


Alglucosidasa alfa (Myozyme®) per al tractament de pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe

CT08/2011

INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

La Dra. Mireia del Toro declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Alglucosidasa alfa (Myozyme®) per al tractament de pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, maig 2011, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 26317-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) per al tractament de pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer


Cari Almazán

Experts clínics

Dra. Mireia del Toro. Servei de Neurologia Pediàtrica
Hospital Universitari Vall d'Hebron

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Resum.....	5
Resumen.....	6
English summary.....	7
Introducció.....	8
Objectius.....	10
Metodologia.....	10
Resultats.....	11
Avaluació comparada.....	16
Conclusions.....	19
Annex 1. La tecnologia.....	20
Annex 2. Metodologia.....	31
Annex 3. Taules d'evidència.....	35
Abreviacions.....	36
Bibliografia.....	37

RESUM

Antecedents

La malaltia de Pompe és una miopatia metabòlica rara, progressiva d'herència autosòmica recessiva. Està causada per mutacions en el gen de l'alfa-glucosidasa àcida que donen lloc a l'acumulació de glicogen en diversos teixits, especialment el teixit muscular, i amb ella l'aparició de cardiomiopatia i debilitat muscular. L'alglucosidasa alfa (Myozyme®) és una forma recombinant de l'alfa-glucosidasa àcida humana. És un medicament orfe que fou aprovat com a tractament de substitució enzimàtica per a pacients amb diagnòstic confirmat de malaltia de Pompe (Agència Europea del Medicament, EMA 2007).

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de l'alglucosidasa alfa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins a l'octubre de 2010.

Resultats

S'ha identificat un assaig clínic aleatoritzat, amb cegament doble i multicèntric que compara l'eficàcia i seguretat de l'alglucosidasa alfa administrada a dosis de 20 mg/kg a la setmana (n=60) enfront de placebo (n=30) durant 78 setmanes. Les anàlisis de les variables principals, distància mitjana caminada en el Test de la marxa en 6 minuts (TM6M) i la Capacitat vital forçada (CVF), mostren que els pacients tractats amb alglucosidasa alfa van experimentar millores més importants que el grup placebo. Les anàlisis de subgrups semblen indicar que l'alglucosidasa alfa seria més eficaç en pacients amb formes lleus a moderades de la malaltia de Pompe, definides com TM6M a l'inici del tractament de ≤ 300 m i/o percentatge de la CVF $\geq 55\%$.

La majoria d'esdeveniments adversos són d'intensitat lleu o moderada però s'han descrit algunes reaccions d'hipersensibilitat greus durant la infusió. Tots els pacients avaluable del grup alglucosidasa alfa van desenvolupar anticossos anti alglucosidasa alfa.

No s'han localitzat dades de cost-efectivitat de l'alglucosidasa alfa. S'estima que el cost anual del tractament amb alglucosidasa alfa per a un pacient de 70 kg és de 352.800 euros.

Conclusions

L'alglucosidasa alfa és generalment ben tolerada i millora la distància caminada i estabilitza la funció pulmonar en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe als 18 mesos de tractament. No s'ha establert l'efecte dels anticossos anti alglucosidasa alfa en la farmacodinàmia del fàrmac.

RESUMEN

Título

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) para el tratamiento de pacientes con formas tardías de la enfermedad de Pompe.

Antecedentes

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara, progresiva de herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones en el gen de la alfa-glucosidasa ácida que dan lugar a la acumulación de glucógeno en diversos tejidos, especialmente el tejido muscular, y con ello la aparición de cardiomiopatía y debilidad muscular. La alglucosidasa alfa (Myozyme®) es una forma recombinante de la alfa-glucosidasa ácida humana. Es un medicamento huérfano que fue aprobado como tratamiento de sustitución enzimática para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (Agencia Europea del Medicamento, EMA 2007).

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de la alglucosidasa alfa comparada con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes con formas tardías de la enfermedad de Pompe.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta octubre de 2010.

Resultados

Se ha identificado un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de la alglucosidasa alfa administrada a dosis de 20 mg/kg a la semana (n=60) frente a placebo (n=30) durante 78 semanas. Los análisis de las variables principales, distancia media caminada en el Test de la marcha en 6 minutos (TM6M) y la Capacidad vital forzada (CVF), muestran que los pacientes tratados con alglucosidasa alfa experimentaron mejoras más importantes que el grupo placebo. Los análisis de subgrupos parecen indicar que la alglucosidasa alfa sería más eficaz en pacientes con formas leves a moderadas de la enfermedad de Pompe, definidas como TM6M al inicio del tratamiento de ≤ 300 m y/o porcentaje de la CFV $\geq 55\%$.

La mayoría de eventos adversos son de intensidad leve o moderada pero se han descrito algunas reacciones de hipersensibilidad graves durante la infusión. Todos los pacientes evaluables del grupo alglucosidasa alfa desarrollaron anticuerpos antialglucosidasa alfa.

No se han localizado datos de coste-efectividad de la alglucosidasa alfa. Se estima que el coste anual del tratamiento con alglucosidasa alfa para un paciente de 70 kg es de 352.800 euros.

Conclusiones

La alglucosidasa alfa es generalmente bien tolerada y mejora la distancia caminada y estabiliza la función pulmonar en pacientes con formas tardías de la enfermedad de Pompe a los 18 meses de tratamiento. No se ha establecido el efecto de los anticuerpos antialglucosidasa alfa en la farmacodinamia del fármaco.

ENGLISH SUMMARY

Title

Alglucosidase alpha (Myozyme®) for treatment of patients with late-onset Pompe disease.

Background

Pompe disease is a rare progressive autosomal recessive metabolic myopathy. It is caused by mutations in the acid alpha-glucosidase gene and leads to glycogen accumulation in various tissues, especially muscles, resulting in cardiomyopathy and muscular weakness. Alglucosidase alpha (Myozyme®) is a recombinant form of human acid alpha-glucosidase. It is an orphan drug approved for enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of Pompe disease (European Medicines Agency, EMA 2007).

Objective

To analyse the available scientific evidence for efficacy, safety and efficiency of alglucosidase alpha compared with any other treatment, including placebo, in patients with late-onset Pompe disease.

Methodology

Systematic review of the scientific evidence available to October 2010.

Results

A randomised, double-blind, multicentre comparison of efficacy and safety of alglucosidase alpha administered at doses of 20 mg/kg/week (n=60) versus placebo (n=30) for 78 weeks was identified. Analysis of the main variables, the mean value for the 6-minute walk distance test (6MWD) and forced vital capacity (FVC), show that patients treated with alglucosidase alpha improved significantly in comparison with the placebo group. The subgroup analysis suggests that alglucosidase alpha would be more effective in patients with mild to moderate forms of Pompe disease, defined as those with a baseline 6MWD of ≤ 300 m and/or FVC $\geq 55\%$.

Most adverse events were mild or moderate; however, some severe hypersensitivity reactions during infusion have been described. All evaluable patients in the alglucosidase alpha group developed alpha glucosidase antibodies.

No cost-effectiveness data were found for alglucosidase alpha. It is estimated that the annual cost of treatment with alglucosidase alpha for a 70kg patient would be €352,800 euros.

Conclusions

Alglucosidase alpha is generally well tolerated and improves walking distance and stabilises pulmonary function in patients with late-onset Pompe disease after 18 months of treatment. The effect of alpha glucosidase antibodies on the drug pharmacodynamics has not been established.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia

La malaltia de Pompe -també anomenada malaltia per dipòsit de glicogen tipus II, deficiència de maltasa àcida o glucogenosi tipus II- és una miopatia metabòlica rara, progressiva d'herència autosòmica recessiva. Està causada per mutacions en el gen de l'alfa-glucosidasa àcida que donen lloc a l'acumulació de glicogen en diversos teixits, especialment el teixit muscular, i a l'aparició de cardiomiopatia, debilitat muscular i alteració de la funció respiratòria¹.

Les manifestacions clíniques de la malaltia de Pompe s'han descrit com un espectre molt ampli que comprèn des d'una forma precoç fins a una forma d'aparició tardana. La forma precoç (incidència de 1/138.000 naixements²) sol diagnosticar-se en el període neonatal. Es caracteritza per cardiomiopatia i hipotonia muscular generalitzada i greu. És d'evolució molt ràpida amb una esperança de vida inferior a 1 any. D'altra banda, la forma tardana (incidència de 1/57.000 naixements²) sovint es diagnostica en l'edat adulta si bé pot presentar-se també en nens. Afecta principalment la musculatura de la cintura pelviana, axial i respiratòria. Es caracteritza per la pèrdua progressiva de la força muscular esquelètica i respiratòria. El seu curs és menys previsible que el de la forma precoç. En la majoria de casos la mort es produeix per insuficiència respiratòria³.

En aquest informe s'abordarà només el tractament de les formes tardanes de la malaltia.

Tractament de la malaltia de Pompe

La malaltia de Pompe és una malaltia multisistèmica i el seu tractament requereix l'atenció d'un grup multidisciplinari de professionals sanitaris que inclogui especialistes en malalties metabòliques, cardíologs, , neuròlegs, especialistes neuromusculars i de l'aparell respiratori, internistes o ortopedistes, entre d'altres⁴.

L'alglucosidasa alfa és el primer, i fins ara únic, tractament específic disponible a Europa per a pacients amb malaltia de Pompe (Agència Europea del Medicament, EMA; 2007).

Alglucosidasa alfa

L'alglucosidasa alfa (Myozyme®) és una forma recombinant de l'alfa-glucosidasa àcida humana. És un medicament orfe i està indicat com a tractament de substitució enzimàtica a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat de malaltia de Pompe.

Fou aprovada en base a estudis oberts que van incloure només pacients amb la forma precoç de la malaltia. D'acord amb els seus resultats, l'alglucosidasa alfa millora la supervivència i algunes variables relacionades amb la funció motora, la funció respiratòria i la funció cardíaca comparat amb controls històrics que no han rebut tractament de substitució enzimàtica⁵⁻⁹. Es van presentar també a registre resultats preliminars d'estudis no comparatius que van incloure alguns pocs pacients amb formes tardanes de malaltia de Pompe, la majoria d'ells en programes d'ús compassiu¹⁰⁻¹². El mes d'abril de 2010 es van

publicar les dades comparatives en pacients amb formes tardanes de la malaltia, població objecte d'aquesta avaluació.

La pauta posològica recomanada de l'αglucosidasa alfa és de 20 mg/kg de pes corporal, administrat un cop cada dues setmanes per perfusió intravenosa.

Myozyme® es presenta en pols per a solució en vials de 50 mg (PVL de 525 €).

És un medicament d'ús hospitalari.

Per a informació detallada sobre l'αglucosidasa alfa consulteu la fitxa tècnica del Myozyme® en l'Annex 1.

OBJECTIUS

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de l'α-glucosidasa alfa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe.

METODOLOGIA

Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de la metodologia aplicada en l'elaboració d'aquest document es pot consultar en l'Annex 2.

RESULTATS

Resum de l'evidència científica

Estudis inclosos

S'ha identificat un assaig clínic aleatoritzat (AGLU02704)¹³ i un estudi obert d'extensió (AGLU03206) en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe. Els resultats del darrer només s'han publicat en l'informe d'avaluació de l'EMA (versió octubre 2009)³.

Característiques principals dels estudis

L'estudi AGLU02704 és un assaig clínic aleatoritzat, amb cegament doble i multicèntric que compara l'eficàcia i la seguretat de l'alglucosidasa alfa administrada a dosis de 20 mg/kg cada dues setmanes (n=60) enfront de placebo (n=30) durant 78 setmanes^a.

L'estudi va incloure pacients amb diagnòstic confirmat (bioquímic i genètic) de malaltia de Pompe d'edat ≥8 anys capaços de caminar com a mínim 40 metres en el test de la marxa en 6 minuts (TM6M), amb un percentatge predit de la capacitat vital forçada (CVF) d'entre 30-80% en posició incorporada i debilitat muscular en les extremitats inferiors. Es van excloure tots els pacients amb ventilació invasiva o aquells que requerien ventilació no invasiva en posició incorporada.

L'objectiu principal de l'estudi va ser la distància caminada en el TM6M i el percentatge de CVF. Altres variables van incloure la força muscular, proves addicionals de funció respiratòria, proves d'activitat funcional, qualitat de vida i esdeveniments adversos. Es van realitzar, també, determinacions per conèixer el percentatge de pacients que desenvolupen anticossos anti alglucosidasa alfa i l'efecte d'aquests en la farmacodinàmia.

L'edat mitjana dels pacients (50% dones) fou de 44 anys (rang 10-70 anys). La puntuació mitjana en l'SF-36 (qüestionari autoadministrat) de mesura de la qualitat de vida en l'entrada de l'estudi era inferior a la de la mitjana nord-americana. D'acord amb les característiques basals els pacients presentaven formes lleus o moderades de la malaltia.

Els pacients que van finalitzar l'estudi (n=81) van ser inclosos en un estudi obert d'extensió multicèntric (estudi AGLU03206). No s'indica el temps previst de seguiment però les dades presentades corresponen a anàlisis preliminars a les 26 setmanes. Tots els pacients van rebre tractament amb alglucosidasa alfa. Es van mesurar els canvis en la distància caminada en el TM6M i en el percentatge de la CVF predit a més dels esdeveniments adversos.

Qualitat metodològica dels estudis

L'ocultació de l'assignació en la fase aleatoritzada va ser adequada. Els pacients van ser assignats a tractament actiu o placebo a través d'un sistema centralitzat d'aleatorització.

^a D'acord amb el protocol es va fer una anàlisi preliminar de resultats (TM6M) en el moment en què tots els pacients haguessin completat les primeres 38 setmanes de tractament. L'objectiu d'aquesta anàlisi fou determinar el període mínim de seguiment per assolir el nivell d'informació estadística necessari predefinit per protocol. En base a les dades disponibles el període de seguiment dels pacients es va allargar de 52 setmanes a 78 setmanes.

Tant els investigadors, i altre personal als centres reclutadors, com els pacients i els representants del laboratori (a excepció del personal del departament de recerca) desconeixen l'assignació del tractament. S'indica que es van prendre tota mena de mesures per mantenir el cegament però no es descriuen quines. El cegament es va mantenir després de les anàlisis preliminars i ni el comitè de control de les dades de seguretat ni el promotor de l'estudi van tenir accés als resultats fins una vegada acabat l'estudi.

Tots els criteris d'inclusió i exclusió es descriuen detalladament en l'annex metodològic que acompanya a l'article original.

En general, les característiques basals foren comparables en tots dos grups. Només l'edat d'inici dels primers símptomes de la malaltia va ser significativament diferent entre grups (menor en el grup placebo).

D'acord amb l'informe de l'EMA 42 pacients havien finalitzat un estudi observacional i prospectiu previ de 52 setmanes per recollir dades sobre característiques clíniques en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe. Els pacients es van distribuir de manera uniforme entre grups de tractament.

Es descriuen les pèrdues. Nou pacients (5 en el grup alglucosidasa alfa [8,3%] i 4 en el grup placebo [13,3%]) van sortir de l'estudi. En 3 casos, la retirada va ser causada per esdeveniments adversos i en 1 cas per mort.

Les anàlisis es van realitzar per intenció de tractar. Es van realitzar anàlisis de subgrups d'acord amb les característiques basals predefinides per protocol. No obstant això, l'estudi no tenia poder estadístic per detectar diferències estadísticament significatives en les anàlisis de subgrups. Es van realitzar, també, anàlisis de sensibilitat per valorar la robustesa de les anàlisis de les variables principals a petició dels revisors de l'EMA, ja que aquests van considerar que els tests estadístics utilitzats no havien estat els més adequats. Les anàlisis van requerir diverses assumpcions qüestionades també pels revisors de l'EMA.

Les variables principals d'estudi es van mesurar segons les guies de societats americanes i/o europees.

Es considera que el seu risc de biaix és baix amb un grau d'evidència en l'escala SIGN 1+.

Les dades a llarg termini (estudi d'extensió) són preliminars (setmana 26 o setmana 104 des de l'aleatorització) i no comparatives i, per tant, subjectes a un risc elevat de biaix.

Eficàcia de l'alglucosidasa alfa en pacients adults

Estudi AGLU02704

TEST DE LA MARXA EN 6 MINUTS

L'alglucosidasa alfa millora la distància mitjana caminada en el TM6M en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe comparat amb placebo. La distància recorreguda en 6 minuts va augmentar 15 metres de mitjana en pacients tractats amb alglucosidasa alfa i

va disminuir 7,5 metres de mitjana en els pacients tractats amb placebo ($p=0,0283$) (Taula 1).

En les anàlisis de subgrups es van observar millores a favor de l'alglucosidasa alfa a les 78 setmanes comparat amb placebo. Les diferències no van ser estadísticament significatives en la majoria de les comparacions. Es va observar una tendència a la millora en els pacients amb TM6M ≤ 300 m a l'entrada en l'estudi i en pacients amb edat ≥ 45 anys, si bé la mostra en aquest darrer grup va ser molt petita.

Segons l'EMA, les dades preliminars de l'estudi obert d'extensió semblen indicar que la distància caminada en el TM6M augmenta en els pacients tractats amb alglucosidasa alfa que prèviament havien estat assignats a placebo en l'estudi aleatoritzat.

CAPACITAT VITAL FORÇADA

El percentatge predit de la CVF no es va modificar en els pacients tractats amb alglucosidasa alfa mentre que va disminuir una mitjana del 3% en pacients amb placebo ($p=0,0026$) (Taula 1).

En les anàlisis de subgrups es van observar, també, millores a favor de l'alglucosidasa alfa a les 78 setmanes. No totes van ser estadísticament significatives. L'efecte fou superior en pacients amb % CVF a l'entrada de l'estudi $\geq 55\%$.

Les dades preliminars de l'estudi obert d'extensió semblen indicar que la mitjana del percentatge de la CVF disminueix en els pacients tractats amb alglucosidasa alfa que prèviament havien estat assignats a placebo a l'estudi AGLU02704.

Taula 1. Resultats principals d'eficàcia de l'alglucosidasa alfa en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe¹³

	Alglucosidasa alfa (n=60)	Placebo (n=30)	p-valor
T6M6 (m)			
Inicial	332,2 \pm 126,6 360,0	317,9 \pm 132,2 339,0	--
Setmana 78/última observació	357,8 \pm 141,3 367,5	313,07 \pm 144,6 307,0	--
Mitjana del canvi (DE) (m)	26,08 \pm 64,41	-4,87 \pm 45,24	0,0283
Mediana (m)	15,0	-7,5	
CVF (% del valor normal previst)			
Inicial	55,4 \pm 14,4 53,5	53,00 \pm 15,6 49,0	--
Setmana 78/última observació	56,6 \pm 16,17 55,5	50,7 \pm 14,8 49,0	--
Mitjana del canvi (DE)	1,25 \pm 5,55	-2,3 \pm 4,33	0,0026
Mediana	0,0	-3,0	

CVF: capacitat vital forçada; DE: desviació estàndard; m: metres; T6M6: test de la marxa als 6 minuts

ALTRES RESULTATS

En general s'observa una tendència a la millora en la resta de variables analitzades sense que aquestes siguin estadísticament significatives, a excepció de la pressió màxima expiratòria ($p=0,04$) (Taula 2).

En el cas concret de la qualitat de vida s'observen només petits canvis en tots dos grups de tractament. Les diferències entre grups no van ser estadísticament significatives.

Taula 2. Resultats secundaris d'eficàcia de l'alglucosidasa alfa en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe^{13,a}

Variables de resultat	Alglucosidasa alfa (n=60)	Placebo (n=30)	Diferència del canvi	p-valor
Test quantitatiu muscular, cama (% del predit)				
Basals	37,7±18,9	32,5±18,2		
Setmana 78	39,1±21,8	30,4±20,5		
Canvi (IC 95%)	1,18 (-1,07 a 3,42)	-2,00 (-5,16 a 1,17)	3,18 (-0,73 a 7,08)	0,11
Test quantitatiu muscular, braç (% del predit)				
Basals	55,9±20,4	56,9±18,2		
Setmana 78	60,9±21,7	58,3±20,9		
Canvi (IC 95%)	5,05 (1,91 a 8,18)	1,47 (-2,92 a 5,87)	3,57 (-1,83 a 8,97)	0,19
Pressió màxima inspiratòria (% del predit)				
Basals	40,0±19,7	42,6±21,0		
Setmana 78	43,7±21,0	41,7±19,3		
Canvi (IC 95%)	3,48 (0,91 a 6,04)	-0,35 (-3,95 a 3,25)	3,83 (-0,60 a 8,26)	0,09
Pressió màxima expiratòria (% del predit)				
Basals	32,2±12,1	30,8±12,0		
Setmana 78	35,1±13,3	30,5±13,1		
Canvi (IC 95%)	3,24 (1,19 a 5,29)	-0,56 (-3,43 a 2,31)	3,80 (0,27 a 7,33)	0,04
Puntuació de l'Índex en l'Àrea Física de l'SF-36				
Basals	34,3±8,9	34,9±7,3		
Setmana 78	35,1±9,8	36,5±9,6		
Canvi (IC 95%)	0,80 (-1,22 a 2,82)	1,16 (-1,64 a 3,97)	0,37 (-3,83 a 3,09)	0,83

IC95%: interval de confiança del 95%; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

a Mitjana ± desviació estàndard

Seguretat de l'alglucosidasa alfa en pacients adults

La freqüència d'esdeveniments adversos, esdeveniments adversos greus, esdeveniments adversos relacionats amb el tractament i reaccions associades a la perfusió intravenosa van ser similars en ambdós grups.

La majoria d'esdeveniments adversos (98%) van ser d'intensitat lleu o moderada i no es van relacionar amb l'administració del tractament (80% aproximadament en tots dos grups).

En el grup alglucosidasa alfa els esdeveniments adversos més freqüents van ser caigudes, nasofaringitis, cefalea, hipoacúsia, diarrea, artràlgia i dolor a les extremitats.

Els esdeveniments adversos relacionats amb el tractament es van associar principalment a la perfusió (80% en el grup alglucosidasa alfa i 50% en el grup placebo). La majoria

d'aquests últims, però, van ser lleus i es van resoldre de manera espontània. Els més freqüents van incloure: cefalea, urticària, mareig, molèsties al pit, hiperhidrosi, rubor, augment de la pressió arterial i vòmits en el grup alglucosidasa alfa; i cefalea, nàusees i mareig en el grup placebo.

Tres pacients amb tractament actiu van experimentar reaccions d'hipersensibilitat. En dos casos aquestes van ser mediades per IgE i van abandonar l'estudi.

Un pacient va morir durant l'estudi per isquèmia cerebral secundària a trombosi de l'artèria basilar.

Tots els pacients avaluables del grup alglucosidasa alfa (n=59) van desenvolupar anticossos anti alglucosidasa alfa (temps mitjà de seroconversió de 4 setmanes).

Eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de l'alglucosidasa alfa en pacients adults amb malaltia de Pompe.

Cost del tractament amb alglucosidasa alfa

El cost del tractament amb alglucosidasa alfa es descriu a la Taula 3. Per al càlcul s'ha tingut en compte la posologia recomanada d'alglucosidasa alfa (20 mg/kg de pes corporal, administrat un cop cada 2 setmanes per perfusió intravenosa) i el PVL 525€ d'un vial de 50 mg d'alglucosidasa alfa.

Taula 3. Cost del tractament amb alglucosidasa alfa en funció del pes dels pacients

Pes	Cost per dosi	Cost mensual	Cost per any
50 Kg	10.500 €	21.000 €	252.000 €
70 Kg	14.700 €	29.400 €	352.800 €
80 Kg	16.800 €	33.600 €	403.200 €

El nombre de pacients amb formes tardanes de malaltia de Pompe en tractament a Catalunya és de tres i n'hi ha un quart per al qual s'ha sol·licitat tractament.

No hi ha cap pacient infantil diagnosticat de malaltia de Pompe però sí dos pacients adults amb diagnòstic confirmat que no reben tractament.

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

- L'alglucosidasa alfa s'ha avaluat en pacients amb formes precoces de la malaltia de Pompe i, més recentment, en formes d'aparició tardana que afecten especialment persones adultes.
- L'estudi específic realitzat en pacients amb formes tardanes de malaltia de Pompe presentava formes lleus o moderades de la malaltia amb manifestacions clíniques molt variades però consistentes amb l'ampli rang de símptomes i velocitat de progressió observada en pacients amb la forma tardana de malaltia de Pompe.
- No hi ha dades de l'ús d'alglucosidasa en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

Comparador

- L'alglucosidasa alfa és l'únic tractament específic disponible per la malaltia de Pompe. Per aquest motiu es considera que l'ús de placebo com a comparador és adequat.

Eficàcia

- L'alglucosidasa alfa millora la distància caminada en el TM6M i el percentatge esperat de la CVF (variables subrogades) comparat amb placebo en pacients amb formes tardanes però no ha demostrat millores consistentes en altres variables d'estudi.
- Les anàlisis de subgrups semblen indicar que l'alglucosidasa alfa seria més eficaç en pacients amb formes lleus a moderades de la malaltia de Pompe, definides com a TM6M a l'inici del tractament de ≤ 300 m i/o percentatge de la CFV $\geq 55\%$. No obstant això, l'estudi no va ser dissenyat per a l'anàlisi de subgrups.
- Les dades de qualitat de vida semblen indicar lleugeres millores en aquesta variable. Tanmateix, aquestes no es van considerar clínicament rellevants.
- Els màxims beneficis de l'alglucosidasa alfa s'observen dins de les primeres 26 setmanes. A partir d'aquest moment els beneficis semblarien estabilitzar-se probablement per la capacitat limitada per reparar el teixit muscular danyat de manera continuada.
- La valoració dels resultats ha de considerar:
 - L'heterogeneïtat de manifestacions clíniques i el curs de la malaltia de cada pacient. En termes generals, en el grup alglucosidasa alfa els pacients eren lleugerament més grans, el percentatge dels que utilitzaven suport per caminar era inferior i el temps des del diagnòstic superior en comparació amb el grup placebo.
 - La impossibilitat d'analitzar la robustesa dels resultats principals per manca d'anàlisis de sensibilitat. Segons indiquen els revisors de l'EMA, les anàlisis de sensibilitat es consideren importants ja que el model estadístic utilitzat en les anàlisis principals no va ser el més adequat.

- No es descriuen els tractaments de suport i si van ser similars en totes dues branques de tractament. No es pot conèixer l'efecte que aquests podrien haver tingut sobre els resultats obtinguts.
- No hi ha evidència dels beneficis de l'alglucosidasa alfa en pacients amb formes tardanes i greus de la malaltia.
- No hi ha resultats finals que suggereixin que els beneficis de l'alglucosidasa alfa es mantinguin a llarg termini. Cal destacar que existeix un registre continuat de pacients amb malaltia de Pompe amb l'objectiu de millorar l'evidència i informació sobre la malaltia i el tractament³. S'espera, també, que es publiquin els resultats d'un estudi observacional amb un temps de seguiment de fins a 48 mesos (n=26)¹⁴.
- No s'ha establert una correlació entre la presència d'anticossos antialglucosidasa alfa i la resposta al tractament però sembla que els resultats d'aquest poden veure's afectats pel material immunològic de reactivitat creuada (CRIM de les sigles en anglès) (vegeu més endavant).

Seguretat

- Els resultats de l'estudi mostren que la majoria d'esdeveniments adversos en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe són d'intensitat lleu o moderada. Tanmateix, s'han notificat reaccions anafilàctiques greus i potencialment mortals durant les infusions³.
- Aproximadament un terç dels pacients tractats amb alglucosidasa alfa van experimentar reaccions associades a la perfusió. Aquestes poden controlar-se disminuint la velocitat de perfusió, amb la interrupció temporal de la infusió o l'administració de tractament profilàctic amb antihistamínics orals, antipirètics i/o corticosteroides. Els pacients amb malaltia avançada poden tenir la funció respiratòria i cardíaca compromesa, fet que pot predisposar-los a un major risc de complicacions greus relacionades amb la infusió.
- L'alglucosidasa alfa és una forma recombinant de l'alfa-glicosidasa humana. Pràcticament la totalitat de pacients tractats amb alglucosidasa alfa van desenvolupar anticossos antialglucosidasa alfa. Un nombre limitat de pacients amb IgG anti-alglucosidasa alfa va donar positiu en estudis in vitro d'inhibició de l'efecte però atesa la baixa prevalença de la malaltia i la poca experiència en l'administració de l'alglucosidasa alfa no ha pogut determinar-se l'efecte de la formació d'anticossos ni en l'eficàcia ni en la seguretat del fàrmac. Tanmateix, la probabilitat de mala resposta i de presentar concentracions elevades i mantingudes d'anticossos antialglucosidasa alfa és més alta en pacients negatius per a CRIM (material immunològic amb reactivitat creuada, pacients en qui no es va detectar la proteïna GAA endògena segons anàlisis de "western Blot") comparat amb els positius per a CRIM, suggerint que la interferència d'anticossos atenuaria la resposta al tractament². No s'ha correlacionat l'aparició de reaccions associades a la perfusió amb el període de formació d'anticossos. D'acord amb els revisors de l'EMA no hi ha associació entre la concentració d'anticossos antialglucosidasa alfa i l'aparició d'esdeveniments adversos relacionats amb la perfusió.

- Posteriorment a la comercialització del fàrmac s'han notificat reaccions cutànies greus, possiblement immunitàries, incloses lesions necrosants i ulceroses en pacients tractats amb alglucosidasa alfa³.
- El perfil de seguretat està en línia amb les dades fins ara conegudes de l'alglucosidasa alfa. No s'han identificat esdeveniments adversos greus en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe que no s'haguessin descrit prèviament.

Eficiència

- No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de l'alglucosidasa alfa en pacients adults amb malaltia de Pompe.
- El cost del tractament és de 352.800 €/any per un pacient d'uns 70 kg de pes.
- Es desconeix l'impacte de l'administració d'alglucosidasa alfa en la reducció de tractaments de suport i costos associats.

CONCLUSIONS

- L'alglucosidasa alfa és l'únic tractament específic disponible per a la malaltia de Pompe. Fou aprovada en pacients amb diagnòstic confirmat de malaltia de Pompe en base a estudis oberts en pacients amb la forma precoç de la malaltia. Les dades presentades a registre van incloure resultats parcials d'un nombre molt limitat de pacients adults amb formes tardanes de la malaltia.
- El 29 d'octubre de 2010 l'informe d'avaluació de l'EMA fou actualitzat per incorporar els resultats finals d'un assaig clínic aleatoritzat en 90 pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe i 78 setmanes de seguiment amb risc moderat de biaix.
- L'alglucosidasa alfa millora la distància caminada en el TM6M i el percentatge esperat de la CVF comparat amb placebo en pacients amb formes tardades però no ha demostrat millores consistents en altres variables d'estudi.
- Les anàlisis de subgrups semblen indicar que l'alglucosidasa alfa seria més eficaç en pacients amb formes lleus a moderades de la malaltia de Pompe, definides com TM6M a l'inici del tractament de ≤ 300 m i/o percentatge de la CFV $\geq 55\%$.
- El perfil de beneficis obtinguts suggereixen que l'objectiu del tractament amb alglucosidasa alfa és la prevenció de la pèrdua de teixit i funció muscular.
- L'alglucosidasa alfa és en general ben tolerada i la majoria d'esdeveniments adversos són d'intensitat lleu o moderada.
- No hi ha resultats finals que suggereixin que els beneficis de l'alglucosidasa alfa es mantinguin a llarg termini.
- No hi ha evidència publicada dels beneficis de l'alglucosidasa alfa en pacients amb formes tardanes i greus de la malaltia.
- No s'ha establert la correlació entre la presència d'anticossos antiidursulfasa i l'eficàcia i la seguretat de l'alglucosidasa alfa en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe.
- No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de l'alglucosidasa alfa en pacients adults amb malaltia de Pompe.

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica ALGLUCOSIDASA ALFA (MYOZYME®)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa.

Después de la reconstitución, la solución contiene 5 mg de alglucosidasa alfa/ml y después de la dilución, la concentración varía de 0,5 mg a 4 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Myozyme está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de α -glucosidasa ácida).

En pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, la evidencia de eficacia es limitada (ver sección 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Myozyme deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe u otras enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias.

Posología

La pauta posológica recomendada de alglucosidasa alfa es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa.

Forma de administración

La administración de las perfusiones se debe incrementar progresivamente. Se recomienda que la velocidad inicial de perfusión sea de 1 mg/kg/hora, y que se aumente de forma gradual en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos si no aparecen signos de reacciones asociadas con la perfusión hasta que se alcance una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora. Las reacciones asociadas con la perfusión se describen en la sección 4.8.

Población pediátrica y personas mayores

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando Myozyme se administre a niños, adolescentes, o personas mayores.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Myozyme en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos grupos de pacientes.

La respuesta del paciente al tratamiento se debe evaluar de forma continua sobre la base de una evaluación general de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes cuando la reexposición no sea eficaz (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales, incluyendo el shock anafiláctico, en pacientes con enfermedad infantil o de aparición tardía durante las perfusiones de Myozyme (ver sección 4.8). Dada la posibilidad de aparición de reacciones graves asociadas con la perfusión, se debe disponer de medidas de apoyo médicas adecuadas, como un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar Myozyme. Si se presentan reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad graves, debe considerarse la inmediata interrupción de la perfusión de Myozyme y se iniciará el tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse los protocolos clínicos actuales para el tratamiento de urgencia de las reacciones anafilácticas.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Myozyme en ensayos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil y el 28% de los pacientes tratados con Myozyme en un ensayo clínico de enfermedad de Pompe de inicio tardío desarrollaron reacciones asociadas con la perfusión. Las reacciones asociadas con la perfusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la perfusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver sección 4.8). En los pacientes con enfermedad infantil tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a experimentar más síntomas al

desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan títulos altos de anticuerpos parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con una enfermedad grave (por ejemplo, neumonía, septicemia) en el momento de la perfusión de Myozyme parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Myozyme. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y deben notificarse a Genzyme todos los casos de reacciones asociadas a la perfusión, reacciones de tipo diferido y posibles reacciones inmunitarias.

Los pacientes que han sufrido reacciones asociadas a la perfusión (y, en particular, reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al volver a administrar Myozyme (ver sección 4.3 y 4.8). Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o interrupción de la perfusión. La mayoría de las reacciones asociadas con la perfusión se han logrado controlar mediante la reducción de la velocidad de perfusión, la interrupción temporal de la misma o el pretratamiento, generalmente con antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticosteroides. Las reacciones asociadas a la perfusión pueden producirse en cualquier momento durante la administración de Myozyme, en general hasta 2 horas después, y con mayor probabilidad, con velocidades de perfusión altas.

Los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad de Pompe pueden tener la función respiratoria y cardíaca comprometida, lo que puede predisponerles a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves de reacciones asociadas con la perfusión. Por tanto, se debe vigilar estrechamente a estos pacientes durante la administración de Myozyme.

En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la α -glucosidasa ácida recombinante humana, principalmente en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se espera que la seroconversión se produzca en la mayoría de los pacientes tratados con Myozyme. En los pacientes con enfermedad de inicio en la infancia tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a desarrollar títulos mayores de anticuerpos. No parece que haya una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la perfusión y el período de formación de anticuerpos IgG. Un número limitado de pacientes evaluados con presencia de IgG dio resultado positivo en relación con los efectos inhibidores en las pruebas *in vitro*. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la poca experiencia con que se cuenta hasta la fecha, aún no se ha determinado enteramente el efecto de la formación de anticuerpos sobre la seguridad y la eficacia. La probabilidad de una mala respuesta y de desarrollar títulos altos y mantenidos de anticuerpos parece mayor entre los pacientes negativos para CRIM (material inmunológico con reactividad cruzada; pacientes en los que no se detectó proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot") que entre los pacientes positivos para CRIM (pacientes en los que se detectó la proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot"). No obstante, también se pueden observar títulos altos y mantenidos de anticuerpo en algunos pacientes positivos para CRIM. Se cree que la causa de la mala respuesta clínica y el desarrollo de títulos altos y mantenidos de anticuerpo es multifactorial. El título de anticuerpos IgG deberá ser controlado regularmente.

En los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad también se pueden analizar los niveles de anticuerpos IgE frente a α -glucosidasa alfa y de otros mediadores de la anafilaxia. Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgE frente a Myozyme parecen tener mayor riesgo de aparición de reacciones asociadas a la perfusión cuando se vuelve a administrar Myozyme (ver sección 4.8). En consecuencia, estos pacientes deben ser controlados más estrechamente durante la administración de Myozyme. Algunos pacientes IgE positivos se han reexpuesto con éxito a Myozyme empleando una velocidad de perfusión más lenta a dosis iniciales más bajas y han continuado recibiendo Myozyme bajo estrecha supervisión médica.

En un paciente con enfermedad de Pompe infantil, que recibió dosificaciones muy frecuentes de α -glucosidasa ácida recombinante humana (10 mg/kg 5 veces por semana) durante un período prolongado, se observó un síndrome nefrótico transitorio, que se resolvió tras la interrupción temporal de la terapia de sustitución enzimática.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con α -glucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver sección 4.8). Es necesario procurar una supervisión de los pacientes durante el tratamiento con α -glucosidasa alfa para detectar indicios y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por inmunocomplejos que afecten a la piel y otros órganos. En caso de que se produzcan reacciones inmunitarias, debe plantearse la interrupción de la administración de α -glucosidasa alfa e iniciar un tratamiento médico adecuado. Deben evaluarse los riesgos y beneficios asociados a una nueva administración de α -glucosidasa alfa tras una reacción inmunológica. En algunos pacientes se ha logrado reiniciar con éxito el tratamiento con α -glucosidasa alfa bajo una estricta supervisión médica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales sobre interacciones. Como se trata de una proteína recombinante humana, es improbable que con α -glucosidasa alfa se den interacciones con medicamentos mediados por el citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de la alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Myozyme no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Es posible que la alglucosidasa alfa se excrete en la leche materna. Como no se dispone de datos sobre los efectos producidos en los recién nacidos expuestos al fármaco a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se utilice Myozyme.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

En ensayos clínicos, se trató con Myozyme a 39 pacientes con enfermedad de Pompe infantil durante más de tres años (168 semanas, con una media de 121 semanas; ver sección 5.1). Durante dos ensayos clínicos, la mayoría de los acontecimientos adversos descritos en estos 39 pacientes, se debieron a manifestaciones de la enfermedad de Pompe, y no estaban relacionados con la administración de Myozyme. Las reacciones adversas (RA) notificadas en al menos 2 pacientes se indican en la Tabla I, clasificadas por sistemas orgánicos. Las RA fueron principalmente leves o moderadas, en cuanto a su intensidad, y casi todas se produjeron durante la perfusión o durante las 2 horas siguientes a la misma (reacciones asociadas a la perfusión). Las reacciones graves asociadas a la perfusión que se han notificado son urticaria, estertores, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, broncoespasmo, taquipnea, edema periorbital e hipertensión.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

En un estudio controlado con placebo de 78 semanas de duración, 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre 10 y 70 años, recibieron tratamiento con Myozyme o placebo asignado aleatoriamente en una relación 2:1 (ver sección 5.1). En general, el número de pacientes que sufrieron reacciones adversas y reacciones adversas graves fue comparable entre los dos grupos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron las reacciones asociadas a la perfusión, apareciendo en un número ligeramente superior de pacientes del grupo de Myozyme que del grupo placebo (28% frente al 23%). La mayoría de estas reacciones no fueron graves pero sí de intensidad leve a moderada y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas en al menos 2 pacientes se recogen en la Tabla 1. Las reacciones adversas graves notificadas en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor de pecho no cardíaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (notificadas en al menos 2 pacientes) según la Clasificación de Órganos y Sistemas y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$). Debido a la pequeña población de pacientes, una RA notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento (Nivel de término preferente)	
		Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia ¹	Enfermedad de Pompe de inicio tardío ²
Exploraciones complementarias	muy frecuente	Disminución de la saturación de oxígeno	
	frecuente	Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento de la presión arterial Aumento de la temperatura corporal	Aumento de la presión arterial
Trastornos cardíacos	muy frecuente	Taquicardia	
	frecuente	Cianosis	
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	Temblores	Mareos Parestesia Cefalea ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuente	Taquipnea Tos	
	frecuente		Opresión en la garganta
Trastornos gastrointestinales	muy frecuente	Vómitos	
	frecuente	Arcadas Náuseas	Diarrea Vómitos Náuseas ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	Urticaria Erupción cutánea	
	frecuente	Eritema Eritema maculopapular Eritema macular Eritema papular Prurito	Urticaria Eritema papular Prurito Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuente		Espasmos musculares Contracciones musculares Mialgia
Trastornos vasculares	muy frecuente	Rubefacción	
	frecuente	Hipertensión Palidez	Rubefacción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuente	Pirexia	
	frecuente	Irritabilidad Escalofríos	Pirexia Molestias en el pecho Edema periférico Hinchazón local Fatiga ³ Sensación de calor
Trastornos del sistema inmunológico	frecuente		Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	frecuente	Agitación	

¹ Acontecimientos notificados en 39 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia de 2 ensayos clínicos.

² Acontecimientos notificados en 60 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en un ensayo clínico controlado frente a placebo.

³ Acontecimientos notificados más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo de Myozyme en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Entre las RAM adicionales notificadas, en 2 de los 9 pacientes en la etapa avanzada de la enfermedad tratados con Myozyme durante un período de hasta 1 año, en 3 ensayos clínicos no controlados diferentes, se incluían el aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, enfriamiento periférico, dolor en el lugar de la perfusión y reacción en el lugar de la perfusión. Los 2 pacientes de inicio tardío no experimentaron las mismas RA. Las RA fueron de intensidad leve y fueron valoradas como reacciones asociadas a la perfusión. Las reacciones adversas adicionales, asociadas con la perfusión, notificadas en los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia e inicio tardío tratados con Myozyme en ensayos clínicos no controlados y programas de acceso ampliado y registradas en más de 1 paciente, incluyeron: exantema, tos, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, taquipnea, agitación, cianosis, hipertensión, irritabilidad, palidez, arcadas, escalofríos, temblores, hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca, broncoespasmo, eritema, edema facial, sensación de calor, dolor de cabeza, hiperhidrosis, aumento del lagrimeo, livedo reticularis, edema periorbital, inquietud y sibilancia. Las reacciones adversas asociadas con la perfusión y descritas como graves en más de 1 paciente, incluyeron: pirexia, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia, cianosis e hipotensión. Un pequeño número de pacientes (<1%) en ensayos clínicos y en el ámbito comercial desarrollaron choque anafiláctico y/o paro cardíaco durante la perfusión de Myozyme que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron inmediatamente después del inicio de la perfusión. Los pacientes presentaban un conjunto de signos y síntomas principalmente respiratorios, cardiovasculares, edematosos y/o cutáneos en cuanto a naturaleza (ver sección 4.4).

Los pacientes con reacciones adversas asociadas a la perfusión consideradas de moderadas a graves o recidivantes fueron analizados para determinar la existencia de anticuerpos IgE frente a Myozyme; de los cuales algunos dieron un resultado positivo, incluyendo algunos pacientes que presentaron una reacción anafiláctica.

Datos obtenidos tras la comercialización: frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles)

Entre las reacciones adversas asociadas a la perfusión se incluyen: bradicardia, molestia en el pecho, dolor torácico, disnea, distrés respiratorio, edema faríngeo, opresión de garganta, conjuntivitis, dolor abdominal, artralgia, apnea y parada respiratoria.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No se ha descrito ningún caso de sobredosis. En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos del tracto alimentario y del metabolismo – enzimas. Código ATC: A16AB07 alglucosidasa alfa.

Enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara, progresiva y letal, con una frecuencia global aproximada de 1 de cada 40.000 nacimientos. Otros nombres para la enfermedad de Pompe son enfermedad de depósito de glucógeno tipo II, deficiencia de maltasa ácida y glucogenosis tipo II. La enfermedad de Pompe se incluye dentro de los trastornos de depósito lisosomal, ya que está provocada por una deficiencia de hidrolasa lisosómica, α -glucosidasa ácida (GAA) que degrada el glucógeno lisosomal a glucosa. Una deficiencia de esta enzima provoca la acumulación de glucógeno en diversos tejidos, especialmente el músculo cardíaco, respiratorio y esquelético, lo que provoca el desarrollo de una cardiomiopatía hipertrófica y una debilidad muscular progresiva, incluyendo una alteración de la función respiratoria.

La manifestación clínica de la enfermedad de Pompe se puede describir como un espectro de síntomas que abarca desde una forma infantil que progresa rápidamente (aparición de los síntomas típicos de la enfermedad de Pompe durante el primer año de vida y con una esperanza de vida muy corta) hasta una forma de aparición tardía que progresa más lentamente.

La forma infantil de la enfermedad de Pompe se caracteriza por el enorme depósito de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético, lo que siempre da como resultado una cardiomiopatía progresiva, debilidad muscular generalizada e hipotonía. El desarrollo motor se suele interrumpir, o si se alcanza alguna función motora reseñable, se pierde posteriormente. La muerte suele ocurrir debido a una insuficiencia cardíaca y/o respiratoria antes de alcanzar un año de edad.

En un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Pompe infantil (n=168), la media de edad en el momento de la aparición de los síntomas era de 2 meses, y la media de edad de la muerte era de 9 meses. Los índices de supervivencia de Kaplan-Meier a los 12, 24 y 36 meses de edad eran de 26%, 9% y 7% respectivamente.

Se ha descrito una forma infantil de la enfermedad de Pompe atípica y que progresa más lentamente. Se caracteriza por una miocardiopatía menos grave y, consiguientemente, por una supervivencia más prolongada.

La enfermedad de Pompe de inicio tardío se manifiesta durante el primer año de vida, la infancia, la adolescencia o incluso durante la edad adulta, y progresa de forma mucho menos rápida que la forma infantil. Normalmente, se caracteriza por la presencia de suficiente actividad residual de la GAA para impedir el desarrollo de una miocardiopatía; sin embargo, se ha descrito afectación cardíaca hasta en un 4%, aproximadamente, de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío suelen presentar miopatía progresiva, predominantemente de los músculos proximales en las cinturas pélvica y escapular, y grados variables de afectación respiratoria, que a la larga evoluciona hacia una discapacidad profunda y/o la necesidad de asistencia respiratoria. El tiempo de evolución de la enfermedad es extremadamente variable e imprevisible; algunos pacientes experimentan un rápido deterioro de la función muscular esquelética y respiratoria, lo que provoca una pérdida de la deambulación e insuficiencia respiratoria, otros evolucionan menos rápidamente, y aún hay otros que presentan una disociación en la evolución de la afectación muscular esquelética y respiratoria.

Se piensa que Myozyme restablecerá la actividad de la GAA lisosómica lo que dará como resultado la estabilización o el restablecimiento de la función músculo cardíaco y el esquelético (incluyendo los músculos respiratorios). Es improbable que se produzca la absorción de alglucosidasa alfa en el sistema nervioso central debido al efecto de la barrera hematoencefálica y al tamaño molecular de la enzima.

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia: ensayo clínico en pacientes de 6 meses o menos

En un ensayo clínico piloto, abierto y aleatorio se evaluó la seguridad y la eficacia de Myozyme en 18 pacientes con la forma infantil de la enfermedad no ventilados, menores de 6 meses de edad en el momento del comienzo del tratamiento. La cohorte histórica no tratada se ajustó a la población del estudio piloto, la cual procedía de un estudio retrospectivo de la evolución natural de la enfermedad (n=42) en pacientes con enfermedad de Pompe infantil. Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir 20 mg/kg o 40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante un período de 52 semanas. Después de un mínimo de 52 semanas, 16 de estos 18 pacientes se incluyeron en un estudio de extensión para recibir tratamiento continuado a la misma dosis durante un total de hasta tres años (150 semanas).

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que seguían vivos y sin ventilación asistida invasiva. Sin embargo, al no haber registro de la supervivencia sin ventilación asistida en la cohorte histórica sin tratar, no es posible la valoración comparativa. Después de 52 semanas de tratamiento, los 18 pacientes tratados con Myozyme seguían vivos y 15 de estos 18 pacientes seguían vivos sin ventilación asistida invasiva mientras que 1 de los 42 pacientes de la cohorte histórica sin tratar seguía vivo a los 18 meses. Dos pacientes murieron, por lo que no entraron en el estudio de extensión. Después de 104 semanas de tratamiento, los 16 pacientes que se incluyeron en el estudio de extensión seguían vivos y 10 de ellos no necesitaban ventilación asistida invasiva. Al final del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 60 y 150 semanas; periodo medio de seguimiento de 119 semanas) 14 de 16 pacientes seguían vivos y 9 de 16 seguían vivos y sin ventilación asistida invasiva. Un paciente más murió después de concluir el estudio y otro después de retirarse del estudio.

La comparación de las curvas de supervivencia desde el momento del diagnóstico versus la cohorte histórica sin tratar se realizó mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los pacientes tratados con Myozyme presentaron una supervivencia más prolongada en comparación con la supervivencia en una cohorte histórica no tratada (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados del criterio de valoración de supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox.

Pacientes tratados	Comparador de referencia histórica	Criterio de valoración	Índice de riesgo de los efectos del tratamiento	Intervalo de confianza del 95%	valor p
N=18	N=42	Supervivencia	0,05	(0,015, 0,147)	<0,0001

Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas.

Los pacientes tenían 6 meses o menos al inicio del tratamiento.

Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1993 o más tarde.

Los índices ecocardiográficos de la miocardiopatía mejoraron debido a una disminución de la masa ventricular izquierda (MVI). Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuía respecto al valor inicial en los 14 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 3 de los 14 pacientes. Después del primer año (64 hasta 130 semanas) de tratamiento, la MVI disminuía adicionalmente en 8 pacientes.

A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 8 pacientes, de los cuales 5 disminuían dentro de los límites normales.

Como quedó reflejado en los valores equivalentes para la edad de la función motora de la Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS), siete de los 18 paciente consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y caminaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 94 semanas). Cuatro pacientes más consiguieron una mejora en el desarrollo motor durante el estudio y se sentaban sin ayuda en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 78 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 110 semanas), aunque no hacían un uso funcional de las piernas. Los 7 pacientes restantes no consiguieron mejoras motoras clínicamente significativas ni eran capaces de mantener las mejoras motoras conseguidas, mostrando movimientos motores muy limitados en la última evaluación del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 52 y 142 semanas; periodo medio de seguimiento de 103 semanas).

Después de 52 semanas de tratamiento, 14 de 18 pacientes (77,8%) habían mantenido o mejorado los percentiles de peso por edad (por encima del percentil 3), 14 de 15 pacientes (93,3%) estaban por encima del percentil 3 para la longitud y 12 de 15 pacientes (80,0%) estaban por encima del percentil 3 para el perímetro craneal. En el segundo año de tratamiento, 15 de 17 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles de peso por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 78 y 142 semanas; periodo medio de seguimiento de 111 semanas), 10 de 16 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles de longitud por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 113 semanas) y 11 de 15 pacientes habían mejorado adicionalmente los percentiles del perímetro craneal por edad (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 90 y 130 semanas; periodo medio de seguimiento de 110 semanas). A las 104 semanas de tratamiento, los 13 pacientes de los cuales se disponía de datos habían mantenido o mejorado los percentiles de peso por edad (por encima del percentil 3), los 12 pacientes de los que se disponía de datos estaban por encima del percentil 3 para la estatura y los 12 pacientes de los que se disponía de datos estaban por encima del percentil 3 para el perímetro craneal.

Los análisis de la eficacia no pusieron de manifiesto diferencias significativas entre los dos grupos que recibieron las dos dosis en relación con la supervivencia, supervivencia sin ventilación invasiva, supervivencia sin cualquier tipo de ventilación, disminución del MVI, mejorías en los parámetros de crecimiento y presencia de funciones motoras reseñables. Sobre la base de estos resultados, se recomienda la dosis de 20 mg/kg cada dos semanas.

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia: ensayo clínico en pacientes de 6 meses a 3,5 años

Un segundo ensayo clínico abierto, también evaluó la seguridad y la eficacia de Myozyme en 21 pacientes, predominantemente con una forma atípica de la enfermedad de Pompe infantil, cuya edad oscilaba entre los 6 meses y los 3,5 años al inicio del tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas, durante 52 semanas, excepto 8 pacientes, que recibieron 40 mg/kg después de al menos 26 semanas de tratamiento. Después de 52 semanas todos los pacientes continuaron el tratamiento durante un total de hasta más de 3 años (168 semanas, con una media de 121 semanas).

El criterio principal de valoración del estudio piloto era la proporción de pacientes que seguían vivos. Después de 52 semanas de tratamiento, 16 de 21 pacientes (76,2%) tratados con Myozime seguían vivos. Después de 104 semanas de tratamiento, 14 de 21 pacientes (66,7%) seguían vivos y 1 paciente seguía vivo, pero fue retirado del estudio. Estas proporciones se mantenían hasta el final del estudio (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 1 y 168 semanas; periodo medio de seguimiento de 109 semanas). En la cohorte histórica sin tratar, 5 de 47 pacientes (10,6%) de los que se disponía de datos, seguían vivos a la edad de 30 meses (2,5 años).

La supervivencia de los pacientes tratados se comparó con la supervivencia en una cohorte histórica similar de sujetos no tratados mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de la supervivencia como criterio de evaluación utilizando el modelo de regresión de Cox.

Pacientes tratados	Comparador de referencia histórica	Criterio de valoración	Índice de riesgo de los efectos del tratamiento	Intervalo de confianza del 95%	valor p
N=21	N=48	Supervivencia	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166

Nota: los resultados provienen de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluye el tratamiento como una covariable dependiente del tiempo, y también incluye la edad del diagnóstico y la edad al inicio de los síntomas.
 La edad de los sujetos oscilaba de 6 meses a 3,5 años al inicio del tratamiento.
 Las personas de la cohorte histórica sin tratar nacieron en 1995 o más tarde.

Los datos adicionales relativos a la eficacia mostraron que de los 16 pacientes sin ayuda de ventilación invasiva al inicio de la terapia, 7 permanecieron así tras las 104 semanas de tratamiento. Los 9 pacientes restantes murieron (5 pacientes) o dependían de ventilación invasiva (4 pacientes). Los 5 pacientes que recibían ventilación invasiva al inicio de la terapia siguieron necesitando ventilación durante todo el estudio (4 pacientes sobrevivieron más allá de la semana 104 y un paciente falleció).

Tras 52 semanas de tratamiento, la MVI disminuía respecto al valor inicial en los 12 pacientes de los que se disponía de datos, estando dicha disminución dentro de los límites normales en 6 de los 12 pacientes. Después del primer año (58 hasta 168 semanas) de tratamiento, la MVI disminuía adicionalmente en 9 de los 12 pacientes de los que se disponía de datos. A las 104 semanas de tratamiento, se disponía de las evaluaciones de la MVI de 10 pacientes, de los cuales 9 disminuían dentro de los límites normales.

Después de 52 semanas de tratamiento, 3 de los 8 pacientes de los que se disponía de datos consiguieron mejoras en la función motriz con respecto al inicio del tratamiento, como quedó reflejado por los valores sin procesar y los valores equivalentes para la edad con respecto al valor inicial en la AIMS. Seis de los 11 pacientes de los que se disponía de datos continuaron consiguiendo mejoras en el desarrollo motor después de la semana 52 (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 58 y 168 semanas; periodo medio de seguimiento de 121 semanas), incluyendo 3 pacientes ambulatorios y 3 pacientes que, en la última visita del estudio, tenían sólo habilidades funcionales para sentarse. Los 5 pacientes restantes no mostraron cambios significativos en el desarrollo motor después de la semana 52 (con duraciones del tratamiento en pacientes individuales que oscilaban entre 104 y 168 semanas; periodo medio de seguimiento de 140 semanas), incluidos 4 pacientes sin habilidad motora significativa en ninguna de las posiciones evaluadas y 1 paciente sólo con habilidad funcional para sentarse en la última visita del estudio.

La gran mayoría de pacientes con enfermedad de Pompe infantil, tratados con Myozyme, mostraron una mejoría de la función cardíaca así como una estabilización o mejorías de los parámetros de crecimiento. Sin embargo, las respuestas motoras y respiratorias al tratamiento han sido más variables.

Los pacientes con enfermedad de Pompe infantil que mostraron mejorías motoras, preservaron mejor la función motora y un contenido menor de glucógeno en el músculo cuádriceps antes de iniciar el tratamiento. Cabe destacar que una gran proporción de pacientes, que mostraron mejores resultados motores, manifiestan una estabilidad o mejoría en los parámetros de crecimiento (peso), mientras que la mayoría de los pacientes, sin tener en cuenta sus resultados motores o sus características iniciales, revierten la miocardiopatía, según se observó en los cambios de la puntuación Z del MVI.

La totalidad de los datos sugiere que un diagnóstico y un tratamiento precoz en los primeros estadios de la enfermedad pueden ser fundamentales para conseguir los mejores resultados en estos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

La seguridad y eficacia de Myozyme se analizaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío con edades comprendidas entre 10 y 70 años al inicio del tratamiento y todos ellos sin experiencia previa en el tratamiento de sustitución enzimática. Los pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación 2:1 y recibieron 20 mg/kg de Myozyme (n=60) o placebo (n=30) una vez cada dos semanas durante 78 semanas (18 meses).

Las variables de evaluación de eficacia co-primarias fueron la distancia recorrida (en metros) en 6 minutos (prueba de marcha de 6 minutos, PM6M) y el % del valor previsto de CVF (capacidad vital forzada) en posición sedente. Después de 78 semanas, los pacientes tratados con Myozyme mostraban una mejora en la distancia recorrida según la PM6M y estabilización de la función pulmonar según el % del valor previsto de CVF en comparación con los pacientes tratados con placebo. La distancia recorrida en 6 minutos aumentaba una media

de 15 metros en los pacientes tratados con Myozyme y disminuía una media de 7,5 metros en los pacientes tratados con placebo, lo que indicaba un efecto del tratamiento de Myozyme estadísticamente significativo en comparación con el placebo ($p=0,0283$). El % del valor previsto de CVF cambió una media de 0,0 en los pacientes tratados con Myozyme y disminuyó una media del 3% en los pacientes tratados con placebo, indicando un efecto del tratamiento estadísticamente significativo ($p=0,0026$). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Cambio respecto al valor inicial: criterios de valoración de la eficacia en el estudio controlado con placebo

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Distancia (metros) en la prueba de marcha de 6 minutos			
Inicial antes del tratamiento	Media \pm d.e. Mediana	332,20 \pm 126,69 360,0	317,93 \pm 132,29 339,0
Semana 78/última observación	Media \pm d.e. Mediana	357,85 \pm 141,32 367,5	313,07 \pm 144,69 307,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media \pm d.e. Mediana	26,08 \pm 64,41 15,0	-4,87 \pm 45,24 -7,5
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0283	
Capacidad vital forzada (porcentaje del valor normal previsto)			
Inicial antes del tratamiento	Media \pm d.e. Mediana	55,43 \pm 14,44 53,5	53,00 \pm 15,66 49,0
Semana 78/última observación	Media \pm d.e. Mediana	56,67 \pm 16,17 55,5	50,70 \pm 14,88 49,0
Variación desde el inicio a la semana 78/última observación*	Media \pm d.e. Mediana	1,25 \pm 5,55 0,0	-2,3 \pm 4,33 -3,0
Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney	Valor de p	0,0026	
*Se excluyó del análisis a un paciente del que no se disponía de datos posteriores al inicio.			

Un estudio abierto evaluó la seguridad y la eficacia de Myozyme en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía, cuya edad oscilaba entre los 5 y los 15 años al iniciar el tratamiento. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas durante 26 semanas. Todos los pacientes podían deambular libremente sin ayuda y ningún paciente, salvo uno, necesitó soporte de ventilación asistida (1 paciente necesitó ventilación no invasiva nocturna). De los 3 pacientes con afectación pulmonar significativa en el momento del examen del cribado basal, antes de iniciar el tratamiento (el porcentaje predicho de la capacidad vital máxima en posición sentada osciló entre un 58-67%), dos presentaron mejorías clínicamente significativas en la CVF (+11,5% y + 16,0%), en posición sentada hacia la semana 26. La evaluación de la función motora arrojó resultados dispares.

Diez pacientes con enfermedad de Pompe en una etapa avanzada (i.e. en una silla de ruedas 10/10 y con ventilación asistida 9/10), con edades comprendidas entre los 9 y 54 años, fueron tratados en programas de acceso expandido con alglucosidasa alfa 20-40 mg/kg una vez cada dos semanas, durante varios períodos de 6 meses a 2,5 años. Los beneficios pulmonares observados en los pacientes incluían una mejoría clínicamente significativa de la CVF de un 35% en un paciente, así como reducciones significativas del número de horas necesarias de ayuda de un respirador en 2 pacientes. En algunos pacientes se observaron los beneficios del tratamiento sobre la función motora, incluyendo la recuperación de las habilidades motoras perdidas. Solamente un paciente pudo dejar de utilizar la silla de ruedas. En este grupo de pacientes también se ha observado una respuesta variable con relación a la función motora.

Registro de Pompe

Se anima a los profesionales médicos o del sector sanitario a inscribir a pacientes a los que se les ha diagnosticado la enfermedad de Pompe en www.PompeRegistry.com. Los datos de los pacientes se recopilarán de forma anónima en este Registro. Los objetivos del "Registro Pompe" son aumentar la comprensión de la enfermedad de Pompe y controlar a los pacientes y su respuesta a la terapia de sustitución enzimática en función del tiempo, con el objetivo final de mejorar los resultados clínicos para estos pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia

En un estudio piloto, que incluía a 18 pacientes, la farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en 15 pacientes con enfermedad de Pompe infantil (todos tenían menos de 6 meses de edad al inicio del tratamiento)

que recibieron dosis de 20 mg/kg ó 40 mg/kg de alglucosidasa alfa en perfusión de unas 4 a 6,5 horas, respectivamente. La farmacocinética era proporcional a la dosis y no cambió en función del tiempo. Después de la primera y de la sexta infusión de Myozyme, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) osciló entre 178,2 y 263,7 $\mu\text{g/ml}$ para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg respectivamente. La media del área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo (ABC_{∞}) osciló entre 977,5 y 1872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{hora/ml}$ para los grupos que recibieron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg. La media del aclaramiento plasmático (Clp) fue de 21,4 ml/hora/kg, y el volumen medio de distribución en estado estacionario (Vss) fue de 66,2 ml/kg para los dos grupos que recibieron dosis con baja variabilidad interindividual de un 15% y un 11%, respectivamente. El promedio de semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) fue de 2,75 horas para los dos grupos que recibieron dosis.

La farmacocinética de alglucosidasa alfa también se evaluó en un estudio distinto en 21 pacientes con enfermedad de Pompe infantil (todos tenían entre 6 meses y 3,5 años al inicio del tratamiento) que recibieron dosis de 20 mg/kg de alglucosidasa alfa. En 12 pacientes, con datos disponibles, el ABC_{∞} y las C_{max} eran aproximadamente equivalentes a los que se observaron para el grupo que recibió la dosis de 20 mg/kg en el estudio piloto. El $t_{1/2}$ de aproximadamente 2-3 horas, también fue similar en este grupo de pacientes.

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

La farmacocinética de alglucosidasa alfa se evaluó en un estudio en 5 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre los 6 y los 15 años, que recibieron 20 mg/kg de alglucosidasa alfa una vez cada dos semanas. No hubo ninguna diferencia en el perfil farmacocinético de alglucosidasa alfa en estos pacientes jóvenes de inicio tardío en comparación con los pacientes de inicio en la infancia.

Se estudió la farmacocinética de la alglucosidasa alfa en un análisis poblacional de 32 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con edades comprendidas entre 21 y 70 años que recibieron 20 mg/kg de Myozyme una vez cada dos semanas. El AUC y la C_{max} eran similares en las visitas de las semanas 0, 12 y 52, indicando que la farmacocinética de la alglucosidasa alfa no dependía del tiempo (Tabla 5).

Tabla 5: Farmacocinética de la alglucosidasa alfa después de una única dosis y después de 12 y 52 semanas de tratamiento.

Parámetro	Semana 0	Semana 12	Semana 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2.672 ± 1.140	2.387 ± 555	2.700 ± 1.000
CL (ml/h/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
Vss (ml/kg)	904 ± 1.158	919 ± 1.154	896 ± 1.154
Semivida efectiva (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

No hubo evidencia de que los anticuerpos IgG frente a la alglucosidasa alfa afectasen a la farmacocinética. En 5 pacientes con resultados positivos para la prueba de inhibición de la captación celular de enzima, se observó un aclaramiento medio más alto, así como un AUC medio y una C_{max} media más bajas. Sin embargo, no existía asociación aparente entre la inhibición de la captación de enzima y las variables co-primarias de eficacia (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis única y repetida. No se observaron resultados adversos sobre el desarrollo embriofetal en un estudio embriofetal de ratones y en conejos y no se observaron resultados adversos significativos en un estudio sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratones. En el estudio de desarrollo embriofetal en ratones, tras la administración de Myozyme (10-40 mg/kg/día) con coadministración de difenhidramina, se observó un aumento de la incidencia, relacionada con el tratamiento, de casos de abortos y de partos prematuros. Este efecto era parcialmente atribuible a la toxicidad maternal, ya que se observó una reducción significativa en el consumo de alimentos y en el aumento del peso corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Fosfato sódico monobásico monohidratado

Fosfato sódico dibásico heptahidratado

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

24 meses

Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se conserva en un lugar protegido de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

6.5 Naturaleza y contenido del envase

50 mg de polvo en un vial (viales de vidrio claro de Tipo I) con un tapón (butilo siliconizado) y un precinto (aluminio) con un capuchón (plástico). Se presenta en envases de:

1, 10 o 25 viales.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones)

Myozyme debe reconstituirse con agua para inyección, diluirse en una solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml) y administrarse mediante perfusión intravenosa. La reconstitución y la dilución se deben realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente respecto a las normas de asepsia.

Debido a la naturaleza proteínica del producto, se puede producir la formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por lo tanto, para la administración, se debe usar un filtro en línea de 0,22 micras con baja unión de proteínas plasmáticas. Se demostró que el uso de un filtro en línea de 0,2 micras elimina las partículas visibles y no tiene como resultado una pérdida aparente de proteínas o de actividad. Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función de la pauta posológica de cada paciente (mg/kg) y saque los viales necesarios de la nevera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Como Myozyme no contiene conservantes, cada vial de este producto es para un solo uso.

Utilice una técnica aséptica

Reconstitución

Reconstituya cada vial de Myozyme de 50 mg con 10,3 ml de agua para inyección. Añada el agua para inyección lentamente mediante goteo por el lado del vial y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el vial. El volumen, una vez reconstituido, es de 10,5 ml con un contenido de 5 mg/ml, y la solución tiene una apariencia transparente, de incolora a amarillo pálido que pudiera contener partículas en forma de hebras finas y blancas o fibras traslúcidas. Haga una inspección inmediata de los viales reconstituidos para comprobar si la solución contiene partículas y si ha habido cambio de color. No utilice el vial si, al hacer la inspección inmediata, observa partículas extrañas distintas a las descritas anteriormente, o si la solución cambia de color. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 6,2.

Después de la reconstitución, se recomienda diluir inmediatamente los viales (ver abajo).

Dilución

Al hacer la reconstitución como se indica anteriormente, la solución reconstituida en el vial contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por ml. El volumen reconstituido permite una extracción precisa de 10,0 ml (igual a 50 mg) de cada vial. La dilución posterior de la solución debe realizarse de la siguiente manera: extraiga la solución reconstituida lentamente de cada vial hasta que se obtenga el volumen para la dosis del paciente. La concentración final recomendada de alglucosidasa en las bolsas de infusión oscila entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml. Retire el aire contenido en la bolsa de infusión. Retire también un volumen equivalente de cloruro sódico al 0,9%, que se reemplazará con el Myozyme reconstituido. Inyecte poco a poco el Myozyme reconstituido directamente en la solución de cloruro sódico al 0,9%. Remueva cuidadosamente la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite la bolsa de infusión.

La solución para perfusión final se debe administrar inmediatamente después de la preparación.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/333/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

29/03/2006

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a octubre de 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en castellà, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg. 30).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d' Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferia cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoritzats, estudis d'extensió, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici
- **Tipus de participants:** pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe
- **Tipus d'intervenció:** administració d'alglucosidasa alfa comparat amb qualsevol alternativa de tractament incloent-hi placebo

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis amb pacients amb la forma precoç de malaltia de Pompe
- Estudis preclínic
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la SIGN. El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula).

Taula. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

PUBMED

#50 Search #47 OR #48 OR #49 08:33:25 87

#49 Search #46 AND #44 08:33:02 2

#48 Search #46 AND #43 08:32:54 2

#47 Search #46 AND #42 08:32:46 85

#46 Search #45 AND #41 08:32:22 556

#45 Search #37 OR #38 OR #39 OR #40 08:32:03 5944

#44 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti] 08:31:26 360861

#43 Search systematic[sb] 08:31:18 142643

#42 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR OR "extension[ti] 08:30:19 2163247

#41 Search Pompe[ti] OR Pompe's[ti] OR glycogenosi*[ti] OR "Glycogen Storage Disease Type II"[MESH] 08:30:02 1565

#40 Search Myozyme 08:29:51 79

#39 Search "alpha-glucosidase" OR "alglucosidase alfa" OR "alglucosidase alpha" OR "alfa-glucosidase" OR alglucosidase 08:29:40 4439

#38 Search GAA protein, human [Substance Name] 08:29:28 73

#37 Search alpha-Glucosidases[MESH] 08:29:18 3411

SCOPUS

#5 #4 AND #3 133

#4 #1 AND #2 778

#3(TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multigent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*) OR TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price*)) 6.244.704

#2 (TITLE-ABS-KEY(("alpha-Glucosidases" OR "GAA protein" OR "alpha-glucosidase" OR "alglucosidase alfa" OR "alglucosidase alpha" OR "alfa-glucosidase" OR alglucosidas* OR myozyme) 9705

#1 TITLE-ABS-KEY(pompe OR pompe* OR glycogenosi* OR "Glycogen Storage Disease Type II") 4045

COCHRANE LIBRARY, CRD, TRIPDATABASE

"Alpha-glucosidas*" OR "GAA protein" OR "alglucosidas* alfa" OR "alfa-glucosidas*" OR "*alglucosidas*" OR alglucosidase OR Myozime

GOOGLE (CERCA AVANÇADA)

Alglucosidase health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

Myozyme health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

Lumizyme health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

ANNEX 3. TAULES D'EVIDÈNCIA

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS																																
<p>Autor/any Van der Ploeg et al. 2010</p> <p>País: no descrit</p> <p>Objectiu/Tema Eficàcia i seguretat de l'aglucosidasa alfa en pacients amb malaltia de Pompe (<i>late onset</i>)</p> <p>Finançament Genzyme</p> <p>Disseny Assaig clínic (fase no especificada) aleatoritzat (2:1) Multicèntric Cegament doble</p> <p>Qualitat global 1+</p>	<p>Intervenció Grup intervenció: Aglucosidasa alfa (n=60):20mg/kg cada dos setmanes Grup control: Placebo (n=30)</p> <p>Tipus d'intervencions Aglucosidasa alfa (20mg/kg)</p> <p>Comparació Comparació de tractament amb aglucosidasa alfa enfront de placebo</p> <p>Duració del seguiment 78 setmanes de tractament</p>	<p>Criteris d'inclusió Malaltia Pompe (diagnòstic confirmat bioquímic i genètic) Edat ≥8 anys Capaços de caminar com a mínim 40m en el TM6M % predit de la CVF de 30-80% Evidència de debilitat muscular en les extremitats inferiors</p> <p>Criteris d'exclusió Pacients amb ventilació invasiva o que requereixen ventilació no invasiva en posició incorporada</p> <p>Pacients aleatoritzats n= 90</p> <p>Pacients inclosos Aglucosidasa alfa n=60 Placebo n=30.</p> <p>Edat Grup Aglucosidasa alfa (mitjana):45,3±12,4 Grup placebo (mitjana):42,6±11,6</p>	<p>Principal Distància caminada en el TM6M % predit de la CVF</p> <p>Secundaris Seguretat % predit de "QMT leg score" i predit Pressió inspiratòria màxima Pressió expiratòria màxima Qualitat de vida</p> <p style="text-align: center;">RESULTATS</p> <p>Principal: Distància caminada en el TM6M</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Aglucosidasa</th> <th>Placebo</th> <th>Diferència entre grups</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basals</td> <td>332,2±126.7</td> <td>317,9±132.3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Setmana 78</td> <td>357,9±141,3</td> <td>313,1±144,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Canvi (IC 95%)</td> <td>25,13 (10,07 a 40,19)</td> <td>-2,99 (-24,16 a 18,18)</td> <td>28,12 (2,07 a 54,17), p=0.03</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Altres</th> <th>Aglucosidasa</th> <th>Placebo</th> <th>Diferència entre grups</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basals</td> <td>55,4±14,4</td> <td>53,0±15,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Setmana 78</td> <td>56,7±16,3</td> <td>50,7±14,9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Canvi (IC 95%)</td> <td>1,20 (-0,16 a 2,57)</td> <td>-2,20 (-4,12 a -0,28)</td> <td>3,40 (1,03 a 5,77) p=0,006</td> </tr> </tbody> </table> <p>% predit de la CVF</p> <p>Secundaris: <u>Seguretat</u> La freqüència d'esdeveniments adversos, esdeveniments adversos greus, esdeveniments adversos relacionats amb el tractament i reaccions associades a la perfusió intravenosa van ser similars en ambdós grups. Tots els pacients avaluables del grup aglucosidasa (n=59) van desenvolupar anticossos antialglucosidasa alfa (temps mitjà de seroconversió de 4 setmanes). La pressió màxima expiratòria és significativament més elevada en pacients tractats amb Aglucosidasa (p=0,04). En a resta de les variables secundàries i terciàries no s'observen diferències estadísticament significatives.</p>		Aglucosidasa	Placebo	Diferència entre grups	Basals	332,2±126.7	317,9±132.3		Setmana 78	357,9±141,3	313,1±144,7		Canvi (IC 95%)	25,13 (10,07 a 40,19)	-2,99 (-24,16 a 18,18)	28,12 (2,07 a 54,17), p=0.03	Altres	Aglucosidasa	Placebo	Diferència entre grups	Basals	55,4±14,4	53,0±15,7		Setmana 78	56,7±16,3	50,7±14,9		Canvi (IC 95%)	1,20 (-0,16 a 2,57)	-2,20 (-4,12 a -0,28)	3,40 (1,03 a 5,77) p=0,006	<p>DELS AUTORS: L'aglucosidasa alfa millora la distància mitjana caminada en el TM6M i la estabilització de la funció pulmonar en pacients amb formes tardanes de la malaltia de Pompe comparat amb placebo.</p> <p>DELS REVISORS:</p> <p style="text-align: center;">QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</p> <p>Mètode d'aleatorització: adequat, sistema centralitzat d'aleatorització</p> <p>Encobriment de la seqüència d'aleatorització: No especificat</p> <p>Cegament Els investigadors, els pacients i altre personal dels centres reclutadors desconeixien el tractament assignat en cada cas. No es descriu com es va mantenir el cegament.</p> <p>Seguiment: Es descriuen les pèrdues. Nou pacients (5 del grup de l'aglucosidasa i 4 del grup placebo) van sortir de l'estudi. En 3 casos la retirada va ser causada per esdeveniments adversos. Anàlisi per ITT (n=90)</p>
	Aglucosidasa	Placebo	Diferència entre grups																																	
Basals	332,2±126.7	317,9±132.3																																		
Setmana 78	357,9±141,3	313,1±144,7																																		
Canvi (IC 95%)	25,13 (10,07 a 40,19)	-2,99 (-24,16 a 18,18)	28,12 (2,07 a 54,17), p=0.03																																	
Altres	Aglucosidasa	Placebo	Diferència entre grups																																	
Basals	55,4±14,4	53,0±15,7																																		
Setmana 78	56,7±16,3	50,7±14,9																																		
Canvi (IC 95%)	1,20 (-0,16 a 2,57)	-2,20 (-4,12 a -0,28)	3,40 (1,03 a 5,77) p=0,006																																	

ITT: anàlisi per intenció de tractar;TM6M test de la marxa en 6 minuts;CVF: capacitat vital forçada

ABREVIACIONS

CVF:	capacitat vital forçada
EMA:	Agència Europea del Medicament
IgE:	immunoglobulina E
SF-36:	qüestionari de salut SF-36
TM6M:	test de la marxa en 6 minuts

BIBLIOGRAFIA

1. Beck M. Alglucosidase alfa: Long term use in the treatment of patients with Pompe disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:767-72.
2. Darras B, Craigen W. Lysosomal acid maltase deficiency (glycogen storage disease II, Pompe disease). In: Rose BD, editors. *UpToDate.* Waltham, MA (US); 2010.
3. Assessment report for Myozyme (Alglucosidase alfa). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [consultat maig 2010]. Disponible a: www.ema.europa.eu
4. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-88.
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
6. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet.* 2000;356(9227):397-8.
7. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med.* 2001;3(2):132-8.
8. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210-9.
9. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66(3):329-35.
10. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol.* 2004;55(4):495-502.
11. van Capelle CI, Winkel LP, Hagemans ML, Shapira SK, Arts WF, van Doorn PA, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(6):447-52.
12. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol.* 2010;257(1):91-7.
13. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-406.

14. Eymard B, Payan C, Laoui K, Hogrel JY, Wary C, Carlier R, et al. Results of prolonged follow-up of late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa (Myozyme) [P.4.50]. A: 15th International Congress of the World Muscle Society. Kumamoto (Japan); October 2010. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:673.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu