

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío

Informe de evaluación de medicamentos

Alglucosidase alfa (Myozyme®)
in late-onset Pompe disease.
Executive summary

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, marzo 2014

2012

INFORME_3

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío

Informe de evaluación de medicamentos

María Dolores Vega-Coca, Laila Abdel-Kader-Martín, Sergio Márquez-Peláez, José Antonio Navarro-Caballero, Rocío Rodríguez-López, Carmen Beltrán-Calvo, Teresa Molina-López, Concepción Álvarez-del-Vayo-Benito, Miguel Ángel Calleja-Hernández, Myriam Ley-Martos, Celedonio Márquez-Infante, Jaime Torelló-Iserte

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

ANDALUCÍA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración del informe de *Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío*.

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío / Grupo de trabajo para la elaboración del informe de Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2014.

83 p. 21 x 29,7 cm

ISBN 978-84-15600-21-3

1. Enfermedad de Pompe / farmacoterapia 2. alfa-Glucosidasas / uso terapéutico I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-21-3

Cita sugerida: Vega-Coca MD, Abdel-Kader-Martín L, Márquez-Peláez S, Navarro-Caballero JA, Rodríguez-López R, Beltrán-Calvo C, et al. y Grupo de trabajo para la elaboración del informe de *Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío*. Alglucosidasa alfa (Myozyme) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. Informe de evaluación del medicamento. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2014.

Autoría

Grupo de trabajo para la elaboración del informe de Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

María Dolores Vega-Coca. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Laila Abdel-Kader-Martín. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Sergio Márquez-Peláez. *Economista. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud.*

José Antonio Navarro-Caballero. *Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud.*

Rocío Rodríguez-López. *Licenciada en Documentación. Servicio de Documentación e Información.*

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Equipo de asesores clínicos (por orden alfabético)

Concepción Álvarez-del-Vayo-Benito. *FEA de Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia. Hospital Virgen del Rocío.*

Miguel Ángel Calleja-Hernández. *Director de la UGC Interniveles de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves.*

Myriam Ley-Martos. *FEA de Neuropediatría. UGC Intercentros de Pediatría. Hospital Puerta del Mar.*

Celedonio Márquez-Infante. *FEA de Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío.*

José María Recalde-Manrique. *Director del Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME).*

Jaime Torelló-Iserte. *FEA de Farmacología. Centro Andaluz de Farmacovigilancia.*

Coordinación

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Dirección

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Fecha finalización: junio de 2012

Contribuciones de los autores

TML y CBC han intervenido en la planificación y supervisión del proyecto.

CBC se ha encargado de la coordinación del proyecto.

MDVC y LAKM han llevado a cabo la búsqueda exploratoria y el establecimiento de los antecedentes.

MDVC, LAKM, SMP, JANC, CBC, CADVB, MACH, MLM, CMI y JTI han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación.

RRL ha realizado la búsqueda bibliográfica.

MDVC y LAKM han establecido la metodología para la evaluación de la eficacia y seguridad, y han llevado a cabo la revisión sistemática sobre eficacia y seguridad (selección de artículos, evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de los datos, síntesis de los resultados, y análisis e interpretación de los mismos) y la revisión de la información aportada por la industria farmacéutica.

JTI ha realizado el análisis de la seguridad post-comercialización, basado en los datos publicados en las bases de datos nacionales e internacionales de farmacovigilancia.

SMP y JANC han establecido la metodología para la evaluación de la eficiencia, y se han encargado de la revisión sistemática de la literatura económica (selección de artículos, evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de los datos, síntesis de los resultados, y análisis e interpretación de los mismos) y de la evaluación económica propia.

MDVC, LAKM, SMP, JANC, CBC, CADVB, MACH, MLM, CMI y JTI han intervenido en la interpretación de los resultados de eficacia, seguridad y eficiencia, y en el establecimiento de las conclusiones del informe.

MDVC y LAKM se han encargado de la preparación de la primera versión del documento (exceptuando el apartado de evaluación de la eficiencia), así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la eficacia y seguridad derivadas de la revisión crítica de los coautores y de los revisores externos.

SMP y JANC se han encargado de la redacción del apartado de evaluación de la eficiencia, así como de la incorporación de las modificaciones relacionadas con la eficiencia tras el proceso de revisión.

CBC ha coordinado el proceso de revisión externa del documento.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Revisores externos

Luis Miguel Jiménez-Jiménez. *Especialista en Bioquímica Clínica. Hospital Virgen del Rocío. UGC Intercentros de Laboratorios Clínicos Área Hospitalaria Virgen del Rocío - Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.*

Cecilia Fernández-Llamazares. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.*

Nuria Paladio-Durán. *Farmacéutica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).*

Jaime Espín-Balbino. *Economista. Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP).*

Índice

Listado de abreviaturas.....	9
Resumen ejecutivo.....	11
Executive summary.....	14
Introducción.....	17
Justificación.....	20
PARTE 1: Evaluación de eficacia y seguridad.....	21
Objetivos	22
Metodología	23
Resultados	25
Discusión.....	52
PARTE 2: Evaluación de la eficiencia.....	59
Objetivos	60
Metodología	61
Resultados	63
Discusión.....	67
Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia	69
Anexos	70
Anexo I. Estrategia de búsqueda de eficacia y seguridad.....	70
Anexo II. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión de la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa	72
Anexo III. Referencias excluidas tras lectura del texto completo en la revisión de la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa.....	72
Anexo IV. Calidad del ECA.....	73
Anexo V. Calidad de los estudios de intervención no controlados con n>10.....	74
Anexo VI. Escala Walton (Slonim <i>et al.</i> , 2007).....	75
Anexo VII. Escala Walton-Gardner-Medwin (Strothotte <i>et al.</i> , 2010).....	75
Anexo VIII. Documentos aportados por la industria farmacéutica no incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad	75
Anexo IX. Estrategia de búsqueda de eficiencia	76
Anexo X. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión sistemática de eficiencia	77
Referencias	78

Listado de abreviaturas

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco*

ALT: Alanina aminotransferasa

AQuAS: *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*

AST: Aspartato aminotransferasa

ATS: *American Thoracic Society*

AVAC: Años de vida ajustados por calidad

CADIME: Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos

CAFV: Centro Andaluz de Farmacovigilancia

CAMUH: *Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària*

CASPe: *Critical Appraisal Skills Programme Español*

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CINRG: *Cooperative International Neuromuscular Research Group*

CK: Creatina quinasa (*Creatine kinase*)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

CV: Capacidad vital

CVF: Capacidad vital forzada

DC: Doble ciego

DE: Desviación estándar

DERP: *Drug Effectiveness Review Project*

EA: Efecto adverso

EAG: Efecto adverso grave

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EECC: Ensayos clínicos

EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*)

EPAR: Informe de Evaluación Público Europeo (*European Public Assessment Report*)

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ERS: *European Respiratory Society*

EURONHEED: *European Network of Health Economics Evaluation Databases*

FDA: *Food and Drug Administration*

GAA: α -glucosidasa ácida (*acid alpha glucosidase*)

GSGC: Gait-Stair-Gower's-Chair

IG: Inmunoglobulina

IMC: Índice de masa corporal

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment

ITT: Intención de tratar

IVA: Impuesto sobre el valor añadido

LDH: Lactato deshidrogenasa

MRC: *Medical Research Council*

NCCHTA: *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*

NHS: *National Health System*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NNT: Número necesario de pacientes a tratar

PP: Por protocolo

PVP: Precio de venta al público

QMT: Test de medida cuantitativa de la fuerza muscular (*quantitative muscle testing*)

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

TEC: *Technology Evaluation Centers*

TM6M: Test de la marcha de los 6 minutos

TRE: Tratamiento de reemplazo enzimático

UGC: Unidad de Gestión Clínica

VEF1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

WoS: Web of Science

WS: Escala Walton (*Walton Scale*)

WGMS: Escala Walton Gardner Medwin (*Walton Gardner Medwin Scale*)

Resumen ejecutivo

Introducción

La enfermedad de Pompe es una enfermedad rara. Se trata de un trastorno autosómico recesivo debido al déficit enzimático de glucosidasa alfa-1,4 ácida lisosómica, que es una enzima responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. Debido al déficit de la enzima, se produce acumulación y depósito de glucógeno en los tejidos. Como consecuencia de esto tiene lugar la aparición de debilidad progresiva, fallo orgánico y muerte.

Objetivos principales

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 22 de Julio de 2011. Los criterios de inclusión establecidos fueron los siguientes:

- Población: pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- Intervención: tratamiento con alglucosidasa alfa.
- Comparador: tratamiento de soporte y/o placebo.
- Resultados: supervivencia, calidad de vida, capacidad funcional, función pulmonar, fuerza muscular y eventos adversos.
- Diseño: metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no controlados con un tamaño muestral superior a 10 pacientes. Para la evaluación de la seguridad también se tuvieron en cuenta estudios con tamaño muestral inferior.

Para responder al objetivo de eficiencia se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 10 de octubre de 2011. Se incluyeron revisiones sistemáticas de estudios económicos, evaluaciones económicas de tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio, informes de evaluación de tecnologías sanitarias con información económica, y estudios de carga de la enfermedad.

Los estudios seleccionados fueron sometidos a lectura crítica y a la evaluación de su calidad metodológica. Posteriormente se llevó a cabo una síntesis cualitativa de sus resultados.

Adicionalmente, se llevó a cabo una estimación del impacto presupuestario del tratamiento con alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, para el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Resultados

Resultados de la evaluación de eficacia y seguridad

Para el análisis de la eficacia de alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, se consideran los resultados de 1 ECA y 4 estudios de intervención no controlados.

No se localizan estudios que evalúen la **supervivencia** en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío tratados con alglucosidasa alfa.

La **calidad de vida** se evalúa en 1 ECA y en 2 estudios de intervención no controlados. En ninguno de los estudios se observa una mejoría significativa de la calidad de vida asociada al tratamiento con alglucosidasa alfa.

La **capacidad funcional** se analiza en 1 ECA doble ciego y en 4 estudios de intervención no controlados. Según los resultados del ECA, alglucosidasa alfa mejora de forma significativa la distancia caminada en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) en comparación con placebo (incremento medio en la distancia caminada: 25,1 m en el grupo alglucosidasa alfa y -3 m en el grupo placebo, $p=0,003$); observándose mejores resultados en aquellos pacientes que caminan ≥ 300 m en el momento basal, que presentan un porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) prevista ≥ 55 %, y/o no precisan soporte ventilatorio. En el resto de estudios también se observa un incremento en la distancia caminada en el TM6M tras el tratamiento con alglucosidasa alfa. El incremento medio observado oscila entre 148,4 m y 49 m.

La **función pulmonar** se analiza en un ECA doble ciego y en 4 estudios de intervención no controlados. Según los resultados del ECA, alglucosidasa alfa estabiliza la función pulmonar de los pacientes, observándose una reducción de la misma en el grupo placebo [cambio en el % de la CVF prevista: 1,2 (-0,16 a 2,57) en el grupo alglucosidasa alfa y -2,2 (-4,12 a -0,28), $p=0,006$]. Se observan mayores efectos del tratamiento en pacientes con % de la CVF prevista basal ≥ 55 %, y en aquellos que no precisan soporte ventilatorio, que no precisan ayuda para caminar, y/o caminan una distancia ≥ 300 m en el TM6M. Los resultados del resto de estudios son consistentes con los anteriormente descritos, mostrando que la función pulmonar permanece estable para la mayoría de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa.

La **fuerza muscular** se evalúa en 1 ECA y en 3 estudios de intervención no controlados. Según los resultados del ECA, alglucosidasa alfa no mejora de forma significativa la fuerza muscular de los pacientes respecto a placebo. Estos resultados son consistentes con los observados en 2 de los estudios de intervención no controlados. El estudio restante muestra un incremento significativo de la fuerza muscular en el muslo interior tras el tratamiento con alglucosidasa alfa, aunque al valorar la fuerza muscular de la pierna no se observa una mejoría significativa de la misma respecto al momento basal.

Para el análisis de la **seguridad** de alglucosidasa alfa, además de los estudios considerados en el análisis de eficacia, se incluyen 7 series casos con menos de 10 pacientes. En general, el tratamiento con alglucosidasa alfa es bien tolerado por los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío. Si bien, al analizar los resultados del ECA, las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes en los pacientes tratados con alglucosidasa (28 %) que en los pacientes pertenecientes al grupo placebo (23 %). Hasta la fecha, no existe evidencia de seguridad a largo plazo para alglucosidasa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Resultados de eficiencia

Sólo dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias cumplen los criterios de inclusión establecidos para la revisión sistemática de la eficiencia. En el primero, del *Scottish Medicines Consortium*, se analiza el modelo económico aportado por la industria farmacéutica, del que se indica que está bien realizado, estimándose un coste de tratamiento anual de 230.000 libras por paciente y un valor de la ratio coste-efectividad incremental de 819.806 libras por AVAC, aunque no se especifican los cálculos. En el segundo informe, del

Comité de Evaluación de Medicamentos de Utilización Hospitalaria de Cataluña (CAMUH), se aportan unas cifras de coste anual de tratamiento de 252.000 €, 352.800 € y 403.200 €, según el peso considerado del paciente (50, 70 y 80 kg, respectivamente), la dosis habitual (20 mg/kg de peso corporal cada dos semanas), y un PVL de 525 €.

La estimación propia realizada para el SSPA supone un coste de la medicación de 366.912 € por paciente y año, al considerar un paciente de 70 kg. de peso corporal, la dosis habitual (20 mg/kg de peso corporal cada dos semanas), y un PVL+IVA de 546 €. El impacto presupuestario que supone el tratamiento con alglucosidasa alfa en los cuatro pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío que lo reciben asciende a 1,46 millones de euros.

Conclusiones

- 1) No se ha localizado evidencia de que el tratamiento con alglucosidasa alfa aumente la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 2) El tratamiento con alglucosidasa alfa no mejora la calidad de vida (determinada mediante el cuestionario SF-36) de los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 3) Alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, mejora la capacidad funcional, valorada a través de la distancia caminada en el TM6M. En general, se trata de una mejora muy modesta y, aunque es estadísticamente significativa, su relevancia clínica no está clara. No obstante, los resultados son muy heterogéneos entre los pacientes, observándose distintos grados de respuesta al tratamiento.
- 4) Alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, no mejora de manera clínicamente relevante la función respiratoria (valorada a través del porcentaje de CVF prevista), aunque sí consigue una estabilización de la misma.
- 5) Alglucosidasa alfa no mejora de manera estadísticamente significativa la fuerza muscular, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 6) Los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, en tratamiento con alglucosidasa alfa, que consiguen mejores resultados son aquellos que presentan una afectación leve o moderada de la enfermedad.
- 7) En los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, en tratamiento con alglucosidasa alfa, en los que se producen mejoras clínicamente relevantes, el mayor progreso ocurre en las primeras 26 semanas. Después, por lo general, el beneficio se mantiene durante el periodo de seguimiento de los estudios. Sin embargo, no existe literatura que sugiera que los beneficios del tratamiento con alglucosidasa alfa se mantengan a más largo plazo.
- 8) El tratamiento con alglucosidasa alfa es generalmente bien tolerado. Sin embargo, no se ha establecido la correlación entre la presencia de anticuerpos IgG anti-alglucosidasa alfa y la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe. No existe evidencia de la seguridad a largo plazo de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 9) Con la evidencia disponible no es posible realizar una evaluación económica completa, en términos de coste-efectividad y/o coste-utilidad.
- 10) El impacto presupuestario para el SSPA de tratar con alglucosidasa alfa a los 4 pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío se estima en un 0,27% del gasto real en farmacia hospitalaria.

Executive summary

Introduction

Pompe's disease is a rare disorder. It is an autosomal recessive disorder caused by deficiency of acid α -1,4 glucosidase, an enzyme that degrades lysosomal glycogen. Due to enzyme deficiency, the deposit of glycogen and its accumulation in tissues takes place, and consequently a progressive muscle weakness and a loss of respiratory function occurs, leading to early death.

Objectives

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Methods

To accomplish evidence-based response to efficacy and safety objectives an exhaustive search of the published literature in referential data sources was performed, up to July 22nd 2011. Studies that fulfilled the following PICO criteria were included:

- Population: patients with late-onset Pompe's disease.
- Intervention: treatment with alglucosidase alfa.
- Comparator: supportive care or placebo.
- Results: survival, quality of life, functional capacity, pulmonary function, muscle strength and adverse events.
- Types of studies: meta-analysis, systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and uncontrolled intervention studies with a sample size greater than 10 patients. Uncontrolled intervention studies with less than 10 patients are solely included to assess safety.

To answer the objective of efficiency an exhaustive search of the published literature in referential data sources was conducted, up to October 10th 2011. Systematic reviews of economic studies, economic evaluations such cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility and cost-benefit studies, health technology assessment reports with economic data, and studies of disease burden were included.

A critical review and an assessment of the methodological quality of selected studies were carried out. Subsequently, a qualitative synthesis of results was performed.

Furthermore, the budgetary impact of treatment with alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe's disease for the Andalusian Public Health System (SSPA) was estimated.

Results

Efficacy and safety

1 RCT and 4 uncontrolled intervention studies are taken into account to analyze the efficacy of alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe's disease.

No studies evaluating **survival** in patients with late-onset Pompe's disease in treatment with alglucosidase alfa are identified.

Patient's **quality of life** is assessed in 1 RCT and 2 uncontrolled intervention studies. None of the forementioned studies show a statistically significant improvement of the quality of life after treatment with alglucosidase alfa.

Functional capacity is evaluated in 1 RCT and 4 uncontrolled intervention studies. According to the results of the RCT, alglucosidase alfa improves distance walked in the six-minute walk test (6MWT) in comparison with placebo (mean change in distance walked: 25.1 m in the treatment group and -3 m in the control group, $p=0.003$). The best results are observed in patients who are able to walk ≥ 300 m at baseline, with a % of predicted forced vital capacity (FVC) ≥ 55 %, and/or without the need for ventilatory support. The remaining studies also show an improvement in the distance walked in the 6MWT after treatment with alglucosidase alfa (mean change observed: from 148.4 m to 49 m).

Pulmonary function is assessed in RCT and 4 uncontrolled intervention studies. According to the results of the RCT, alglucosidase alfa stabilizes pulmonary function, whereas it is decreased in the placebo group [mean change in % of predicted FVC: 1.2 (-0.16 a 2.57) in the treatment group and -2.2 (-4.12 a -0.28) in the control group, $p=0,006$]. Greater treatment effects are observed in patients with a % of predicted FVC ≥ 55 %, patients who don't require respiratory support, patients who don't use a walking device, and/or patients who are able to walk ≥ 300 m in the 6MWT at baseline. The results of the remaining studies are consistent with those described above, showing that pulmonary function remains stable for most patients treated with alglucosidase alfa.

Muscle strength is evaluated in 1 RCT and 3 uncontrolled intervention studies. According to the results of the RCT, alglucosidase alfa does not significantly improve patient's muscle strength in comparison with placebo. These results are in agreement with those observed in 2 of the uncontrolled intervention studies. The remaining study shows a statistically significant improvement in muscle strength of anterior thigh after treatment with alglucosidase alfa. However, a statistically significant improvement in muscle strength of the leg is not observed with respect to baseline.

To analyze the **safety** of alglucosidase alfa, in addition to the included studies in the efficacy analysis, 7 case series with less than 10 patients are taken into account. In general, treatment is well-tolerated in patients with late-onset Pompe's disease. According to the results of the RCT, the infusion-associated reactions are slightly more frequent in patients treated with alglucosidase alfa (28 %) than in patients treated with placebo (23 %). To date, there is no evidence for long-term safety of alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe's disease.

Efficiency

Only 2 health technology assessment reports meet the established inclusion criteria for the **systematic review of efficiency**. In the first report, conducted by the Scottish Medicines Consortium, the economic model provided by the pharmaceutical industry is analyzed. In general, this model is considered well-done. The estimated annual cost of the treatment is £230,000 per patient, with an incremental cost-effectiveness ratio of £819,806 per QALY. In the second report, carried out by the Catalan Committee for the Assessment of Drugs for Hospital Use, the estimated annual cost of treatment with alglucosidase alfa is €252,000, €352,800 and €403,200 considering a body weight of 50, 70 and 80 kg, respectively (posology: 20 mg/kg every 2 weeks; price: €525).

According to the **own economic evaluation**, the estimated annual cost of treatment with alglucosidase alfa for the SSPA is €366,912 per patient (dose regimen: 20 mg/kg every 2 weeks; body weight: 70 kg; price with tax included: €546). There are 4 patients with late-onset Pompe's disease in treatment with alglucosidase alfa in the SSPA. The estimated budgetary impact for the treatment of these patients amounts to 1.46 millions of euros.

Conclusiones

- 1) There is no evidence to suggest that alglucosidase alfa treatment increases survival of patients with late-onset Pompe's disease.
- 2) Alglucosidase alfa treatment does not improve the quality of life (measured by the SF-36 questionnaire) of patients with late-onset Pompe's disease.
- 3) Alglucosidase alfa improves functional capacity (measured by the distance walked in the 6MWT) in patients with late-onset Pompe's disease. Overall, this is a very modest improvement. Although it is statistically significant, its clinical relevance is unclear. However, results are very heterogeneous among patients, showing different degrees of treatment response.
- 4) Alglucosidase alfa does not improve pulmonary function (measured by % of the predicted FVC) in a clinically relevant manner in patients with late-onset Pompe's disease, although achieves its stabilization.
- 5) Alglucosidase alfa does not significantly improve muscle strength in patients with late-onset Pompe's disease.
- 6) Patients with better outcomes are those with mild to moderate disease.
- 7) In those patients in whom a clinically relevant improvement occurs, the greatest progress is reached in the first 26 weeks. Then, treatment benefits are usually maintained during the study period. However, there is no literature to suggest that these benefits remain longer term.
- 8) Alglucosidase alfa treatment is generally well-tolerated. However, the correlation between the presence of IgG antibodies to alglucosidase alfa and its efficacy and safety has not been established in patients with late-onset Pompe's disease. There is no evidence of long-term safety of treatment with alglucosidase alfa in these patients.
- 9) With the available evidence it is not possible to perform a full economic evaluation in terms of cost-effectiveness and/or cost-utility.
- 10) The estimated budgetary impact for the SSPA of treating 4 patients with late-onset Pompe's disease supposes the 0.27 % of the real expenditure on hospital pharmacy.

Introducción

Descripción de la enfermedad de Pompe

A. Epidemiología de la enfermedad de Pompe.

La incidencia de la enfermedad de Pompe varía según las regiones, en China se ha estimado en 1:50.000, en Alemania en 1:40.000 (van der Ploeg & Reuser, 2008).

En Andalucía, la incidencia real de esta enfermedad se desconoce. Si bien, actualmente están recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa, en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), 4 pacientes adultos con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

B. Etiopatogenia de la enfermedad de Pompe.

La enfermedad de Pompe es un trastorno autosómico recesivo debido al déficit enzimático, en concreto de la glucosidasa alfa-1,4 ácida lisosómica (maltasa ácida), que es una enzima responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. Debido al déficit de la enzima, se produce acumulación y depósito de glucógeno en los tejidos, de ahí que esta patología también se denomine glucogenosis de tipo II (van der Ploeg & Reuser, 2008). Como consecuencia de esto tiene lugar la aparición de debilidad progresiva, fallo orgánico y muerte (Kishnani *et al.*, 2006).

C. Diagnóstico y clínica de la enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe se manifiesta con una amplia heterogeneidad de síntomas, existiendo diferentes formas de presentación que varían en función de la edad de inicio, la tasa de progresión de la enfermedad, y el grado de afectación orgánica. (Kishnani *et al.*, 2006).

Se distinguen dos formas principales de presentación clínica:

- **Forma clásica, infantil o de aparición temprana**

Aparece durante los primeros meses de vida. Es la forma más grave de la enfermedad, y se caracteriza por una progresión muy rápida. La actividad enzimática en este tipo de pacientes suele ser indetectable. El depósito de glucógeno en los tejidos ocasiona cardiomiopatía severa, hepatomegalia, debilidad muscular, hipotonía e insuficiencia respiratoria. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los pacientes muere durante el primer año de vida, a consecuencia de una insuficiencia cardiorrespiratoria. (van der Ploeg & Reuser, 2008; Katzin & Amato, 2008; van der Ploeg *et al.*, 2010).

- **Forma no clásica o de aparición tardía**

En esta modalidad se incluyen la enfermedad juvenil y la adulta, cuya sintomatología puede aparecer desde la infancia tardía hasta diferentes décadas de la vida adulta, y que se caracterizan por tener una progresión más lenta, con respecto a la forma infantil. Aunque la tasa de progresión es variable entre estos pacientes (Darras & Craigen, 2011) parece existir una correlación entre un comienzo más temprano de la enfermedad y una progresión más rápida de los síntomas. Los pacientes con la forma

no clásica o tardía suelen presentar una actividad enzimática residual. La deposición de glucógeno tiene lugar principalmente a nivel de la musculatura esquelética y respiratoria, lo que conduce a una pérdida progresiva de movilidad y a la afectación de la función respiratoria. Tan sólo en raras ocasiones existe afectación cardiaca, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de muerte en estos pacientes (van der Ploeg & Reuser, 2008; van der Ploeg *et al.*, 2010).

Se estima que la pérdida anual en el porcentaje de la CVF en los pacientes sin tratamiento oscila entre un 4,6 % y un 1,6 % (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010). Aunque no se ha establecido la relevancia clínica de los cambios en la CVF para pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) consideran que existe un cambio clínicamente relevante en la función respiratoria de un individuo sano cuando el porcentaje de la CVF prevista experimenta un cambio igual o superior al 15 % al año (Pellegrino *et al.*, 2005; *European Medicines Agency*, 2010).

La presentación infantil de la enfermedad de Pompe es más fácilmente reconocible por su característica hipotonía, debilidad generalizada y cardiomegalia. Sin embargo, el diagnóstico en pacientes mayores es más complejo, al tener unos signos y síntomas menos específicos, pudiendo confundirse con otras condiciones clínicas (Katzin & Amato, 2008).

El grupo de trabajo para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe ha llegado a un consenso internacional (*The Pompe Disease Diagnostic Working Group*, 2008) dónde se establecen los puntos claves para el diagnóstico de dicha patología. Según esto, el **diagnóstico de la enfermedad de Pompe** en pacientes con sintomatología clínica requiere la demostración de un déficit en la actividad enzimática de la alglucosidasa ácida o maltasa ácida.

Aunque la actividad enzimática de alglucosidasa alfa puede determinarse en muestras de diversa procedencia, actualmente el tipo de muestra más utilizada es la sanguínea, ya que requiere un procedimiento menos invasivo, más rápido y más fácil de estandarizar. No obstante, se recomienda realizar un segundo test para la confirmación del diagnóstico.

Entre las pruebas secundarias de confirmación, se incluyen la determinación de la actividad enzimática en otros tejidos y el análisis mutacional. Algunos laboratorios también han utilizado como método de confirmación la vacuolización de los linfocitos en el frotis sanguíneo.

Además de esto, existen marcadores inespecíficos que se encuentran alterados en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Pompe, entre ellos: las concentraciones urinaria y plasmática de los tetrasacáridos Hex4 y Glc4, así como los niveles de diversas enzimas (creatina quinasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y lactato deshidrogenasa).

D. Tratamiento de la enfermedad de Pompe

Desde que se describiera la enfermedad en el año 1932, la única posibilidad de tratamiento era dieta y ejercicio. En el año 2006, la EMA y la FDA aprueban el tratamiento con alglucosidasa alfa recombinante derivada de ovocitos de hámster chino (Myozyme®) en la enfermedad de Pompe infantil (*European Medicines Agency*, 2010; *Food and Drug Administration*, 2006). La aprobación se realiza en base a estudios abiertos, en los que se incluyen pacientes con la forma de aparición temprana de la enfermedad. De acuerdo con estos estudios, alglucosidasa alfa mejora la supervivencia y algunas variables relacionadas con la función motora, la función respiratoria y la función cardiaca, en comparación con los controles históricos que no recibieron tratamiento con dicha enzima (*Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària*, 2011).

Posteriormente, en el año 2009, la EMA amplía la indicación de Myozyme® a pacientes de todas las edades, aunque se introduce la siguiente observación: *en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío la evidencia de eficacia es limitada* (European Medicines Agency, 2011). En 2010, la FDA aprueba el uso de alglucosidasa alfa (Lumizyme®) en pacientes con más de 8 años de edad y enfermedad de comienzo tardío, en ausencia de hipertrofia cardíaca (Food and Drug Administration, 2010). Se trata de la misma enzima en Europa y EEUU, sólo se diferencian en el proceso de fabricación.

Descripción del medicamento alglucosidasa alfa

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) es un medicamento huérfano, obtenido mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamíferos, procedentes de ovario de hámster chino. Pertenece al grupo farmacoterapéutico de “otros productos del tracto alimentario y del metabolismo, enzimas”, código ATC: A16AB07. (European Medicines Agency, 2011).

Mecanismo de acción

Alglucosidasa alfa proporciona una fuente exógena de glucosidasa alfa-1,4 ácida, la enzima ausente o deficiente en la enfermedad de Pompe. Alglucosidasa alfa se une a los receptores de manosa-6-fosfato, responsables del transporte de la misma al interior de los lisosomas. En el interior de estos últimos tiene lugar una activación proteolítica hasta la forma más activa de la enzima, implicada en la degradación del glucógeno mediante catálisis de la hidrólisis de las uniones glucosídicas alfa-1,4 y alfa-1,6 (Thomson Reuters, 2011).

Indicación clínica aprobada por la EMA

Alglucosidasa alfa está indicada como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de glucosidasa alfa-1,4 ácida), en pacientes adultos y pediátricos de todas las edades (European Medicines Agency, 2011).

Características del medicamento alglucosidasa alfa

Tabla 1. Características del medicamento a evaluar	
ALGLUCOSIDASA ALFA (European Medicines Agency, 2011)	
Presentación	50 mg polvo concentrado para solución para perfusión.
Posología	20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas.
Forma de administración	Perfusión intravenosa.
Precio unitario (PVL)	525 €

Justificación

Este informe de evaluación de alglucosidasa alfa fue solicitado por la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud (SAS), en base a lo establecido en la Resolución SC 0369/09 de 7 de agosto de Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros del SAS.

El informe se centra en la forma de presentación tardía de la enfermedad, que es donde existe un mayor grado de incertidumbre en cuanto a la evidencia de eficacia.

PARTE 1:

Evaluación de eficacia y seguridad

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, en términos de mejora de la supervivencia, calidad de vida, capacidad funcional, función pulmonar y fuerza muscular.
- Evaluar la seguridad de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en función del grado de severidad de la enfermedad.
- Evaluar la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Metodología

Revisión sistemática de eficacia y seguridad

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 22 de julio de 2011.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron *the Cochrane Library*, bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *PREMEDLINE*, *MEDLINE*, *EMBASE* y *ECRI*.

Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (*Web of Knowledge*), en diversas páginas Web de agencias de medicamentos y evaluación de tecnologías sanitarias [EMA, FDA, *Micromedex*®, *Drug Effectiveness review Project* (DERP), *Technology Evaluation Centers* (TEC), *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA)], registros de ensayos clínicos [*Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), *International Standard Randomised Controlled Trial Number* (ISRCTN), *ClinicalTrials.gov*, *Registro Central Cochrane de Estudios Clínicos Controlados* (CENTRAL)], así como las bases de datos de farmacovigilancia holandesa (*Lareb*), del Reino Unido, y del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA).

En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda en las principales bases de datos. En el resto de bases de datos, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. No se han aplicado restricciones por idioma.

Se realizó además una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

La selección y lectura crítica de los estudios evaluados se realizó sin enmascarar los artículos, por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

La calidad de los ECA se evaluó a través de la guía CASPe para la lectura crítica de ensayos clínicos (*Critical Appraisal Skills Programme Español*, 2005).

Dadas las particularidades que presentan generalmente los estudios de intervención no controlados realizados en pacientes con enfermedades raras, para la evaluación de la calidad de los mismos se utilizó una adaptación de un cuestionario elaborado específicamente por el *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* (NCCHTA) para evaluar la efectividad del Tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) en una enfermedad rara (Connock, *et al.*, 2006).

A través de dicho cuestionario, la calidad de los estudios de intervención no controlados, valorada en función de su validez interna, se establece puntuando con un punto las respuestas afirmativas y con 0 puntos las respuestas negativas o dudosas (a excepción de la pregunta *¿existe pérdida de datos?*, donde una respuesta negativa se valora con un punto). Una pregunta se considera dudosa cuando la información no se encuentra explícita en la metodología del estudio.

La valoración general de la calidad de cada estudio, en función de la puntuación obtenida, se establece de la siguiente manera: calidad alta = 7, calidad media-alta = 6, calidad media = 5, calidad media-baja = 4, calidad baja < 4.

Criterios de selección de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Criterios de inclusión

- Población: pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- Intervención: alglucosidasa alfa.
- Comparador: tratamiento de soporte y/o placebo.
- Resultados: supervivencia, calidad de vida, capacidad funcional, función pulmonar, fuerza muscular, eventos adversos.
- Diseño: metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales controlados, y estudios de intervención no controlados con un tamaño muestral superior a 10 pacientes, en el caso de la evaluación de eficacia. Para la evaluación de seguridad, además de todos los anteriormente mencionados, se tienen en cuenta los estudios de intervención no controlados con tamaño muestral inferior a 10 pacientes, dado que el objetivo es detectar todos los posibles eventos adversos graves publicados en la literatura, independientemente de la calidad de los estudios.
- Idioma de publicación: sin restricciones.

Criterios de exclusión

- Estudios realizados con los siguientes diseños: revisiones narrativas, casos clínicos, editoriales y cartas al director. En la evaluación de la eficacia, se excluyen además los estudios de intervención no controlados con $n < 10$.

Revisión de la información aportada por la industria farmacéutica

Desde la AETSA, se realizó una petición formal al laboratorio Genzyme® para que remitiera toda la información que considerara necesaria para la valoración del tratamiento con alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad

En la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad del tratamiento con alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, se localizaron un total de 226 documentos en las diferentes bases de datos [89 en MEDLINE, 15 en PREMEDLINE, 55 en EMBASE, 52 en la *Web of Science* (WoS), 9 en el Registro CENTRAL de ensayos clínicos aleatorizados de la *Cochrane Library*, 4 en el *Centre for Reviews and Dissemination Databases*, y 2 en ECRJ].

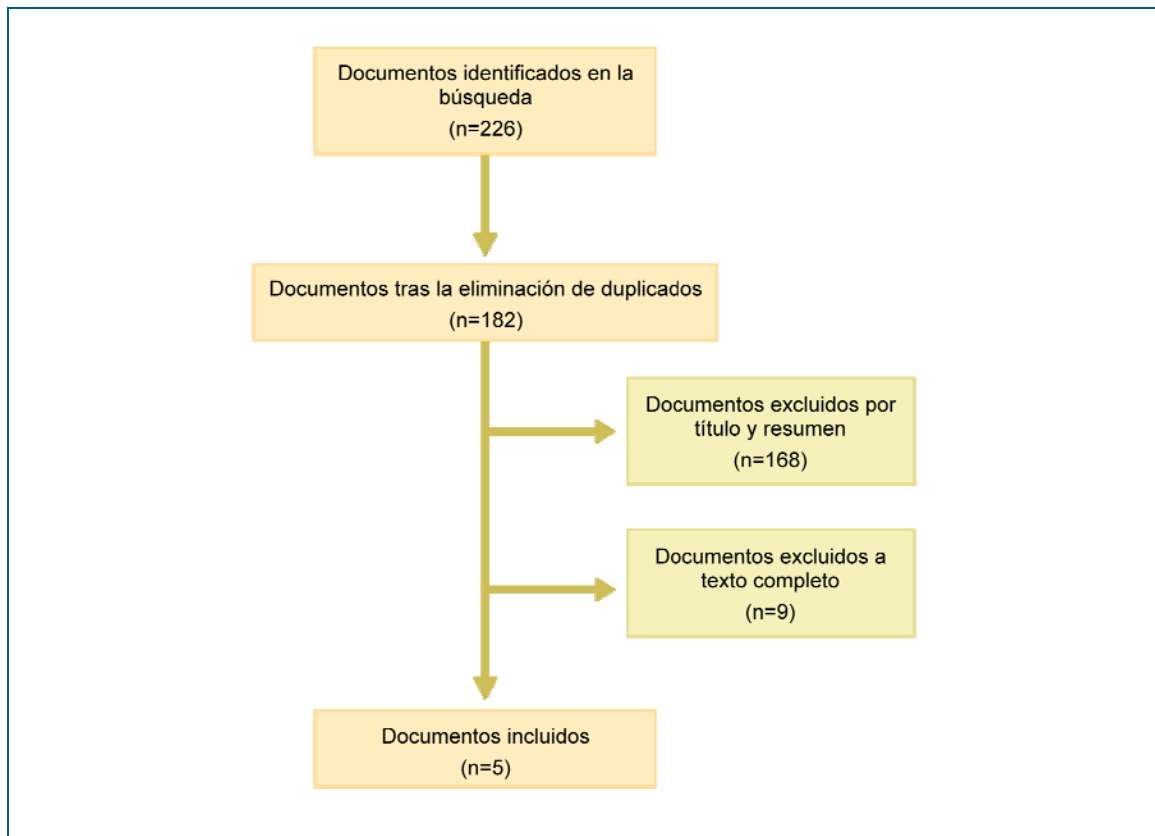
Aunque la estrategia de búsqueda fue común, al contemplar criterios de inclusión diferentes en los apartados de eficacia y seguridad, el proceso de selección de documentos para la revisión de eficacia y para la revisión de seguridad no fue el mismo.

Selección de documentos para la revisión sistemática de eficacia

Se obtuvo el texto completo de 14 documentos, de los cuales, 5 cumplieron finalmente los criterios de inclusión establecidos. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática de la eficacia de alglucosidasa alfa.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en los Anexos II y III.

Figura 1. Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de eficacia

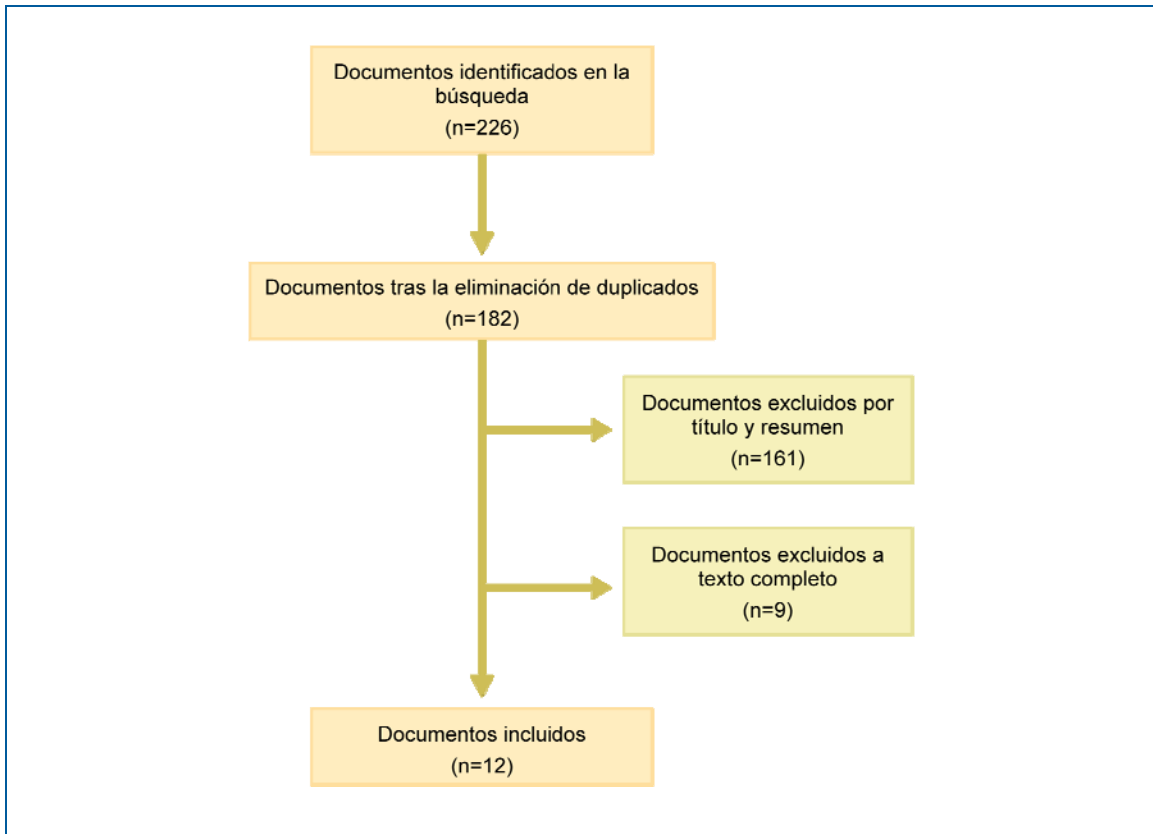


Selección de documentos para la revisión sistemática de seguridad

En este caso, además de los 5 documentos incluidos en la revisión de eficacia, se incluyeron otros 7 documentos que cumplieron los criterios de inclusión establecidos para la evaluación de la seguridad del tratamiento con alglucosidasa alfa. En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en los Anexos II y III.

Figura 2. Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de seguridad.



Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Se incluyen un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (van der Ploeg *et al.*, 2010) y 4 estudios de intervención no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009), que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, además de 7 series de casos ($n < 10$) (Orlikowski *et al.*, 2011; van Capelle *et al.*, 2010; Kobayashi *et al.*, 2010; Merk, Wibmer, Schumann & Kruger, 2009; Winkel *et al.*, 2004; van Capelle *et al.*, 2008; Vielhaber *et al.*, 2011), que se analizan exclusivamente en el apartado de evaluación de la seguridad de alglucosidasa alfa. Estas últimas tienen un tamaño muestral muy pequeño y, por tanto, su calidad y potencia estadística para evaluar la eficacia son muy limitadas. Sin embargo, en el apartado de seguridad, estos aspectos no son tan importantes como el registro de todos los posibles eventos adversos descritos en la literatura. Se incluye también el European Public Assessment Report (EPAR) de alglucosidasa alfa de la EMA (European Medicines Agency, 2010).

Estudios realizados con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío

▪ Ensayo clínico aleatorizado

ECA LOTS: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, que compara la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa (n=60), administrada a la dosis de 20 mg/kg cada 2 semanas, frente a placebo (n=30), durante un periodo de 78 semanas (van der Ploeg *et al.*, 2010). En la Tabla 2 se muestran los aspectos más relevantes de este estudio.

Tabla 2. Aspectos más relevantes del ECA LOTS	
ECA LOTS (European Medicines Agency, 2010; van der Ploeg <i>et al.</i>, 2010)	
Tamaño muestral	90 pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
Pérdidas	9 pacientes interrumpen el tratamiento durante el estudio, 5 en el grupo de alglucosidasa alfa (1 decide recibir tratamiento con alglucosidasa alfa comercial, 2 desarrollan reacciones de hipersensibilidad graves, 1 fallece por causa no relacionada con el tratamiento, y 1 decide interrumpir por motivos personales), y 4 en el grupo placebo (3 deciden recibir tratamiento con alglucosidasa alfa comercial y 1 desarrolla cefaleas).
Diseño	ECA, 2:1, DC, fase III, multicéntrico (5 centros de EEUU y 3 de Europa).
Tratamiento	Alglucosidasa alfa (20 mg/kg i.v. cada 2 semanas) vs placebo.
Seguimiento	78 semanas.
Criterios de inclusión	Diagnóstico de enfermedad de Pompe, basado en un déficit de la actividad de alglucosidasa alfa (≤ 40 % de la media normal) y 2 mutaciones genéticas de la enzima. ≥ 8 años. Capacidad para caminar al menos 40 m en el test de los 6 minutos (TM6M). 80 % > capacidad vital forzada (CVF) ≥ 30 % en posición erguida. Caída de la CVF > 10 % al pasar de posición erguida a supina. Debilidad en miembros inferiores, definida como prueba muscular cuantitativa unilateral de los extensores de la rodilla < 80 % de lo previsto en base a edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Capacidad para tolerar un test de función motora y pulmonar en posición supina. Musculatura evaluable en flexores y extensores bilaterales de rodilla y codo. (Se considera "no evaluable" cuando el paciente: a) presenta una contractura que le impide adoptar la posición estándar del test; b) es incapaz de seguir las instrucciones; c) presenta dolor significativo con resistencia al movimiento; d) no es capaz de hacer fuerza sobre la correa utilizada en las pruebas). Capacidad para proporcionar resultados reproducibles en pruebas de función pulmonar y muscular.
Criterios de exclusión	Ventilación asistida invasiva. Ventilación asistida no invasiva en posición erguida. Haber recibido tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) previamente.
Variables evaluadas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables de eficacia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Variables principales: distancia caminada en el TM6M (m) y CVF (% de la prevista). ○ Variables secundarias: puntuación en test muscular cuantitativo de brazos y piernas (% de la prevista), presión máxima inspiratoria (% de la prevista), presión máxima espiratoria (% de la prevista), puntuación sumaria del componente físico del cuestionario SF-36. ▪ Variables de seguridad: eventos adversos, eventos adversos severos, reacciones relacionadas con la infusión. Otras variables: título de anticuerpos IgG anti-alglucosidasa alfa.
Tipo de análisis	Por intención de tratar (ITT).

▪ **Estudios de intervención no controlados con n>10**

- Strothotte *et al.* (2010): evalúan la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en 44 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con diferentes grados de severidad, durante un periodo de seguimiento de 12 meses. Ver Tabla 3.
- Bembi *et al.* (2010): evalúan la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en 24 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (7 juveniles y 17 adultos), durante un periodo de seguimiento de 36 meses. Estudio promovido por la Agencia Italiana del Fármaco (AIFA). Ver tabla 4.
- Ravaglia *et al.* (2010): evalúan la eficacia de alglucosidasa alfa en 11 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, en seguimiento durante un periodo de 2 años. Ver Tabla 5.
- Angelini *et al.* (2009): evalúan la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en 11 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, durante un periodo de seguimiento de 3 a 18 meses. Ver Tabla 6.

Tabla 3. Aspectos más relevantes del estudio de Strothotte <i>et al.</i> (2010)	
Strothotte <i>et al.</i> (2010)	
Tamaño muestral	44 pacientes.
Pérdidas	No se indican.
Diseño	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.
Tratamiento	Alglucosidasa alfa (20 mg/kg cada 2 semanas, en infusión intravenosa).
Seguimiento	12 meses.
Criterios de inclusión	Diagnóstico de glucogenosis tipo II de inicio tardío, establecido mediante al menos dos métodos diferentes de confirmación bioquímica del déficit enzimático en leucocitos, tejido muscular o fibroblastos, y prueba de mutación.
Criterios de exclusión	No se indican.
VARIABLES evaluadas	Distancia caminada en el TM6M (m), grado de funcionalidad de los brazos, puntuación Walton Gardner Medwin (WGMS), pruebas de funcionalidad expresadas en tiempo (para realizar la maniobra de Gower modificada, caminar 10 m, subir 4 escalones), CVF (% de la prevista), puntuación sumaria del Medical Research Council (MRC) para la fuerza muscular, puntuación del cuestionario SF-36, eventos adversos, niveles de enzimas hepáticas y de creatina quinasa (CK).
Tipo de análisis	Análisis por protocolo (PP).

Tabla 4. Aspectos más relevantes del estudio de Bembi <i>et al.</i> (2010)	
Bembi <i>et al.</i> (2010)	
Tamaño muestral	24 pacientes (29 pacientes en un <i>abstract</i> previo, no se justifica la ausencia de los 5 pacientes restantes).
Pérdidas	No se indican.
Diseño	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, multicéntrico.
Tratamiento	Alglucosidasa alfa (20 mg/kg cada 2 semanas, en infusión intravenosa).
Seguimiento	36 meses.
Criterios de inclusión	Edad comprendida entre 7 y 65 años. Debilidad muscular objetiva [<i>Walton Scale</i> (WS) ≥ 1], o empeoramiento de la función respiratoria (CV ≤ 80 %). Déficit de alfa-glucosidasa ácida (linfocitos sanguíneos, fibroblastos, biopsia muscular), con un diagnóstico confirmado mediante análisis molecular.
Criterios de exclusión	≥ 65 años, comorbilidades que puedan influir en los resultados del estudio, condiciones que pudieran determinar la aparición de reacciones adversas de tipo inmunológico.
Variables evaluadas	Distancia caminada en el TM6M (m), puntuación en la escala Walton (WS), capacidad vital (CV) (%), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) (%), tiempo de soporte ventilatorio diario (h), pCO ₂ arterial matutina (mmHg), niveles de enzimas musculares (CK, LDH, AST, ALT), efectos secundarios.
Tipo de análisis	PP.

Tabla 5. Aspectos más relevantes del estudio de Ravaglia <i>et al.</i> (2010)	
Ravaglia <i>et al.</i> (2010)	
Tamaño muestral	15 \rightarrow 11 pacientes.
Pérdidas	De los 15 pacientes incluidos inicialmente, 4 fueron excluidos del análisis (dos de ellos por datos incompletos, uno por la interrupción del tratamiento debido a problemas médicos concomitantes, y otro por incapacidad para caminar).
Diseño	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, unicéntrico.
Tratamiento	Alglucosidasa alfa (20 mg/kg cada 2 semanas, en infusión intravenosa).
Seguimiento	2 años.
Criterios de inclusión	Deterioro funcional objetivo, definido como WS ≥ 1 , o un decremento en la CVF ≥ 20 %. Diagnóstico de glucogenosis tipo II de inicio tardío, basado en el déficit de alglucosidasa alfa (linfocitos sanguíneos, fibroblastos o biopsia muscular), y confirmado mediante análisis genético.
Criterios de exclusión	Comorbilidades que puedan modificar los resultados. Incapacidad para caminar de forma autónoma (silla de ruedas).
Variables evaluadas	Distancia caminada en el TM6M (m), puntuación WS, CVF (l), fuerza muscular (N), volumen muscular, grasa subcutánea y grasa intramuscular, determinados mediante resonancia magnética (mm ³), IMC (kg/m ²), niveles de CK (U/l).
Tipo de análisis	PP.

Tabla 6. Aspectos más relevantes del estudio de Angelini <i>et al.</i> (2009)	
Angelini <i>et al.</i> (2009)	
Tamaño muestral	11 pacientes.
Pérdidas	No se indican.
Diseño	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.
Tratamiento	Alglucosidasa alfa (20 mg/kg cada 2 semanas, en infusión intravenosa).
Seguimiento	De 3 a 18 meses.
Criterios de inclusión	Edad comprendida entre 20 y 70 años. Diagnóstico de glucogenosis tipo II. Niveles de actividad de alglucosidasa alfa <30 %. Sintomatología manifiesta (WGMS ≥ 2).
Criterios de exclusión	No se indican.
Variables evaluadas	Distancia caminada en el TM6M (m), puntuación GSGC, CVF (l), fuerza muscular (puntuación MRC), puntuación del cuestionario SF-36, eventos adversos.
Tipo de análisis	PP.

▪ **Series de casos con n<10 (incluidas exclusivamente en la evaluación de seguridad)**

- Orlikowski *et al.* (2011).
- Van Capelle *et al.* (2010).
- Kobayashi *et al.* (2010).
- Merk *et al.* (2009).
- Winkel *et al.* (2004).
- Van Capelle *et al.* (2008).
- Vielhaber *et al.* (2011).

Calidad de los estudios

Se valora la calidad de un ECA (van del Ploeg *et al.*, 2010) y 4 estudios de intervención no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009).

En base a la guía CASPe para la lectura crítica de ensayos clínicos (*Critical Appraisal Skills Programme Español*, 2005), se considera que el ECA LOTS (van der Ploeg *et al.*, 2010) es un estudio de calidad alta. No obstante, de las 9 preguntas planteadas en dicha guía, tres respuestas son valoradas de forma negativa (una correspondiente a validez interna y dos a la validez externa). La pregunta de validez interna valorada negativamente es la referente a la similitud en las características basales entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo. Es importante destacar que las variables principales del estudio son variables subrogadas, y que la estimación del efecto de las variables principales es muy pequeña.

Los resultados detallados de la evaluación de la calidad del ECA LOTS, según la guía CASPe, se muestran en el Anexo IV.

Según la puntuación obtenida en la adaptación del cuestionario del NCCHTA (Connock

et al., 2006), dos de los estudios de intervención no controlados incluidos en la revisión sistemática de eficacia presentan calidad media-baja (Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010) y los otros dos presentan calidad baja (Strothotte *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009).

Los resultados detallados de la evaluación de la calidad de los estudios de intervención no controlados se muestran en el Anexo V.

Características basales de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados

Las principales características basales de los pacientes en los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática se describen en la Tabla 7.

Tabla 7. Características basales de los pacientes en los estudios incluidos en la revisión sistemática							
Estudio	ECA LOTS (van der Ploeg <i>et al.</i> , 2010)		Strothotte <i>et al.</i> (2010)	Bembi <i>et al.</i> (2010)		Ravaglia <i>et al.</i> (2010)	Angelini <i>et al.</i> (2009)
	Alglucosidasa alfa (n=60)	Placebo (n=30)	Alglucosidasa alfa (n=44)	Alglucosidasa alfa (n=24)		Alglucosidasa alfa (n=11)	Alglucosidasa alfa (n=11)
Fenotipo n (%)	-	-	-	Juvenil 7 (29,2 %)	Adulto 17 (70,8 %)	-	-
Edad (años) Media, ± DE (Rango)	45,3±12,4 (15,9 a 70)	42,6±11,6 (10,1 a 68,4)	48,9 ±12,9 (21 a 69)	Juvenil 12 ± 3,3 -	Adulto 47,6±10,7 -	54,2±11,2 -	48,4 (22 a 77)
Sexo Hombre, n (%) Mujer, n (%)	34 (57 %) 26 (43 %)	11 (37 %) 19 (63 %)	24 (54,5 %) 20 (45,5 %)	Juvenil 2(28,6 %) 5(71,4 %)	Adulto 8(47,1 %) 9(52,9 %)	6 (54,6 %) 4 (45,4 %)	3 (27,3 %) 8 (72,7 %)
Edad comienzo síntomas (años) Media, ± DE (Rango)	30,3 ± 12,3 [†] (5,3 a 58,6)	23,9 ± 11,0 [†] (2,7 a 42,6)	- -	Juvenil 2,5 ± 1,3 -	Adulto 26,6±2,8 -	28,6 ± 11,2	31,1
Duración enfermedad (años) Media, ± DE (Rango)	9,0 ± 6,3 (0,3 a 24,8)	10,1 ± 8,4 (0,5 a 31,3)	- -	- -	- -	- -	14,4 (5 a 24)
% Actividad GAA Media, ± DE (Rango)	10,8 ± 8,2 (0 a 47,4)	10,1 ± 7,8 (0 a 32,2)	- -	5,57 (2,8 a 10,0)		- -	10,6 -
Deterioro de la marcha, n (%) Silla de ruedas Dispositivos de ayuda	23 (38 %) 0 (0 %) ^α 23 (38 %)	16 (53 %) 0 (0 %) ^α 16 (53 %)	15 (40,5 %) 7 (18,9 %) ^β 8 (21,6 %)	- ^β - -		4 (36,4 %) 0 (0 %) ^α -	2 (18,2 %) ^γ - -
Soporte ve-ntilatorio, n (%) Invasivo No invasivo	20 (33 %) - -	11 (37 %) - -	16 (43,2 %) 2 (5,4 %) 14 (37,8 %)	Juvenil 2(28,6 %) 1(14,3 %) 1(14,3 %)	Adulto 11(64,7 %) 3(17,6 %) 8 (47,1 %)	- - -	1(9 %) - -
Calidad de vida: SF-36 (valoración física) Media, ± DE	34,33±8,93	34,91±7,26	-	-		-	-
Distancia TM6M Media, ± DE (Rango)	332,2±126,7 (77 a 626)	317,9±132,3 (41 a 608)	- -	Juvenil 572,9 (104 a 616,9)	Adulto 116,6 (40 a 411,5)	245,8±185,3 -	- -
CVF (%) Media, ± DE (Rango)	55,4 %±14,4 (31,0-78,0)	53,0 %±15,7 (30,0-78,0)	- -	- -		1,8 ^α -	- -

[†] p=0,02 (Van der Ploeg, 2010); ^α Expresado en litros; ^β Se excluyen los pacientes que no pueden caminar; ^γ Los pacientes que no pueden caminar no se excluyen del estudio, pero no son tenidos en cuenta en el análisis de la distancia caminada en el TM6M; ^δ Hay dos pacientes que no pueden andar en el momento basal. Los datos de la distancia caminada en el TM6M se muestran gráficamente en el estudio, pero no se analizan estadísticamente.

En relación a las características basales de los pacientes:

En general, dentro de cada estudio se observa gran heterogeneidad en las características basales de los pacientes. Sin embargo, la edad media de comienzo del TRE, la duración media de la enfermedad y el porcentaje medio de actividad de la GAA es, por lo general, similar en todos los estudios.

El porcentaje de pacientes que precisa ventilación asistida es mayor en los estudios de Strothotte *et al.* (2010) (43,2 %) y Bembi *et al.* (2010) (más de la mitad de los pacientes adultos incluidos requiere alguna medida de soporte ventilatorio en el momento de inclusión). En el ECA LOTS, la proporción de pacientes que precisan soporte ventilatorio, en posición no erguida, en el grupo de alglucosidasa alfa es del 33 %, vs. 37 % en el grupo placebo (van der Ploeg *et al.*, 2010), y en el estudio de Angelini *et al.* (2009), sólo el 9 % de los pacientes precisa soporte ventilatorio

También se observan diferencias entre los diferentes estudios en cuanto a la necesidad de los pacientes de utilizar dispositivos de ayuda para caminar. En el ECA LOTS, se excluyen los pacientes en silla de ruedas (van der Ploeg *et al.*, 2010), al igual que en el estudio de Ravaglia *et al.* (2010), mientras que en el resto de estudios se incluyen (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009).

En el ECA LOTS, con respecto al grupo placebo, hay más hombres en el grupo de alglucosidasa (57 % vs. 37 %), los pacientes son ligeramente de edad más avanzada (45,3 vs. 42,6 años), el comienzo de los síntomas se produce a una edad más avanzada (30,3 vs. 23,9 años), y menos pacientes necesitan algún tipo de aparato para caminar (38 % vs. 53 %), aunque sólo la edad de comienzo de los síntomas presenta diferencias significativas (van der Ploeg *et al.*, 2010).

Principales diferencias en los criterios de inclusión de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Los criterios de inclusión del estudio de van der Ploeg *et al.* (2010) son más restrictivos que los de los estudios de intervención no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). Las principales diferencias radican en que:

- En el ECA LOTS los pacientes no pueden precisar ventilación asistida invasiva, o no invasiva en posición vertical.
- El requerimiento en el estudio LOTS de capacidad suficiente para caminar 40 metros en el TM6M (permitidos dispositivos de ayuda) excluye a pacientes en silla de ruedas, que sí se incluyen en otros estudios (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009).

Intervención realizada en los estudios

En todos los estudios se administra una dosis de alglucosidasa alfa de 20 mg/kg de peso cada dos semanas, mediante perfusión intravenosa (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009).

Principales resultados de eficacia y seguridad

Existe una gran heterogeneidad entre los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa. Además, sólo se dispone de un ECA que evalúe la eficacia de alglucosidasa alfa en esta población, lo que impide realizar una

síntesis cuantitativa de los datos. Por lo tanto, los resultados de esta revisión sistemática se presentan de forma cualitativa siguiendo el orden de relevancia clínica de las variables evaluadas: supervivencia, calidad de vida, capacidad funcional, función pulmonar, fuerza muscular y eventos adversos.

Supervivencia

No se localizan estudios que evalúen la supervivencia en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Calidad de vida

La calidad de vida se evalúa como variable secundaria en el ECA LOTS (n=90) (van der Ploeg *et al.*, 2010), y en una cohorte de 44 pacientes (Strothotte *et al.*, 2010), además de en el estudio de Angelini *et al.* (2009) (n=11). Para ello se utiliza el cuestionario de salud SF-36. Este cuestionario consta de 36 ítems, mediante los cuales se exploran 8 dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones por los problemas físicos, limitaciones por los problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general. El cuestionario SF-36 aporta dos puntuaciones sumarias, una física y otra mental. La puntuación es directamente proporcional al estado de salud. (Ware, 2007).

Tanto en el ECA LOTS (van der Ploeg *et al.*, 2010), como en el estudio de Strothotte *et al.* (2010), [no se muestran los datos en el estudio de Angelini *et al.* (2009)], la puntuación basal obtenida por los pacientes es inferior al valor normal establecido para la población general de EEUU en 1998 (50 ± 10). De hecho, en el ECA LOTS, la puntuación basal media del componente físico del cuestionario SF-36 es más de 1,5 DE inferior a este valor normal anteriormente citado (van der Ploeg *et al.*, 2010), lo que sería equivalente a la puntuación media de la población española mayor de 75 años (Castillo Muñoz & Abdel-Kader Martín, 2010). Teniendo en cuenta que la media de edad basal es de 45 y 42 años, para el grupo alglucosidasa y el grupo placebo, respectivamente, esto pone de manifiesto la situación de deterioro físico de la que parten los pacientes (van der Ploeg *et al.*, 2010).

En el ECA LOTS, la puntuación sumaria de la función física del cuestionario SF-36, en el grupo tratado con alglucosidasa alfa, pasa de $34,3 \pm 8,9$ en el momento basal a $35,1 \pm 9,8$ tras 18 meses de tratamiento, mientras que en el grupo placebo pasa de $34,9 \pm 7,3$ a $36,5 \pm 9,6$. La diferencia entre los grupos no es significativa (van der Ploeg *et al.*, 2010).

En el estudio de Strothotte *et al.* (2010) no se muestra la puntuación obtenida tras el tratamiento con alglucosidasa alfa, aunque los autores indican que no se consigue ninguna mejora en la calidad de vida de los pacientes tras 12 meses de tratamiento.

En el estudio de Angelini *et al.* (2009) tampoco se presentan los resultados de calidad de vida de forma detallada. Los autores indican que en uno de los pacientes se consigue una discreta mejoría en la salud mental, y en otro de los pacientes mejora levemente la puntuación, con respecto al dolor corporal, tras el periodo de estudio. Para el resto de pacientes no se dispone de datos de calidad de vida.

En la tabla 8 se resumen los principales resultados de calidad de vida de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

En resumen, no se observan diferencias significativas en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío tratados con alglucosidasa alfa.

Tabla 8. Resultados de calidad de vida en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa.				
Estudio	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Principales resultados en calidad de vida (cuestionario SF-36)
LOTS (van der Ploeg <i>et al.</i>, 2010)	ECA, doble ciego	90	78 semanas	La puntuación en el componente físico del cuestionario SF-36 pasa de 34,3 a 35,1 puntos en el grupo con TRE, y de 34,9 a 36,5 puntos en el grupo placebo ($p=0,83$).
Strothotte <i>et al.</i> (2010)	Intervención no controlado, multicéntrico	44	12 meses	La puntuación en el cuestionario SF-36 se mantiene constante (1,5 puntos por debajo de la puntuación normal establecida en 1998 para la población general de EEUU), tanto cuando se analiza en grupo como cuando se analiza de modo individual.
Angelini <i>et al.</i> (2009)	Intervención no controlado, multicéntrico	11	3 – 18 meses	La calidad de vida se evalúa sólo en 3 pacientes, aunque únicamente se describen los resultados de 2 de ellos. Uno de los mismos presenta mejoría psíquica, pero no física, mientras que en el otro ocurre la situación inversa. El paciente restante interrumpe el tratamiento a los 3 meses por una reacción adversa. No se muestran los datos.

Capacidad funcional

En pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe en tratamiento con alglucosidasa alfa, la capacidad funcional se analiza en un ECA doble ciego (van der Ploeg *et al.*, 2010) y en 4 estudios de intervención no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). La variable principalmente utilizada en la mayoría de los estudios para evaluar la capacidad funcional es la **distancia caminada en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M)**. Otras variables que valoran la funcionalidad en los estudios incluidos son: la **escala Walton (WS)** [escala de medida del estado funcional, cuyo rango va de 0 a 7 (0: puede realizar todo tipo de actividades, 7: precisa de silla de ruedas)] (Anexo VI), la **escala Walton Gardner Medwin (WGMS)** [puntuación en un rango de 0 a 10 (0: actividad normal, 10: encamamiento)] (anexo VII), el tiempo para realizar la **maniobra de Gower modificada** (consiste en ponerse en pie, partiendo desde la posición supina), o el **tiempo para caminar 10 metros y para subir 4 peldaños**.

▪ Distancia caminada en el TM6M

En el **ECA LOTS**, la distancia caminada en el TM6M es considerada como la variable principal, junto a la capacidad vital forzada (van der Ploeg *et al.*, 2010).

En este estudio los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío (n=90) presentan una distancia media caminada en el TM6M en el momento basal de $332,2 \pm 126,7$ m en el grupo tratamiento (n=60), vs. $317,9 \pm 132,3$ m en el grupo placebo (n=30). Tras 78 semanas de tratamiento con alglucosidasa alfa, los pacientes experimentan un incremento medio en la distancia caminada en el TM6M de 25,1 m, vs. un decremento de 3 m en el grupo placebo, lo que supone una diferencia en la distancia caminada en el TM6M, entre el grupo tratado con alglucosidasa alfa y el grupo placebo, de 28,1 m (p=0,03) (van der Ploeg *et al.*, 2010).

En el ECA LOTS se realiza además un análisis de subgrupos. Este análisis no está previsto en el protocolo del estudio inicial, por lo que el número de pacientes por subgrupos es muy pequeño, lo que supone una limitación del análisis (*European Medicines Agency*, 2010). En relación a la capacidad funcional (distancia caminada en el TM6M), se observan mayores efectos del tratamiento en los pacientes con afectación leve o moderada de la enfermedad. Estos son aquellos que en el momento basal caminan una distancia igual o superior a 300 m en el TM6M, presentan un porcentaje de la CVF prevista igual o superior al 55 %, y/o no precisan soporte ventilatorio. Del mismo modo, se observa un mayor efecto del tratamiento en aquellos pacientes con una edad en el momento basal mayor o igual a 45 años, y una edad de comienzo de los síntomas menor a 28 años. (van der Ploeg *et al.*, 2010; *European Medicines Agency*, 2010).

Como consecuencia de los peores resultados obtenidos por los pacientes más graves en el análisis de subgrupos del ECA LOTS, Genzyme realiza un estudio con 5 pacientes con afectación severa de la enfermedad (pacientes en silla de ruedas, con disfunción diafragmática y que precisan ventilación asistida). Tras 52 semanas de tratamiento, 4 de los 5 pacientes permanecen estables. No se consiguen mejorías clínicamente relevantes a nivel pulmonar, de fuerza muscular o de calidad de vida. Un paciente fallece en la semana 50, un día después de la infusión de alglucosidasa alfa, debido a una hemorragia traqueal que no se considera relacionada con el tratamiento (*European Medicines Agency*, 2010).

Posteriormente, Genzyme realiza un estudio abierto de extensión con los pacientes del ECA LOTS (n=81), que finaliza en noviembre de 2008, pero del que todavía no se han presentado los resultados finales. Según los datos preliminares, la distancia caminada en el TM6M de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa, que en el ECA LOTS habían recibido placebo, aumenta (no se muestran los datos) (*European Medicines Agency*, 2010).

En el estudio de Strothotte *et al.* (2010) (n=44), el incremento medio en la distancia caminada en el TM6M, respecto al momento basal, tras 12 meses de tratamiento con alglucosidasa alfa, es de 52 metros (p=0,026). Esta mejoría es especialmente relevante en un subgrupo de 5 pacientes pertenecientes a uno de los centros de estudio, con respecto a los pacientes pertenecientes a otros centros (distancia caminada en el TM6M: 134 m vs. 51 m). Estos 5 pacientes entrenan al menos una hora en una bicicleta ergométrica durante el periodo de tratamiento. Además, 3 de estos pacientes realizan fisioterapia regular, que incluye ejercicios para caminar y de fortalecimiento. Sin embargo, el TM6M se realiza sólo en 22 de los 44 pacientes incluidos en el estudio. Los autores argumentan que 9 pacientes no son capaces de realizar el test debido a su estado funcional, y uno de los pacientes, que realiza la prueba en el momento basal, no puede realizarla al final del estudio. Si bien, no indican que ocurre con los otros 12 pacientes que no realizan la prueba. En el estudio se observa que el tratamiento puede, o no, mejorar la distancia caminada en los pacientes que tienen capacidad para realizar la prueba. Si bien, los pacientes que en el momento basal no pueden realizar la prueba, debido a su estado funcional, tampoco pueden realizar la prueba tras el tratamiento con alglucosidasa alfa.

En el estudio de Bembi *et al.* (2010) (n=24), el TM6M se lleva a cabo inicialmente en 23 de los 24 pacientes incluidos, ya que uno de ellos se encuentra en silla de ruedas en el momento de la inclusión. Tras 36 meses de tratamiento, según los autores, se observa un incremento significativo en la distancia media caminada en el TM6M, tanto en la forma juvenil (91,1 m; p=0,011), como en la forma adulta (148,4 m; p=0,0002). Se realiza también un análisis de subgrupos, en función del grado de severidad de la enfermedad basal. La distancia caminada en el TM6M aumenta 28,2 m (p=0,0608) en los pacientes con afectación leve o moderada (pacientes con WS basal < mediana) y 65,5 m (p=0,0020) en los pacientes más graves (pacientes con WS basal ≥ mediana). Sin embargo, a los 36 meses, la mayoría de los datos correspondientes al TM6M de los pacientes adultos más graves están ausentes, y los resultados se presentan sin tener en cuenta a estos pacientes, por lo que están sobrevalorados.

En el estudio de Ravaglia *et al.* (2010) (n=11) aumenta la distancia media caminada en el TM6M, tras 6-8 meses de tratamiento con alglucosidasa alfa, en 27 m, y en 49 m tras 18 a 24 meses de tratamiento. No se observan diferencias significativas en la distancia media caminada en el TM6M entre los pacientes con una WS basal ≥ mediana (n=6) ó < mediana (n=5).

En el estudio de Angelini *et al.* (2009) (n=11) los resultados de la distancia caminada en el TM6M se presentan gráficamente, pero no se muestran los valores de manera detallada. De los 11 pacientes evaluados, en 6 de ellos se observa una tendencia creciente en la distancia caminada en el TM6M, aunque no se puede precisar con qué frecuencia el incremento en la distancia caminada es clínicamente relevante, o la distancia media en que se incrementa el TM6M tras el tratamiento con alglucosidasa alfa.

▪ **Otras variables que valoran la funcionalidad**

En relación a las otras variables que valoran la funcionalidad, la puntuación WS se evalúa en el estudio de Bembi *et al.* (2010) y en el estudio de Ravaglia *et al.* (2010). En el primero de ellos, tras 36 meses de tratamiento con alglucosidasa alfa, la puntuación WS pasa de 3,75 (“camina sin asistencia, pero es incapaz de subir escaleras”), en el momento basal, a una puntuación media final de 2 (“camina, aunque con algún defecto de la postura o de la marcha”) ($p=0,0003$). En el estudio de Ravaglia *et al.* (2010) la puntuación WS se mantiene constante a lo largo del tratamiento.

La puntuación WGMS se evalúa en el estudio de Strothotte *et al.* (2010). En la mayoría de los pacientes dicha puntuación se mantiene constante o mejora ligeramente, de manera no significativa ($p=0,074$).

En el estudio de Strothotte *et al.* (2010) se valora, además, la capacidad funcional mediante el tiempo empleado para realizar la maniobra de Gower modificada, el tiempo en caminar 10 m y el tiempo para subir 4 escalones. Sólo en 28 de los 44 pacientes incluidos se valora el tiempo empleado en realizar la maniobra de Gower. La media de tiempo empleada pasa de 7,33 segundos, en el momento basal, a 6 segundos tras el periodo de estudio ($p=0,034$). La media del tiempo necesario para caminar 10 m, determinada en 23 pacientes, pasa de 8,5 a 8 segundos ($p=0,738$). La media del tiempo empleado para subir 4 escalones, determinada en 20 pacientes, pasa de 5 a 4 segundos ($p=0,144$).

En resumen, en la mayoría de los estudios, tras el tratamiento con alglucosidasa alfa, se consigue un incremento medio en la distancia media caminada en el TM6M, aunque este incremento es de gran heterogeneidad interindividual y de escasa magnitud. Los pacientes con enfermedad de Pompe tardía que más se benefician del tratamiento con alglucosidasa alfa son los pacientes con afectación leve o moderada de la enfermedad.

En la tabla 9 se detallan los principales resultados, para la distancia caminada en el TM6M, de los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática.

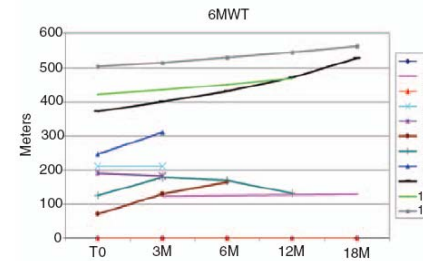
En el resto de variables que evalúan la capacidad funcional (puntuación WS, puntuación WGMS, tiempo para desarrollar la maniobra de Gower, tiempo para caminar 10 m, y tiempo para subir 4 escalones) no se observan mejoras relevantes, en ninguno de los estudios, tras el tratamiento con alglucosidasa alfa.

Tabla 9. Resultados de capacidad funcional, medida a través del TM6M, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa

Estudio/ Referencia	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Distancia caminada en el TM6M (m), media ± DE (IC 95 %) n= número de pacientes que realizan la prueba)	Subgrupo de pacientes con mejores resultados	
LOTS (van der Ploeg et al., 2010)	ECA, 2:1, fase III doble ciego, multicéntrico.	90	78 semanas	<p>Grupo de tratamiento (n=60) TM6M_{basal} = 332,2 ± 126,7 TM6M_{78 semanas} = 357,9 ± 141,3 Cambio TM6M = 25,13 (10,07 a 40,19)</p> <p>Grupo placebo (n=30) TM6M_{basal} = 317,9 ± 132,3 TM6M_{78 semanas} = 313,1 ± 144,7 Cambio TM6M = -2,99 (-24,16 a 18,18)</p>	<p>Diferencia entre grupos: 28,12 (2,07 a 54,17) p = 0,03</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que caminan en el TM6M_{basal} ≥300 m. - Pacientes con % CVF prevista_{basal} ≥ 55 %. - Pacientes que no precisan de soporte ventilatorio. - Pacientes <28 años cuando comienzan los síntomas. - Pacientes con edad ≥ 45 años en el momento de inclusión.
Strothotte et al. (2010)	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.	44	12 meses	<p>(n= 22) TM6M_{basal} = 341 ± 149,5 TM6M_{12 meses} = 393 ± 157 Cambio TM6M = 52 (p = 0,026)</p>	Pacientes que realizan ejercicio físico (bicicleta ergométrica) y fisioterapia.	
Bembi et al. (2010) (promovido por AIFA)	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, multicéntrico.	24	36 meses	<p>Juvenil (n= 7) Mediana TM6M_{basal} = 572,9 (104 a 616,9) Mediana TM6M_{36 meses} = 664 (74 a 590) Cambio TM6M = 91,1 (p = 0,011)</p> <p>Adulto (n=17→10) TM6M_{basal} = 116,6 (40 a 411,5) TM6M_{36 meses} = 265 (56 a 426) Cambio TM6M = 148,4 (p=0,0002)</p> <p>WS ≥ mediana (3,75) (pacientes más graves) (n=13) TM6M_{basal} = 62,5 (18,5 a 90,4) TM6M_{36 meses} = 128 (51 a 298) Cambio=65,5 m , p=0,002</p> <p>WS basal < mediana (3,75) (afectación leve a moderada) (n=11) TM6M_{basal} = 458,8 (358 a 572,9) TM6M_{36 meses} = 487 (389 a 598) Cambio TM6M = 28,8 (p=0,0608)</p>		

Tabla 9. Resultados de capacidad funcional, medida a través del TM6M, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa (continuación)

Estudio/ Referencia	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Distancia caminada en el TM6M (m), media ± DE (IC 95 %) n= número de pacientes que realizan la prueba)	Subgrupo de pacientes con mejores resultados
Ravaglia et al. (2010)	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, unicéntrico.	11	24 meses	(n=11) TM6M _{basal} = 245,8 ± 185,3 TM6M _{18-24 meses} = 294,8 ± 194,4 Cambio TM6M = 49 (p=0,001)	Pacientes con IMC ≤ 18,5. No se observan diferencias significativas en el TM6M entre los pacientes que tienen una WS _{basal} ≥ mediana y los que tienen una WS _{basal} < mediana.
Angelini et al. (2009)	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.	11	3 – 18 meses	(n=9) Los resultados se presentan gráficamente (no se proporcionan datos numéricos).	Pacientes que caminan en el TM6M _{basal} ≥300 m.



WS: *Walton Scale* [escala de medida del estado funcional, cuyo rango va de 0 a 7 (0: puede realizar todo tipo de actividades, 7: precisa de silla de ruedas)].

Función pulmonar

La función pulmonar, en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe en tratamiento con alglucosidasa alfa, se analiza en un ECA doble ciego (van der Ploeg *et al.*, 2010) y en 4 estudios de intervención no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). La variable principalmente utilizada para evaluar la función pulmonar es la capacidad vital forzada (CVF) (% de la prevista), determinada a través de espirometría. Otras variables que evalúan la función respiratoria en los estudios incluidos son la capacidad vital (CV) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1).

En el **ECA LOTS**, el porcentaje de la CVF prevista en el grupo de alglucosidasa alfa (n=60) no se modifica tras 18 meses de tratamiento, respecto al momento basal [1,2 % (-0,16 a 2,57)], mientras que decrece en el grupo placebo (n=30) [-2,2 % (-4,12 a -0,28)] (van der Ploeg *et al.*, 2010). La diferencia de cambio en el porcentaje de la CVF prevista entre el grupo intervención y el grupo control es de 3,4 (1,03 a 5,77); p=0,006.

En el **ECA LOTS** se realiza un **análisis de subgrupos**, no previsto en el protocolo inicial, lo que supone una limitación del análisis. En este análisis de subgrupos se observan mayores efectos del tratamiento, a nivel pulmonar (% de la CVF prevista), en los pacientes con afectación leve o moderada de la enfermedad. Estos son los pacientes que en el momento basal presentan un porcentaje de la CVF prevista igual o superior al 55 %, no precisan soporte ventilatorio, no precisan de ayuda para caminar, y/o caminan una distancia ≥ 300 m en el TM6M. También se observa mayor efecto del tratamiento en aquellos pacientes con una duración de la enfermedad inferior a 15 años, y en los que la edad de comienzo de los síntomas es mayor o igual a 28 años, así como en el sexo femenino (van der Ploeg *et al.*, 2010; European Medicines Agency, 2010).

En el estudio de **Strothotte *et al.* (2010)**, la función pulmonar se evalúa en 33 de los 44 pacientes incluidos en el estudio. No se indica qué ocurre con los otros 11 pacientes restantes. El porcentaje de la CVF prevista, tras 12 meses de tratamiento con alglucosidasa alfa, no se modifica [0,5 % (DE \pm 10,7); p=0,929]. Los autores indican que la CVF mejora en 18 pacientes, y que empeora en 15 pacientes, respecto al momento basal, pero no se muestran los datos.

En el estudio de **Bembi *et al.* (2010)** se evalúa la función pulmonar tras 36 semanas de tratamiento con alglucosidasa alfa, a través del porcentaje de la CV prevista, el porcentaje del VEF1 previsto, y del cambio en el número de horas de soporte ventilatorio diario. El porcentaje de la CV prevista muestra un ligero incremento estadísticamente no significativo, mientras que el porcentaje del VEF1 previsto permanece estable a lo largo del tiempo de seguimiento. De los 24 pacientes incluidos en el estudio, 13 de ellos requieren soporte ventilatorio en el momento basal (4 tienen realizada una traqueostomía, y 9 precisan aporte de oxígeno domiciliario. Según los autores, de los 4 pacientes traqueostomizados, 3 se recuperan de la traqueostomía, y 2 de ellos dejan de precisar soporte ventilatorio. En los 9 pacientes que precisan oxígeno domiciliario, el número medio de horas de ventilación asistida diarias se reduce de 14 h (rango: 8 a 24) a 8 h (rango: 8 a 14), a los 12 meses de tratamiento, y posteriormente se mantiene constante hasta los 36 meses de tratamiento (p<0,0001).

En el estudio de **Ravaglia *et al.* (2010)** se evalúa la función pulmonar, tras 18 a 24 meses de tratamiento con alglucosidasa alfa, a través de la CVF (l). La magnitud de dicha variable no se modifica a lo largo del periodo de seguimiento.

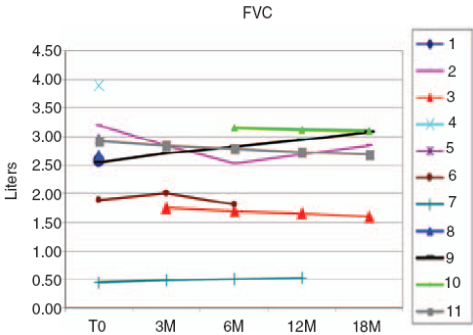
En el estudio de **Angelini *et al.* (2009)**, los resultados se presentan gráficamente, pero no se muestran los datos de forma detallada. Los autores describen que la CVF permanece estable en la mayoría de los pacientes.

En la tabla 10 se resumen los principales resultados para la función pulmonar de los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática.

Tabla 10. Resultados de función pulmonar en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa

Estudio/ Referencia	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Resultados de función pulmonar, media ± DE (IC 95 %) (n=número de pacientes que realizan la prueba)	Subgrupo de pacientes con mejores resultados	
LOTS (van der Ploeg <i>et al.</i> , 2010)	ECA, 2:1, fase III doble ciego, multicéntrico.	90	78 semanas	Grupo de tratamiento (n=60) CVF (%) _{basal} = 55,4 ± 14,4 CVF (%) _{78 semanas} = 56,7 ± 16,3 Cambio CVF (%) = 1,20 (-0,16 a 2,57)	Diferencia entre grupos: 3,40 (1,03 a 5,77) p = 0,006	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no precisan dispositivos de ayuda para caminar. - Pacientes que caminan ≥ 300 m en el TM6M _{basal}. - Pacientes con % CVF prevista _{basal} ≥ 55 %. - Pacientes que no precisan de soporte ventilatorio. - Pacientes con una duración de la enfermedad < 15 años. - Pacientes ≥ 28 años en el momento de inicio de los síntomas. - Mujeres.
				Grupo placebo (n=30) CVF (%) _{basal} = 53,0 ± 15,7 CVF (%) _{78 semanas} = 50,7 ± 14,9 Cambio CVF (%) = -2,20 (-4,12 a -0,28)		
Strothotte <i>et al.</i> (2010)	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.	44	12 meses	(n=33) CVF (%) _{basal} = 69,6 ± 28,1 CVF (%) _{12 meses} = 70 % ± 26,9 Cambio CVF (%) = 0,5 ± 10,7 (p = 0,929)		
Bembi <i>et al.</i> (2010) (promovido por AIFA)	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, multicéntrico.	24	36 meses	CV (%) _{basal} = 54 (27 a 84) CV (%) _{36 meses} = 59,5 (32,3 a 77) Cambio CV (%) = 5,5 (p = 0,9990)		
				VEF1 (%) _{basal} = 44 (27 a 83) VEF1 (%) _{36 meses} = 45 (29,8 a 82) Cambio VEF1 (%) = 1 (p = 0,2537)		
Ravaglia <i>et al.</i> (2010)	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, unicéntrico.	11	24 meses	CVF (l) _{basal} = 1,8 CVF (l) _{24 meses} = 2 Cambio CVF = 0,2 (p = 0,029)		

Tabla 10. Resultados de función pulmonar en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa (continuación)

Estudio/ Referencia	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Resultados de función pulmonar, media ± DE (IC 95 %) (n=número de pacientes que realizan la prueba)	Subgrupo de pacientes con mejores resultados																																																																								
Angelini <i>et al.</i> (2009)	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.	11	3 – 18 meses	<p>Sólo se obtiene una respuesta parcial en la CVF. La mayoría de los pacientes permanecen estables, y únicamente se incrementa en uno de ellos. El único paciente que precisa soporte ventilatorio (nocturno) basal no mejora con el tratamiento.</p>  <table border="1" data-bbox="958 587 1429 922"> <caption>FVC Data (Approximate values from graph)</caption> <thead> <tr> <th>Paciente</th> <th>T0</th> <th>3M</th> <th>6M</th> <th>12M</th> <th>18M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>2.5</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td></tr> <tr><td>2</td><td>3.2</td><td>2.8</td><td>2.5</td><td>2.5</td><td>2.8</td></tr> <tr><td>3</td><td>1.9</td><td>2.0</td><td>1.7</td><td>1.6</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>4</td><td>3.9</td><td>3.0</td><td>3.0</td><td>3.0</td><td>3.0</td></tr> <tr><td>5</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td></tr> <tr><td>6</td><td>1.9</td><td>2.0</td><td>1.7</td><td>1.6</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>8</td><td>2.5</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td></tr> <tr><td>9</td><td>2.5</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td></tr> <tr><td>10</td><td>2.5</td><td>2.8</td><td>3.1</td><td>3.1</td><td>3.1</td></tr> <tr><td>11</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td><td>2.8</td></tr> </tbody> </table>	Paciente	T0	3M	6M	12M	18M	1	2.5	2.8	2.8	2.8	2.8	2	3.2	2.8	2.5	2.5	2.8	3	1.9	2.0	1.7	1.6	1.5	4	3.9	3.0	3.0	3.0	3.0	5	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	6	1.9	2.0	1.7	1.6	1.5	7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	8	2.5	2.8	2.8	2.8	2.8	9	2.5	2.8	2.8	2.8	2.8	10	2.5	2.8	3.1	3.1	3.1	11	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	
Paciente	T0	3M	6M	12M	18M																																																																								
1	2.5	2.8	2.8	2.8	2.8																																																																								
2	3.2	2.8	2.5	2.5	2.8																																																																								
3	1.9	2.0	1.7	1.6	1.5																																																																								
4	3.9	3.0	3.0	3.0	3.0																																																																								
5	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8																																																																								
6	1.9	2.0	1.7	1.6	1.5																																																																								
7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5																																																																								
8	2.5	2.8	2.8	2.8	2.8																																																																								
9	2.5	2.8	2.8	2.8	2.8																																																																								
10	2.5	2.8	3.1	3.1	3.1																																																																								
11	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8																																																																								

Fuerza muscular

La fuerza muscular, en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe en tratamiento con alglucosidasa alfa, se analiza en un ECA doble ciego (van der Ploeg *et al.*, 2010) y en 3 estudios de intervención no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). La fuerza muscular se evalúa en estos estudios a través de la puntuación en la escala propuesta por el *Medical Research Council* (MRC), de manera manual, o a través del test de medida cuantitativa del *Cooperative International Neuromuscular Research Group* (CINRG) para brazos y piernas (porcentaje de la fuerza prevista).

En el **ECA LOTS**, la fuerza muscular se evalúa a través del porcentaje de la fuerza prevista, determinada mediante el test de medida cuantitativa del CINRG, para brazos y piernas. Tras 78 semanas de tratamiento, el incremento medio en el porcentaje de la fuerza muscular prevista en las piernas es del 1,18 % en el grupo de TRE, y del -2 % en el grupo placebo, estos cambios son estadísticamente no significativos ($p=0,11$). Tampoco se observan diferencias significativas en el incremento medio en el porcentaje de la fuerza muscular prevista en los brazos (5,05 % en el grupo de TRE y 1,47 % en el grupo placebo; $p=0,19$ (van der Ploeg *et al.*, 2010).

En el estudio de **Strothotte *et al.* (2010)**, la fuerza muscular se mide a través de la puntuación MRC [escala que puntúa la fuerza de 0 (ausencia de actividad muscular) a 50 puntos (fuerza plena)]. Este parámetro se evalúa en 34 pacientes, obteniéndose un incremento medio de 0,5 puntos con respecto a la situación basal (DE: $\pm 4,1$; $p=0,317$).

En el estudio de **Ravaglia *et al.* (2010)**, se mide la fuerza muscular de una contracción máxima voluntaria isométrica en diferentes músculos, a través de un dinamómetro. Tras 18/24 meses, el músculo que experimenta un mayor efecto del tratamiento es el muslo anterior, con un incremento en la fuerza muscular del 46 % ($p=0,009$), seguido del muslo posterior, con un incremento del 29 %, si bien este incremento no es estadísticamente significativo ($p=0,153$); mientras que la fuerza muscular de la pierna aumenta sólo un 17 % (no significativo). Los autores consideran que se produce un incremento de la fuerza muscular clínicamente relevante cuando el incremento es ≥ 15 % (van der Ploeg, Fidler & Oosterhuis, 1991). De acuerdo con esto, el 72,7 % de los pacientes (8/11) conseguirían un aumento clínicamente relevante de la fuerza en el muslo anterior, y el 63 % (7/11) en el muslo posterior, aunque cuando se valoran los músculos de la pierna sólo en 4 pacientes (36,4 %) se consigue un incremento clínicamente relevante de la fuerza muscular (no se muestra la p).

En el estudio de **Angelini *et al.* (2009)** se realiza la medición de la fuerza muscular de acuerdo con la puntuación MRC, y de manera manual, en diferentes grupos de músculos (deltoides, bíceps, tríceps, rotadores de los brazos, cuádriceps, abductores, tibiales, flexores y extensores del cuello). La fuerza muscular no muestra ninguna mejoría durante el tratamiento.

En la Tabla 11 se resumen los principales resultados de fuerza muscular para los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática.

Tabla 11. Resultados de fuerza muscular en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa					
Estudio/ Referencia	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Resultados de fuerza muscular, media ± DE (IC 95 %) (n=número de pacientes que realizan la prueba)	
LOTS (van der Ploeg et al., 2010)	ECA, 2:1, fase III doble ciego, multicéntrico.	90	78 semanas	Grupo de tratamiento (n=60) QMT pierna (%) _{basal} = 37,7 ± 18,9 QMT pierna (%) _{78 semanas} = 39,1 ± 21,8 Cambio QMT pierna (%) = 1,18 (-1,07 a 3,42)	Diferencia entre grupos: 3,18 (-0,73 a 7,08) p=0,11
				Grupo placebo (n=30) QMT pierna (%) _{basal} = 32,5 ± 18,2 QMT pierna (%) _{78 semanas} = 30,4 ± 20,5 Cambio QMT pierna (%) = -2,00 (-5,16 a 1,17)	
				Grupo de tratamiento (n=60) QMT brazo (%) _{basal} = -55,9 ± 20,4 QMT brazo (%) _{78 semanas} = 60,9 ± 21,7 Cambio QMT, brazo (%) = 5,05 (1,91 a 8,18)	Diferencia entre grupos: 3,57 (-1,83 a 8,97) p=0,19
				Grupo de placebo (n=30) QMT brazo (%) _{basal} = 56,9 ± 18,2 QMT brazo (%) _{78 semanas} = 58,3 ± 20,9 Cambio QMT brazo (%) = 1,47 (-2,92 a 5,87)	
Strothotte et al. (2010)	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.	44	12 meses	Puntuación MRC _{basal} = 41,5 ± 5,7 Puntuación MRC _{12 meses} = 42 ± 6,5 Cambio puntuación MRC = 0,5 ± 4,1 (-9,7 a 8,2)	p=0,317
Ravaglia et al. (2010)	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, unicéntrico.	11	24 meses	Fuerza muscular muslo anterior (N) _{basal} = 102,5 ± 46,1 Fuerza muscular muslo anterior (N) _{24 meses} = 142,91 ± 52,9 Cambio fuerza muscular muslo anterior (%) = 46	p=0,002
				Fuerza muscular (N) _{muslo posterior basal} = 54,9 ± 26,5 Fuerza muscular (N) _{muslo posterior 24 meses} = 68 ± 35,5 Cambio fuerza muscular muslo posterior (%) = 29	p=0,038
				Fuerza muscular pierna (N) _{basal} = 124,8 ± 44,1 Fuerza muscular pierna (N) _{24 meses} = 138,6 ± 34,8 Cambio fuerza muscular pierna (%) = 17	p=0,121
Angelini et al. (2009)	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.	11	3 – 18 meses	No se proporcionan datos. Los autores indican que la fuerza muscular no muestra ninguna mejoría durante el tratamiento.	

MRC: escala del *Medical Research Council* [puntuación máxima: 50 (fuerza normal), mínima: 0 (parálisis completa)]; **QMT:** test de medida cuantitativa (*quantitative muscle testing*) del *Cooperative International Neuromuscular Research Group*.

Seguridad

Alglucosidasa alfa es un medicamento de reciente comercialización, por lo que no existe evidencia de su seguridad a largo plazo.

La seguridad se evalúa en un ECA (van der Ploeg *et al.*, 2010), en 4 estudios de intervención no controlados con n>10 (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009) y en 7 series de casos con n<10 (Orlikowski *et al.*, 2011; van Capelle *et al.*, 2010; Kobayashi *et al.*, 2010; Merk *et al.*, 2009; Winkel *et al.*, 2004; van Capelle *et al.*, 2008; Vielhaber *et al.*, 2011). Estas últimas se incluyen exclusivamente en la evaluación de la seguridad, con el objeto de identificar todas las reacciones adversas descritas en la literatura.

En la ficha técnica, debido a la baja incidencia de la enfermedad, una reacción adversa notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente (*European Medicines Agency*, 2011).

En el **ECA LOTS**, en general, el número de pacientes que experimentan reacciones adversas y reacciones adversas graves es comparable entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo.

Los eventos observados con mayor frecuencia durante el estudio son caídas, nasofaringitis y cefaleas, y ocurren con una frecuencia similar entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo.

Las reacciones asociadas a la perfusión aparecen en un número de pacientes ligeramente superior en el grupo de alglucosidasa alfa, con respecto al grupo placebo (28 % vs. 23 %). La mayoría de estas reacciones no son graves, pero sí de intensidad leve a moderada, y se resuelven sin necesidad de abandonar el tratamiento.

En el grupo de alglucosidasa alfa, 3 pacientes (5 %) desarrollan reacciones anafilácticas, 2 de ellos presentan anticuerpos IgE anti-alglucosidasa alfa. Dos de estos tres pacientes se retiran del estudio.

Un paciente del grupo de alglucosidasa alfa, que estaba siendo tratado de un aneurisma, muere por una trombosis. Esta muerte no se considera relacionada con el tratamiento.

En el grupo de tratamiento activo, 59 de los 60 pacientes desarrollan anticuerpos IgG anti-alglucosidasa alfa, con un tiempo medio de seroconversión de 4 semanas. No se observa relación entre el título de anticuerpos IgG y la incidencia de efectos adversos (van der Ploeg *et al.*, 2010).

En la ficha técnica se indica que se han notificado reacciones cutáneas graves, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (*European Medicines Agency*, 2011).

En Micromedex® 2.0 se describen trastornos auditivos que no se detallan en la ficha técnica/EPAR, ni en la revisión bibliográfica realizada. Así, se refiere que en un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, que no han recibido tratamiento previo, se observa hipoacusia en 20/60 (33,3 %) pacientes del grupo en tratamiento con alglucosidasa y en 7/30 (23,3 %) pacientes del grupo placebo. Aunque la diferencia de proporciones no es estadísticamente significativa, se trata de un evento adverso importante que podría afectar a una proporción elevada de pacientes (Thomson Reuters, 2011). El número de sujetos de ambos grupos es igual que el del ECA LOTS (van der Ploeg *et al.*, 2010), sin embargo esta información no consta en la publicación del ensayo.

En la tabla 12 se describen los principales eventos adversos descritos en los estudios de intervención no controlados y las series de casos.

El tipo de reacciones adversas notificadas en las bases de datos de farmacovigilancia consultadas son similares/consistentes con las descritas en el informe EPAR/ficha técnica de Myozyme®, en el ensayo clínico, en los estudios de intervención no controlados y en las series de casos incluidas en la revisión sistemática realizada.

En general, el tratamiento con alglucosidasa alfa es relativamente bien tolerado, siendo los eventos adversos descritos principalmente de carácter leve-moderado. Los más frecuentes son las reacciones alérgicas relacionadas con la infusión del fármaco, que normalmente se resuelven con la administración de antihistamínicos y corticoides.

Tabla 12. Resultados de seguridad en los estudios de intervención no controlados y en las series de casos

Estudio/ Referencia	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Principales eventos adversos
Strothotte et al. (2010)	Estudio de intervención no controlado, multicéntrico.	44	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos: <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones alérgicas relacionadas con la infusión de alglucosidasa alfa: 3 (6,8 %). En todos los casos se resuelven con la administración de antihistamínicos y corticoides. - Edema en las manos: 1 (2,3 %). - Pérdida aguda de audición: 1 (2,3 %). - Infección por herpes simple 1 (2,3 %). - Polaquiuria: 1 (2,3 %). - Parestesias: 1 (2,3 %). - Abandonos del tratamiento: 0 (0 %). - Muertes: 0 (0 %).
Bembi et al. (2010) (promovido por AIFA)	Estudio de intervención no controlado, prospectivo, multicéntrico.	24	36 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos: <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones alérgicas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Broncoespasmo + rash facial: 1 (4,2 %). Paciente con la forma de presentación adulta. ○ Rash cutáneo: 1 (4,2 %). Paciente con la forma juvenil de la enfermedad. <p>En ambos casos se previene la aparición de estos efectos adversos mediante premedicación con antihistamínicos o corticoides en las siguientes infusiones.</p>
Orlikowski et al. (2011)	Serie de casos con n<10	5	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos relacionados con el fármaco de estudio: <ul style="list-style-type: none"> - Eritema en el sitio de infusión: 2 (40 %). - Fiebre: 2 (40 %). - Espasmo muscular: 1 (20 %). ▪ Eventos adversos graves: <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia traqueal severa que lleva a la muerte de un paciente (no se considera que exista relación con el fármaco) ▪ Abandonos: 0 (0 %).
van Capelle, et al. (2010)	Serie de casos con n<10	5	3 años (18 meses + período de extensión de otros 18 meses)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacciones adversas relacionadas con la infusión: 0 (0 %). ▪ A pesar de la aparición de anticuerpos, el tratamiento con alglucosidasa alfa es bien tolerado.

Tabla 12. Resultados de seguridad en los estudios de intervención no controlados y en las series de casos (continuación)				
Estudio/ Referencia	Tipo de estudio	n	Tiempo de tratamiento	Principales eventos adversos
Kobayashi et al. (2010)	Serie de casos con n<10	4	Variable	Ningún paciente presenta reacciones alérgicas, ni otras complicaciones durante el tratamiento.
Merk et al. (2009)	Serie de casos con n<10	4	6 meses	No aparecen eventos adversos en ninguno de los pacientes durante el período de estudio.
Winkel et al.(2004)	Serie de casos con n<10	3	3 años	Los 3 pacientes toleran la administración intravenosa del fármaco incluso sin utilizar premedicación.
van Capelle et al. (2008)	Estudio de extensión del anterior.	3	+ 5 años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos eventos relacionados con la infusión: <ul style="list-style-type: none"> - Escalofríos durante la administración: 1 (33,3 %). No requiere premedicación profiláctica. ▪ Efectos eventos severos: 0 (0 %).
Vielhaber et al. (2011)	Serie de casos con n<10	2	24 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos eventos relacionados con la infusión: <ul style="list-style-type: none"> - Rash cutáneo leve: 1 (50 %). El paciente recibe premedicación antihistamínica en las siguientes infusiones. ▪ Efectos eventos severos: 0 (0 %).

Eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa a largo plazo

Dado que se trata de un fármaco que ha recibido la indicación de uso en la forma tardía de la enfermedad de Pompe en el año 2009, no existe evidencia sólida que sugiera que los beneficios del tratamiento con alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, se mantengan a largo plazo. Tampoco existe evidencia de seguridad a largo plazo en pacientes con la forma de presentación tardía de la enfermedad.

Resultados de la revisión de la información aportada por la industria farmacéutica

A petición de la AETSA, la industria remite un total de 16 artículos relacionados con la enfermedad de Pompe, de los cuales, 8 se encuentran incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad. Los motivos que justifican la exclusión de los 8 artículos restantes en dicha revisión sistemática se detallan en el Anexo VIII.

Discusión

La evidencia disponible sobre alglucosidasa alfa es aún muy limitada, tanto en términos de variables clínicas determinadas en los ensayos (se trata de variables intermedias o subrogadas), como en duración del seguimiento, y en número de pacientes en los cuales el tratamiento ha sido evaluado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la reciente ampliación de indicación de este medicamento, así como el hecho de constituir el tratamiento de una enfermedad rara justifica estas limitaciones.

Supervivencia

No se ha encontrado evidencia de que el tratamiento con alglucosidasa alfa aumente la supervivencia en los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Calidad de vida

La mejora de la calidad de vida es un parámetro fundamental en la evaluación de los tratamientos para enfermedades incapacitantes como la enfermedad de Pompe. Sin embargo, la ganancia en calidad de vida es una variable subjetiva que además depende de la escala de medida utilizada.

La calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío en tratamiento con alglucosidasa alfa se ha valorado a través del cuestionario de calidad de vida SF-36. Este cuestionario se usa frecuentemente en la evaluación de la calidad de vida de pacientes con enfermedades raras (Abdel-Kader Martín & Castillo Muñoz, 2010).

De los estudios que cumplen los criterios de inclusión de esta revisión sistemática, sólo en tres de ellos se analiza la calidad de vida de los pacientes (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010; Angelini, *et al.* 2009), y siempre como variable secundaria. Tan sólo uno de los estudios es un ECA frente a placebo (van der Ploeg *et al.*, 2010). En este estudio, aunque se incluyen pacientes a partir de los 8 años de edad, la calidad de vida se evalúa en los pacientes de 14 ó más años. En el estudio de Angelini *et al.* (2009) sólo se analiza la calidad de vida en 3 de los 11 pacientes evaluados.

En ninguno de los estudios incluidos se observa una mejora clínicamente significativa de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, tras el tratamiento con alglucosidasa alfa.

Capacidad funcional

La variable más comúnmente aceptada para discriminar la funcionalidad motora de los pacientes con enfermedad de Pompe tardía es la distancia caminada en el TM6M.

Alglucosidasa alfa mejora la distancia caminada en el TM6M en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). Las mayores mejoras se producen en las primeras 26 semanas de tratamiento (van der Ploeg *et al.*, 2010). Sin embargo, la respuesta obtenida en la distancia caminada en el TM6M es, en general, de escasa magnitud y relevancia clínica, y muy heterogénea entre los pacientes.

Las mediciones de la capacidad funcional a menudo son de difícil interpretación, ya que pequeñas diferencias pueden ser estadísticamente significativas aunque carezcan de relevancia clínica. **Redelmeier, Bayoumi, Goldstein & Guyatt (1997)** llevaron a cabo un estudio con idea de establecer unos umbrales de relevancia clínica para la distancia caminada en el TM6M, en pacientes con EPOC estable, que pudieran ayudar a interpretar la efectividad del tratamiento. En este estudio se estima que es necesario un incremento en la distancia caminada en el TM6M de 54 m (IC95 %: 37 a 71 m) para que la mejora producida sea considerada como clínicamente relevante.

Desafortunadamente, no se ha establecido un umbral de relevancia clínica para los cambios en la distancia caminada en el TM6M específico para pacientes con enfermedad de Pompe. No obstante, la diferencia mínima clínicamente relevante establecida por Redelmeier *et al.* ha sido considerada por otros autores como valor de referencia para analizar la significación clínica de los resultados en otras patologías que cursan con afectación muscular, como las distrofias musculares de Duchenne y Becker. (McDonald *et al.*, 2010; McDonald *et al.*, 2010).

Para demostrar la relevancia del deterioro en la capacidad funcional que sufren los pacientes con distrofias musculares de Duchenne o de Becker a lo largo del tiempo, McDonald *et al.* comparan el cambio en la distancia recorrida en el TM6M que experimentan sus pacientes con el umbral establecido por Redelmeier *et al.*, aunque en lugar de considerar el valor absoluto de la diferencia en la distancia recorrida en metros [54 m y 37 m (el límite inferior del IC 95 %)], consideran el porcentaje de cambio en la distancia recorrida con respecto al momento basal (10 a 15 %). Adicionalmente, estos autores comparan los resultados observados en el TM6M de sus pacientes con el efecto de tratamiento medio conseguido en los ensayos pivotaes de bosentan (en hipertensión pulmonar primaria), laronidasa, idursulfasa, e incluso alglucosidasa alfa, que se sitúa en un rango de 30 a 44 m (8 a 13 %), sin considerar los resultados del estudio LOTS. No obstante, aunque los resultados de estos ensayos fueron la base de la autorización de estos medicamentos por parte de las agencias reguladoras, no constituyen en sí mismos un umbral de relevancia clínica validado frente a la percepción de los pacientes, como es el caso del umbral establecido por Redelmeier *et al.*

La diferencia mínima considerada como clínicamente relevante por Redelmeier *et al.* se utiliza además como umbral de respuesta en el análisis de la relevancia de los resultados del ECA LOTS, incluido en el informe EPAR de alglucosidasa alfa (*European Medicines Agency*, 2010).

En el ECA LOTS, el incremento medio observado para la distancia caminada en el TM6M en los pacientes en tratamiento con alglucosidasa alfa fue de 25,13 m, lo que supone un cambio medio en la distancia recorrida, con respecto al momento basal (332,2 m), del 7,56 %. Por lo tanto, al tener en cuenta el umbral de significación clínica establecido por Redelmeier *et al.* para el TM6M [54 m (IC 95 %: 37 a 71 m)], en el estudio LOTS no se observa un incremento clínicamente relevante en la distancia caminada en el TM6M tras el tratamiento con alglucosidasa alfa. Al utilizar este umbral de relevancia clínica en términos porcentuales (10 a 15 %), tal y como se describe en los estudios de McDonald *et al.*, tampoco se puede considerar que el resultado sea clínicamente relevante. Además, es importante destacar que en el ECA LOTS, el 38 % de los pacientes del grupo de tratamiento emplea algún tipo de aparato para caminar en el momento basal, en comparación con el 53 % del grupo placebo ($p=0,19$). Por otra parte, la media de edad de comienzo de los síntomas es mayor en el grupo de pacientes tratados con alglucosidasa alfa que en el grupo placebo (30,3 vs. 23,9; $p=0,02$) (van der Ploeg *et al.*, 2010). Dada la escasa magnitud del efecto medida, estos factores podrían tener un impacto en la variable distancia caminada en el TM6M, al comparar los dos grupos, que podrían sesgar los resultados.

Únicamente en el estudio de **Bembi et al. (2010)** se consiguen mejoras clínicamente relevantes en la distancia caminada en el TM6M, tras el tratamiento con alglucosidasa. Sólo si se considera el extremo inferior del intervalo de confianza del umbral establecido por Redelmeier *et al.* (1997) (37 m), se encuentran otros estudios donde se consigue una mejora clínicamente significativa (Strothotte *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010). Si bien, los 3 estudios son estudios abiertos, sin grupo control, lo que impide confirmar que los efectos observados en estos estudios sean debidos al tratamiento con alglucosidasa alfa, y no a otros factores de confusión. Así por ejemplo, en el estudio de **Strothotte et al. (2010)** los pacientes que mayores beneficios obtienen tras el tratamiento con alglucosidasa alfa son los que realizan ejercicio físico y fisioterapia de manera regular. Por otra parte, los estudios de Bembi *et al.* (2010) y Ravaglia *et al.* (2010) son, además, estudios con pequeño número de pacientes (11 pacientes) e importantes limitaciones metodológicas. En el estudio de **Bembi et al. (2010)**, no existen datos de distancia caminada en el TM6M, al final del estudio, para la mayoría de los pacientes adultos que presentan menor capacidad funcional en el momento basal. Estos pacientes no son tenidos en cuenta para calcular la mediana de la distancia caminada en el TM6M, y por tanto, los resultados obtenidos están sobrevalorados. Al analizar, de manera individualizada, la evolución de los pacientes adultos en el estudio de Bembi *et al.*, se observa que sólo 3/17 pacientes (17,4 %) muestran una mejora en la distancia caminada en el TM6M clínicamente relevante, tras el tratamiento con alglucosidasa alfa, de acuerdo con los criterios de Redelmeier *et al.* (1997) (≥ 54 m). En cambio, 4/17 (25,5 %) empeoran con respecto a la distancia caminada en el TM6M, y 4/17 (25,5 %) no tiene datos de la prueba al final del estudio (3 de estos pacientes que no presentan datos son pacientes con mala situación basal, caminan menos de 10 m en el TM6M basal). Cuando se analizan los pacientes juveniles de manera individualizada, 5/7 (71,4 %) obtienen mejoras clínicamente significativas en la distancia caminada en el TM6M, 1/7 (14,2 %) empeora y 1/7 (14,2 %) no tiene datos de la prueba al final del tratamiento. Si bien, de los pacientes juveniles que experimentan una mejoría en la distancia caminada, sólo uno de ellos logra una distancia en el TM6M similar a la caminada por los controles sanos (400-700 m).

Por lo tanto, cuando se valora de manera global a los pacientes con enfermedad de Pompe tardía, los beneficios conseguidos en la capacidad funcional de los pacientes son muy modestos. En cambio, existen pacientes que consiguen mejoras clínicamente relevantes de la capacidad funcional, tras el tratamiento con alglucosidasa alfa, siendo los pacientes que más se benefician del tratamiento aquellos con afectación de la enfermedad leve o moderada. Así por ejemplo, en **el análisis de subgrupos del ECA LOTS**, los pacientes que obtienen mejores resultados en la capacidad funcional (distancia caminada en el TM6M) son aquellos con una distancia caminada en el TM6M basal ≥ 300 m (van der Ploeg *et al.*, 2010). No obstante, este análisis de subgrupos tiene la limitación de que no ha sido especificado en el protocolo del estudio, y por tanto, no se ha tenido en cuenta en el diseño del mismo, ni en el cálculo del tamaño muestral, por lo que probablemente exista una falta de potencia estadística. En el estudio de **Strothotte et al. (2010)** también se observa una mejoría en la distancia caminada en la prueba del TM6M. Sin embargo, los pacientes que en el momento basal no pueden realizar la prueba, debido a los problemas de funcionalidad, tampoco son capaces de realizar la prueba tras el tratamiento con alglucosidasa alfa, lo que sugiere que los pacientes más graves a nivel funcional no van a mejorar su capacidad funcional. Del mismo modo, en el estudio de **Angelini et al. (2009)**, al igual que en el estudio de Bembi *et al.* (2010) (cuando se analiza la evolución de los pacientes uno a uno), se observa que la mayor parte de los pacientes que consiguen mejoras clínicamente relevantes en la capacidad funcional son los que mejor funcionalidad presentan en el momento basal. Únicamente en el estudio de **Ravaglia et al. (2010)**, no se observan diferencias entre los pacientes más graves ($WS \geq$ mediana) y los que tienen afectación leve o moderada ($WS <$ mediana). Sin embargo, los datos no se muestran en el estudio.

Probablemente la progresión de la enfermedad de Pompe sea no sólo debida a la acumulación local de glucógeno en las fibras musculares, sino también a la atrofia muscular consecuencia del desuso muscular. Por ello, no se observa que el tratamiento exógeno con la enzima alglucosidasa alfa (que degrada el glucógeno acumulado en los tejidos) sea eficaz en los pacientes más graves, que presentan un estado más avanzado de la enfermedad, con una afectación irreversible de las fibras y tejidos musculares (Angelini *et al.*, 2009). Esto justificaría que los pacientes más respondedores sean aquellos con menor grado de afectación de la enfermedad, y que son capaces de realizar ejercicio físico, tal y como ocurre en el subgrupo de pacientes que realizan ejercicio y fisioterapia del estudio de Strothotte *et al.* (2010).

Función pulmonar

Existe una gran heterogeneidad de la función pulmonar basal entre los pacientes incluidos en los diferentes estudios que evalúan la eficacia de alglucosidasa alfa, en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009).

Se considera que existe un cambio clínicamente relevante en la función pulmonar de un paciente cuando el porcentaje de la CVF prevista experimenta un cambio superior al 15 % al año (Pellegrino *et al.*, 2005; *European Medicines Agency*, 2010).

En general, el porcentaje de la CVF prevista no mejora de manera clínicamente relevante, en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe, tras el tratamiento con alglucosidasa alfa (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009), aunque sí se estabiliza la función respiratoria de estos pacientes. Por el contrario, existen estudios observacionales, de pacientes con la enfermedad de Pompe de comienzo tardío que no reciben tratamiento, en los que se estima que la pérdida anual en el porcentaje de la CVF prevista oscila entre un 1,6 % y un 4,6 % (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010). En el ECA LOTS, también se observa un ligero deterioro de la función respiratoria, valorada a través del porcentaje de la CVF prevista, en los pacientes tratados con placebo (van der Ploeg *et al.*, 2010). Algunos autores consideran que la estabilización de la enfermedad a nivel pulmonar también puede deberse a una mejora de la atención al paciente durante el estudio, tal como cuidados específicos relacionados con la función pulmonar y la ventilación, así como visitas médicas más frecuentes (Strothotte *et al.*, 2010). Si bien, en el ECA LOTS, donde el grupo de tratamiento y el grupo placebo deben recibir los mismos cuidados, se observa una disminución de la CVF del 2,2 % en el grupo placebo, tras 18 meses de seguimiento (van der Ploeg *et al.*, 2010).

En el **análisis de subgrupos** del ECA LOTS, se observa que los pacientes con afectación leve a moderada de la enfermedad se benefician más del tratamiento con alglucosidasa alfa a nivel respiratorio (van der Ploeg *et al.*, 2010; *European Medicines Agency*, 2010). Al igual que ocurre cuando se analiza la capacidad funcional, este análisis de subgrupos tiene la limitación de que no ha sido especificado en el protocolo del estudio. En el ECA LOTS, también se observa que los pacientes que consiguen alguna mejoría de la función respiratoria lo hacen en las primeras 26 semanas de tratamiento. Todo ello puede ser consecuencia de la limitada capacidad de alglucosidasa alfa para reparar los tejidos musculares substancialmente dañados, lo que explicaría que las mayores mejoras de los pacientes se produzcan al comienzo del tratamiento y en los pacientes que tienen menor grado de afectación de la enfermedad (van der Ploeg *et al.*, 2010).

Fuerza muscular

En general, la fuerza muscular de los pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe, en tratamiento con alglucosidasa alfa, no mejora de manera clínicamente relevante (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009).

Existe mucha variabilidad en los métodos de medida de la fuerza muscular empleados en los diferentes estudios, y los valores de referencia de la fuerza muscular varían mucho dependiendo de la posición usada en la medida, así como de la técnica empleada. Además, incluso en individuos normales, los percentiles de fuerza de los diferentes músculos son muy variables de unos individuos a otros, inclusive entre el lado derecho y el lado izquierdo de un mismo individuo (van der Ploeg *et al.*, 1991). Todo ello hace que la variable fuerza muscular sea de poca utilidad a la hora de valorar la eficacia del tratamiento con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío. No obstante, en el **ECA LOTS**, no se observa un incremento significativo de la fuerza muscular de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa frente a placebo (van der Ploeg *et al.*, 2010). Tampoco en el resto de estudios de intervención no controlados que evalúan la fuerza muscular, a excepción del estudio de **Ravaglia et al.** (2010), donde se observan incrementos de la fuerza muscular significativos en muslo anterior, aunque cuando se valora la fuerza muscular de la pierna no se obtienen diferencias significativas. Ravaglia *et al.* (2010) consideran que se produce un incremento clínicamente relevante en la fuerza muscular cuando éste es igual o superior al 15 %. De acuerdo con esto, el 36,4 % (4/11) de sus pacientes presentan un incremento de la fuerza muscular de la pierna clínicamente relevante, aunque no se muestra el valor de p.

El hecho de que en algunos pacientes se observe mejoría en la distancia caminada en el TM6M, y sin embargo, no se observen mejorías de la fuerza muscular, parece indicar que los principales efectos del tratamiento con alglucosidasa alfa son a nivel de resistencia muscular, más que de fuerza muscular. Esto, según algunos autores, puede explicarse por una diferente respuesta de las fibras musculares de tipo I (asociadas con la resistencia muscular) y las de tipo II (asociadas con la fuerza muscular) al TRE (Bembi *et al.*, 2010).

Seguridad

El tratamiento con alglucosidasa alfa es generalmente bien tolerado por los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío (van der Ploeg *et al.*, 2010; Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Orlikowski *et al.*, 2011; van Capelle *et al.*, 2010; Kobayashi *et al.*, 2010; Merk *et al.*, 2009; Winkel *et al.*, 2004; van Capelle *et al.*, 2008; Vielhaber *et al.*, 2011; European Medicines Agency, 2010). Si bien, el 28 % de los pacientes tratados con alglucosidasa, en el ECA LOTS, desarrollan reacciones asociadas con la perfusión, vs. el 23 % del grupo placebo (European Medicines Agency, 2011).

Las reacciones anafilácticas son complicaciones potenciales del tratamiento de cualquier proteína recombinante humana. De hecho, en el ECA LOTS se han presentado con una frecuencia del 5 % (3 pacientes) en el grupo de alglucosidasa alfa, por lo que se consideran un evento adverso frecuente, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad de baja incidencia. Otras reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales, incluyendo el shock anafiláctico, han sido notificadas durante las perfusiones de alglucosidasa alfa. Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa parecen tener mayor riesgo de aparición de reacciones asociadas a la perfusión cuando se vuelve a administrar el fármaco (European Medicines Agency, 2011).

Dado que los anticuerpos pueden tener efectos negativos en la respuesta clínica de algunas enfermedades que son tratadas con infusiones de proteínas, en los pacientes tratados con alglucosidasa alfa que presentan títulos de anticuerpos persistentemente altos debería llevarse a cabo una vigilancia estrecha de los títulos de los mismos, al menos hasta que el efecto de estos anticuerpos se comprenda con más detalle (van der Ploeg *et al.*, 2010).

No obstante, a diferencia de lo que viene siendo habitual en los fármacos de reciente comercialización, el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la EMA no ha considerado necesario someter a Myozyme® a un Plan de Gestión de Riesgos, al no haberse identificado especiales riesgos relacionados con la administración de Myozyme® en la enfermedad de Pompe de inicio tardío (*European Medicines Agency*, 2010).

Eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa a largo plazo

Hasta la fecha, no existe evidencia que sugiera que los beneficios del tratamiento con alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, se mantengan a largo plazo. Tampoco existe evidencia de seguridad a largo plazo en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Comparación de los resultados de esta revisión sistemática con otras revisiones sistemáticas

Los resultados de esta revisión sistemática están en concordancia con los publicados en el informe “*Alglucosidasa alfa (Myozyme®) para el tratamiento de pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe*”, elaborado por la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* (AQuAS) (*Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària*, 2011).

En relación a la eficacia de alglucosidasa alfa, estos autores concluyen que su administración mejora la distancia caminada en el TM6M y el porcentaje de la CVF prevista, en comparación con placebo, en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe, pero que no ha demostrado mejoras consistentes en otras variables de estudio.

El informe concluye también que los análisis de subgrupos parecen indicar que alglucosidasa alfa sería más eficaz en pacientes con formas leves a moderadas de la enfermedad de Pompe, definidas como distancia caminada en el TM6M al inicio del tratamiento ≥ 300 m y/o porcentaje de la CFV prevista ≥ 55 %.

No hay resultados finales que sugieran que los beneficios de alglucosidasa alfa se mantengan a largo plazo.

En relación a la seguridad, los autores concluyen que alglucosidasa alfa es, en general, bien tolerada, y la mayoría de reacciones adversas son de intensidad leve o moderada.

Limitaciones de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Se ha realizado una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío, en base a la mejor evidencia disponible. Si bien, la evidencia de mayor calidad encontrada en la literatura se limita a un ECA que valora la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío. El resto de estudios incluidos en la revisión sistemática son estudios de intervención no controlados y series de casos con $n < 10$ (analizadas exclusivamente en la evaluación de la seguridad).

Es importante destacar que, además de que los estudios de intervención no controlados incluidos en esta revisión sistemática no son de buena calidad, este tipo de diseño no es el más adecuado para la evaluación de la eficacia de una intervención, debido a que la ausencia de un grupo control impide determinar si la respuesta observada es debida exclusivamente a la intervención analizada en el estudio, o si por el contrario existen factores de confusión que afectan a los resultados obtenidos.

PARTE 2: Evaluación de la eficiencia

Objetivos

- Evaluar la eficiencia en términos económicos de la utilización de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura: eficiencia

Para responder al objetivo planteado, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos, hasta el 10 de octubre de 2011.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron *The Cochrane Library*, Clinical Evidence, UptoDate, bases de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), ECRI, *Drug Effectiveness Review Project* (DERP), Hayes TEC (*Technology Evaluation Center*), MEDLINE, EMBASE, PUBMED HEALTH y EuronHeed. Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información WOK (*Web of Knowledge*), WHO-CHOICE, *Institute for Health Economics (IHE)* y *Cost-Effectiveness Registry (CEA)* y la página web del NHS.

En el Anexo IX se especifican las estrategias de búsqueda en las bases de datos MEDLINE Y EMBASE. En el resto de bases de datos, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. No se han aplicado restricciones por idioma.

Criterios de selección de la revisión de la literatura sobre aspectos económicos

Criterios de inclusión

- Población: pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- Intervención: tratamiento con alglucosidasa alfa.
- Comparador: tratamiento de soporte y/o placebo.
- Resultados: carga asociada a la enfermedad, costes de tratamiento, consultas, ingresos, tratamientos y hospitalizaciones evitadas, costes por año de vida, costes por años de vida ajustados por calidad e impacto presupuestario asociado a la enfermedad.
- Diseño: revisiones sistemáticas de estudios de evaluación económica y/o clínica, evaluaciones económicas de tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio, informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) con información económica y estudios de carga de la enfermedad.

Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, cartas, comentarios o editoriales.

Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura sobre aspectos económicos

Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo, y se excluyeron todos los documentos que no cumplieran los criterios de inclusión.

La evaluación de la calidad de evaluaciones económicas completas se realizó utilizando la lista de comprobación específica de evaluación del *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*, adaptada por CASP España (CASPe) (*Critical Appraisal Skills Programme Español*, 2005).

Tanto la selección, como la lectura crítica y síntesis de los estudios evaluados se realizó por un técnico evaluador especialista en Economía de la Salud.

Revisión de la información aportada por la industria

Desde la AETSA, se realizó una petición formal al laboratorio Genzyme® para que remitiera toda la información que considerara necesaria para la valoración del tratamiento con alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Evaluación económica propia

Se planteó la elaboración de una evaluación económica propia, adaptada al SSPA, para evaluar la utilización de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Resultados

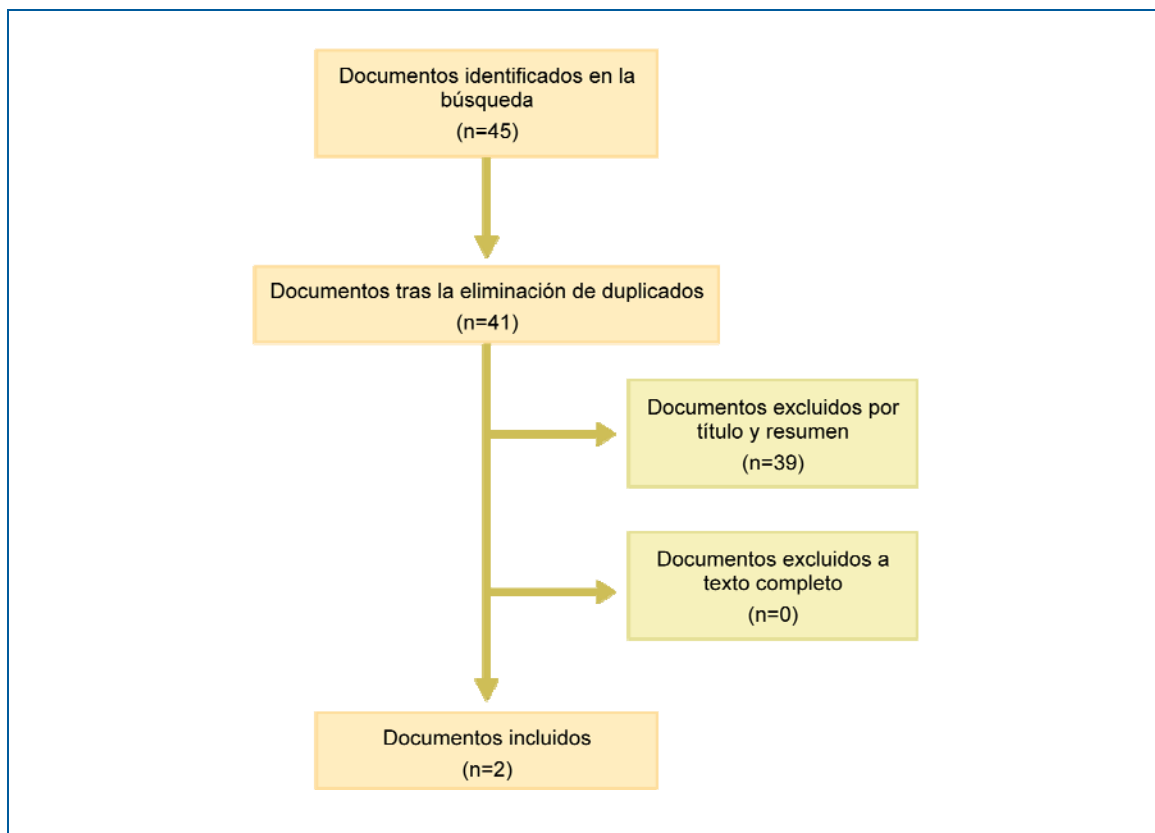
Resultados de la búsqueda bibliográfica de literatura económica

En la búsqueda bibliográfica sobre eficiencia del tratamiento con alglucosidasa alfa (maltasa ácida) en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío se localizan un total de 45 documentos en las diferentes bases de datos y páginas web consultadas (0 en *The Cochrane Library*, 0 en Clinical Evidence, 2 en UptoDate, 7 en CRD, 0 en ECRI, 0 en DERP, 0 en Hayes TEC, 3 en MEDLINE, 13 en EMBASE, 0 en PUBMED HEALTH, 1 en EuronHeed, 17 en WOK, 0 en WHO-CHOICE, 0 en IHE, 0 en CEA Registry, 1 en NHS, 1 en AIAQS).

En la Figura 3 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática de la literatura económica. Se obtiene el texto completo de dos documentos, que tras ser revisados, cumplen los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo X.

Figura 3. Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de la literatura económica



Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de la literatura económica

Se incluyen 2 informes de ETS: el primero, de un organismo del Sistema de Salud Escocés (*Scottish Medicines Consortium*, 2007), con apartado sobre aspectos económicos basado en la información que le remite la industria farmacéutica; el segundo, realizado por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Utilización Hospitalaria (CAMUH) en la Agencia AQuAS, realiza una estimación del coste de tratamiento e impacto presupuestario (*Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària*, 2011).

Calidad de los estudios

Dado que no se localiza ninguna evaluación económica completa, no procede la valoración de los trabajos incluidos en la revisión sistemática mediante la lista de comprobación. En el apartado de discusión se presentan algunos comentarios sobre los trabajos incluidos.

Características descriptivas de los estudios incluidos

El informe de ETS que publica el **Scottish Medicines Consortium** (*Scottish Medicines Consortium*, 2007) contiene un resumen sobre evidencia en aspectos de economía de la salud, relacionada con alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe, pediátricos y de comienzo tardío. Los comentarios se basan en el modelo que reciben de la industria farmacéutica. Según el informe, el modelo, en general, está bien realizado, es claro y conciso, se presenta de forma clara, y los datos clínicos proceden de estudios apropiados. Presenta un análisis de tres subgrupos distintos, niños que reciben su primera dosis de alglucosidasa alfa antes de los seis meses de edad, niños que la reciben entre los seis meses y los tres años, y pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío. Tanto la supervivencia considerada, como los valores de utilidad estimados y los costes se proponen en base a opiniones de expertos y guías de práctica clínica. Se indica que la dosis, y por ello el coste de tratamiento, es dependiente del peso (20mg/kg vía intravenosa cada dos semanas), y se considera un paciente adulto de 60 kg.

La documentación de la industria analizada por parte del organismo evaluador incluye un impacto presupuestario del tratamiento para pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, considerando cuatro pacientes en el primer año y diez en el quinto, aunque no se especifican los cálculos efectuados.

En el informe de la **AQuAS** (*Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària*, 2011) se incluye un apartado de eficiencia, donde se indica que no se localizan estudios de coste-efectividad sobre la administración de alglucosidasa alfa en pacientes adultos con la enfermedad de Pompe. Además, se realiza una estimación del coste anual por paciente, basada en la posología (20 mg/kg, cada dos semanas) y el precio PVL (525 € cada vial de 50 mg), considerando que el paciente pesa 50, 70 y 80 kg.

Principales resultados sobre aspectos económicos de la revisión

El informe de ETS del **Scottish Medicines Consortium** estima un coste de tratamiento anual de 230.000 libras por paciente y un valor de 819.806 libras por AVAC, al comparar el uso de alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, frente al tratamiento habitual. No se especifica cómo se realizan los cálculos.

El impacto presupuestario estimado asciende a 1,04 millones de libras el primer año, y 2,6 millones de libras el quinto año. El informe concluye que, dados los extremadamente altos costes para la ganancia en salud conseguida, no puede demostrarse la eficiencia económica del medicamento (*Scottish Medicines Consortium, 2007*).

El informe ETS de la **AQuAS** estima un coste anual de tratamiento de 252.000 €, 352.800 € y 403.200 €, según el peso considerado del paciente (50, 70 y 80 kg, respectivamente). También se indica que se desconoce el impacto de la administración de alglucosidasa alfa en la reducción de los tratamientos de soporte asociados a la enfermedad, y por tanto, de los costes asociados que se podrían evitar (*Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària, 2011*).

Resultados la revisión de la información aportada por la industria

Ninguno de los documentos aportados por la industria, a petición de la AETSA, contempla aspectos económicos sobre el tratamiento con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.

Resultados de la evaluación económica propia

Los datos disponibles para la evaluación económica sólo permiten realizar una estimación del impacto presupuestario, que se describe a continuación.

En Andalucía existen 4 pacientes en tratamiento con alglucosidasa alfa para la enfermedad de Pompe de comienzo tardío. No se dispone del peso corporal de los pacientes.

Con la dosis habitual de 20 mg/kg de peso corporal, administrada quincenalmente y un PVL+IVA de 546 € para el vial de 50 mg, y suponiendo un peso medio del paciente de 70 kg., el coste anual de tratamiento por paciente asciende 366.912 € (Tabla 13).

Globalmente, para tratar a los cuatro pacientes en Andalucía, el impacto global bajo las suposiciones realizadas ascendería a 1,46 millones de euros.

Peso paciente (kg)	Dosis (mg cada 15 días por paciente)	Dosis anual (mg por paciente)	Viales anuales por paciente	Coste medicamento anual por paciente	Impacto en SSPA
70	1.400	33.600	672	366.912 €	1.467.648 €

Dado que se desconoce el peso corporal medio de los pacientes, a modo de análisis de sensibilidad, se presentan en la tabla 14 los valores de impacto presupuestario estimados para pacientes de 50 y 80 kg de peso corporal.

Tabla 14. Estimación de impacto presupuestario en el SSPA (análisis de sensibilidad)					
Peso paciente (kg)	Dosis (mg cada 15 días por paciente)	Dosis anual (mg por paciente)	Viales anuales por paciente	Coste medicamento anual por paciente	Impacto en SSPA
50	1.000	24.000	480	262.080 €	1.048.320 €
80	1.600	38.400	768	419.328 €	1.677.312 €

Estas cifras de impacto global podrían verse compensadas, en parte, si se conociera la reducción de costes sanitarios que conlleva la administración de alglucosidasa alfa a los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío. Una búsqueda abierta permite localizar un estudio desarrollado en Holanda donde se aporta la cifra de costes médicos asociados a la enfermedad de Pompe (Kanters *et al.*, 2011). Si dichos resultados se consideran aplicables en nuestro entorno, los costes sanitarios, que ascienden a 13.679 euros por paciente y año, resultarían una cifra relativamente pequeña en relación al coste de la medicación (un 3,7 %). Por ello, la posible reducción de costes por el menor uso de los recursos sanitarios, algo que se desconoce por el momento, no parece ser muy relevante.

Discusión

Discusión de la revisión sistemática

La evidencia encontrada en la literatura es muy escasa, se limita a dos informes de ETS que valoran la eficacia y seguridad (*Scottish Medicines Consortium, 2007; Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària, 2011*). Aunque aportan información sobre el impacto presupuestario del tratamiento con este medicamento, no realizan evaluaciones económicas completas. En un estudio reciente sobre carga de la enfermedad de Pompe en Holanda, en el que los pacientes no son tratados, se valoran los costes asociados a la enfermedad (Kanters, *et al.*, 2011) a través de cuestionarios a pacientes, obteniendo de este modo información desde una perspectiva social de todos los aspectos que generan costes (hospitalizaciones, consultas especializadas, cuidados ambulatorios, medicación, pruebas, dispositivos y equipamientos de cuidados, uso de cuidados formales e informales, productividad laboral perdida debido a ausencias al trabajo y reducción de productividad).

Discusión de la evaluación económica

Algunos organismos internacionales establecen umbrales a partir de los cuales consideran que una tecnología sanitaria no es coste-efectiva. En España este límite específico no existe, aunque se suelen utilizar cifras de referencia entre los 30.000 € y 45.000 € por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) (De Cock, Miravittles & González-Juanatey, 2007) ó 30.000 € por año de vida ganado AVG (Sacristán, Oliva, Del Llano, Prieto & Pinto, 2002). Por encima de este umbral, se considera que la tecnología difícilmente puede ser financiada por el sistema sanitario público. En el caso de los medicamentos ultra-huérfanos, los cuales superan estos umbrales ampliamente, se propone una ponderación de los AVAC, en atención a sus especiales circunstancias. Así, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) propone que la decisión sobre la incorporación al sistema de salud de los medicamentos ultra-huérfanos esté referenciada a las ratios coste-efectividad de aquellos medicamentos ultra-huérfanos que ya están comercializados y, en este sentido, señala que el rango se encontraría entre 200.000 £ y 300.000 £ por AVAC (*National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006*).

Hasta el momento, la evidencia científica disponible sobre alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe no muestra mejoras ni en la supervivencia ni en la calidad de vida de los pacientes tratados, por lo que no resulta posible el cálculo de años de vida ganados ni AVAC. Por el momento solo se puede calcular el coste anual del tratamiento de un paciente, que asciende a 367.000 € por año. A estos costes habría que restarle, desde una perspectiva del sistema sanitario, los costes asociados a la disminución en el uso de recursos sanitarios asociados a enfermedad, desconocidos por el momento, aunque, a priori, no suponen un importe relevante (aproximadamente un 3,7 % del coste de la medicación).

Con base en el coste anual del tratamiento con alglucosidasa alfa, el impacto presupuestario del tratamiento con alglucosidasa alfa para el SSPA es de 1,46 millones de euros. No se realiza una estimación del impacto presupuestario en un horizonte temporal superior a un año, al no disponer de datos a largo plazo.

Utilizando como referencia la cifra de gasto real en Farmacia Hospitalaria del Servicio Andaluz de Salud para 2008 (Cámara de Cuentas de Andalucía, 2010), que ascendió a 536,76 millones de euros, y su actualización a euros actuales utilizando la tasa de variación del IPC general (3,8 %), tratar a los 4 pacientes, bajo los supuestos propuestos, supondría el 0,27 %, del gasto real en farmacia hospitalaria.

Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia

- 1) No se ha localizado evidencia de que el tratamiento con alglucosidasa alfa aumente la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 2) El tratamiento con alglucosidasa alfa no mejora la calidad de vida (determinada mediante el cuestionario SF-36) de los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 3) Alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, mejora la capacidad funcional, valorada a través de la distancia caminada en el TM6M. En general, se trata de una mejora muy modesta y, aunque es estadísticamente significativa, su relevancia clínica no está clara. No obstante, los resultados son muy heterogéneos entre los pacientes, observándose distintos grados de respuesta al tratamiento.
- 4) Alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, no mejora de manera clínicamente relevante la función respiratoria (valorada a través del porcentaje de CVF prevista), aunque sí consigue una estabilización de la misma.
- 5) Alglucosidasa alfa no mejora de manera estadísticamente significativa la fuerza muscular, en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 6) Los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, en tratamiento con alglucosidasa alfa, que consiguen mejores resultados son aquellos que presentan una afectación leve o moderada de la enfermedad.
- 7) En los pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío, en tratamiento con alglucosidasa alfa, en los que se producen mejoras clínicamente relevantes, el mayor progreso ocurre en las primeras 26 semanas. Después, por lo general, el beneficio se mantiene durante el periodo de seguimiento de los estudios. Sin embargo, no existe literatura que sugiera que los beneficios del tratamiento con alglucosidasa alfa se mantengan a más largo plazo.
- 8) El tratamiento con alglucosidasa alfa es generalmente bien tolerado. Sin embargo, no se ha establecido la correlación entre la presencia de anticuerpos IgG anti-alglucosidasa alfa y la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en pacientes con la forma tardía de la enfermedad de Pompe. No existe evidencia de la seguridad a largo plazo de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío.
- 9) Con la evidencia disponible no es posible realizar una evaluación económica completa, en términos de coste-efectividad y/o coste-utilidad.

El impacto presupuestario para el SSPA de tratar con alglucosidasa alfa a los 4 pacientes con enfermedad de Pompe de comienzo tardío se estima en un 0,27 % del gasto real en farmacia hospitalaria.

Anexos

Anexo I. Estrategia de búsqueda de eficacia y seguridad.

PREMEDLINE

- *Base de datos:* Ovid MEDLINE(R)
- *Estrategia de búsqueda:*
 - 1 (late* or adult or juvenile or _onset* or old* or aged).af.
 - 2 ((Alfa or alpha) adj2 _glucosidase*).ti,ab.
 - 3 1 and 2
- *Resultados:*15

MEDLINE

- *Base de datos:* Ovid MEDLINE(R)
- *Estrategia de búsqueda:*
 - 1 (lumizyme* or myozyme*).af. or *alpha-Glucosidases/ad, ae, de, pk, pd, tu
 - 2 (late* or adult or juvenile or _onset* or old* or aged).af.
 - 3 1 and 2
- *Resultados:* 55

EMBASE

- *Estrategia de búsqueda:*
 - #1 'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase'/mj
 - #2 lumizyme* OR myozyme*
 - #3 #1 OR #2
 - #4 late*:ab,ti OR adult:ab,ti OR juvenile:ab,ti OR onset*:ab,ti OR old*:ab,ti OR aged:ab,ti
 - #5 #3 AND #4 AND [embase]/lim
- *Resultados:* 89

WOS

- *Estrategia de búsqueda:*

Title=(lumizyme* or myozyme* OR Glucosidase*) AND

Title=(late* or adult or juvenile or _onset* or old* or aged)

Refined by: Document Type=(ARTICLE)

Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH.

Lemmatization=On

- *Resultados: 52*

COCHRANE LIBRARY

- *Estrategia de búsqueda:*

Pompe* or lumizyme* or myozyme*

- *Resultados: 0*

Anexo II. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión de la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa

REVISIÓN DE LA EFICACIA DE ALGLUCOSIDASA ALFA				
Motivos de exclusión	Bases de datos			
	MEDLINE + EMBASE + WOS + PREMEDLINE	CENTRAL	CRD	ECRI
Población	78	3	1	1
Intervención	24	1	0	0
Outcomes	9	0	0	0
Diseño	35	0	0	1
Tamaño muestral (n<10)	10	0	0	0
Otros*	3	2	0	0

* Abstract de un artículo publicado posteriormente.
 NOTA: Todos los artículos localizados en la Cochrane son duplicados.

REVISIÓN DE LA SEGURIDAD DE ALGLUCOSIDASA ALFA				
Motivos de exclusión	Bases de datos			
	MEDLINE + EMBASE + WOS + PREMEDLINE	CENTRAL	CRD	ECRI
Población	78	3	1	1
Intervención	24	1	0	0
Outcomes	12	0	0	0
Diseño	35	0	0	1
Otros*	3	2	0	0

* Abstract de un artículo publicado posteriormente.
 NOTA: Todos los artículos localizados en la Cochrane son duplicados.

Anexo III. Referencias excluidas tras lectura del texto completo en la revisión de la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa

REVISIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALGLUCOSIDASA ALFA				
Motivos de exclusión	Bases de datos			
	MEDLINE + EMBASE + WOS + PREMEDLINE	CENTRAL	CRD	ECRI
Población	1	0	1	0
Intervención	0	0	0	0
Outcomes	0	0	0	0
Diseño	6	0	0	0
Otros*	0	0	1*	0

* Se trata de una revisión que incluye el único ensayo clínico aleatorizado que existe. Por ello, se decide utilizar la información de los estudios clínicos originales.
 NOTA: Todos los artículos localizados en la Cochrane son duplicados.

Anexo IV. Calidad del ECA

Guía CASPe para la lectura crítica de ensayos clínicos	ECA LOTS (van der Ploeg <i>et al.</i> , 2010)
A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas de eliminación	
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Sí
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Sí
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.	Sí
Preguntas detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	Sí
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	No
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Sí
B. ¿Cuáles son los resultados?	
7.- ¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?	Variables principales subrogadas
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?	Muy pequeña
C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Sí
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	No
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	No

NOTA: En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

Anexo V. Calidad de los estudios de intervención no controlados con n>10

Evaluación de la calidad de los estudios de intervención no controlados	Strothotte <i>et al.</i> (2010)	Bembi <i>et al.</i> (2010)	Ravaglia <i>et al.</i> (2010)	Angelini <i>et al.</i> (2009)
¿Se incluyeron los pacientes en el mismo momento?	Ns*	Sí	Ns*	No
¿Se describen las características clínicas?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El estudio fue ciego?, ¿se describió adecuadamente?	No	No	No	No
¿Se indica el tiempo de seguimiento?	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Fue el tiempo de seguimiento lo suficientemente largo?	Sí	Sí	Sí	Sí (aunque no en todos)
¿Se especifican las pérdidas durante el seguimiento?	No	No	Sí	No
¿Existe pérdida de datos? (esta pregunta se valora al revés)	Sí	Sí	Sí	Sí
CALIDAD	Baja	Media-baja	Media-baja	Baja
Adaptación del cuestionario específico elaborado por los autores de la revisión sistemática del NCHTA para la evaluación de estudios con este diseño. *Ns: No sabe. Se desconoce porque no se indica en el estudio.				

NOTA: En la evaluación de la calidad hubo consenso entre los dos evaluadores.

Anexo VI. Escala Walton (Slonim *et al.*, 2007)

Grado de severidad	Descripción
0	Realiza todas las actividades con normalidad.
1	Camina con normalidad, incapaz de correr libremente.
2	Defectos en postura / marcha.
2,5	A veces utiliza el bastón para subir escaleras.
3	Solo sube las escaleras con bastón.
3,5	A veces es incapaz de subir escaleras con bastón.
4	Camina sin ayuda; incapaz de subir escaleras.
5	Camina sin ayuda, incapaz de levantarse de la silla.
6	Camina solo con dispositivos ortopédicos para la pierna u otros sistemas de ayuda.
7	En silla de ruedas.

Anexo VII. Escala Walton-Gardner-Medwin (Strothotte *et al.*, 2010)

Grado	Nivel de actividad
0	Preclínico. Todas las actividades.
1	Camina con normalidad. Incapaz ara correr con libertad.
2	Defectos detectables en la postura o la marcha. Subir escaleras sin ayuda de la barandilla.
3	Defectos detectables en la postura o la marcha. Subir escaleras con ayuda de la barandilla.
4	Camina sin ayuda. Incapaz de subir escaleras.
5	Camina normalmente. Incapaz de levantarse de una silla.
6	Camina sólo con un soporte u otra ayuda.
7	Incapaz de caminar. Se sienta derecho en una silla. Capaz de desplazarse en silla de ruedas, comer y beber con normalidad.
8	Se sienta sin ayuda en una silla. Incapaz de desplazarse en silla de ruedas, comer o beber sin ayuda.
9	Incapaz de sentarse derecho sin ayuda o incapaz de comer o beber sin ayuda.
10	Encamado. Requiere ayuda para todas las actividades.

Anexo VIII. Documentos aportados por la industria farmacéutica no incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Motivos de exclusión	Número de referencias
Población	1
Intervención	1
Outcomes	0
Diseño	6
Otros*	0

Anexo IX. Estrategia de búsqueda de eficiencia

MEDLINE

- *Estrategia de búsqueda:*

#1 ((Alfa or alpha) adj2 _glucosidase*).ti,ab.

#2 (lumizyme* or myozyme*).af. or *alpha-Glucosidases/ad, ae, de, pk, pd, tu

#3 #1 OR #2

#4 (late* or adult or juvenile or _onset* or old* or aged).af.

#5 #3 AND #4

#6 Economics/ or "costs and cost analysis"/ or Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/ or "deductibles and coinsurance"/ or Medical savings accounts/ or Health care costs/ or Direct service costs/ or Drug costs/ or Employer health costs/ or Hospital costs/ or Health expenditures/ or Capital expenditures/ or Value of life/ or exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or Economics, nursing/ or Economics, pharmaceutical/ or exp "fees and charges"/ or exp budgets/ or (low adj cost).mp. or (high adj cost).mp. or (health?care adj cost\$).mp. or (fiscal or funding or financial or finance).tw. or (cost adj estimate\$).mp. Or (cost adj variable).mp. or (unit adj cost\$).mp. or (economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.

#7 #5 AND #6

- *Resultados: 13*

EMBASE

- *Estrategia de búsqueda:*

#1 'recombinant glucan 1,4 alpha glucosidase'/de

#2 lumizyme* OR myozyme*

#3 #1 OR #2

#4 late*:ab,ti OR adult:ab,ti OR juvenile:ab,ti OR onset*:ab,ti OR aged:ab,ti OR old*:ab,ti

#5 #3 AND #4

#6 'socioeconomics'/mj OR 'cost benefit analysis'/mj OR 'cost effectiveness analysis'/mj OR 'cost of illness'/mj OR 'cost control'/mj OR 'economic aspect'/mj OR 'financial management'/mj OR 'health care cost'/mj OR 'health care financing'/mj OR 'health economics'/mj OR 'hospital cost'/mj OR 'cost'/exp OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/mj OR (cost:ab,ti AND estimate\$:ab,ti) OR (cost:ab,ti AND variable\$:ab,ti) OR (cost NEAR/4 effectiveness):ab,ti OR (unit NEAR/5 cost\$):ab,ti OR cost:ti

#7 #5 AND #6 AND [embase]/lim

- *Resultados: 3*

Anexo X. Referencias excluidas por título y resumen en la revisión sistemática de eficiencia

Motivos de exclusión	Número de referencias
Población	30
Intervención	4
Outcomes	0
Sin datos económicos	5

Referencias

- Abdel-Kader Martín, L. & Castillo Muñoz, MA. (2010). *Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Enfermedad de Anderson-Fabry*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- Angelini, C., Semplicini, C., Tonin, P., Filosto, M., Pegoraro, E., Soraru, G. et al. (2009). Progress in enzyme replacement therapy in glycogen storage disease type II. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2, 143-153.
- Bembi, B., Pisa, F. E., Confalonieri, M., Ciana, G., Fiumara, A., Parini, R. et al. (2010). Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33, 727-735.
- Cámara de Cuentas de Andalucía. (2010, Julio). *Seguimiento de recomendaciones incluidas en el Informe de fiscalización del gasto farmacéutico en los Hospitales del SAS 2002*. <http://www.ccuentas.es/files/reports/complete/1332155977-co-01-2009-def.pdf>
- Castillo Muñoz, M. & Abdel-Kader Martín, L. (2010). *Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Enfermedad de Gaucher*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària. (2011). *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.
- Connock, M., Juarez-Garcia, A., Frew, E., Mans, A., Dretzke, J., Fry-Smith, A. et al. (2006). A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technology Assessment*, 10, iii-iv, ix-113.
- Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe). (2005). Guía CASPe de lectura crítica de la literatura para la evaluación de ensayos clínicos. Recuperado de: <http://www.redcaspe.org/>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/6252JoC3x>).
- Darras, B. & Craigen, W. (2011). Lysosomal acid maltase deficiency (glycogen storage disease II, Pompe disease). En: Hahn, S & TePas, E (Ed.), *UpToDate* 19.2. Recuperado de <http://bit.ly/199RmEK>.
- De Cock E, Miravittles M, & González-Juanatey JR. (2007). Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de literatura. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*, 4, 97-107.
- Drummond, M. F., Wilson, D. A., Kanavos, P., Ubel, P., & Rovira, J. (2007). Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23, 36-42.

European Medicines Agency (EMA). (2007). Myozyme EPAR: Scientific Discussion Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000636/WC500032128.pdf

European Medicines Agency (EMA). (2013). Myozyme EPAR: Ficha técnica resumen de las características del producto. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000636/WC500032125.pdf

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. (2010). Application Number 125291. Medical Review. Lumizyme, alglucosidase alfa. Recuperado de: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125291s000MedR.pdf

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. (2006). Application Number 125141/0. Medical Review. Myozyme (alglucosidase alfa) Recuperado de: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125141s0000_Myozyme_MedR.pdf

Kanters, T. A., Hagemans, M. L., Van Der Beek, N. A., Rutten, F. F., van der Ploeg, A. T., & Hakkaart, L. (2011). Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34, 1045-1052.

Katzin, L. W., & Amato, A. A. (2008). Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 9, 421-431.

Kishnani, P., Steiner, R., Bali, D., Berger, K., Byrne, B., Case, L. et al. (2006). Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 8, 267-288.

Kobayashi, H., Shimada, Y., Ikegami, M., Kawai, T., Sakurai, K., Urashima, T. et al. (2010). Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100, 14-19.

McCabe, C., Tsuchiya, A., Claxton, K., & Raftery, J. (2007). Assessing the economic challenges posed by orphan drugs: a comment on Drummond et al. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23, 397-401.

McDonald, C.M.; Henricson, E.K., Han, J.J., Abresch, R.T., Nicorici, A., Elfring, G.L. et al. (2010). The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 41, 500 – 510.

McDonald, C.M.; Henricson, E.K., Han, J.J., Abresch, R.T., Nicorici, A., Atkinson, L. et al. (2010). The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle & Nerve*, 42, 966-974.

Merk, T., Wibmer, T., Schumann, C., & Kruger, S. (2009). Glycogen storage disease type II (Pompe disease) - Influence of enzyme replacement therapy in adults. *European Journal of Neurology*, 16, 274-277.

National Institute for Health and Clinical Excellence. (2006, 16 de Marzo). Appraising Orphan Drugs DRAFT v3. Recuperado de: <http://www.webcitation.org/query?url=http://www.nice.org.uk%2FniceMedia%2Fpdf%2Fsmt%2F120705item4.pdf>

Orlikowski, D., Pellegrini, N., Prigent, H., Laforet, P., Carlier, R., Carlier, P. et al. (2011). Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*, 21, 477-482.

Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R. et al. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26, 948-968.

Ravaglia, S., Pichiecchio, A., Ponzio, M., Danesino, C., Garaghani, K. S., Poloni, G. U. et al. (2010). Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: Temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33, 737-745.

Redelmeier, D. A., Bayoumi, A. M., Goldstein, R. S., & Guyatt, G. H. (1997). Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 1278-1282.

Sacristán J. A., Oliva J., Del Llano J., Prieto L., & Pinto J. L. (2002). ¿Qué es una tecnología eficiente en España?. *Gaceta Sanitaria*, 16, 334-43.

Scottish Medicines Consortium. (2007). Alglucosidase alfa 50 mg powder for concentrate for solution for infusion (Myozyme) No. 352/07. Recuperado de: http://www.webcitation.org/query?url=http://www.scottishmedicines.org.uk%2Ffiles%2FAlglucosidase_alfa_50mg_powder_Myozyme__352-07_.pdf

Slonim, A. E., Bulone, L., Goldberg, T., Minikes, J., Slonim, E., Galanko, J. et al. (2007). Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle & Nerve*, 35, 70-77.

Strothotte, S., Strigl-Pill, N., Grunert, B., Kornblum, C., Eger, K., Wessig, C. et al. (2010). 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. *Journal of Neurology*, 257, 91-97.

Micromedex 2.0 (2011). Alglucosidase alfa. Evaluaciones de DRUGDEX. Recuperado de: http://www.webcitation.org/query?url=http://www.thomsonhc.com%2Fhcs%2Flibrarian%2FND_T%2FHCS%2FND_PR%2FMain%2FCS%2F61E94F%2FDUPLICATIONSHIELDSYNC%2F526B69%2FND_PG%2FPRIH%2FND_B%2FHCS%2FSBK%2F3%2FND_P%2FMain%2FPFAActionId%2Fhcs.common.RetrieveDocumentCommon%2FDocId%2F2638%2FContentSetId%2F31%23all&date=2011-10-28

van Capelle, C. I., Winkel, L. P. F., Hagemans, M. L. C., Shapira, S. K., Arts, W. F. M., van Doorn, P. A. et al. (2008). Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*, 18, 447-452.

van Capelle, C. I., van der Beek, N. A. M. E., Hagemans, M. L. C., Arts, W. F. M., Hop, W. C. J., Lee, P. et al. (2010). Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscular Disorders*, 20, 775-782.

van der Ploeg, A. T. & Reuser, A. J. (2008). Pompe's disease. *The Lancet*, 372, 1342-1353.

van der Ploeg, A. T., Clemens, P. R., Corzo, D., Escolar, D. M., Florence, J., Groeneveld, G. J. et al. (2010). A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New England Journal of Medicine*, 362, 1396-1406.

van der Ploeg, R. J., Fidler, V., & Oosterhuis, H. J. (1991). Hand-held myometry: reference values. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54, 244-247.

Vielhaber, S., Brejova, A., bska-Vielhaber, G., Kaufmann, J., Feistner, H., Schoenfeld, M. A. et al. (2011). 24-Months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113, 350-357.

Ware, J., Kosinski, M., Bjorner, J., Turner-Bowker, D., Gandek, B., & Maruish, M. (2007). User's manual for the SF-36v2 health survey (2nd ed). Lincoln,RI: QualityMetric Incorporated.

Winchester, B., Bali, D., Bodamer, O. A., Caillaud, C., Christensen, E., Cooper, A. et al. (2008). Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Molecular genetics and metabolism*, 93, 275-281.

Winkel, L. P., Van den Hout, J. M., Kamphoven, J. H., Disseldorp, J. A., Remmerswaal, M., Arts, W. F. et al. (2004). Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Annals of Neurology*, 55, 495-502.

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

