENCORE i ENGAGE oraz dane z badania EDGE

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 dodatkowe doniesienia stanowiące źródło na temat skuteczności klinicznej eliglustatu. Są to badania: jednoramienne Lukina 2017, faza extension z badania ENCORE, faza extension dla badania ENGAGE oraz randomizowane badanie EDGE, które nie zostały włączone do analizy głównej ze względu na niespełnianie predefiniowanych kryteriów włączenia do niniejszego opracowania. Prace te dostarczają jednak dodatkowej informacji na temat skuteczności stosowania ELI w badanym wskazaniu. Charakterystyki ww. prób klinicznych, pacjentów zakwalifikowanych do udziału w tych badaniach oraz zastosowanych interwencji zestawiono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono długoterminowe wyniki (8-letnie) dotyczące skuteczności stosowania eliglustatu w populacji *treatment-naïve* pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, w ramach jednoramiennego badania Lukina 2017 \_abstrakt.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna eliglustatu; Lukina 2017 \_abstrakt

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	Średnia zmiana [%] (SD)
Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl				wartość wyjściowa 8 lat	11,3 (1,6) 13,4 (1,3)	2,1 (1,7)
Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych				wartość wyjściowa 8 lat	17,3 (10,4) 5,1 (3,5)	[-68]
Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych	Lukina 2017	ELI	19	wartość wyjściowa 8 lat	1,6 (0,5) 1,1 (0,3)	[-31]
Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych				wartość wyjściowa 8 lat	67,5 (21,1) x10 <sup>9</sup> /l 130,7 (59,8) x10 <sup>9</sup> /l	[110]
Zmiana T-score dla BMD kręgosłupa lędźwiowego				wartość wyjściowa 8 lat	-1,64 (1,07) -0,69 (1,31)	0,95**

		wartość wyjściowa		wartość wyjściowa		wartość wyjściowa		wartość wyjściowa	
		8 lat		8 lat		8 lat		8 lat	
		-1,27 (1,02)		-1,27 (1,02)		-1,27 (1,02)		-1,27 (1,02)	
		-0,39 (1,13)		-0,39 (1,13)		-0,39 (1,13)		-0,39 (1,13)	
		0,88		0,88		0,88		0,88	
Zmiana Z-score dla BMD kręgosłupa lędźwiowego									
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Mediana zmiany, %	p	
Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie chitotriozydazy w osoczu krwi (nmol/hr/ml)					8543	1882	-84	<0,0001	
Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie CCL18 w osoczu krwi (ng/ml)	Lukina 2017	ELI	19	8 lat	3385	473	-82	<0,0001	
Zmiana stężenia GL-1 w osoczu krwi (µg/ml)					12,0	2,85	-80	<0,0001	
Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie glukosfingozyny (lyso-GL-1) (ng/ml)					597	52,4	-88	<0,0001	
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)				
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 3$ z 4 długoterminowych celów terapeutycznych					15* (100)				
					15* (100)				
					15* (100)				
					14* (93)				
					8* (53)				

\* obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\* w abstrakcie Lau 2018 (stanowiącym dodatkowe źródło badania Lukina 2017) określono tę wartość jako „w normie”

W trakcie 8 lat podawania eliglustatu pacjentom z chorobą Gauchera typu 1 w próbie klinicznej Lukina 2017 wykazano względem wartości wyjściowych: wzrost poziomu hemoglobiny (o 2,1±1,7 g/dl), wzrost liczby płytek krwi (o 110%), zmniejszenie objętości wątroby (o 31%), zmniejszenie objętości śledziony (o 68%). Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie osiągnęli  $\geq 3$  z 4 długoterminowych celów terapeutycznych (śledziona - 100% pacjentów; wątroba - 100%; chitotriozydazy o 84%, CCL18 o 82%) oraz wzrost gęstości mineralnej kości (0,12 g/cm<sup>2</sup>) poprawy Z-score (0,88) i T-score (0,95)) [normalizacja występuje w przypadku wzrostu T-score do poziomu  $>1$  i taki średni wzrost tej wartości uzyskano zarówno dla kręgosłupa lędźwiowego jak i kości udowej, co więcej wszyscy pacjenci, którzy na początku badania mieli się normie pozostali na tym poziomie, u żadnego z ocenianych pacjentów (n=23) nie nastąpiło pogorszenie parametru T-score]. Analiza wszystkich kwestionariuszy oceny jakości życia (SF-36, skala ciężkości zmęczenia (fatigue severity



score), skala ciężkości choroby Gauchera (Gaucher Disease Severity Score - DS3)) pacjentów z chorobą Gauchera leczonych eliglustatem wykazała poprawę w czasie trwania badania. Uzyskane średnie wartości końcowe wszystkich ośmiu domen (6 z nich na początku badania mieściło się w zakresie poniżej normy) kwestionariusza SF-36 określono jako „w normie” (wzrost liczby uzyskanych punktów dla wszystkich domen (dane raportowane u 16 pacjentów): z 77 do 89 – Sprawność fizyczna; z 73 do 81 - Ograniczenie czynności codziennych oraz wykonywanych w pracy z powodu zdrowia; z 57 do 72 - Ogólny stan zdrowia; z 80 do 92 - Żywotność; z 83 do 89 - Ograniczenie czynności codziennych oraz wykonywanych w pracy z powodu problemów emocjonalnych; z 70 do 78 - Stan psychiczny). Normalizację wyników uzyskano także w przypadku kwestionariusza „ocena nasilenia zmęczenia” (ang. fatigue severity score) [spadek średniej liczby punktów z 4,31 pkt (dane początkowe dla 20 pacjentów) na 3,14 (dane dla 13 pacjentów po 8 latach leczenia); przy czym spadek o 0,4-0,6 pkt uznaje się za klinicznie istotny]. Ocena ciężkości choroby Gauchera (wg DS3) wykazała spadek liczby punktów z 4,97 (dane początkowe dla populacji 26 pacjentów) na 2,83 pkt (dane raportowane dla populacji 16 osób po 8 latach leczenia; przy czym w przypadku uzyskania wartości <3 pkt stopień ciężkości choroby Gauchera ocenia jako łagodny. Wyniki dla pacjentów z ciężką splenomegalią (n=6), umiarkowaną do ciężkiej anemii (n=6), ciężką trombocytopenią (n=8) lub osteoporozą (n=6) były podobne do rezultatów uzyskanych w grupie osób z łagodniejszą postacią choroby w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Pacjenci z bardziej zaawansowanym stadium choroby Gauchera wykazywali zatem tendencję do uzyskiwania większej poprawy ocenianych parametrów skuteczności długotrwałego leczenia eliglustatem.

Dodatkowe wyniki skuteczności z badania ENCORE pochodzące z publikacji Cox 2017, dotyczące fazy *extension* tej próby klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna eliglustatu; faza *extension* badania ENCORE (Cox 2017)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	LS mean (95% CI)	LS mean zmiana względem wart. wyjściowych (95% CI)	Wartość p
Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl	Cox 2017	ELI	157	wartość wyjściowa	13,7 (13,6; 13,8)	0,23 (-0,02; 0,49)	0,07
			45	4 lata	13,9 (13,7; 14,1)		
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych (MN- wielokrotność normy)	ENCORE – faza <i>extension</i>	ELI	120	wartość wyjściowa	3,1 (3,0; 3,2)	-0,39 (-0,55; -0,22)*	<0,0001
33			4 lat	2,7 (2,5; 2,8)			
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych (MN- wielokrotność normy)	ENCORE – faza <i>extension</i>	ELI	157	wartość wyjściowa	0,94 (0,93; 0,96)	-0,03 (-0,06; -0,004)*	0,03



	46	4 lata	0,91 (0,89; 0,94)			
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych	157	wartość wyjściowa	200,3 (194,4; 206,1)			
	45	4 lata	209,9 (199,2; 220,7)		9,57 (-2,60; 21,74)	0,12
Zmiana Z-score dla BMD kręgosłupa lędźwiowego	153	wartość wyjściowa	-0,3 (-0,3; 0,2)			
	42	4 lata	0,04 (-0,04; 0,1)		<b>0,29 (0,20; 0,38)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Zmiana Z-score dla BMD kości udowej	151	wartość wyjściowa	0,03 (-0,007; 0,06)			
	39	4 lata	0,07 (0,018; 0,131)		0,05 (-0,015; 0,111)	0,13
Punkt końcowy	N	Interw.	Badanie	Okres obserw.	Liczba punktów - wartość wyjściowa, średnia	Liczba pkt w ciągu 4 lat, średnia
Krótki inwentarz bólu (Brief Pain Inventory - BPI)					1,4	1,4-1,6
Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS)					3,0	3,0-3,2
Ocena jakości życia	46	ELI	Cox 2017 (ENCORE – faza extension)	4 lata	51	50-51
SF-36 v2 – Domena zdrowia fizycznego (Physical component scale)						
SF-36 v2 – Domena zdrowia psychicznego (Mental component scale)						

Skala ciężkości choroby Gauchera (Gaucher Disease Severity Score - DS3)		2,2	2,0-2,3			
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Odsetek, wartość wyjściowa, średnia	Odsetek w ciągu 4 lat, średnia
<b>Nieograniczona ruchomość (ocena sprawności ruchowej)</b>						
<i>Cox 2017 (ENCORE – faza extension)</i>						
Punkt końcowy		ELI	46	4 lata	95%	95-97%
<b>wszystkie kryteria</b>						
Kryteria	śledziona				42# (91)	
stabilności jako I-rzędowy punkt badania ENCORE <sup>^</sup>	wątroba				43# (94)	
	hemoglobina				44# (96)	
Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności	płytki krwi				46# (100)	
<i>Cox 2017 (ENCORE – faza extension)</i>						
Punkt końcowy		ELI	46	4 lata	44# (96)	
<b>wszystkie kryteria</b>						
Parametry stabilności	śledziona				44# (96)	
przyjęte jako kryteria włączenia do badania i cele terapeutyczne <sup>^^</sup>	wątroba				46# (100)	
	hemoglobina				46# (100)	
	płytki krwi				44# (96)	
<b>Pacjenci, którzy przyjęli ≥90% zapisanych tabletek</b>						
Punkt końcowy		ELI	157 <sup>^</sup>	4 lata	141 (90)	
<i>Cox 2017 (ENCORE – faza extension)</i>						
Punkt końcowy		ELI	157 <sup>^</sup>	4 lata	9 (6)	
<b>Pacjenci, którzy przyjęli 80-90% zapisanych tabletek</b>						

Pacjenci, którzy przyjęli 70-80% zapisanych tabletek	5 (3)
Pacjenci, którzy przyjęli 40-60% zapisanych tabletek	3 (2)

# oszacowano na podstawie dostępnych danych; \*spadek objętości o 13% - śledzona, 3% - wątroba; dane dotyczą całego okresu leczenia eliglustatem; \*\* liczba pacjentów spełniających poszczególne kategorie *compliance* oszacowano w oparciu o dostępne dane procentowe (liczba pacjentów nie sumuje się do 157 ze względu na błąd zaokrąglenia); ^ zmiana wartości poszczególnych parametrów względem wartości wyjściowych o: 1) hemoglobina: brak spadku poziomu Hb o 1,5g/dl; 2) płytki krwi: brak spadku liczby płytek krwi o >25%; 3) objętość śledziona: brak wzrostu wielokrotności normy o >20%; 4) objętość wątroby: brak wzrostu wielokrotności normy o >20%; ^^bezwzględne wartości całkowite ocenianych parametrów mieszczące się w przyjętych kryteriach: 1) hemoglobina  $\geq 11,0$  g/dl u kobiet i  $\geq 12,0$  g/dl u mężczyzn; 2) płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; 3) objętość śledziona  $\leq 8$  MN (wielokrotność normy); 4) objętość wątroby  $\leq 1,5$  MN (wielokrotność normy)

Analiza danych zaczerpniętych z publikacji *Cox 2017* dotyczącej wyników fazy *extension* badania *ENCORE* wykazała, iż statystycznie istotną poprawę względem wartości wyjściowych odnotowano w przypadku następujących parametrów oceny skuteczności leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 w 4-letnim okresie obserwacji: 1) zmiana objętości śledziona względem wartości wyjściowych, 2) zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych oraz 3) zmiana Z-score dla BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Ponadto poprawę raportowano także w przypadku punktów końcowych takich jak: 1) zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, 2) zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych oraz 3) zmiana Z-score dla BMD kości udowej. Średnie wartości liczby punktów uzyskanych w kwestionariuszach oceny jakości życia i nasilenia choroby Gauchera utrzymywały się na podobnym poziomie w czasie trwania badania. Bardzo wysokie odsetki pacjentów (91-100%) w 4-letnim okresie obserwacji spełniały kryteria stabilności choroby biorąc pod uwagę wszystkie analizowane kryteria łącznie jak i każde z nich oddzielnie.

Warto podkreślić, iż u 90% pacjentów współczynnik *compliance* był bardzo wysoki (przyjęcie  $\geq 90\%$  zapisanych tabletek) co świadczy m.in. o zadowoleniu pacjentów z leczenia eliglustatem, wygodzie jego stosowania (forma doustna) oraz braku uciążliwości takiej formy terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono długoterminowe wyniki (4,5-letnie) dotyczące skuteczności stosowania eliglustatu w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, w ramach fazy *extension* badania *ENGAGE* (*Mistry 2017\_abstrakt*).

Tabela 22. Skuteczność kliniczna eliglustatu; *Mistry 2017\_abstrakt*

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia zmiana [%] (SD)
Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl	<i>Mistry 2017</i>	ELI	39	4,5 roku	1,4



<b>Odsetek pacjentów, którzy pozostali stabilni przez 52 tygodnie leczenia</b>	PAP	ELI QD	56	52 tyg.	80,4 (67,6; 89,8)	-2,7 (-17,7; 11,9)	NS
		ELI BID	59		83,1 (71,0; 91,6)		
<b>Kości</b>	LTPP	ELI BID/QD	104	1 rok	92,3 (85,4; 96,6)	nd	nd
			32	2 lata	84,4 (67,2; 94,7)	nd	nd
	PAP	ELI QD	56	52 tyg.	82,1 (70,5; 91,4) <sup>^</sup>	-11,1 (-23,7; 1,5)*	0,08*
		ELI BID	59		93,2 (84,8; 98,8) <sup>^</sup>		
<b>Poziomu hemoglobiny</b>	LTPP	ELI BID/QD	104	1 rok	92,3 (85,4; 96,6)	nd	nd
			32	2 lata	81,3 (63,6; 92,8)	nd	nd
	PAP	ELI QD	56	52 tyg.	91,1 (82,1; 98,2) <sup>^</sup>	-3,8 (-14,2; 6,6)*	0,47*
		ELI BID	59		94,9 (87,6; 100,7) <sup>^</sup>		
<b>EDGE</b>	LTPP	ELI BID/QD	104	1 rok	93,3 (86,6; 97,3)	nd	nd
			32	2 lata	84,4 (67,2; 94,7)	nd	nd
<b>Odsetek pacjentów, którzy posiadali stabilne parametry</b>	PAP	ELI QD	56	52 tyg.	89,3 (80,2; 97,1) <sup>^</sup>	-2,2 (-13,5; 9,1)*	0,70*
		ELI BID	59		91,5 (83,7; 98,8) <sup>^</sup>		
<b>Objętość wątroby</b>	LTPP	ELI BID/QD	103	1 rok	93,2 (86,5; 97,2)	nd	nd
			31	2 lata	83,9 (66,3; 94,5)	nd	nd
	PAP	ELI QD	56	52 tyg.	91,1 (83,0; 99,5) <sup>^</sup>	-7,2 (-16,4; 2,0)*	0,13*
		ELI BID	59		98,3 (94,3; 102,5) <sup>^</sup>		
<b>Objętość śledziony</b>	LTPP	ELI BID/QD	72	1 rok	95,8 (88,3; 99,1)	nd	nd
			20	2 lata	95,0 (75,1; 99,9)	nd	nd
	PAP	ELI QD	37 <sup>^^</sup>	52 tyg.	94,9 (85,0; 101,5) <sup>^</sup>	-2,9 (-13,0; 7,2)*	0,57*



Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość wyjścia wa, średnia (SD)	Po 52 tyg, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowych h, średnia (SE)*	MD (95% CI)*	Wartość p*
			ELI BID	44 <sup>^^</sup>		97,8 (90,5; 102,1) <sup>^</sup>				
Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl	PAP		ELI QD	56		13,61 (1,21)	13,61 (1,43)	0,00 (0,18)	-0,13 (-0,62; 0,36)	0,61
Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x10 <sup>9</sup> /l	PAP		ELI QD	56		204,01 (81,49)	207,20 (80,62)	3,19 (10,83)	-1,82 (-28,41; 24,77)	0,89
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, MN	PAP		ELI QD	39	52 tyg.	171,09 (63,5)	176,10 (62,01)	5,01 (8,17)	0,11 (-0,51; 0,73)	0,73
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, MN	PAP		ELI BID	45		3,31 (1,47)	3,39 (1,30)	-0,29 (0,23)	0,02 (-0,05; 0,09)	0,57
Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interw.	N	Okres obserw.	Średnia (SD)	Średnia (SD)	Cel terapeutyczny		
Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl	EDGE	LTPP	ELI BID/QD	32	3 lata	13,83 (1,37)		utrzymany		

Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, x10 <sup>9</sup> /l	32	212,85 (82,12)	utrzymany							
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, MN	32	3,15 (1,45)	utrzymany							
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, MN	44	0,93 (0,18)	utrzymany							
Zmiana mineralnej gęstości kości (BMD) - kręgosłup lędźwiowy, g/cm <sup>2</sup>	26	1,08 (0,19)	nd							
Zmiana w T-score BMD (kręgosłup lędźwiowy)	26	-0,75 (1,37)	nd							
Zmiana w Z-score BMD (kręgosłup lędźwiowy)	26	-0,39 (1,31)	nd							
Całkowita liczba punktów BMD	17	8,06 (1,92)	nd							
Zmiana poziomu chitotriozydazy, nmol/hr/ml	29	639 (1506)	nd							
Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Po 52 tyg, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowych h, średnia (SE)*	MD (95% CI)*	Wartość p*
Zmiana poziomu chitotriozydazy, nmol/hr/ml	EDGE	PAP	ELI QD	55	52 tyg.	1523,7 (2556,6)	1076,6 (1855,8)	-447,1 (308,5)	-62,3 (-821,5; 696,9)	0,87
						1554,9 (1895,0)	1170,1 (1683,3)	-384,8 (234,2)		
Zmiana mineralnej gęstości kości (BMD) - kręgosłup lędźwiowy, g/cm <sup>2</sup>			ELI QD	51		1,07 (0,18)	1,09 (0,18)	0,02 (0,03)	0,01 (-0,06; 0,08)	0,77

Zmiana mineralnej gęstości kości (BMD) - lewa kość udowa, g/cm <sup>2</sup>	ELI BID	55	1,08 (0,17)	1,09 (0,18)	0,01 (0,02)	
	ELI QD	48	0,98 (0,22)	0,97 (0,21)	-0,01 (0,03)	0,00 (-0,08; 0,08)
	ELI BID	47	1,00 (0,20)	0,99 (0,20)	-0,01 (0,03)	1,00
Zmiana mineralnej gęstości kości (BMD) - prawa kość udowa, g/cm <sup>2</sup>	ELI QD	48	0,97 (0,22)	0,97 (0,21)	0,00 (0,03)	0,02 (-0,06; 0,10)
	ELI BID	47	1,00 (0,18)	0,98 (0,18)	-0,02 (0,03)	0,62
Zmiana w T-score BMD (kręgosłup lędźwiowy)	ELI QD	49	-0,72 (1,42)	-0,58 (1,48)	0,14 (0,21)	0,09 (-0,44; 0,62)
	ELI BID	52	-0,77 (1,22)	-0,72 (1,27)	0,05 (0,17)	0,74
Zmiana w T-score BMD (lewa kość udowa)	ELI QD	46	-0,46 (1,39)	-0,51 (1,34)	-0,05 (0,20)	0,02 (-0,54; 0,58)
	ELI BID	44	-0,37 (1,35)	-0,44 (1,33)	-0,07 (0,20)	0,94
Zmiana w T-score BMD (prawa kość udowa)	ELI QD	46	-0,57 (1,33)	-0,61 (1,31)	-0,04 (0,19)	0,11 (-0,42; 0,64)
	ELI BID	44	-0,38 (1,28)	-0,53 (1,24)	-0,15 (0,19)	0,69
Zmiana w Z-score BMD (kręgosłup lędźwiowy)	ELI QD	51	-0,49 (1,52)	-0,32 (1,56)	0,17 (0,22)	0,12 (-0,41; 0,65)
	ELI BID	55	-0,61 (1,17)	-0,56 (1,20)	0,05 (0,16)	0,65

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*		
Zmiana w Z-score BMD (lewa kość udowa)			ELI QD	48		-0,17 (1,32)	-0,20 (1,25)	-0,03 (-0,19)	0,03 (-0,49; 0,55)	0,91	
			ELI BID	47		-0,12 (1,29)	-0,18 (1,27)	-0,06 (0,19)			
Zmiana w Z-score BMD (prawa kość udowa)			ELI QD	48		-0,24 (1,25)	-0,25 (1,21)	-0,01 (0,18)	0,11 (-0,37; 0,59)	0,66	
			ELI BID	47		-0,14 (1,19)	-0,26 (1,14)	-0,12 (0,17)			
Zmiana w punktacji BMB – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa			ELI QD	51		8,28 (2,89)	7,97 (2,69)	-0,31 (0,39)	0,12 (-0,96; 1,20)	0,83	
			ELI BID	48		9,14 (2,78)	8,71 (2,63)	-0,43 (0,39)			
Poziom ból kości	Brak	PAP	ELI QD	55	26 tyg	42 (76)*		0,53 (0,20; 1,40)	nd	0,20	
			ELI BID	57		49 (86)*					
			ELI QD	56	52 tyg	41 (73)*		0,79 (0,34; 1,86)	nd	0,59	
			ELI BID	58		45 (77)*					
			ELI BID/QD	104	1 rok	83 (80)*		nd	nd	nd	
			ELI BID/QD	32	2 lata	32 (100)*		nd	nd	nd	
	Bardzo łagodny	EDGE	PAP	ELI QD	55	26 tyg	3 (5)*		0,76 (0,16; 3,58)	nd	0,73
				ELI BID	57		4 (7)*				
				ELI QD	56	52 tyg	3 (5)*		0,41 (0,10; 1,68)	nd	0,22
				ELI BID	58		7 (12)*				
				ELI BID/QD	104	1 rok	83 (80)*		nd	nd	nd
				ELI BID/QD	32	2 lata	32 (100)*		nd	nd	nd

	LTTT	ELI BID/QD	104	1 rok	9 (9)*	nd	nd	nd
			32	2 lata	0	nd	nd	nd
		ELI QD	55	26 tyg	5 (9)*	1,80 (0,41; 7,92)	nd	0,44
		ELI BID	57		3 (5)*			
<b>Łagodny</b>		ELI QD	56	52 tyg	6 (11)*	3,36 (0,65; 17,41)	nd	0,15
		ELI BID	58		2 (3)*			
	LTTT	ELI BID/QD	104	1 rok	10 (10)*	nd	nd	nd
			32	2 lata	0	nd	nd	nd
		ELI QD	55	26 tyg	5 (9)*	5,60 (0,63; 49,57)	nd	0,12
		ELI BID	57		1 (2)*			
<b>Umiarkowany</b>		ELI QD	56	52 tyg	6 (11)*	3,36 (0,65; 17,41)	nd	0,15
		ELI BID	58		2 (3)*			
	LTTT	ELI BID/QD	104	1 rok	1 (1)*	nd	nd	nd
			32	2 lata	0	nd	nd	nd
		ELI QD	55	26 tyg	0	Brak różnic pomiędzy grupami.		
		ELI BID	57		0			
<b>Silny</b>		ELI QD	56	52 tyg	0	Peto	nd	0,16
		ELI BID	58		2 (3)*	0,14 (0,01; 2,23)		
	LTTT	ELI BID/QD	104	1 rok	0	nd	nd	nd
			32	2 lata	0	nd	nd	nd
<b>Ekstremalny</b>		ELI QD	55	26 tyg	0	Brak różnic pomiędzy grupami		



	ELI BID	57	0		
	ELI QD	56	0	Brak różnic pomiędzy grupami	
	ELI BID	58	0		
LTPP	ELI BID/QD	104	1 (1)*	nd	nd
		32	0	nd	nd
	ELI QD	55	54 (98)*		0,98
	ELI BID	57	56 (98)*	0,96 (0,06; 15,81)	nd
PAP	ELI QD	56	56 (100)*	Peto	nd
	ELI BID	58	57 (98)*	7,14 (0,14; 360,01)	0,33
LTPP	ELI BID/QD	104	104 (100)*	nd	nd
		32	32 (100)*	nd	nd
	ELI QD	55	0	Peto	0,33
	ELI BID	57	1 (2)*	0,14 (0,003; 7,07)	
PAP	ELI QD	56	0		0,33
	ELI BID	58	1 (2)*	0,14 (0,03; 7,07)	
LTPP	ELI BID/QD	104	0	nd	nd
		32	0	nd	nd
	ELI QD	55	1 (2)*		0,31
	ELI BID	57	0	7,66 (0,15; 386,45)	nd
PAP	ELI QD	56	0		
	ELI BID	58	0		
Brak różnic pomiędzy grupami					

PAP (ang. *primary analysis period*) – pacjenci po otrzymaniu leczenia przez 78 tygodni w LIP, spełniający kryteria i poddani randomizacji, otrzymywali eliglustat dwa razy dziennie w dawce 50 lub 100 mg (BID) lub raz dziennie w dawce 100 lub 200 mg (QD). Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie.

LTPP (ang. *long-term treatment period*) – pacjenci, którzy byli leczeni w populacji PAP i spełnili cele terapeutyczne kontynuowali przyjmowanie eliglustatu do końca trwania badania w dawce 100 lub 200 mg raz dziennie (QD). Pacjenci, leczeni w populacji PAP, którzy nie spełnili wszystkich celów terapeutycznych kontynuowali przyjmowanie eliglustatu do końca trwania badania w dawce 100 lub 200 mg dwa razy dziennie (BID).

\* obliczone na podstawie dostępnych danych; NS – brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami. ^wartości odczytano z wykresu za pomocą programu TechDig; ^^pacjenci, którzy nie przeszli splenektomii

U ponad 80% pacjentów w populacji mieszanej, tj. pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący ETZ, stosujących w ramach badania *EDGE* eliglustat (w schemacie dawkowania QD lub BID) w rocznym okresie obserwacji (faza z randomizacją – PAP) osiągnięto cel terapeutyczny w postaci uzyskania stabilności choroby (nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami). Cel terapeutyczny w przypadku poszczególnych parametrów, tj. zmiany poziomu hemoglobiny we krwi, zmiany poziomu płytek krwi, objętości śledziony oraz objętości wątroby względem wartości wyjściowych utrzymano podczas trzyletniego okresu zaliczanego do fazy LTPP badania *EDGE*.

Poprawę względem wartości wyjściowych stwierdzono również w przypadku oceny następujących punktów końcowych: zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, zmiana poziomu chitotriozydazy (brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami). Wyniki oceny parametrów kosztnych (BMD, BMB) utrzymywały się na zbliżonym poziomie w trakcie leczenia eliglustatem (niezależnie od schematu dawkowania). W trakcie fazy randomizacji badania *EDGE* u większości (~80%) pacjentów nie odnotowano bólu kości, u pozostałych osób ból miał charakter bardzo łagodny, łagodny lub umiarkowany (jedynie w przypadku 2 z ponad 110 pacjentów raportowano wystąpienie silnego bólu kości).

## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Strategia wyszukiwania badań - eliglustat

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Gaucher Disease"[Mesh]	4337
2.	(("gaucher disease" OR „disease, gaucher” OR „glucocerebrosidase deficiency” OR „deficiencies, glucocerebrosidase” OR „deficiency, glucocerebrosidase” OR „glucocerebrosidase deficiencies” OR „glucocerebrosidase deficiency disease” OR „deficiency disease, glucocerebrosidase” OR „deficiency diseases, glucocerebrosidase” OR „disease, glucocerebrosidase deficiency” OR „diseases, glucocerebrosidase deficiency” OR „glucocerebrosidase deficiency diseases” OR „gaucher splenomegaly” OR „splenomegaly, gaucher” OR „gaucher syndrome” OR „syndrome, gaucher” OR „diseases, gauchers” OR „gauchers diseases” OR „glucocerebrosidosis” OR „glucocerebrosidoses” OR „glucosyl cerebroside lipidosis” OR „cerebroside lipidoses, glucosyl” OR „cerebroside lipidosis, glucosyl” OR „glucosyl cerebroside lipidoses” OR „lipidoses, glucosyl cerebroside” OR „lipidosis, glucosyl cerebroside” OR „glucosylceramide lipidosis” OR „glucosylceramide lipidoses” OR „lipidoses, glucosylceramide” OR „lipidosis, glucosylceramide” OR „kerasin histiocytosis” OR „histiocytoses, kersasin” OR „histiocytosis, kersasin” OR „kerasin histiocytoses” OR „kerasin lipidosis” OR „kerasin lipidoses” OR „lipoidoses, kersasin” OR „lipoidosis, kersasin” OR „kerasin thesaurismosis” OR „kerasin thesaurismoses” OR „thesaurismoses, kersasin” OR „thesaurismosis, kersasin” OR „lipoid histiocytosis (kersasin type)” OR „histiocytoses, lipoid (kersasin type)” OR „histiocytosis, lipoid (kersasin type)” OR „lipoid histiocytoses (kersasin type)” OR „glucosylceramidase deficiency” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease” OR „acid beta-glucosidase deficiency” OR „acid beta-glucosidase deficiency disease” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency” OR „cerebroside lipidosis syndrome” OR „cerebroside lipidosis syndromes” OR „lipidosis syndrome, cerebroside” OR „lipidosis syndromes, cerebroside” OR „syndrome, cerebroside lipidosis” OR „syndromes, cerebroside lipidosis” OR „gauchers disease”)) OR („disease, gauchers” OR „gaucher disease, type 3” OR „gaucher disease, chronic neuronopathic type” OR „gaucher disease, juvenile” OR „disease, juvenile gaucher” OR „juvenile gaucher disease” OR „gaucher disease, juvenile and adult, cerebral” OR „type 3 gaucher disease” OR „gaucher disease, subacute neuronopathic form” OR „gaucher disease, subacute neuronopathic type” OR „gaucher disease, type iii” OR „neuronopathic gaucher disease” OR „subacute neuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease type 3” OR „gaucher disease, neuronopathic” OR „disease, neuronopathic gaucher” OR „gaucher disease, type 1” OR „gaucher disease type 1” OR „gaucher disease, chronic” OR „type 1 gaucher disease” OR „gaucher disease, noncerebral juvenile” OR „gaucher disease, type i” OR „gba deficiency” OR „deficiencies, gba” OR „deficiency, gba” OR „gba deficiencies” OR „non-neuronopathic gaucher disease” OR „disease, non-neuronopathic gaucher” OR „gaucher disease, non-neuronopathic” OR „non neuronopathic gaucher disease” OR „chronic gaucher disease” OR „disease, chronic gaucher” OR „gaucher disease, non-neuronopathic form” OR „gaucher disease, non neuronopathic form” OR „gaucher disease, type 2” OR „gaucher disease type 2” OR „gaucher disease, acute neuronopathic” OR „type 2 gaucher disease” OR „gaucher disease, infantile” OR „disease, infantile gaucher” OR „gaucher disease, infantile cerebral” OR „gaucher disease, type ii” OR „infantile gaucher disease” OR „acute neuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease, acute neuronopathic type” OR „acute neuronopathic gaucher disease” OR „adult gaucher disease” OR „cerebral gaucher disease” OR „cerebroside storage disease” OR cerebrosidosis OR „chronic nonneuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease type 2” OR „gaucher disease type 3” OR „gauchers disease” OR „infantile gaucher disease” OR „juvenile gaucher disease” OR kersasinosis OR „malignant gaucher disease” OR „mckusick 23090” OR „mckusick 23100” OR „morbus gaucher” OR „subacute neuropathic gaucher disease”)	5660
3.	#1 OR #2	5660

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	"eliglustat" [Supplementary Concept]	34
5.	eliglustat OR cerdelga OR "eliglustat tartrate" OR genz112638 OR "genz 112638" OR "n [1 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 1 hydroxy 3 (pyrrolidin 1 yl) propan 2 yl] octanamide" OR "n [2 (1, 4 benzodioxan 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "n [2 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "octanoic acid [2 (2, 3 dihydrobenzo [1, 4] dioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (pyrrolidin 1 ylmethyl) ethyl] amide tartaric acid salt"	61
6.	#4 OR #5	61
7.	#3 AND #6	50

Data wyszukiwania: 7.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mesh descriptor: [Gaucher Disease]	50
2.	"gaucher disease" OR "disease, gaucher" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "deficiencies, glucocerebrosidase" OR "deficiency, glucocerebrosidase" OR "glucocerebrosidase deficiencies" OR "glucocerebrosidase deficiency disease" OR "deficiency disease, glucocerebrosidase" OR "deficiency diseases, glucocerebrosidase" OR "disease, glucocerebrosidase deficiency" OR "diseases, glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidase deficiency diseases" OR "gaucher splenomegaly" OR "splenomegaly, gaucher" OR "gaucher syndrome" OR "syndrome, gaucher" OR "diseases, gauchers" OR "gauchers diseases" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucocerebrosidoses" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "cerebroside lipidoses, glucosyl" OR "cerebroside lipidosis, glucosyl" OR "glucosyl cerebroside lipidoses" OR "lipidoses, glucosyl cerebroside" OR "lipidosis, glucosyl cerebroside" OR "glucosylceramide lipidosis" OR "glucosylceramide lipidoses" OR "lipidoses, glucosylceramide" OR "lipidosis, glucosylceramide" OR "kerasin histiocytosis" OR "histiocytoses, kerasin" OR "histiocytosis, kerasin" OR "kerasin histiocytoses" OR "kerasin lipidosis" OR "kerasin lipidoses" OR "lipoidoses, kerasin" OR "lipoidosis, kerasin" OR "kerasin thesaurismosis" OR "kerasin thesaurismoses" OR "thesaurismoses, kerasin" OR "thesaurismosis, kerasin" OR "lipoid histiocytosis (kerasin type)" OR "histiocytoses, lipoid (kerasin type)" OR "histiocytosis, lipoid (kerasin type)" OR "lipoid histiocytoses (kerasin type)" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease" OR "acid beta-glucosidase deficiency" OR "acid beta-glucosidase deficiency disease" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "cerebroside lipidosis syndromes" OR "lipidosis syndrome, cerebroside" OR "lipidosis syndromes, cerebroside" OR "syndrome, cerebroside lipidosis" OR "syndromes, cerebroside lipidosis" OR "gauchers disease" OR "disease, gauchers" OR "gaucher disease, type 3" OR "gaucher disease, chronic neuronopathic type" OR "gaucher disease, juvenile" OR "disease, juvenile gaucher" OR "juvenile gaucher disease" OR "gaucher disease, juvenile and adult, cerebral" OR "type 3 gaucher disease" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic form" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic type" OR "gaucher disease, type iii" OR "neuronopathic gaucher disease" OR "subacute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 3" OR "gaucher disease, neuronopathic" OR "disease, neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, type 1" OR "gaucher disease type 1" OR "gaucher disease, chronic" OR "type 1 gaucher disease" OR "gaucher disease, noncerebral juvenile" OR "gaucher disease, type i" OR "gba deficiency" OR "deficiencies, gba" OR "deficiency, gba" OR "gba deficiencies" OR "non-neuronopathic gaucher disease" OR "disease, non-neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic" OR "non neuronopathic gaucher disease" OR "chronic gaucher disease" OR "disease, chronic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic form" OR "gaucher disease, non neuronopathic form" OR "gaucher disease, type 2" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease, acute neuronopathic" OR "type 2 gaucher disease" OR "gaucher disease, infantile" OR "disease, infantile gaucher" OR "gaucher disease, infantile cerebral" OR	166



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"gaucher disease, type ii" OR "infantile gaucher disease" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease, acute neuronopathic type" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "adult gaucher disease" OR "cerebral gaucher disease" OR "cerebroside storage disease" OR cerebrosidosis OR "chronic nonneuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease type 3" OR "gauchers disease" OR "infantile gaucher disease" OR "juvenile gaucher disease" OR kersinosis OR "malignant gaucher disease" OR "mckusick 23090" OR "mckusick 23100" OR "morbus gaucher" OR "subacute neuropathic gaucher disease"	
3.	#1 OR #2	166
4.	eliglustat OR cerdelga OR "eliglustat tartrate" OR genz112638 OR "genz 112638" OR "n [1 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 1 hydroxy 3 (pyrrolidin 1 yl) propan 2 yl] octanamide" OR "n [2 (1, 4 benzodioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "n [2 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "octanoic acid [2 (2, 3 dihydrobenzo [1, 4] dioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (pyrrolidin 1 ylmethyl) ethyl] amide tartaric acid salt"	46
5.	#3 AND #4	44

Data wyszukiwania: 7.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'gaucher disease'/exp	7485
2.	'disease, gaucher' OR 'glucocerebrosidase deficiency' OR 'deficiencies, glucocerebrosidase' OR 'deficiency, glucocerebrosidase' OR 'glucocerebrosidase deficiencies' OR 'glucocerebrosidase deficiency disease' OR 'deficiency disease, glucocerebrosidase' OR 'deficiency diseases, glucocerebrosidase' OR 'disease, glucocerebrosidase deficiency' OR 'diseases, glucocerebrosidase deficiency' OR 'glucocerebrosidase deficiency diseases' OR 'gaucher splenomegaly' OR 'splenomegaly, gaucher' OR 'gaucher syndrome' OR 'syndrome, gaucher' OR 'diseases, gauchers' OR 'gauchers diseases' OR 'glucocerebrosidosis' OR 'glucocerebrosidoses' OR 'glucosyl cerebroside lipidosis' OR 'cerebroside lipidoses, glucosyl' OR 'cerebroside lipidosis, glucosyl' OR 'glucosyl cerebroside lipidoses' OR 'lipidoses, glucosyl cerebroside' OR 'lipidosis, glucosyl cerebroside' OR 'glucosylceramide lipidosis' OR 'glucosylceramide lipidoses' OR 'lipidoses, glucosylceramide' OR 'lipidosis, glucosylceramide' OR 'kerasin histiocytosis' OR 'histiocytoses, kersasin' OR 'histiocytosis, kersasin' OR 'kerasin histiocytoses' OR 'kerasin lipidosis' OR 'kerasin lipidoses' OR 'lipidoses, kersasin' OR 'lipidosis, kersasin' OR 'kerasin thesaurismosis' OR 'kerasin thesaurismoses' OR 'thesaurismoses, kersasin' OR 'thesaurismosis, kersasin' OR 'lipoid histiocytosis (kersasin type)' OR 'histiocytoses, lipoid (kersasin type)' OR 'histiocytosis, lipoid (kersasin type)' OR 'lipoid histiocytoses (kersasin type)' OR 'glucosylceramidase deficiency' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease' OR 'acid beta-glucosidase deficiency' OR 'acid beta-glucosidase deficiency disease' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency' OR 'cerebroside lipidosis syndrome' OR 'cerebroside lipidosis syndromes' OR 'lipidosis syndrome, cerebroside' OR 'lipidosis syndromes, cerebroside' OR 'syndrome, cerebroside lipidosis' OR 'syndromes, cerebroside lipidosis' OR 'disease, gauchers' OR 'gaucher disease, type 3' OR 'gaucher disease, chronic neuronopathic type' OR 'gaucher disease, juvenile' OR 'disease, juvenile gaucher' OR 'gaucher disease, juvenile and adult, cerebral' OR 'type 3 gaucher disease' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic form' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic type' OR 'gaucher disease, type iii' OR 'neuronopathic gaucher disease' OR 'subacute neuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease, neuronopathic' OR 'disease, neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, type 1' OR 'gaucher disease type 1' OR 'gaucher disease, chronic' OR 'type 1 gaucher disease' OR 'gaucher disease, noncerebral juvenile' OR 'gaucher disease, type i' OR 'gba deficiency' OR 'deficiencies, gba' OR 'deficiency, gba' OR 'gba deficiencies' OR 'non-neuronopathic gaucher disease' OR 'disease, non-neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, non-neuronopathic' OR 'non	1616



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	neuronopathic gaucher disease' OR 'chronic gaucher disease' OR 'disease, chronic gaucher' OR 'gaucher disease, non-neuronopathic form' OR 'gaucher disease, non neuronopathic form' OR 'gaucher disease, type 2' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic' OR 'type 2 gaucher disease' OR 'gaucher disease, infantile' OR 'disease, infantile gaucher' OR 'gaucher disease, infantile cerebral' OR 'gaucher disease, type ii' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic type' OR 'acute neuronopathic gaucher disease' OR 'adult gaucher disease' OR 'cerebral gaucher disease' OR 'cerebroside storage disease' OR cerebrosidosis OR 'chronic nonneuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease type 2' OR 'gaucher disease type 3' OR 'gauchers disease' OR 'infantile gaucher disease' OR 'juvenile gaucher disease' OR kersinosis OR 'malignant gaucher disease' OR 'mckusick 23090' OR 'mckusick 23100' OR 'morbus gaucher' OR 'subacute neuropathic gaucher disease'	
3.	#1 OR #2	7594
4.	'eliglustat'/exp	232
5.	eliglustat OR cerdelga OR "eliglustat tartrate" OR genz112638 OR "genz 112638" OR "n [1 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 1 hydroxy 3 (pyrrolidin 1 yl) propan 2 yl] octanamide" OR "n [2 (1, 4 benzodioxan 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "n [2 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "octanoic acid [2 (2, 3 dihydrobenzo [1, 4] dioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (pyrrolidin 1 ylmethyl) ethyl] amide tartaric acid salt"	258
6.	#4 OR #5	258
7.	#3 AND #6	217

Data wyszukiwania: 7.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

## 10.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych – welaglyceraza alfa

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Gaucher Disease"[Mesh]	4337
2.	("gaucher disease" OR „disease, gaucher” OR „glucocerebrosidase deficiency” OR „deficiencies, glucocerebrosidase” OR „deficiency, glucocerebrosidase” OR „glucocerebrosidase deficiencies” OR „glucocerebrosidase deficiency disease” OR „deficiency disease, glucocerebrosidase” OR „deficiency diseases, glucocerebrosidase” OR „disease, glucocerebrosidase deficiency” OR „diseases, glucocerebrosidase deficiency” OR „gaucher splenomegaly” OR „splenomegaly, gaucher” OR „gaucher syndrome” OR „syndrome, gaucher” OR „diseases, gauchers” OR „gauchers diseases” OR „glucocerebrosidosis” OR „glucocerebrosidoses” OR „glucosyl cerebroside lipidosis” OR „cerebroside lipidoses, glucosyl” OR „cerebroside lipidosis, glucosyl” OR „glucosyl cerebroside lipidoses” OR „lipidoses, glucosyl cerebroside” OR „lipidosis, glucosyl cerebroside” OR „glucosylceramide lipidosis” OR „glucosylceramide lipidoses” OR „lipidoses, glucosylceramide” OR „lipidosis, glucosylceramide” OR „kersin histiocytosis” OR „histiocytoses, kersin” OR „histiocytosis, kersin” OR „kersin histiocytoses” OR „kersin lipidosis” OR „kersin lipidoses” OR „lipidoses, kersin” OR „lipoidosis, kersin” OR „kersin thesaurismosis” OR „kersin thesaurismoses” OR „thesaurismoses, kersin” OR „thesaurismosis, kersin” OR „lipoid histiocytosis (kersin type)” OR „histiocytoses, lipoid (kersin type)” OR „histiocytosis, lipoid (kersin type)” OR „lipoid histiocytoses (kersin type)” OR „glucosylceramidase deficiency” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease” OR „acid beta-glucosidase deficiency” OR „acid beta-glucosidase deficiency disease” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency” OR „cerebroside lipidosis syndrome” OR „cerebroside lipidosis syndromes” OR „lipidosis syndrome,	5660

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	cerebroside" OR „lipidosis syndromes, cerebroside" OR „syndrome, cerebroside lipidosis" OR „syndromes, cerebroside lipidosis" OR „gauchers disease") OR („disease, gauchers" OR „gaucher disease, type 3" OR „gaucher disease, chronic neuronopathic type" OR „gaucher disease, juvenile" OR „disease, juvenile gaucher" OR „juvenile gaucher disease" OR „gaucher disease, juvenile and adult, cerebral" OR „type 3 gaucher disease" OR „gaucher disease, subacute neuronopathic form" OR „gaucher disease, subacute neuronopathic type" OR „gaucher disease, type iii" OR „neuronopathic gaucher disease" OR „subacute neuronopathic gaucher disease" OR „gaucher disease type 3" OR „gaucher disease, neuronopathic" OR „disease, neuronopathic gaucher" OR „gaucher disease, type 1" OR „gaucher disease type 1" OR „gaucher disease, chronic" OR „type 1 gaucher disease" OR „gaucher disease, noncerebral juvenile" OR „gaucher disease, type i" OR „gba deficiency" OR „deficiencies, gba" OR „deficiency, gba" OR „gba deficiencies" OR „non-neuronopathic gaucher disease" OR „disease, non-neuronopathic gaucher" OR „gaucher disease, non-neuronopathic" OR „non neuronopathic gaucher disease" OR „chronic gaucher disease" OR „disease, chronic gaucher" OR „gaucher disease, non-neuronopathic form" OR „gaucher disease, non neuronopathic form" OR „gaucher disease, type 2" OR „gaucher disease type 2" OR „gaucher disease, acute neuronopathic" OR „type 2 gaucher disease" OR „gaucher disease, infantile" OR „disease, infantile gaucher" OR „gaucher disease, infantile cerebral" OR „gaucher disease, type ii" OR „infantile gaucher disease" OR „acute neuronopathic gaucher disease" OR „gaucher disease, acute neuronopathic type" OR „acute neuronopathic gaucher disease" OR „adult gaucher disease" OR „cerebral gaucher disease" OR „cerebroside storage disease" OR cerebrosidosis OR „chronic nonneuronopathic gaucher disease" OR „gaucher disease type 2" OR „gaucher disease type 3" OR „gauchers disease" OR „infantile gaucher disease" OR „juvenile gaucher disease" OR kerasinosis OR „malignant gaucher disease" OR „mckusick 23090" OR „mckusick 23100" OR „morbus gaucher" OR „subacute neuropathic gaucher disease")	
3.	#1 OR #2	5660
4.	"Velaglycerase alfa, human" [Supplementary Concept]	46
5.	"velaglycerase alfa" OR "velaglycerase alpha" OR velaglycerase OR vpriv OR "human glucosylceramidase glycoform alpha" OR "human velaglycerase alfa" OR "velaglycerase alfa, human"	76
6.	#4 OR #5	76
7.	#3 AND #6	75
8.	#7 AND Publication date from 2013/01/01	48

Data wyszukiwania: 29.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mesh descriptor: [Gaucher Disease]	50
2.	"gaucher disease" OR "disease, gaucher" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "deficiencies, glucocerebrosidase" OR "deficiency, glucocerebrosidase" OR "glucocerebrosidase deficiencies" OR "glucocerebrosidase deficiency disease" OR "deficiency disease, glucocerebrosidase" OR "deficiency diseases, glucocerebrosidase" OR "disease, glucocerebrosidase deficiency" OR "diseases, glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidase deficiency diseases" OR "gaucher splenomegaly" OR "splenomegaly, gaucher" OR "gaucher syndrome" OR "syndrome, gaucher" OR "diseases, gauchers" OR "gauchers diseases" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucocerebrosidoses" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "cerebroside lipidoses, glucosyl" OR "cerebroside lipidosis, glucosyl" OR "glucosyl cerebroside lipidoses" OR "lipidoses, glucosyl cerebroside" OR "lipidosis, glucosyl cerebroside" OR "glucosylceramide lipidosis" OR	166

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"glucosylceramide lipidoses" OR "lipidoses, glucosylceramide" OR "lipidosis, glucosylceramide" OR "kerasin histiocytosis" OR "histiocytoses, kerasin" OR "histiocytosis, kerasin" OR "kerasin histiocytoses" OR "kerasin lipidosis" OR "kerasin lipidoidosis" OR "lipoidosis, kerasin" OR "lipoidosis, kerasin" OR "kerasin thesaurismosis" OR "kerasin thesaurismoses" OR "thesaurismoses, kerasin" OR "thesaurismosis, kerasin" OR "lipoid histiocytosis (kerasin type)" OR "histiocytoses, lipoid (kerasin type)" OR "histiocytosis, lipoid (kerasin type)" OR "lipoid histiocytoses (kerasin type)" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease" OR "acid beta-glucosidase deficiency" OR "acid beta-glucosidase deficiency disease" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "cerebroside lipidosis syndromes" OR "lipidosis syndrome, cerebroside" OR "lipidosis syndromes, cerebroside" OR "syndrome, cerebroside lipidosis" OR "syndromes, cerebroside lipidosis" OR "gauchers disease" OR "disease, gauchers" OR "gaucher disease, type 3" OR "gaucher disease, chronic neuronopathic type" OR "gaucher disease, juvenile" OR "disease, juvenile gaucher" OR "juvenile gaucher disease" OR "gaucher disease, juvenile and adult, cerebral" OR "type 3 gaucher disease" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic form" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic type" OR "gaucher disease, type iii" OR "neuronopathic gaucher disease" OR "subacute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 3" OR "gaucher disease, neuronopathic" OR "disease, neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, type 1" OR "gaucher disease type 1" OR "gaucher disease, chronic" OR "type 1 gaucher disease" OR "gaucher disease, noncerebral juvenile" OR "gaucher disease, type i" OR "gba deficiency" OR "deficiencies, gba" OR "deficiency, gba" OR "gba deficiencies" OR "non-neuronopathic gaucher disease" OR "disease, non-neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic" OR "non neuronopathic gaucher disease" OR "chronic gaucher disease" OR "disease, chronic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic form" OR "gaucher disease, non neuronopathic form" OR "gaucher disease, type 2" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease, acute neuronopathic" OR "type 2 gaucher disease" OR "gaucher disease, infantile" OR "disease, infantile gaucher" OR "gaucher disease, infantile cerebral" OR "gaucher disease, type ii" OR "infantile gaucher disease" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease, acute neuronopathic type" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "adult gaucher disease" OR "cerebral gaucher disease" OR "cerebroside storage disease" OR cerebrosidosis OR "chronic nonneuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease type 3" OR "gauchers disease" OR "infantile gaucher disease" OR "juvenile gaucher disease" OR kerasinosis OR "malignant gaucher disease" OR "mckusick 23090" OR "mckusick 23100" OR "morbus gaucher" OR "subacute neuropathic gaucher disease"	
3.	#1 OR #2	166
4.	'velaglucerase alfa' OR 'velaglucerase alpha' OR velaglucerase OR vpriv OR 'human glucosylceramidase glycoform alpha' OR 'human velaglucerase alfa' OR 'velaglucerase alfa, human'	26
5.	#3 AND #4	26
6.	#5 AND Publication year from 2013	15

Data wyszukiwania: 29.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'gaucher disease'/exp	7485
2.	'disease, gaucher' OR 'glucocerebrosidase deficiency' OR 'deficiencies, glucocerebrosidase' OR 'deficiency, glucocerebrosidase' OR 'glucocerebrosidase deficiencies' OR 'glucocerebrosidase deficiency disease' OR 'deficiency disease, glucocerebrosidase' OR 'deficiency diseases, glucocerebrosidase' OR 'disease, glucocerebrosidase deficiency' OR 'diseases, glucocerebrosidase deficiency' OR 'glucocerebrosidase deficiency diseases' OR 'gaucher	1616

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	<p>splenomegaly' OR 'splenomegaly, gaucher' OR 'gaucher syndrome' OR 'syndrome, gaucher' OR 'diseases, gauchers' OR 'gauchers diseases' OR 'glucocerebrosidosis' OR 'glucocerebrosidoses' OR 'glucosyl cerebroside lipidosis' OR 'cerebroside lipidoses, glucosyl' OR 'cerebroside lipidosis, glucosyl' OR 'glucosyl cerebroside lipidoses' OR 'lipidoses, glucosyl cerebroside' OR 'lipidosis, glucosyl cerebroside' OR 'glucosylceramide lipidosis' OR 'glucosylceramide lipidoses' OR 'lipidoses, glucosylceramide' OR 'lipidosis, glucosylceramide' OR 'kerasin histiocytosis' OR 'histiocytoses, kerasin' OR 'histiocytosis, kerasin' OR 'kerasin histiocytoses' OR 'kerasin lipidosis' OR 'kerasin lipidoses' OR 'lipidoses, kerasin' OR 'lipidosis, kerasin' OR 'kerasin thesaurismosis' OR 'kerasin thesaurismoses' OR 'thesaurismoses, kerasin' OR 'thesaurismosis, kerasin' OR 'lipoid histiocytosis (kerasin type)' OR 'histiocytoses, lipoid (kerasin type)' OR 'histiocytosis, lipoid (kerasin type)' OR 'lipoid histiocytoses (kerasin type)' OR 'glucosylceramidase deficiency' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease' OR 'acid beta-glucosidase deficiency' OR 'acid beta-glucosidase deficiency disease' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency' OR 'cerebroside lipidosis syndrome' OR 'cerebroside lipidosis syndromes' OR 'lipidosis syndrome, cerebroside' OR 'lipidosis syndromes, cerebroside' OR 'syndrome, cerebroside lipidosis' OR 'syndromes, cerebroside lipidosis' OR 'disease, gauchers' OR 'gaucher disease, type 3' OR 'gaucher disease, chronic neuronopathic type' OR 'gaucher disease, juvenile' OR 'disease, juvenile gaucher' OR 'gaucher disease, juvenile and adult, cerebral' OR 'type 3 gaucher disease' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic form' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic type' OR 'gaucher disease, type iii' OR 'neuronopathic gaucher disease' OR 'subacute neuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease, neuronopathic' OR 'disease, neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, type 1' OR 'gaucher disease type 1' OR 'gaucher disease, chronic' OR 'type 1 gaucher disease' OR 'gaucher disease, noncerebral juvenile' OR 'gaucher disease, type i' OR 'gba deficiency' OR 'deficiencies, gba' OR 'deficiency, gba' OR 'gba deficiencies' OR 'non-neuronopathic gaucher disease' OR 'disease, non-neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, non-neuronopathic' OR 'non neuronopathic gaucher disease' OR 'chronic gaucher disease' OR 'disease, chronic gaucher' OR 'gaucher disease, non-neuronopathic form' OR 'gaucher disease, non neuronopathic form' OR 'gaucher disease, type 2' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic' OR 'type 2 gaucher disease' OR 'gaucher disease, infantile' OR 'disease, infantile gaucher' OR 'gaucher disease, infantile cerebral' OR 'gaucher disease, type ii' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic type' OR 'acute neuronopathic gaucher disease' OR 'adult gaucher disease' OR 'cerebral gaucher disease' OR 'cerebroside storage disease' OR cerebrosidosis OR 'chronic nonneuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease type 2' OR 'gaucher disease type 3' OR 'gauchers disease' OR 'infantile gaucher disease' OR 'juvenile gaucher disease' OR kerasinosis OR 'malignant gaucher disease' OR 'mckusick 23090' OR 'mckusick 23100' OR 'morbus gaucher' OR 'subacute neuropathic gaucher disease'</p>	
3.	#1 OR #2	7594
4.	'velaglycerase alfa'/exp	299
5.	'velaglycerase alfa' OR 'velaglycerase alpha' OR velaglycerase OR vpriv OR 'human glucosylceramidase glycoform alpha' OR 'human velaglycerase alfa' OR 'velaglycerase alfa, human'	342
6.	#4 OR #5	342
7.	#3 AND #6	307
8.	#7 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	167
9.	#8 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py)	116

Data wyszukiwania: 29.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.



### 10.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych – imigluceraza

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Gaucher Disease"[Mesh]	4337
2.	(("gaucher disease" OR „disease, gaucher” OR „glucocerebrosidase deficiency” OR „deficiencies, glucocerebrosidase” OR „deficiency, glucocerebrosidase” OR „glucocerebrosidase deficiencies” OR „glucocerebrosidase deficiency disease” OR „deficiency disease, glucocerebrosidase” OR „deficiency diseases, glucocerebrosidase” OR „disease, glucocerebrosidase deficiency” OR „diseases, glucocerebrosidase deficiency” OR „glucocerebrosidase deficiency diseases” OR „gaucher splenomegaly” OR „splenomegaly, gaucher” OR „gaucher syndrome” OR „syndrome, gaucher” OR „diseases, gauchers” OR „gauchers diseases” OR „glucocerebrosidosis” OR „glucocerebrosidoses” OR „glucosyl cerebroside lipidosis” OR „cerebroside lipidoses, glucosyl” OR „cerebroside lipidosis, glucosyl” OR „glucosyl cerebroside lipidoses” OR „lipidoses, glucosyl cerebroside” OR „lipidosis, glucosyl cerebroside” OR „glucosylceramide lipidosis” OR „glucosylceramide lipidoses” OR „lipidoses, glucosylceramide” OR „lipidosis, glucosylceramide” OR „kerasin histiocytosis” OR „histiocytoses, kerasin” OR „histiocytosis, kerasin” OR „kerasin histiocytoses” OR „kerasin lipidosis” OR „kerasin lipidoses” OR „lipidoses, kerasin” OR „lipoidosis, kerasin” OR „kerasin thesaurismosis” OR „kerasin thesaurismoses” OR „thesaurismoses, kerasin” OR „thesaurismosis, kerasin” OR „lipoid histiocytosis (kerasin type)” OR „histiocytoses, lipoid (kerasin type)” OR „histiocytosis, lipoid (kerasin type)” OR „lipoid histiocytoses (kerasin type)” OR „glucosylceramidase deficiency” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease” OR „acid beta-glucosidase deficiency” OR „acid beta-glucosidase deficiency disease” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency” OR „cerebroside lipidosis syndrome” OR „cerebroside lipidosis syndromes” OR „lipidosis syndrome, cerebroside” OR „lipidosis syndromes, cerebroside” OR „syndrome, cerebroside lipidosis” OR „syndromes, cerebroside lipidosis” OR „gauchers disease”)) OR („disease, gauchers” OR „gaucher disease, type 3” OR „gaucher disease, chronic neuronopathic type” OR „gaucher disease, juvenile” OR „disease, juvenile gaucher” OR „juvenile gaucher disease” OR „gaucher disease, juvenile and adult, cerebral” OR „type 3 gaucher disease” OR „gaucher disease, subacute neuronopathic form” OR „gaucher disease, subacute neuronopathic type” OR „gaucher disease, type iii” OR „neuronopathic gaucher disease” OR „subacute neuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease type 3” OR „gaucher disease, neuronopathic” OR „disease, neuronopathic gaucher” OR „gaucher disease, type 1” OR „gaucher disease type 1” OR „gaucher disease, chronic” OR „type 1 gaucher disease” OR „gaucher disease, noncerebral juvenile” OR „gaucher disease, type i” OR „gba deficiency” OR „deficiencies, gba” OR „deficiency, gba” OR „gba deficiencies” OR „non-neuronopathic gaucher disease” OR „disease, non-neuronopathic gaucher” OR „gaucher disease, non-neuronopathic” OR „non neuronopathic gaucher disease” OR „chronic gaucher disease” OR „disease, chronic gaucher” OR „gaucher disease, non-neuronopathic form” OR „gaucher disease, non neuronopathic form” OR „gaucher disease, type 2” OR „gaucher disease type 2” OR „gaucher disease, acute neuronopathic” OR „type 2 gaucher disease” OR „gaucher disease, infantile” OR „disease, infantile gaucher” OR „gaucher disease, infantile cerebral” OR „gaucher disease, type ii” OR „infantile gaucher disease” OR „acute neuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease, acute neuronopathic type” OR „acute neuronopathic gaucher disease” OR „adult gaucher disease” OR „cerebral gaucher disease” OR „cerebroside storage disease” OR cerebrosidosis OR „chronic nonneuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease type 2” OR „gaucher disease type 3” OR „gauchers disease” OR „infantile gaucher disease” OR „juvenile gaucher disease” OR kerasinosis OR „malignant gaucher disease” OR „mckusick 23090” OR „mckusick 23100” OR „morbus gaucher” OR „subacute neuropathic gaucher disease”)	5660
3.	#1 OR #2	5660
4.	"imiglucerase" [Supplementary Concept]	269
5.	cerezyme OR cerezyme OR imiglucerase OR "recombinant imiglucerase"	379



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	#4 OR #5	379
7.	#3 AND #6	361
8.	#7 AND Filters: Randomized Controlled Trial	8

Data wyszukiwania: 29.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mesh descriptor: [Gaucher Disease]	50
2.	"gaucher disease" OR "disease, gaucher" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "deficiencies, glucocerebrosidase" OR "deficiency, glucocerebrosidase" OR "glucocerebrosidase deficiencies" OR "glucocerebrosidase deficiency disease" OR "deficiency disease, glucocerebrosidase" OR "deficiency diseases, glucocerebrosidase" OR "disease, glucocerebrosidase deficiency" OR "diseases, glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidase deficiency diseases" OR "gaucher splenomegaly" OR "splenomegaly, gaucher" OR "gaucher syndrome" OR "syndrome, gaucher" OR "diseases, gauchers" OR "gauchers diseases" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucocerebrosidoses" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "cerebroside lipidoses, glucosyl" OR "cerebroside lipidosis, glucosyl" OR "glucosyl cerebroside lipidoses" OR "lipidoses, glucosyl cerebroside" OR "lipidosis, glucosyl cerebroside" OR "glucosylceramide lipidosis" OR "glucosylceramide lipidoses" OR "lipidoses, glucosylceramide" OR "lipidosis, glucosylceramide" OR "kerasin histiocytosis" OR "histiocytoses, kerasin" OR "histiocytosis, kerasin" OR "kerasin histiocytoses" OR "kerasin lipidosis" OR "kerasin lipidoses" OR "lipoidoses, kerasin" OR "lipoidosis, kerasin" OR "kerasin thesaurismosis" OR "kerasin thesaurismoses" OR "thesaurismoses, kerasin" OR "thesaurismosis, kerasin" OR "lipoid histiocytosis (kerasin type)" OR "histiocytoses, lipoid (kerasin type)" OR "histiocytosis, lipoid (kerasin type)" OR "lipoid histiocytoses (kerasin type)" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease" OR "acid beta-glucosidase deficiency" OR "acid beta-glucosidase deficiency disease" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "cerebroside lipidosis syndromes" OR "lipidosis syndrome, cerebroside" OR "lipidosis syndromes, cerebroside" OR "syndrome, cerebroside lipidosis" OR "syndromes, cerebroside lipidosis" OR "gauchers disease" OR "disease, gauchers" OR "gaucher disease, type 3" OR "gaucher disease, chronic neuronopathic type" OR "gaucher disease, juvenile" OR "disease, juvenile gaucher" OR "juvenile gaucher disease" OR "gaucher disease, juvenile and adult, cerebral" OR "type 3 gaucher disease" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic form" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic type" OR "gaucher disease, type iii" OR "neuronopathic gaucher disease" OR "subacute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 3" OR "gaucher disease, neuronopathic" OR "disease, neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, type 1" OR "gaucher disease type 1" OR "gaucher disease, chronic" OR "type 1 gaucher disease" OR "gaucher disease, noncerebral juvenile" OR "gaucher disease, type i" OR "gba deficiency" OR "deficiencies, gba" OR "deficiency, gba" OR "gba deficiencies" OR "non-neuronopathic gaucher disease" OR "disease, non-neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic" OR "non neuronopathic gaucher disease" OR "chronic gaucher disease" OR "disease, chronic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic form" OR "gaucher disease, non neuronopathic form" OR "gaucher disease, type 2" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease, acute neuronopathic" OR "type 2 gaucher disease" OR "gaucher disease, infantile" OR "disease, infantile gaucher" OR "gaucher disease, infantile cerebral" OR "gaucher disease, type ii" OR "infantile gaucher disease" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease, acute neuronopathic type" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "adult gaucher disease" OR "cerebral gaucher disease" OR "cerebroside storage disease" OR cerebrosidosis OR "chronic nonneuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease type 3" OR "gauchers disease" OR "infantile gaucher disease" OR "juvenile gaucher disease" OR kerasinosis OR "malignant gaucher disease" OR	166

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"mckusick 23090" OR "mckusick 23100" OR "morbus gaucher" OR "subacute neuropathic gaucher disease"	
3.	#1 OR #2	166
4.	cerezyme OR cerezym OR imiglucerase OR 'recombinant imiglucerase'	50
5.	#3 AND #4	46
6.	#5 AND Trials	40

Data wyszukiwania: 29.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'gaucher disease'/exp	7485
2.	'disease, gaucher' OR 'glucocerebrosidase deficiency' OR 'deficiencies, glucocerebrosidase' OR 'deficiency, glucocerebrosidase' OR 'glucocerebrosidase deficiencies' OR 'glucocerebrosidase deficiency disease' OR 'deficiency disease, glucocerebrosidase' OR 'deficiency diseases, glucocerebrosidase' OR 'disease, glucocerebrosidase deficiency' OR 'diseases, glucocerebrosidase deficiency' OR 'glucocerebrosidase deficiency diseases' OR 'gaucher splenomegaly' OR 'splenomegaly, gaucher' OR 'gaucher syndrome' OR 'syndrome, gaucher' OR 'diseases, gauchers' OR 'gauchers diseases' OR 'glucocerebrosidosis' OR 'glucocerebrosidoses' OR 'glucosyl cerebroside lipidosis' OR 'cerebroside lipidoses, glucosyl' OR 'cerebroside lipidosis, glucosyl' OR 'glucosyl cerebroside lipidosis' OR 'lipidoses, glucosyl cerebroside' OR 'lipidosis, glucosyl cerebroside' OR 'glucosylceramide lipidosis' OR 'glucosylceramide lipidoses' OR 'lipidoses, glucosylceramide' OR 'lipidosis, glucosylceramide' OR 'kerasin histiocytosis' OR 'histiocytoses, kerasin' OR 'histiocytosis, kerasin' OR 'kerasin histiocytoses' OR 'kerasin lipidosis' OR 'kerasin lipidoses' OR 'lipidoses, kerasin' OR 'lipidosis, kerasin' OR 'kerasin thesaurismosis' OR 'kerasin thesaurismoses' OR 'thesaurismoses, kerasin' OR 'thesaurismosis, kerasin' OR 'lipoid histiocytosis (kerasin type)' OR 'histiocytoses, lipoid (kerasin type)' OR 'histiocytosis, lipoid (kerasin type)' OR 'lipoid histiocytoses (kerasin type)' OR 'glucosylceramidase deficiency' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease' OR 'acid beta-glucosidase deficiency' OR 'acid beta-glucosidase deficiency disease' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency' OR 'cerebroside lipidosis syndrome' OR 'cerebroside lipidosis syndromes' OR 'lipidosis syndrome, cerebroside' OR 'lipidosis syndromes, cerebroside' OR 'syndrome, cerebroside lipidosis' OR 'syndromes, cerebroside lipidosis' OR 'disease, gauchers' OR 'gaucher disease, type 3' OR 'gaucher disease, chronic neuronopathic type' OR 'gaucher disease, juvenile' OR 'disease, juvenile gaucher' OR 'gaucher disease, juvenile and adult, cerebral' OR 'type 3 gaucher disease' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic form' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic type' OR 'gaucher disease, type iii' OR 'neuronopathic gaucher disease' OR 'subacute neuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease, neuronopathic' OR 'disease, neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, type 1' OR 'gaucher disease type 1' OR 'gaucher disease, chronic' OR 'type 1 gaucher disease' OR 'gaucher disease, noncerebral juvenile' OR 'gaucher disease, type i' OR 'gba deficiency' OR 'deficiencies, gba' OR 'deficiency, gba' OR 'gba deficiencies' OR 'non-neuronopathic gaucher disease' OR 'disease, non-neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, non-neuronopathic' OR 'non neuronopathic gaucher disease' OR 'chronic gaucher disease' OR 'disease, chronic gaucher' OR 'gaucher disease, non-neuronopathic form' OR 'gaucher disease, non neuronopathic form' OR 'gaucher disease, type 2' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic' OR 'type 2 gaucher disease' OR 'gaucher disease, infantile' OR 'disease, infantile gaucher' OR 'gaucher disease, infantile cerebral' OR 'gaucher disease, type ii' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic type' OR 'acute neuronopathic gaucher disease' OR 'adult gaucher disease' OR 'cerebral gaucher disease' OR 'cerebroside storage disease' OR cerebrosidosis OR 'chronic nonneuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease type 2' OR 'gaucher disease type 3' OR 'gauchers disease' OR 'infantile	1616

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	gaucher disease' OR 'juvenile gaucher disease' OR kersinosis OR 'malignant gaucher disease' OR 'mckusick 23090' OR 'mckusick 23100' OR 'morbus gaucher' OR 'subacute neuropathic gaucher disease'	
3.	#1 OR #2	7594
4.	'imiglucerase'/exp	1256
5.	cerezyme OR cerezym OR imiglucerase OR 'recombinant imiglucerase'	1302
6.	#4 OR #5	1302
7.	#3 AND #6	1088
8.	#7 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	431
9.	#8 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	15

Data wyszukiwania: 29.08.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

#### 10.4. Charakterystyka badań klinicznych

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badania dla porównania: eliglustat vs imigluceraza, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 to: badanie *ENCORE* (Cox 2015, Pleat 2016) oraz eliglustat vs placebo – badanie *ENGAGE* (Mistry 2015).

Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: *ENCORE* (Cox 2015, Pleat 2016)

Badanie		<i>ENCORE</i>
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (badanie średniej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Badanie wieloośrodkowe (39 ośrodków)
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe randomizowane badanie fazy III typu <i>open-label</i> z aktywnym komparatorem (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (eliglustat vs imigluceraza) w stosunku 2:1 przy użyciu rozkładu wygenerowanego komputerowo metodą randomizacji blokowej ze stratyfikacją względem dawki ETZ (<35 U/kg co drugi tydzień lub ≥35 U/kg)
	Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia, typu <i>open-label</i> (zaślepieniu poddano ocenę objętości organów)
	Hipoteza badawcza	Sprecyzowana jako <i>non-inferiority</i> .
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> I-rzędowe:

	<p>Odsetek pacjentów, u których parametry hematologiczne oraz objętość ocenianych organów pozostały stabilne po 12 miesiącach (wg kryteriów stabilności przyjętych dla choroby Gauchera typu 1: brak spadku poziomu hemoglobiny do wartości poniżej 15 g/L, brak obniżenia liczby płytek krwi o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości śledziony o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości wątroby o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych.</p> <p>II-rzędowe:  Stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, objętość śledziony i wątroby (oceniane przy użyciu rezonansu magnetycznego), T scores i Z scores (dwufazowa absorpcja promieniowania rentgenowskiego) – gęstość mineralna kości udowej i kręgow łędźwiowych,  Ocena choroby w obrębie kości (radiografia, MRI, ocena obciążenia szpiku kostnego); ocena choroby Gauchera (ruchliwość, <i>bone crisis</i>, ból kości), jakość życia (krótki inwentarz bólu, skala ciężkości zmęczenia i 36-punktowe badanie stanu zdrowia), ocena nasilenia choroby Gauchera; preferencje do stosowania leczenia doustnego lub dożylnego; biomarkery: chitotriozydazy w osoczu krwi, białko zapalne makrofagów 1-beta, glikozylceramid, GM3, ceramid, sfingomielina.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u>  Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (<i>treatment emergent AEs</i>), sAEs, standardowe parametry kliniczne oraz zalecane w ocenie choroby Gauchera, w tym badania przewodzenia nerwowego, utrata pacjentów z badania.</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie głównego punktu końcowego. W zgodzie z metodologią badań typu <i>non-inferiority</i> , w przypadku większości uwzględnionych punktów końcowych autorzy badania ENCORE przeprowadzili analizę dla populacji <i>per protocol</i> (PP).
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Randomizacji poddano 160 pacjentów. Utracono 14 pacjentów: 1 zrezygnował przed rozpoczęciem leczenia, 3 zrezygnowało przed ukończeniem 12 miesięcy leczenia, 5 nie stosowało $\geq 80\%$ dawki, 4 przydzielono do niewłaściwej podgrupy (nieprawidłowa dawka ETZ), 1 z powodu zaginięcia wyników z wartościami wyjściowymi lub po 12 miesiącach badania w zakresie parametrów: liczba płytek krwi lub stężenie hemoglobiny.
<b>Źródła finansowania</b>	Genzyme, Sanofi
<b>Publikacje do badania</b>	Cox 2015, Pleat 2016, Cox 2017 ( <i>faza extension</i> )
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci wyrażający zgodę na piśmie na udział w badaniu;</li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat w czasie randomizacji;</li> <li>• Faza wzrostu wg skali Tannera <math>\geq 4</math> przed randomizacją;</li> <li>• Diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności <math>\beta</math>-glukocerebrozydazy w ocenie enzymatycznej;</li> <li>• Jeżeli genotyp pacjenta nie jest dostępny, zgoda na pobranie próbki krwi w celu genotypowania choroby Gauchera typu 1, chitotriozydazy i CYP2D6;</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) przez co najmniej 3 lata. Przez co najmniej 6 z 9 miesięcy przed randomizacją, pacjent otrzymywał całkowitą miesięczną dawkę 30 do 130 U/kg ETZ zaaprobowanego przez co najmniej jeden organ regulacyjny;</li> </ul>	



- Pacjenci, którzy osiągnęli cele terapeutyczne dla choroby Gauchera przed randomizacją, zdefiniowane jako: brak przełomów kostnych i wolni od objawowych chorób kości takich jak ból kości związany z osteonekrozą i/lub patologicznych złamań w czasie ostatniego roku; średnie stężenie hemoglobiny  $\geq 110\text{g/l}$  u kobiet i  $\geq 120\text{g/l}$  u mężczyzn w czasie badania przesiewowego; średnia liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$  w czasie badania przesiewowego; objętość śledziony  $< 10$  wielokrotności normy lub całkowita splenektomia (pod warunkiem, że splenektomia została przeprowadzona  $> 3$  lat przed randomizacją); objętość wątroby  $< 1,5$  wielokrotności normy;
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą posiadać udokumentowany, negatywny wynik testu ciążowego przed randomizacją i muszą stosować medycznie akceptowalną formę antykoncepcji przez czas badania;
- Pacjenci deklarujący powstrzymanie się od konsumpcji grejpfrutów, soku grejpfrutowego lub produktów grejpfrutowych na 72 godziny przed przyjęciem pierwszej dawki leku i jeśli przydzieleni do eligustatu, przez cały czas analizy.

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci objęci terapią redukcji substratu w chorobie Gauchera w ciągu mniej niż 6 miesięcy przed randomizacją;
- Częściowa lub całkowita splenektomia w okresie 3 lat przed randomizacją;
- Jakiegokolwiek dowody neurologicznych (np. neuropatia obwodowa, drżenia, drgawki, Parkinsonizm lub upośledzenie umysłowe) lub płucnych (np. nadciśnienie płucne) objawów związanych z chorobą Gauchera;
- Konieczność stosowania transfuzji;
- Udokumentowane żylaki przełyku, zawał wątroby lub poziom enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaniny/aminotransferaza asparaginianowa) lub całkowita bilirubina  $> 2$  krotność górnej granicy prawidłowego zakresu, chyba, że pacjent ma zdiagnozowany zespół Gilberta;
- Jakakolwiek klinicznie istotna choroba, inna niż choroba Gauchera, włączając choroby sercowo-naczyniowe, nerek, wątroby, żołądkowo-jelitowe, płuc, neurologiczne, endokrynne, metaboliczne (np. hipokaliemia, hipomagnezja) lub choroby psychiczne, inne schorzenia, lub poważne współistniejące schorzenia mogące wpływać na udział w badaniu;
- Jakiegokolwiek z następujących: klinicznie istotna choroba niedokrwienna serca włączając obecność w historii zawału serca lub aktualnie występujące objawy wskazujące na niedokrwienie lub niewydolność serca; lub klinicznie istotna arytmia lub zaburzenia przewodzenia takie jak blok przedsionkowo-komorowy 2 i 3 stopnia, całkowity blok odnogi pęczka Hisa, wydłużony odstęp QT, lub utrwalony częstoskurcz komorowy;
- Pozytywny wynik testu na przeciwciała: przeciwko HIV, przeciwko WZW C lub na antygen powierzchniowy WZW B;
- Pacjenci, którzy otrzymywali badany produkt w okresie 30 dni przed randomizacją;
- Zaplanowane leczenie szpitalne, włączając operację, w czasie trwania badania;
- Nowotwór w historii w okresie 5 lat przed randomizacją, za wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry;
- Ciąża lub laktacja;
- Pacjenci, którzy otrzymywali jakiegokolwiek lek, który może spowodować wydłużenie odstępu QT w okresie 30 dni przed randomizacją. Wyjątek: difenhydramina lub inne leki stosowane jako premedykacja do infuzji ERT dozwolone do 7 dni przed randomizacją;
- Pacjenci, którzy otrzymywali jakiegokolwiek lek, który może indukować cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) w okresie 30 dni przed randomizacją, za wyjątkiem premedykacji do infuzji ETZ dozwolonej do 7 dni przed randomizacją;
- Pacjenci, którzy nie wykazują słabego metabolizmu z udziałem CYP2D6 lub wykazują średni metabolizm z jednym allelem zidentyfikowanym jako aktywny, i otrzymywali jakiegokolwiek lek, który jest silnym inhibitorem CYP3A4 lub CYP2D6 w okresie 30 dni przed randomizacją, za wyjątkiem następujących: premedykacji do infuzji ETZ dozwolonej do 7 dni przed randomizacją; silnego inhibitora CYP3A4 lub silnego inhibitora CYP2D6 (lecz nie dwóch typów jednocześnie), który był podawany stale przez co najmniej 30 dni przed randomizacją i będzie kontynuowany w tym samym dawkowaniu przez czas badania;
- Pacjenci, którzy wykazują słaby lub średni metabolizm CYP2D6 z żadnym z alleli o którym wiadomo, że jest aktywny i otrzymywali jakiegokolwiek lek, który jest silnym inhibitorem CYP3A4 w okresie 30 dni przed randomizacją, za wyjątkiem premedykacji do infuzji ETZ dozwolonej do 7 dni przed randomizacją;



- Pacjenci, którzy nie mogą być leczeni imiglucerazą z powodu znanej nadwrażliwości lub niechętni do otrzymywania imigluceraży w infuzji dożyłnej w 2 tygodniowych interwałach.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
		Faza z randomizacją		Faza extension
Cecha populacji/parametr		ELI	IMI	ELI
Liczebność, n		106	53	46
Mężczyźni, n (%)		47 (44)	25 (47)	20 (44)
Kobiety, n (%)		59 (56)	28 (53)	26 (57)
Rasa, n (%)	biała	98 (92)	48 (91)	
	czarna	6 (6)	4 (8)	
	azjatycka	1 (1)	1 (2)	-
	biała lub Indianie	1 (1)	0	
Pochodzenie Żydowskie, n (%)		29 (27)	14 (26)	
Wiek w czasie rozpoczęcia badania, lata, średnia (SD)		37,6 (14,2)	37,5 (14,9)	-
Wiek w czasie pojawienia się pierwszego objawu choroby Gauchera, lata, średnia (SD)		12,7 (12)	15,7 (14,2)	10,1 (8,6)
Wiek w czasie diagnozy choroby Gauchera, lata, średnia (SD)		17,8 (13,6)	20,3 (14,3)	14,8 (11,9)
Lata leczenia imiglucerażą (przed randomizacją), średnia (SD)		9,8 (4,0; n=73)	10,0 (3,6; n=34)	9,4 (4,5)
Typ ETZ podczas włączenia do badania, n (%)	imigluceraza	84 (79)	45 (85)	-
	Welagluceraza alfa	22 (21)	8 (15)	-
Dawka ETZ – dane wyjściowe, n (%)	< 35 U/kg co 2 tygodnie	43 (41)	22 (42)	-
	≥ 35 U/kg co 2 tygodnie	63 (59)	31 (58)	-
Genotyp Gauchera, n (%)	L444P/inne	2 (2)	0	0
	N370S/L444P	38 (36)	18 (34)	21 (45,7)
	N370S/N370S	23 (22)	12 (23)	6 (13,0)
	N370S/inne	34 (32)	14 (26)	17 (37,0)
	inne/inne	9 (8)	9 (17)	2 (4,3)
Metabolizm CYP2D6, n (%)	słaby	4 (4)	2 (4)	3 (6,5)
	średni	12 (11)	9 (17)	3 (6,5)
	szybki	84 (79)	39 (74)	37 (80,4)
	bardzo szybki	4 (4)	1 (2)	3 (6,5)
	nieokreślony	2 (2)	2 (4)	0
Aktywność glukocerebrozydazy, nmol/h/mg białka leukocyту (SD)		1,15 (1,31)	1,12 (0,95)	-
Splenektomia n (%)	nie	76 (72)	44 (83)	31* (67)*
	częściowa	1 (1)	1 (2)	2 (4)
	całkowita	29 (27)	8 (15)	13 (28)
Objętość śledziony, wielokrotność normy, średnia (SD)		3,17 (1,35)	2,74 (1,15)	-
Objętość wątroby, wielokrotność normy, średnia (SD)		0,94 (0,19)	0,92 (0,16)	-

Stężenie hemoglobiny, g/l, średnia (SD)	136 (13)	139 (13)	-
Liczba płytek krwi, $\times 10^9/l$ , średnia (SD)	203 (79)	188 (57)	-
Aktywność chitotriozydazy, nmol/h/ml, średnia, (SD)	1159 (1465)	1105 (1059)	-
Całkowity wynik BMB ( <i>bone marrow burden</i> ), średnia (SD)	8,22 (2,66)	8,12 (2,63)	-
Gęstości mineralna kości ( <i>bone mineral density</i> ) dla kręgosłupa lędźwiowego, t score, średnia (SD)	-0,54 (1,38)	-0,34 (1,15)	-
Gęstości mineralna kości ( <i>bone mineral density</i> ) dla kości udowej, t score, średnia (SD)	-0,15 (1,09)	-0,41 (1,28)	-

#### Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej welaglucerażą alfa

Cecha populacji/parametr	ELI	IMI
Liczebność, n	22	8
Mężczyźni, n (%)	13 (59)	1 (12)
Kobiety, n (%)	9 (41)	7 (88)
Rasa, n (%)	biała/pochodzenie nie-żydowskie	4 (50)
	biała/Żydzi aszkenazyjscy	4 (50)
	latynosi	0
	czarna/Afroamerykanie	0
	biała/Indianie	0
Metabolizm CYP2D6, n (%)	słaby	0
	średni	2 (25)
	szybki	6 (75)
	bardzo szybki	0
Splenektomia n (%)	częściowa	0
	całkowita	3 (38)
Wiek w czasie pojawienia się pierwszego objawu choroby Gauchera, lata, średnia (zakres)	11,1 (1,0; 35,1) n=19	8,4 (3,26)
Wiek w czasie diagnozy choroby Gauchera, lata, średnia, (zakres)	17,2 (2; 51,3)	14,7 (3,5; 46,6)
Wiek w czasie rozpoczęcia terapii enzymatycznej, lata, średnia (zakres)	39,9 (18,1; 57,7)	41,5 (22,4; 58,2)
Lata terapii imiglucerażą przed przejściem na welaglucerażę alfa, średnia (zakres)	8,2 (1,05; 14,9) n=20	11,2 (4,7; 14,3)
Lata terapii welaglucerażą alfa przed randomizacją, średnia (zakres)	1,4 (0,5; 3,1)	1,9 (1,0; 3,3)
Dawka welagluceraży alfa, U/kg/2 tygodnie, średnia (zakres)	48,5 (15; 65)	39,8 (27; 60)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie i sposób podawania leku	Eliglustat	Imigluceraza
	50 mg 2 razy dziennie przez 4 tygodnie 50 lub 100 mg 2 razy dziennie do 8 tygodnia 50, 100 lub 150 mg 2 razy dziennie, w zależności od stężenia eliglustatu w osoczu ( $\geq 5$ ng/ml [ $\geq 12$ nmol/l]) lub (<5 ng/ml [<12 nmol/l]) w tygodniu 2 i 6	Co drugi tydzień w dawce, którą pacjent zwykł przyjmować wcześniej

	W kolejnych tygodniach dawki dobrano indywidualnie do stężenia eliglustatu w osoczu.	
	Kapsułka doustna	Infuzja dożylna
<b>Okres leczenia</b>	12 miesięcy (4 lata fazy <i>extension</i> , podczas której wszystkim pacjentom podawano ELI)	
<b>Okres obserwacji</b>	12 miesięcy (4 lata fazy <i>extension</i> , podczas której wszystkim pacjentom podawano ELI)	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>
<b>Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności, wszystkie kryteria</b>	Odsetek pacjentów, u których parametry hematologiczne oraz objętość ocenianych organów pozostały stabilne po 12 miesiącach (wg kryteriów stabilności przyjętych dla choroby Gauchera typu 1: brak spadku poziomu hemoglobiny do wartości poniżej 15 g/L, brak obniżenia liczby płytek krwi o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości śledziony o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości wątroby o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych. Dostępne również dane dla fazy <i>extension</i> (4 lata).	n (%)
<b>Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności, hemoglobina</b>	Odsetek pacjentów, u których po 12 miesiącach nie zaobserwowano spadku poziomu hemoglobiny do wartości poniżej 15 g/l	n (%)
<b>Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności, płytki krwi</b>	Odsetek pacjentów, u których po 12 miesiącach nie zaobserwowano obniżenia liczby płytek krwi o więcej niż 25%	n (%)
<b>Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności, objętość śledziony</b>	Odsetek pacjentów, u których po 12 miesiącach nie zaobserwowano powiększenia objętości śledziony o więcej niż 25%	n (%)
<b>Odsetek pacjentów, spełniających kryteria stabilności, objętość wątroby</b>	Odsetek pacjentów, u których po 12 miesiącach nie zaobserwowano powiększenia objętości wątroby o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych	n (%)
<b>Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych</b>	Nie zdefiniowano	LS mean (95% CI)
<b>Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl</b>	Nie zdefiniowano	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych</b>	Nie zdefiniowano	LS mean (95% CI)

Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych	Nie zdefiniowano	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB ( <i>bone marrow burden</i> ) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa	Zmiana całkowitego wyniku obciążenia szpiku kostnego ( <i>bone marrow burden</i> ) uzyskanego za pomocą rezonansu magnetycznego części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej.	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, <i>bone mineral density</i> )	Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) po 12 miesiącach leczenia uzyskana metodą densytometrii części lędźwiowej kręgosłupa.	Średnia (SD), g/cm <sup>2</sup>
Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy)	Zmiana w T-score mierzonym dla części lędźwiowej kręgosłupa po 12 miesiącach leczenia. T-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od szczytowej, idealnej gęstości mineralnej kości.	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy)	Zmiana w Z-score mierzonym dla części lędźwiowej kręgosłupa po 12 miesiącach leczenia. Z-score określa ile odchylen standardowych dzieli gęstość mineralną kości pacjenta od średniej statystycznej zdrowej osoby w tym samym wieku i tej samej rasy i płci.	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD)	Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) po 12 miesiącach leczenia uzyskana metodą densytometrii kości udowej.	Średnia (SD), g/cm <sup>2</sup>
Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa)	Zmiana w T-score mierzonym dla kości udowej po 12 miesiącach leczenia. T-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od szczytowej, idealnej gęstości mineralnej kości.	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa)	Zmiana w Z-score mierzonym dla kości udowej po 12 miesiącach leczenia. Z-score określa ile odchylen standardowych dzieli gęstość mineralną kości pacjenta od średniej statystycznej zdrowej osoby w tym samym wieku i tej samej rasy i płci.	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BPI ( <i>Krótki inwentarz bólu- Brief Pain Inventory</i> )	Zmiana wyniku oceny nasilenia bólu w skali Krótkiego Inwentarza Bólu ( <i>Brief Pain Inventory</i> [19]) po 12 miesiącach leczenia.	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji FSS (Skala ciężkości zmęczenia – FSS)	Zmiana wyniku oceny zmęczenia w Skali Ciężkości Zmęczenia ( <i>Fatigue Severity Scale</i> [20]) po 12 miesiącach leczenia.	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (funkcjonowanie fizyczne)	Zmiana wyniku oceny komponentu sprawności fizycznej kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 12 miesiącach leczenia	Średnia (SD)

Zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (zdrowie psychiczne)	Zmiana wyniku oceny komponentu kondycji psychicznej kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 12 miesiącach leczenia	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie nasilenia choroby Gauchera (skala ciężkości choroby Gauchera (Gaucher Disease Severity Score - DS3))	Zmiana wyniku oceny nasilenia choroby Gauchera wg skali ciężkości choroby Gauchera ( <i>Gaucher Disease Severity Score</i> ) [21] po 12 miesiącach leczenia	Średnia (SD)
Zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie biomarkera aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi	Zmiana aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia	Mediana (zakres)
Zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie glukozyloceramidu w osoczu krwi	Zmiana stężenia glukozyloceramidu w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia	Mediana (zakres)
Zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie GM3 w osoczu krwi	Zmiana stężenia gangliozydu GM3 w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia	Mediana (zakres)
Zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie MIP-1 $\beta$ w osoczu krwi	Zmiana stężenia białka zapalnego makrofagów MIP-1 $\beta$ w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia	Mediana (zakres)
Zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie ceramidu w osoczu krwi	Zmiana stężenia ceramidu w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia	Mediana (zakres)
Zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie sfingomielininy w osoczu krwi	Zmiana stężenia sfingomielininy w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia	Mediana (zakres)
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane	n (%)
Zgony	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji nastąpił zgon	n (%)
Utrata pacjentów z badania	Odsetek pacjentów, których utracono z badania	n (%)

Tabela 34. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: *ENGAGE (Mistry 2015)*

Badanie	<i>ENGAGE</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu systematycznego (badanie wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (18 ośrodków w 12 krajach)



<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Randomizowane, wielośrodkowe badanie fazy III, typu <i>double-blind</i> , z grupą kontrolną placebo (podtyp II A)
	<b>Randomizacja</b>	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (eliglustat vs placebo) w stosunku 1:1 przy użyciu rozkładu wygenerowanego komputerowo metodą randomizacji blokowej ze stratyfikacją względem objętości śledziony ( $\leq 20$ lub $> 20$ wielokrotności normy).
	<b>Zaślepienie</b>	Badanie podwójnie zaślepienie ( <i>double-blinded</i> ). Zarówno pacjenci jak i lekarze prowadzący badanie nie wiedzieli jaka interwencja została przydzielona w grupie. Obydwie interwencje podawane były w formie identycznie wyglądających kapsułek.
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Nie zdefiniowano. Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny efektywności terapii eliglustatem w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 nieleczonych wcześniej. Była to próba kliniczna kontrolowana placebo.
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<b>Skuteczność:</b>	
		<p>I-rzędowe: Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych (mierzona przy użyciu rezonansu magnetycznego)</p> <p>II-rzędowe: Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi; procentowa zmiana objętości wątroby (mierzona przy użyciu rezonansu magnetycznego); procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych; procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie biomarkera aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi; procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgi i kość udowa) (BMD, <i>bone mineral density</i>) w <math>g/cm^2</math>; procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score i Z-score; procentowa lub całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB (<i>bone marrow burden</i>) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa; ocena zaawansowania choroby Gauchera (ruchliwość, <i>bone crisis</i>, ból kości); jakość życia (wg skal: Krótki inwentarz bólu (<i>Brief Pain Inventory - BPI</i>), Skala ciężkości zmęczenia (<i>Fatigue Severity Scale - FSS</i>), <i>36-Item Short Form Health Survey [SF-36 v2]</i>); <i>Gaucher Disease Severity Score [DS3]</i> – skala ciężkości choroby Gauchera; poziom innych biomarkerów w osoczu: glukozyliceramid (GL-1), GM3 gangliozyd (GM3), ceramid, sfingomielina, białko zapalne makrofagów 1-beta (MIP-1<math>\beta</math>);</p> <p><b>Profil bezpieczeństwa:</b> Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, AEs związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane (sAEs), <i>medical events of interest</i> (MEOIs – definiowane jako klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca wykryte w wyniku monitorowania elektrofizjologicznego, które nie spełniały kryteriów sAE, jak również omdlenia z jakiegokolwiek przyczyny bez względu na kryteria ciężkości; elektrokardiogram (12-odprowadzeniowy), 24-godzinny dwuodprowadzeniowy monitoring wg metody Holtera; masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI); ocena objawów, ocena neurologiczna; <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE); standardowe badania laboratoryjne (np. hematologiczne, analiza moczu), utrata pacjentów z badania.</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie głównego punktu końcowego.	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Randomizacji poddano 40 pacjentów. Utracono 1 pacjenta z powodu rezygnacji z dalszego udziału w badaniu, nie związanej ze zdarzeniami niepożądanymi.	
<b>Źródła finansowania</b>	Genzyme, Sanofi	

Publikacje do badania		Mistry 2015, Mistry 2017_abstrakt (faza extension)	
<b>Kryteria włączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 16</math> lat;</li> <li>• Faza wzrostu wg. skali Tannera <math>\geq 4</math>;</li> <li>• Diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona niedoborem aktywności <math>\beta</math>-glukocerebrozydazy w leukocytach krwi i/lub analizą mutacji w genie <i>GBA</i> i głównymi klinicznymi objawami choroby definiowanymi przez: stężenie hemoglobiny 8,0-11,0 g/dl (kobiety) lub 8,0-12,0 g/dl (mężczyźni) i/lub liczba płytek krwi od 50 do 130 x 10<sup>9</sup>/l oznaczona na podstawie średniej dwóch pomiarów przesiewowych przeprowadzonych w odstępie co najmniej 24h; splenomegalia ze śledzioną o objętości 6 do 30 krotności normy; i jeżeli hepatomegalia była obecna, objętość wątroby poniżej 2,5 wielokrotności normy.</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, leczeni terapią redukcji substratu (SRT) w okresie 6 miesięcy lub zastępczą terapią enzymatyczną (ETZ) w okresie 9 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• Splenektomia (częściowa lub całkowita) w historii;</li> <li>• Potwierdzenie zmian chorobowych w układzie nerwowym i płucach;</li> <li>• Uzależnienie od transfuzji;</li> <li>• Trwająca, objawowa choroba kości;</li> <li>• „bone crises” w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• Anemia nie związana z chorobą Gauchera, która nie była leczona lub nieustabilizowana przez leczenie w okresie 3 miesięcy przed randomizacją.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
Cecha populacji/parametr		ELI	PL
Liczebność, n		20	20
Wiek w dniu rozpoczęcia terapii, lata, średnia (SD)		31,6 (11,55)	32,1 (11,26)
Mężczyźni, n (%)		8 (40)	12 (60)
Kobiety, n (%)		12 (60)	8 (40)
Rasa/ pochodzenie e etniczne, n (%)	kaukaska, Żydzi aszkenazyjscy	3 (15))	8 (40)
	kaukaska, z wyłączeniem Żydów aszkenazyjskich	14 (70)	12 (60)
	Latynosi	2 (10)	0
	azjatycka	1 (5)	0
Mutacja <i>GBA</i> , n (%)	L444P/inne	3 (15)	1 (5)
	N370S/L444P	2 (10)	4 (20)
	N370S/N370S	5 (25)	6 (30)
	N370S/inne	8 (40)	8 (40)
	inne/inne	2 (10)	1 (5)
Aktywność glukocerebrozydazy, nmol/h/mg, średnia (SD)		2,29 (3,38)	2,04 (3,79)
Objętość śledziony, wielokrotność normy, średnia (SD)		13,89 (5,93)	12,50 (5,96)
Objętość wątroby, wielokrotność normy, średnia (SD)		1,44 (0,35)	1,36 (0,28)
Stężenie hemoglobiny, g/dl, średnia (SD)		12,1 (1,8)	12,8 (1,6)
Liczba płytek krwi, x10 <sup>9</sup> /l, średnia (SD)		75,05 (14,10)	78,48 (22,61)

Aktywność chitotriozydazy, nmol/h/ml, średnia (SD)	13313 (8151)	11118 (8313)
Stężenie glukozyliceramidu w osoczu krwi, µg/ml, średnia (SD)	12,7 (4,8)	9,6 (3,8)
Wynik BMB ( <i>bone marrow burden</i> ), średnia (SD)	10,9 (2,6)	9,8 (2,8)
Gęstości mineralna kości ( <i>bone mineral density</i> ) dla kręgosłupa lędźwiowego, T-score, średnia (SD)	-1,1 (0,8)	-1,1 (1,2)
Gęstości mineralna kości ( <i>bone mineral density</i> ) dla kości udowej, T-score, średnia (SD)	-0,3 (0,8)	-0,5 (1,2)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie i sposób podawania leku	Eliglustat 50 mg w pojedynczej dawce w dniu 1 50 mg 2 razy dziennie przez 4 pierwsze tygodnie W następnych tygodniach pacjenci otrzymywali 50 lub 100 mg 2 razy dziennie w zależności od minimalnego stężenia eliglustatu we krwi w 2 tygodniu. Pacjenci, których minimalne stężenie ELI wynosiło $\geq 5$ ng/ml otrzymywali 50 mg 2 razy dziennie, natomiast jeśli wynosiło $< 5$ ng/ml – 100 mg 2 razy dziennie	Placebo 2 razy dziennie
	Kapsułka doustna	Kapsułka doustna
Okres leczenia	9 miesięcy, 4,5 roku (faza <i>extension</i> – wszyscy pacjenci otrzymywali ELI)	
Okres obserwacji	9 miesięcy, 4,5 roku (faza <i>extension</i> )	

#### Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Procentowa zmiana objętości śledziona względem wartości wyjściowych	Procentowa zmiana objętości śledziona po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl	Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych	Procentowa zmiana objętości wątroby po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych	Procentowa zmiana liczby płytek krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BMB ( <i>bone marrow burden</i> ) – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa	Zmiana całkowitego wyniku obciążenia szpiku kostnego ( <i>bone marrow burden</i> ) uzyskana za pomocą rezonansu magnetycznego części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej	LS mean (95% CI)

<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kręgosłup lędźwiowy) (BMD, bone mineral density)</b>	Procentowa zmiana mineralnej gęstości mineralnej kości (BMD) po 9 miesiącach leczenia uzyskana metodą densytometrii części lędźwiowej kręgosłupa	LS mean (95% CI)
<b>Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kręgosłup lędźwiowy)</b>	Zmiana w T-score mierzonym dla części lędźwiowej kręgosłupa po 9 miesiącach leczenia. T-score określa o ile odchyłeń standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od szczytowej, idealnej gęstości mineralnej kości.	LS mean (95% CI)
<b>Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kręgosłup lędźwiowy)</b>	Zmiana w Z-score mierzonym dla części lędźwiowej kręgosłupa po 9 miesiącach leczenia. Z-score określa ile odchyłeń standardowych dzieli gęstość mineralną kości pacjenta od średniej statystycznej zdrowej osoby w tym samym wieku i tej samej rasy i płci.	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (kość udowa) (BMD, bone mineral density)</b>	Procentowa zmiana mineralnej gęstości mineralnej kości (BMD) po 9 miesiącach leczenia uzyskana metodą densytometrii kości udowej	LS mean (95% CI)
<b>Zmiana względem wartości wyjściowych w T-score (kość udowa)</b>	Zmiana w T-score mierzonym dla kości udowej po 9 miesiącach leczenia. T-score określa o ile odchyłeń standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od szczytowej, idealnej gęstości mineralnej kości.	LS mean (95% CI)
<b>Zmiana względem wartości wyjściowych w Z-score (kość udowa)</b>	Zmiana w Z-score mierzonym dla kości udowej po 9 miesiącach leczenia. Z-score określa ile odchyłeń standardowych dzieli gęstość mineralną kości pacjenta od średniej statystycznej zdrowej osoby w tym samym wieku i tej samej rasy i płci.	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie biomarkera aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi</b>	Zmiana aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie glukozyloceramidu w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia glukozyloceramidu w osoczu krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie GM3 w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia gangliozydu GM3 w osoczu krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie MIP-1β w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia białka zapalnego makrofagów MIP-1β w osoczu krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie ceramidu w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia ceramidu w osoczu krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie sfingomieliny w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia sfingomieliny w osoczu krwi po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)

Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji BPI (Krótki inwentarz bólu - <i>Brief Pain Inventory</i> )	Zmiana wyniku oceny nasilenia bólu w skali Krótkiego Inwentarza Bólu ( <i>Brief Pain Inventory</i> [19]) po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji FSS ( <i>Skala ciężkości zmęczenia – FSS</i> )	Zmiana wyniku oceny zmęczenia w Skali Ciężkości Zmęczenia ( <i>Fatigue Severity Scale</i> [20]) po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (funkcjonowanie fizyczne)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „funkcjonowanie fizyczne” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (dolegliwości bólowe)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „dolegliwości bólowe” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (ogólne poczucie zdrowia)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „ogólne poczucie zdrowia” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (witalność)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „witalność” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (funkcjonowanie społeczne)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „funkcjonowanie społeczne” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (poczucie zdrowia psychicznego)	Zmiana wyniku dla wskaźnika „poczucie zdrowia psychicznego” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (komponent fizyczny)	Zmiana wyniku oceny komponentu sprawności fizycznej kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 v2 (komponent psychiczny)	Zmiana wyniku oceny komponentu kondycji psychicznej kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 [21] po 9 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane	n (%)



<b>Zgony</b>	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji nastąpił zgon	n (%)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Odsetek pacjentów, których utracono z badania	n (%)

**Badania jednoramienne:** eliglustat w leczeniu choroby Gauchera typu 1 (*Lukina 2010* i *Lukina 2017\_abstrakt* – dane długookresowe).

**Tabela 35. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: *Lukina 2010, Lukina 2017\_abstrakt, Lukina 2017\_poster***

Badanie		<i>Lukina 2010, Lukina 2017_abstrakt, Lukina 2017_poster*</i>
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena wg narzędzia NICE</b>	Badanie dobrej jakości (6/8 pkt)	
<b>Liczba ośrodków</b>	Badanie wieloośrodkowe (7 ośrodków w 5 krajach)	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Jednoramienne, fazy II, typu <i>open-label</i> (podtyp II D)
	<b>Randomizacja</b>	Brak randomizacji. Badanie jednoramienne.
	<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia. Badanie jednoramienne.
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Nie zdefiniowano. Celem badania była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eliglustatu w chorobie Gauchera typu 1.
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowe:            Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa po 52 tygodniach (oraz po 4 i 8 latach) leczenia względem wartości wyjściowych w zakresie przynajmniej 2 z 3 głównych parametrów efektywności (objętość śledziony, poziom hemoglobiny i liczba płytek krwi); odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 3 z 4 długoterminowych celów terapeutycznych (dla wątroby, śledziony, anemii i trombocytopenii);</p> <p>II-rzędowe:            Zmiana poziomu hemoglobiny, procentowa zmiana liczby płytek krwi, objętości śledziony i wątroby; procentowa zmiana poziomu biomarkerów (chitotriozydaza, chemokina CCL18, konwertaza angiotensyny (ACE), winianooporna kwasna fosfataza (TRAP)); stężenie glukozyloceramidu (GL-1) i gangliozydu GM3; ruchliwość kości, <i>bone crises</i>, ból kości; zmiany w obrębie kości (radiografia, MRI, ocena obciążenia szpiku kostnego); gęstość mineralna kości (BMD) wyrażona w Z-score i T-score; jakość życia (wg skal: Skala ciężkości zmęczenia - <i>Fatigue Severity Scale</i> [FSS], <i>36-Item Short Form Health Survey</i> [SF-36]); ocena nasilenia choroby Gauchera (<i>Gaucher Disease Severity Score</i>);</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u>            Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, AEs związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane (sAEs), parametry życiowe, parametry laboratoryjne, ocena fizykalna i neurologiczna, radiografia klatki piersiowej, elektrokardiografia włączając</p>	

	monitoring wg metody Holtera i telemetrię, echokardiografia dopplerowska, szybkość przewodnictwa nerwowego, <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE);
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Nie dotyczy, badanie jednoramienne
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Do badania włączono 26 pacjentów. W ciągu 8 lat utracono 7 pacjentów: 2 w pierwszym dniu badania z powodu nietrwałego częstoskurczu komorowego, 1 po roku z powodu progresji uszkodzenia kości, 1 zrezygnował po 2 latach i 3 z powodu zajęcia w ciążę.
<b>Źródła finansowania</b>	Genzyme Corporation
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Lukina 2010, Lukina 2017 abstrakt, Lukina 2017_poster, Peterschmitt 2017_abstrakt, Lau 2018_abstrakt</i>

#### Kryteria włączenia

- Wiek od 18 do 65 lat;
- Potwierdzony niedobór  $\beta$ -glukocerebrozydazy i objętość śledziona co najmniej 10-krotność normy w oparciu o MRI lub spiralną tomografię komputerową;
- Jedna lub obie nieprawidłowe wartości: liczba płytek krwi pomiędzy 45 000 i 100 000/mm<sup>3</sup> i poziom hemoglobiny pomiędzy 8,0 i 10,0 g/dl (kobiety) lub 8,0 i 11,0 g/dl (mężczyźni);
- Pacjenci zgadzający się na powstrzymanie się przed konsumpcją grejpfrutów i soku grejpfrutowego w trakcie trwania badania;
- Kobiety przed menopauzą zgadzające się na stosowanie efektywnej, barierowej metody antykoncepcji.

#### Kryteria wykluczenia

- Splenektomia;
- Leczenie miglustatem lub imiglucerażą w przeciągu ostatnich 12 miesięcy lub bisfosfonianami w przeciągu ostatnich 3 miesięcy;
- Nowe zmiany patologiczne szkieletu i „bone crises” w przeciągu ostatnich 12 miesięcy;
- Anemia z innych przyczyn niż choroba Gauchera typu 1;
- Zawał wątroby, krwawiące żylaki, komplikacje neurologiczne i płucne (możliwe objawy choroby Gauchera);
- Strukturalne i funkcjonalne zaburzenia serca;
- Znacząca, choroba współistniejąca;
- Ciąża lub laktacja.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	ELI	
	Populacja wyjściowa	Populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie (7-9 lat w leczeniu)
<b>Liczebność, n</b>	26	19
<b>Kobiety, n (%)</b>	16 (62)	10 (53)
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	10 (38)	9 (47)
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>		
<b>biali, pochodzenie nie-żydowskie</b>	16 (62)	14 (74)

	<b>Żydzi aszkenazyjscy</b>	7 (27)	3 (16)
	<b>inne</b>	3 (12)	2 (11)
<b>Wiek, lata</b>	<b>średnia (SD)</b>	34 (13)	34 (12,5)
	<b>mediana (zakres)</b>	31 (18; 60)	bd (19; 56)
<b>Wiek w czasie diagnozy, lata</b>	<b>średnia (SD)</b>	24 (bd)	24 (13,9)
	<b>mediana (zakres)</b>	bd (5; 60)	bd (6; 52)
<b>Aktywność glukocerebrozydazy, nmol/h/mg</b>	<b>średnia (SD)</b>	0,47 (0,77)	bd
	<b>mediana (zakres)</b>	0,22 (0; 3,79)	
<b>Genotyp choroby Gauchera, n (%)</b>	<b>N370S/N370S</b>	3 (12)	
	<b>N370S/L444P</b>	8 (31)	
	<b>N370S/inne</b>	11 (42)	bd
	<b>L444P/inne</b>	3 (12)	
	<b>inne</b>	1 (4)	
<b>Poziom hemoglobiny, g/dl</b>	<b>średnia (SD)</b>	11,1 (1,7)	11,3 (1,5)
	<b>mediana (zakres)</b>	11,4 (8,1; 14,6)	bd (8,8; 14,6)
<b>Liczba płytek krwi, <math>\times 10^9/L</math></b>	<b>średnia (SD)</b>	66,4 (20,1)	68,7 (21,2)
	<b>mediana (zakres)</b>	59,5 (39; 105,5)	bd (39; 105,5)
<b>Objętość śledziony, wielokrotność normy</b>	<b>średnia (SD)</b>	20,0 (12,8)	16,84 (9,5)
	<b>mediana (zakres)</b>	14,6 (8,2; 59,7)	bd (8,2; 49,2)
<b>Objętość wątroby, wielokrotność normy</b>	<b>średnia (SD)</b>	1,8 (0,6)	1,7 (0,46)
	<b>mediana (zakres)</b>	1,7 (0,8; 3,9)	0,81 (2,47)
<b>Aktywność chitotriozydazy, nmol/h/ml (n=24)</b>	<b>średnia (SD)</b>	n=24 9 168 (5 395)	bd
	<b>mediana (zakres)</b>	n=24 8 263 (1 962; 23 759)	n=17 8 084 (3 924; 23 759)
<b>Poziom chemokiny CCL18, ng/ml, mediana (zakres)</b>		n=25 3 301 (1 070; 6 563)	n=18 3 560 (1 280; 6 563)
<b>Liczba punktów wg Total Gaucher Disease Severity Score (DS3)</b>	<b>średnia (SD)</b>	n=26 4,97 (2,18)	n=16 4,71 (2,62)
	<b>mediana (zakres)</b>	n=26 bd (1,4; 9,0)	n=16 bd (1,4; 9,0)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
<b>Dawkowanie i sposób podawania leku</b>	1 dzień: 50 mg winianu eliglustatu Dni 2-19: 50 mg 2 razy dziennie Od 20 dnia: 50 mg 2 razy dziennie lub 100 mg 2 razy dziennie dla pacjentów, u których minimalne stężenie eliglustatu we krwi wynosiło <5 ng/ml		
	Kapsułka doustna		
<b>Okres leczenia</b>	1 rok (Lukina 2010); 8 lat (Lukina 2017_abstrakt i poster, Peterschmitt 2017_abstrakt, Lau 2018_abstrakt). (Czas podawania eliglustatu wśród 19 pacjentów, którzy ukończyli badania wynosił 7,5-9,3 lat).		
<b>Okres obserwacji</b>	1 rok (Lukina 2010); 8 lat (Lukina 2017_abstrakt i poster, Peterschmitt 2017_abstrakt, Lau 2018_abstrakt)		
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>			
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>	
<b>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w zakresie</b>	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w zakresie przynajmniej 2 z 3 głównych parametrów	%	

<b>przynajmniej 2 z 3 głównych parametrów efektywności</b>	efektywności (objętość śledziony, poziom hemoglobiny i liczba płytek krwi). Poprawę zdefiniowano jako redukcja objętości śledziony o co najmniej 15%, wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 0,5 g/dl i wzrost liczby płytek krwi o co najmniej 15%.	
<b>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w objętości śledziony</b>	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w objętości śledziony. Poprawę zdefiniowano jako redukcja objętości śledziony o co najmniej 15%.	%
<b>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w poziomie hemoglobiny</b>	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w poziomie hemoglobiny. Poprawę zdefiniowano jako wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 0,5 g/dl.	%
<b>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa w liczbie płytek krwi</b>	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w liczbie płytek krwi. Poprawę zdefiniowano jako wzrost liczby płytek krwi o co najmniej 15%.	%
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 3 z 4 długoterminowych celów terapeutycznych</b>	Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4 lat terapii osiągnęli co najmniej 3 z 4 długoterminowych celów terapeutycznych (dla anemii, trombocytopenii, splenomegalii i hepatomegalii).	%
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowy cel dla anemii</b>	Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4 lat terapii osiągnęli długoterminowy cel terapeutyczny dla anemii.	%
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowy cel dla trombocytopenii</b>	Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4 lat terapii osiągnęli długoterminowy cel terapeutyczny dla trombocytopenii.	%
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowy cel dla splenomegalii</b>	Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4 lat terapii osiągnęli długoterminowy cel terapeutyczny dla splenomegalii.	%
<b>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowy cel dla hepatomegalii</b>	Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4 lat terapii osiągnęli długoterminowy cel terapeutyczny dla hepatomegalii.	%
<b>Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl</b>	Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi po 52 tygodniach i 8 latach leczenia.	średnia (SD) średnia (95% CI)
<b>Procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych</b>	Procentowa zmiana objętości śledziony po 52 tygodniach i 8 latach leczenia.	średnia (SD) średnia (95% CI)
<b>Procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych</b>	Procentowa zmiana objętości wątroby po 52 tygodniach i 8 latach leczenia.	średnia (SD) średnia (95% CI)
<b>Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych</b>	Procentowa zmiana liczby płytek krwi po 52 tygodniach i 8 latach leczenia.	średnia (SD) średnia (95% CI)

<b>Zmiana T-score dla BMD kręgosłupa lędźwiowego</b>	Zmiana w T-score dla gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej dla części lędźwiowej kręgosłupa po 52 tygodniach i po 8 latach leczenia. T-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od średniej dla młodej, dorosłej osoby tej samej płci.	średnia (SD)
<b>Zmiana Z-score dla BMD kręgosłupa lędźwiowego</b>	Zmiana w Z-score dla gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej dla części lędźwiowej kręgosłupa po 52 tygodniach i po 8 latach leczenia. Z-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od średniej dla osoby tej samej płci i w tym samym wieku.	średnia (SD)
<b>Zmiana T-score dla BMD kości udowej</b>	Zmiana w T-score dla gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej dla kości udowej po 52 tygodniach leczenia. T-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od średniej dla młodej, dorosłej osoby tej samej płci.	średnia (SD)
<b>Zmiana Z-score dla BMD kości udowej</b>	Zmiana w Z-score dla gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej dla kości udowej po 52 tygodniach leczenia. Z-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od średniej dla osoby tej samej płci i w tym samym wieku.	średnia (SD)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie chitotriozydazy w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia chitotriozydazy w osoczu krwi po 52 tygodniach i 8 latach leczenia	mediana (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie CCL18 w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia chemokiny CCL18 w osoczu krwi po 52 tygodniach i 8 latach leczenia	mediana (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie ACE w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia konwertazy angiotensyny (ACE) w osoczu krwi po 52 tygodniach leczenia	mediana (95% CI)
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie TRAP w osoczu krwi</b>	Procentowa zmiana stężenia winianoopornej kwaśnej fosfatazy (TRAP) w osoczu krwi po 52 tygodniach leczenia	mediana (95% CI)
<b>Zmiana stężenia GL-1 w osoczu krwi</b>	Zmiana stężenia glukozyliceramidu (GL-1) w osoczu krwi po 52 tygodniach i 8 latach leczenia	mediana (95% CI)
<b>Zmiana stężenia GM3 w osoczu krwi</b>	Zmiana stężenia gangliozydu GM3 w osoczu krwi po 52 tygodniach leczenia	mediana (95% CI)
<b>Całkowita zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji FSS (<i>Fatigue Severity Scale</i>)</b>	Zmiana wyniku oceny zmęczenia w Skali Ciężkości Zmęczenia ( <i>Fatigue Severity Scale</i> [27]) po 52 tygodniach i po 8 latach leczenia	mediana
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji</b>	Procentowa zmiana wyniku dla wskaźnika „funkcjonowanie fizyczne” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 po 52 tygodniach leczenia	%



<b>SF-36 (funkcjonowanie fizyczne)</b>		
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 (ogólne poczucie zdrowia)</b>	Procentowa zmiana wyniku dla wskaźnika „ogólne poczucie zdrowia” kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 po 52 tygodniach leczenia	%
<b>Procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w punktacji SF-36 (komponent fizyczny)</b>	Procentowa zmiana wyniku oceny komponentu sprawności fizycznej kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 po 52 tygodniach leczenia	%
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	Odsetek pacjentów u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane	n (%)
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</b>	Odsetek pacjentów, których utracono z badania z powodu zaistniałych zdarzeń niepożądanych	n (%)

\*autorzy niniejszej analizy zdecydowali o uwzględnieniu w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i skuteczności jedynie wyników długookresowych do badania Lukina et al. (tj. *Lukina 2017*) – mając na uwadze wnioskowane wskazanie, takie podejście jest w pełni uzasadnione. Publikacja *Lukina 2010* posłużyła jak źródło na temat metodyki tej próby klinicznej.

Badanie dla porównania: imigluceraza vs welagluceraza alfa, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 (*Ben Turkia 2013*).

Tabela 36. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Ben Turkia 2013*)

Badanie		<i>Ben Turkia 2013</i>
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration</b>	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (badanie średniej wiarygodności)	
<b>Liczba ośrodków</b>	Badanie wieloośrodkowe (11 ośrodków)	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie, fazy III, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) (podtyp II A)
	<b>Randomizacja</b>	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (welagluceraza alfa vs imigluceraza) w stosunku 1:1. Randomizacja za pomocą adaptacyjnego algorytmu mająca na celu zrównoważenie wieku (2-17 vs $\geq 18$ lat), poziomu hemoglobiny (<8 g/dl vs $\geq 8$ g/dl) i statusu splenektomii (tak vs nie) pomiędzy grupami.
	<b>Zaślepienie</b>	Badanie podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ). Nie podano metody zaślepienia.
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<b>Skuteczność:</b> I-rzędowy: Zmiana stężenia hemoglobiny II-rzędowy: Zmiana liczby płytek krwi, objętości śledziony i wątroby, poziom chitotriozydazy i chemokiny CCL18  <b>Profil bezpieczeństwa:</b>	

	Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia ( <i>treatment emergent AEs</i> ), poważne zdarzenia niepożądane (sAEs), zdarzenia niepożądane wywołane infuzją, obecność przeciwciał przeciw lekom
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie zmiany stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, objętości wątroby, poziomu CCL18
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Randomizacji poddano 35 pacjentów. Utracono: 1 pacjenta z powodu nie otrzymania interwencji (błąd randomizacji), 1 nie zgłosił się do kontroli po poważnym zdarzeniu niepożądanym, 1 zrezygnował z powodu zdarzeń niepożądanych.
<b>Źródła finansowania</b>	Shire Human Genetic Therapies, Inc.
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Ben Turkia 2013</i>

#### Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 2$  lata;
- Diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności glukocerebrydazy w leukocytach;
- Obecność przynajmniej 1 z wymienionych objawów: wywołana chorobą trombocytopenia (liczba płytek  $\geq 120 \times 10^9/l$ ); umiarkowana splenomegalia (jeśli nie przeprowadzono splenektomii); powiększona wątroba w badaniu palpacyjnym.

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci leczeni z powodu choroby Gauchera typu 1 w okresie 12 miesięcy przed badaniem;
- Pacjenci z chorobą Gauchera typu 2 lub 3, dodatnim odczynem przeciwciał lub którzy doświadczyli reakcji anafilaktycznej;
- Ekspozycja na nowe, badane leki i urządzenia medyczne w okresie 30 dni, lub czynniki wzrostu czerwonych krwinek, lub chroniczne, systemowe kortykosteroidy w okresie 6 miesięcy;
- Pozytywny wynik testu na HIV lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;
- Anemia w czasie badań przesiewowych spowodowana niedoborem kwasu foliowego, witaminy B12 lub żelaza.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	VEL	IMI
<b>Liczebność, n</b>	17	17
<b>Wiek, lata, mediana (zakres)</b>	36 (7-60)	27 (3-73)
<b>Dzieci (2-17 lat), n (%)</b>	4 (24)	5 (29)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	8 (47)	8 (47)
<b>Wcześniejsza splenektomia, n (%)</b>	10 (59)	10 (59)
<b>Genotyp choroby Gauchera, n (%)</b>	L444P/L444P	2 (12)
	N370S/L444P	1 (6)
	N370S/N370S	6 (35)
	N370S/inne	5 (29)
	inne/inne	3 (18)
<b>Leczenie na GD1, n (%)</b>	leczeni wcześniej (>12 miesięcy wcześniej)	1 (6)
	nie leczeni	16 (94)
<b>Objętość śledziona, wielokrotność normy, mediana (zakres)</b>	9,5 (7,0-31,5)	7,0 (3,0-44,5)

<b>Objętość wątroby, wielokrotność normy, mediana (zakres)</b>	1,6 (0,8-4,9)	1,6 (0,7-2,8)
<b>Objętość śledziony, % masy ciała, mediana (zakres)</b>	1,9 (1,4-6,3)	1,4 (0,6-8,9)
<b>Objętość wątroby, % masy ciała, mediana (zakres)</b>	3,9 (1,9-12,2)	4,0 (1,7-7,0)
<b>Stężenie hemoglobiny, g/dl , mediana (zakres)</b>	11,4 (9,7-14,4)	10,6 (8,1-13,1)
<b>Liczba płytek krwi, x10<sup>9</sup>/l, mediana (zakres)</b>	172,0 (44,0-310,5)	188,0 (63,0-430,5)
<b>Aktywność chitotriozydazy, nmol/h/ml, mediana (zakres)</b>	<b>typ dziki (n=10/11)</b> 40,689 (15,815-99,393)	<b>heterozygoty (n=5/5)</b> 36,319 (23,408-112,777)
<b>CCL18, ng/ml, mediana (zakres)</b>	21,885 (15,237-23,716)	15,037 (5,665-49,695)
<b>CCL18, ng/ml, mediana (zakres)</b>	1,637 (763-3,038)	1,849 (806-5,902)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Dawkowanie i sposób podawania leku</b>	Welagluceraza alfa Co drugi tydzień w dawce 60 U/kg	Imigluceraza Co drugi tydzień w dawce 60 U/kg
	Infuzja dożylna	Infuzja dożylna
<b>Okres leczenia</b>	9 miesięcy	
<b>Okres obserwacji</b>	9 miesięcy	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>
<b>Zmiana poziomu hemoglobiny, g/dl</b>	Zmiana poziomu hemoglobiny po 9 miesiącach leczenia.	Średnia różnica (dolny zakres 97,5 % jednostronnego CI)
<b>Zmiana liczby płytek krwi, x10<sup>9</sup>/l</b>	Zmiana liczby płytek krwi po 9 miesiącach leczenia.	Średnia różnica (95% CI)
<b>Zmiana objętości śledziony, wielokrotność normy</b>	Zmiana objętości śledziony wyrażonej jako wielokrotność normy, po 9 miesiącach leczenia.	Mediana (zakres)
<b>Zmiana objętości wątroby, wielokrotność normy</b>	Zmiana objętości śledziony wyrażonej jako wielokrotność normy, po 9 miesiącach leczenia.	Mediana (zakres)
<b>Zmiana objętości śledziony, % masy ciała</b>	Zmiana objętości śledziony wyrażonej jako odsetek masy ciała, po 9 miesiącach leczenia.	Średnia różnica (95% CI)
<b>Zmiana objętości wątroby, % masy ciała</b>	Zmiana objętości wątroby wyrażonej jako odsetek masy ciała, po 9 miesiącach leczenia.	Średnia różnica (95% CI)
<b>Zmiana aktywności chitotriozydazy, nmol/ml/h</b>	Zmiana aktywności chitotriozydazy po 9 miesiącach leczenia.	Średnia różnica (95% CI)
<b>Zmiana poziomu CCL18, ng/ml</b>	Zmiana poziomu chemokiny CCL18 po 9 miesiącach leczenia.	Średnia różnica (95% CI)
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	Liczba pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane	n

<b>Zdarzenia niepożądane związane z infuzją</b>	Liczba pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z transfuzją. Zdarzenia niepożądane związane z transfuzją definiowane jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły na początku, w trakcie lub do 12 h po rozpoczęciu infuzji i zostały ocenione przez badacza jako związane z podanym lekiem.	n
<b>Zgony</b>	Liczba pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji nastąpił zgon	n
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Liczba pacjentów, których utracono z badania	n
<b>Przeciwciała przeciw lekom</b>	Liczba pacjentów, u których w czasie terapii doszło do wytworzenia przeciwciał IgG przeciw podawanym lekom.	n

Badanie porównujące dawki welaglucerazy alfa, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 (Gonzalez 2013).

**Tabela 37. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: VEL 45 U/kg vs VEL 60 U/kg (Gonzalez 2013)**

Badanie		Gonzalez 2013
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	
<b>Liczba ośrodków</b>	Badanie wieloośrodkowe (5 ośrodków)	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Badanie randomizowane z grupami równoległymi z zaślepieniem typu <i>double-blind</i> (podtyp II A)
	<b>Randomizacja</b>	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (welagluceraza alfa w dawce 45 U/kg vs 60 U/kg) w stosunku 1:1 z uwzględnieniem płci (kobieta/mężczyzna) i wieku (2-17 lat/ ≥ 18) jako współzmiennych przy użyciu algorytmu randomizacji adaptacyjnej.
	<b>Zaślepienie</b>	Podwójnie zaślepienie
	<b>Hipoteza badawcza</b>	Nie zdefiniowano. Badanie zaprojektowano w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek welaglucerazy alfa.
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: Zmiana stężenia hemoglobiny od 0 do 12 miesięcy w grupie leczonej dawką 60 U/kg</p> <p>II-rzędowe: Zmiana stężenia hemoglobiny od 0 do 12 miesięcy w grupie leczonej dawką 45 U/kg; w obu grupach pacjentów: liczba płytek krwi, procentowa zmiana objętości wątroby i śledziony (oceniane na podstawie MRI), poziomu biomarkerów – chitotriozydazy w osoczu krwi i CCL18; gęstość mineralna kości (BMD, bone mineral density);</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane ogółem (<i>treatment emergent AEs</i>), obecność przeciwciał anty-imiglucerazy i anty-welaglucerazy alfa.</p>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Wszyscy zrandomizowani pacjenci ukończyli badanie.	

<b>Źródła finansowania</b>	Genzyme, Sanofi		
<b>Publikacje do badania</b>	Gonzalez 2013		
<b>Kryteria włączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności <math>\beta</math>-glukocerebrozydazy w leukocytach oraz na podstawie analizy genotypu;</li> <li>• Pacjenci z popartą klinicznymi dowodami chorobą Gauchera typu 1 wykrytą <math>\geq 2</math> lata przed włączeniem do badania;</li> <li>• Anemia związana z chorobą: stężenie hemoglobiny na poziomie <math>\geq 1</math> g/dL poniżej dolnej granicy normy odpowiednio dla kobiet i mężczyzn;</li> <li>• Występowanie przynajmniej jednego z kryteriów: umiarkowana splenomegalia wyczuwalna palpacyjnie, trombocytopenia związana z chorobą (liczba płytek <math>&lt;90 \times 10^9/L</math>), powiększona wątroba wyczuwalna palpacyjnie;</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci leczeni na chorobę Gauchera w ciągu 30 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• Przebyta splenektomia;</li> <li>• Chorzy ze zdiagnozowaną na podstawie badań klinicznych chorobą Gauchera typu 2 i 3;</li> <li>• Pozytywny wynik na obecność przeciwciał;</li> <li>• Reakcja anafilaktyczna na imiglucerazę;</li> <li>• Pozytywny wynik testu na przeciwciała: przeciwko HIV, WZW C lub WZW B;</li> <li>• Niedokrwiłość związana z niedoborem witaminy B12, kwasu foliowego lub żelaza;</li> <li>• Pacjenci podlegali leczeniu niezwiązanym z chorobą Gauchera w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>VEL 45 U/kg</b>	<b>VEL 60 U/kg</b>	<b>Łącznie</b>
Liczebność, n	13	12	25
Wiek, lata, średnia (zakres)	30 (6-62)	24 (4-45)	25 (4-62)
Dzieci w wieku (2-17 lat), n (%)	3 (23)	4 (33)	7 (28)
Mężczyźni, n (%)	8 (62)	7 (58)	15 (60)
Wcześniejsze leczenie GD1 > 30 miesięcy, n (%)	0 (0)	1 (8)	1 (4)
Bez wcześniejszego leczenia, n (%)	13 (100)	11 (92)	24 (96)
Stężenie hemoglobiny, g/l, mediana (zakres)	10,9 (8,5-12,9)	10,8 (7,1-12,3)	10,9 (7,1-12,9)
Liczba płytek krwi, $\times 10^9/L$ , mediana (zakres)	58 (13-264)	67 (47-438)	66 (13-438)
Objętość śledziony, wielokrotność normy, mediana (zakres)	14,5 (2,5-65,0)	14,0 (2,0-37,0)	14,5 (2,0-65,0)
Objętość wątroby, wielokrotność normy, mediana (zakres)	1,4 (0,9-2,9)	1,5 (1,0-3,2)	1,4 (0,9-3,2)
Aktywność chitotriozydazy, nmol/mL/godz*, mediana (zakres)	47 166 (12 678-61 931)	44 281 (24 774-63 787)	47 166 (12 678-63 787)
Heterozygoty, mediana (zakres)	23 128 (11 191-27 835)	26 411 (9 928-33 994)	26 411 (9 928-33 994)
CCL18, ng/mL, mediana (zakres)	2 322 (47-4 065)	1 379 (184-4 026)	1 923 (47-4 065)
* w grupie VEL 45 U/kg wykluczono 2 pacjentów, a w grupie VEL 60 U/kg 1 pacjenta ze względu na zbyt niski poziom chitotriozydazy			
<b>Charakterystyka interwencji</b>			



	VEL 45 U/kg	VEL 60 U/kg
<b>Dawkowanie i sposób podawania leku</b>	welaglyceraza alfa 45 U/kg raz co dwa tygodnie	welaglyceraza alfa 60 U/kg raz co dwa tygodnie
	Infuzja dożylna	Infuzja dożylna
<b>Okres leczenia</b>	52 tygodnie	
<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana stężenia hemoglobiny po 12 miesiącach względem wartości wyjściowych	Nie zdefiniowano	LS mean (95% CI)
Średnia procentowa zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych	Nie zdefiniowano	LS mean (95% CI)
Średnia procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych	Zmiana objętości śledziony po 12 miesiącach leczenia uzyskana za pomocą rezonansu magnetycznego	LS mean (95% CI)
Średnia procentowa zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych	Zmiana objętości wątroby po 12 miesiącach leczenia uzyskana za pomocą rezonansu magnetycznego	LS mean (95% CI)
Średnia zmiana poziomu biomarkera chitotriozydazy w osoczu krwi względem wartości wyjściowych	Zmiana aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Średnia zmiana poziomu biomarkera CCL18 w osoczu krwi względem wartości wyjściowych	Zmiana stężenia CCL18 w osoczu krwi po 12 miesiącach leczenia. Poziomy CCL18 zmierzono za pomocą testu fluoroimmunometrycznego z użyciem mysiego anty- ludzkiego CCL18 przeciwciała monoklonalnego i biotynylowanego koziego przeciwciała anty-ludzkiego CCL18, które stanowiło modyfikację testu opisanego przez Boot et. al.	LS mean (95% CI)
Procentowa zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych	Procentowa zmiana liczby płytek krwi po 12 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Średnia zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana liczby płytek krwi po 12 miesiącach leczenia	LS mean (95% CI)
Reakcje na leczenie (kategorie: dobra/umiarkowana/na/brak)	Stężenie hemoglobiny Liczba płytek krwi Objętość wątroby	Odsetek pacjentów, u których po 12 miesiącach względem wartości wyjściowych zdefiniowano odpowiedź na leczenie według kategorii: dobra/ umiarkowana/ brak  n (%)

Objętość śledziona		
Obecność przeciwciał anti-imiglucerazy i anti-welaglucerazy alfa	Odsetek pacjentów u których w okresie leczenia i obserwacji wykształciły się neutralizujące przeciwciała IgG względem imiglucerazy i welaglucerazy alfa	n (%)
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane	n (%)

Badanie porównujące dawki eliglustatu, w leczeniu choroby Gauchera typu 1 – populacja mieszana, tj. pacjenci nieleczeni wcześniej lub otrzymujący ETZ (EDGE).

Tabela 38. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: EDGE (Charrow 2018, dane z clinicaltrials.gov - NCT01074944)

Badanie	EDGE	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) z grupami równoległymi (podtyp II A)
	<b>Randomizacja</b>	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup, przy użyciu systemu <i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i> (IVRS/IWRS) (eliglustat 2 x dziennie vs eliglustat 1 x dziennie) w stosunku 1:1 ze stratyfikacją względem dawki eliglustatu (50 mg 2 x dziennie lub 100 mg 2 x dziennie) podawanej pod koniec okresu wprowadzającego ( <i>lead-in period</i> )
	<b>Zaślepienie</b>	Zastosowano podwójne zaślepienie ( <i>double blind</i> ) w okresie głównej analizy ( <i>primary analysis period</i> ). Pacjenci otrzymywali identycznie wyglądające blistry zawierające po 2 kapsułki podawane rano (2 z ELI vs 1 z ELI i 1 z PL) i jedną kapsułkę podawaną wieczorem (z ELI lub PL).
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i> . Badanie zaprojektowano w celu porównania efektywności leczenia dwóch dawek eliglustatu (2x dziennie vs 1x dziennie).
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowe:            Odsetek pacjentów, u których choroba była stabilna przez 52 tygodnie leczenia (wg kryteriów stabilności przyjętych dla choroby Gauchera typu 1: nie więcej niż 2 przełomy kostne (nie więcej niż 1 podczas pierwszych 6 miesięcy jak i podczas ostatnich 6 miesięcy) i brak innej objawowej choroby kości w całym 52-tygodniowym okresie leczenia; brak spadku poziomu hemoglobiny do wartości poniżej 1,5 g/dl (w oparciu o 2 następujące po sobie pomiary), brak obniżenia liczby płytek krwi o więcej niż 25%, -brak powiększenia objętości śledziona o więcej niż 25%, brak powiększenia objętości wątroby o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych.</p> <p>II-rzędowe:            Stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, objętość śledziona i wątroby (oceniane przy użyciu rezonansu magnetycznego), T-score i Z-score (dwufazowa absorpcja promieniowania rentgenowskiego) – gęstość mineralna kości udowej i kręgow łędźwiowych, ocena choroby w obrębie kości (radiografia, MRI, ocena obciążenia</p>	

	szpiku kostnego); ocena choroby Gauchera (ruchliwość, <i>bone crisis</i> , ból kości), biomarkery: chitotriozydazy w osoczu krwi, białko zapalne makrofagów 1-beta, glikozyloceramid.
	<u>Profil bezpieczeństwa:</u> Zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane (sAEs), utrata pacjentów z badania ogółem oraz w podziale na przyczyny.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana analiza ITT. Autorzy badania przedstawili również dane dla populacji per protocol (PP).
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Randomizacji poddano 131 pacjentów (faza PAP). Utracono 10 pacjentów z fazy PAP: 5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 pacjentów zrezygnowało, 1 z powodu ciąży, 2 nie stosowało się do protokołu.
<b>Źródła finansowania</b>	Genzyme, Sanofi
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Charrow 2018</i> , NCT01074944 w <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>

#### Kryteria włączenia

Kryteria włączenia do okresu wprowadzającego (*lead-in period*):

- Pacjenci chętni do wyrażenia zgody na piśmie przed każdą procedurą;
- Wiek  $\geq 18$  lat;
- Diagnoza choroby Gauchera typu 1 potwierdzona udokumentowanym niedoborem aktywności  $\beta$ -glukocerebrozydazy w ocenie enzymatycznej;
- Jeżeli genotyp pacjenta nie jest dostępny, zgoda na pobranie próbki krwi w celu genotypowania choroby Gauchera typu 1 i CYP2D6;
- Pacjenci spełniający w czasie badań przesiewowych następujące kryteria: hemoglobina  $\geq 9$  g/dl, liczba płytek krwi  $\geq 70 \times 10^9/l$  (średnia z 2 pomiarów), objętość śledziony  $\leq 25$  wielokrotności normy, objętość wątroby  $\leq 2,0$  wielokrotności normy;
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą posiadać udokumentowany, negatywny wynik testu ciążowego przed randomizacją i muszą stosować medycznie akceptowalną formę antykoncepcji przez czas badania;
- Pacjenci deklarujący powstrzymanie się od konsumpcji grejpfrotów, soku grejpfrotowego lub produktów grejpfrotowych na 72 godziny przed przyjęciem pierwszej dawki leku i jeśli przydzieleni do eliglustatu, przez cały czas analizy.

Kryteria włączenia do analizy głównej:

- Pacjenci, którzy osiągnęli następujące cele terapeutyczne w fazie *lead-in*: hemoglobina  $\geq 11$  g/dl (kobiety) lub  $\geq 12$  g/dl (mężczyźni); płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; objętość śledziony  $\leq 10$  wielokrotności normy (pacjenci niepoddani splenektomii); objętość wątroby  $\leq 1,5$  wielokrotności normy;  $\leq 1$  „*bone crisis*” i bezobjawowa choroba kości w okresie 6 miesięcy przed randomizacją;
- Pacjenci, którzy przyjmowali eliglustat w dawce 50 mg 2 x dziennie lub 100 mg 2 x dziennie przez  $\geq 4$  miesiące przed randomizacją i szczytowe (2 godzinne) stężenie w osoczu  $< 50$  ng/ml.

#### Kryteria wykluczenia

- Pacjenci biorący udział lub spełniający kryteria włączenia do badania ENGAGE lub ENCORE;
- Pacjenci leczeni chaperonami lub miglustatem w okresie 6 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej dawki eliglustatu;
- Częściowa lub całkowita splenektomia w okresie 3 lat przed randomizacją;
- Jakiegokolwiek dowody neurologicznego (np. neuropatia obwodowa, drżenia, drgawki, Parkinsonizm lub upośledzenie umysłowe) lub płucnego (np. nadciśnienie płucne) zajęcia chorobą Gauchera;

- Pełna zależność od transfuzji;
- Pacjenci, którzy mają udokumentowany niedobór żelaza, witaminy B12, lub kwasu foliowego wymagający leczenia, które jeszcze nie zostało rozpoczęte, a jeżeli zostało rozpoczęte uczestnik nie był stabilny pod wpływem leczenia przez co najmniej 3 miesiące przed przyjęciem pierwszej dawki eliglustatu;
- Udokumentowane żylaki przełyku, zawał wątroby lub poziom enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaniny/aminotransferaza asparagininowa) lub całkowita bilirubina > 2-krotność górnej granicy prawidłowego zakresu, chyba, że pacjent ma zdiagnozowany zespół Gilberta;
- Jakiegokolwiek klinicznie istotna choroba, inna niż choroba Gauchera, włączając choroby sercowo-naczyniowe, nerek, wątroby, żołądkowo-jelitowe, płuc, neurologiczne, endokryne, metaboliczne (np. hipokaliemia, hipomagnezja) lub choroby psychiczne, inne schorzenia, lub poważne współistniejące schorzenia, które według osoby przeprowadzającej badania uniemożliwiają udział w badaniu;
- Jakiegokolwiek z następujących: klinicznie istotna choroba niedokrwienności serca włączając obecność w historii zawału serca lub trwające sygnały i objawy wskazujące na niedokrwienie lub niewydolność serca; lub klinicznie istotna arytmia lub zaburzenia przewodzenia takie jak blok przedsionkowo-komorowy 2 i 3 stopnia, całkowity blok odnogi pęczka Hisa, wydłużony odstęp QT, lub utrwalony częstoskurcz komorowy;
- Pozytywny wynik testu na przeciwciała: przeciwko HIV, WZW C lub na antygen powierzchniowy WZW B;
- Pacjenci, którzy otrzymywali badany produkt w okresie 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki eliglustatu;
- Zaplanowane leczenie szpitalne, włączając operację, w czasie trwania badania;
- Nowotwór w historii w okresie 5 lat przed randomizacją, za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry;
- Ciąża lub laktacja;
- Pacjenci, którzy otrzymywali jakiegokolwiek lek, który może spowodować wydłużenie odstępu QT w okresie 30 dni przed randomizacją. Wyjątek: difenhydramina lub inne leki stosowane jako premedykacja do infuzji ERT dozwolone do 7 dni przed randomizacją;
- Pacjenci, którzy otrzymywali po raz pierwszy (nie stosując przewlekle) silne inhibitory CYP2D6 lub CYP3A4, lub induktory CYP3A4, za wyjątkiem premedykacji do infuzji ETZ dozwolonej do 7 dni przed pierwszą dawką eliglustatu, w okresie 30 dni przed pierwszą dawką eliglustatu;
- Pacjenci, którzy nie wykazują słabego metabolizmu z udziałem CYP2D6 lub wykazują średni metabolizm z jednym allelem zidentyfikowanym jako aktywny, i stale otrzymują zarówno lek, który jest silnym inhibitorem CYP3A4 jak i silny inhibitor CYP2D6, i dla których nie istnieje alternatywna metoda leczenia, za wyjątkiem premedykacji do infuzji ETZ dozwolonej do 7 dni przed pierwszą dawką eliglustatu;
- Pacjenci, którzy wykazują słaby lub średni metabolizm CYP2D6 z żadnym z alleli o którym wiadomo, że jest aktywny i stale otrzymują jakiegokolwiek lek, który jest silnym inhibitorem CYP3A4 i dla których nie istnieje alternatywna metoda leczenia, za wyjątkiem premedykacji do infuzji ETZ dozwolonej do 7 dni przed pierwszą dawką eliglustatu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	ELI (wszyscy pacjenci w lead-in-period)	Pacjenci poddarni randomizacji (populacja ITT)	
		ELI QD	ELI BID
Liczebność, n	170	65	66
Mężczyźni, n (%)	89 (52)	37 (57)	37 (56)
Rasa, n (%)	biała/kaukaska	49 (75)	48 (73)
	azjatycka	13 (20)	15 (23)
	czarna/Afroamerykanie	3 (5)	3 (5)
Wiek w 1. dniu leczenia, lata, średnia (SD)	37,7 (15,1)	39,6 (15,3)	36,5 (13,9)
Wiek w momencie diagnozy, lata, średnia (SD)	22,2 (14,8)*	23,3 (14,8)	22,0 (15,4)

<b>Wiek w czasie pojawienia się pierwszego objawu, lata, średnia (SD)</b>		16,4 (14,6)**	17,1 (14,8)^	16,5 (14,8)^^^
<b>Brak wcześniejszej ETZ, n (%)</b>		22 (13)	5 (8)	10 (15)
<b>Splenektomia, n (%)</b>	<b>Nie</b>	117 (69)	45 (69)	46 (70)
	<b>Częściowa</b>	2 (1)	0 (0)	1 (2)
	<b>Całkowita</b>	51 (30)	20 (31)	19 (29)
<b>Objętość śledziony, wielokrotność normy, średnia (SD)</b>		4,3 (2,4)	4,25 (2,24)	
<b>Objętość wątroby, wielokrotność normy, średnia (SD)</b>		1,05 (0,34)	1,03 (0,23)	
<b>Fenotyp metaboliczny CYP2D6, n (%)</b>	<b>Słaby</b>	7 (4)	0 (0)	1 (2)
	<b>Średni</b>	25 (15)	6 (9)	12 (18)
	<b>Szybki</b>	133 (78)	57 (88)	51 (77)
	<b>Ultraszybki</b>	3 (2)	2 (3)	1 (2)
	<b>Nieokreślony</b>	2 (1)	0 (0)	1 (2)
<b>Genotyp choroby Gauchera, n (%)</b>	<b>L444P(L483P)/Inny</b>	23 (14)	7 (11)	8 (12)
	<b>N370S(N409S)/L444P(L483P)</b>	43 (25)	19 (29)	18 (27)
	<b>N370S(N409S)/N370S(N409S)</b>	27 (16)	13 (20)	10 (15)
	<b>N370S(N409S)/Inny</b>	48 (28)	14 (22)	17 (26)
	<b>Inny/inny</b>	28 (16)	12 (18)	12 (18)
<b>Poziom hemoglobiny, g/dl, średnia (SD)</b>		13,4 (1,6)	13,6 (1,5)	
<b>Liczba płytek krwi, 10<sup>9</sup>/l, średnia (SD)</b>		178 (92,7)	180 (84)	
<b>Nieograniczona ruchomość narządów ruchu, %</b>		90	-	-
<b>Ból kości, %</b>	<b>Brak</b>	69	-	-
	<b>Bardzo łagodny lub łagodny</b>	24	-	-

\*dane dla 169 pacjentów; \*\*dane dla 162 pacjentów; ^dane dla 62 pacjentów; ^^dane dla 61 pacjentów

<b>Charakterystyka interwencji</b>	
<b>Okres wprowadzający (ang. lead-in-period)</b>	Eliglustat, 2 razy dziennie przez 6-18 miesięcy. Dawka początkowa: 50 mg 2x/dobę. Po 4 tygodniach oceniano stężenie ELI we krwi, u pacjentów, u których wynosiło $\geq 5$ ng/ml utrzymywano dawkę początkową, natomiast u których wynosiło $< 5$ ng/ml, następował zwiększenie dawki do 100 2x/dobę
<b>Dawkowanie i sposób podawania leku</b>	Eliglustat 2 razy dziennie w dawce 50 lub 100 mg (dzienna dawka eliglustatu identyczna z tą, którą pacjent otrzymywał w okresie wprowadzającym)
	Eliglustat 1 raz dziennie w dawce 100 lub 200 mg (dzienna dawka eliglustatu identyczna z tą, którą pacjent otrzymywał w okresie wprowadzającym)
<b>Po randomizacji</b>	Kapsułka doustna (50 lub 100 mg)
<b>Okres leczenia</b>	52 tygodnie
<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie



Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
<b>Odsetek pacjentów, u których choroba była stabilna przez 52 tygodnie leczenia</b>	Odsetek pacjentów, którzy pozostali stabilni przez 52 tygodnie leczenia (wg kryteriów stabilności przyjętych dla choroby Gauchera typu 1: nie więcej niż 2 przełomy kostne (nie więcej niż 1 podczas pierwszych 6 miesięcy jak i podczas ostatnich 6 miesięcy) i brak innej objawowej choroby kości w całym 52-tygodniowym okresie leczenia; brak spadku poziomu hemoglobiny do wartości poniżej 1,5 g/dl (w oparciu o 2 następujące po sobie pomiary), -brak obniżenia liczby płytek krwi o więcej niż 25%, -brak powiększenia objętości śledziony o więcej niż 25%, -brak powiększenia objętości wątroby o więcej niż 20% względem wartości wyjściowych.	% (95% CI)
<b>Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, g/dl</b>	Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi po 52 tygodniach leczenia	Średnia (SD)
<b>Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych, 10<sup>9</sup>/l</b>	Zmiana liczby płytek krwi po 52 tygodniach leczenia	Średnia (SD)
<b>Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych</b>	Zmiana objętości śledziony wyrażona jako wielokrotność normy po 52 tygodniach leczenia	Średnia (SD)
<b>Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych</b>	Zmiana objętości wątroby wyrażona jako wielokrotność normy po 52 tygodniach leczenia	Średnia (SD)
<b>Zmiana poziomu chitotriozydazy, nmol/hr/ml</b>	Zmiana stężenia chitotriozydazy w osoczu krwi po 52 tygodniach leczenia.	Średnia (SD)
<b>Zmiana poziomu MIP-1β, pg/ml</b>	Zmiana stężenia białka zapalnego makrofagów 1-beta (MIP-1β) po 52 tygodniach leczenia	Średnia (SD)
<b>Zmiana poziomu GL-1, mcg/ml</b>	Zmiana poziomu glukozyloceramidu GL-1 oznaczonego w suchej kropli krwi (ang. <i>dried blood spot</i> ) po 52 tygodniach leczenia	Średnia (SD)
<b>Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD), kręgosłup lędźwiowy, g/cm<sup>2</sup></b>	Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) części lędźwiowej kręgosłupa po 52 tygodniach leczenia. Pomiarów dokonano metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA)	Średnia (SD)
<b>Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD), lewa kość udowa, g/cm<sup>2</sup></b>	Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) lewej kości udowej po 52 tygodniach leczenia. Pomiarów dokonano metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA)	Średnia (SD)
<b>Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD), prawa kość udowa, g/cm<sup>2</sup></b>	Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) prawej kości udowej po 52 tygodniach leczenia. Pomiarów dokonano metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA)	Średnia (SD)

Zmiana w T-score BMD (kręgosłup lędźwiowy)	Zmiana w T-score mierzonym dla części lędźwiowej kręgosłupa po 52 tygodniach leczenia. T-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od szczytowej, idealnej gęstości mineralnej kości.	Średnia (SD)
Zmiana w T-score BMD (lewa kość udowa)	Zmiana w T-score mierzonym dla lewej kości udowej po 52 tygodniach leczenia. T-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od szczytowej, idealnej gęstości mineralnej kości.	Średnia (SD)
Zmiana w T-score BMD (prawa kość udowa)	Zmiana w T-score mierzonym dla prawej kości udowej po 52 tygodniach leczenia. T-score określa o ile odchylen standardowych gęstość mineralna kości pacjenta różni się od szczytowej, idealnej gęstości mineralnej kości.	Średnia (SD)
Zmiana w Z-score BMD (kręgosłup lędźwiowy)	Zmiana w Z-score mierzonym dla części lędźwiowej kręgosłupa po 52 tygodniach leczenia. Z-score określa ile odchylen standardowych dzieli gęstość mineralną kości pacjenta od średniej statystycznej zdrowej osoby w tym samym wieku i tej samej rasy i płci.	Średnia (SD)
Zmiana w Z-score BMD (lewa kość udowa)	Zmiana w Z-score mierzonym dla lewej kości udowej po 52 tygodniach leczenia. Z-score określa ile odchylen standardowych dzieli gęstość mineralną kości pacjenta od średniej statystycznej zdrowej osoby w tym samym wieku i tej samej rasy i płci.	Średnia (SD)
Zmiana w Z-score BMD (prawa kość udowa)	Zmiana w Z-score mierzonym dla prawej kości udowej po 52 tygodniach leczenia. Z-score określa ile odchylen standardowych dzieli gęstość mineralną kości pacjenta od średniej statystycznej zdrowej osoby w tym samym wieku i tej samej rasy i płci.	Średnia (SD)
Zmiana w punktacji BMB – kręgosłup lędźwiowy i kość udowa	Zmiana całkowitego wyniku obciążenia szpiku kostnego ( <i>bone marrow burden</i> ) uzyskana za pomocą rezonansu magnetycznego części lędźwiowej kręgosłupa i kości udowej.	Średnia (SD)
Poziom bólu kości	Liczba pacjentów z wybranym poziomem bólu kości w ciągu ostatnich 4 tygodni. Pacjentów skategoryzowano do grup: brak bólu; bardzo łagodny; łagodny; umiarkowany; ciężki, ekstremalny.	n
Liczba pacjentów z <i>bone crisis</i>	Liczba pacjentów, u których wystąpił epizod „ <i>bone crisis</i> ”. <i>Bone crisis</i> definiowany jest jako ostry, nieznośny epizodyczny ból kości, który zwykle powoduje osłabienie trwające kilka dni lub dłużej i wymaga leczenia z unieruchomieniem, nawodnieniem i zastosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych. Pacjentów skategoryzowano	n

	jako: brak „bone crisis”; 1 „bone crisis” i 2 „bone crisis” w ocenianym okresie.	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane.	n (%)
<b>Utrata pacjentów z badania ogółem oraz w podziale na przyczyny</b>	Liczba pacjentów, których utracono z badania ogółem oraz w podziale na przyczyny.	n

Tabela 39. Charakterystyka badania: *Hou 2017\_abstrakt* – efektywność praktyczna

Charakterystyka badania <i>Hou 2017</i>			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia/kryteria wykluczenia	
Badanie post-marketingowe, bez randomizacji i zamaskowania <u>Podtyp badania:</u> IIIB <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1	Nie zdefiniowano	
Interwencja	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena w skali NOS
• Eliglustat (nie zdefiniowano dawki), N~500	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>Poważne zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane,</li> </ul>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata	Nie poddano ocenie – dostępny jest jedynie abstrakt, w którym opis metodyki badania opisano bardzo skrótowo
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	Eliglustat		
Liczba pacjentów, N	Ok. 500 w ramach <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRERs)</i>		

## 10.5. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

Tabela 40. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
<b>Eliglustat AND Gaucher disease</b>				
<b>ClinicalTrials.gov –9 rekordów</b>				
NCT00891202	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat vs placebo	Badanie <i>ENGAGE</i> , opublikowane i włączone do przeglądu
	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891202?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891202?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=1</a>			
NCT00943111	Randomizowane, typu <i>open-label</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat vs imigluceraza	Badanie <i>ENCORE</i> , opublikowane

				i włączone do przeglądu
				<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943111?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=3">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943111?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=3</a>
<b>NCT01074944</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat 50 lub 100 mg BID vs eliglustat 100 lub 200 mg QD	Badanie <i>EDGE</i> , opublikowane (abstrakt – brak wyników dla właściwego okresu badania). W analizie wykorzystano wyniki z rejestru.
				<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074944?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=4">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074944?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=4</a>
<b>NCT00358150</b>	Jednoramienne	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat	Badanie <i>Lukina 2010</i> , opublikowane i włączone do przeglądu
				<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358150?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=8">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358150?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=8</a>
<b>Clinicaltrialsregister.eu – 3 rekordy</b>				
<b>EudraCT number 2009-015811-42 (GZGD03109)</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat 50 lub 100 mg BID vs eliglustat 100 lub 200 mg QD	Badanie <i>EDGE</i> , opublikowane (abstrakt – brak wyników dla właściwego okresu badania). W analizie wykorzystano wyniki z rejestru <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> .
				<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015811-42/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015811-42/results</a>
<b>EudraCT number 2008-005222-37 (GZGD02507)</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat vs placebo	Badanie <i>ENGAGE</i> , opublikowane i włączone do przeglądu
				<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005222-37/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005222-37/results</a>
<b>EudraCT number 2008-005223-28 (GZGD02607)</b>	Randomizowane, typu <i>open-label</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat vs imigluceraza	Badanie <i>ENCORE</i> , opublikowane i włączone do przeglądu
				<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005223-28/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005223-28/results</a>
<b>Imiglucerase AND Gaucher disease</b>				
<b>ClinicalTrials.gov – 52 rekordy (w tym 19 zakończonych z dostępnymi wynikami)</b>				
<b>NCT00553631</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Velagluceraza alfa vs imigluceraza	Opublikowane, włączone do przeglądu ( <i>Ben Turkia 2013</i> ), populacja mieszana
				<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00553631?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=8">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00553631?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=8</a>

<b>NCT00364858</b>	Randomizowane, typu <i>open-label</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Imigluceraza podawana 1x na 2 tyg vs 1x na 4 tyg.	Nieopublikowane, nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia.
<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364858?term=imiglucerase&amp;recrs=e&amp;rslt=With&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=4">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364858?term=imiglucerase&amp;recrs=e&amp;rslt=With&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=4</a>				
<b>NCT00943111</b>	Randomizowane, typu <i>open-label</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat vs imigluceraza	Badanie <i>ENCORE</i> , opublikowane i włączone do przeglądu
<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943111?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=3">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943111?term=eliglustat&amp;cond=gaucher+disease&amp;rank=3</a>				
<b>Clinicaltrialsregister.eu – 6 rekordów</b>				
<b>EudraCT number 2007-002840-21 (HGT-GCB-039)</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone	Welagluceraza alfa vs imigluceraza	Opublikowane ( <i>Ben Turcja 2013</i> ) włączone do przeglądu – w rejestrze brak wyników
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002840-21/GB">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002840-21/GB</a>				
<b>EudraCT number 2008-005223-28 (GZGD02607)</b>	Randomizowane, typu <i>open-label</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Eliglustat vs imigluceraza	Badanie <i>ENCORE</i> , opublikowane i włączone do przeglądu
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005223-28/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005223-28/results</a>				
<b>Velaglucerase AND Gaucher disease</b>				
<b>ClinicalTrials.gov –14 rekordów (w tym 8 zakończonych z dostępnymi wynikami)</b>				
<b>NCT02574286</b>	Jednoramienne	Etap rekrutacji	Welagluceraza alfa	-
<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574286?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=5">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574286?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=5</a>				
<b>NCT00553631</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Welagluceraza alfa vs imigluceraza	Opublikowane, włączone do przeglądu ( <i>Ben Turcja 2013</i> ), populacja mieszana
<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00553631?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=8">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00553631?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=8</a>				
<b>NCT00635427</b>	Jednoramienne	Zakończone, dostępne wyniki	Welagluceraza alfa	Opublikowane, ( <i>Zimran 2016</i> ), populacja mieszana
<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635427?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=10">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635427?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=1&amp;rank=10</a>				
<b>NCT00430625</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone, dostępne wyniki	Welagluceraza alfa 45 U/kg vs welagluceraza alfa 60 U/kg	Opublikowane, ( <i>Zimran 2016</i> ), populacja mieszana
<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430625?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=2&amp;rank=11">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430625?term=velaglucerase&amp;cond=gaucher+disease&amp;draw=2&amp;rank=11</a>				
<b>NCT00391625</b>	Jednoramienne	Zakończone, dostępne wyniki	Welagluceraza alfa	Opublikowane, ( <i>Zimran 2010</i> )



<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391625?term=velaglucerase&cond=gaucher+disease&draw=3&rank=12>

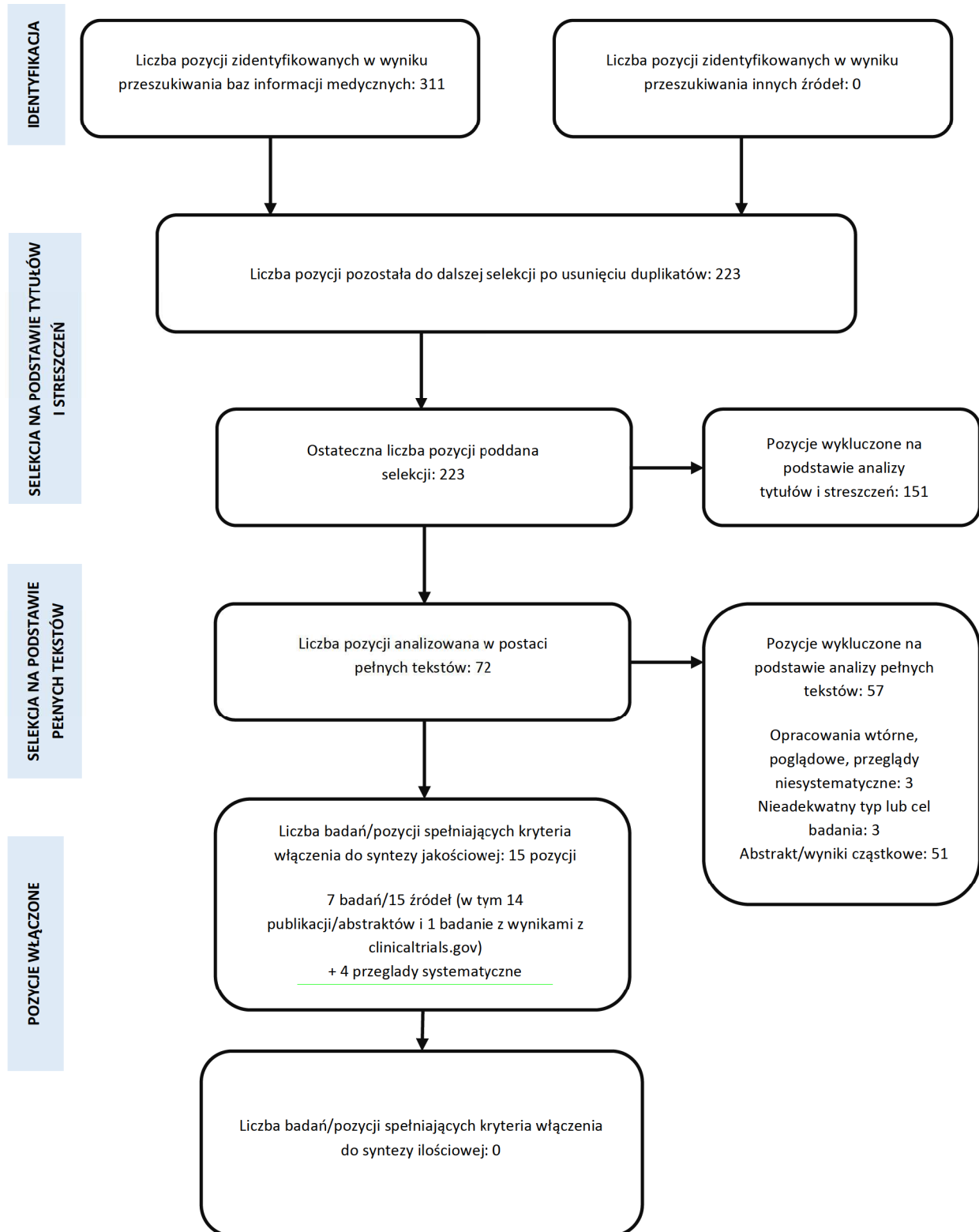
**Clinicaltrialsregister.eu – 5 rekordów**

<b>EudraCT number 2015-001578-17 (SHP-GCB-402)</b>	Jednoramiennie	W toku	Eliglustat	Nieopublikowane, brak wyników
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001578-17/GB">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001578-17/GB</a>				
<b>EudraCT number 2007-002840-21 (HGT-GCB-039)</b>	Randomizowane, typu <i>double-blind</i>	Zakończone	Welagluceraza alfa vs imigluceraza	Opublikowane ( <i>Ben Turkia 2013</i> ) włączone do przeglądu – w rejestrze brak wyników
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002840-21/GB">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002840-21/GB</a>				

Data wyszukiwania: 17.10.2017r. –zaktualizowano 6.04.2018r.

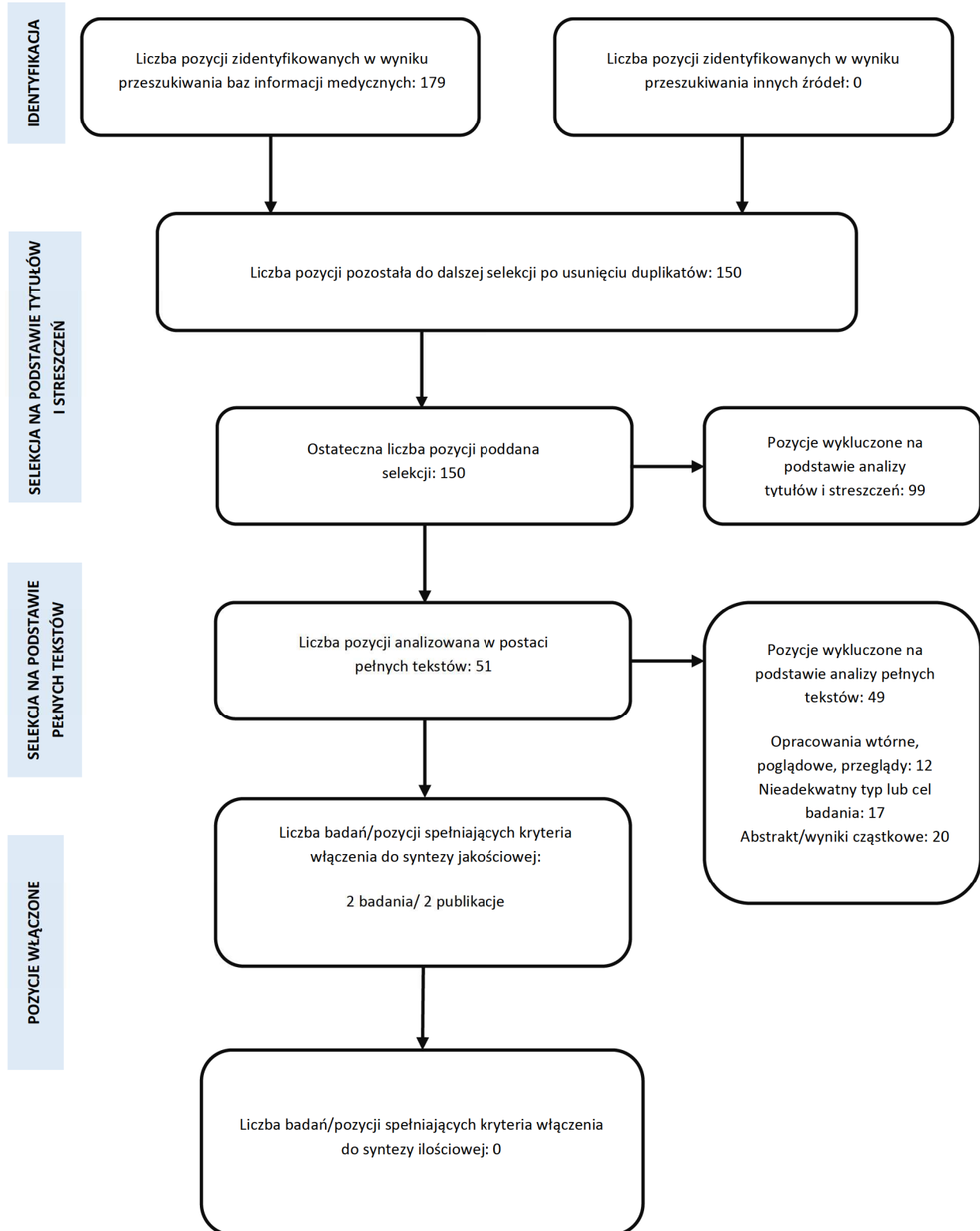
## 10.6. Diagram wyszukiwania publikacji – eliglustat

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4]



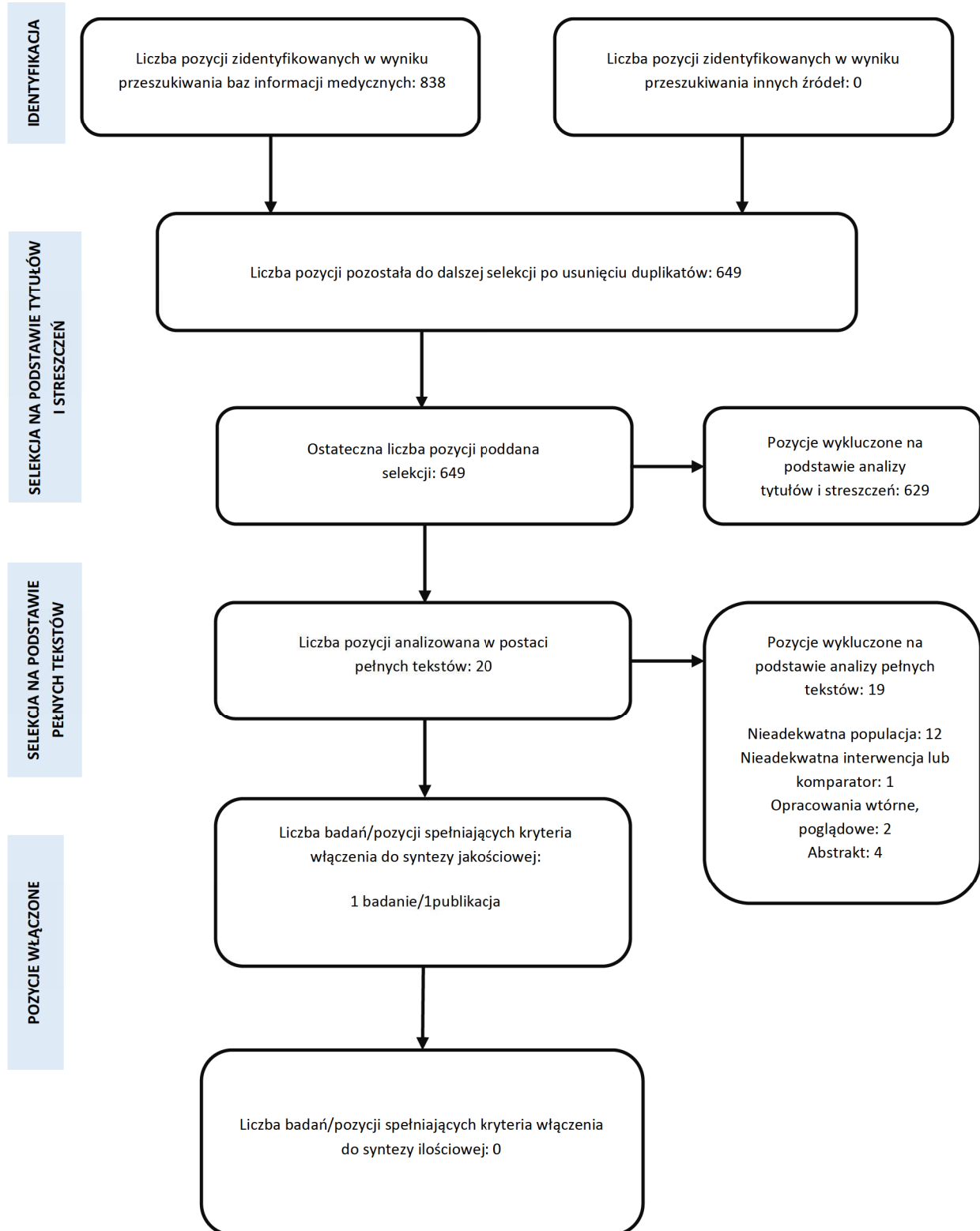
## 10.7. Diagram wyszukiwania publikacji – welagluceraza alfa

Wykres 2. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4]



## 10.8. Diagram wyszukiwania publikacji – imigluceraza

Wykres 3. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4]



## 10.9. Porównanie pośrednie: ELI vs MIG

Pomimo argumentacji zamieszczonej w analizie problemu decyzyjnego [16], wskazującej na fakt, iż miglustat nie jest adekwatnym komparatorem dla eliglustatu w analizowanym wskazaniu, podjęto decyzję o uwzględnieniu tej opcji terapeutycznej i przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania dla miglustatu (w przypadku nieodnalezienia badań typu *head-to-head* ELI vs MIG).

### 10.9.1. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych - miglustat

Wyszukiwanie przeprowadzono 3. listopada 2017 r. w następujących bazach: MEDLINE przez PubMed, Cochrane Library oraz EMBASE. Wyszukiwanie zostało zaktualizowane 5. kwietnia 2018 r. Porównanie to zostanie potraktowane, jako dane dodatkowe, uzupełniające zakres niniejszego przeglądu o wyniki efektywności klinicznej eliglustatu na tle innego leku z tej samej grupy (SRT).

### 10.9.2. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych - miglustat

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu*. Wyszukiwanie przeprowadzono 17. października 2017 r. i zaktualizowano 6. kwietnia 2018 r.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowa kluczowe: Gaucher disease AND miglustat.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio 3 i 5 rekordów (miglustat).

Wyniki wyszukiwania dla miglustatu w ww. rejestrach: 1) w *clinicaltrials.gov*: brak badań porównawczych; 2) w *clinicaltrialsregister.eu*: 1 badanie z wynikami, brak badań porównawczych.

### 10.9.3. Porównanie eliglustat vs miglustat – populacja pacjentów leczonych wcześniej: wyniki

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność leczenia eliglustatem i miglustatem (MIG).

W ramach dodatkowego wyszukiwania przeprowadzonego dla komparatora (MIG) celem odnalezienia prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELI przez wspólną grupę referencyjną w postaci imiglucerazy, zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (podtyp IIA) *Elstein 2007* [Elstein D, dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, Aerts JFMG, van Welly S, Zimran A, Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement, *Blood*, 2010; 110: 2296-2301]. W wymienionej próbie klinicznej oceniano skuteczność i bezpieczeństwo imiglucerazy vs miglustat w terapii pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 leczonych wcześniej.

W tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badania *Elstein 2007*.



Tabela 41. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: MIG vs IMI (Elstein, 2007)

Badanie	Elstein 2007
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration</b>	Umiarkowane ryzyko błędy systematycznego (badanie średniej wiarygodności)
<b>Liczba ośrodków</b>	Badanie jednoośrodkowe
<b>Typ badania</b>	Badanie randomizowane II fazy, bez zaślepienia (typu <i>open-label</i> ) z grupami równoległymi
<b>Randomizacja</b>	Pacjenci rozdzieleni do 3 grup z zastosowaniem algorytmu minimalizacji z losowym przydzieleniem pod kątem płci (kobieta/mężczyzna), obrazu klinicznego (stan śledziony oraz obecność / brak martwicy naczyń krwionośnych dużego stawu), wieku (31-45 lat, > 45 lat) i lat leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (0-5 lat, 6-7,5 lat, > 7,5 lat)
<b>Zaślepienie</b>	Brak zaślepienia (badanie typu <i>open-label</i> )
<b>Hipoteza badawcza</b>	Nie sprecyzowano. Celem badania była ocena skuteczności leczenia choroby Gauchera typu 1 z użyciem miglustatem w monoterapii, miglustatu z imiglucerazą oraz imiglucerażą w monoterapii.
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowe:            Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych,            Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych,            Średnia procentowa zmiana jakości życia pacjentów (oceniana przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza SF-36) względem wartości wyjściowych (zdrowie psychiczne, wygoda leczenia, ogólne zadowolenie z leczenia),</p> <p>II-rzędowe:            Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych,            Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych,            Średnia zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie biomarkera chitotriozydazy w osoczu krwi,            Stabilizacja, poprawa lub pogorszenie parametrów choroby (objętość wątroby, objętość śledziony, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, poziom chitotriozydazy),</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u>            Zdarzenia niepożądane ogółem,            AEs żołądkowo-jelitowe (ogółem oraz biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty),            Zaburzenia w obrębie układu nerwowego (ogółem, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, osłabienie),            Spadek masy ciała,            Zaburzenia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej,            Zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz objawy w obrębie skóry i tkanki podskórnej</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Przedstawiono w postaci schematu.
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Randomizacji poddano 36 pacjentów. W fazie z randomizacji z badania utracono 3

	pacjentów (2 z grupy leczonej miglustatem i 1 z grupy leczonej kombinacją leków) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events). Fazę z randomizacją ukończyło 33 pacjentów. W rozszerzonej fazie badania trwającej 18 miesięcy pacjenci sami deklarowali swój udział, było ich łącznie 29. W drugiej fazie badania utracono 6 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 8 pacjentów z innych powodów. łącznie rozszerzoną fazę badania ukończyło 15 pacjentów.
<b>Źródła finansowania</b>	Oxford GlycoSciences
<b>Publikacje do badania</b>	Elstein 2013

#### Kryteria włączenia

- Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Gauchera typu 1;
- Stosowane leczenie z użyciem imiglucerazy minimum 2 lata;
- Brak stosowania miglustatu przez okres całego życia chorego;
- Pacjenci spełniali kryteria Izrealskiego Ministerstwa Zdrowia w zakresie terapii enzymatycznej (tzw. istotne objawy choroby, utrzymujące się przy stosowaniu stałej dawki leków przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania);
- Diagnoza choroby potwierdzona na podstawie oznaczenia  $\beta$ -głukocerebrozydazy oraz analizy mutacji;

#### Kryteria wykluczenia

- Brak możliwości stosowania odpowiedniej antykoncepcji;
- Występowanie silnej biegunki w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Pozytywny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego HIV lub wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- Predyspozycja lub/ i zaćmy w historii choroby

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Miglustat	Imigluceraza	Kombinacja	łącznie	
<b>Liczebność, n</b>	12	12	12	36	
<b>Kobiety, n (%)</b>	7 (58)	6 (50)	7 (58)	20 (56)	
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	5 (42)	6 (50)	5 (42)	16 (44)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Żydzi aszkenazyjscy</b>	11 (92)	12 (100)	10 (83)	33 (92)
	<b>Pozostali</b>	1 (8)	0	2 (17)	3 (8)
<b>Wiek, lata, średnia (SD) [zakres]</b>	34,6 (11,1) [18-49]	40,4 (15,7) [19-69]	36,7 (13,4) [17-55]	37,2 (13,4) [17-69]	
<b>Waga, kg, średnia (SD) [zakres]</b>	60,80 (9,02) [48,0-82,0]	70,17 (15,09) [48,0-101,0]	70,59 (11,51) [57,0-89,0]	67,19 (12,64) [48,0-101,0]	
<b>Wzrost, cm, średnia (SD) [zakres]</b>	163,6 (12,4) [140-189]	168,8 (8,7) [153-184]	169,8 (10,9) [155-189]	167,4 (10,8) [140-189]	
<b>Skala ciężkości obrażeń (ISS), średnia (SD) [zakres]</b>	9,17 (4,78) [2,0-17,0]	10,42 (4,01) [6,0-17,0]	9,00 (5,61) [3,0-21,0]*	9,53 (4,75) [2,0-21,0]**	
<b>Objętość śledziony, L, średnia (SD) [zakres]</b>	0,63 (0,43) [0,2-1,4]	0,74 (0,56) [0,2-1,8]	0,76 (0,37) [0,3-1,2]	0,71 (0,45) [0,2-1,8]	
<b>Objętość wątroby, L, średnia (SD) [zakres]</b>	1,53 (0,32) [1,0-2,1]	1,81 (0,57) [1,0-2,6]	1,91 (0,42) [1,3-2,6]	1,74 (0,47) [1,0-2,6]	

\* n = 11 , \*\* n = 35

#### Charakterystyka interwencji

	MIG	IMI	Kombinacja MIG/ IMI
<b>Dawkowanie i sposób podawania leku</b>	Dawka początkowa - Jedna kapsułka (100 mg) trzy razy na dobę. W czasie trwania badania dostosowywano wysokość dawki (w zależności od zdarzeń niepożądanych).	Dawkowanie było takie jak przed włączeniem do badania, tj. 30 U/kg m.c./miesiąc lub 60 U/kg m.c./miesiąc. Nie modyfikowano dawki w trakcie trwania badania.	Dawkowanie jak w grupach MIG i IMI.
<b>Okres leczenia</b>	6 miesięcy (24 miesiące – faza <i>extension</i> , w której wszyscy pacjenci otrzymywali MIG)		
<b>Okres obserwacji</b>	6 miesięcy (24 miesiące – faza <i>extension</i> , w której wszyscy pacjenci otrzymywali MIG)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników w analizie
<b>Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych</b>	Zmiana objętości śledziony po 6 miesiącach leczenia uzyskana za pomocą tomografii komputerowej bez kontrastu		LS mean (95% CI)
<b>Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych</b>	Zmiana objętości śledziony po 6 miesiącach leczenia uzyskana za pomocą tomografii komputerowej bez kontrastu		LS mean (95% CI)
<b>Średnia procentowa zmiana jakości życia pacjentów względem wartości wyjściowych</b>	Ocena jakości życia przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza SF-36 dla następujących domen: (zdrowie psychiczne, wygoda leczenia, ogólne zadowolenie z leczenia),		LS mean (95% CI)
<b>Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych</b>	Zmiana stężenia hemoglobiny po 6 miesiącach leczenia		LS mean (95% CI)
<b>Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych</b>	Średnia zmiana liczby płytek krwi po 6 miesiącach leczenia		LS mean (95% CI)
<b>Średnia zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie biomarkera chitotriozydazy w osoczu krwi</b>	Zmiana aktywności chitotriozydazy w osoczu krwi po 6 miesiącach trwania badania		LS mean (95% CI)
<b>Stabilizacja, poprawa lub pogorszenie parametrów choroby</b>	Odsetek pacjentów, u których po okresie 24 miesięcy (faza randomizacji i faza przedłużona) wystąpiła stabilizacja, poprawa lub pogorszenie parametrów choroby, tj. objętość wątroby, objętość śledziony, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, poziom chitotriozydazy, względem wartości wyjściowych		n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na poszczególne typy AEs		n (%)

Zbieżnymi punktami końcowymi dla porównania ELI i MIG z badań *ENCORE* i *Elstein 2007* mając na uwadze analizowane okresy obserwacji są:

- a) Skuteczność:
  - Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych, %;
  - Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, %;
  - Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy);
  - Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy);
- b) Bezpieczeństwo:
  - Brak zbieżnych punktów końcowych ze względu na odmienny okres obserwacji (12 miesięcy w badaniu *ENCORE* vs 6 miesięcy w próbie klinicznej *Elstein 2007*).

#### 10.9.4. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej szczegółowo omówiona została szczegółowo poniżej.

Porównanie pośrednie eliglustatu z miglustatem w oparciu o badania *ENCORE* (dla ELI vs IMI) oraz *Elstein 2007* (IMI vs MIG) niesie za sobą wiele ograniczeń:

- Miglustat wskazany jest do doustnego stosowania u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Gauchera typu 1, u których nie może być prowadzona enzymatyczna terapia zastępcza, zatem nie stanowi adekwatnego komparatora dla eliglustatu (szerzej zagadnienie omówione zostało w Analizie problemu decyzyjnego);
  - Pojedyncze badanie jako jedyny dowód naukowy, na którym opiera się analiza pośrednia (większa liczba badań pozwoliłaby zmniejszyć wpływ różnic metodologicznych oraz klinicznych, analizowanych eksperymentów na wyniki końcowe);
  - Sposób przedstawienia dawkowania imiglucerazy, tj. w próbie klinicznej *ENCORE* → 15–75 U/kg Q2W, natomiast w *Elstein 2007* → 30 lub 60 U/kg/miesiąc;
  - Niejednorodność populacji w obu badaniach – liczba pacjentów w badaniu *Elstein 2007* jest niewielka, może nie być reprezentatywna względem populacji ogólnej;
- Znaczące różnice w liczebnościach: *ENCORE* – 160 pacjentów (eliglustat 106 vs imigluceraza 54 pacjentów) (*ENCORE*) vs *Elstein 2007* – 36 pacjentów (miglustat 12 vs imigluceraza 12 vs kombinacja MIG i IMI 12 pacjentów).

Populacja pacjentów zakwalifikowanych do próby klinicznej *ENCORE* była złożona z chorych, którym podawano ETZ przez ≥ 3 lata, i którzy osiągnęli cele terapeutyczne przed randomizacją, natomiast w badaniu *Elstein 2007* populacja obejmowała pacjentów, którzy stosowali enzymatyczną terapię zastępczą tylko 2 lata, a w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do eksperymentu podawano im stabilną dawkę ETZ. W związku z tym, iż wcześniejsze osiągnięcie celów terapeutycznych nie było wymagane w badaniu *Elstein 2007*, mogło ono obejmować pacjentów z większym potencjałem poprawy klinicznej (którzy nie osiągnęli jeszcze celów terapeutycznych) niż osoby w populacji badania *ENCORE*. Co więcej, do próby klinicznej *Elstein 2007* mogli zostać również włączeni pacjenci, którzy nie byli w stanie osiągnąć celu terapeutycznego.

Średnia początkowa wartość objętości śledziony były znacząco wyższa w badaniu *ENCORE* aniżeli w próbie klinicznej *Elstein 2007*, co może wskazywać, iż populacja pacjentów w badaniu *ENCORE* była w gorszym stanie przed rozpoczęciem udziału w leczeniu.

- Krótki okres obserwacji wspólny dla obu badań – 6 miesięcy.

W obu badaniach jedynym wspólnym, relatywnie wczesnym punktem czasowym, był okres 6 miesięcy, który był przejściowym punktem czasowym w 12-miesięcznym badaniu *ENCORE* (wyniki po 6 miesiącach mogą nie być dobrym wskaźnikiem efektywności leczenia w dłuższym okresie terapii). Warto zauważyć, że zaobserwowane zmiany w objętości wątroby i śledziony od 6 do 12 miesiąca u pacjentów leczonych eliglustatem w badaniu *ENCORE* były o rząd wielkości większe niż te, które raportowano pomiędzy wartością wyjściową a 6. miesiącem leczenia.

Podsumowując, mimo licznych ograniczeń oraz heterogeniczności klinicznych i metodologicznych obu badań, porównanie pośrednie dla ELI vs MIG względem wspólnej grupy referencyjnej IMI zostało przeprowadzone.





IMI) zgodnie z próbą kliniczną *ENCORE* (ELI vs IMI). Przeliczono zatem wartości objętości narządów, które podano w publikacji *Elstein 2007* na MN, czyli wielokrotność normy. Wykorzystano w tym celu ogólnie przyjęte dane na temat związku masy ciała z masą/objętością organu (normalny rozmiar śledziony = 0,2% masy ciała lub 2 ml/kg m.c.; normalny rozmiar wątroby = 2,5% masy ciała lub 25 ml/kg m.c.) [22, 23, 24] oraz średnią masę ciała pacjentów w obu grupach (MIG i IMI) podaną w badaniu *Elstein 2007* \*\*wartości końcowe dotyczą następujących liczebności pacjentów: N=7 i N=8 odpowiednio dla miglustatu i imiglicerazy w ocenie objętości śledziony oraz N=10 i N=11 odpowiednio dla miglustatu i imiglicerazy w ocenie objętości wątroby, \*\*wartości odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Przeprowadzona, w oparciu o wyniki badania *Elstein 2007*, analiza wykazała, iż statystycznie istotne różnice na korzyść miglustatu w porównaniu z imiglicerazą odnotowano w przypadku punktu końcowego zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych.

W sposób statystycznie istotny stosowanie imiglicerazy w porównaniu z chorobą Gauchera typu 1, zwiększa liczbę płytek krwi względem wartości wyjściowych.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami raportowano w ocenie następujących punktów końcowych: 1) zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych i 2) zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych.

Ponadto w badaniu *Elstein 2007* oceniano następujące punkty końcowe: 1) średnia procentowa zmiana jakości życia pacjentów względem wartości wyjściowych (zdrowie psychiczne, wygoda leczenia, ogólne zadowolenie z leczenia), 2) średnia zmiana względem wartości wyjściowych w poziomie biomarkera chitotriozydazy w osoczu krwi oraz 3) stabilizacja, poprawa lub pogorszenie parametrów choroby (objętość wątroby, objętość śledziony, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, poziom chitotriozydazy) n (%).

Ze względu na fakt, iż ww. efektów zdrowotnych nie analizowano w próbie klinicznej *ENCORE* (ELI vs IMI – brak zbieżności), nie zostały one poddane analizie statystycznej, ponieważ nie było to celem niniejszego opracowania.

## 10.9.6. Bezpieczeństwo

W badaniu *Elstein 2007* analizowano następujące punkty końcowe z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem, AEs zółdkowo-jelitowe (ogółem oraz biegunka, wzdęcia, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty), zaburzenia w obrębie układu nerwowego (ogółem, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, osłabienie), spadek masy ciała, zaburzenia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzenia w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz objawy w obrębie skóry i tkanki podskórnej.

W związku z rozbieżnymi okresami obserwacji w badaniach *ENCORE* (12 m-cy) oraz *Elstein 2007* (6 m-cy), nieprzeprowadzenie porównania pośredniego eliglustat vs miglustat dla punktów końcowych z zakresu analizy bezpieczeństwa jest uzasadnione.

### 10.9.7. Analiza pośrednia ELI vs MIG

Wyniki analizy pośredniej z zakresu oceny skuteczności eliglustatu w porównaniu z miglustatem w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Analiza pośrednia porównania ELI vs MIG (*ENCORE – ELI vs IMI, Elstein 2007 – IMI vs MIG*)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Różnica średnich zmian, % (95% CI)*	Wartość p*
Zmiana liczby płytek krwi, względem wartości wyjściowych, %	ELI vs IMI	-0,63 (-12,87; 11,61)	0,92
	IMI vs MIG	-19,26 (-26,76; -11,76)	<0,001
	<b>ELI vs MIG</b>	<b>18,63 (4,27; 32,99)</b>	<b>0,011</b>
Zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, %	ELI vs IMI	-1,70 (-0,51; 1,68)	0,32
	IMI vs MIG	-4,37 (-6,41; -2,33)	<0,01
	<b>ELI vs MIG</b>	<b>2,67 (-1,28; 6,62)</b>	<b>0,19</b>
Zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy)	ELI vs IMI	-0,01 (-0,43; 0,41)	0,96
	IMI vs MIG	-0,14 (-4,70; 4,42)	0,95
	<b>ELI vs MIG</b>	<b>0,13 (-4,45; 4,71)</b>	<b>0,96</b>
Zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy)	ELI vs IMI	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,76
	IMI vs MIG	-0,005 (-0,75; 0,74)	0,99
	<b>ELI vs MIG</b>	<b>-0,005 (-0,75; 0,74)</b>	<b>0,99</b>

\*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Analiza pośrednia dla porównania eliglustat vs miglustat, przeprowadzona przez wspólną grupę referencyjną imiglucleraza, oparta o wyniki zaczerpnięte z badań: *ENCORE* (ELI vs IMI) oraz *Elstein 2007* (IMI vs MIG), wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji (ELI) w punkcie końcowym zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami odnotowano w przypadku pozostałych analizowanych zbieżnych punktów końcowych, tj. 1) zmiana poziomu hemoglobiny we krwi względem wartości wyjściowych, 2) zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowych, MN (wielokrotność normy) oraz 3) zmiana objętości wątroby względem wartości wyjściowych.

### 10.9.8. Porównanie eliglustat vs miglustat – populacja pacjentów nieleczonych wcześniej

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head*, bezpośrednio porównujących stosowane eliglustatu w porównaniu z miglustatem w leczeniu pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 nieobjętych wcześniej terapią.

W ramach systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono także badań porównanych dla miglustatu (w tym z placebo). Nie istnieje zatem możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego dla ELI vs MIG w populacji pacjentów z GD typ 1 nieleczonych wcześniej.

### 10.9.9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych - miglustat

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Gaucher Disease"[Mesh]	4337
2.	(("gaucher disease" OR „disease, gaucher” OR „glucocerebrosidase deficiency” OR „deficiencies, glucocerebrosidase” OR „deficiency, glucocerebrosidase” OR „glucocerebrosidase deficiencies” OR „glucocerebrosidase deficiency disease” OR „deficiency disease, glucocerebrosidase” OR „deficiency diseases, glucocerebrosidase” OR „disease, glucocerebrosidase deficiency” OR „diseases, glucocerebrosidase deficiency” OR „glucocerebrosidase deficiency diseases” OR „gaucher splenomegaly” OR „splenomegaly, gaucher” OR „gaucher syndrome” OR „syndrome, gaucher” OR „diseases, gauchers” OR „gauchers diseases” OR „glucocerebrosidosis” OR „glucocerebrosidoses” OR „glucosyl cerebroside lipidosis” OR „cerebroside lipidoses, glucosyl” OR „cerebroside lipidosis, glucosyl” OR „glucosyl cerebroside lipidoses” OR „lipidoses, glucosyl cerebroside” OR „lipidosis, glucosyl cerebroside” OR „glucosylceramide lipidosis” OR „glucosylceramide lipidoses” OR „lipidoses, glucosylceramide” OR „lipidosis, glucosylceramide” OR „kerasin histiocytosis” OR „histiocytoses, kerasin” OR „histiocytosis, kerasin” OR „kerasin histiocytoses” OR „kerasin lipidosis” OR „kerasin lipidoses” OR „lipidoses, kerasin” OR „lipoidosis, kerasin” OR „kerasin thesaurismosis” OR „kerasin thesaurismoses” OR „thesaurismoses, kerasin” OR „thesaurismosis, kerasin” OR „lipoid histiocytosis (kerasin type)” OR „histiocytoses, lipoid (kerasin type)” OR „histiocytosis, lipoid (kerasin type)” OR „lipoid histiocytoses (kerasin type)” OR „glucosylceramidase deficiency” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease” OR „acid beta-glucosidase deficiency” OR „acid beta-glucosidase deficiency disease” OR „glucosylceramide beta-glucosidase deficiency” OR „cerebroside lipidosis syndrome” OR „cerebroside lipidosis syndromes” OR „lipidosis syndrome, cerebroside” OR „lipidosis syndromes, cerebroside” OR „syndrome, cerebroside lipidosis” OR „syndromes, cerebroside lipidosis” OR „gauchers disease”)) OR („disease, gauchers” OR „gaucher disease, type 3” OR „gaucher disease, chronic neuronopathic type” OR „gaucher disease, juvenile” OR „disease, juvenile gaucher” OR „juvenile gaucher disease” OR „gaucher disease, juvenile and adult, cerebral” OR „type 3 gaucher disease” OR „gaucher disease, subacute neuronopathic form” OR „gaucher disease, subacute neuronopathic type” OR „gaucher disease, type iii” OR „neuronopathic gaucher disease” OR „subacute neuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease type 3” OR „gaucher disease, neuronopathic” OR „disease, neuronopathic gaucher” OR „gaucher disease, type 1” OR „gaucher disease type 1” OR „gaucher disease, chronic” OR „type 1 gaucher disease” OR „gaucher disease, noncerebral juvenile” OR „gaucher disease, type i” OR „gba deficiency” OR „deficiencies, gba” OR „deficiency, gba” OR „gba deficiencies” OR „non-neuronopathic gaucher disease” OR „disease, non-neuronopathic gaucher” OR „gaucher disease, non-neuronopathic” OR „non neuronopathic gaucher disease” OR „chronic gaucher disease” OR „disease, chronic gaucher” OR „gaucher disease, non-neuronopathic form” OR „gaucher disease, non neuronopathic form” OR „gaucher disease, type 2” OR „gaucher disease type 2” OR „gaucher disease, acute neuronopathic” OR „type 2 gaucher disease” OR „gaucher disease, infantile” OR „disease, infantile gaucher” OR „gaucher disease, infantile cerebral” OR „gaucher disease, type ii” OR „infantile gaucher disease” OR „acute neuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease, acute neuronopathic type” OR „acute neuronopathic gaucher disease” OR „adult gaucher disease” OR „cerebral gaucher disease” OR „cerebroside storage disease” OR cerebrosidosis OR „chronic nonneuronopathic gaucher disease” OR „gaucher disease type 2” OR „gaucher disease type 3” OR „gauchers disease” OR „infantile gaucher disease” OR „juvenile gaucher disease” OR kerasinosis OR „malignant gaucher disease” OR „mckusick 23090” OR „mckusick 23100” OR „morbus gaucher” OR „subacute neuropathic gaucher disease”)	5660
3.	#1 OR #2	5660
4.	"miglustat" [Supplementary Concept]	287
5.	miglustat	397



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	„n-butyl deoxynojirimycin” OR N-(n-butyl)deoxy-nojirimycin OR N-(n-butyl)deoxynojirimycin OR n-butyldeoxynojirimycin OR “1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol” OR “1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol” OR “1 butylmoranoline” OR SC 48334 OR “SC-48334” OR “OGT 918” OR ogt918 OR sc48334 OR vevesca OR yargesa OR zavesca	598
7.	#4 OR #5 OR #6	598
8.	#3 AND #7	139

Data wyszukiwania: 3.11.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mesh descriptor: [Gaucher Disease]	50
2.	"gaucher disease" OR "disease, gaucher" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "deficiencies, glucocerebrosidase" OR "deficiency, glucocerebrosidase" OR "glucocerebrosidase deficiencies" OR "glucocerebrosidase deficiency disease" OR "deficiency disease, glucocerebrosidase" OR "deficiency diseases, glucocerebrosidase" OR "disease, glucocerebrosidase deficiency" OR "diseases, glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidase deficiency diseases" OR "gaucher splenomegaly" OR "splenomegaly, gaucher" OR "gaucher syndrome" OR "syndrome, gaucher" OR "diseases, gauchers" OR "gauchers diseases" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucocerebrosidoses" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "cerebroside lipidoses, glucosyl" OR "cerebroside lipidosis, glucosyl" OR "glucosyl cerebroside lipidoses" OR "lipidoses, glucosyl cerebroside" OR "lipidosis, glucosyl cerebroside" OR "glucosylceramide lipidosis" OR "glucosylceramide lipidoses" OR "lipidoses, glucosylceramide" OR "lipidosis, glucosylceramide" OR "kerasin histiocytosis" OR "histiocytoses, kerasin" OR "histiocytosis, kerasin" OR "kerasin histiocytoses" OR "kerasin lipidosis" OR "kerasin lipidoses" OR "lipidoses, kerasin" OR "lipidosis, kerasin" OR "kerasin thesaurismosis" OR "kerasin thesaurismoses" OR "thesaurismoses, kerasin" OR "thesaurismosis, kerasin" OR "lipoid histiocytosis (kerasin type)" OR "histiocytoses, lipoid (kerasin type)" OR "histiocytosis, lipoid (kerasin type)" OR "lipoid histiocytoses (kerasin type)" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease" OR "acid beta-glucosidase deficiency" OR "acid beta-glucosidase deficiency disease" OR "glucosylceramide beta-glucosidase deficiency" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "cerebroside lipidosis syndromes" OR "lipidosis syndrome, cerebroside" OR "lipidosis syndromes, cerebroside" OR "syndrome, cerebroside lipidosis" OR "syndromes, cerebroside lipidosis" OR "gauchers disease" OR "disease, gauchers" OR "gaucher disease, type 3" OR "gaucher disease, chronic neuronopathic type" OR "gaucher disease, juvenile" OR "disease, juvenile gaucher" OR "juvenile gaucher disease" OR "gaucher disease, juvenile and adult, cerebral" OR "type 3 gaucher disease" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic form" OR "gaucher disease, subacute neuronopathic type" OR "gaucher disease, type iii" OR "neuronopathic gaucher disease" OR "subacute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 3" OR "gaucher disease, neuronopathic" OR "disease, neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, type 1" OR "gaucher disease type 1" OR "gaucher disease, chronic" OR "type 1 gaucher disease" OR "gaucher disease, noncerebral juvenile" OR "gaucher disease, type i" OR "gba deficiency" OR "deficiencies, gba" OR "deficiency, gba" OR "gba deficiencies" OR "non-neuronopathic gaucher disease" OR "disease, non-neuronopathic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic" OR "non neuronopathic gaucher disease" OR "chronic gaucher disease" OR "disease, chronic gaucher" OR "gaucher disease, non-neuronopathic form" OR "gaucher disease, non neuronopathic form" OR "gaucher disease, type 2" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease, acute neuronopathic" OR "type 2 gaucher disease" OR "gaucher disease, infantile" OR "disease, infantile gaucher" OR "gaucher disease, infantile cerebral" OR "gaucher disease, type ii" OR "infantile gaucher disease" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease, acute neuronopathic type" OR "acute neuronopathic gaucher disease" OR "adult gaucher disease" OR "cerebral gaucher disease" OR "cerebroside storage disease" OR cerebrosidosis OR "chronic nonneuronopathic gaucher disease" OR "gaucher disease type 2" OR "gaucher disease type 3" OR	166



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"gauchers disease" OR "infantile gaucher disease" OR "juvenile gaucher disease" OR kersinosin OR "malignant gaucher disease" OR "mckusick 23090" OR "mckusick 23100" OR "morbus gaucher" OR "subacute neuropathic gaucher disease"	
3.	#1 OR #2	166
4.	miglustat	28
5.	'n-butyl deoxynojirimycin' OR 'N-(n-butyl)deoxy-nojirimycin' OR 'N-(n-butyl)deoxynojirimycin' OR 'n-butyldeoxynojirimycin' OR '1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol' OR '1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol' OR '1 butylmoranoline' OR 'SC 48334' OR 'SC-48334' OR 'OGT 918' OR ogt918 OR sc48334 OR vevesca OR yargesa OR zavesca	7
6.	#4 OR #5	30
7.	#3 AND #6	16
8.	#6 AND Trials	12

Data wyszukiwania: 3.11.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

**Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'gaucher disease'/exp	7485
2.	'disease, gaucher' OR 'glucocerebrosidase deficiency' OR 'deficiencies, glucocerebrosidase' OR 'deficiency, glucocerebrosidase' OR 'glucocerebrosidase deficiencies' OR 'glucocerebrosidase deficiency disease' OR 'deficiency disease, glucocerebrosidase' OR 'deficiency diseases, glucocerebrosidase' OR 'disease, glucocerebrosidase deficiency' OR 'diseases, glucocerebrosidase deficiency' OR 'glucocerebrosidase deficiency diseases' OR 'gaucher splenomegaly' OR 'splenomegaly, gaucher' OR 'gaucher syndrome' OR 'syndrome, gaucher' OR 'diseases, gauchers' OR 'gauchers diseases' OR 'glucocerebrosidosis' OR 'glucocerebrosidoses' OR 'glucosyl cerebroside lipidosis' OR 'cerebroside lipidoses, glucosyl' OR 'cerebroside lipidosis, glucosyl' OR 'glucosyl cerebroside lipidoses' OR 'lipidoses, glucosyl cerebroside' OR 'lipidosis, glucosyl cerebroside' OR 'glucosylceramide lipidosis' OR 'glucosylceramide lipidoses' OR 'lipidoses, glucosylceramide' OR 'lipidosis, glucosylceramide' OR 'kerasin histiocytosis' OR 'histiocytoses, kersasin' OR 'histiocytosis, kersasin' OR 'kerasin histiocytoses' OR 'kerasin lipidosis' OR 'kerasin lipidoses' OR 'lipoidoses, kersasin' OR 'lipoidosis, kersasin' OR 'kerasin thesaurismosis' OR 'kersasin thesaurismoses' OR 'thesaurismoses, kersasin' OR 'thesaurismosis, kersasin' OR 'lipoid histiocytosis (kersasin type)' OR 'histiocytoses, lipid (kersasin type)' OR 'histiocytosis, lipid (kersasin type)' OR 'lipoid histiocytoses (kersasin type)' OR 'glucosylceramidase deficiency' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency disease' OR 'acid beta-glucosidase deficiency' OR 'acid beta-glucosidase deficiency disease' OR 'glucosylceramide beta-glucosidase deficiency' OR 'cerebroside lipidosis syndrome' OR 'cerebroside lipidosis syndromes' OR 'lipidosis syndrome, cerebroside' OR 'lipidosis syndromes, cerebroside' OR 'syndrome, cerebroside lipidosis' OR 'syndromes, cerebroside lipidosis' OR 'disease, gauchers' OR 'gaucher disease, type 3' OR 'gaucher disease, chronic neuronopathic type' OR 'gaucher disease, juvenile' OR 'disease, juvenile gaucher' OR 'gaucher disease, juvenile and adult, cerebral' OR 'type 3 gaucher disease' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic form' OR 'gaucher disease, subacute neuronopathic type' OR 'gaucher disease, type iii' OR 'neuronopathic gaucher disease' OR 'subacute neuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease, neuronopathic' OR 'disease, neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, type 1' OR 'gaucher disease type 1' OR 'gaucher disease, chronic' OR 'type 1 gaucher disease' OR 'gaucher disease, noncerebral juvenile' OR 'gaucher disease, type i' OR 'gba deficiency' OR 'deficiencies, gba' OR 'deficiency, gba' OR 'gba deficiencies' OR 'non-neuronopathic gaucher disease' OR 'disease, non-neuronopathic gaucher' OR 'gaucher disease, non-neuronopathic' OR 'non neuronopathic gaucher disease' OR 'chronic gaucher disease' OR 'disease, chronic gaucher' OR	1616

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	'gaucher disease, non-neuronopathic form' OR 'gaucher disease, non neuronopathic form' OR 'gaucher disease, type 2' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic' OR 'type 2 gaucher disease' OR 'gaucher disease, infantile' OR 'disease, infantile gaucher' OR 'gaucher disease, infantile cerebral' OR 'gaucher disease, type ii' OR 'gaucher disease, acute neuronopathic type' OR 'acute neuronopathic gaucher disease' OR 'adult gaucher disease' OR 'cerebral gaucher disease' OR 'cerebroside storage disease' OR cerebrosidosis OR 'chronic nonneuronopathic gaucher disease' OR 'gaucher disease type 2' OR 'gaucher disease type 3' OR 'gauchers disease' OR 'infantile gaucher disease' OR 'juvenile gaucher disease' OR kerasinosis OR 'malignant gaucher disease' OR 'mckusick 23090' OR 'mckusick 23100' OR 'morbus gaucher' OR 'subacute neuropathic gaucher disease'	
3.	#1 OR #2	7594
4.	'miglustat'/exp	1217
5.	miglustat	1250
6.	'n-butyl deoxynojirimycin' OR 'n-(n-butyl)deoxy-nojirimycin' OR 'n-(n-butyl)deoxynojirimycin' OR 'n-butyldeoxynojirimycin' OR '1 butyl 2 (hydroxymethyl) piperidine 3, 4, 5 triol' OR '1 butyl 2 hydroxymethyl 3, 4, 5 piperidinetriol' OR '1 butylmoranoline' OR 'sc 48334' OR 'sc-48334' OR 'ogt 918' OR ogt918 OR sc48334 OR vevesca OR yargesa OR zavesca	555
7.	#4 OR #5 OR #6	1299
8.	#3 AND #7	539
9.	#7 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	520

Data wyszukiwania: 3.11.2017r. – aktualizacja 05.04.2018r.

### 10.9.10. Ocena wiarygodności badania *Elstein 2007*

Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Elstein 2007* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane (?)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)

Produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat) w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 – analiza efektywności klinicznej

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Other bias</i>	<b>Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej</b>	Niskie (+)

## 10.10. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ENCORE zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ENGAGE zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Ben Turkia 2013* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)

Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Gonzalez 2013* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane (?)



Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania EDGE zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 53. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające		
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</li> <li>b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*</li> <li>c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</li> <li>d) brak opisu</li> </ul>	
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</li> <li>b) dobrani w inny sposób</li> <li>c) brak opisu</li> </ul>	
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</li> <li>b) ustrukturyzowany wywiad *</li> <li>c) spontaniczne raportowanie</li> <li>d) brak opisu</li> </ul>	
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tak *</li> <li>b) nie</li> </ul>	
	Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

	<p>a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</p> <p>b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</p>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	<p>a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</p> <p>b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) *</p> <p>c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów</p> <p>d) brak opisu</p>
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	<p>a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)</p> <p>b) nie</p>
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	<p>a) tak *</p> <p>b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - &gt; ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</p> <p>c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie &lt; ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</p> <p>d) nie podano</p>

Tabela 54. Ocena jakości badania jednoramiennego *Lukina 2017* wg kryteriów NICE

Kryterium	Werdykt (TAK/NIE)
Czy przypadki zostały zebrane z więcej niż jednego ośrodka („multicenter study“)?	TAK
Czy hipoteza badawcza lub cel pracy jest jasno przedstawiony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do analizy są jasno przedstawione?	TAK
Czy badane punkty końcowe („outcomes“) są zdefiniowane w sposób klarowny?	TAK
Czy badanie miało charakter prospektywny?	TAK
Czy zostało wyraźnie zaznaczone, że rekrutacja pacjentów do badania była konsekwentna?	NIE
Czy główne wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK
Czy użyta została stratyfikacja (w stosunku do czynników takich jak wiek, wyniki testów diagnostycznych, charakterystyka pacjentów)?	NIE
<b>WYNIK</b>	<b>6/8</b>

Tabela 55. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Scott 2015* w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori“?		+		
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?			+	

Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+	
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji <sup>1</sup> , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?		+
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?		+
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu ( <i>critical appraisal</i> )?	+	
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?		+
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?		+
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?		+
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+	
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?		+
<b>Suma</b>		<b>3</b>

Tabela 56. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Van Rosuum 2016* w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „ <i>a priori</i> ”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	+			
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?		+		
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu ( <i>critical appraisal</i> )?	+			
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?		+		
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				+
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				+
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?		+		

<sup>1</sup> Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	+
Suma	5

Tabela 57. Ocena jakości przeglądu systematycznego Smid 2014 w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?			+	
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji <sup>2</sup> , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	+			
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	+			
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu ( <i>critical appraisal</i> )?	+			
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?		+		
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				+
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				+
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?		+		
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?		+		
Suma			5	

Tabela 58. Ocena jakości przeglądu systematycznego Shemesh 2015 w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	+			

<sup>2</sup> Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	+	
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu ( <i>critical appraisal</i> )?	+	
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+	
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?		+
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	+	
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+	
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?		+
<b>Suma</b>		<b>9</b>



## 10.11. Formularze ekstrakcji danych

### 10.11.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMIIT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

---



---



---

### 10.11.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

---

---

### 10.11.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

**Badanie**

**Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)**

---

---

---

---

---

---

---

#### 10.11.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji		Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	n	N	n	N	n	
							%

#### 10.11.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

### 10.11.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa): ..... Analityk (inicjały): ..... Data: .....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
<hr/>							
<hr/>							



## 11. PIŚMIENNICTWO

### Przeglądy systematyczne

1. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, Cox TM Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
2. Scott LJ Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1 Drugs. 2015; 75(14): 1669 – 1678.
3. Smid BE, Hollak CEM A systematic review on effectiveness and safety of eliglustat for type 1 Gaucher disease Expert Opin Orphan Drugs. 2014; 2(5): 523 – 529.
4. Van Rossum A, Holsopple M Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options Hosp Pharm. 2016; 51(7): 553 – 563.

### Badania uwzględnione w ramach analizy głównej oraz analiz dodatkowych

#### ENCORE

5. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial Lancet. 2015; 385: 2355 – 2362.
6. Pleat R, Cox TM, Burrow TA, Giraldo P, Goker-Alpan O, Rosenbloom BE, Croal LR, Underhill LH, Gaemers SJM, Peterschmitt MJ Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: A sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial Mol Genet Metab Rep. 2016; 9: 25 – 28.
7. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Goker-Alpan O, Watman N, El-Beshlawy A, Kishnani PS, Pedroso ML, Gaemers SJM, Tayag R, Peterschmitt MJ Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy Blood. 2017; 129(17): 2375 – 2383.

#### ENGAGE

8. Mistry PK, Lukina E, Ben TH, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Shankar S, Solano MH, Ross L, Angell J, Peterschmitt MJ Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial JAMA. 2015; 313: 695 – 706.
9. Mistry PK, Lukina E, Turkia HB, Shankar S, Feldman HB, Ghosn M, Mehta, Packman S, Lau H, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Wu Y, Gaemers SJM, Peterschmitt MJ, Long-term results of ENGAGE: a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled, multi center study investigating the efficacy and safety of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease, Molecular Genetics and Metabolism 120, 2017, abstract 234; S97-98.

#### Lukina 2010, Lukina 2017 abstrakt i poster

10. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Bonate PL, Peterschmitt MJ A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1 Blood. 2010; 116(6): 893 – 899.
11. Lukina E, Watman N, Dragosky M, Lau H, Avila AE, Rosenbaum H, Wu Y, Gaemers S, Peterschmitt MJ Long-term response to oral eliglustat in treatment-naïve adults with gaucher disease type 1: Final efficacy and safety results from a phase 2 clinical trial after 8 years of treatment Haematologica. 2017; 102: 290.
12. Lau H, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Arreguin EA, Rosenbaum H, Wu Y, Gaemers SJM, Peterschmitt MJ, Long-term treatment response based on severity of Gaucher disease type 1 at baseline after 8 years of treatment with oral eliglustat: Final efficacy and safety results from Phase 2 clinical trial in treatment-naïve adult patients, Molecular Genetics and Metabolism, 123, 2018; abstract 203, S83.
13. Peterschmitt MJ, Watman N, Dragosky M, Lau H, Arreguin EA, Rosenbaum, Wu Y, Gaemers S, Lukina E, Final efficacy and safety results from a phase 2 clinical trial after 8 years of treatment with oral eliglustat in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1. International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Rio de Janeiro, Brazil. 2017, abstract 689, s309-310.
14. Lukina E, Watman N, Dragosky M, Lau H, Arreguin EA, Rosenbaum H, Wu Y, Gaemers S, Peterschmitt MJ, Long-term response to oral eliglustat in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: final efficacy and safety results from a phase 2 clinical trial after 8 years of treatment, 2017, P719, Poster presentation during EHA22.

#### Ben Turkia 2013

15. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW et al., Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease *Am. J. Hematol.* 88:179–184, 2013.

#### **Gonzalez 2013**

16. Gonzalez DE, Ben Turkia H, Lukina EA et al., Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study *Am. J. Hematol.* 88:166–171, 2013.

#### **EDGE**

17. Dane na [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) dla NCT01074944: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074944> (dostęp 1.03.2018r).
18. Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, Nonino A, Gaemers SJM, Jouvin MH, Li J, Wu Y, Xue Y, Peterschmitt J, Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial, *Molecular Genetics and Metabolism* 123 (2018) 347–356.

#### **Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej**

19. Hou AW, Patel P, Judith PM, Ibrahim J, Gaemers SJM, Genzyme S Two-year postmarketing safety experience with oral eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease *Mol Genet Metab.* 2017; 120(1-2): S67.

#### **Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce, dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
6. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. ([www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)).
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10.
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Cerdelga - materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
10. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
11. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
12. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
13. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
14. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>).
15. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
16. [REDACTED]

17. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
18. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, Mankin H, Martins AM, Sawyer C, vom Dahl S, Yeh MS, Zimran A. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med.* 2010; 12 (1): 44-51.
19. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 1994, 23 (2): 129-138.
20. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep.* 2008, 31 (11): 1601-1607.
21. Rogers WH, Wittink H, Wagner A, Cynn D, Carr DB. Assessing individual outcomes during outpatient multidisciplinary chronic pain treatment by means of an augmented SF-36. *Pain Medicine.* 2000, 1 (1): 44-54.
22. Mistry PK, MD, Elena Lukina EL, Ben Turkia H et al., Effect of Oral Eliglustat vs Placebo on Spleen Volume in Patients with Splenomegaly and Gaucher Disease Type 1: The ENGAGE Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 2015 February 17; 313(7): 695–706.
23. Zimran A, Einat Brill-Almon EB, Chertkoff R et al., Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease, *Blood*, 2011;118(22):5767-5773.
24. Pastores GM, Shankar SP, Petakov M et al., Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase, *Am. J. Hematol.* 2016, 91:661–665.
25. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
26. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
27. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
28. EMA, List of medicinal products under additional monitoring, 31 January 2018, EMA/245297/2013 Rev.52; Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicines\\_under\\_additional\\_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf).
29. Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cerdelga, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/003724/WC500177377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003724/WC500177377.pdf)
30. Przewodnik dla lekarzy, [http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/PL\\_EDU\\_ELI\\_18\\_02\\_01\\_CERDELGA\\_Przewodnik\\_dla\\_lekarzy.pdf](http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/PL_EDU_ELI_18_02_01_CERDELGA_Przewodnik_dla_lekarzy.pdf)
31. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu 1 preparatem welagluceraza alfa – Analiza weryfikacyjna (Nr: AOTM-RK-4351-9/2013), sierpień 2013.

#### **Publikacje wykluczone z analizy głównej**

##### **Eliglustat**

#### **Opracowania wtórne/poglądowe/przeglądy niesystematyczne**

1. Peterschmitt MJ, Cox GF, Ibrahim J et al., A polled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration, *Blood Cells, Molecules and Disease*, 2017, doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.01.006.
2. Ibrahim J, Underhill LH, Taylor JS, Angell J, Peterschmitt MJ Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry *Mol Genet Metab Rep.* 2016; 8: 17 – 19.
3. Bennett LL, Turcotte K Eliglustat tartrate for the treatment of adults with type 1 Gaucher disease *Drug Des Dev Ther.* 2015; 9: 4639 – 4647.

#### Nieadekwatny typ/cel badania

4. Smid BE, Ferraz MJ, Verhoek M, Mirzaian M, Wisse P, Overkleeft HS, Hollak CE, Aerts JM Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1).
5. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D et al., The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients, *Orphanet Journal of Rare Disease*, 2012,7: 77.
6. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H et al., Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial, *Am J Hematol.* 2017;92:1170–1176 (krótki okres obserwacji fazy extension).

#### Abstrakt/wyniki cząstkowe

7. Peterschmitt MJ, Taylor JS, Angell J, Ibrahim J, -Genzyme Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase in a real-world setting *Molecular genetics and metabolism.* 2015; 114: S9.
8. Lukina E, Cox T, Mistry P, Weinreb N, Angell J, Gaemers S, Peterschmitt MJ Long-term hematologic, biomarker, and bone response to oral eliglustat in patients with gaucher disease type 1: results from a phase 2 and two phase 3 trials *Haematologica Conference : 21st congress of the european hematology association Denmark.* 2016; 101: 194.
9. Ross L, Peterschmitt J, Puga AC, Cox GF, Marulkar S, Angell J, Gaemers B, Mankoski R Eliglustat safety profile based on a pooled analysis of data from four trials in Gaucher disease type I *Mol Genet Metab.* 2014; 111(2): S90.
10. Weinreb NJ, Cox TM, Lukina E, Mistry P, Angell J, Gaemers S, Peterschmitt MJ Long-term hematologic response to eliglustat in patients with gaucher disease type 1: Results from a phase 2 and two phase 3 trials *Blood.* 2015; 126(23): 884.
11. Mankoski R, Taylor JS, Angell J, Peterschmitt MJ Clinical response to eliglustat in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase in a real-world setting *Journal of inherited metabolic disease.* 2014; 37: S156.
12. Dasouki M, Lukina E, Ben-Dridi MF, Amato D, Baris H, Ghosn M Effects of oral eliglustat on bone disease in gaucher disease type 1: results from the randomized, placebo-controlled engage trial [abstract] *Journal of inherited metabolic disease.* 2013; 36 Suppl 2: S268, Abstract – 597.
13. Shankar S, Lukina E, Amato DJ, Dasouki M, Packman S, Pastores GM, Assouline S, Balwani M, Mistry PK, Ross LH, Marulkar S, Peterschmitt MJ Engage: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in adults with gaucher disease type 1: 9 month results *Blood.* 2013; 122(21): 2275.
14. Amato DJ, Dasouki M, Packman S, Pastores GM, Assouline S, Balwani M, Mistry P, Ortega A, Shankar S, Solano MH, Ross LH, Angell J, Peterschmitt J Engage-a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in adults with gaucher disease type 1: Results after 18 months *Blood.* 2014; 124(21).
15. Ben-Turkia HMF, Lukina E, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Mistry PK, Shankar S, Marulkar S, Peterschmitt MJ Engage: a phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, multi center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: 9 month results *Journal of inherited metabolic disease.* 2013; 36: S268.
16. Burrow TA, Balwani M, Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom BE, Ross LH, Angell J, Puga AC Encore: A randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in gaucher disease type 1 patients on enzyme replacement therapy who have reached therapeutic goals *Blood.* 2013; 122(21).
17. Charrow J, Ida H, Hollak C, Amato D, Cravo R, Kawaguchi O, Xue Y EDGE: A Phase 3 study evaluating once versus twice daily dosing of eliglustat in patients with Gaucher disease type 1: Interim results from the lead-in-period *Mol Genet Metab.* 2014; 111(2): S30.
18. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow T, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC Encore: A multi-national, randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in Gaucher Disease type 1 (GD1) patients on Enzyme Replacement Therapy (ERT) who have reached therapeutic goals *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36(2): S268 - S269.
19. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC ENCORE: a randomized, controlled, open label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in Gaucher



- disease type 1 patients stabilized on enzyme replacement therapy: 24-month results *Journal of inherited metabolic disease*. 2014; 37: S157.
20. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC ENCORE: A randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in Gaucher disease type 1 patients on enzyme replacement therapy who have reached therapeutic goals *Mol Genet Metab*. 2014; 111(2): S33.
  21. Cox TM, Drelichman GI, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom BE, Ross LH, Angell J, Peterschmitt MJ ENCORE, a randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in Gaucher disease type 1 patients stabilized on enzyme replacement therapy: 24-month results *Molecular genetics and metabolism*. 2015; 114: S33 - S34.
  22. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Goker-Alpan O, Watman N, El-Beshlawy A, Kishnani PS, Pedrosa ML, Gaemers SJM, Tayag R, Peterschmitt MJ The ENCORE Trial: Outcomes in adult patients with Gaucher Disease Type 1 previously stabilized on Enzyme therapy after 4 years of treatment with Eliglustat *J Inherit Metab Dis*. 2016; 39: S198.
  23. Cox TM, Drelichman G, Balwani M, Burrow TA, Lukina E, Rosenbloom B, Gaemers SJM, Angell J, Peterschmitt MJ Four-year follow-up from the ENCORE trial: A randomized, controlled, non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme replacement therapy *Mol Genet Metab*. 2016; 117(2): S37.
  24. Cox TM, Weinreb NJ, Drelichman G, Lukina E, Tayag R, Gaemers SJM, Hou AW, Judith PM Maintenance of quality of life in adults with type 1 Gaucher disease previously stabilized on enzyme therapy who were switched to oral eliglustat: 4 year results of the ENCORE trial *Mol Genet Metab*. 2017; 120(1-2): S37 - S38.
  25. Dragosky M, Lukina E, Watman N, Pastores G, Iastrebner M, Arreguin EA, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Bertin-Millet D, Puga AC, Judith PM Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1 (GD1): Phase 2 results and assessment of patient responses and achievement of established therapeutic goals after 2 years of treatment *Mol Genet Metab*. 2011; 102(2): S15 - S16.
  26. Giraldo P, Pleat R, Angell J, Rosenbloom BE, Ibrahim J Stability is maintained in adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1) switched from velaglucerase to eliglustat: A sub-analysis of the eliglustat, phase 3 ENCORE trial *Journal of inherited metabolic disease*. 2015; 38: S296 - S297.
  27. Judith PM, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores G, Arreguin EA, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Bertin-Millet D, Puga AC Eliglustat for Gaucher disease type 1 (GDI): Safety results from a Phase 2 study after 2 years of treatment *Mol Genet Metab*. 2011; 102(2): S35.
  28. Kamath R, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Puga AC, Judith PM, Rosenthal DI Improvements in skeletal manifestations in gaucher disease Type 1 patients receiving oral eliglustat during a phase 2 trial *Mol Genet Metab*. 2011; 102(2): S23.
  29. Lukina E Latest data on Genz-112638, an investigational oral therapy for type 1 Gaucher disease: Phase II clinical trial results after 1 year of treatment *Clin Ther*. 2009; 31(SUPPL. 3): S194 - S195.
  30. Lukina E, Watman N, Arreguin E, Banikazemi M, Pastores G, Iastrebner M, Dragosky M, Rosenbaum H, Zimran A, Kaper M, Smith SE, Puga AC, Peterschmitt J Genz-112638, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 clinical trial results after one year of treatment *Haematologica*. 2009; 94: 41.
  31. Lukina E, Peterschmitt J, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores G, Arreguin EA, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Haque A, Puga AC Eliglustat tartrate, a novel investigational oral substrate reduction therapy for gaucher disease type 1: Updated phase 2 results *Blood*. 2010; 116(21).
  32. Lukina E, Peterschmitt J, Watman N, Arreguin EA, Pastores G, Lastrebner M, Dragosky M, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Singh T, Puga AC Eliglustat tartrate, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1 (GDI): Phase 2 results after 2 years *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: S147.
  33. Lukina E, Peterschmitt J, Watman N, Arreguin E, Pastores G, Iastrebner M, Dragosky M, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Singh T, Puga AC Eliglustat tartrate, an investigational oral therapy for gaucher disease type 1: Phase 2 results after 2 years *Haematologica*. 2010; 95: 179.
  34. Lukina E, Watman N, Avila AE, Pastores G, Iastrebner M, Dragosky M, Rosenbaum H, Phillips M, Aguzzi R, Bertin-Millet D, Puga AC, Peterschmitt J Eliglustat, an investigational oral therapy for gaucher disease type 1: Phase 2 results after 3 years *Haematologica*. 2011; 96: 160.
  35. Lukina E, Dridi M, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Mistry P, Ortega A, Shankar S, Solano M, Marulkar S, Peterschmitt J A phase 3,



- randomized, double blind, placebo controlled, multi center study (ENGAGE) to investigate the efficacy and safety of eliglustat in patients with gaucher disease type 1: 9 month results *Haematologica*. 2013; 98: 405 – 406.
36. Kamath RS, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, Zimran A, Aguzzi R, Puga AC, Norfleet AM, Peterschmitt MJ, Rosenthal DI Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: A phase 2 trial of oral eliglustat *Skelet Radiol*. 2014; 43(10): 1353 – 1360.
  37. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Kamath RS, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Peterschmitt MJ Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-Year results of a phase 2 study *Blood*. 2010; 116(20): 4095 – 4098.
  38. Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, Zimran A, Angell J, Ross L, Puga AC, Peterschmitt JM Eliglustat, an investigational oral therapy for gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4years of treatment *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 53(4): 274 – 276.
  39. Mehta A, Mistry P, Lukina E, Ben TH, Baris H, Ghosn M, Petakov M, Danda S, Hadjiev E, Angell J, Peterschmitt MJ Effects of oral eliglustat on bone parameters in treatmentnaive patients with Gaucher disease type 1 (GD1): 18-month results from the phase 3, randomized, placebocontrolled ENGAGE trial *Journal of inherited metabolic disease*. 2015; 38: S297 - S298.
  40. Stirnemann J, Hamroun D, Bengherbia M, Yousfi K, Berger J, Brassier A, Broissand C, Caillaud C, Camou F, Dalbies F, Dobbelaere D, Froissart R, Grosbois B, Leguy-Seguín V, Levade T, Masseur A, Rose C, Serratrice C, Valayannopoulos V, Fantin B, Berger M, De Villemeur TB, Belmatoug N The french gaucher disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 616 patients *Mol Genet Metab*. 2016; 117(2): S25 - S26.
  41. Rosenbloom BE, Cox TM, Drelichman GI, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Ross LH, Angell J, Peterschmitt J Encore-a randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to miglucerase in gaucher disease type 1 patients stabilized on enzyme replacement therapy: 24-month results *Blood*. 2014; 124.
  42. Puga AC, Lukina E, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores G, Avila AE, Zimran A, Rosenbaum H, Watman N, Syssoeva E, Aguzzi R, Ross LH, Peterschmitt MJ Eliglustat, an investigational oral therapy for gaucher disease type 1 (GD1): Phase 2 results after 4 years *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35(1): S98.
  43. Puga AC, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores G, Arreguin EA, Rosenbaum H, Phillips M Eliglustat, an investigational oral therapy for gaucher disease type 1 (GD1): Phase 2 results and assessment of patient responses and achievement of established therapeutic goals after 2 years of treatment *Mol Genet Metab*. 2011; 102(2): S37.
  44. Puga AC, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores G, Avila AE, Phillips M, Rosenbaum H, Aguzzi R, Bertin-Millet D, Peterschmitt MJ Eliglustat, an investigational oraltherapy for Gaucher disease type 1 (GD1): Phase 2 results after 3 years *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: S201.
  45. Peterschmitt MJ, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores G, Arreguin EA, Phillips M, Rosenbaum H, Syssoeva E, Aguzzi R, Ross L, Puga AC Eliglustat, an investigational oral therapy for gaucher disease type 1 (GD1): Updated phase 2 results *Mol Genet Metab*. 2012; 105(2): S52.
  46. Peterschmitt MJ, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, Zimran A, Syssoeva E, Aguzzi R, Ross LH, Puga AC Eliglustat, an investigational oral therapy for gaucher disease type 1: Phase 2 Results after 4 years of treatment *Blood*. 2012; 120(21).
  47. Peterschmitt MJ, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores G, Arreguin EA, Phillips M, Rosenbaum H, Syssoeva E, Aguzzi R, Ross LH, Puga AC Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 results after 3 years *Blood*. 2011; 118(21).
  48. Peterschmitt MJ, Kamath RS, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Iastrebner M, Pastores GM, Arreguin EA, Phillips M, Rosenbaum H, Syssoeva E, Aguzzi R, Ross LH, Puga AC, Rosenthal DI Improvements in skeletal manifestations in Gaucher disease type 1 patients after 3 years of treatment with oral eliglustat during a phase 2 trial *Blood*. 2011; 118(21).
  49. Peterschmitt M, Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Pastores G, Iastrebner M, Dragosky M, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Singh T, Puga AC Bone response to Genz-112638 in a Phase 2 study in Gaucher disease type 1 *Mol Genet Metab*. 2010; 99(2): S30.
  50. Peterschmitt J, Lukina E, Watman N, Arreguin E, Banikazemi M, Pastores G, Iastrebner M, Dragosky M, Rosenbaum H, Zimran A, O'Brien F, Smith S, Puga AC Genz-112638, an investigational oral treatment for Gaucher disease type 1: Preliminary Phase 2 clinical trial results *Mol Genet Metab*. 2009; 96(2): S34.
  51. Peterschmitt J, Lukina E, Watman N, Avila AE, Banikazemi M, Pastores G, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Smith SE, Puga AC Improvement of bone manifestations of Gaucher disease type 1 with Genz-112638: Phase 2 trial results at 1 year *Mol Genet Metab*. 2009; 98(1-2): 80.

52. Peterschmitt J, Lukina E, Watman NP, Arreguin EA, Banikazemi M, Pastores G, Iastrebner M, Dragosky M, Rosenbaum H, Phillips M, Kaper M, Singh T, Puga AC Genz-112638 for gaucher disease type 1: Phase 2 clinical trial results after 18 months of treatment *Blood*. 2009; 114(22).
53. Mistry PK, Lukina E, Ben TH, Baris H, Ghosn M, Mehta A, Petakov M, Danda S, Hadjiev E, Angell J, Ross L, Peterschmitt MJ, Puga AC ENGAGE: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: 18-month results *Journal of inherited metabolic disease*. 2014; 37: S159.
54. Mistry P, Amato DJ, Dasouki M, Packman S, Pastores GM, Assouline S, Balwani M, Ortega A, Shankar S, Solano MH, Ross LH, Angell J, Peterschmitt MJ ENGAGE-A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: results after 18months *Molecular genetics and metabolism*. 2015; 114: S81 - S82.
55. Mistry P, Lukina E, Ben-Dridi MF, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Peterschmitt MJ A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in patients with Gaucher disease type 1 (ENGAGE): Results after 9 months of treatment *Molecular genetics and metabolism*. 2013; 108: S66 - S67.
56. Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A Real-world treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey *J Inherit Metab Dis*. 2016; 39: S215.
57. Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey *Mol Genet Metab*. 2017; 120(1-2): S40.

### **Velagluceraza alfa**

#### **Opracowania wtórne/poglądowe/przeglądy**

58. Zimran A, Kabra M, Giraldo P, Dridi MF, Elstein D, Gupta N, Zahrieh D, Crombez E, Turkia HB Safety and efficacy of velagluceraza alfa in patients with type 1 gaucher disease: 2 years of treatment in phase III trials and an extension study *Molecular genetics and metabolism*. 2012; 105: S69.
59. Serratrice C, Bengherbia M, Alessandrini M, Grosbois B, Camou F, Pers YM, Bismuth M, Marie I, Belmatoug N, Berger M Effects of switching from imigluceraza to velagluceraza alfa without dose reduction nor wash out in type 1 Gaucher disease *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 53(1-2): 94 – 96.
60. Elstein D, Zimran A Safety and efficacy of velagluceraza alfa replacement therapy for patients with type 1 Gaucher disease *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013; 8(4): 333 – 339.
61. Elstein D, Burrow TA, Charrow J, Giraldo P, Mehta A, Pastores GM, Lee H-M, Mellgard B, Zimran A Home infusion of intravenous velagluceraza alfa: Experience from pooled clinical studies in 104 patients with type 1 Gaucher disease *Mol Genet Metab*. 2017; 120(1-2): 111 – 115.
62. Giraldo P, Gonzalez D, Kabra M, Lukina E, Kisinovsky I, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Zimran A Efficacy of enzyme replacement therapy with velagluceraza alfa in patients with type 1 gaucher disease and thrombocytopenia or severe splenomegaly *Haematologica*. 2013; 98: 196 – 197.
63. Giraldo P, Zimran A, Mehta A, Hughes D, Hangartner TN, Wang N, Cohn GM, Crombez E, Elstein D Safety and efficacy of long-term velagluceraza alfa therapy in treatment-naive adults with type 1 Gaucher disease: Results from Phase III trials *Mol Genet Metab*. 2014; 111(2): S47.
64. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D, Kisinovsky I, Giraldo P, Bavdekar A, Hangartner TN, Wang N, Crombez E, Zimran A Velagluceraza alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: long-term data from phase III clinical trials *American journal of hematology*. 2015; 90: 584 – 591.
65. Mucino-Ortega E, Mendoza CF, Rubio ME Comparative effectiveness study of enzymatic replacement therapies in the treatment of gaucherxs disease on adults *Value Health*. 2014; 17(7): A523.
66. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, Cox TM Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
67. Zimran A, Giraldo P, Zahrieh D, Crombez E, Cohn G, Elstein D Bone mineral density change in type 1 Gaucher disease adults given velagluceraza alfa for 2 years *Molecular genetics and metabolism*. 2013; 108: S101.
68. Zimran A, Mehta A, Gonzalez DE, Ben DMF, Lukina EA, Chang P, Olivier C, Elstein D Markers of bone turnover in patients with type 1 Gaucher disease receiving long-term velagluceraza alfa enzyme replacement therapy *Mol Genet Metab*. 2015; 114(2): S129 - S130.

69. Ruiz C, Barzegar S, Clarke A, Durant J, Lyczak J, Milhaven J, Nadeau M, Nguyen T, Oommen S, Pan S, Rabinovich D, Rickenbach B, Shi P, Concino M, Martini P, Alderucci S, Strack LB, Sellos MM Antigenic differences in patients with type 1 Gaucher disease receiving velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in controlled clinical trials *Haematologica*. 2010; 92.

#### Nieadekwatny typ/cel badania

70. Pastores GM, Rosenbloom B, Wenreb N et al., A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability, *Genetics in Medicine*, 2014; 16: 5: 359-366.
71. Elstein D, Schwartz I, Deegan P et al., The Gaucher Disease Outcome Survey: Description of the population in an ongoing international observational disease registry, *Molecular Genetics and Metabolism*, 2016; 117, 91: S44.
72. Elstein D, Abrahamov A, Oz A, Arbel N, Baris H, Zimran A 13,845 home therapy infusions with velaglucerase alfa exemplify safety of velaglucerase alfa and increased compliance to every-other-week intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease *Blood Cells Mol Dis*. 2015; 55(4): 415 – 418.
73. Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey *Blood Cells Mol Dis*. 2016. Doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.014.
74. Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey *Mol Genet Metab*. 2017; 120(1-2): S40.
75. Elstein D, Haims AH, Zahrieh D, Cohn GM, Zimran A Impact of velaglucerase alfa on bone marrow burden score in adult patients with type 1 Gaucher disease: 7-year follow-up *Blood Cells Mol Dis*. 2014; 53(1-2): 56 – 60.
76. Franco M, Reihani N, Marin M, De PM, Billette d, V, Rose C, Colin Y, Moussa F, Belmatoug N, Le Van KC Effect of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy on red blood cell properties in Gaucher disease *Am J Hematol*. 2017; 92(9): E561 - E563.
77. Laudemann K, Moos L, Mengel E, Lollert A, Hoffmann C, Brixius-Huth M, Wagner D, Duber C, Staatz G Evaluation of treatment response to enzyme replacement therapy with Velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease using whole-body magnetic resonance imaging *Blood Cells Mol Dis*. 2016; 57: 35 – 41.
78. Mellgard B, Hughes D, Qin Y, Deegan P Effects of velaglucerase alfa on bone-related pathology in patients with type 1 Gaucher disease: Design and methods of a 2-year open-label phase 4 study *Mol Genet Metab*. 2016; 117(2): S80.
79. Zimran A, Pastores GM, Tytki-Szymanska A, Hughes DA, Elstein D, Mardach R, Eng C, Smith L, Heisel-Kurth M, Charrow J, Harmatz P, Fernhoff P, Rhead W, Longo N, Giraldo P, Ruiz JA, Zahrieh D, Crombez E, Grabowski GA Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase *Am J Hematol*. 2013; 88(3): 172 – 178.
80. Elstein D, Mehta A, Hughes DA, Giraldo P, Charrow J, Smith L, Shankar SP, Hangartner TN, Kunes Y, Wang N, Crombez E, Zimran A Safety and efficacy results of switch from imiglucerase to velaglucerase alfa treatment in patients with type 1 Gaucher disease *Am J Hematol*. 2015; 90(7): 592 – 597.
81. Zimran A, Elstein D, Gonzalez DE, Lukina EA, Qin Y, Dinh Q, Turkia HB Treatment-naive Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglucerase alfa by 4 years in phase 3 trials. LID - S1079-9796(16)30190-5 [pii] LID - 10.1016/j.bcmd.2016.10.007 [doi] *Blood Cells Mol Dis*. (16).
82. Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naive adult patients with type 1 Gaucher disease *Am J Hematol*. 2015; 90(7): 577 – 583.
83. Andrade-Campos M, Gervas J, Garc+şa-Jim+enez I, Salamero O, Martinez-Odriozola P, Mendez JA, Garcia-Bragado F, Fernandez-Canal C, Sancho-Val LI, Cano H, Perez-Lopez J, Hernandez-Rivas JM, Lorenzo JF, Lopez-Dupla M, Callao V, Giraldo P Impact of velaglucerase alfa in the inflammatory status of type 1 gaucher disease patients after one year on therapy. A prospective multicentre study *Blood*. 2015; 126(23): 4606.
84. Andrade-Campos M, Gervas J, Garcia I, Salamero O, Martinez-Odriozola P, Mendez J-A, Garcia-Bragado F, Fern+índez C, Sancho-Val L-I, Cano H, Perez J, Hernandez-Rivas J-M, Lorenzo J-F, Lopez-Dupla M, Callao M, Giraldo P Prospective study of plasma biomarkers associated with the inflammatory response in type 1 gaucher disease patients treated during one year with velaglucerase alfa *Haematologica*. 2015; 100: 561.
85. Andrade M, Gervas J, Garc+şa I, Salamero O, Odriozola P, Mendez JA, Garcia-Bragado F, Calvo C, Fernandez-Canal C, Sancho-Val I, Cano H, Perez J, Hernandez-Rivas JM, Lorenzo D, Lopez-Dupla M, Callao V, Giraldo P Changes in plasma



biomarkers associated with the inflammatory response in type 1 Gaucher disease patients after one year on therapy with Velaglucerase alfa *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(1): S293 - S294.

86. Elstein D, Ben TH, Gonzalez DE, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P Bone mineral density in adults with type 1 gaucher disease receiving velaglucerase alfa 60 U/KG every other week: 2-year results [abstract] *Journal of inherited metabolic disease.* 2012; 35 Suppl 1: S150, Abstract – 410.

#### Abstrakt/wyniki cząstkowe

87. Elstein D, Zimran A, Gonzalez DE et al., Therapeutic goals and normal clinical values achieved within 4 years of initiating velaglucerase alfa in treatment-naïve patients with Gaucher disease in phase 3 studies, *Molecular Genetics and Metabolism*, 2016; 117, 91: S44.
88. Bembi B, Sechi A, Dardis A, Deroma L, Macor D, Liva G, Ciana G Clinical follow-up in a group of Gaucher type I patients switching enzyme replacement therapy from imiglucerase to velaglucerase *Mol Genet Metab.* 2013; 108(2): S23 - S24.
89. Elstein D, Crombez E, Zahrieh D, Wang N, Zimran A 7-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease *Mol Genet Metab.* 2014; 111(2): S40 - S41.
90. Elstein D, Cohn G, Zahrieh D, Crombez E, Zimran A A 7-year open-label study of clinical parameters and therapeutic goals in patients with type 1 Gaucher disease receiving treatment with velaglucerase alfa: Updating the long-term experience with velaglucerase alfa *Mol Genet Metab.* 2013; 108(2): S37.
91. Elstein D, Enciu CA, Fontaine L, Piwko C Impact of velaglucerase alfa on quality of life of adult patients with type-I gaucher disease *Value Health.* 2013; 16(3): A108.
92. Andrade-Campos M, Gervas J, Garc+şa-Jim+ęnez I, Salamero O, Martinez-Odriozola P, Mendez JA, Garcia-Bragado F, Fernandez-Canal C, Sancho-Val LI, Cano H, Perez-Lopez J, Hernandez-Rivas JM, Lorenzo JF, Lopez-Dupla M, Callao V, Giraldo P Impact of velaglucerase alfa in the inflammatory status of type 1 gaucher disease patients after one year on therapy. A prospective multicentre study *Blood.* 2015; 126(23): 4606.
93. Mehta A, Turkia HB, Gonzalez DE, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P, Kisinovsky I, Bavdekar A, Ben-Dridi MF, Gupta N, Kishnani PS, Sureshkumar EK, Barton N, Wang N, Crombez E, Bhirangi K, Zimran A Two-year safety and tolerability of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease, including patients switched from imiglucerase: Phase III trial HGT-GCB-039 and extension *Blood.* 2011; 118: 3214.
94. Zimran A, Lukina A, Ben-Dridi MF, Kisinovsky I, Crombez E, Bhirangi K, Elstein D, Gonzalez E Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in type 1 Gaucher disease: positive results from a randomized, double-blind, global, phase III study *Haematologica.* 2010; 99, S41.
95. Vazquez V, V, Gonz+ílez-Miret MJ, Guti+ęrrerz FM, Guerrero SE, Zaragoza RM, Pajares AM, Moreno CE Response to replacement enzyme treatment in patients with type 1 gaucher's disease *Euro J Hosp Pharm.* 2015; 22: A77.
96. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P Achievement of therapeutic goals in patients with type 1 gaucher disease (GD1) on velaglucerase alfa or imiglucerase: phase III trials HGT-GCB-039 and extension [abstract] *Journal of inherited metabolic disease.* 2011; 34 Suppl 3: S224, Abstract – 432.
97. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P, Kisinovsky I Two-year safety and tolerability of velaglucerase alfa in patients with type 1 gaucher disease, including patients switched from imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension [abstract] *Blood.* 2011; 118.
98. Ciana G, Ciana G, Sechi A, Dardis A, Malini E, Zanin I, Romanello M, Brondani G, Cattarossi S, Macor D, Bembi B Long term efficacy and safety of velaglucerase in six patients with type 1 Gaucher disease previously treated with imiglucerase *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39: S270.
99. Elstein D, Giraldo P, Mehta A, Pastores G, Rhead W, Smith L, Wang N, Crombez E, Zimran A Safety and efficacy of long-term enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease transitioned from imiglucerase *Mol Genet Metab.* 2014; 111(2): S41 - S42.
100. Elstein D, Schwartz I, Deegan P, Lau H, Goker-Alpan O, Lukina EA, Bembi B, Belmatoug N, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Fabien V, Dinh Q, Zimran A The gaucher disease outcome survey: First description of the population in an ongoing international observational disease registry *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(1): S273.
101. Elstein D, Burrow TA, Charrow J, Giraldo P, Mehta A, Pastores GM, Lee HM, Panahloo Z, Zimran A Home infusion of intravenous velaglucerase alfa: Experience from velaglucerase alfa clinical trials in patients with Gaucher disease type 1 *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(1): S295.
102. Elstein D, Zimran A Long-term data from patients with Gaucher disease: A descriptive analysis from a single center in the Gaucher outcome survey *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39: S216.

103. Elstein D, Belmatoug N, Giraldo P, Lau H, Lukina E, Panahloo Z, Zimran A Medical histories in Gaucher disease: A descriptive analysis from 852 patients in the Gaucher Outcome Survey (GOS) *Mol Genet Metab.* 2017; 120(1-2): S45.
104. Gonzales DE, Ben-Dridi MF, Lukina E, Kisinovsky I, Ben TH, Elstein D Clinically significant hemoglobin response observed within 3 months following treatment with velaglycerase alfa in patients with type 1 gaucher disease [abstract] *Journal of inherited metabolic disease.* 2010; 33 Suppl 1: S139, Abstract.
105. Stirnemann J, Hamroun D, Bengherbia M, Yousfi K, Berger J, Brassier A, Broissand C, Caillaud C, Camou F, Dalbies F, Dobbelaere D, Froissart R, Grosbois B, Leguy-Seguín V, Levade T, Masseau A, Rose C, Serratrice C, Valayannopoulos V, Fantin B, Berger M, De Villemeur TB, Belmatoug N The french gaucher disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 616 patients *Mol Genet Metab.* 2016; 117(2): S25 - S26.
106. Zimran A, Kisinovsky I, Lukina EA, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Giraldo P Efficacy of long-term velaglycerase alfa on haematological and visceral parameters in patients with type 1 Gaucher disease *Journal of inherited metabolic disease.* 2013; 36: S302.

### **Imiglyceraza**

#### **Nieadekwatna interwencja i/lub komparator**

107. Elstein D, Abrahamov A, Hadas H, I, Meyer A, Zimran A Low-dose low-frequency imiglycerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with type I Gaucher disease *QJM : monthly journal of the association of physicians.* 1998; 91: 483 – 488.

#### **Nieadekwatna populacja**

108. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC Eliglustat compared with imiglycerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial *Lancet.* 2013; 385(9985): 2355 – 2362.
109. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow T, Martins AM Encore: a multi-national, randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglycerase in gaucher disease type 1 (GD1) patients on enzyme replacement therapy (ERT) who have reached therapeutic goals [abstract] *Journal of inherited metabolic disease.* 2013; 36 Suppl 2: S268, Abstract – 598.
110. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC ENCORE: a randomized, controlled, open label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglycerase in Gaucher disease type 1 patients stabilized on enzyme replacement therapy: 24-month results *Journal of inherited metabolic disease.* 2014; 37: S157.
111. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC ENCORE: A randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglycerase in Gaucher disease type 1 patients on enzyme replacement therapy who have reached therapeutic goals *Mol Genet Metab.* 2014; 111(2): S33.
112. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC Eliglustat compared with imiglycerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial *Lancet.* 2015; 385: 2355 – 2362.
113. Cox TM, Drelichman GI, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom BE, Ross LH, Angell J, Peterschmitt MJ ENCORE, a randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglycerase in Gaucher disease type 1 patients stabilized on enzyme replacement therapy: 24-month results *Molecular genetics and metabolism.* 2015; 114: S33 - S34.
114. Cox TM, Drelichman G, Cravo R Erratum: eliglustat compared with imiglycerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial (*Lancet* (2015) 385 (2355-2362)) *Lancet.* 2015; 385: 2354.
115. Cox TM, Drelichman G, Balwani M, Burrow TA, Lukina E, Rosenbloom B Four-year follow-up form the ENCORE trial: a randomized, controlled, non-inferiority study comparing eliglustat to imiglycerase in patients with gaucher disease type 1 stabilized on enzyme replacement therapy *Molecular genetics and metabolism.* 2016; 117: S37, Abstract.
116. de Fost, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, Hollak CE Low frequency maintenance therapy with imiglycerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial *Haematologica.* 2007; 92(2): 215 – 221.



117. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, Puga AC, Lemay RM, Weinreb NJ A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1 *Mol Genet Metab.* 2009; 96(4): 164 – 170.
118. Pleat R, Cox TM, Burrow TA, Giraldo P, Goker AO, Rosenbloom BE Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: a sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial *Molecular genetics and metabolism reports.* 2016; 9: 25 – 28.
119. Rosenbloom BE, Cox TM, Drelichman GI, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Ross LH, Angell J, Peterschmitt J Encore-a randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in gaucher disease type 1 patients stabilized on enzyme replacement therapy: 24-month results *Blood.* 2014; 124.

#### Opracowania wtórne/poglądowe/przeglądy niesystematyczne

120. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: An evidence-based review of its place in therapy *Core Evid.* 2016; 11: 37 – 47.
121. Van Rossum A, Holsopple M Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options *Hosp Pharm.* 2016; 51(7): 553 – 563.

#### Abstrakt/wyniki cząstkowe

122. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P Achievement of therapeutic goals in patients with type 1 gaucher disease (GD1) on velaglucerase alfa or imiglucerase: phase III trials HGT-GCB-039 and extension [abstract] *Journal of inherited metabolic disease.* 2011; 34 Suppl 3: S224, Abstract – 432.
123. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Kabra M, Lukina EA, Giraldo P, Kisinovsky I Two-year safety and tolerability of velaglucerase alfa in patients with type 1 gaucher disease, including patients switched from imiglucerase: phase III trial HGT-GCB-039 and extension [abstract] *Blood.* 2011; 118.
124. Kishnani PS A multicenter, randomized, dose frequency study of the safety and efficacy of Cerezyme<sup>®</sup> infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of patients with type 1 Gaucher disease [abstract] *Blood.* 2008; 112: Abstract.
125. Peterschmitt MJ, Taylor JS, Angell J, Ibrahim J, -Genzyme Clinical response to eliglustat in treatment-naive patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase in a real-world setting *Molecular genetics and metabolism.* 2015; 114: S93.

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu .....	19
Tabela 2. Zestawienie wyników przeglądów systematycznych .....	31
Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania ELI vs IMI ( <i>ENCORE – Cox 2015</i> ) .....	37
Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania ELI vs IMI ( <i>ENCORE – Pleat 2016</i> ) .....	41
Tabela 5. Ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI vs IMI ( <i>ENCORE – Cox 2015</i> ) .....	42
Tabela 6. Analiza profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI vs IMI – subpopulacja pacjentów leczonych wcześniej welaglucerażą alfa ( <i>ENCORE – Pleat 2016</i> ) .....	46
Tabela 7. Zestawienie danych z zakresu oceny skuteczności dla porównania ELI ( <i>ENGAGE</i> ) vs IMI ( <i>Ben Turcja 2013</i> ) .....	51
Tabela 8. Zestawienie danych z zakresu profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI ( <i>ENGAGE</i> ) vs IMI ( <i>Ben Turcja 2013</i> ) .....	52
Tabela 9. Zestawienie danych z zakresu oceny skuteczności dla porównania ELI ( <i>ENGAGE</i> ) vs VEL ( <i>Ben Turcja 2013, Gonzalez 2013</i> ) .....	54
Tabela 10. Zestawienie danych z zakresu profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI ( <i>ENGAGE</i> ) vs VEL ( <i>Ben Turcja 2013, Gonzalez 2013</i> ) .....	55
Tabela 11. Skuteczność kliniczna dla porównania ELI vs PL ( <i>ENGAGE – Mistry 2015</i> ) .....	58
Tabela 12. Ocena profilu bezpieczeństwa dla porównania ELI vs IMI ( <i>ENGAGE – Mistry 2015</i> ) .....	59
Tabela 13. Ocena profilu bezpieczeństwa eliglustatu ( <i>Hou 2017_abstrakt</i> ) .....	63
Tabela 14. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Cerdelga® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [9] .....	65
Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa dla eliglustatu: <i>Lukina 2017_abstrakt</i> .....	73
Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa dla eliglustatu: <i>Cox 2017 (ENCORE – faza extension)</i> .....	74
Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa dla eliglustatu: <i>Mistry 2017_abstrakt (ENGAGE – faza extension)</i> .....	75
Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa eliglustatu (50 lub 100 mg dwa razy dziennie (BID) i 100 lub 200 mg raz dziennie (QD) ( <i>EDGE</i> ) .....	77
Tabela 19. Skuteczność kliniczna eliglustatu; <i>Lukina 2017_abstrakt</i> .....	100
Tabela 20. Skuteczność kliniczna eliglustatu; <i>faza extension badania ENCORE (Cox 2017)</i> .....	102
Tabela 21. Skuteczność kliniczna eliglustatu; <i>Mistry 2017_abstrakt</i> .....	105
Tabela 22. Skuteczność kliniczna dla porównania eliglustatu w dawce 50 lub 100 mg dwa razy dziennie (BID) vs 100 lub 200 mg raz dziennie (QD) ( <i>EDGE</i> ) .....	106
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 32. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: <i>ENCORE (Cox 2015, Pleat 2016)</i> .....	125
Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: <i>ENGAGE (Mistry 2015)</i> .....	132

Tabela 34. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: <i>Lukina 2010, Lukina 2017_abstrakt</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 35. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych ( <i>Ben Turkia 2013</i> ) .....	143
Tabela 36. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: VEL 45 U/kg vs VEL 60 U/kg ( <i>Gonzalez 2013</i> ).....	146
Tabela 37. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: <i>EDGE (Charrow 2018, dane z clinicaltrials.gov - NCT01074944)</i> .....	149
Tabela 38. Charakterystyka badania: <i>Hou 2017_abstrakt</i> – efektywność praktyczna.....	155
Tabela 39. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych .....	155
Tabela 40. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych: MIG vs IMI ( <i>Elstein, 2007</i> ) .....	163
Tabela 41. Skuteczność kliniczna dla porównania IMI vs MIG ( <i>Elstein 2007</i> ) .....	168
Tabela 42. Analiza pośrednia porównania ELI vs MIG ( <i>ENCORE – ELI vs IMI, Elstein 2007 – IMI vs MIG</i> ).....	170
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Elstein 2007</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	174
Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ENCORE</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	176
Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ENGAGE</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	176
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Ben Turkia 2013</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	177
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Gonzalez 2013</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	177
Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>EDGE</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	178
Tabela 52. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i> dla badań kohortowych .....	178
Tabela 53. Ocena jakości badania jednoramiennego <i>Lukina 2017</i> wg kryteriów NICE.....	179
Tabela 54. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Scott 2015</i> w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8].....	179
Tabela 55. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Van Rosuum 2016</i> w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8] .....	180
Tabela 56. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Smid 2014</i> w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8] .....	181
Tabela 57. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Shemesh 2015</i> w oparciu o skalę AMSTAR [7, 8].....	181

### 13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4].....	159
Wykres 2. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4].....	160
Wykres 3. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [4].....	161