



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Lamzede (welmanaza alfa) we wskazaniu:
alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego
leczenie, w którym odniósł korzyść**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.11.2023

Data ukończenia: 28 września 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

3MSCT	trzyminutowy test wchodzenia po schodach (<i>ang. 3-minute stair climb test</i>)
6MWT	sześciominutowy test marszu (<i>ang. 6-minute walk test</i>)
ADA	przeciwciała anty-lek (<i>ang. anti-drug antibodies</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (<i>ang. Best Supportive Care</i>)
BOT-2	test sprawności motorycznej (<i>ang. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency</i>)
CHAQ	Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka (<i>ang. childhood health assessment questionnaire</i>)
CHAQ DI	wskaźnik niepełnosprawności (<i>ang. CHAQ disability index</i>)
CHAQ General Evaluation	wskaźnik niepełnosprawności, ocena ogólna
CHAQ Pain	wskaźnik niepełnosprawności, ocena bólu w skali VAS
CHO	komórki jajnika chomika chińskiego (<i>ang. Chinese Hamster Ovary</i>).
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L	ocena jakości życia (<i>ang. European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale</i>)
EQ-5D-5L EQ VAS	ocena jakości życia według skali VAS (<i>ang. European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale Visual Analogue Scale</i>)
FEV1	nasiloną pierwszosekundową objętość wydechowa (<i>ang. forced expiratory flow in 1 minute</i>)
FVC	nasiloną pojemność życiowa (<i>ang. forced vital capacity</i>)
HSCT	transplantacja komórek krwiotwórczych, inaczej hematopoetycznych (<i>ang. hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>ang. health technology assessment</i>)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (<i>ang. minimal clinically important difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEDI	pediatryczny kwestionariusz jakości życia (<i>ang. pediatric evaluation of disability inventory</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (<i>ang. peak expiratory flow</i>)
PP	przewidywany procent (<i>ang. percent predicted</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
VA	welmanaza alfa

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Dodatkowe dane przekazane w zleceniu	6
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny	9
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	17
8. Alternatywne technologie medyczne	19
9. Wskazanie dowodów naukowych	20
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
9.2.1. Opis badań włączonych do analizy	20
9.2.2. Definicje wybranych punktów końcowych	23
9.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	25
9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34
9.4. Podsumowanie dowodów naukowych	35
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	36
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	37
11. Kluczowe informacje i wnioski	40
12. Źródła	45
13. Załączniki	46
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	48

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	21.06.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.3741.2022.10.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Lamzede, velmanase alfa, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Lamzede, velmanase alfa, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg

Do finansowania we wskazaniach:

- alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.06.2023 r., znak PLD.45340.3741.2022.10.KB (data wpływu do AOTMiT: 21.06.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Lamzede, velmanase alfa, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg,

we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

2.2. Dodatkowe dane przekazane w zleceniu

W zleceniu Minister Zdrowia informuje, iż w przedmiotowym wskazaniu dla ww. produktu leczniczego został złożony 1 wniosek na refundację w ramach importu docelowego. Pacjent, którego dotyczy zlecenie, brał udział w badaniach klinicznych z velmanazą alfa od 2013 roku. Do zlecenia załączono zanonimizowane wyniki badań przeprowadzonych w czasie badania klinicznego rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09.

Pacjentką była biała kobieta, która na początku włączenia do badania była w wieku 5 lat, o masie ciała 20,5 kg i wzroście 112 cm. Welmanaza alfa IV była podawana dożylnie, raz w tygodniu w dawce 1 mg/kg w czasie badań klinicznych rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09. Pierwsza dawka została podana 25 lutego 2013 r., a ostatnia 26 września 2022 r. (łącznie ok. 115 miesięcy leczenia – prawie 10 lat). Na początku badania, aktywność mannozydazy alfa w leukocytach wynosiła 4,2% normy. Badania genetyczne pod kątem MAN2B1 wykazały, że pacjentka jest homozygotą wariantu c.2248>T (p.Asp750Trp). Pacjentka z historią niewydolności serca (przypis: w dostarczonych dokumentach *heart deficiency*), artroz, ataksji, zaburzeń oddechowych (astma i duszność), psychozy, tympanostomii, operację trzustki, tonsillektomii, przepukliny i przepukliny pępowinowej, trwające zakażenia, problemy ze słuchem, opóźnienie rozwoju mowy, opóźnienie umysłowe i psychomotoryczne, hipergammaglobulinemia i syndrom Sjogrena.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Opis wykorzystanych skal i testów został natomiast przedstawiony w rozdziale 9.2.2 niniejszego opracowania.

Tabela 1. Wyniki badań pacjentki w ramach badań klinicznych rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09

Oceniany parametr		Wartość początkowa	Wartość parametru w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia badania	Wartość po zakończeniu badania (okres obserwacji 10 lat)
Poziom oligosacharydów w surowicy	Różnica w stosunku do wartości początkowej	7,7	-6,0 (-77,9%) (60 tygodni)	-5,35 (-69,5%)
	Wartość bezwzględna ($\mu\text{mol/l}$)		1,7 (istotna klinicznie)	2,35 (istotna klinicznie)
6MWT	Różnica w stosunku do wartości początkowej	398	9 (2,3%)	147 (36,9%)
	Wartość bezwzględna (m)		388 (istotna klinicznie)	521 (istotna klinicznie)
3MSCT	Różnica w stosunku do wartości początkowej	53,3	14,67 (27,5 %)	5,67 (10,6%)
	Wartość bezwzględna (stopni/minutę)		68 (istotna klinicznie)	59 (nieistotna klinicznie)

Oceniany parametr		Wartość początkowa	Wartość parametru w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia badania	Wartość po zakończeniu badania (okres obserwacji 10 lat)
FVC PP	Różnica w stosunku do wartości początkowej	120	-45 (-37,5%)*	-47 (-39,2%)
	Wartość bezwzględna (%)		75* (nieistotna klinicznie)	73 (nieistotna klinicznie)
FVC	Różnica w stosunku do wartości początkowej	1,48	-0,31 (20,9%)*	0,68 (45,9%)
	Wartość bezwzględna (l)		1,17*	2,16
PEF	Różnica w stosunku do wartości początkowej	1,41	-0,62 (-44,0%)*	3,33 (236,2%)
	Wartość bezwzględna (l/s)		0,79*	4,74
FEV1 PP	Różnica w stosunku do wartości początkowej	89	-32 (-36,6%)*	15,00 (16,9%)
	Wartość bezwzględna (%)		57*	104,00
FEV1	Różnica w stosunku do wartości początkowej	1,03	0,2 (-19,4%)*	1,62 (157,3%)
	Wartość bezwzględna (l)		0,83*	2,65
CHAQ-DI – Disability Index – wskaźnik niesprawności	Różnica w stosunku do wartości początkowej	0,000	0,250	0,750
	Wartość bezwzględna		0,250 (nieistotna klinicznie)	0,750 (nieistotna klinicznie)
CHAQ General evaluation – ocena ogólna w skali VAS	Różnica w stosunku do wartości początkowej	0,000	0,06	0,0
	Wartość bezwzględna		0,06	0,0
CHAQ Pain – ocena bólu w skali VAS	Różnica w stosunku do wartości początkowej	0,00	0,03	0,0
	Wartość bezwzględna		0,03 (nieistotna klinicznie)	0,0 (nieistotna klinicznie)
EQ-5D-5L	Różnica w stosunku do wartości początkowej	1,0	0,0	0,0
	Wartość bezwzględna		1,0	1,0
EQ-5D-5L – EQ VAS	Różnica w stosunku do wartości początkowej	70	30 (42,9%)	29 (41,4%)
	Wartość bezwzględna		100	99

Skróty: 3MSCT – trzypięciominutowy test wchodzenia po schodach (ang. *3-minute stair climb test*); 6MWT – sześciominutowy test marszu (ang. *6-minute walk test*); CHAQ – Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka (ang. *childhood health assessment questionnaire*); CHAQ DI – wskaźnik niepełnosprawności (ang. *CHAQ disability index*); CHAQ General evaluation – wskaźnik niepełnosprawności, ocena ogólna; CHAQ Pain – wskaźnik niepełnosprawności, ocena bólu w skali VAS; EQ-5D-5L – ocena jakości życia (ang. *European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale*); EQ-5D-5L EQ VAS – ocena jakości życia według skali VAS (ang. *European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale Visual Analogue Scale*); FEV1 – nasiloną pierwszosekundową objętość wydechowawą (ang. *forced expiratory flow in 1 minute*); FVC – nasiloną pojemność życiową (ang. *forced vital capacity*); PEF – szczytowy przepływ wydechowawy (ang. *peak expiratory flow*); PP – przewidywany procent (ang. *percent predicted*);

*wyniki oceny funkcji płuc są słabej jakości, stabilizacja nastąpiła w 4 roku od rozpoczęcia terapii

Tabela 2. Różnice wyników testów uznawane za klinicznie istotne*

Oceniany parametr	Uznane wartości MCID**
oligosacharydy w osoczu	spadek o ≥ 4 $\mu\text{mol/l}$
3MSCT	wzrost o ≥ 7 kroków/min
6MWT	wzrost o ≥ 30 m
FVC%	wzrost o $\geq 10\%$
CHAQ DI	spadek o $\leq 0,130$
CHAQ Pain VAS	spadek o $\leq 0,246$

*Hennermann 2020: na podstawie chorób zastępczych – 3MSCT z badań klinicznych MPS IVA; 6MWT i FVC% z Pompe; CHAQ DI and CHAQ Pain VAS z młodzieńczego zapalenia stawów

**MCID – minimalna różnica istotna klinicznie (ang. *minimal clinically important difference*)

Wyniki uzyskane przez pacjentkę w ramach badań rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09

Poziom oligosacharydów w osoczu: wartość początkowa 7,7 $\mu\text{mol/l}$. Przez cały okres badania obserwowano spadek w porównaniu do wartości początkowej o 4,5-6,7 $\mu\text{mol/l}$. Pod koniec badania różnica w stężeniu oligosacharydów w osoczu wyniosła 5,35 $\mu\text{mol/l}$ co stanowi istotną klinicznie różnicę.

3MSCT: wartość początkowa wynosiła 53,3 stopnia/min. Po rozpoczęciu terapii zaobserwowano wzrost wartości 3MSCT o 9,33-14,67 stopnia/min. W 6 roku leczenia nastąpił spadek o 5,67 stopnia/min w porównaniu do wartości początkowej. Na zakończenie badania, różnica wyniosła 5,67 stopnia/min, co nie stanowi klinicznie istotnego wyniku.

6MWT: wartość początkowa wyniosła 398 m. W 6 miesiącu nastąpił spadek wartości, natomiast przez dalszy okres obserwowano wzrost w porównaniu do wartości początkowej. Po zakończeniu terapii pacjentka uzyskała różnicę w wynikach 147 m, co stanowi wynik istotny klinicznie.

FVC PP (%) i FEV1 PP (%): wartości początkowe wynosiły 120% i 89%. Wyniki testów funkcji płuc w trakcie pierwszych lat uznano za niskiej jakości. W czwartym roku terapii zaobserwowano stabilizację lub niewielki spadek. W 10 roku wartość FVC PP (%) była niższa o 39,2% od wartości początkowej, natomiast FEV1 PP (%) o 47%. Wyniki te nie stanowią klinicznie istotnej poprawy.

PEF (l/s): wartość początkowa wyniosła 1,41 l/s. W pierwszych dwóch latach nastąpił spadek wartości, po czym w dalszych latach zaobserwowano wzrost w stosunku do wartości początkowej. W 10 roku zanotowano wzrost o 3,33 l/s.

CHAQ: początkowa wartość dla CHAQ-DI, CHAQ Pain VAS i CHAQ General VAS wynosiły 0,000. W trakcie badań, wartość CHAQ-DI stopniowo wzrastała osiągając maksymalną wartość 1,750 w 6 roku. W 10 roku po rozpoczęciu terapii wskaźnik wzrósł o 0,75 w porównaniu do wartości początkowej, co nie stanowi klinicznie istotnej poprawy. CHAQ Pain VAS wykazywał wahania w trakcie badań, osiągając poziom maksymalny 2,46 w 4 roku od rozpoczęcia badań. W 10 roku wartość ta wyniosła 0, co oznacza brak zmian w stosunku do wartości początkowej, nie odnotowano zatem zmian istotnych klinicznie. Podobnie z CHAQ General VAS, obserwowano wahania w trakcie badań, również w 4 roku zaobserwowano najwyższą wartość 2,46, oraz 0,00 pod koniec badania.

EQ-5D-5L: wartość początkowa dla EQ-5D-5L wyniosła 1, natomiast dla EQ-5D-02-EQ VAS – 70. W 6 roku zaobserwowano tymczasowy spadek EQ-5D-5L do wartości 0,796, natomiast w 10 nastąpił powrót do 1. W przypadku EQ-5D-02-EQ VAS, w 18 miesiącu zaobserwowano wzrost do wartości 100, natomiast w 6 roku zanotowano spadek do 60. W 10 roku od rozpoczęcia badania wskaźnik EQ-5D-02-EQ VAS wyniósł 99.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa charakteryzująca się niedoborem odporności, nieprawidłowościami twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną. Wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: typ 1 – łagodny, typ 2 – umiarkowany i typ 3 – ciężki.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Niektóre dzieci z alfa-mannozydozą rodzą się ze stopami końsko-szpotałowymi, w ciągu pierwszego roku życia dochodzi do rozwoju wodogłowia. Do głównych objawów alfa-mannozydozy należy niedobór odporności (objawiający się nawracającymi infekcjami, szczególnie w pierwszej dekadzie życia), nieprawidłowości w budowie szkieletu (łagodne do umiarkowanego mnogie wadliwe kostnienie, skolioza i zniekształcenie mostka), upośledzenie słuchu (umiarkowana do ciężkiej czuciowo-nerwowa utrata słuchu), stopniowe upośledzenie funkcji intelektualnych i mowy oraz często napady psychozy. Zaburzenia funkcji motorycznych obejmują: osłabienie mięśni, nieprawidłowości stawów i ataksję. U pacjentów z alfa-mannozydozą występuje dysmorfia twarzy w postaci dużej głowy z wydatnym czołem, zaokrąglonymi brwiami i spłaszczonym grzbietem nosa, dużym językiem z szeroko rozsuniętymi zębami i prognatyzmem. Często występuje nieznaczny zez.

Rokowanie długoterminowe określane jest jako złe. Zwyródnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe postępuje niezwykle powoli, przez dekady, prowadząc ostatecznie do uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Pacjenci chorzy na alfa-mannozydozę są niesamodzielni. Wielu pacjentów przeżywa powyżej 50 roku życia.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Alfa-mannozydoza jest uznawana za chorobę ultrazadką. Występuje około 1 raz na 500 000 żywych urodzeń.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

3.2. Liczebność populacji

Dane NFZ

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia rozkładu glikoprotein, do którego należy alfa-mannozydoza (ICD-10: E77.1)¹ w latach 2017-2022 wynosiła 6-17 osób w skali roku. Liczebność pacjentów ogółem ulegała pewnej fluktuacji, jednak dane nie wskazują na występowanie trendu malejącego bądź rosnącego. Wnioskowanie odnośnie do liczebności populacji zgodnej z ocenianym wskazaniem jest znacznie ograniczone, głównie ze względu na fakt niespecyficznego kodu ICD-10 obejmującego łącznie 4 jednostki chorobowe, wszystkie będące ultrazadkami schorzeniami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia rozkładu glikoprotein (ICD-10: E77.1) w okresie 2017 r. – 2022 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
u których sprawozdano kod ICD-10: E77.1 (główny lub współistniejący)	Ogółem	17	6	8	6	9	11
	≥18 lat	17	6	6	4	6	6
	<18 lat	0	0	2	2	3	5

¹ Należy mieć również na uwadze, że klasyfikacja nie obejmuje w tym kodzie pacjentów wyłącznie z alfa-mannozydozą. Pod kodem E77.1 klasyfikuje się pacjentów z aspartyloglukozaminurią, fukozydozą, mannozydozą oraz sialozą [mukolipidoza I].

Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu: alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej – dr n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, możliwe będzie zastosowanie ocenianej technologii u wszystkich pacjentów z alfa-mannozydozą, którzy uprzednio stosowali terapię i u których była ona skuteczna. Ekspert kliniczny na podstawie szacunków własnych wskazuje, że w Polsce jest obecnie ok. 10 pacjentów ze zdiagnozowaną alfa-mannozydozą. Natomiast Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej – prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba nie podała informacji dot. odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego. Ekspert kliniczny na podstawie szacunków własnych w oparciu o dane i informacje od rodziców leczonych pacjentów wskazuje, że w Polsce obecnie jest od kilku do kilkunastu pacjentów ze zdiagnozowaną alfa-mannozydozą.

Tabela 2. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych

Wskazanie toczeń rumieniowaty układowy	dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Okolo 10 osób</i>	<i>Kilka do kilkunastu, nie ma konkretnych danych, wg epidemiologii cytowanej w innych krajach 1:500 000</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Brak danych Prawdopodobnie ok. 1 w roku</i>	<i>Jak dotąd próbom klinicznym z zastosowaniem powyższego preparatu poddano kilka osób – nie nastąpiła kontynuacja leczenia po zakończeniu prób klinicznych, z posiadanych informacji grupa liczyła 6 osób</i>
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	<i>Wszyscy, którzy stosowali terapię, która była u nich skuteczna</i>	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Szacunki własne, Publikowana częstość występowania od 1:600 000 do 1:1 000 000 urodzeń</i>	<i>Informacja własna oparta o dane uzyskane i od rodziców leczonych pacjentów</i>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Lamzede nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Lamzede.

Tabela 4. Informacje dotyczące produktu leczniczego Lamzede

Nazwa produktu leczniczego	Lamzede, (welmanaza alfa)
Podmiot odpowiedzialny	Chiesi Farmaceutici S.p.A
Postać i droga podania	Dożylnie
Opakowanie	10 ml fiołka (szkło typu I) z korkiem z gumy bromobutylowej, zamknięciem aluminiowym i polipropylenowym zdejmowanym wieczkiem. Każda fiołka zawiera 10 mg welmanazy alfa. Opakowania zawierają po 1, 5 lub 10 fiołek w pudełku tekturowym.
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna fiołka zawiera 10 mg welmanazy alfa*. Po rozpuszczeniu proszku jeden ml roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa (10 mg/5 ml). *Welmanaza alfa jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaka, pochodzących z jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. Chinese Hamster Ovary).
Wskazania	Enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozy.
Dawkowanie	Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą lub stosowania innych enzymatycznych terapii zastępczych w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych. Produkt leczniczy Lamzede powinna podawać osoba należąca do fachowego personelu medycznego z umiejętnością stosowania ETZ i udzielania pomocy medycznej w nagłych przypadkach. Zalecany schemat dawkowania to 1 mg/kg masy ciała, podawany raz na tydzień w infuzji dożylniej o kontrolowanej szybkości. Należy okresowo przeprowadzać ocenę wyników leczenia welmanazą alfa, a w przypadkach, w których nie zaobserwowano jednoznacznych korzyści, należy rozważyć przerwanie leczenia.
Środki ostrożności	<p>Przed rozpoczęciem stosowania leku Lamzede należy omówić to z lekarzem. Podczas podawania leku Lamzede mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Reakcje te zazwyczaj występują podczas infuzji lub krótko po infuzji i mogą objawiać kilkoma objawami, takimi jak miejscowe lub uogólnione reakcje skórne, objawy żołądkowo-jelitowe lub obrzęk gardła, twarzy, warg lub języka. Jeśli reakcja nadwrażliwości jest ciężka, zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania leku Lamzede i należy postępować zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi dotyczącymi leczenia w nagłych przypadkach. Mniej ciężkie reakcje nadwrażliwości można opanować poprzez tymczasowe przerwanie infuzji lub zmniejszenie szybkości infuzji; lekarz może rozważyć podanie leków stosowanych w leczeniu alergii. Jeśli pacjent jest leczony lekiem Lamzede, w czasie lub bezpośrednio po kroplówce (infuzji) stosowanej do podania leku, może wystąpić u niego działanie niepożądane. Jest to tak zwana reakcja związana z infuzją, która czasami może być ciężka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarz może zdecydować o pozostawieniu pacjenta na obserwacji co najmniej jedną godzinę po infuzji w związku z reakcjami związanymi z infuzją; • Reakcje związane z infuzją obejmują zawroty głowy, ból głowy, nudności, niskie ciśnienie tętnicze krwi, zmęczenie i gorączkę. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza; • Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, może on otrzymać dodatkowe leki w celu leczenia przyszłych reakcji lub zapobieżenia ich wystąpieniu. Do leków tych mogą należeć leki stosowane w leczeniu alergii (leki przeciwhistaminowe), leki stosowane w leczeniu gorączki (leki przeciwgorączkowe) i leki stosowane w stanach zapalnych (kortykosteroidy); • Jeśli reakcja związana z infuzją ma ciężki przebieg, lekarz natychmiast przerwie infuzję i rozpocznie odpowiednie leczenie. – Jeśli reakcje związane z infuzją są ciężkie i (lub) jeśli lek przestaje działać, lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu wykrycia przeciwciał, które mogą wpływać na skuteczność leczenia; • Zazwyczaj pacjent nadal może otrzymywać Lamzede, nawet jeśli wystąpi u niego reakcja związana z infuzją. <p>Przeciwciała mogą odgrywać rolę w reakcjach nadwrażliwości i reakcjach związanych z infuzją, obserwowanych podczas stosowania leku Lamzede. Chociaż w trakcie rozwoju klinicznego 24% pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciwko leкови Lamzede, nie stwierdzono wyraźnego związku między mianem przeciwciał a zmniejszeniem skuteczności lub wystąpieniem reakcji nadwrażliwości.</p>

Źródło: ChPL Lamzede (data aktualizacji:22.02.2023 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W marcu 2022 roku Lamzede był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1) i uzyskał zarówno negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (BIP Agencji: 34/2019). W uzasadnieniu stanowiska RP jak i rekomendacji Prezesa Agencji wskazano, że do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r. W poprzedniej ocenie Agencji przedstawiono wyniki dla badań rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 obejmujące okres odpowiednio 12-18 miesięcy oraz 24-36 miesięcy, w ramach niniejszej analizy klinicznej (szczegóły: rozdz. 9) przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 10 oraz 12 lat. Należy przy tym zaznaczyć, że zaktualizowane dane dla badań rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 są raportowane w rejestrze EU Clinical Trials Register i nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym, ponadto są danymi surowymi, bez analizy statystycznej. Dodatkowo, odnaleziono wyniki wówczas nieopublikowanego badania rhLAMAN-08 (Guffon 2023).

Ponadto, w uzasadnieniu Prezes Agencji, zwrócił uwagę na brak badań dotyczących ocenianej interwencji, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na potwierdzenie wnioskowania. Warto zauważyć, że obecnie wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej zbierane są w ramach rejestru SPARKLE nie zostały jednak opublikowane (opublikowany został wyłącznie protokół badania). Należy przy tym zaznaczyć, że dla produktu leczniczego Lamzede podtrzymano decyzję o dopuszczeniu do obrotu w dniu 13.01.2023 r., należy przy tym zaznaczyć, że w udostępnionej dokumentacji rejestracyjnej (w tym ChPL) nie opublikowano najnowszych danych na które powołuje się EMA w dokumencie opisującym podjęte kroki proceduralne i informacje naukowe po wydaniu pozwolenia², w tym oceny PSUSA/00010677/202009 przeprowadzonej na podstawie wyników badania LAMAN-07, SPARKLE i Programu wsparcia włoskiego pacjenta (PSP).

Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Lamzede

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
Technologia oceniania	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2022 z dnia 7 marca 2022 r.³</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761; Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754; Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>„Dowody kliniczne wskazują na umiarkowaną skuteczność terapii substytucyjnej w zakresie ocenianych punktów końcowych, z nieco wyższą efektywnością w młodszej subpopulacji. Ultra-rzadki charakter choroby powoduje, że przeprowadzenie odpowiednich badań wysokiej jakości jest trudne, niemniej do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań, wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r.”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Rekomendacja</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, EAN 08025153000761; Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 5, fiol. proszku, EAN 08025153000754;

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/lamzede-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (data dostępu: 28.09.2023 r.)

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/233/SRP/U_10_55_s_17_Lamzede_welmanaza%20alfa_w_ref_zacz_REOPTR.pdf (data dostępu: 28.09.2023 r.)

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
nr 19/2022 z dnia 7 marca 2022 r. ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Lamzede (welmanaza alfa) proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 10, fiol. proszku, EAN 08025153000747; <p>w programie lekowym „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>„Dowody na efektywność kliniczną pochodzą z dwóch badań klinicznych: rhLAMAN-05 oraz rhLAMAN-10. Na podstawie badania rhLAMAN-05 uzyskano istotny spadek stężenia oligosacharydów w osoczu, zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i względnych. Po 52 tygodniach w populacji ogólnej (względna [%] różnica MD [95% CI] = -70,47 [-78,35; -59,72], bezwzględna [μmol/l] różnica MD [95% CI] = -3,50 [-4,37; -2,62]) oraz w populacji w wieku <18 lat i ≥18 lat (kolejno WMD [95% CI] = -4,4 [-6,22; -2,58], WMD [95% CI] = -2,7 [-4,00; -1,40]). Ponadto odnotowano istotny wzrost stężenia IgG [g/l] po 52 tygodniach, względem wartości początkowej, w populacji ogólnej (MD [95% CI] = 3,47 [2,12; 4,81]) u pacjentów stosujących WA w porównaniu z PLC. W zakresie analizowanych punktów końcowych korzystniejsze wyniki obserwowano w subpopulacji pediatrycznej. W fazie przedłużonej badania zaobserwowano utrzymywanie się efektywności w zakresie wpływu na poziom oligosacharydów w osoczu. Niemniej wyniki te dotyczą drugorzędowych punktów końcowych. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Lamzede (welmanaza alfa) (...). Niemniej należy mieć na względzie, że w analizie wpływu na budżet głównym ograniczeniem jest przyjęta wielkość populacji, ponieważ uwzględniono dane z pojedynczego ośrodka klinicznego, tym samym ich ekstrapolacja na populację kraju stanowi duże ograniczenie. Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne. Rekomendacja negatywna (NICE 2018) zwraca uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym oraz na wysokie koszty terapii lekiem Lamzede. Rekomendacja pozytywna (GBA 2018) i pozytywna warunkowa (HAS 2018) zwracają uwagę na umiarkowaną korzyść kliniczną, umiarkowaną korzyść kliniczną w pozaneurologicznych objawach łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy i niewielką kliniczną wartość dodaną w zakresie stabilizacji choroby a także na wątpliwości dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa Lamzede podawanego w cotygodniowym wlewie dożylnym. Wzięto pod uwagę także fakt, że do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r. Mając na uwadze powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za niezasadne objęcie refundacją Lamzede (welmanaza alfa) w programie lekowym „Leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1)”, w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie.”</p>

⁴https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/233/REK/2022%2003%2007%20BP%20RP%20nr%2019_2022%20Lamzede%20publkacja%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 28.09.2023 r.)

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano dwie opinie od ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> wyłącznie leczenie objawowe – 100% transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych – 0% (HSCT jest obecnie zalecane w przypadku nowych przypadków alfa mannozydozy tj. we wczesnym etapie choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie wspomagające wynikające z poszczególnych objawów jakie prezentuje pacjent zabiegi przeszczepiania szpiku kostnego
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Mannozydoza alfa jest lizosomalną chorobą spichrzeniową o postępującym (choć zwykle powolnym) przebiegu klinicznym. Obraz kliniczny jest heterogeny – zwykle wyróżnia się trzy postaci od łagodnej (ujawniającej się u nastolatków) poprzez umiarkowaną (najczęstszą, z powikłaniami od drugiej dekady życia) do ciężkiej z objawami neurologicznymi (prowadzącej do wczesnego zgonu). Do tej pory nie było znane leczenie inne poza objawowym. W przypadku ustalenia rozpoznania we wczesnym etapie choroby, rozważa się transplantację hematopoetycznych komórek macierzystych. Obecnie welmanaza alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy, która została zarejestrowana jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z postacią łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozy. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność terapii welmanazą alfa; w szczególności obserwowano zahamowanie lub znaczne spowolnienie progresji choroby, poprawę wydolności funkcjonalnej (w tym funkcji motorycznych i parametrów oddychania).</p>	<p>Proponowana terapia jest jedyną która w sposób związany z patogenezą wpływa na przebieg choroby, należy jednak uwzględnić, że redukuje objawy pozaneurologiczne co wiąże się ze sposobem penetracji leku. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia preparatem Lamzede w chwili zakończenia badania nie otrzymali możliwości dalszego bezpłatnego kontynuowania terapii w ramach istniejących w Polsce systemów refundacji leku. Z tego co wiem nie zaproponowano im także nawet przejściowego leczenia charytatywnego. Obecnie wobec nich stosowane jest leczenie wyłącznie objawowe wspomagane rehabilitacją oraz metodami edukacyjnymi. Nie ma jednoznacznej przewagi czy alternatywy w postaci przeszczepiania szpiku w tej grupie pacjentów, doniesienia są zróżnicowane, także obiecujące, nie ma jednak danych na jednoznaczną przewagę tej metody terapii. A możliwe powikłania sprawiają że terapia tego typu rozważana jest z dużą ostrożnością.</p>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<p>Nie identyfikuję takowych. Natomiast problemy wywołuje odstawienie leczenia enzymatycznego, do czego doszło u co najmniej pięciorga pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię welmanazą alfa w ramach badania klinicznego, a które się zakończyło i pacjenci pozostali bez leczenia.</p>	<p>W przypadku łagodnej oraz umiarkowanej postaci choroby leczenie enzymatyczne (Lamzede) jest jedyną dotąd dostępną terapią która wg danych po próbach klinicznych łagodzi obserwowane w chorobie objawy, przyczyniając się prawdopodobnie do dłuższego utrzymywania pacjentów w kondycji ruchowej, zmniejszając także liczbę powikłań infekcyjnych oraz łagodząc ich przebieg. Niestety zobiektywizowane obiektywne kryteria poprawy bądź braku progresji mogą nie w pełni odzwierciedlać działanie preparatu.</p>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<p>Nie identyfikuję takowych.</p>	<p>Trudne do oceny obiektywne kryteria potwierdzające działanie leku u danego pacjenta. Na pewno takim kryterium może być brak progresji choroby, złagodzenie objawów (np. zmniejszenie częstości oraz łagodniejszy przebieg infekcji itd.)</p>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj.	<p>Najpilniejszą subpopulacją pacjentów są aktualnie ci pacjenci, którzy otrzymywali substytucyjną terapię enzymatyczną wcześniej (w ramach badania klinicznego), ponieważ odstawienie u nich tej terapii powoduje gwałtowny nawrót objawów klinicznych</p>	<p>W prowadzonym badaniu klinicznym uczestniczyło kilkoro tylko pacjentów, nie mam danych odnośnie ilości rozpoznanych przypadków w Polsce.</p>

Pytanie	dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>choroby; w stopniu nawet większym niż jeszcze przed włączeniem leczenia enzymatycznego. Taka sytuacja jest znana, związana ze specyfiką ERT, i była już opisywana w przypadku innych lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Co więcej u pacjentów z alfa mannozydozą, którzy uprzednio nie prezentowali objawów neurologicznych, obecnie nagłe przerwanie leczenia enzymatycznego, powoduje pojawienie się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (przynajmniej u niektórych z nich), co z kolei znacznie pogarsza im rokowanie.</i>	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z rozpoznaniem alfa mannozydozy, która przebiega z nasilonymi objawami neurologicznymi.</i>	<i>Pacjenci z najcięższą postacią choroby, pacjenci u których niepożądane objawy uboczne uniemożliwiają terapię.</i>
Inne uwagi	<i>Zgodnie z opublikowanymi ostatnio doniesieniami jw, zapalenie płuc i sepsa są najczęstszą (aż w blisko połowie przypadków); przyczyną zgonów u nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem alfa-mannozydozy. Natomiast co piąty pacjent z tą chorobą umiera z powodu choroby nowotworowej (białaczki lub raka piersi). Dlatego tak ważne jest, aby ta mała (w skali kraju) grupa chorych z alfa mannozydozą miała refundowane leczenie, które wg obecnej wiedzy medycznej jest postępowaniem z wyboru w przypadku tej choroby. Wydaje się zasadne uruchomienie programu lekowego dedykowanego ERT w tej jednostce chorobowej, podobnie jak dobrze funkcjonują aktualne programy lekowe dotyczące innych lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Do czasu wdrożenia przedmiotowego programu lekowego, w mojej opinii powinna być możliwość leczenia welmanazą alfa w ramach indywidualnego importu docelowego łącznie z refundacją np. ze środków funduszu medycznego.</i>	<i>Jak napisałam powyżej w próbach klinicznych z zastosowaniem preparatu Lamzede uczestniczyło kilku pacjentów, badanie prowadzone w CZD pod kierunkiem prof. Tylki Szymańskiej. Po zakończeniu prób klinicznych nie znaleziono formy refundacyjnej dla ewentualnej kontynuacji terapii. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa stosowana terapia przynosi obiecujące efekty. Przebieg klinicznych choroby charakteryzuje się m in opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego, zaburzeniami słuchu, nawracającymi infekcjami często o ciężkim przebiegu, pogłębiającymi się z czasem nieprawidłowościami budowy układu kostnego i twarzy (pogrubienie rysów), wiele z powyższych objawów łagodzi stosowanie terapii enzymatycznej.</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), <http://www.nice.org.uk/guidance>,
- National Institute for Health and Care Excellence – <https://www.nice.org.uk/>;
- National Organization for Rare Disorders – [https://rarediseases.org](https://rarediseases.org;);
- Guidelines International Network – <http://www.g-i-n.net/>;
- National Health and Medical Research Council – <https://nhmrc.gov.au/>;
- Agency for Health Research and Quality – <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>;
- Australia – NHMRC (National Health and Medical Research Council), <http://www.nhmrc.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/>,
- Szkocja – SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network), <http://www.sign.ac.uk/>,
- wyszukiwarka internetowa Google – www.google.pl.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.09.2023 r. W wyniku wyszukiwania **nie odnaleziono** wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia alfa-mannozydozy.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lamzede we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść miążdżyca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12 września 2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Lamzede” i „velmanase alfa”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (SMC 2022, HAS 2022, GBA 2018) oraz 1 negatywną rekomendację NICE 2022. W rekomendacji pozytywnej SMC 2022 odnoszą się do zgody na przepisywanie welmanazy alfa w ramach szlaku ultrasierociego. W rekomendacji pozytywnej HAS 2022 i GBA 2018 zwraca się uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. W rekomendacji negatywnej NICE 2022 zwraca się uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokie koszty terapii lekiem Lamzede. Ze względu na negatywną rekomendację NICE 2018 walijska organizacja AWMSG w 2018 r. odmówiła przeprowadzenia oceny leku Lamzede. Ponadto w wyniku wyszukiwania odnaleziono protokół ZIN 2018 dotyczący zarządzania lekami sierocymi w którym zaznaczono, że włączanie leków sierocych do refundacji wiąże się z wysokimi kosztami lub niekorzystną efektywnością kosztową.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej welmanaza alfa w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022 (Szkocja)	Enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą	Rekomendacja pozytywna Od 4.04.2023, welmanaza alfa może być przepisana w ramach ścieżki dotyczącej chorób ultraradkich. W międzyczasie, dalsze dane dotyczące skuteczności będą zbierane. Po 3 latach firma dostarczy zaktualizowany wniosek do ponownej oceny, aby umożliwić podjęcie decyzji w sprawie jego rutynowego stosowania w NHSScotland.
HAS 2022 (Francja)		Rekomendacja pozytywna Komitet uważa, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku Lamzede (welmanaza alfa) we wskazaniu enzymatycznej terapii zastępczej objawów nieneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą są znaczące. W związku z tym, Komitet wydaje pozytywną opinię po raz kolejny (ostatnia ocena w 2018 r.) w sprawie utrzymania wpisu w szpitalnym wykazie produktów leczniczych refundowanych dopuszczonych do obrotu.
NICE 2022 (aktualizacja 2018) (Anglia)		Rekomendacja negatywna Z uwagi na brak wystarczających dowodów skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokich kosztów terapii NICE nie rekomenduje stosowania welmanazy alfa (Lamzede) w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
GBA 2018 (Niemcy)		<p>Rekomendacja pozytywna Komitet G-BA wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów pozaneurologicznych w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Zaznaczono, iż istnieje niewymierna dodatkowa korzyść ze stosowania welmanazy alfa w leczeniu objawów nieneurologicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.</p>
AWMSG 2018 (Walia)		<p>AWMSG nie przeprowadzi oceny welmanazy alfa (Lamzede) we wnioskowanym wskazaniu, z uwagi na ocenę przeprowadzaną przez NICE (2018).</p>
ZIN 2018 (Holandia)		<p>Protokół dotyczący zarządzania lekami sierocymi w Holandii Lamzede (welmanaza alfa) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE jako lek sierocy do leczenia objawów nieneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Wczesne wyniki leczenia wykazują pozytywną odpowiedź biochemiczną (redukcja oligosacharydów w surowicy), ale zmienne efekty kliniczne. Instytut zaznaczył, iż ważne jest odpowiedzialne włączanie leków sierocych do pakietu podstawowego, wiąże się to jednak z wysokimi kosztami lub niekorzystną efektywnością kosztową.</p>

8. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 7. Alfa mannozydoza

Komparator	Uzasadnienie
<p><u>Leczenie alfa-mannozydozy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie objawowe 	<p>Uwzględniając obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 roku, obecnie w Polsce nie ma refundowanej terapii skierowanej do pacjentów z alfa-mannozydozą.</p> <p>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako alternatywne technologie wskazała leczenie objawowe oraz HSCT (tyko zalecane w nowych przypadkach alfa mannozydozy tj. we wczesnym etapie choroby).</p> <p>Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako alternatywne technologie również wskazała leczenie wspomagające (objawowe) wynikające z poszczególnych objawów jakie prezentuje pacjent.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest leczenie objawowe, z uwagi na to, że zlecenie dotyczy pacjentów kontynuujących leczenie.</p>

Skróty: HSCT – transplantacja komórek krwiotwórczych, inaczej hematopoetycznych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 12 i 13 września 2023 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z alfa-mannozydozą kontynuujący leczenie, w którym odnieśli korzyść. Komentarz: ze względu na ograniczoną dostępność badań dotyczących pacjentów chorujących na alfa-mannozydozę (choroba ultraradka), oprócz badań dotyczących kontynuacji leczenia do analizy włączono również badania dotyczące pacjentów rozpoczynających terapię.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Lamzede (velmanase alfa)	Interwencja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Komparator	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanego wskazania.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: • przeglądy systematyczne/metaanalizy Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA. W przypadku nieodnalezienia badań RCT włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Względem poprzedniego opracowania Agencji dot. leku Lamzede nr OT.4331.56.2019 odnaleziono nową publikację dot. badania rhLAMAN-08 (Guffon 2023) i zaktualizowano wyniki badań długoterminowych rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09. Dane dla badań rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 pochodzą ze strony (clinicaltrialsregister.eu) i są danymi surowymi, bez analizy statystycznej.

Do niniejszego przeglądu włączono 5 badań pierwotnych dotyczących zastosowania welmanazy alfa w leczeniu chorych z alfa mannozydozą:

1 badanie RCT:

- rhLAMAN-05 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo VA (n=15) w porównaniu do placebo (n=10), obejmujące 25 pacjentów w wieku 5-35 lat ze zdiagnozowaną alfa mannozydozą.

4 badania jednoramienne:

- rhLAMAN-07 – wieloośrodkowe, otwarte badanie, oceniające długofalową skuteczność i bezpieczeństwo VA, obejmujące 13 pacjentów przyjmujących VA, u których zdiagnozowano alfa mannozydozę, uczestniczących poprzednio w badaniach rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, rhLAMAN-08 oraz nie uczestniczących w innych poprzednich badaniach.
- rhLAMAN-08 (Guffon 2023) – wieloośrodkowe otwarte badanie II fazy, obejmujące 5 pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 6 lat, badające bezpieczeństwo i skuteczność VA.
- rhLAMAN-09 – wieloośrodkowe, otwarte badanie, oceniające długofalową skuteczność i bezpieczeństwo VA, obejmujące 8 pacjentów przyjmujących VA ze zdiagnozowaną alfa mannozydożą, uczestniczących poprzednio w badaniach rhLAMAN-04, rhLAMAN-05.
- rhLAMAN-10 – jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VA ze zdiagnozowaną alfa mannozydożą, obejmujące 33 pacjentów przyjmujących VA, uczestniczących poprzednio w badaniach rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05.

Dodatkowo, w Kluczowych informacjach i wnioskach odniesiono się do wyników analizy post-hoc z badań rhLAMAN-05 jak i rhLAMAN-10 – publikacji Harmatz 2018.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
rhLAMAN-05 (Borgwardt 2018 A, Harmatz 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Zymenex/ Chiesi Farmaceutici S.p.A	Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Populacja: pacjenci w wieku 5-35 lat z alfa mannozydożą Interwencja: VA w dawce 1 mg/kg m.c. Czas obserwacji: 52 tygodnie	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> 5-35 lat potwierdzona diagnoza alfa-mannozydozy (<10% aktywności enzymatycznej w leukocytach) zdolność do współpracy w celu przeprowadzenia badań wstępnych Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> brak potwierdzonej alfa-mannozydozy obecność nieprawidłowości chromosomalnej i zespołów innych niż alfa mannozydoza niemożność chodzenia bez wspomaganie (możliwe używania kul i wózka jako wspomaganie i w pokonaniu dłuższych dystansów) historia przeszczepu szpiku zaburzenia psychiatryczne, aktywne albo w remisji poziom IgE>800 IU/ml Liczba pacjentów: dla VA n=15, dla placebo n=10	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> stężenie oligosacharydów w osoczu, 3MSCT Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> 6MWT FVC PP, wyrażony jako % wartości należnej (FVC%) FVC, FEV1 test BOT-2 test Leiter-R stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym ocena słuchu w badaniach audiometrycznych, oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze CHAQ i EQ-5D-5L ocena profilu bezpieczeństwa.
rhLAMAN-07* (clinicaltrialsregister.eu) <u>Źródło finansowania:</u> Zymenex/ Chiesi Farmaceutici S.p.A	Typ badania: wieloośrodkowe, otwarte, badanie Populacja: pacjenci ze zdiagnozowaną alfa mannozydożą. Interwencja: VA w infuzjach dożylnych w dawce 1 mg/kg m.c. co tydzień	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po skończeniu badania rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, rhLAMAN-08 i nie uczestniczący w poprzednich badaniach ze zdiagnozowaną alfa mannozydożą. możliwość wyrażenia zgody przez pacjenta a bo opiekuna na udział w badaniach Kryteria wyłączenia:	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ocena profilu bezpieczeństwa Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> stężenie oligosacharydów w osoczu 3MSCT 6MWT

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Czas obserwacji: 8 lat	<ul style="list-style-type: none"> obecność znanej, klinicznie istotnej choroby krążenia, wątroby, systemu oddechowego lub moczowego inne choroby lub powody, które w ocenie przeprowadzającego badania mogą wykluczyć pacjenta z badania ciąża psychoza – również choroba w remisji planowane operacje, które w opinii przeprowadzającego badania mogłyby stanowić powód do wykluczenia całkowite stężenie IgE>800 IU/ml alergia na VA a bo substancje pomocnicze (fosforan sodu, glicyna, mannitol) Liczba pacjentów: n=13	<ul style="list-style-type: none"> FVC PP, wyrażony jako % wartości należnej (FVC%) FVC, FEV1 test BOT-2 test Leiter-R stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, ocena słuchu w badaniach audiometrycznych oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze CHAQ i EQ-5D-5L obecność IgG i ADA
rhLAMAN-09** (clinicaltrialsregister.eu) <u>Źródło finansowania:</u> Zymenex/ Chiesi Farmaceutici S.p.A	Typ badania: wieloośrodkowe, otwarte badanie jednoramienne Populacja: pacjenci ze zdiagnozowaną alfa mannozydozą. Interwencja: VA w infuzjach dożylnych w dawce 1 mg/kg m.c. co tydzień Czas obserwacji: 10 lat	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po skończeniu badania rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05 możliwość wyrażenia zgody przez pacjenta a bo opiekuna na udział w badaniach Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> obecność znanej, klinicznie istotnej choroby krążenia, wątroby, systemu oddechowego lub moczowego inne choroby lub powody, które w ocenie przeprowadzającego badania mogą wykluczyć pacjenta z badania ciąża psychoza – również choroba w remisji planowane operacje, które w opinii przeprowadzającego badania mogłyby stanowić powód do wykluczenia Liczba pacjentów: n=8	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ocena profilu bezpieczeństwa obecność IgG i ADA Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> stężenie oligosacharydów w osoczu 3MSCT 6MWT FVC PP, wyrażony jako % wartości należnej (FVC%) FVC, FEV1 test BOT-2 test Leiter-R stężenia oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, ocena słuchu w badaniach audiometrycznych oceny jakości życia w oparciu o kwestionariusze CHAQ i EQ-5D-5L
rhLAMAN-10 (Lund 2018, Borgwardt 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Zymenex/ Chiesi Farmaceutici S.p.A	Typ badania: jednoośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy III Populacja: pacjenci przyjmujący wcześniej welmanazę alfa we wskazaniu alfa-mannozydoza Interwencja: VA podawana dożylnie raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c Czas obserwacji: do 48 miesięcy	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach o akronimie rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 lub rhLAMAN-05, ciągłe przyjmowanie cotygodniowych podań welmanazy alfa, pisemna zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu oraz przestrzeganie protokołu badania. Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> przeszczep szpiku kostnego, klinicznie istotne schorzenia sercowo-naczyniowe, schorzenia nerek, wątroby, płuc lub inne poważne schorzenia współistniejące, które w opinii lekarza mogły spowodować wykluczenie z badania, ciąża lub karmienie piersią, udział w innym badaniu eksperymentalnym, w tym w badaniu 	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> stężenia oligosacharydów w osoczu, 3MSCT Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> 6MWT, ocena funkcji płuc: FVC PP, FVC, FEV1 i PEF, BOT-2, Leiter-R stężenie oligosacharydów i biomarkerów neurodegeneracji w płynie mózgowo-rdzeniowym, ocena słuchu prowadzona w badaniach audiometrycznych, CHAQ

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		o akronimie rhLAMAN-07 lub rhLAMAN-09, <ul style="list-style-type: none"> przerwanie leczenia VA przez dwa kolejne tygodnie w okresie poprzedzającego miesiąca. Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> n=33 przez okres 12 miesięcy, z czego n=9 do 48 miesięcy okresu obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-5L, farmakokinetyka, ocena profilu bezpieczeństwa.
rhLAMAN-08 (Guffon 2023)	Typ badania: wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy Populacja: pacjenci w wieku poniżej 6 lat z alfa-mannozydozą (AM) Interwencja: welmanaza alfa (VA) w dawce 1 mg/kg m.c., w odstępach cotygodniowych przez Czas obserwacji: 109 tygodni dla 4 pacjentów i 170 miesięcy dla jednego pacjenta.	Uczestnikami badania były dzieci i młodzież obu płci w wieku poniżej 6 lat, spełniający kryteria rozpoznania alfa-mannozydozy (<10% aktywności enzymatycznej w leukocytach lub fibroblastach) Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≤ 6 lat potwierdzona diagnoza alfa-mannozydozy (<10% aktywności enzymatycznej w leukocytach lub fibroblastach). Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> brak potwierdzonej alfa-mannozydozy obecność nieprawidłowości chromosomalnej wpływającej na rozwój psychomotoryczny innej niż AM; obecność innych chorób dyskwalifikujących z badania uczestnictwo w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 3 miesięcy Liczba pacjentów n=5 pacjentów (3 płci męskiej) 1 pacjent po skończonym badaniu został przeniesiony do badania rhLAMAN-07	Pierwszorzędowe punkty końcowe: Ocena bezpieczeństwa i tolerancji VA pod kątem zdarzeń niepożądanych <ul style="list-style-type: none"> reakcje związane z podaniem leku zmiany parametrów życiowych powstawanie przeciwciał anti-VA, włącznie z przeciwciałami neutralizującymi Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> stężenie oligosacharydów w osoczu zdolności funkcjonowania wytrzymałość/funkcjonowanie fizyczne słuch profil immunologiczny jakość życia profil farmakokinetyczny VA po pierwszej dawce i w 6 miesiącu

Skróty: 3MSCT (ang. 3-minute stair climb test) – trzyminutowy test wchodzenia po schodach; 6MWT (ang. 6-minute walk test) – sześciominutowy test marszu; BOT-2 (ang. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency) – test sprawności motorycznej; CHAQ (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire) – Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka, EQ-5D-5L (ang. EuroQol five dimensions questionnaire), FVC (ang. forced vital capacity) – natężona pojemność życiowa płuc; FEV1 (ang. forced expiratory volume in 1 second) – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; VA – welmanaza alfa;

*<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000336-97/results>**<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000321-31/results>

9.2.2. Definicje wybranych punktów końcowych

Stężenie oligosacharydów w osoczu

Poziom oligosacharydów w osoczu (μmol/l) – u chorych dochodzi do gromadzenia się oligosacharydów w komórkach, co jest spowodowane upośledzeniem aktywności alfa-mannozydazy. Zmniejszenie poziomu oligosacharydów pozwala wnioskować o efektywności terapii.

Ocena wydolności funkcjonalnej – 6MWT i 3MSCT

6MWT – test polega na ocenie dystansu marszu na płaskiej, twardej powierzchni w swobodnym dla pacjenta tempie w czasie 6 minut. Wydłużenie przebytego przez pacjenta dystansu wskazuje na poprawę wydolności wysiłkowej.

3MSCT (stopnie/minutę) – celem testu 3MSCT jest sprawdzenie liczby schodów, które pacjent może pokonać w czasie 3 minut. Pacjent ma możliwość skorzystania z poręczy i odpoczynku podczas wykonywania testu. Zwiększenie liczby schodów pokonanych przez pacjenta oznacza korzystniejsze wyniki wydolności wysiłkowej.

Ocena funkcji płuc – FVC, FVC PP (%), FEV1, FEV1 PP (%) i PEF

W celu oceny wpływu stosowanego leczenia na funkcje płuc prowadzi się analizę parametrów **FVC**, **FEV1** oraz **PEF**. FVC to największa objętość powietrza, jaką można wydmuchać z płuc podczas maksymalnego, szybkiego wydechu, FEV1 to ilość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego

wydechu. Wartość FVC PP (%) oraz FEV1 PP (%) oznaczają procent szacowanej prawidłowej wartości FVC i FEV1. PEF określa maksymalne natężenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe podczas maksymalnie nasilonego wydechu. Wzrost wartości wymienionych powyżej parametrów oznacza poprawę funkcji płuc u pacjentów.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

Ocena jakości życia – CHAQ i EQ-5D-5L

Kwestionariusze **CHAQ** i **EQ-5D-5L** służy ocenie jakości życia. CHAQ służy do oceny stanu zdrowia dziecka. Zawiera dwa wskaźniki: dyskomfortu i niepełnosprawności. Wskaźnik niepełnosprawności składa się z 30 pytań zgrupowanych w 8 domen, w których przynajmniej jedno pytanie odnosi się wyłącznie do dzieci. Niepełnosprawność oceniana jest w dziedzinach: ubieranie, chodzenie, jedzenie, higiena, aktywność, chwytanie, zasięg i łapanie. Na każde pytanie są cztery warianty odpowiedzi punktowane od 0 do 3, gdzie 0 oznacza wykonanie czynności bez problemu, 3 – niezdolność do wykonania czynności. Wskaźnik jest wyliczany jako średnia z 8 najwyższych ocen z każdej kategorii. Dyskomfort ocenia się na podstawie nasilenia bólu, mierzonego na 100-milimetrowej skali VAS. EQ-5D-5L obejmuje ocenę 5 domen: zdolności poruszania się, sprawności w dbaniu o siebie, codzienną aktywność, odczuwanie bólu/ dyskomfortu i odczuwanie lęku/ depresji. Wynik w każdej z domen określa się jako: brak problemów, pewne problemy, duże/bardzo nasilone problemy. Wyższy wynik uzyskany przez pacjenta oznacza poprawę.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

Ocena koordynacji motorycznej

BOT-2 – test Bruininks-Oseretsky (Test of Motor Proficiency) – w trakcie testu, w czterech domenach ocenia się małą motorykę oraz dużą motorykę. Wyniki uzyskane w poszczególnych podtestach są sumowane i podawane jako wynik dla poszczególnych domen. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji motorycznych.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

Ocena funkcji poznawczych

Leiter-R – niewerbalny test inteligencji, używany w przypadku utrudnionego lub niemożliwego kontaktu werbalnego. Test dzieli się na dwie główne części: ocena uwagi i pamięci (ang. *attention and memory*) służąca oszacowaniu całkowitego ilorazu inteligencji oraz ocena wizualizacji i rozumowania (ang. *visualisation and reasoning*) służąca oszacowaniu całkowitej inteligencji. Badany ma odtworzyć, przy pomocy klocków, układ określony przez informacje zawarte we wzorze narysowanym na pasku kartonu. Wyższy wynik testu skorygowanego względem wieku oznacza poprawę funkcji poznawczych.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

Zmiana stężenia IgG

Oznaczenie poziomu IgG w surowicy pacjentów z alfa-mannozydozą ma na celu ocenę niedoborów odporności i jest uznanym zastępczym punktem końcowym w chorobach przebiegających z niedoborem przeciwciał.

Źródło: AWA Lamzede OT.4331.56.2019

Zestawienie wartości MCID oznaczających zmianę istotną klinicznie (z ang. Minimal Clinically Important Difference) dla punktów końcowych analizowanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Różnice wyników testów uznawane za klinicznie istotne*

Oceniany parametr	Uznane wartości MCID**
oligosacharydy w osoczu	spadek o ≥ 4 $\mu\text{mol/l}$
3MSCT	wzrost o ≥ 7 kroków/min
6MWT	wzrost o ≥ 30 m
FVC%	wzrost o $\geq 10\%$
CHAQ DI	spadek o $\geq 0,130$
CHAQ Pain VAS	spadek o $\geq 0,246$

*źródło: Hennermann 2020: na podstawie chorób zastępczych – 3MSCT z badań klinicznych MPS IVA; 6MWT i FVC% z choroby Pompego; CHAQ-DI and CHAQ-Pain VAS z młodzieńczego zapalenia stawów

**MCID – minimalna różnica istotna klinicznie (ang. *minimal clinically important difference*)

9.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie RCT – VA vs placebo

rhLAMAN-05

Celem badania było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania VA w alfa-mannozydozie. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie, przy czym VA był podawany w formie infuzji raz na tydzień w dawce 1 mg/kg m.c. Badanie rhLAMAN-05 trwało 12 miesięcy, po którym czasie pacjenci przyjmujący VA mogli przejść do fazy przedłużonej rhLAMAN-09, natomiast pacjenci przyjmujący placebo do rhLAMAN-07.

Analiza skuteczności

Wyniki analizy skuteczności rhLAMAN-05 zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Tabela 11. Zmiana wartości punktów końcowych w badaniu rhLAMAN-05 (VA vs. placebo).

Punkt końcowy		VA (n=15) średnia (95% CI)	placebo (n=10) średnia (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
stężenie oligosacharydów w osoczu	względna zmiana (%)	-77,6 (-81,6; -72,8)	-24,1 (-40,3; -3,6)	-70,47 (-78,35; -59,72)	<0,001
	bezwzględna zmiana (μmol/l)	-5,11 (-5,66; -4,56) (istotna klinicznie)	-1,61 (-2,28; -0,94) (nieistotna klinicznie)	-3,50 (-4,37; -2,62)	<0,001
	<18 lat – bezwzględna zmiana (μmol/l)	-5,2 ± 1,5 n=7 (istotna klinicznie)	-0,8 ± 1,7 n=5 (nieistotna klinicznie)	-4,4 (-6,22; -2,58)	p<0,05
	≥18 lat – bezwzględna zmiana (μmol/l)	-5,1 ± 1,0 n=8 (istotna klinicznie)	-2,4 ± 1,4 n=5 (nieistotna klinicznie)	-2,7 (-4,00; -1,40)	p<0,05
3MSCT	względna zmiana (%)	-1,1 (-9,0; 7,6)	4,0 (-13,4; 6,5)	3,01 (-9,86; 17,72)	0,648
	bezwzględna zmiana (stopnie/min)	0,46 (-3,58; 4,50) (nieistotna klinicznie)	-2,16 (7,12; 2,80) (nieistotna klinicznie)	2,62 (-3,81; 9,05)	0,406
	<18 lat – bezwzględna zmiana (stopnie/min)	3,5 ± 10,0 n=7 (nieistotna klinicznie)	-2,3 ± 5,4 n=5 (nieistotna klinicznie)	5,8 (-3,92; 15,52)	>0,05
	≥18 lat – bezwzględna zmiana (stopnie/min)	-1,9 ± 6,7 n=8 (nieistotna klinicznie)	-2,5 ± 6,2 n=5 (nieistotna klinicznie)	0,6 (-6,69; 7,89)	>0,05
6MWT	względna zmiana (%)	0,6 (-4,74; 6,32)	-1,2 (7,63; 5,68)	1,9 (-6,6; 11,1)	0,66
	<18 lat – względna zmiana	2,0 ± 7,8 N=7 (nieistotna klinicznie)	1,2 ± 9,4 N=5 (nieistotna klinicznie)	0,8 (-8,93; 10,53)	>0,05
	≥18 lat – względna zmiana	0,4 ± 11,7 n=8 (nieistotna klinicznie)	-2,8 ± 12,8 N=5 (nieistotna klinicznie)	3,2 (-10,33; 16,73)	>0,05
	bezwzględna zmiana (m)	3,7 (-20,3; 27,8) (nieistotna klinicznie)	-3,6 (-33,1; 25,9) (nieistotna klinicznie)	7,35 (-30,76; 45,46)	0,692
	<18 lat – bezwzględna zmiana	12,3 ± 43,2 n=7 (nieistotna klinicznie)	3,6 ± 43,0 N=5 (nieistotna klinicznie)	8,7 (-40,79; 58,19)	>0,05
	≥18 lat – bezwzględna zmiana	-2,5 ± 50,4 n=8 (nieistotna klinicznie)	-12,8 ± 41,6 N=5 (nieistotna klinicznie)	10,3 (-42,65; 63,25)	>0,05
FVC PP (%)	względna zmiana (%)	10,1 (1,32; 19,7)	1,6 (-9,5; 14,0)	5,91 (-4,78; 16,60)	0,278

Punkt końcowy		VA (n=15) średnia (95% CI)	placebo (n=10) średnia (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
	<18 lat – względna zmiana	14,2 ± 8,7 N=6	8,0 ± 4,2 N=4	6,2 (-3,09; 15,49)	>0,05
	≥18 lat – względna zmiana	2,2 ± 7,2 N=6	-2,8 ± 15,5 N=5	5 (-8,82; 18,82)	>0,05
	bezwzględna zmiana (procent wartości należnej %)	8,2 (1,8; 14,6) (nieistotna klinicznie)	2,3 (-6,2; 10,8) (nieistotna klinicznie)	8,40 (-6,06; 25,08)	0,269
	<18 lat – bezwzględna zmiana	20,5 ± 11,2 N=6 (istotna klinicznie)	9,5 ± 5,6 N=4 (nieistotna klinicznie)	11,00 (-1,01; 23,01)	>0,05
	≥18 lat – bezwzględna zmiana	2,3 ± 7,5 N=6 (nieistotna klinicznie)	-4,1 ± 18,7 N=5 (nieistotna klinicznie)	6,4 (-9,82; 22,62)	>0,05
stężenie IgG	bezwzględna zmiana (g/l)	3,59 (2,75; 4,43)	0,12 (-0,91; 1,16)	3,47 (2,12; 4,81)	<0,0001
FVC	bezwzględna zmiana (l)	0,40 ± 0,41 n=12	0,11 ± 0,5 n=9	0,27 (-0,14; 0,68)	0,202
FEV1	bezwzględna zmiana (l)	0,32 ± 0,34 n=12	0,2 ± 0,12 n=9	0,06 (-0,18; 0,31)	0,608
FEV1%	bezwzględna zmiana (%)	6,50 ± 8,66 n=12	4,44 ± 4,69 n=9	1,77 (-5,20; 8,74)	0,618
PEF	bezwzględna zmiana (l/s)	1,00 ± 0,9 n=12	0,68 ± 0,87 n=9	0,09 (-0,73; 0,90)	0,837
BOT-2	względna zmiana (%)	6,4 ± 13,38	-0,33 ± 9,59	4,54 (-4,86; 13,94)	0,344
	bezwzględna zmiana	12,2 ± 20,6	3,5 ± 14,2	8,7 (-5,99; 23,99)	>0,05
bezwzględna zmiana testu Leiter-R (lata)	całkowita równoważność wieku w zakresie uwagi i pamięci (lata)	0,02 ± 1,41	0,11 ± 1,02	-0,18 (-1,09; 0,73)	0,681
	całkowita równoważność wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania	0,17 ± 0,71	0,16 ± 0,65	-0,04 (-0,57; 0,48)	0,864
bezwzględna zmiana stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym	oligosacharydów (μmol/l)	-0,4 ± 1,2	-0,5 ± 0,9	0,06 (-0,82; 0,93)	0,897
	białka tau (ng/l)	-61 ± 117,5	-60,1 ± 70,2	32,48 (-39,01; 103,96)	0,356
	białka neurofilamentu (NFLp) (ng/l)	-15,3 ± 87,2	-112 ± 598	-35,09 (-188,3; 118,09)	0,639
	kwaśne białko włóknienkowe (GFAP) (ng/l)	107,3 ± 187,6	141 ± 231,9	-46,85 (-218,1; 124,38)	0,575
przewodnictwo powietrzne lewego ucha	bezwzględna zmiana wartości w zakresie	0,95 ± 8,03	0,76 ± 7,83	1,44 (-4,62; 7,50)	0,626
przewodnictwa powietrzne prawego ucha	bezwzględna zmiana wartości w zakresie	1,94 ± 11,34	-1,89 ± 8,99	4,58 (-4,64; 13,81)	0,313
przewodnictwo kostne lepszego ucha	bezwzględna zmiana wartości w zakresie	2,36 ± 5,21 N=14	0,13 ± 5,89 N=10	2,87 (-1,68; 7,42)	0,217
CHAQ	wskaznik niesprawności (DI)	-0,01 ± 0,32 n=15 (nieistotna klinicznie)	0,18 ± 0,36 n=10 (istotna klinicznie)	-0,19 (-0,46; 0,08)	>0,05

Punkt końcowy		VA (n=15) średnia (95% CI)	placebo (n=10) średnia (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
	ocena bólu w skali VAS (Pain)	0,19 ± 0,69 n=14 (nieistotna klinicznie)	0,15 ± 0,71 n=9 (nieistotna klinicznie)	0,04 (-0,54; 0,62)	>0,05
	ocena ogólna w skali VAS	0,51 ± 0,93 n=14	0,44 ± 0,62 n=10	0,07 (-0,59; 0,73)	>0,05
EQ-5D-5L	ocena w skali VAS	2,0 ± 17,95 n=14	3,7 ± 15,71 n=10	-1,7 (-15,55; 12,15)	>0,05
	wskaźnik EQ-5D-5L	0,04 ± 0,09 n=14	0,03 ± 0,16 n=8	0,01 (-0,09; 0,11)	>0,05

Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie (IS) poprawę parametrów:

- stężenie oligosacharydów w osoczu
- stężenie IgG

Zaobserwowano też nieistotną statystycznie przewagę VA nad placebo w populacji ogólnej w porównaniu z wartością początkową dla parametrów: 3MSCT, 6MWT, poprawę parametrów oceny funkcji płuc, BOT-2, test Leiter-R, stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym, oceny słuchu, CHAQ i EQ-5D-5L.

Analiza bezpieczeństwa

Wystąpiło 5 poważnych zdarzeń niepożądanych, z czego stwierdzono, że 4 nie są spowodowane leczeniem. Zaobserwowano 1 przypadek umiarkowanego zdarzenia niepożądanego po 12 miesiącach. Nie stwierdzono przypadków prowadzących do przerwania badania ani śmierci pacjenta. U 8 pacjentów (3 w grupie VA i 5 w grupie placebo) uzyskano wynik pozytywny na przeciwciała IgG antyVA przez rozpoczęciem badań, z czego 3 pacjenci z grupy VA i 2 z grupy placebo miało wynik pozytywny w czasie trwania badania. Jedynie zaburzenia ucha i błędnika wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa rhLAMAN-05.

Punkt końcowy	VA N=15; n (%)	PLC placebo N=10; n (%)	RR (95% CI)/Peto OR (95% CI)*	Wartość p
infekcje i zarażenia pasożytnicze	13 (86,7)	7 (70,0)	1,24 (0,81; 2,23)	>0,05
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 (60,0)	8 (80,0)	0,75 (0,43; 1,34)	>0,05
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 (40,0)	7 (70,0)	0,57 (0,26; 1,22)	>0,05
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 (46,7)	5 (50,0)	0,93 (0,42; 2,24)	>0,05
zaburzenia układu nerwowego	6 (40,0)	5 (50,0)	0,80 (0,34; 1,99)	>0,05
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)
zaburzenia układu immunologicznego	2 (13,3)	2 (20,0)	0,67 (0,13; 3,42)	>0,05
zaburzenia ucha i błędnika	0 (0)	3 (30,0)	0,065 (0,006; 0,730)	<0,05

Badania jednoramienne

rhLAMAN-07

Celem badania była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności podawania długookresowo dożylnie welmanazy alfa w dawce 1 mg/kg m.c. Nie odnaleziono publikacji opisujących pełne wyniki z analizą statystyczną dla badań rhLAMAN-07, stąd przedstawiono poniżej surowe dane. Data ostatecznej analizy to 20.04.2023.

Analiza skuteczności

Ostateczne wyniki dla badania rhLAMAN-07 dotyczą 13 pacjentów, przez okres obserwacji maksymalnie 10 lat, z czego wspólne wyniki dla populacji pediatrycznej i dorosłej dostępne są z okresu 8 lat po rozpoczęciu leczenia. Pod koniec okresu obserwacji, 11 z 13 pacjentów wykazało obecność ADA.

Tabela 13. Zmiana wartości punktów końcowych w badaniu rhLAMAN-07 (Dane: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000336-97/results#trialInformationSection>).

Punkt końcowy		Średnia zmiana w populacji pediatrycznej (10 lat) n=9	Średnia zmiana w populacji pediatrycznej (8 lat) n=9	Średnia zmiana w populacji dorosłych (8 lat) n=4	Średnia zmiana w całkowitej populacji (8 lat) n=13
stężenie oligosacharydów w osoczu	bezwzględna zmiana (μmol/l)	-5,267 ± 1,193 (492-516 tygodni) (istotna klinicznie)	-5,250 ± 1,909 (444-468 tygodni) (istotna klinicznie)	-4,667 ± 0,208 (444-468 tygodni) (istotna klinicznie)	-4,900 ± 1,017 (444-468 tygodni) (istotna klinicznie)
stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym	bezwzględna zmiana (μmol/l)	-	-0,875 ± 0,869 (średnio 2,2 roku)	-1,567 ± 0,115 (średnio 2,2 roku)	-1,171 ± 0,720 (średnio 2,2 roku)
3MSCT	bezwzględna zmiana (stopnie/min)	-2,54 ± 8,27 (nieistotna klinicznie)	3,78 ± 4,82 (nieistotna klinicznie)	0,07 ± 0,75 (nieistotna klinicznie)	1,92 ± 3,69 (nieistotna klinicznie)
6MWT	bezwzględna zmiana (m)	3,7 ± 36,5 (nieistotna klinicznie)	7,5 ± 25,2 (nieistotna klinicznie)	-64,3 ± 50,2 (nieistotna klinicznie)	-28,4 ± 53,0 (nieistotna klinicznie)
FVC PP	bezwzględna zmiana (procent wartości należnej %)	9,8 ± 9,4 (nieistotna klinicznie)	17,0 ± 9,8 (istotna klinicznie)	-12,8 ± 15,8 (nieistotna klinicznie)	2,1 ± 20,1 (nieistotna klinicznie)
FVC	bezwzględna zmiana (l)	1,463 ± 1,003	1,637 ± 0,993	-0,160 ± 0,522	0,738 ± 1,213
FEV1	bezwzględna zmiana (l)	0,983 ± 1,007	1,260 ± 1,051	-0,123 ± 0,531	0,568 ± 1,062
FEV1 PP	bezwzględna zmiana (procent wartości należnej %)	7,8 ± 17,6	15,2 ± 20,3	-4,1 ± 16,2	5,6 ± 19,5
PEF	bezwzględna zmiana (l/s)	1,787 ± 2,211	2,550 ± 1,886	-0,980 ± 1,957	0,785 ± 2,587
CHAQ	wskaźnik niesprawności (DI)	0,458 ± 1,048 (nieistotna klinicznie)	0,139 ± 0,446 (nieistotna klinicznie)	0,340 ± 0,187 (nieistotna klinicznie)	0,240 ± 0,325 (nieistotna klinicznie)
	ocena bólu w skali VAS (Pain)	0,190 ± 0,686	0,047 ± 0,631	0,538 ± 0,558	0,293 ± 0,597
	ocena ogólna w skali VAS	0,465 ± 0,123 (istotna klinicznie)	0,863 ± 1,065 (istotna klinicznie)	0,045 ± 0,169 (nieistotna klinicznie)	0,454 ± 0,816 (istotna klinicznie)
IgG	bezwzględna zmiana (μmol/l)	-	-	-	4,370 ± 0,042 (24-30 miesięcy) n=4

Dla dostępnych danych wspólnych dla populacji ogólnej (n=13, punkt czasowy 8 lat) zaobserwowano poprawę wyników dla większości parametrów w porównaniu do wartości początkowej: stężenie oligosacharydów w osoczu, 3MSCT, 6MWT, FVC PP, FVC, FEV1, FEV1 PP, PEF i stężenie IgG. Jednakże, istotne klinicznie były jedynie: zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu o 5,267 ± 1,193 (492-516 tygodni dla populacji pediatrycznej (n=9, t=10), natomiast dla populacji osób dorosłych (n=4, t=8 lat) jedynie zmniejszenie stężenia oligosacharydów

(4,667 $\mu\text{mol/l} \pm 0,208$). Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się poważnych działań niepożądanych u 6 z 13 pacjentów, z czego 3 razy były one skutkiem przyjmowania VA. Pod koniec badania, 11 z 13 pacjentów wykazało obecność ADA.

Analiza bezpieczeństwa

W trakcie badania rhLAMAN-07 zaobserwowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych u 6 z 13 pacjentów (4 pediatrycznych i 2 dorosłych), z czego stwierdzono wystąpienie działań ubocznych 3 razy. Nie zanotowano przypadku zgonu pacjenta. U 6 pacjentów zaobserwowano reakcje związane z infuzją (u 4 pediatrycznych i 2 dorosłych).

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa rhLAMAN-07.

Punkt końcowy	Liczba poważnych działań ubocznych/liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja pediatryczna) n=9	Liczba poważnych działań ubocznych/liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja osób dorosłych) n=4	Liczba poważnych działań ubocznych/liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja ogólna) n=8
Całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane	4/9	2/4	0/1
Uraz czaszkowo-mózgowy	0/1	0/0	0/1
Pęknięcie stopy	0/1	0/0	0/1
Senność	0/0	0/1	0/1
Obrzęk obwodowy	0/1	0/0	0/1
Próchnica zębów	0/1	0/0	0/1
Biegunka	0/0	1/1	1/1
Wymioty	1/1	0/0	1/1
Reumatyzm	0/1	0/0	0/1
Infekcje	0/1	0/0	0/1
Zapalenie krążków międzydyskowych	0/0	0/1	0/1
Ropień pooperacyjny	0/1	0/0	0/1
Nieprawidłowe działanie technologii (ang. device malfunction)	0/0	0/1	0/1
Hipokalemia	0/0	1/1	1/1

rhLAMAN-09

Celem badania jest ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności podawania długookresowo dożylnie welmanazy alfa w dawce 1 mg/kg m.c. Nie odnaleziono publikacji opisujących pełne wyniki z analizą statystyczną dla badania rhLAMAN-09. Data ostatecznej analizy to 21.04.2023.

Ostateczne dostępne wyniki rhLAMAN-09 dotyczą 13 pacjentów przez okres 12 lat, z czego wspólne wyniki dla populacji pediatrycznej i dorosłej dostępne są z okresu 10 lat po rozpoczęciu leczenia. Pod koniec badania, u 11 z 13 pacjentów wykryto ADA.

Tabela 15. Zmiana wartości punktów końcowych w badaniu rhLAMAN-09 (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000321-31/results>).

punkt końcowy		Średnia zmiana w populacji pediatrycznej (12 lat) n=9	Średnia zmiana w populacji pediatrycznej (10 lat, o ile nie zaznaczono inaczej) n=5	Średnia zmiana w populacji dorosłych (10 lat, o ile nie zaznaczono inaczej) n=3	Średnia zmiana (10 lat, o ile nie zaznaczono inaczej)
stężenie oligosacharydów w osoczu	bezwzględna zmiana (μmol/l)	-7,300 ± 0,141 (588-612 tygodni) (istotna klinicznie)	-5,354 ± 3,106 (492-516 tygodni) (istotna klinicznie)	-3,225 ± 0,035 (492-516 tygodni) (nieistotna klinicznie)	-4,644 ± 2,645 (492-516 tygodni) (istotna klinicznie)
stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym	bezwzględna zmiana (μmol/l)	-	-0,980 ± 3,549 (średnio 2,5 roku)	-0,100 ± 0,141 (średnio 2,5 roku)	-0,729 ± 2,930 (średnio 2,5 roku)
3MSCT	bezwzględna zmiana (stopnie/min)	14,67 ± 0,94 (istotna klinicznie)	0,83 ± 6,84 (nieistotna klinicznie)	-7,17 ± 7,78 (nieistotna klinicznie)	-3,17 ± 7,56 (nieistotna klinicznie)
6MWT	bezwzględna zmiana (m)	112,5 ± 27,6 (istotna klinicznie)	103,5 ± 61,5 (istotna klinicznie)	-49,5 ± 77,1 (nieistotna klinicznie)	27,0 ± 105,1 (nieistotna klinicznie)
FVC PP	bezwzględna zmiana (procent wartości należnej %)	9,2 ± 28,0 (nieistotna klinicznie)	-17,5 ± 41,7 (nieistotna klinicznie)	-3,5 ± 29,0 (nieistotna klinicznie)	-10,5 ± 30,4 (nieistotna klinicznie)
FVC	bezwzględna zmiana (l)	1,650 ± 0,622	1,575 ± 1,266	0,365 ± 0,742	0,970 ± 1,098
FEV1	bezwzględna zmiana (l)	0,885 ± 0,587	1,870 ± 0,354	0,635 ± 0,997	1,253 ± 0,939
FEV1 PP	bezwzględna zmiana (procent wartości należnej %)	-3,3 ± 35,8	13,5 ± 2,1	13,0 ± 38,2	13,3 ± 22,1
PEF	bezwzględna zmiana (l/s)	1,360 ± 0,863	4,800 ± 2,079	2,385 ± 2,397	3,593 ± 2,302
CHAQ	wskaźnik niesprawności (DI)	0,375 ± 0,177 (nieistotna klinicznie)	-0,146 ± 1,267 (istotna klinicznie)	0,625 ± 0,177 (nieistotna klinicznie)	0,240 ± 0,862 (nieistotna klinicznie)
	ocena bólu (Pain) w skali VAS	0,105 ± 0,827 (nieistotna klinicznie)	0,750 ± 1,061 (nieistotna klinicznie)	0,570 ± 0,721 (nieistotna klinicznie)	0,660 ± 0,748 (nieistotna klinicznie)
	ocena ogólna w skali VAS	-	0,750 ± 1,061	0,420 ± 0,255	0,585 ± 0,658

Dla dostępnych danych wspólnych dla populacji ogólnej (n=8, punkt czasowy 10 lat) zaobserwowano poprawę wyników w porównaniu do wartości początkowej dla parametrów: stężenie oligosacharydów w osoczu (492-516 tygodni), stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo-rdzeniowym (2,2 roku) 3MSCT, 6MWT, FVC PP, FVC, FEV1, PEF. Pod względem podziału na subpopulację pediatryczną (n=5, t=12 lat) zauważono istotne klinicznie zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu (-7,300 ± 0,141 (588-612 tygodni)), poprawę wyniku testu 6MWT (112,5 ± 27,6). Dla dorosłych pacjentów (n=3, t=10) wyniki nie były istotne klinicznie. Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się 2 poważnych zdarzeń niepożądanych, które jednakże nie były spowodowane przyjmowaniem VA. Po zakończeniu badania wykryto ADA u 7 z 8 pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

U 2 pacjentów pediatrycznych zaobserwowano reakcje na infuzje. U 2 z 8 pacjentów (2 pediatrycznych) pojawiły się poważne zdarzenia niepożądane, natomiast żadne nie było skutkiem stosowania VA. Nie zanotowano również żadnych zgonów spowodowanych leczeniem. Po zakończeniu badania wykryto ADA u 7 z 8 pacjentów.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa rhLAMAN-09.

Punkt końcowy	Liczba poważnych działań ubocznych/liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja pediatryczna) n=5	Liczba poważnych działań ubocznych/liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja osób dorosłych) n=3	Liczba poważnych działań ubocznych/liczba poważnych zdarzeń niepożądanych (populacja ogólna) n=8
Całkowita liczba pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane	2/5	0/3	2/8
Zapalenie płuc	0/1	0/0	0/1
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0/1	0/0	0/1
Infekcje ucha	0/1	0/0	0/1
Ropień podskórny	0/1	0/0	0/1

rhLAMAN-10

Celem badania była ocena skuteczności długoterminowego leczenia VA pacjentów z alfa mannozydozą, którzy ukończyli wcześniejsze badania kliniczne z użyciem VA. Badanie ukończyło 33 pacjentów (19 pediatrycznych, 14 osoby dorosłe), którzy przyjmowali VA w formie infuzji dożylniej w dawce 1 mg/kg m/c. Do badania zakwalifikowano pacjentów przyjmujących wcześniej VA.

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono poniżej w tabeli 17.

Tabela 17. Zmiana wartości punktów końcowych w badaniu rhLAMAN-10.

punkt końcowy		Zmiana średnia	wartość p
stężenie oligosacharydów w osoczu	względna zmiana (%)	-62,8 ± 33,61 (-74,7; -50,8)	<0,001
	bezwzględna zmiana (µmol/l)	-4,59 ± 3,23 (istotna klinicznie)	<0,001
3MSCT	względna zmiana (%)	13,77 ± 25,83 (4,61; 22,92)	0,004
	bezwzględna zmiana (stopnie/min)	6,38 ± 10,54 (nieistotna klinicznie)	0,001
6MWT	względna zmiana (%)	7,1±22,0 (-0,7; 14,9)	0,071
	bezwzględna zmiana (m)	22,4±63,2 (0,0; 44,8) (nieistotna klinicznie)	0,05
FVC PP (%)	względna zmiana (%)	28,38 ± 37,79 (14,0; 42,8)	<0,001
	bezwzględna zmiana (procent wartości należnej %)	8,1 ± 14,8 (2,4; 13,7) (nieistotna klinicznie)	0,007
FVC	bezwzględna zmiana (l)	0,58 ± 0,70 (0,3; 0,9)	<0,001
FEV1	względna zmiana	21,31 ± 35,71	0,003
	bezwzględna zmiana (l)	0,40 ± 0,62	0,002

punkt końcowy		Zmiana średnia	wartość p	
FEV1%	względna zmiana	5,1 ± 22,9	0,241	
	bezwzględna zmiana (procent wartości należnej %)	3,7 ± 16,2	0,226	
PEF	bezwzględna zmiana (l/s)	1,16 ± 1,73	0,001	
	względna zmiana	32,24 ± 56,08	0,004	
BOT-2	względna zmiana (%)	13,0 ± 33,9 (1,0; 25,0)	0,035	
	bezwzględna zmiana	5,1 ± 23,9 (-3,4; 13,6)	0,230	
Leiter-R	całkowita równowaga wieku w zakresie uwagi i pamięci (lata)	względna zmiana	9,35 ± 32,48	
		bezwzględna zmiana	0,16 ± 1,5	
	całkowita równowaga wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania	względna zmiana	5,34 ± 10,45	0,006
		bezwzględna zmiana	0,27 ± 0,64	0,023
przewodnictwo powietrzne lewego ucha	bezwzględna zmiana wartości w zakresie (%)	0,95 ± 8,03	0,626	
	względna zmiana (%)	-3,79 ± 10,7	0,05	
przewodnictwa powietrznego prawego ucha	bezwzględna zmiana wartości w zakresie	-2,83 ± 7,14	0,03	
przewodnictwo kostne lepszego ucha	względna zmiana (%)	-0,54 ± 20,19	0,88	
	bezwzględna zmiana wartości w zakresie	-1,41 ± 10,31	0,44	
stężenie IgG	względna zmiana (%)	44,1 ± 27,2 (32,6; 55,6)	<0,001	
	bezwzględna zmiana wartości w zakresie (g/l)	3,1 ± 1,6	<0,001	
CHAQ	wskaźnik niesprawności (DI)	względna zmiana (%)	-2,41 ± 45,03 (-18,9; 14,11)	
		bezwzględna zmiana wartości w zakresie	-0,13 ± 0,44 (nieistotna klinicznie)	
	ocena bólu (Pain) w skali VAS	względna zmiana (%)	-17,0 ± 109,8 (-67,0; 32,94)	
		bezwzględna zmiana wartości w zakresie	-0,173 ± 0,647 (nieistotna klinicznie)	
	ocena ogólna w skali VAS	względna zmiana (%)	-10,36 ± 73,63	
		bezwzględna zmiana wartości w zakresie	-0,068 ± 0,621	
EQ-5D-5L	względna zmiana (%)	11,23 ± 24,72	0,0036 (0,790; 1,668)	
	bezwzględna zmiana wartości w zakresie	0,05 ± 0,135	0,08 (0,0066; 0,1075)	

Wyniki badania wskazują, że podanie VA pacjentom z alfa-mannozydozą prowadzi do IS poprawy parametrów:

- spadku stężenia oligosacharydów w osoczu,
- 3MSCT

- FVC PP, FVC, FEV1 i PEF
- BOT-2
- test Leiter-R
- bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha
- stężenia IgG
- wskaźnik EQ-5D-5L

Zaobserwowano też nieistotną statystycznie poprawę parametrów: 6MWT, FEV1 PP, BOT-2, test Leiter-R, zmiany przewodnictwa powietrznego prawego ucha, wskaźnik CHAQ-DI i CHAQ-Pain.

Analiza bezpieczeństwa

U 12 z 33 pacjentów zaobserwowano poważne zdarzenia niepożądane, z czego 2 (1 w populacji pediatrycznej i 1 w populacji osób dorosłych) były związane z przyjmowaniem leków. Nie zanotowano przerwania leczenia oraz zgonów spowodowanych leczeniem.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa rhLAMAN-10.

Punkt końcowy	<18 lat N=19	≥18 lat N=14	ogółem N=33
zdarzenia niepożądane ogółem	17 (89,5)	12 (85,7)	29 (87,9)
działania niepożądane ogółem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)	12 (63,2)	5 (35,7)	17 (51,5)
ciężkie zdarzenia niepożądane	7 (36,8)	5 (35,7)	12 (36,4)
ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ogółem (ang. <i>treatment-related</i>)	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
poważne zdarzenia niepożądane	2 (10,5)	1 (7,1)	3 (9,1)
zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

rhLAMAN-08 (Guffon 2023)

W badaniu jednoramiennym autorzy badali profil bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowego stosowania VA w grupie dzieci poniżej 6 roku życia z alfa-mannozydozą.

Analiza skuteczności

Przedstawione wyniki badań miały charakter opisowy. Po 24 miesiącach, u wszystkich dzieci zaobserwowano poprawę w jednym lub więcej wskaźniku związanym ze skutecznością leczenia. Poziom oligosacharydów zmniejszył się u wszystkich pacjentów o 32-88%. Poprawę wytrzymałości i funkcjonowania fizycznego określono za pomocą 6MWT i 3MSCT. Średnie wyniki dla czasu 0 oraz 24 miesiące wyniosły odpowiednio dla 6MWT 295,8 m (SD=68,4) i 317 m (SD=105,1), natomiast dla 3MSCT 138,8 kroków (30,1) i 114,0 kroków (58,6). Testy badające słuch zostały przeprowadzone u 4 pacjentów metodą audiometrii po 12 miesiącach oraz u 2 pacjentów po 24 miesiącach stosowania VA. Po 12 miesiącach zaobserwowano poprawę u 3 pacjentów w przynajmniej 1 uchu. Po 24 miesiącach 3 pacjentów wykazało zmniejszenie progu słyszenia wyznaczonego na podstawie fali V o 20 dB nHL. Poziom IgG, IgA i IgM został zmierzony i dla czasu 0 wyniósł odpowiednio 6,1 g/l (SD=0,6), 1,0 g/l (0,2) i 0,6 g/l (0,1), natomiast po 24 miesiącach 9,6 g/l (2,5), 1,5 g/l (0,6) i 0,6 g/l (0,3). Zaobserwowano trend wzrostowy stężenia IgG u wszystkich pacjentów, IgA u 4 pacjentów oraz IgM spadkowy u 4 pacjentów i wzrostowy u 1. Do oceny jakości życia użyto kwestionariusza PEDI (pediatryczny kwestionariusz jakości życia, ang. *pediatric evaluation of disability inventory*) w 12 i 24 miesiącu (oraz w 40 miesiącu u 1 pacjenta). Zauważono poprawę wyników u wszystkich pacjentów we wszystkich domenach.

Analiza bezpieczeństwa

Badacze wskazują, że pod względem bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas stosowania leku, z czego 107 łagodnych, 76 umiarkowanych i jedno poważne (niezwiązane z leczeniem). Zanotowano 16 działań ubocznych stosowania VA, z czego 12 było związanych z infuzją. U 4 pacjentów zaobserwowano ADA (przeciwciała anty-lek, ang. *anti-drug antibodies*) i 3 wytworzyło przeciwciała neutralizujące.

9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Lamzede

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie masy ciała (15%), IRR (13%), biegunka (10%), ból głowy (7%), ból stawów (7%), zwiększenie łaknienia (5%) i ból kończyn (5%). W większości te działania niepożądane nie były ciężkie. Do IRR należy nadwrażliwość obserwowana u 3 pacjentów i reakcja rzekomoanafilaktyczna obserwowana u 1 pacjenta. Nasilenie tych reakcji było lekkie do umiarkowanego. Zaobserwowano łącznie 4 ciężkie działania niepożądane (utrata przytomności u 1 pacjenta, ostra niewydolność nerek u 1 pacjenta, dreszcze i hipertermia u 1 pacjenta). We wszystkich przypadkach reakcje te ustąpiły bez powikłań.

Tabela 19. Działania niepożądane po podaniu welmanazy alfa wg ChPL Lamzede

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka • Gorączka • Zwiększenie masy ciała 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość • Reakcja rzekomoanafilaktyczna • Zwiększone łaknienie • Zachowanie psychotyczne • Bezsenna pierwotna • Utrata przytomności • Drżenie • Splątanie • Omdlenie • Ból głowy • Zawroty głowy • Obrzęk powiek • Podrażnienie oka • Przekrwienie oka • Sinica • Bradykardia • Krwawienie z nosa • Wymioty • Ból w nadbrzuszu • Nudności • Ból brzucha • Refluksowe zapalenie żołądka • Pokrzywka • Nadmierne pocenie się • Ból stawów • Ból kończyny • Sztywność stawów • Ból mięśni • Ból pleców • Ostra niewydolność nerek • Dreszcze • Ból w miejscu wprowadzenia cewnika • Uczucie gorąca • Zmęczenie • Złe samopoczucie • Ból głowy po zabiegu

9.4. Podsumowanie dowodów naukowych

Do analizy włączono:

- wcześniej uwzględnione w opracowaniu AWA Lamzede wyniki 1 badania RCT rhLAMAN-05 (n=25, t=52 tygodnie) (Borgwardt 2018 A, Harmatz 2018) i jednoramiennego rhLAMAN-10 (Lund 2018, Borgwardt 2018) wraz z analizą statystyczną
- zaktualizowane surowe wyniki pełnego okresu trwania badań jednoramiennych rhLAMAN-07 (n=13, t=10 lat) i rhLAMAN-09 (n=8, t=12 lat) (w AWA Lamzede wcześniej uwzględniono niepełne wyniki z 12-18 miesięcy do badania rhLAMAN-07 i 24-36 miesięcy dla rhLAMAN-09)
- nową publikację opisującą wyniki badania jednoramiennego rhLAMAN-08 (n=5, t=24-40 miesięcy) (Guffon 2023)

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy

W toku pracy zidentyfikowano pewne ograniczenia dotyczące badań włączonych do analizy. Ze względu na niewielkie liczby pacjentów i wysoką heterogeniczność choroby, wydaje się zasadne ostrożne podchodzenie do wyników analizy statystycznej przedstawionych badań, szczególnie w konkretnych subpopulacjach (dane dla badań rhLAMAN-05 i rhLAMAN-10). Warto również podkreślić, że nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych opisujących badania rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 oraz opracowania statystycznego raportowanych wyników tych badań długoterminowych, co z kolei skutkuje przedstawieniem w raporcie danych surowych. Dla badania rhLAMAN-08 dostępne opracowanie Guffon 2023 przedstawia wyniki w formie statystyki opisowej, jednak nie przedstawiono analizy statystycznej względem wartości początkowych dla mierzonych punktów końcowych.

Jednym z głównych ocenianych punktów końcowych jest stężenie oligosacharydów w osoczu, które jest zastępczym punktem końcowym, choć wykazano związek z pierwszorzędownymi punktami końcowymi.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie nie wydano zgód na finansowanie produktu leczniczego Lamzede we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Lamzede nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

W 2022 roku funkcjonowało łącznie 10 programów lekowych dotyczących chorób ultrazadkich⁵ i jednocześnie obejmujących rozpoznania sklasyfikowane w kodzie E – zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej. Średnia kwota refundacji substancji czynnych dostępnych w PL przypadająca na pacjenta wynosiła od 10 460,25 zł do 1 443 282,82 zł.

Tabela 20. Zestawienie kosztów refundowanych terapii w chorobach ultrazadkich, dane za 2022 rok (źródło: Baza SWIAD)

PL	Nazwa programu, rozpoznanie	Substancja czynna	I. pacj.	Wartość rozliczona [PLN]	Średnia kwota refundacji na pacjenta [PLN]
B.21	Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1)	Betainum anhydricum – p.o. 1 mg	17	177 824,26	10 460,25
B.22	Leczenie choroby Pompego (ICD-10 E74.0)	Alglucosidasum alfa – inj. 1 mg	58	38 606 910,67	665 636,39
B.23	Leczenie choroby Gauchera typu I oraz III (ICD-10 E75.2)	Eliglustatum – p.o. 1 mg	19	9 297 120,84	489 322,15
		Imiglucerasum – inj. 1 j.m.	71	47 393 394,00	667 512,59
		Velaglucerasum alfa – inj. 1 j.	13	7 752 476,52	596 344,35
B.24	Leczenie choroby Hurler (ICD-10 E76.0)	Laronidasum – inj. 1 j.m.	17	13 418 425,90	789 319,17
B.25	Leczenie mukopolisacharydozy typu II (ICD-10 E76.1)	Idursulfasum – inj. 1 mg	21	30 308 939,19	1 443 282,82
B.61	Leczenie chorych na wczesnodziecięcą postać cystynozy nefropatycznej (ICD-10: E72.0)	Mercaptamini bitartras – p.o. 1 mg	8	144 942,00	18 117,75
		Mercaptamini hydrochloridum – ey – do oczu (eye) – 1 mg	1	62 188,55	62 188,55
B.76	Leczenie tyrozynemii typu 1 (ht-1) (ICD-10 E70.2)	Nitisinonum – p.o. 1 mg	18	1 971 719,76	109 539,99
B.86	Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)	Anakinra – inj. 1 mg	75	2 878 942,17	38 385,90
B.104	Leczenie choroby Fabry'ego (ICD 10 E75.2)	Agalsidasum alfa – inj. 1 mg	34	8 337 147,29	245 210,21

⁵ Weryfikowane przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich.

PL	Nazwa programu, rozpoznanie	Substancja czynna	I. pacj.	Wartość rozliczona [PLN]	Średnia kwota refundacji na pacjenta [PLN]
		Agalsidasum beta – inj. 1 mg	70	15 435 706,93	220 510,10
		Migalastatum – p.o. 1 mg	22	5 754 412,57	261 564,21
B.109	Leczenie uzupełniające l-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (ICD-10 E 71.1, E 71.3, E 72.3)	L-carnitine – p.o. 1 g	118	2 384 855,72	20 210,64

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania produktu leczniczego Lamzede, z perspektywy NFZ, wyniesie:

- ██████████ w skali roku dla jednego pacjenta w wieku poniżej 18 lat (odpowiadającego wiekiem osoby dla której złożono wniosek).
- ██████████ w skali roku dla ogólnej populacji 6 pacjentów.

Dodatkowo oszacowano wpływ na budżet z wykorzystaniem modelu ekonomicznego przedstawionego w AWA Lamzede. Wyniki analizy wskazują, że refundacja leku Lamzede, w ramach importu docelowego dla 6 pacjentów będzie się wiązała wydatkami wynoszącymi ██████████ w skali roku z perspektywy płatnika publicznego. Komparatorem w analizie jest najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care, BSC).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Głównym ograniczeniem jest niepewność związana z liczebnością populacji, obecnie wniosek dotyczy jednej osoby, w oszacowaniach uwzględniono również opinie eksperta klinicznego, prof. Jolanty Wierzby, która wskazała, że *jak dotąd próbom klinicznym z zastosowaniem powyższego preparatu poddano kilka osób – nie nastąpiła kontynuacja leczenia po zakończeniu prób klinicznych, z posiadanych informacji grupa liczyła 6 osób.*

Wnioskowanie w oparciu o dane NFZ jest znacznie ograniczone, ze względu na fakt niespecyficznego kodu ICD-10 obejmującego łącznie 4 jednostki chorobowe, wszystkie będące ultrarazadkami schorzeniami oraz warunek konieczności kontynuowania leczenia oraz odniesienia korzyści z leczenia Lamzede. Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia rozkładu glikoprotein, do którego należy alfa-mannozydoza (ICD-10: E77.1)⁶ w latach 2017-2022 wynosiła 6-17 osób w skali roku.

⁶ Należy mieć również na uwadze, że klasyfikacja nie obejmuje w tym kodzie pacjentów wyłącznie z alfa-mannozydozą. Pod kodem E77.1 klasyfikuje się pacjentów z aspartyloglukozaminurią, fukozydozą, mannozydozą oraz sialozą [mukolipidoza I].

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszty rocznej terapii produktem leczniczym Lamzede. Perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Liczebność populacji	Koszt produktu leczniczego w skali roku [PLN]	Źródło/Komentarz
Podstawowy Z dopasowaniem do charakterystyki pacjenta	1	██████████	Masa ciała = 49,8 kg Wartość średnia masy ciała w grupie pacjentów < 18 lat zgodnie z badaniem rhLAMAN-10. Brak informacji o aktualnej masie ciała pacjentki dla której złożono wniosek. Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto medianę dla cen za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Dawka = 1 mg/kg masy ciała podawany raz na tydzień Zgodnie z ChPL Lamzede
Minimalny Z dopasowaniem do charakterystyki pacjenta	1	██████████	Masa ciała = 30,1 kg Wartość minimalna (średnia-odchylenie standardowe) masy ciała w grupie pacjentów < 18 lat zgodnie z badaniem rhLAMAN-10. Brak informacji o aktualnej masie ciała pacjentki dla której złożono wniosek. Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto minimalną cenę za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Dawka = 1 mg/kg masy ciała podawany raz na tydzień Zgodnie z ChPL Lamzede
Maksymalny Z dopasowaniem do charakterystyki pacjenta	1	██████████	Masa ciała = 69,5 kg Wartość maksymalna (średnia+odchylenie standardowe) masy ciała w grupie pacjentów < 18 lat zgodnie z badaniem rhLAMAN-10. Brak informacji o aktualnej masie ciała pacjentki dla której złożono wniosek. Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto maksymalną cenę za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Dawka = 1 mg/kg masy ciała podawany raz na tydzień Zgodnie z ChPL Lamzede
Podstawowy	6	██████████	Masa ciała = 58,8 kg Wartość średnia masy ciała w grupie pacjentów ogółem zgodnie z badaniem rhLAMAN-10. Brak informacji o aktualnej masie ciała pacjentki dla której złożono wniosek. Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto medianę dla cen za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Dawka = 1 mg/kg masy ciała podawany raz na tydzień Zgodnie z ChPL Lamzede Liczebność zgodnie z opinią eksperta prof. Jolanty Wierzby (szczegóły: rozdz. 3.2)
Minimalny	6	██████████	Masa ciała = 40,2 kg Wartość minimalna (średnia-odchylenie standardowe) masy ciała w grupie pacjentów ogółem zgodnie z badaniem rhLAMAN-10. Brak informacji o aktualnej masie ciała pacjentki dla której złożono wniosek. Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto minimalną cenę za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Dawka = 1 mg/kg masy ciała podawany raz na tydzień Zgodnie z ChPL Lamzede Liczebność zgodnie z opinią eksperta prof. Jolanty Wierzby (szczegóły: rozdz. 3.2)
Maksymalny	6	██████████	Masa ciała = 77,4 kg Wartość maksymalna (średnia+odchylenie standardowe) masy ciała w grupie pacjentów ogółem zgodnie z badaniem rhLAMAN-10. Brak informacji o aktualnej masie ciała pacjentki dla której złożono wniosek. Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto maksymalną cenę za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Dawka = 1 mg/kg masy ciała podawany raz na tydzień Zgodnie z ChPL Lamzede Liczebność zgodnie z opinią eksperta prof. Jolanty Wierzby (szczegóły: rozdz. 3.2)

Tabela 22. Wydatki inkrementalne oszacowane w oparciu o model ekonomiczny przedstawiony w AWA Lamzede. Perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Liczebność populacji [osobolata]	Wydatki inkrementalne w skali roku [PLN]	Źródło/Komentarz
Podstawowy	6	██████████	Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto medianę dla cen za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Liczebność zgodnie z opinią eksperta prof. Jolanty Wierzby (szczegóły: rozdz. 3.2) Reszta założeń zgodnie z modelem przedstawionym w AWA Lamzede, wariant podstawowy
Minimalny	6	██████████	Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto minimalną cenę za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Liczebność zgodnie z opinią eksperta prof. Jolanty Wierzby (szczegóły: rozdz. 3.2) Reszta założeń zgodnie z modelem przedstawionym w AWA Lamzede, wariant podstawowy
Maksymalny	6	██████████	Cena Lamzede = ██████████ Przyjęto maksymalną cenę za 1 mg zgodnie z danymi z bazy EURIPID. Data eksportu danych: 21.09.2023 r. Liczebność zgodnie z opinią eksperta prof. Jolanty Wierzby (szczegóły: rozdz. 3.2) Reszta założeń zgodnie z modelem przedstawionym w AWA Lamzede, wariant podstawowy

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 21.06.2023 r., znak PLD.45340.3741.2022.10.KB (data wpływu do AOTMiT: 21.06.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Lamzede, velmanase alfa, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg,

w wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Wraz ze zleceniem dołączono zanonimizowane wyniki badań pacjentki uzyskane w ramach rhLAMAN-05 i rhLAMAN-09. W momencie dołączenia do badania rhLAMAN-05, pacjentka była w wieku 5 lat, miała 20,5 kg i wzrost 112 cm. Uczestniczyła w programie od 25 lutego 2013 do 26 września 2022 r., gdzie była leczona welmanazą alfa w dawce 1 mg/kg m.c. Po 52 tygodniach pacjentka przeszła z badania rhLAMAN-05 do badania rhLAMAN-09, gdzie kontynuowała leczenie do 2022 roku. W 10 roku od rozpoczęcia terapii, zaobserwowano u pacjentki istotną klinicznie zmianę stężenia oligosacharydów (-5,35 $\mu\text{mol/l}$) i wynik testu 6MWT (147 m). Zaobserwowano też poprawę następujących parametrów: 3MSCT, FVC, PEF, FEV1 PP, FEV1 oraz EQ-5D-5L.

Problem zdrowotny

Alfa-mannozydoza to dziedziczna, lizosomalna choroba spichrzeniowa charakteryzująca się niedoborem odporności, nieprawidłowościami twarzy i szkieletu, upośledzeniem słuchu i niepełnosprawnością intelektualną. Wyróżnia się 3 typy alfa-mannozydozy, uwzględniające moment wystąpienia objawów i przebieg kliniczny choroby: typ 1 – łagodny, typ 2 – umiarkowany i typ 3 – ciężki.

Niektóre dzieci z alfa-mannozydozą rodzą się ze stopami końsko-szpotałowymi, w ciągu pierwszego roku życia dochodzi do rozwoju wodogłowia. Do głównych objawów alfa-mannozydozy należy niedobór odporności (objawiający się nawracającymi infekcjami, szczególnie w pierwszej dekadzie życia), nieprawidłowości w budowie szkieletu (łagodne do umiarkowanego mnogie wadliwe kostnienie, skolioza i zniekształcenie mostka), upośledzenie słuchu (umiarkowana do ciężkiej czuciowo-nerwowa utrata słuchu), stopniowe upośledzenie funkcji intelektualnych i mowy oraz często napady psychozy. Zaburzenia funkcji motorycznych obejmują: osłabienie mięśni, nieprawidłowości stawów i ataksję. U pacjentów z alfa-mannozydozą występuje dysmorfia twarzy w postaci dużej głowy z wydatnym czołem, zaokrąglonymi brwiami i spłaszczonym grzbietem nosa, dużym językiem z szeroko rozsuniętymi zębami i prognatyzmem. Często występuje nieznaczny zez.

Rokowanie długoterminowe określane jest jako złe. Zwyródnienie nerwowo-mięśniowe i szkieletowe postępuje niezwykle powoli, przez dekady, prowadząc ostatecznie do uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Pacjenci chorzy na alfa-mannozydozę są niesamodzielni. Wielu pacjentów przeżywa powyżej 50 roku życia.

Alfa-mannozydoza jest uznawana za chorobę ultraradką. Występuje około 1 raz na 500 000 żywych urodzeń.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia alfa-mannozydozy.

Uwzględniając obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 roku, obecnie w Polsce nie ma refundowanej terapii skierowanej do pacjentów z alfa-mannozydozą. Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako alternatywne technologie wskazała leczenie objawowe oraz HSCT (tylko zalecane w nowych przypadkach alfa mannozydozy tj. we wczesnym etapie choroby). Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej jako alternatywne technologie również wskazała leczenie wspomagające (objawowe) wynikające z poszczególnych objawów jakie prezentuje pacjent.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano, że komparatorem dla ocenianej interwencji jest: leczenie objawowe, z uwagi na to, że zlecenie dotyczy pacjentów kontynuujących leczenie.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (SMC 2022, HAS 2022, GBA 2018) oraz 1 negatywną rekomendację NICE 2022. W rekomendacji pozytywnej SMC 2022 odnoszą się do zgody na przepisywanie welmanazy alfa w ramach szlaku ultrasierocego. W rekomendacji pozytywnej HAS 2022 i GBA 2018 zwraca się uwagę na dodatkową korzyść ze stosowania welmanazy alfa w populacji pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. W rekomendacji negatywnej NICE 2022 (aktualizacja 2018) zwraca się uwagę na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności w krótko- i długoterminowych badaniach, niepewności w modelu ekonomicznym i wysokie koszty terapii lekiem Lamzede. Ze względu na negatywną rekomendację NICE 2018 walijska organizacja AWMSG w 2018 r. odmówiła przeprowadzenia oceny leku Lamzede. Ponadto w wyniku wyszukiwania odnaleziono protokół ZIN 2018 dotyczący zarządzania lekami sierocymi w którym zaznaczono, że włączanie leków sierocych do refundacji wiąże się z wysokimi kosztami lub niekorzystną efektywnością kosztową. W marcu 2022 roku Lamzede był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: leczenie łagodnej do umiarkowanej alfa-mannozydozy (ICD-10 E77.1) i uzyskał zarówno negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji (BIP Agencji: 34/2019). W uzasadnieniu stanowiska RP jak i rekomendacji Prezesa Agencji wskazano, że do chwili obecnej podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wyników badań wymaganych przez EMA, prowadzonych od 2018 r. W poprzedniej ocenie Agencji przedstawiono wyniki dla badań rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 obejmujące okres odpowiednio 12-18 miesięcy oraz 24-36 miesięcy, w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 10 oraz 12 lat. Należy przy tym zaznaczyć, że zaktualizowane dane dla badań rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 są raportowane w rejestrze EU Clinical Trials Register i nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym, ponadto są danymi surowymi, bez analizy statystycznej. Dodatkowo, odnaleziono wyniki wówczas nieopublikowanego badania rhLAMAN-08 (Guffon 2023).

Ponadto, w uzasadnieniu Prezes Agencji, zwrócił uwagę na brak badań dotyczących ocenianej interwencji, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na potwierdzenie wnioskowania. Warto zauważyć, że obecnie wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej zbierane są w ramach rejestru SPARKLE nie zostały jednak opublikowane (opublikowany został wyłącznie protokół badania). Należy przy tym zaznaczyć, że dla produktu leczniczego Lamzede podtrzymano decyzję o dopuszczeniu do obrotu w dniu 13.01.2023 r., należy przy tym zaznaczyć, że w udostępnionej dokumentacji rejestracyjnej (w tym ChPL) nie opublikowano najnowszych danych na które powołuje się EMA w dokumencie opisującym podjęte kroki proceduralne i informacje naukowe po wydaniu pozwolenia⁷, w tym oceny PSUSA/00010677/202009 przeprowadzonej na podstawie wyników badania LAMAN-07, SPARKLE i Programu wsparcia włoskiego pacjenta (PSP).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do niniejszej analizy włączono 5 badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania welmanazy alfa (VA) w leczeniu chorych z alfa-mannozydozą:

- wcześniej uwzględnione w opracowaniu AWA Lamzede 2022 (nr OT.4331.56.2019) wyniki 1 badania RCT rhLAMAN-05 (n=25, t=52 tygodnie) (Borgwardt 2018 A, Harmatz 2018) i jednoramiennego rhLAMAN-10 (Lund 2018, Borgwardt 2018) wraz z analizą statystyczną
- zaktualizowane wyniki pełnego okresu trwania badań jednoramiennych rhLAMAN-07 (n=13, t=10 lat) i rhLAMAN-09 (n=8, t=12 lat) (w AWA Lamzede wcześniej uwzględniono niepełne wyniki z 12-18 miesięcy do badania rhLAMAN-07 i 24-36 miesięcy dla rhLAMAN-09)
- nową publikację opisującą wyniki badania jednoramiennego rhLAMAN-08 (n=5, t=24-40 miesięcy) (Guffon 2023)

W AWA Lamzede 2022, jako ograniczenie analizy wskazano brak badań dotyczących długoterminowego stosowania VA – wyniki z pełnego okresu trwania badań rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 nie były dostępne w trakcie przygotowania poprzedniej oceny. W związku z tym, w zakresie długoterminowych wyników powyższych badań przedstawiono dane surowe raportowane w rejestrze EU Clinical Trials Register. W przypadku badania rhLAMAN-07 najdłuższy okres obserwacji dla którego sprawozdano wyniki wyniósł 10 lat (wyniki dla populacji ogólnej i pediatrycznej), natomiast w badaniu rhLAMAN-09 12 lat (wyniki dla populacji ogólnej i pediatrycznej).

Ocenę istotności klinicznej zmian analizowanych punktów końcowych przeprowadzono z wykorzystaniem wartości MCID (ang. Minimal Clinically Important Difference) wskazanych w publikacji Hennermann 2020 (oligosacharydy w osoczu: spadek o $\geq 4 \mu\text{mol/l}$; 3MST: wzrost o ≥ 7 kroków/min; 6MWT wzrost o ≥ 30 m; FVC%: wzrost o $\geq 10\%$; CHAQ DI: spadek o $\geq 0,130$; CHAQ Pain VAS: spadek o $\geq 0,246$).

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/lamzede-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (data dostępu: 28.09.2023 r.)

Podsumowanie raportowanych wyników przedstawiono poniżej.

Badanie RCT: VA vs placebo

rhLAMAN-05 – okres obserwacji: 52 tygodnie

Przeprowadzona analiza wykazała w populacji ogólnej przyjmującej VA (n=15) vs placebo (n=10) istotne statystycznie bezwzględne zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu (5,11 $\mu\text{mol/l}$ (5,66; 4,56) vs 1,61 $\mu\text{mol/l}$ (2,28; 0,94, $p < 0,05$) oraz IS wzrost stężenia IgG 3,59 $\mu\text{mol/l}$ (2,75; 4,43) vs 0,12 $\mu\text{mol/l}$ (-0,91; 1,16), $p < 0,0001$). Zmiana stężenia oligosacharydów była istotna klinicznie. Dla testu 3MSCT, nie zaobserwowano istotnych statystycznie ani klinicznie zmian. W przeprowadzonej analizie bezpieczeństwa nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania ciężkich działań ubocznych stosowania VA vs placebo.

Badania jednoramienne

rhLAMAN-07 – okres obserwacji: 10 lat (dane dla dorosłych dostępne jedynie dla okresu 8 lat)

Dla dostępnych danych wspólnych dla populacji ogólnej (n=13, t=8 lat) zaobserwowano poprawę wyników dla większości parametrów w porównaniu do wartości początkowej: stężenie oligosacharydów w osoczu, 3MSCT, 6MWT, FVC PP, FVC, FEV1, FEV1 PP, PEF i stężenie IgG. Jednakże, dla wyników w ostatnim raportowanym punkcie czasowym dla poszczególnych subpopulacji, istotne klinicznie były: zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu o $5,267 \pm 1,193$ dla populacji pediatrycznej (t=492-516 tygodni), natomiast dla populacji osób dorosłych (t=444-468 tygodni) o $4,667 \mu\text{mol/l} \pm 0,208$. Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się poważnych działań niepożądanych u 6 z 13 pacjentów, z czego 3 razy były one skutkiem przyjmowania VA. Pod koniec badania, 11 z 13 pacjentów wykazało obecność ADA.

rhLAMAN-09 – okres obserwacji: 12 lat (dane dla dorosłych dostępne jedynie dla okresu 10 lat)

Dla dostępnych danych wspólnych dla populacji ogólnej (n=8, punkt czasowy 10 lat) zaobserwowano poprawę wyników w porównaniu do wartości początkowej dla parametrów: stężenie oligosacharydów w osoczu (492-516 tygodni), stężenie oligosacharydów w płynie mózgowo rdzeniowym (2,2 roku) 3MSCT, 6MWT, FVC PP, FVC, FEV1, PEF. Pod względem podziału na subpopulację pediatryczną (n=5, t=12 lat) zauważono istotne klinicznie zmniejszenie stężenia oligosacharydów w osoczu ($-7,300 \pm 0,141$ (588-612 tygodni)), poprawę wyniku testu 6MWT ($112,5 \pm 27,6$). Dla dorosłych pacjentów (n=3, t=10) wyniki nie były istotne klinicznie. Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się 2 poważnych zdarzeń niepożądanych, które jednakże nie były spowodowane przyjmowaniem VA. Po zakończeniu badania wykryto ADA u 7 z 8 pacjentów.

rhLAMAN-10 – okres obserwacji: do 48 miesięcy

Wyniki badania wskazują, że podawanie VA pacjentom z alfa-mannozydozą prowadzi do IS poprawy parametrów: spadku stężenia oligosacharydów w osoczu ($4,59 \mu\text{mol/l} \pm 3,23$), 3MSCT ($6,38$ stopni $\pm 10,54$), FVC PP ($8,1\% \pm 14,8$), FVC ($0,58 \text{ l} \pm 0,70$), FEV1 ($0,40 \text{ l} \pm 0,62$), PEF ($1,16 \text{ l} \pm 1,73$), względna zmiana BOT-2 ($13,0\% \pm 33,9$), test Leiter-R w sferze całkowitej równoważności wieku w zakresie wizualizacji i rozumowania ($0,27 \pm 0,64$), bezwzględnej zmiany przewodnictwa powietrznego lewego ucha ($-2,83 \pm 7,14$), stężenia IgG ($3,1 \pm 1,6$) i względna zmiana wskaźnika EQ-5D-5L ($11,23 \pm 24,72$). Z tego tylko zmiana 3MSCT była istotna klinicznie. Analiza bezpieczeństwa wykazała pojawienie się poważnych zdarzeń niepożądanych u 12 z 33 pacjentów, z czego 2 były związane z przyjmowaniem leków.

rhLAMAN-08 – okres obserwacji: 24-40 miesięcy

Wyniki badania zostały przedstawione w formie opisowej. Do badanie włączono 5 pacjentów poniżej 6 r.ż. Poziom oligosacharydów w osoczu zmniejszył się o 33-88%. Zanotowano poprawę 6MWT o 21,2 m i 3MSCT pogorszenie o 22,8 m. Nie przedstawiono analizy statystycznej, natomiast wyniki testów funkcjonalnych nie były istotne klinicznie. Zauważono poprawę wyników testów oceny jakości życia u wszystkich pacjentów we wszystkich analizowanych domenach. Pod względem bezpieczeństwa, zaobserwowano 107 łagodnych, 76 umiarkowanych i 1 poważne zdarzenie niepożądane (niezwiązane z podaniem leku). U 4 pacjentów stwierdzono obecność ADA (przeciwciała anti-lek, ang. *anti-drug antibodies*).

Dodatkowo w toku prac odnaleziono opracowanie Harmatz 2018, w którym autorzy przedstawili model GTR (ogólnej odpowiedzi na leczenie, ang. *global treatment response*) na podstawie analizy post-hoc, mający ułatwić ocenę skuteczności enzymatycznej terapii zastępczej w alfa-mannozydzie, chorobie ultrazadkiej i o wysokiej heterogeniczności. Autorzy zastosowali analizę zarówno do badania rhLAMAN-05 jak i rhLAMAN-10. GTR został zdefiniowany jako odpowiedź w dwóch lub więcej domenach, w których skład wchodzi punkty końcowe farmakodynamiczne, funkcjonalne i oceniające jakość życia. W badaniu rhLAMAN-05 (n=25), 87% pacjentów uzyskało GTR w porównaniu do 30% w grupie placebo. W badaniu rhLAMAN-10, 88% pacjentów uzyskało GTR (badanie bez grupy kontrolnej). Analiza post-hoc rhLAMAN-05 wykazała rosnący trend dla testu 3MSCT i 6MWT

oraz FVC PP (%) w grupie pediatrycznej w porównaniu do grupy dorosłych. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu rhLAMAN-10, co wg. autorów sugeruje uzyskanie większej korzyści klinicznej u młodszych pacjentów.

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy

W toku pracy zidentyfikowano pewne ograniczenia dotyczące badań włączonych do analizy. Ze względu na niewielkie liczby pacjentów i wysoką heterogeniczność choroby, wydaje się zasadne ostrożne podchodzić do wyników analizy statystycznej przedstawionych badań, szczególnie w konkretnych subpopulacjach (dane dla badań rhLAMAN-05 i rhLAMAN-10). Warto również podkreślić, że nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych opisujących badania rhLAMAN-07 i rhLAMAN-09 oraz opracowania statystycznego raportowanych wyników tych badań długoterminowych, co z kolei skutkuje przedstawieniem w raporcie danych surowych.

Jednym z głównych ocenianych punktów końcowych jest stężenie oligosacharydów w osoczu, które jest zastępczym punktem końcowym, choć wykazano związek z pierwszorzędownymi punktami końcowymi.

Zgodnie z ChPL Lamzede (welmanaza alfa)

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie masy ciała (15%), IRR (13%), biegunka (10%), ból głowy (7%), ból stawów (7%), zwiększenie łaknienia (5%) i ból kończyn (5%). W większości te działania niepożądane nie były ciężkie. Do IRR należy nadwrażliwość obserwowana u 3 pacjentów i reakcja rzekomoanafilaktyczna obserwowana u 1 pacjenta. Nasilenie tych reakcji było lekkie do umiarkowanego. Zaobserwowano łącznie 4 ciężkie działania niepożądane (utrata przytomności u 1 pacjenta, ostra niewydolność nerek u 1 pacjenta, dreszcze i hipertermia u 1 pacjenta). We wszystkich przypadkach reakcje te ustąpiły bez powikłań.

Bardzo częste działania niepożądane ($\geq 1/10$) – biegunka, gorączka oraz zwiększenie masy ciała.

Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna, zwiększone łaknienie, zachowanie psychotyczne, bezsenność pierwotna, utrata przytomności, drżenie, splątanie, omdlenie, ból głowy, zawroty głowy, obrzęk powiek, podrażnienie oka, przekrwienie oka, sinica, bradykardia, krwawienie z nosa, wymioty, ból w nadbrzuchu, nudności, ból brzucha, refluksowe zapalenie żołądka, pokrzywka, nadmierne pocenie się, ból stawów, ból kończyny, sztywność stawów, ból mięśni, ból pleców, ostra niewydolność nerek, dreszcze, ból w miejscu wprowadzenia cewnika, uczucie gorąca, zmęczenie, złe samopoczucie, ból głowy po zabiegu.

W niniejszym raporcie uwzględniono najnowsze opracowania pierwotne które wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VA ze zdiagnozowaną alfa-mannozydozą. Należy zaznaczyć, że lek Lamzede został zarejestrowany we wskazaniu do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozy.

Opinie ekspertów

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinie od dwóch ekspertek klinicznych.

W swoim stanowisku dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, wskazała że dotychczas przeprowadzone badania kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność terapii welmanazą alfa; w szczególności obserwowano zahamowanie lub znaczne spowolnienie progresji choroby, poprawę wydolności funkcjonalnej (w tym funkcji motorycznych i parametrów oddychania). Dodatkowo ekspertka zwróciła szczególną uwagę na to, iż najpilniejszą subpopulacją pacjentów są aktualnie ci pacjenci, którzy otrzymywali substytucyjną terapię enzymatyczną wcześniej (w ramach badania klinicznego), ponieważ odstawienie u nich tej terapii powoduje gwałtowny nawrót objawów klinicznych choroby; w stopniu nawet większym niż jeszcze przed włączeniem leczenia enzymatycznego. Co więcej u pacjentów z alfa mannozydozą, którzy uprzednio nie prezentowali objawów neurologicznych, obecnie nagle przerwanie leczenia enzymatycznego, powoduje pojawienie się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego (przynajmniej u niektórych z nich), co z kolei znacznie pogarsza im rokowanie.

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Wierzba, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej, wskazała, że proponowana terapia jest jedyną która w sposób związany z patogenezą wpływa na przebieg choroby. Należy jednak uwzględnić, że redukuje objawy pozaneurologiczne co wiąże się ze sposobem penetracji leku. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia preparatem Lamzede w chwili zakończenia badania nie otrzymali możliwości dalszego bezpłatnego kontynuowania terapii w ramach istniejących w Polsce systemów refundacji leku. W przypadku łagodnej oraz umiarkowanej postaci choroby leczenie enzymatyczne (Lamzede) jest jedyną dotąd dostępną terapią która wg danych po próbach klinicznych łagodzi obserwowane w chorobie objawy, przyczyniając się prawdopodobnie do dłuższego utrzymywania pacjentów w kondycji ruchowej, zmniejszając także liczbę powikłań infekcyjnych oraz łagodząc ich przebieg.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Obecnie nie wydano zgód na finansowanie produktu leczniczego Lamzede we wskazaniu alfa-mannozydoza u pacjenta kontynuującego leczenie, w którym odniósł korzyść w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Lamzede nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Zgodnie z danymi NFZ w 2022 roku funkcjonowało łącznie 10 programów lekowych dotyczących chorób ultraradkich i jednocześnie obejmujących rozpoznania sklasyfikowane w kodzie E – zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemiany metabolicznej. Średnia kwota refundacji substancji czynnych dostępnych w PL przypadająca na pacjenta wynosiła od 10 460,25 zł do 1 443 282,82 zł.

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania produktu leczniczego Lamzede, z perspektywy NFZ, wyniesie:

- ██████████ w skali roku dla jednego pacjenta w wieku poniżej 18 lat (odpowiadającego wiekiem osoby dla której złożono wniosek).
- ██████████ w skali roku dla ogólnej populacji 6 pacjentów.

Dodatkowo oszacowano wpływ na budżet z wykorzystaniem modelu ekonomicznego przedstawionego w AWA Lamzede. Wyniki analizy wskazują, że refundacja leku Lamzede, w ramach importu docelowego dla 6 pacjentów będzie się wiązała wydatkami wynoszącymi ██████████ w skali roku z perspektywy płatnika publicznego. Komparatorem w analizie jest najlepsza opieka wspomagająca (ang. Best Supportive Care, BSC).

Głównym ograniczeniem jest niepewność związana z liczebnością populacji, obecnie wniosek dotyczy jednej osoby, w oszacowaniach uwzględniono również opinie eksperta klinicznego, prof. Jolanty Wierzby, która wskazała, że *jak dotąd próbom klinicznym z zastosowaniem powyższego preparatu poddano kilka osób – nie nastąpiła kontynuacja leczenia po zakończeniu prób klinicznych, z posiadanych informacji grupa liczyła 6 osób.*

Wnioskowanie w oparciu o dane NFZ jest znacznie ograniczone, ze względu na fakt niespecyficznego kodu ICD-10 obejmującego łącznie 4 jednostki chorobowe, wszystkie będące ultraradkimi schorzeniami oraz warunek konieczności kontynuowania leczenia oraz odniesienia korzyści z leczenia Lamzede. Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem zaburzenia rozkładu glikoprotein, do którego należy alfa-mannozydoza (ICD-10: E77.1) w latach 2017-2022 wynosiła 6-17 osób w skali roku.

12. Źródła

Badania pierwotne

- Harmatz 2018** Harmatz P, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, Lund A, Hendriksz CJ, Borgwardt L. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab.* 2018 Jun;124(2):152-160. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.003. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29716835.
- Hennermann 2020** Hennermann JB, Guffon N, Cattaneo F, Ceravolo F, Borgwardt L, Lund AM, Gil-Campos M, Tylki-Szymanska A, Muschol NM. The SPARKLE registry: protocol for an international prospective cohort study in patients with alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 29;15(1):271. doi: 10.1186/s13023-020-01549-8. PMID: 32993743; PMCID: PMC7525940.
- rhLAMAN-05** Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y i wsp. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2018, 41(6): 1215-1223.
- rhLAMAN-07** <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000336-97/results>
- rhLAMAN-08** Guffon N, Konstantopoulou V, Hennermann JB, Muschol N, Bruno I, Tummolo A, Ceravolo F, Zardi G, Ballabeni A, Lund A. Long-term safety and efficacy of velmanase alfa treatment in children under 6 years of age with alpha-mannosidosis: A phase 2, open label, multicenter study. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Jul;46(4):705-719. doi: 10.1002/jimd.12602. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36849760.
- rhLAMAN-09** <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000321-31/results>
- rhLAMAN-10** Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y i wsp. Health Related Quality of Life, Disability, and Pain in Alpha Mannosidosis: Long-Term Data of Enzyme Replacement Therapy With Velmanase Alfa (Human Recombinant Alpha Mannosidase). *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2018; 6:1-12.
Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F i wsp. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(6):1225-1233.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- SMC 2022** Velmanase alfa 10mg powder for solution for infusion (Lamzede®) Chiesi Limited, August 2022
- HAS 2022** TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY – Velmanase alfa LAMZEDE 10 mg powder for solution for infusion, January 2022
- GBA 2018** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Velmanase alfa Vom 20. Dezember 2018
- NICE 2018** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Evaluation consultation document Velmanase alfa for treating alpha-mannosidosis, May 2018
- NICE 2022** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Evaluation consultation document Velmanase alfa for treating alpha-mannosidosis, July 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10010/documents/evaluation-consultation-document-3>
- ZIN 2018** Proposal for Managed Access Protocol for Lamzede (velmanase alfa) in the Netherlands
- AWMSG 2018** Velmanase alfa (Lamzede) 2291 Excluded due to NICE appraisal, 08/02/2018

Pozostałe publikacje

- ChPL Lamzede** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamzede https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_pl.pdf (data aktualizacji: 22.02.2023 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 18.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	mannosidase deficiency diseases	9
#2	alpha-Mannosidase Deficiency	4
#3	lysosomal Alpha B Mannosidosis	3
#4	alpha mannosidosis	20
#5	MeSH descriptor: (alpha-Mannosidase) explode all trees	4
#6	MeSH descriptor: (alpha-Mannosidosis) explode all trees	11
#7	Alpha-D-Mannosidosis	0
#8	mannosidase deficiency diseases	9
#9	alpha Mannosidase B Deficiency	3
#10	alpha Mannosidase Deficiency	12
#11	Lysosomal alpha D Mannosidase Deficiency	2
#12	mannosidase deficiency diseases	9
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	21
#14	velmanase alfa	8
#15	velmanase alpha	8
#16	lamzede	0
#17	#14 or #15 or #16	8
#18	#13 and #17	8

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 18.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	alpha mannosidosis.mp. or exp mannosidosis/	772
2	exp alpha mannosidase/ or exp mannosidosis/ or alpha Mannosidase B Deficiency.mp.	2,626
3	alpha-Mannosidase Deficiency.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	24
4	alpha-Mannosidosis.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	351
5	alpha-D-Mannosidase.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	348
6	mannosidase deficiency disease*.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	1
7	Alpha-D-Mannosidosis.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	0
8	Lysosomal Alpha B Mannosidosis.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
9	alpha mannosidase deficiency syndrome.mp.	0
10	alpha Mannosidase B Deficiency.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	0
11	alpha-Mannosidase Deficienc*.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	24
12	Lysosomal alpha-D-Mannosidase Deficienc*.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	0
13	mannosidase deficiency disease.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	0
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2,846
15	lamzede.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	5
16	velmanase alfa.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	56
17	velmanase alpha.mp. (mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	4
18	15 or 16 or 17	57
19	14 and 18	49

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data wyszukiwania 18.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	alpha-Mannosidosis(MeSH),,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms]"	272
2	alpha mannosidosis,,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields] OR (""alpha""(All Fields] AND ""mannosidosis""(All Fields]) OR ""alpha mannosidosis""(All Fields]"	455
3	alfa mannosidosis,,,""alfa""(All Fields] AND (""mannosidase deficiency diseases""(MeSH Terms] OR (""mannosidase""(All Fields] AND ""deficiency""(All Fields]) OR ""mannosidase deficiency diseases""(All Fields]) OR ""mannosidosis""(All Fields]) OR ""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields]"	15
4	Lysosomal Alpha B Mannosidosis,,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields]"	352
5	alpha mannosidase deficiency syndrome,,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields] OR (""alpha""(All Fields] AND ""mannosidase""(All Fields]) AND ""deficiency""(All Fields]) OR ""alpha mannosidase deficiency""(All Fields]) AND (""syndrom""(All Fields]) OR ""syndromal""(All Fields]) OR ""syndromally""(All Fields]) OR ""syndrome""(MeSH Terms] OR ""syndrome""(All Fields]) OR ""syndromes""(All Fields]) OR ""syndrome s""(All Fields]) OR ""syndromic""(All Fields]) OR ""syndroms""(All Fields]"	27
6	alpha Mannosidase B Deficiency,,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields]"	352
7	alpha-Mannosidase Deficiency,,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields] OR (""alpha""(All Fields] AND ""mannosidase""(All Fields]) AND ""deficiency""(All Fields]) OR ""alpha mannosidase deficiency""(All Fields]"	537
8	alpha-Mannosidase Deficiencies,,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields] OR (""alpha""(All Fields] AND ""mannosidase""(All Fields]) AND ""deficiencies""(All Fields]"	365
9	Lysosomal alpha D Mannosidase Deficiency,,,""alpha mannosidosis""(MeSH Terms] OR ""alpha mannosidosis""(All Fields]"	352
10	mannosidase deficiency diseases,,,""mannosidase deficiency diseases""(MeSH Terms] OR (""mannosidase""(All Fields]) AND ""deficiency""(All Fields]) AND ""diseases""(All Fields]) OR ""mannosidase deficiency diseases""(All Fields]"	349
11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	615
12	lamzede,,,""lamzede""(All Fields]"	2
13	velmanase alfa,,,""velmanase""(All Fields] AND ""alfa""(All Fields]"	15

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	velmanase alpha,,,""velmanase""(All Fields] AND (""alpha""(All Fields] OR ""alpha s""(All Fields] OR ""alphas""(All Fields])"	14
15	#12 or #13 or #14	17
16	#11 and #15	15

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

