

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-30-48>

CC BY 4.0

Безопасность и эффективность авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом: рандомизированное многоцентровое исследование III фазы COMET*

Дж. Диас-Манера¹⁻³, П.С. Кишнани⁴, Х. Кушлаф⁵, С. Ладха⁶, Т. Мозаффар⁷, В. Штрауб¹, А. Тоскано⁸, А.Т. ван дер Плогг⁹, К.И. Бергер^{10, 11}, П.Р. Клеменс^{12, 13}, Й.Х. Чиен¹⁴, Дж. Плогг⁹, К.И. Бергер^{10, 11}, П.Р. Клеменс^{12, 13}, Й.Х. Чиен¹⁴, Дж.В. Дэй¹⁵, С. Иллариошкин¹⁶, М. Робертс¹⁷, С. Агтарян¹⁸, Дж. Линдольфо Борхес¹⁹, Ф. Бухур²⁰, Й. Чул Чой²¹, С. Эрдем-Оздамар²², О. Гокер-Алпан²³, А. Костера-Прушик²⁴, К. Ан Хаак²⁵, К. Ху²⁶, О. Хуинь-Ба²⁷, Дж. Джонсон²⁶, Н. Тибо²⁶, Т. Чжоу²⁶, М.М. Димачке²⁸, Б. Шозер²⁹ от лица исследовательской группы COMET

¹John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University Centre for Life; Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания;

²Neuromuscular Diseases Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Барселона, Испания;

³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER); Мадрид, Испания;

⁴Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center; Дарем, штат Северная Каролина, США;

⁵Department of Neurology and Rehabilitation Medicine, and Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Cincinnati; Цинциннати, штат Огайо, США;

⁶Gregory W Fulton ALS and Neuromuscular Center, Barrow Neurological Institute; Финикс, штат Аризона, США;

⁷Department of Neurology, University of California; Ирвайн Ориндж, штат Калифорния, США;

⁸Department of Clinical and Experimental Medicine, Reference Centre for Rare Neuromuscular Disorders, University of Messina; Мессина, Италия;

⁹Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC, University Medical Center; Роттердам, Нидерланды;

¹⁰Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, New York University Grossman School of Medicine; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

¹¹André Cournand Pulmonary Physiology Laboratory, Bellevue Hospital; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

¹²Department of Neurology, University of Pittsburgh; Питтсбург, штат Пенсильвания, США;

¹³Department of Veterans Affairs Medical Center; Питтсбург, штат Пенсильвания, США;

¹⁴Department of Medical Genetics and Pediatrics, National Taiwan University Hospital; Тайбэй, Тайвань;

¹⁵Department of Neurology, and Department of Pediatrics, Stanford University; Стэнфорд, штат Калифорния, США;

¹⁶ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Москва, Россия;

¹⁷Salford Royal NHS Foundation Trust; Солфорд, Великобритания;

¹⁸Referral Centre for Neuromuscular Diseases and ALS, Hôpital La Timone; Марсель, Франция;

¹⁹Clinical Research Centre of Brazil; Бразилиа, Бразилия;

²⁰Referral Centre for Neuromuscular Diseases, Hôpital Neurologique; Брон, Франция;

²¹Gangnam Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine; Сеул, Южная Корея;

²²Hacettepe University Department of Neurology; Анкара, Турция;

²³Lysosomal and Rare Disorders Research and Treatment Center; Фэрфакс, штат Виргиния, США;

²⁴Department of Neurology, Medical University of Warsaw; Варшава, Польша;

²⁵Sanofi Genzyme; Шанхай, Китай;

²⁶Sanofi Genzyme; Кембридж, штат Массачусетс, США;

²⁷Sanofi Genzyme; Шийи-Мазарен, Франция;

²⁸University of Kansas Medical Center, Department of Neurology; Канзас-Сити, штат Канзас, США;

²⁹Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology, LMU Klinikum München; Мюнхен, Германия

*Расширенный реферат статьи Diaz-Manera J., Kishnani P.S., Kushlaf H. et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): A phase 3, randomised, multicentre trial. Lancet Neurol 2021;20(12):1012–26. Доступно по: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00241-6).

Введение. Болезнь Помпе – редкое прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, вызванное дефицитом кислой альфа-глюкозидазы и накоплением гликогена в лизосомах.

Цель исследования – оценить безопасность и эффективность авалглюкозидазы альфа, препарата рекомбинантного человеческого энзима кислой альфа-глюкозидазы для ферментзаместительной терапии, специально разработанного для усиления связывания с маннозо-6-фосфатными рецепторами и облегчения поглощения фермента в целях увеличения клиренса гликогена, по сравнению с одобренным ранее препаратом алглюкозидазы альфа у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с участием 55 центров из 20 стран. В анализ включили пациентов в возрасте ≥ 3 лет с подтвержденной болезнью Помпе с поздним началом, которые ранее не получали лечения. Использована централизованная система случайного распределения участников в группу получающих лечение авалглюкозидазой альфа или алглюкозидазой альфа. Участники и исследователи не знали о группе распределения пациентов и назначенном лечении. Первичный результат оценивался как изменение от исходного уровня к 49-й неделе форсированной жизненной емкости легких пациента в вертикальном положении. Использована иерархическая фиксированная последовательная стратегия тестирования, в соответствии с которой в первую очередь оценивали не меньшую эффективность авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа, при этом граница не меньшей эффективности составляла 1,1 %. Если не было выявлено сопоставимой эффективности, то преимущество проверялось с помощью 5 % уровня значимости. Ключевой вторичной целью было влияние на функциональную выносливость, оцениваемую с помощью теста 6-минутной ходьбы (6MWT). Оценивалась безопасность, включая нежелательные явления, возникшие во время лечения, и связанные с инфузией побочные эффекты. Первичной популяцией для всех анализов эффективности была модифицированная популяция «намерение–лечение» (mITT). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02782741). Период наблюдения составил 49 нед.

Результаты. Со 2 ноября 2016 г. по 29 марта 2019 г. 100 участников были рандомизированы на 2 группы: получающих авалглюкозидазу альфа ($n = 51$) или алглюкозидазу альфа ($n = 49$). На 49-й неделе лечение авалглюкозидазой альфа привело к среднему улучшению показателя форсированной жизненной емкости легких при анализе по методу наименьших квадратов – 2,89 % (стандартная ошибка 0,88) по сравнению с 0,46 % (стандартная ошибка 0,93) при использовании алглюкозидазы альфа (разница 2,43 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) –0,13–4,99). Было показано неисключительное превосходство, поскольку нижняя граница 95 % ДИ для разницы значительно превышала предопределенную границу неисключительного превосходства, но не исключала 0 ($p = 0,0074$). Превосходство не было достигнуто ($p = 0,063$), поэтому формальное тестирование было прекращено в соответствии с иерархией тестирования. Также наблюдались улучшения показателей теста 6MWT при использовании авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа: пройденное расстояние было больше (разница 30,01 %; 95 % ДИ 1,33–58,69), как и прогнозируемый процент изменения (разница 4,71 %; 95 % ДИ 0,25–9,17). Нежелательные явления, потенциально связанные с лечением, были зарегистрированы у 23 (45 %) из 51 участника группы авалглюкозидазы альфа и у 24 (49 %) из 49 участников группы алглюкозидазы альфа, реакции, ассоциированные с инфузией, – у 13 (26 %) и 16 (33 %) пациентов соответственно. Из 5 выбывших из исследования пациентов (все в группе алглюкозидазы альфа) у 4 имелись нежелательные явления, включая 2 реакции, ассоциированные с инфузией. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, были зарегистрированы у 8 (16 %) пациентов группы авалглюкозидазы альфа и у 12 (25 %) пациентов группы алглюкозидазы альфа. Один участник, получавший алглюкозидазу альфа, умер из-за острого инфаркта миокарда, не связанного с лечением. Частота образования антител к препарату была одинаковой в обеих группах. Высокие и стойкие титры ($\geq 12\ 800$) и нейтрализующие антитела встречались чаще при использовании алглюкозидазы альфа (у 16 (33 %) участников), чем при использовании авалглюкозидазы альфа (у 10 (20 %)).

Заключение. В исследовании представлены доказательства клинически значимого улучшения при терапии болезни Помпе с поздним началом авалглюкозидазой альфа по сравнению с лечением алглюкозидазой альфа в отношении функции дыхания, движения и функциональной выносливости, при этом новых нежелательных явлений не зарегистрировано. В настоящее время проводится исследование открытого расширенного периода лечения авалглюкозидазой альфа для подтверждения ее долгосрочной безопасности и эффективности с целью сделать этот препарат новым стандартом терапии болезни Помпе с поздним началом.

Для цитирования: Диас-Манера Дж., Кишнани П.С., Кушлаф Х. и др. Безопасность и эффективность авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом: рандомизированное многоцентровое исследование III фазы COMET. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):30–48. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-30-48>

Введение

Болезнь Помпе – редкое прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, связанное с дефицитом кислой альфа-глюкозидазы (КАГ) – фермента, расщепляющего гликоген. Дефицит ферментативной активности вы-

зывает накопление гликогена в лизосомах, что приводит к клеточной дисфункции, неуклонно прогрессирующей потере мышечной массы, сопровождающей связанные с этим функциональные нарушения. Болезнь Помпе отличается широким спектром клинических проявлений

со значительными вариациями возраста дебюта и скорости прогрессирования при естественном течении заболевания. Для пациентов с болезнью Помпе с поздним началом (БППН) не характерно развитие кардиомиопатии, которая является практически облигатной для младенческой формы болезни Помпе [1–5]. БППН может дебютировать в любом возрасте после 1-го года жизни и затрагивает разные системы, в первую очередь скелетную мускулатуру и дыхательные мышцы [6]. При отсутствии лечения неуклонно прогрессирующее поражение мышечной ткани приводит к проблемам с дыханием и снижению способности к самостоятельному передвижению, что в каждом случае происходит с разной скоростью. В конечном итоге в большинстве случаев пациенты нуждаются в респираторной поддержке и использовании инвалидной коляски.

В 2006 г. ферментзаместительная терапия алглюкозидазой альфа (АЛГА) была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейским агентством по лекарственным средствам в качестве стандартной терапии пациентов с болезнью Помпе [7, 8]. В октябре 2013 г. препарат был зарегистрирован в России.

Авалглюкозидаза альфа (АВА) представляет собой рекомбинантную форму человеческой КАГ для ферментзаместительной терапии, обладающую высокой способностью рецептор-опосредованного поглощения за счет специально разработанного усиленного связывания маннозо-6-фосфата (М6Ф) при поглощении фермента клеткой и лизосомальном транспорте [9, 10]. Увеличение концентрации бис-М6Р позволяет преодолеть известные ограничения естественного фосфорилирования КАГ, оптимизировать фосфорилирование гликанов и увеличить поглощение фермента за счет большей аффинности к рецепторам М6Ф на клетках тканей-мишеней. АВА производится путем химической конъюгации олигосахарида, содержащего бис-М6Ф-остатки, к рекомбинантной человеческой КАГ с помощью оксимов. АВА приводит примерно к 15-кратному увеличению уровня М6Ф по сравнению с АЛГА [11, 12].

В доклинических моделях АВА в 5 раз увеличивала клиренс гликогена из сердца, дыхательных путей, скелетных мышц и обеспечивала более значимое улучшение двигательных функций по сравнению с эквивалентной дозой АЛГА [12].

В исследовании I фазы NEO1 эффективности АВА у пациентов с БППН, ранее не получавших лечения [13], а также в расширенном исследовании NEO-EXT [14] стабилизация дыхательной и двигательной функции наблюдалась после 6 лет лечения, что подтверждает устойчивое преимущество препарата по сравнению с прогрессирующим естественным течением болезни Помпе без лечения [2, 15–18].

В США АВА одобрена для лечения пациентов с БППН в возрасте 1 года и старше, в Японии — для

пациентов любого возраста. В России АВА одобрена в 2023 г. для пациентов с болезнью Помпе старше 6 мес.

Авалглюкозидаза альфа изучается в рамках исследования III фазы COMET у пациентов с БППН и в исследовании mini-COMET (NCT03019406) у пациентов с младенческой формой болезни Помпе.

Цель исследования — представить результаты первичного анализа безопасности и эффективности ферментзаместительной терапии болезни Помпе в течение 49 нед.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники. COMET — это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, проведенное в 55 центрах из 20 стран. Исследование состоит из 2 периодов терапии: двойного слепого 49-недельного первичного периода и открытого расширенного периода лечения. В исследование включены пациенты в возрасте старше 3 лет с диагнозом болезни Помпе, подтвержденным дефицитом фермента КАГ из любого тканевого источника или наличием 2 патогенных мутаций гена *G4A* либо обоими способами. Пациенты были наивны по отношению к специфической терапии болезни Помпе, могли без труда выполнить повторные пробы в вертикальном положении при определении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в 30–85 % от должной и могли пройти расстояние как минимум 40 м без вынужденной остановки и использования вспомогательного средства передвижения. В исследование не включались пациенты с характерной для болезни Помпе гипертрофией миокарда (если это было указано в истории болезни), нуждавшиеся в инвазивной вентиляции легких (неинвазивная вентиляция не являлась критерием исключения), а также зависимые от инвалидной коляски. К другим критериям исключения относились клинически значимые органические заболевания (с симптомами, не связанными с болезнью Помпе), получение иммуноиндукционной терапии в анамнезе или на момент осмотра, беременность или грудное вскармливание, женщины детородного возраста, не защищенные высокоэффективными контрацептивами или отказывающиеся/неспособные сдать тест на беременность.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен соответствующими комитетами по этике или институтскими наблюдательными советами в соответствии с Хельсинкской декларацией и Международным советом по гармонизации руководящих принципов надлежащей клинической практики (International Council for Harmonisation guidelines for Good Clinical Practice). Письменное информированное согласие было получено от пациентов или их законных представителей перед любой процедурой, связанной с исследованием.

Рандомизация и «ослепление». В период первичного анализа участники были случайным образом распреде-

лены (1:1) на 2 группы: получающие АВА или АЛГА. Рандомизация была стратифицирована по исходному значению ФЖЕЛ (в процентах) в вертикальном положении, прогнозируемой ФЖЕЛ (<55 % или ≥55 %), полу, возрасту (<18 лет или ≥18 лет) и региону среди участников в возрасте старше 18 лет (Япония или за пределами Японии (региональные нормативные требования)). Условия случайности назначения лечения отобранным пациентам осуществлялись с использованием централизованной системы распределения лечения (технология интерактивного реагирования). Эта система сгенерировала рандомизированный список пациентов и распределила участников по идентификационным номерам для получения соответствующих наборов для лечения. Пациенты, исследователи и персонал центров (за исключением открытого фармацевта или назначенного открытого лица) оставались в неведении о деталях исследования и не имели доступа к рандомизированному списку. Для контроля за числом участников с высоким исходным уровнем ФЖЕЛ доля пациентов с исходной ФЖЕЛ в вертикальном положении, большей или равной 80–85 % от прогнозируемой, удерживалась на уровне 15 % от всей популяции. Лечение осуществляли путем внутривенных инфузий, которые проводились регулярно с одним и тем же интервалом.

В открытом расширенном периоде лечения участники, случайным образом попавшие в группу получавших в период первичного анализа АЛГА, через 49 нед были переведены на АВА, но при этом оставались для всех «в маске» относительно первично назначенного лечения.

Процедуры. Исследование COMET включало до 76 визитов: скрининговый визит (визит 1, день –14–(–1), визиты 2 (день 1 или 2) и 27 (49-я неделя), происходящие каждые 1–2 нед для введения назначенного препарата, оценки фармакокинетики, безопасности и эффективности в период двойного слепого лечения; визиты 28 (51-я неделя) и 76 (145-я неделя) для инфузии АВА, оценки безопасности и эффективности в открытом расширенном периоде лечения. Дополнительный открытый период лечения, продленный до 144 нед (или до тех пор, пока АВА не будет одобрена в стране проживания пациента, в зависимости от того, что наступит раньше), продолжается с посещением исследователя каждые 2 нед (инфузия исследуемого препарата, оценка нежелательных явлений и показателей жизнедеятельности), а также менее частые визиты для других оценок (например, каждые 4, 12, 24 и 48 нед). Исследование считается законченным после последнего визита или контакта в конце этого периода.

Данные клинического исследования (закодированные по идентификационному номеру пациента) хранились в системе управления клиническими данными отдельно от базы данных, содержащей фармакогенетические результаты. Образцам крови и ДНК, которые находились в этой базе данных, был присвоен 2-й номер

— номер генетической идентификации (код деидентификации), который отличался от идентификационного номера пациента. Подобное двойное кодирование было сделано для разделения медицинской информации и данных ДНК. Ключ, связывающий «лечебный» номер пациента с его генетической идентификацией, поддерживался третьей стороной под соответствующим контролем. Для целей анализа результатов сопоставление клинических и фармакогенетических данных было возможно только при использовании этого ключа. Для сохранения конфиденциальности все данные были представлены только в закодированной форме.

Участники получали внутривенные инфузии АВА в дозе 20 мг/кг каждые 2 нед или АЛГА в дозе 20 мг/кг каждые 2 нед [7, 8]. Доза АВА была определена по результатам доклинических исследований и исследования NEO1 [13] как доза, позволяющая получить наибольший клиренс гликогена в скелетных мышцах и клинический эффект, сопоставимый с таковым АЛГА без новых нежелательных явлений, связанных с лечением в течение 6 мес.

Тестирование функции легких проводилось повсеместно на каждом этапе в исследовательском центре и оценивалось центральной лабораторией (E-Research Technology, США). Административный протокол оценки функции легких был стандартизирован в исследовательских центрах в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) [19].

Иммуногенность оценивали путем измерения антител к препарату с использованием прямого иммуноферментного анализа (анализ на анти-АВА, анализ на анти-АЛГА) и нейтрализующих антител с применением как анализа ингибирования ферментативной активности, так и клеточного анализа ингибирования поглощения ферментов. Все тесты проводились с использованием валидированных методов в лаборатории (Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, США). В анализе на анти-АВА использовали реагент для обнаружения антител к человеческим иммуноглобулинам (Ig) классов G и M, в анализе анти-АЛГА — реагент для обнаружения антител к человеческому IgG.

Клинические лабораторные показатели и биомаркеры для болезни Помпе (такие как тетрасахарид глюкозы в моче, креатинкиназа в сыворотке крови, аланин-аминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) измерялись согласно протоколу, отбирались образцы в заранее определенные моменты времени, чаще в первый год исследования и реже в последующий период.

Генотипы пациентов (для оценки соответствия критериям участия в исследовании) были получены из истории болезни. Если информация из истории болезни была недоступна, генотипирование проводили при молекулярном секвенировании для идентификации вариантов и генетической изменчивости (полиморфизмы и связанные с ними гаплотипы) в гене *GAA*.

Оценка результатов. Первоочередная цель заключалась в оценке функции дыхательных мышц в период первичного анализа, которая определялась по изменению прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении от исходного уровня к 49-й неделе. ФЖЕЛ широко используется для оценки функции дыхания у пациентов с БППН, считается первичной конечной точкой в оценке прогрессирования заболевания и применяется в качестве комбинированной первичной конечной точки в других исследованиях БППН [17, 20]. Кроме этого, ФЖЕЛ связана с респираторной заболеваемостью и смертностью от нее [21, 22].

Второй основной целью для определения эффективности была оценка функциональной выносливости в период первичного анализа, которая измерялась по изменению общего проходимого расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT) на 49-й неделе лечения относительно исходного уровня в соответствии с рекомендациями ATS [23]. Прогнозируемый процент по тесту 6MWT рассчитывался на основании справочного эталона, охватывающего возрастной диапазон участников исследования [24, 25].

Дополнительные задачи для объективизации эффективности заключались в оценке изменений по сравнению с исходным уровнем к 49-й неделе в силе инспираторных мышц (измеряется в вертикальном положении по прогнозируемому максимальному давлению вдоха (MIP) в процентах) и силе мышц выдоха (измеряется по максимальному прогнозируемому давлению выдоха (MEP) в процентах), измерении силы мышц конечностей (измеряется с помощью ручной динамометрии (HND)), в оценке двигательной функции (по шкале оценки общей двигательной функции (Gross Motor Function Measure, GMFM-88)) [26] и качества жизни, связанного со здоровьем (по опроснику SF-12), по суммарному показателю физического здоровья (Physical Component Summary, PCS) и суммарному показателю умственного здоровья (Mental Component Summary, MCS).

Вторичной целью была оценка безопасности, основанная на числе участников, у которых нежелательные явления развились, усугубились или стали серьезными после первого введения исследуемого препарата непосредственно до момента перед первым введением в открытом расширенном периоде лечения или до 28 дней после даты последней инфузии, если участник не входил в список открытого расширенного периода лечения. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, в том числе связанные с инфузией, фиксировались. Информация о связанных с лечением серьезных нежелательных явлениях сообщалась локальными исследователями с указанием тяжести и частоты. Данные по безопасности проверялись 2 раза в год независимым комитетом по мониторингу.

Дополнительные цели определялись протоколом и включали оценку моторных функций по суммарной

шкале «походка, лестница, приемы Говерса, стул» (Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair composite score, GSGC [27]), по GMFM-88, силе мышц верхних конечностей (по HND), опросникам качества жизни, связанного со здоровьем (по 5-уровневому тесту EQ-5D и Опроснику качества жизни детей (Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) (согласно протоколу, оценивалось только у пациентов в возрасте <18 лет, и данные были доступны только для одного пациента)), а также сообщаемую пациентами оценку симптомов болезни Помпе (включая шкалу активности Помпе (модель Rasch) [28], общее впечатление пациента от перемен [29], оценку болезни Помпе по шкалам симптомов и шкале влияния болезни Помпе на состояние).

Статистический анализ. Дизайн исследования COMET был разработан так, чтобы показать не меньшую эффективность основной цели (т. е. изменения относительно исходного уровня на 49-й неделе при прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении). Иерархическая стратегия тестирования (сначала проверить не меньшую эффективность, а затем по превосходству) была выбрана для данного исследования из-за редкости болезни Помпе и сложности набора достаточного числа участников. По предложению и согласованию с регулирующими органами исследователи снизили процент для определения предела не меньшей эффективности от 95 до 80 %. Таким образом, вместо того чтобы использовать правило 95 % доверительного интервала (ДИ), предел не меньшей эффективности основывался на нижней границе 80 % ДИ для разницы между АЛГА и плацебо в исследовании лечения БППН LOTS (Late-Onset Treatment Study) (80 % ДИ 2,14–5,15) [17]. Выбранный предел не меньшей эффективности из предсказанных 1,1 % сохранили примерно 50 % эффекта лечения АЛГА по сравнению с плацебо на нижней границе 80 % ДИ. Обзор литературы по клинической значимости показателей результатов, используемых при оценке БППН [30], показал, что в 6 (67 %) из 9 исследований, в которых пациенты получали АЛГА, изменения ФЖЕЛ в вертикальном положении по сравнению с исходным уровнем были выше или в пределах минимального клинического значения, установленного для другого рестриктивного респираторного заболевания. Текущая ожидаемая не меньшая граница эффективности в 1,1 % была ниже этой эталонной величины.

Расчет размера выборки основывался на не меньшей эффективности теста изменения от исходного уровня к 49-й неделе прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении при следующих предположениях: 1) первичная конечная точка обычно распространяется в пределах стандартного отклонения 5,1 %; 2) средняя разница в лечении между группами прогнозируется на уровне 2,0 %; 3) двусторонний 5 % уровень значимости; 4) ожидаемый процент отсутствующих данных до 10 % [17, 31]. Стандартное отклонение 5,1 % было предположено на основании результатов исследова-

дования LOTS [17]. В этом плацебоконтролируемом исследовании III фазы среднее изменение от исходного уровня на 52-й неделе составило 1,651 % для АЛГА и 1,865 % для плацебо. Средняя разница в лечении (АВА против АЛГА) на уровне 2,0 % предполагается на основе консервативной оценки данных исследования LOTS [17] и открытого исследования NEO1 [13]. Общий размер выборки из 96 пациентов обеспечит примерно 80 % мощности, чтобы показать не меньшую эффективность АВА по сравнению с АЛГА, когда истинная разница в лечении (АВА против АЛГА) прогнозируется на уровне 2,0 %.

В случае проблем с многообразием используется иерархическая фиксированная последовательная стратегия тестирования для основных и второстепенных целей. Если не меньшая эффективность была достигнута, проводилась проверка на превосходство. Если истинная разница в лечении составляла 3,5 % по прогнозам, то исследование будет иметь мощность больше 85 % для демонстрации превосходства АВА над АЛГА. Если превосходство было показано для прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении, то в дальнейшем превосходство проверялось на вторичном уровне оценки эффективности в следующем порядке: расстояние по тесту 6MWT, прогнозируемые проценты МІР и МЕР и сводная информация по ННД для нижних конечностей. Оценка определяется как разница между АВА и АЛГА в среднем изменении по сравнению с исходным уровнем до 49-й недели при прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении, независимо от того, имели место интеркуррентные события или нет.

Оценивалось заранее сделанное предположение о постоянстве эффекта АЛГА по сравнению с плацебо в текущем исследовании аналогично эффекту, наблюдавшемуся в исследовании LOTS. Исследовательский анализ с использованием подхода ковариативной корректировки регрессионной модели, предложенный L. Nie и соавт. [32], был проведен для изучения влияния популяционных различий между исследованиями LOTS и COMET на степень нарушения предположения о постоянстве. Модель ANCOVA была адаптирована к данным LOTS для создания прогнозирующей модели изменения к 49-й неделе ФЖЕЛ в вертикальном положении от исходного уровня как функции следующих ковариат: лечение, возраст, пол, расовая принадлежность, продолжительность болезни, исходный показатель ФЖЕЛ, исходный показатель 6MWT, использование устройств респираторной поддержки на исходном уровне на основе результатов исследования LOTS.

Для оценки эффективности лечения данные пациентов анализировали в модифицированной популяции «намерение—лечение» (mITT). Эта популяция (отношенная к популяции первичного анализа) состояла из участников, получивших хотя бы 1 инфузию (частично или полностью) назначенного лечения. Для каждого протокола популяция включала участников первично-

го анализа, получивших не меньше 80 % запланированной дозы, имеющих валидную оценку ФЖЕЛ на 49-й неделе, и без серьезных отклонений от протокола, которые потенциально могли бы повлиять на первичную конечную точку. Для каждого протокола использовалась популяция для анализа чувствительности первичной конечной точки в период первичного анализа. Анализ безопасности популяции проводился для всех участников, получивших хотя бы 1 инфузию (частично или полностью) в период первичного анализа. Пациенты в каждой популяции были суммированы в соответствии с полученным лечением.

Способ анализа был основан на смешанной модели для повторных измерений, предполагая, что данные отсутствовали в случайном порядке. Изменения по сравнению с исходным уровнем были проанализированы с использованием подхода повторных измерений, основанного на ограниченном максимальном правдоподобии в комбинации с алгоритмом Ньютона—Рафсона. Анализы включали фиксированные категориальные эффекты пола, лечения, взаимодействия во время визита, а также постоянные фиксированные ковариаты исходного балла и возраста. Общая неструктурированная ковариационная матрица использовалась для моделирования ошибок со стороны пациента. Если этот анализ не смог сойтись, следующие ковариационные структуры были протестированы в следующем порядке до достижения конвергенции модели: гетерогенная матрица Тёплица (гетерогенная дисперсия, расширение однородной матрицы Тёплица), однородная матрица Тёплица (одинаковая дисперсия и отдельная корреляция для каждого уровня разделения временными точками), гетерогенная ауторегрессия AR (1; неоднородная дисперсия, расширение AR [1]), AR (1; ауторегрессия первого порядка, равные дисперсии и экспоненциальное уменьшение корреляций). Приближение Кенварда—Роджера использовалось для оценки степени знаменателя свободы. Критерии значимости были основаны на методе наименьших квадратов с использованием одностороннего уровня значимости 2,5 % для не меньшей эффективности и двустороннего альфа 0,05 для превосходства (двусторонние 95 % ДИ). Анализы проводили с помощью SAS (версия 9.4).

Для того чтобы лучше понять разницу между АВА и АЛГА, в соответствии с планом статистической обработки результатов проводили категориальные анализы прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении и расстояния по тесту 6MWT по сравнению с исходными уровнями с использованием предопределенных пороговых значений респондентов [23, 33, 34]. Изменение расстояния относительно исходного в тесте 6MWT также анализировали отдельно с использованием смешанной модели для повторных измерений.

Настоящее исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02782741).

Результаты

За период со 2 ноября 2016 г. по 29 марта 2019 г. 146 пациентов прошли скрининг для участия в исследовании, из них 46 были исключены; 100 участников были рандомизированы на 2 группы: получающих АВА ($n = 51$) или АЛГА ($n = 49$) (рис. 1). Во время периода первичного анализа 5 (5 %) пациентов прекратили прием препарата (все в группе АЛГА), остальные 95 (95 %) пациентов продолжили участие в исследовании.

Исходные демографические данные пациентов были характерны для общей популяции пациентов с БППН и в целом были схожи между группами лечения (табл. 1). Возраст большинства участников был больше 45 лет, хотя средний возраст в группе АВА был несколько ниже. В группе АЛГА было больше этнических латиноамериканцев, проживающих в Латинской Америке, чем в группе АВА; в то же время среди получавших АЛГА было меньше пациентов, проживающих в Европе.

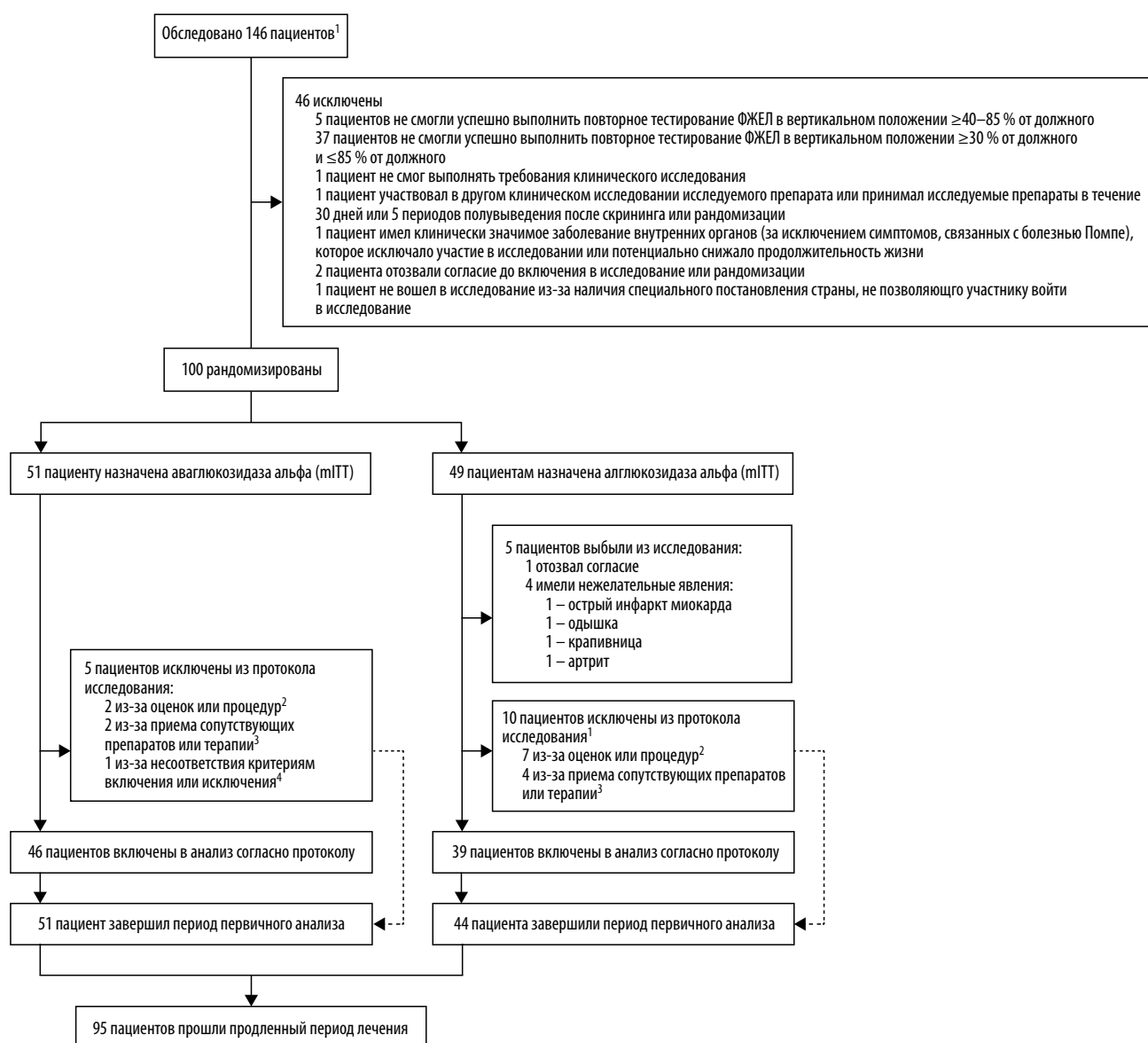


Рис. 1. Профиль исследования. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; mITT – модифицированная ITT. ¹Участник популяции mITT может иметь несколько причин, приведших к исключению из анализа по протоколу, и может быть включен в число участников по любой причине. ²Не прошедшие тестирование или оценку на 49-й неделе в течение продленного периода лечения. ³Прием запрещенных препаратов (иммуномодуляторов); один участник группы алглюкозидазы альфа был исключен по этой причине и включен дважды. ⁴Критерий включения не подтвержден на момент рандомизации

Таблица 1. Исходные демографические данные и характеристики модифицированной популяции ИТТ

Показатель	Авалглокидаза альфа (n = 51)	Алглокидаза альфа (n = 49)	Всего (n = 100)
Возраст: среднее значение (SD), лет диапазон, лет <18 лет, n (%) 18–44 лет, n (%) ≥45 лет, n (%)	46,0 (14,5) 16–78 1 (2) 23 (45) 27 (53)	50,3 (13,7) 20–78 0 19 (39) 30 (61)	48,1 (14,2) 16–78 1 (1) 42 (42) 57 (57)
Пол, n (%): мужской женский	27 (53) 24 (47)	25 (51) 24 (49)	52 (52) 48 (48)
Раса, n (%): монголоидная негроидная или афроамериканская европеоидная	3 (6) 1 (2) 47 (92)	0 2 (4) 47 (96)	3 (3) 3 (3) 94 (94)
Этническая принадлежность, n (%): испанское или латиноамериканское происхождение не испанское или латиноамериканское происхождение неизвестно	3 (6) 44 (86) 4 (8)	12 (24) 32 (65) 5 (10)	15 (15) 76 (76) 9 (9)
Регион, n (%): Европа Северная Америка Латинская Америка Азиатско-Тихоокеанский	31 (61) 14 (28) 2 (4) 4 (8)	21 (43) 20 (41) 7 (14) 1 (2)	52 (52) 34 (34) 9 (9) 5 (5)
Возраст дебюта болезни Помпе, лет: среднее значение (SD) диапазон	32,9 (16,6); n = 50 3,8–66,3	37,7 (15,7); n = 49 6,1–73,2	35,3 (16,3); n = 99 3,8–73,2
Период от дебюта до первой инфузии препарата, лет: среднее значение (SD) диапазон	13,36 (10,98); n = 50 0,88–58,24	12,65 (10,08); n = 49 0,42–38,20	13,01 (10,49); n = 99 0,42–58,24
Возраст постановки диагноза, лет: среднее значение (SD) диапазон	44,7 (14,7) 10,8–77,7	48,2 (14,6) 17,1–76,7	46,4 (14,7) 10,8–77,7
Период от диагноза до первой инфузии препарата, лет: среднее значение (SD) диапазон	1,30 (2,67) 0,04–12,93	2,21 (4,99) 0,03–27,37	1,75 (3,99) 0,03–27,37
ФЖЕЛ в вертикальном положении, % от должного: среднее значение (SD) диапазон	62,5 (14,4) 32,1–84,8	61,6 (12,4) 39,3–84,5	62,1 (13,4) 32,1–84,8
Расстояние по 6MWT, м: среднее значение (SD) диапазон	399,3 (110,9) 118,0–630,0	378,1 (116,2) 138,0–592,0	388,9 (113,5) 118,0–630,0
Расстояние по 6MWT, % от должного: среднее значение (SD) диапазон	57,3 (15,0) 18,5–85,9	55,3 (16,6) 22,6–101,9	56,3 (15,8) 18,5–101,9
МІР в вертикальном положении, % от должного*: среднее значение (SD) диапазон	51,74 (24,85); n = 48 9,0–116,5	53,71 (23,47); n = 47 17,7–106,5	— —
МЕР в вертикальном положении, % от должного*: среднее значение (SD) диапазон	59,17 (21,60); n = 48 28,7–117,9	70,21 (27,32); n = 47 19,7–136,2	— —
Ручная динамометрия (оценка нижних конечностей), суммарный балл: среднее значение (SD) диапазон	1330,45 (625,44); n = 50 323,00–3522,00	1466,16 (604,91); n = 46 329,00–3218,00	1395,48 (616,23); n = 96 323,00–3522,00

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель	Авалглокозидаза альфа (n = 51)	Алглокозидаза альфа (n = 49)	Всего (n = 100)
Ручная динамометрия (оценка верхних конечностей), суммарный балл: среднее значение (SD) диапазон	1535,95 (673,60); n = 46 350,50–3869,00	1608,56 (633,95); n = 47 347,00–3102,00	136,88 (62,42); n = 93 347,00–3869,00
QMFT, балл: среднее значение (SD) диапазон	41,29 (10,15); n = 51 41,00 (17,00–63,00)	42,30 (10,58); n = 46 43,50 (19,00–63,00)	41,77 (10,32); n = 97 17,00–63,00
Суммарный показатель физического здоровья по SF-12, балл: среднее значение (SD) диапазон	35,95 (7,82); n = 50 17,75–55,85	36,76 (9,40); n = 48 16,30–57,30	36,35 (8,60); n = 98 16,29–57,34
Суммарный показатель умственного здоровья по SF-12, балл: среднее значение (SD) диапазон	48,31 (10,11); n = 50 24,21–70,82	50,58 (8,69); n = 48 30,39–64,98	49,42 (9,46); n = 98 24,21–70,82
Нех4 в моче, ммоль/моль креатинина: среднее значение (SD) диапазон	12,71 (10,10); n = 51 2,95–47,98	8,74 (5,04); n = 49 2,02–25,27	— —
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л: среднее значение (SD) диапазон	81,30 (56,51); n = 50 24,00–319,00	60,76 (30,28); n = 49 12,00–186,00	— —
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л: среднее значение (SD) диапазон	79,64 (55,58); n = 50 27,00–285,00	57,73 (25,49); n = 49 16,00–141,00	— —
Креатинкиназа, МЕ/л: среднее значение (SD) диапазон	739,9 (577,62); n = 50 158,00–3128,00	566,35 (431,46); n = 48 66,00–2545,00	— —

*Четыре участника (по 2 в каждой группе) с недостоверно высокими значениями МР и МЕР были исключены из всех анализов МР и МЕР.

Примечание. Нормальные значения: Нех4 в моче 0,19–3,36 ммоль/моль креатинина (мужчины и женщины, возраст 13–18 лет), 0,14–1,92 ммоль/моль креатинина (мужчины и женщины, возраст >18 лет); аланинаминотрансфераза 6–34 МЕ/л (женщины, возраст <69 лет), 6–32 МЕ/л (женщины, возраст ≥69 лет), 6–43 МЕ/л (мужчины, возраст 10–68 лет), 6–35 МЕ/л (мужчины, возраст ≥69 лет); аспартатаминотрансфераза 10–40 МЕ/л (мужчины и женщины, возраст 7–17 лет), 9–34 МЕ/л (женщины, возраст ≥18 лет), 11–36 МЕ/л (мужчины, возраст ≥18 лет); креатинкиназа 18–169 МЕ/л (женщины, возраст 16–17 лет), 26–192 МЕ/л (женщины, возраст ≥18 лет), 18–408 МЕ/л (мужчины, возраст 16–17 лет), 39–308 МЕ/л (мужчины, возраст ≥18 лет). Здесь и в табл. 2: mITT – модифицированная ИТТ; SD – стандартное отклонение; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы; МР – максимальное инспираторное давление; МЕР – максимальное экспираторное давление; QMFT – тест быстрой оценки двигательных функций; SF-12 – краткий опросник качества жизни, связанного со здоровьем, состоящий из 12 вопросов; Нех4 – тетрасахарид гексозы.

Исходные показатели ФЖЕЛ и теста 6MWT в целом были сопоставимы в обеих группах лечения.

Самый частый вариант гена GAA (с.-32-13T>G) у пациентов в исследовании был обнаружен по крайней мере в 1 аллеле у 89 участников, из которых 43 (84 %) получали АВА, 46 (94 %) – АЛГА.

В обеих группах исходные уровни креатинкиназы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы были повышены относительно нормы, что характерно для пациентов с БППН, которые не получали лечения. Также у всех участников уровень тетрасахарида гексозы

в моче был повышен. Уровень ферментов в группе АВА был выше, чем в группе АЛГА (см. табл. 1).

В течение периода первичного анализа приверженность к лечению была высокой: режим лечения соблюдали 100 % (n = 51) пациентов группы АВА и 92 % (n = 45) пациентов группы АЛГА. Несоблюдением режима приема препарата считался пропуск 2 или больше последовательных инфузий, или пропуск 20 % или больше инфузий всего курса терапии за период 49 нед, или получение меньше 80 % дозы препарата за период первичного анализа.

Лечение АВА привело к улучшению показателя прогнозируемой ФЖЕЛ по методу наименьших квадратов на 2,89 % (стандартная ошибка (СО) 0,88) по сравнению с 0,46 % (СО 0,93) при лечении АЛГА (табл. 2). Улучшение по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у получавших лечение АВА уже на 13-й неделе и сохранялось в течение всего периода исследования (рис. 2, а). При лечении АЛГА первоначальное улучшение было меньшей степени, стабильным после 13-й недели наблюдения (см. рис. 2, а). Снижение улучшения наблюдалось на 37-й неделе по сравнению с 25-й неделей (с 3,21 до 2,21 %) при использовании АВА, однако общее улучшение сохранялось до 49-й недели. На 49-й неделе у получавших АВА наблюдалось на 2,43 % большее увеличение прогнозируемой ФЖЕЛ по сравнению с пациентами группы АЛГА (95 % ДИ от -0,13...4,99; рис. 3, а). Нижняя граница 95 % ДИ для определения разницы значительно превышала прогнозируемую 1,1 % (заранее предопределенная граница не меньшей эффективности) и была статистически не меньше предполагаемой ($p = 0,0074$; см. рис. 3). Проверка превосходства привела к значению p , равному 0,063. Поскольку превосходство не было достигнуто, формальные

испытания были прекращены в соответствии с иерархией испытаний, и значения p для вторичных конечных точек представлены на номинальном уровне (без поправки на множественность). Анализ чувствительности в популяции для каждого протокола оказался аналогичным результатам в популяции mITT.

Результаты выполнения предположения о постоянстве показали, что оценки эффективности АЛГА по сравнению с плацебо с помощью прогностической модели составили 2,87 для COMET и 3,02 для LOTS. Разница в эффективности АЛГА, откалиброванной по результатам исследований LOTS и COMET, была небольшой (-0,15) по сравнению с не меньшей эффективностью (1,1 % прогноза). На основании этого предположение о постоянстве было признано верным.

Анализ данных пациентов, у которых наблюдался ответ по прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении, продемонстрировал, что число сообщивших об относительном увеличении показателя по сравнению с исходным уровнем в группе АВА было больше по крайней мере на 15 % на 49-й неделе ($n = 10$ (20 %)), чем в группе АЛГА ($n = 3$ (6 %)), с отношением шансов (ОШ) по данным логистической регрессии 3,47 (95 % ДИ 0,86–13,98).

Таблица 2. Изменения первичных и вторичных показателей эффективности через 49 нед относительно исходного уровня

Показатель	Авалглокозидаза альфа ($n = 51$)	Алглокозидаза альфа ($n = 49$)	Разница среднеквадратичных средних значений между вариантами лечения (95 % доверительный интервал)
ФЖЕЛ в вертикальном положении, % от должного	2,89 (0,88)	0,46 (0,93)	2,43 (-0,13–4,99)
6MWT, м	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33–58,69)
6MWT, % от должного	5,02 (1,54)	0,31 (1,62)	4,71 (0,25–9,17)
MIP, % от должного*	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,4 (-1,63–10,44)
MER, % от должного*	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,7–10,73)
Ручная динамометрия (оценка нижних конечностей), балл	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56–240,5)
Ручная динамометрия (оценка верхних конечностей), балл	173,54 (38,04)	109,67 (38,98)	63,87 (-44,76–172,51)
QMFT, общий балл	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22–3,95)
Суммарный показатель физического здоровья по SF-12, балл	2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13–3,67)
Суммарный показатель умственного здоровья по SF-12, балл	2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46–5,69)

*Четыре участника (по 2 в каждой группе) с недостоверно высокими значениями MIP и MER были исключены из всех анализов MIP и MER.

Примечание. Данные представляют собой среднее квадратичное значение (стандартная ошибка), если не указано другое. Все анализы эффективности проводились на модифицированной популяции ITT.

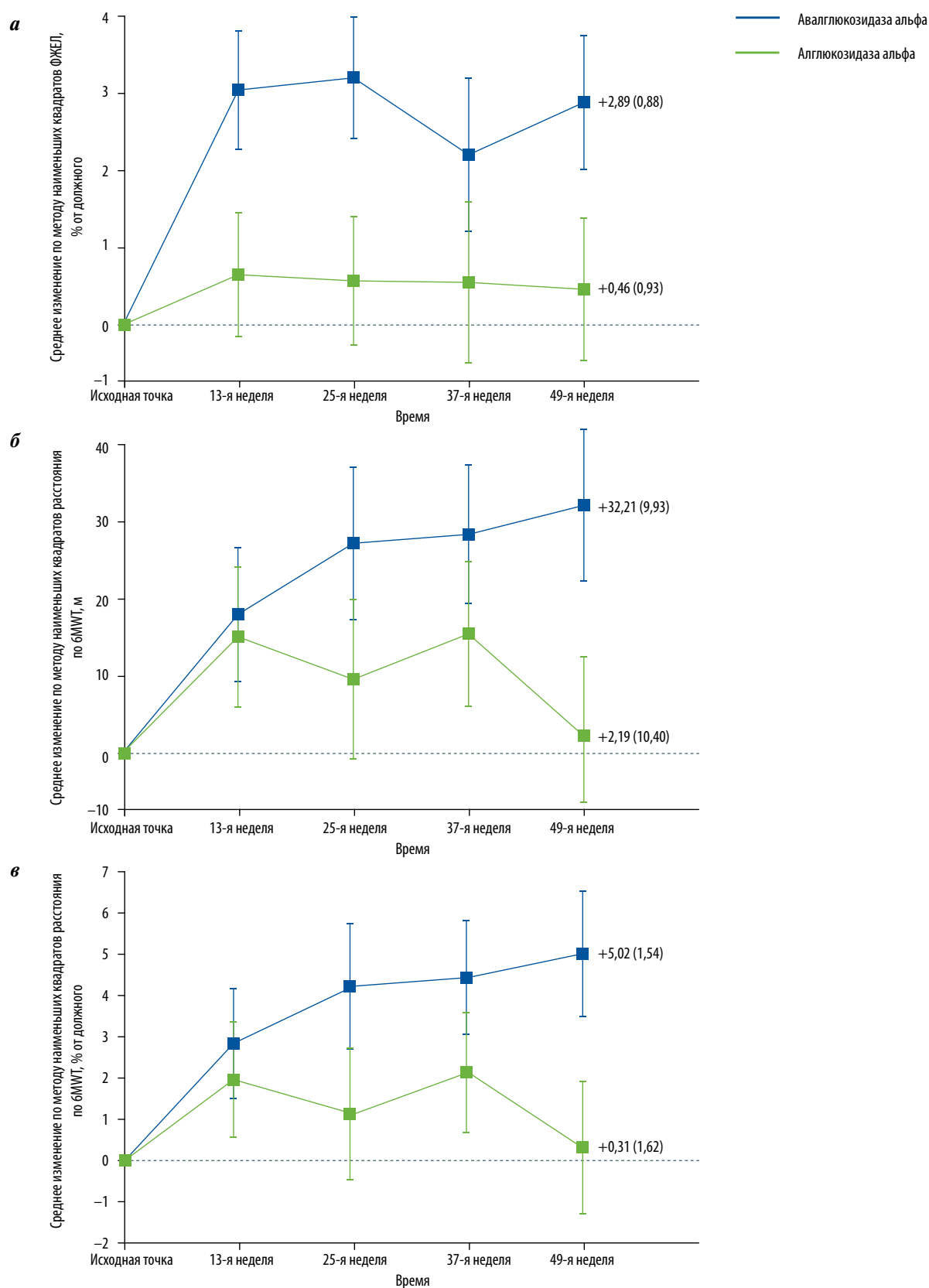


Рис. 2. Изменения первичных и основных вторичных показателей через 49 нед от исходного уровня для каждой группы лечения: а — изменение ФЖЕЛ (в процентах от должного) в вертикальном положении с течением времени (первичный показатель); б — изменение расстояния по 6МВТ (м) с течением времени; в — изменение расстояния по 6МВТ (в процентах от должного) с течением времени. Точки данных обозначают среднее значение по методу наименьших квадратов; вертикальные отрезки — стандартную ошибку. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; 6МВТ — тест 6-минутной ходьбы

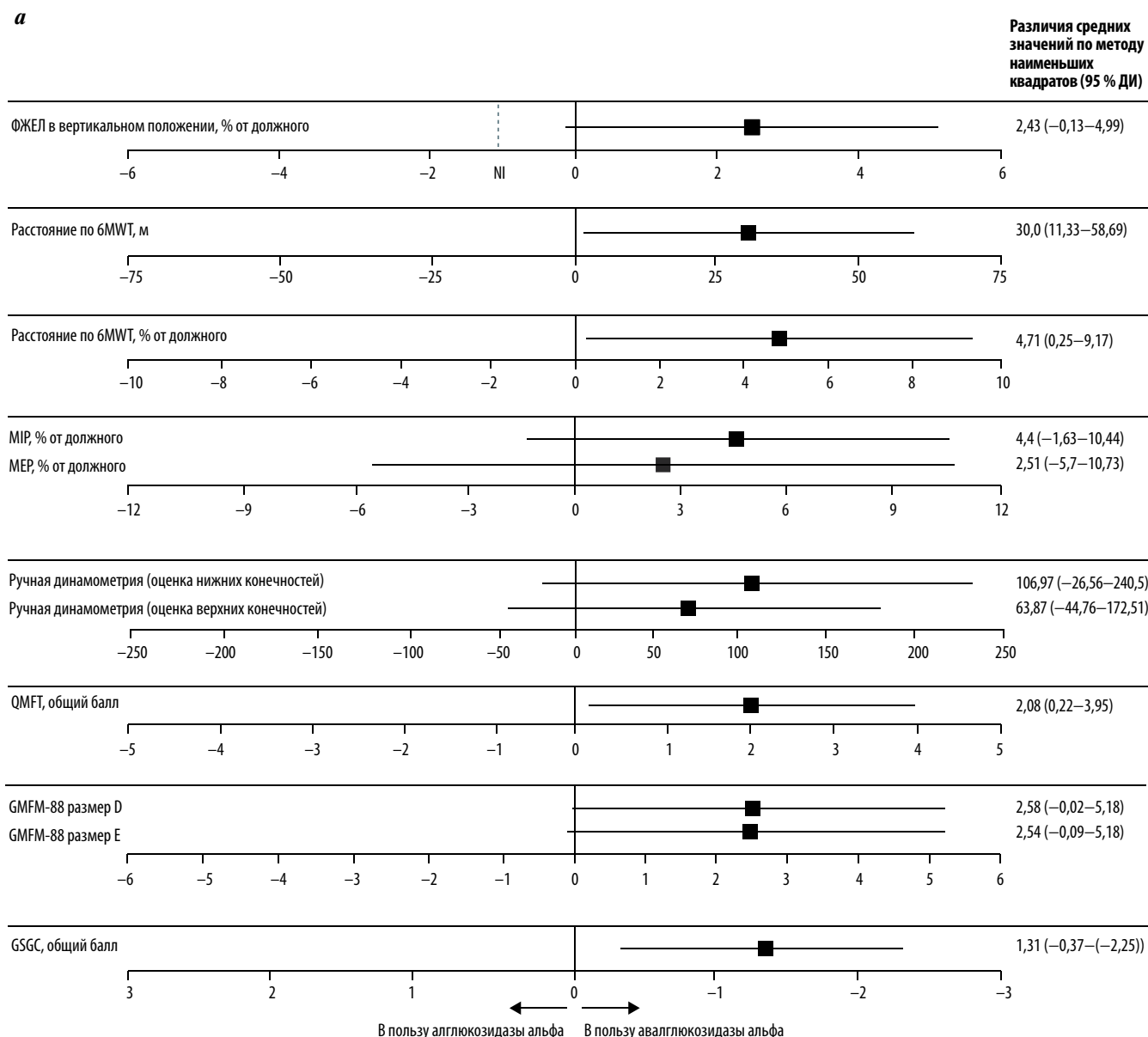


Рис. 3. Различия между группами лечения, оцениваемые от исходного уровня до 49-й недели: а – различия средних значений по методу наименьших квадратов (95 % ДИ) для заранее определенных оценок эффективности, измерения функции дыхательных мышц, функциональной выносливости, мышечной силы и двигательной функции; б – различия средних значений по методу наименьших квадратов (95 % ДИ) для заранее определенных оценок измерения качества жизни, связанного со здоровьем. ДИ – доверительный интервал; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы; EQ-5D-5L – Европейский опросник качества жизни с 5 уровнями оценок; EQ-5D-VAS – EQ-5D визуальная аналоговая шкала; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; GMFM-88 – шкала оценки общей двигательной функции-88; GSGC – оценка моторных функций по суммарной шкале «походка, лестница, приемы Говерса, стул»; MEP – максимальное экспираторное давление; MIP – максимальное инспираторное давление; PDIS – шкала влияния болезни Помпе; PDSS – шкала симптомов болезни Помпе; PGIC – общее впечатление пациента от перемен; QMFT – тест быстрой оценки двигательных функций; R-Pact – шкала оценки активности, характерной для болезни Помпе (модель Rasch); SF-12 – краткий опросник качества жизни, связанного со здоровьем, состоящий из 12 вопросов. ¹Шкала оценки состояния здоровья с использованием тарифов Великобритании по типам лечения (метод перекрестного анализа). ²Показатели одышки включали оценку дыхания, в том числе в положении лежа; общая оценка утомляемости – усталость, утомляемость, общую мышечную слабость, мышечную слабость в нижней и верхней частях тела; оценка слабости верхних конечностей – мышечную слабость в руках и кистях; оценка боли – мышечную боль и боль другого характера; оценка утомляемости и боли – оценку общей утомляемости, оценку слабости в верхних конечностях и оценку боли. ³Оценка настроения включала наличие тревоги, беспокойства и депрессии; оценка трудностей при выполнении активных движений – анализ трудностей при ходьбе, подъеме по лестнице, вставании со стула, наклоне и приседании

6

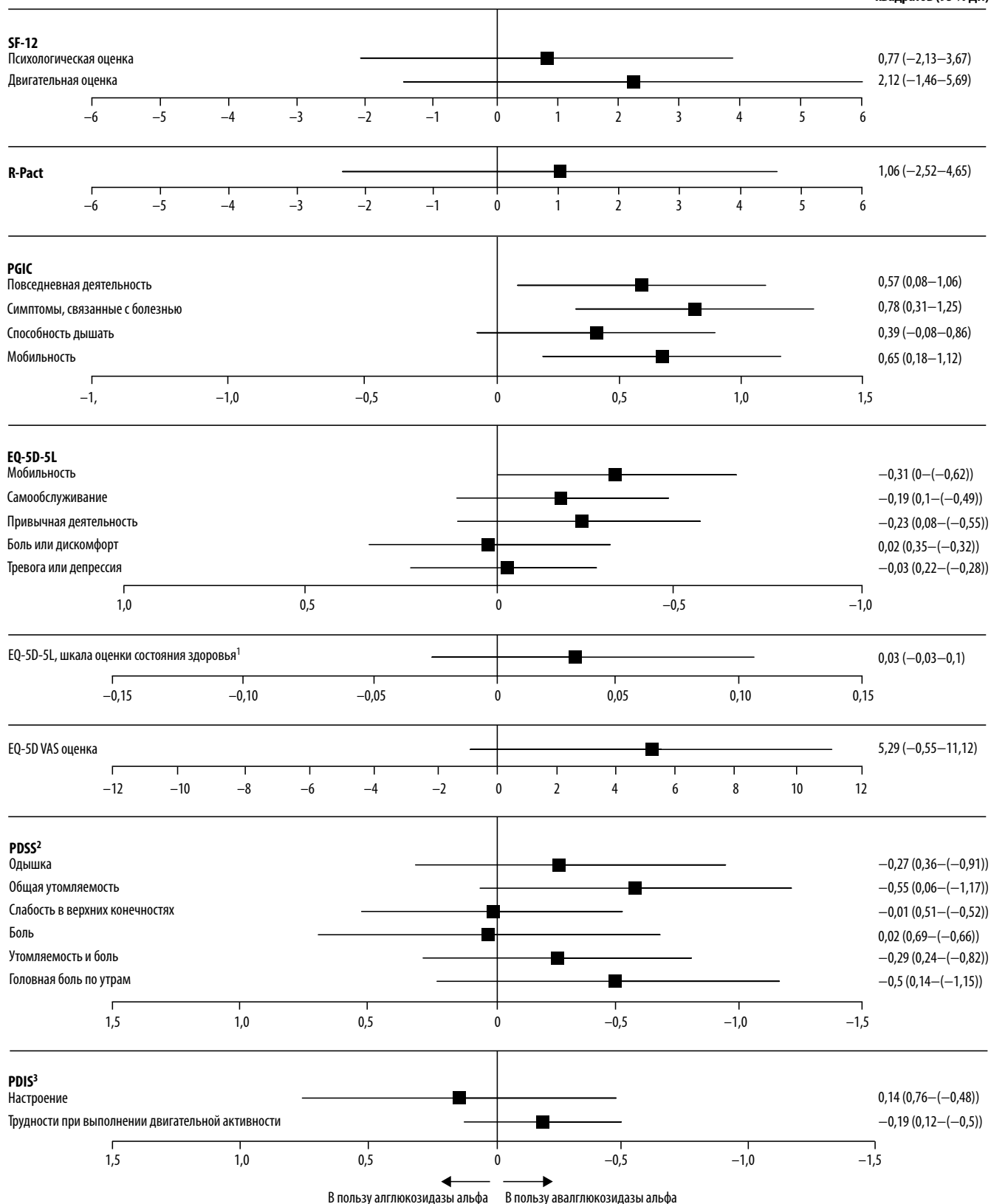
Различия средних значений по методу наименьших квадратов (95 % ДИ)


Рис. 3. Окончание

На 49-й неделе у пациентов группы АВА отмечалось большее увеличение расстояния по тесту 6MWT по сравнению с пациентами, получавшими АЛГА: среднее значение по методу наименьших квадратов 32,21 м (СО 9,93) против 2,19 м (СО 10,40); разница 30,01 м (95 % ДИ 1,33–58,69) ($p = 0,040$), статистически значимая на номинальном уровне 5 % (см. табл. 2; рис. 3, а). Прогрессивное увеличение расстояния по тесту 6MWT (как в метрах, так и в прогнозируемых процентах) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось на протяжении 49-недельного двойного слепого периода лечения при использовании АВА. Улучшения не были столь последовательными или значительными при лечении АЛГА (см. рис. 2, б, в; табл. 2).

Анализ данных теста 6MWT показал, что в группе АВА на 49-й неделе большее число участников сообщили об увеличении расстояния по тесту 6MWT по крайней мере на 54 м по сравнению с исходным значением ($n = 12$ (24 %)), чем в группе АЛГА ($n = 6$ (12 %)), с ОШ по данным логистической регрессии 2,09 (95 % ДИ 0,70–6,25). Результаты предварительно уточненных анализов ожидаемой ФЖЕЛ в вертикальном положении и расстояния по тесту 6MWT в группах лечения были аналогичны таковым в основном анализе в популяции mITT.

Более значительные численные улучшения средних изменений от исходного уровня на 49-й неделе (хотя

95 % ДИ пересекался с 0) отмечены при использовании АВА по сравнению с АЛГА в предварительно определенных вторичных конечных точках силы дыхательной мускулатуры (прогнозируемые MIP и MEP), силы мышц нижних конечностей (тест ННД), двигательной функции (тест быстрой оценки двигательной функции, QMFT) и по тестам качества жизни, связанного со здоровьем (тесты SF-12 PCS и SF-12 MCS) (см. табл. 2; рис. 3).

Снижение относительно исходного уровня наблюдалось с течением времени для всех оцениваемых биомаркеров и ключевых лабораторных параметров. Более существенное снижение отмечалось при применении АВА по сравнению с АЛГА, некоторые значения приближались к норме на 49-й неделе.

Нежелательные явления, потенциально связанные с терапией, зарегистрированы у 23 (45 %) из 51 участника группы АВА и у 24 (49 %) из 49 пациентов группы АЛГА. Самые частые связанные с лечением нежелательные явления при применении АВА – назофарингит и боль в спине – отмечены у 12 (24 %) пациентов, головная боль – у 11 (22 %); при использовании АЛГА головная боль зарегистрирована у 16 (33 %) пациентов, назофарингит – у 12 (25 %).

Серьезные нежелательные явления, возникшие во время лечения, отмечены у 8 (16 %) участников группы АВА и у 12 (25 %) пациентов группы АЛГА (табл. 3).

Таблица 3. Данные о безопасности и иммуногенности за период первичного анализа, n (%)

Показатель	Авалглюкозидаза альфа ($n = 51$)	Алглюкозидаза альфа ($n = 49$)
НЯ: НЯ, потенциально связанные с лечением	44 (86) 23 (45)	45 (92) 24 (49)
Серьезные НЯ: серьезные НЯ, потенциально связанные с лечением	8 (16) 1 (2)	12 (25) 3 (6)
Тяжелые НЯ	6 (12)	7 (14)
НЯ, ставшие причиной выхода из исследования	0	4 (8)
НЯ, ставшие причиной смерти	0	1 (2)
НЯ особого интереса	13 (26)	18 (37)
Реакции, связанные с инфузией (обозначены в проколе) ¹	13 (26)	16 (33)
Уровень антител к препарату: постоянно отрицательный постоянно положительный при отрицательном исходном уровне положительный в начале исследования	2 (4) 47 (92) 2 (4)	2 (4) 44 (92) 2 (4)
Антитела к препарату, появившиеся в ходе лечения ² : антитела к препарату, индуцированные лечением ³ транзиторные антитела к препарату сохраняющиеся антитела к препарату высокий уровень промежуточный уровень низкий уровень толеризированные антитела к препарату увеличение уровня антител к препарату на фоне лечения ⁴	49 (96) 47 (96) 1 (2) 43 (88) 10 (20) 20 (41) 13 (27) 3 (6) 2 (100)	46 (96) 44 (96) 1 (2) 39 (85) 16 (35) 19 (41) 4 (9) 4 (9) 2 (100)

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель	Авалглюкозидаза альфа (n = 51)	Алглюкозидаза альфа (n = 49)
Максимальный титр антител к препарату ^{5, 6, 7} : 100–800 1600–6400 ≥12 800	17 (33) 20 (39) 10 (20)	8 (17) 20 (42) 16 (33)
Титр антител к препарату при последнем исследовании ^{5, 7, 8} : 100–800 1600–6400 ≥12 800	26 (55) 11 (23) 10 (21)	13 (30) 17 (39) 14 (32)
Тип реакции нейтрализующих антител, основанный на анализе ингибирования ферментативной активности: всегда отрицательный положительный на исходном уровне положительный после исходного уровня	49 (96) 0 2 (4)	44 (92) 0 4 (8)
Тип реакции нейтрализующих антител, основанный на клеточном анализе ингибирования поглощения фермента: всегда отрицательный положительный на исходном уровне положительный после исходного уровня	38 (75) 1 (2) 12 (24)	28 (58) 1 (2) 19 (40)

¹Определяется как НЯ, развившееся во время инфузии или за период наблюдения после инфузии, связанное или возможно связанное с проводимым лечением.

² $100 \times (\text{число участников с положительными антителами, уровень которых повысился на фоне лечения} + \text{число участников с положительными антителами, индуцированными лечением}) / (\text{число оцениваемых участников})$.

³ $100 \times (\text{число участников с положительными антителами, индуцированными лечением}) / (\text{число оцениваемых участников с отрицательными антителами на исходном уровне})$.

⁴ $100 \times (\text{число участников с положительными антителами, уровень которых повысился в результате лечения}) / (\text{число оцениваемых участников с положительными антителами на исходном уровне})$.

⁵Для участников, у которых оценивался уровень антител к препарату авалглюкозидазы альфа (n = 47), алглюкозидазы альфа (n = 44).

⁶Пиковые титры: 100–51 200 для авалглюкозидазы альфа и 100–409 600 для алглюкозидазы альфа.

⁷Два участника группы авалглюкозидазы альфа имели пиковый и последний титры, равные 51 200. У 1 участника группы алглюкозидазы альфа пиковый титр составил 409 600, последний титр – 204 800.

⁸Диапазон последних титров составлял 100–51 200 для авалглюкозидазы альфа и 100–204 800 для алглюкозидазы альфа.

Примечание. Числа, отражающие нежелательные явления (НЯ), представляют собой число участников, у которых наблюдалось хотя бы одно НЯ в каждой категории. Все антитела к препарату представляют собой либо анти-авалглюкозидазные альфа-антитела, либо анти-алглюкозидазные альфа-антитела. Оценка наличия антител к препарату проводилась ежемесячно в течение исследования. Иммуногенность оценивалась на основе определения антител к препарату с использованием прямого иммуноферментного анализа (ИФА) и нейтрализующих антител с применением анализа ингибирования ферментативной активности и клеточного анализа ингибирования поглощения фермента. В ИФА с анти-авалглюкозидазой альфа использовался реагент для определения антител к человеческим иммуноглобулинам (Ig) классов G и M, в ИФА с анти-алглюкозидазой альфа – реагент для обнаружения антител к человеческому IgG.

Один (2 %) пациент группы АЛГА умер от острого инфаркта миокарда, не связанного с лечением. Пять (10 %) пациентов выбыли из исследования (все из группы АЛГА), из них 4 (8 %) имели нежелательные явления (в том числе 2 случая реакций, связанных с инфузией). Ни один пациент группы АВА не выбыл из исследования. Одышка (n = 1) была единственным серьезным нежелательным явлением, связанным с лечением АВА. Имелось сообщение о 6 серьезных нежелательных явлениях (головокружение, нарушение зрения, артериальная гипотензия, одышка, холодный пот и озноб) у

3 (6 %) пациентов, получавших АЛГА. Реакции гиперчувствительности, связанные с лечением, развились у 12 (24 %) участников группы АВА и у 15 (31 %) участников, получавших АЛГА. Анафилаксия зафиксирована у 1 (2 %) пациента группы АЛГА и ни в одном случае в группе АВА. Ни у кого из получавших терапию АВА или АЛГА не зарегистрировано иммуноопосредованных реакций.

Представляющие особый интерес нежелательные явления были заранее внесены в протокол и включали беременность, симптоматическую передозировку, по-

вышение уровней аминотрансфераз, билирубина и креатинина, реакции, связанные с инфузией. В группе АВА у 13 (26 %) пациентов наблюдались реакции, ассоциированные с инфузией, и у 1 (2 %) — повышение уровня аланинаминотрансферазы; в группе АЛГА у 16 (33 %) пациентов отмечены инфузионные реакции, имелись 2 (4 %) беременности и 3 (6 %) случая повышения уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или печеночных ферментов. Большинство инфузионных реакций были легкими или умеренными. Перечисленные в протоколе связанные с инфузией тяжелые реакции констатированы у 2 (4 %) участников группы АЛГА и ни в одном случае в группе АВА. Нежелательные явления, представляющие особый интерес (у 2 или более участников): в группе АВА — зуд ($n = 4$ (8 %)), крапивница ($n = 3$ (6 %)), сыпь ($n = 2$ (4 %)), головная боль ($n = 2$ (4 %)) и диарея ($n = 2$ (4 %)); в группе АЛГА — тошнота ($n = 4$ (8 %)), зуд ($n = 4$ (8 %)), повышение уровня аланинаминотрансферазы ($n = 3$ (6 %)), приливы ($n = 3$ (6 %)), озноб ($n = 2$ (4 %)), головокружение ($n = 2$ (4 %)), одышка ($n = 2$ (4 %)), эритема ($n = 2$ (4 %)), ощущение жара ($n = 2$ (4 %)) и сыпь ($n = 2$ (4 %)).

Результаты иммуногенности при первичном анализе суммированы в табл. 3. Образование антилекарственных антител было одинаковым в обеих группах лечения. По 2 участника в каждой группе имели антилекарственные антитела исходно; вызванные лечением антилекарственные антитела (т. е. антитела, выработавшиеся в ходе исследования у больных, которые были отрицательными на исходном уровне) зарегистрированы у 96 % участников в каждой группе (см. табл. 3). Отдельные пациенты имели пик титров антител $\geq 12\,800$: в группе АВА — 10 (20 %) и в группе АЛГА — 16 (33 %) (см. табл. 3). Доля участников с устойчивым повышением титра антител была выше в группе АВА (10 (24 %)) по сравнению с получавшими АЛГА (16 (35 %)). Среди участников со стойким присутствием антилекарственных антител высокие пиковые уровни титра оставались высокими, тогда как средние и низкие титры снижались, и пациенты становились толерантными. У 3 (6 %) участников группы АВА наблюдалась толерантность по сравнению с 4 (9 %) в группе АЛГА (см. табл. 3). Нейтрализующие реакции антител, приводящие к снижению активности фермента или снижению его поглощения, были больше характерны для АЛГА, чем для АВА (см. табл. 3).

Обсуждение

Результаты исследования COMET показывают клинически значимые улучшения при применении АВА по сравнению с АЛГА у пациентов с БППН. Основная цель, т. е. положительный эффект на дыхательную функцию (оцениваемую по прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении), была достигнута со значительным превышением прогнозируемой границы,

установленной заранее. Тест на превосходство не достиг заранее заданного уровня статистической значимости 5 %, поэтому вторичные цели оценки эффективности не могут быть формально анализированы с использованием последовательной стратегии тестирования. Однако более значительные улучшения наблюдались при применении АВА по сравнению с АЛГА в показателях функциональной выносливости (по тесту 6MWT), силе дыхательных мышц и мышц конечностей, а также по качеству жизни, связанному со здоровьем. Результаты получены для 100 пациентов с БППН, зарегистрированных в 55 центрах в 20 странах, что представляет собой большую популяцию пациентов с редким заболеванием.

Чтобы учесть вариабельность состояния пациента в популяции и контролировать любые ложноположительные результаты обследований, отражающие надежное тестирование в этом исследовании, использован консервативный статистический подход. Выбранная основная цель (ФЖЕЛ в вертикальном положении) положительно связана с другими результатами исходов при БППН, включая выносливость (например, состояние по тесту 6MWT), силу скелетных мышц и результаты, сообщаемые пациентами, и соответствие увеличения ФЖЕЛ с улучшениями в других функциональных системах [15]. Прогнозируемая ФЖЕЛ в вертикальном положении также является надежным показателем дыхательной функции и часто трудно поддается улучшению у пациентов с БППН.

Оценка ФЖЕЛ в вертикальном положении клинически имеет смысл по нескольким причинам. Респираторная заболеваемость, включая дыхательную недостаточность и потребность в искусственной вентиляции легких, и смертность от нее связаны с выраженностью слабости дыхательных мышц, которая обнаруживается при оценке ФЖЕЛ в вертикальном положении [2, 16, 35]. Минимальная клиническая разница 2–6 % была установлена для рестриктивных респираторных заболеваний и использована в исследованиях пациентов с БППН [30]. Разница в 2,43 % при анализе прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении показана у получавших АВА и АЛГА, и это значение находится в ранее определенном диапазоне и является клинически значимым для пациентов с БППН. Более того, иницирование респираторной поддержки приводит к снижению физических возможностей с неблагоприятным воздействием на качество жизни [2]. Учитывая прогрессирующее течение БППН, увеличение силы дыхательных мышц (МРП или МВП) и ФЖЕЛ будет задерживать развитие дыхательной недостаточности и потенциально снижать зависимость от механической респираторной поддержки. Наконец, наблюдаемая корреляция увеличения ФЖЕЛ с несколькими доменами, включая выносливость, силу мышц, качество жизни и биомаркеры (например, тетрасахарид гексозы в моче, продукт распада гликогена), еще больше уси-

ливает клиническую значимость наблюдаемого увеличения ФЖЕЛ в вертикальном положении у пациентов, получавших АВА.

Болезнь Помпе с поздним началом — мультисистемное заболевание со значительными различиями в проявлениях и прогрессировании болезни не только между пациентами, но и внутри фенотипов. Из-за большой вариабельности проявлений и того, какие страдания испытывают пациенты, результаты любых исследований важны и обеспечивают клиническое понимание ответа и исхода на лечения [1–6]. Большие улучшения наблюдались при оценке изменения расстояния в тесте 6MWT у получавших АВА по сравнению с АЛГА. Анализ на основе заранее определенных значимых порогов ФЖЕЛ в вертикальном положении [33, 36] и 6MWT [23] также показал большую пользу для дыхательной и опорно-двигательной систем у получавших АВА по сравнению с АЛГА. Несмотря на то что различия в улучшениях в первичном и вторичном исходах могут показаться незначительными в абсолютном выражении, при прогрессирующем заболевании эти различия могут быть значимыми, потому что они более эффективно компенсируют естественное течение болезни при назначении АВА, чем при АЛГА, что и было продемонстрировано в течение 49-недельного периода в данном исследовании. Предварительные долгосрочные данные показывают, что этот эффект, вероятно, приведет к более длительному периоду стабилизации и потенциально пролонгированному предотвращению дыхательных и двигательных нарушений при терапии АВА [14]. Наблюдение за участниками будет продолжено в рамках открытого расширенного лечения в исследовании COMET для подтверждения долгосрочной эффективности АВА.

Доказательства эффективности АВА по сравнению с АЛГА продемонстрированы по таким показателям, как улучшение функции дыхания, силы скелетных мышц и двигательных возможностей, а также качество жизни, связанное со здоровьем. Важно отметить, что в данном двойном слепом исследовании, по сообщениям пациентов, результаты также предоставили доказательства потенциальной пользы АВА по сравнению с АЛГА. Таким образом, продемонстрирован кумулятивный ответ на лечение АВА по клинически значимым улучшениям показателей дыхательной и опорно-двигательной систем, а также по качеству жизни, связанному со здоровьем. При оценке данных необходимо учитывать трудности в стандартизации полученных результатов на всех исследовательских площадках с учетом региональной практики и исследовательского опыта. Например, наблюдаются различия в проведении и оценке МРП и МЕР отдельными практикующими врачами и региональными практиками, варьируют показатели нормативных значений в разных

исследованиях [36]. Это определяет вариабельность значений МРП и МЕР при оценке исходного состояния пациента в данном исследовании.

Терапия АВА была связана с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с АЛГА, о чем свидетельствует более низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением, серьезных нежелательных явлений и реакций, ассоциированных с инфузией, при использовании АВА.

Результаты по иммуногенности соответствуют выводам, связанным с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, и серьезными нежелательными явлениями. В группе АЛГА 5 участников вышли из исследования, в то время как все получавшие АВА завершили период первичного анализа. Кроме этого, данные анализов антилекарственных антител показывают, что АВА не является более иммуногенным препаратом, чем АЛГА. Важно отметить, что никаких новых нежелательных явлений, связанных с использованием АВА, не выявлено в ходе данного исследования.

Прямое сравнение этих результатов с данными исследования LOTS17 ограничено множеством различий. Во-первых, в исследовании COMET отсутствовала группа плацебо, что исключает возможность сравнения с пациентами, не получавшими лечения, что было целью исследования LOTS. Во-вторых, пациенты в обоих исследованиях, оказавшиеся в группе получавших АЛГА, отличались по исходным характеристикам. Исходные средние значения прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении и расстояния по тесту 6MWT были больше в исследовании COMET, чем в LOTS. У пациентов в исследовании COMET были больше средний возраст дебюта симптомов, больше средняя продолжительность болезни и короче среднее время от постановки диагноза до начала лечения по сравнению с участниками исследования LOTS. В-третьих, исследование COMET охватывало широкую географическую популяцию из 55 центров в 20 странах по сравнению с LOTS, в котором участвовали пациенты из 7 центров во Франции, Нидерландах и США. Хотя число участников с наиболее распространенными вариантами гена *G44* по крайней мере с одним вариантом *IVS1* было одинаково в обоих исследованиях, COMET включало больше участников латиноамериканского и азиатского происхождения из Латинской Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона, чем в исследовании LOTS. Продолжительность периода первичного анализа также различалась между исследованиями: 49 нед в COMET против 78 нед в LOTS. Наконец, за 10 лет, которые отделяют исследования друг от друга, существенно изменились стандарты медицинской помощи пациентам с БППН, включая физиотерапию, респираторную и нутритивную поддержку.

Заключение

На основании коллективного клинического опыта исследователи считают, что наблюдаемые в исследовании COMET улучшения дыхательной функции, функциональной выносливости, силы мышц и двигательных возможностей, качества жизни, связанного со здоровьем, и специфических для болезни биомаркеров при использовании АВА по сравнению с АЛГА являются клинически значимыми. Несмотря на то что проверка на превосходство АВА не достигла статистической значимости, улучшения были отмечены по другим параметрам при использовании АВА по сравнению с АЛГА. Маловероятно, что даже какой-то один результат может быть случайным доказательством эффективности АВА. Поэтому эти улучшения имеют значение

для пациентов. Кроме этого, профиль безопасности и переносимости АВА оказался более благоприятным, чем у АЛГА. Эти данные представляют клинические доказательства существенного улучшения при приеме АВА по сравнению с АЛГА у пациентов с БППН по оценке функции дыхания, движения и функциональной выносливости, а также по высокой безопасности и повышению качества жизни, связанного со здоровьем.

В исследовании COMET принимают участие пациенты с БППН из России. Для исследователей и врачей России регистрация нового варианта лечения болезни Помпе позволит улучшить клинические исходы и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gungor D., Reuser A.J. How to describe the clinical spectrum in Pompe disease? *Am J Med Genet A* 2013;161A(2):399–400. DOI: 10.1002/ajmg.a.35662
- Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128(Pt 3):671–7. DOI: 10.1093/brain/awh384
- Kishnani P.S., Beckemeyer A.A., Mendelsohn N.J. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C* 2012;160C(1):1–7. DOI: 10.1002/ajmg.c.31324
- Reuser A.J.J., Hirschhorn R., Kroos M.A. Pompe disease: glycogen storage disease type II, acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Eds.: A.L. Beaudet, B. Vogelstein, K.W. Kinzler et al. New York: The McGraw-Hill Companies, 2018.
- Van der Ploeg A.T., Reuser A.J. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372(9646):1342–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X
- Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): An update on clinical aspects. *Ann Translat Med* 2019;7(13):284. DOI: 10.21037/atm.2019.07.24
- Lumizyme (alglucosidase alfa) for injection, for intravenous use. Prescribing Information. Cambridge: Genzyme Corporation, 2014.
- Myozyme (alglucosidase alfa). Injectable for intravenous infusion. Prescribing Information. Cambridge: Genzyme Corporation, 2014.
- Braulke T., Bonifacino J.S. Sorting of lysosomal proteins. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:605–14. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.016
- Wisselaar H.A., Kroos M.A., Hermans M.M. et al. Structural and functional changes of lysosomal acid α -glucosidase during intracellular transport and maturation. *J Biol Chem* 1993;268(3):2223–31.
- Zhou Q., Avila L.Z., Konowicz P.A. et al. Glycan structure determinants for cation-independent mannose 6-phosphate receptor binding and cellular uptake of a recombinant protein. *Bioconj Chem* 2013;24(12):2025–35. DOI: 10.1021/bc400365a
- Zhu Y., Jiang J.L., Gumlaw N.K. et al. Glycoengineered acid α -glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Mol Ther* 2009;17(6):954–63. DOI: 10.1038/mt.2009.37
- Pena L.D.M., Barohn R.J., Byrne B.J. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromusc Dis* 2019;29(3):167–86. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.12.004
- Dimachkie M., Barohn R.J., Byrne B. et al. NEO1 and NEO-EXT studies: Long-term safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for 5.5 years in late-onset Pompe disease patients. *Mol Genet Metab* 2020;129:S49.
- Berger K.I., Kanters S., Jansen J.P. et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: An individual patient-level data meta-analysis. *J Neurol* 2019;266:2312–21. DOI: 10.1007/s00415-019-09401-1
- Schoser B., Stewart A., Kanters S. et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264(4):621–30. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8
- Van der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1396–406. DOI: 10.1056/NEJMoa0909859
- Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al. The natural course of non-classic Pompe's disease: A review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252(8):875–84. DOI: 10.1007/s00415-005-0922-9
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
- Van der Ploeg A.T., Barohn R., Carlson L. et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):456–61. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.015
- Berger K.I., Chan Y., Rom W.N. et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26(8):481–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.018
- Stockton D.W., Kishnani P., van der Ploeg A. et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: Longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol* 2020;267(10):3038–53. DOI: 10.1007/s00415-020-09936-8
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrcrm.166.1.at1102
- Geiger R., Strasak A., Trembl B. et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(4):395–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052

25. Gibbons W.J., Fruchter N., Sloan S., Levy R.D. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulmon Rehabil* 2001;21(2):87–93. DOI: 10.1097/00008483-200103000-00005
26. Van Capelle C.I., van der Beek N.A., de Vries J.M. et al. The quick motor function test: A new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(2):317–23. DOI: 10.1007/s10545-011-9388-3
27. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012;45(6):831–4. DOI: 10.1002/mus.23340
28. Van der Beek N.A., Hagemans M.L., van der Ploeg A.T. et al. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromusc Dis* 2013;23(3):256–64. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.10.024
29. Perrot S., Lantéri-Minet M. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *Eur J Pain* 2019;23(6):1117–28. DOI: 10.1002/ejp.1378
30. Lachmann R., Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: Can we do better? *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:160. DOI: 10.1186/1750-1172-8-160
31. Van der Ploeg A., Carlier P.G., Carlier R.Y. et al. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY study. *Mol Genet Metab* 2016;119(1–2):115–23. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.05.01
32. Nie L., Soon G. A covariate-adjustment regression model approach to noninferiority margin definition. *Stat Med* 2010;29(10):1107–13. DOI: 10.1002/sim.3871
33. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202–18. DOI: 10.1164/ajrccm/144.5.1202
34. Redelmeier D.A., Bayoumi A.M., Goldstein R.S., Guyatt G.H. Interpreting small differences in functional status: The Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1278–82. DOI: 10.1164/ajrccm.155.4.9105067
35. Johnson E.M., Roberts M., Mozaffar T. et al. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromusc Disord* 2016;26(2):136–45. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.11.009
36. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518–624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518

Благодарность. Авторы выражают признательность исследователям и членам групп в местах проведения испытания. Авторы выражают признательность за поддержку в написании и публикации статьи Марианне Б. Зайдель (компания Sanofi Genzyme). Авторы благодарят Комитет по мониторингу данных за помощь и советы во время проведения испытания COMET.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в интерпретацию данных, а также в составление и критическую доработку рукописи, имели полный доступ к исходным данным и несут окончательную ответственность за решение представить рукопись к публикации.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Sanofi Genzyme.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен соответствующими комитетами по этике или институтскими наблюдательными советами в соответствии с Хельсинкской декларацией и Международным советом по гармонизации руководящих принципов надлежащей клинической практики. Письменное информирование согласие было получено от пациентов или их законных представителей перед любой процедурой, связанной с исследованием.

Адрес для переписки: Jordi Diaz-Manera, Исследовательский центр мышечной дистрофии им. Джона Уолтона, Университет Ньюкасла (Великобритания); e-mail: jordi.diaz-manera@newcastle.ac.uk