

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

ALGLUCOSIDASI ALFA

Dicembre 2006
Revisione Luglio 2007

Alglucosidasi alfa (Myozyme)

Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione: “Myozyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di α -glucosidasi acida). Non sono stati determinati i benefici di Myozyme nei pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe”.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La malattia di Pompe è una miopatia metabolica rara, con decorso progressivo e fatale. La sua incidenza globale è stimata in 1 su 40.000 nascite. La malattia di Pompe viene anche denominata malattia da accumulo di glicogeno tipo II (GSD-II), carenza di maltasi acida (AMD) e glicogenosi di tipo II. Appartiene al gruppo di malattie da accumulo lisosomiale, poiché è causata dalla carenza di una idrolasi lisosomiale riscontrata in natura, ossia la α -glucosidasi acida (GAA), che degrada il glicogeno lisosomiale a glucosio. La carenza di questo enzima porta all'accumulo di glicogeno in varie tipologie tissutali – principalmente quelli cardiaci, respiratori e nel muscolo scheletrico – provocando una cardiomiopatia ipertrofica ed un progressivo indebolimento muscolare, inclusa la compromissione della funzione respiratoria. In termini di presentazione clinica, è possibile caratterizzare la malattia di Pompe come uno spettro patologico che va dalla forma infantile a rapida progressione (con esordio tipico della patologia nel primo anno di vita e un'aspettativa di vita molto breve), a una forma tardiva e a più lenta progressione.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L' α -glucosidasi acida umana ricombinante rappresenta il primo farmaco indicato per il trattamento della Malattia di Pompe. L'autorizzazione EMA si è basata su due studi clinici (in 18 pazienti con malattia ad esordio infantile di età inferiore ai sei mesi nel primo e in 21 pazienti di età compresa tra 6 e 36 mesi nel secondo studio), randomizzati, multicentrici della durata di 52 settimane, in cui il farmaco è stato somministrato alle dosi di 20 o 40 mg/kg ogni due settimane. L'end-point primario era rappresentato dalla proporzione di soggetti vivi e liberi da supporto ventilatorio meccanico a 12 mesi di età rispetto ad una coorte storica di controllo

Nello studio con pazienti di età inferiore ai sei mesi, dopo 52 settimane di trattamento i 18 pazienti risultavano vivi e 15 di essi privi di supporto ventilatorio, in confronto a 1 paziente vivo su 42 nel gruppo di controllo storico non trattato.

Table 3: Results for study endpoints using the Cox regression model

Treated Patients	Historical Reference Comparator	Endpoint	Treatment Effect Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-value
N=18	N=42	Survival	0.01	(0.00, 0.10)	<0.0001

Note: Results are from a Cox proportional hazards regression analysis which includes treatment as a time-varying covariate, and also includes age of diagnosis and age at symptom onset. Subjects in the historical reference group were born in 1993 or later.

Nel secondo studio si riportano i dati di efficacia di 15 pazienti (22 arruolati, 21 trattati). Il tasso di sopravvivenza a 52 settimane è stato del 73% rispetto al 37% del gruppo di controllo storico non trattato.

Table 8: Results for survival using the Cox regression model

Treated Patients	Historical Reference Comparator	Endpoint	Treatment Effect Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-value
N=21	N=48	Survival	0.29	(0.11, 0.81)	0.018

Note: Results are from a Cox proportional hazards regression analysis which includes treatment as a time-varying covariate, and also includes age of diagnosis and age at symptom onset. Subjects in the historical reference group were born in 1995 or later.

Il trattamento in studio ha comportato anche un notevole miglioramento della cardiomiopatia, della crescita e dello stato funzionale dei pazienti.

Per quanto riguarda la malattia ad esordio tardivo, il Comitato per i farmaci ad uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che i pochi dati disponibili su questa tipologia di pazienti, unita all'impossibilità di estrapolare i dati dalla forma precoce alla medesima condizione ad esordio tardivo, non consentono di stabilire la reale efficacia e utilità di questo farmaco per la forma ad esordio tardivo, per cui sono necessari dati specifici

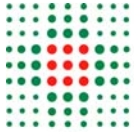
Conclusioni

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR, con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, tenendo presente che non sono stati determinati i benefici del farmaco nei pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo. Pertanto, l'utilizzo del farmaco nelle forme ad esordio tardivo può avvenire solo in base a un protocollo di studio prospettico osservazionale. La CRF raccomanda di attenersi al protocollo dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara validato dal Gruppo Tecnico Malattie Rare e qui allegato.

Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/myozyme/myozyme.htm>

Documento approvato nella seduta della CRF del 21/12/2006
Documento revisionato nella seduta della CRF del 05/07/2007



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università degli Studi di Ferrara

**UNITA' OPERATIVA DI NEUROLOGIA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE APPLICATE ALLA CLINICA
(Direttore Prof. M.R. Tola)**

STUDIO PROSPETTICO, OSSERVAZIONALE

**VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E TOLLERABILITA' DELL'ENZIMA
RICOMBINANTE UMANO ALGLUCOSIDASI ALFA (MYOZYME®) NEL PREVENIRE
O RIDURRE LA EVOLUZIONE DI MALATTIA IN PAZIENTI CON GLICOGENOSI
TIPO II O MALATTIA DI POMPE LATE ONSET.**

- **Unità Operativa di Neurologia, Dpt di Neuroscienze applicate alla Clinica
Prof. M.R. Tola, Dott.ssa V.Tugnoli**
- **Unità Operativa di Genetica medica, Dpt di Produzione ed Accrescimento
Prof. E.Calzolari, Dott. L.Merlini**

DURATA STUDIO: 2 anni

INTRODUZIONE

La glicogenosi di tipo 2 (GLY-II) è una malattia ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata dal deficit di alfa-glucosidasi lisosomiale per mutazioni del gene GAA, che determina il progressivo accumulo intra-lisosomiale di glicogeno, prevalentemente a carico della muscolatura scheletrica e miocardica.

Si tratta di una malattia estremamente rara. La incidenza alla nascita è 1 su 40.000 nati vivi e la prevalenza nel mondo è stimata tra 5.000 e 10.000 casi. Considerando 10000 casi nel mondo, essendo 6 miliardi e mezzo la popolazione mondiale si ha 1 affetto su 650.000. In Italia su una popolazione di 58 milioni (58.000.000 diviso 650.000) si ha una stima di affetti viventi di 89 e in Emilia-Romagna di 6,3. Possiamo quindi ragionevolmente stimare che in Italia vi siano meno di 100 affetti e in Emilia Romagna meno di 10.

Clinicamente si riconoscono forme a esordio infantile, giovanile o adulto; l'esperienza più recente indicherebbe però un "continuum" nell'età di presentazione della malattia. L'aspetto peculiare che principalmente differenzia la forma early onset dalla late onset è rappresentato dalla cardiomiopatia. La forma infantile (M. di Pompe Early Onset) si rende evidente entro i primi mesi di vita, con grave ipotonia, cardiomiopatia ipertrofica, ed insufficienza respiratoria. La biopsia muscolare evidenzia un massiccio accumulo di glicogeno sia all'interno dei lisosomi sia nel citoplasma delle fibre muscolari. L'esito è fatale entro il primo anno a causa della gravità dell'interessamento cardiaco, e non vi è attività enzimatica residua.

Le forme ad esordio tardivo (M. di Pompe Late Onset) possono presentarsi in tutte le fasce di età; è coinvolta prevalentemente la muscolatura assiale, dei cingoli, ed il diaframma, mentre la muscolatura cardiaca è risparmiata. La malattia ha carattere progressivo e benché alcuni pazienti rimangano stazionari per anni in generale i pazienti perdono la capacità di camminare e la maggiore parte richiede una ventilazione invasiva o non-invasiva per sopravvivere.

L'aspettativa di vita è quindi ridotta e i soggetti ad esordio giovanile generalmente sono vivi nella terza decade mentre quelli ad esordio nell'età adulta hanno una sopravvivenza variabile. Uno studio recente prospettico in 58 pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo (forma giovanile-adulta) ha potuto dimostrare nel corso di un anno di osservazione un deterioramento statisticamente significativo della funzione respiratoria e delle prestazioni di forza e funzione muscolare (1).

A partire dall'Aprile 2006 è stata approvata dall'EMEA la registrazione di una forma ricombinante dell'enzima alfa-glucosidasi (Myozyme®) espressa su cellule di ovaio di criceto cinese (CHO), per la terapia enzimatica sostitutiva della GLY-II.

Il Myozyme® è indicato come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di alfa-glucosidasi acida). La dose consigliata è 20 mg/kg di peso corporeo una volta ogni due settimane per via endovenosa, le infusioni sono somministrate in modo incrementale (iniziando con 1 mg/kg/ora in modo incrementale aumentando di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti, fino al raggiungimento della velocità di 7 mg/kg/ora.).

Efficacia

La sicurezza e l'efficacia di Myozyme® sono state valutate nei bambini, in una fascia d'età compresa tra l'infanzia e l'adolescenza, e confermate in diversi incontri scientifici.

Nella forma late-onset (esordio giovanile-adulto) della Malattia di Pompe l'efficacia del trattamento con rhGAA è più significativa nei pazienti meno compromessi. Si assiste ad un marcato miglioramento della forza muscolare (misurata con MRC Medical Research Council score neurologico) e della funzione muscolare (misurata con GMFM Gross Motor Function Measure) nei pazienti più giovani e meno gravi che riescono a camminare senza supporto e ad abbandonare la sedia a rotelle già dopo 72 settimane di trattamento (7).

La terapia porta anche ad un miglioramento della qualità della vita e ad una riduzione del grado di disabilità, anche se i pazienti più gravi non recuperano la capacità di deambulare (6,7). Nei pazienti più gravemente affetti è stata osservata inoltre una stabilizzazione della funzione respiratoria che prima del trattamento aveva un decorso peggiorativo (7).

Nei pazienti meno gravi la funzionalità polmonare aumenta stabilmente in accordo con l'età, mentre si assiste ad una stabilizzazione nei pazienti con funzionalità polmonare ridotta (6,7).

Sicurezza

I principali effetti avversi di questo farmaco compaiono per problemi correlati all'infusione. Sebbene rhGAA sia abbastanza sicura per la somministrazione endovenosa, sono possibili reazioni di origine immunologia (entro due ore dall'infusione), che potrebbero richiedere il trattamento con cortisonici e/o antistaminici, anche in premedicazione (2,3,4,5,6,7).

Durante gli studi clinici gran parte dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG anti alfa glucosidasi acida umana ricombinante, solitamente entro tre mesi dall'inizio della terapia, che sembrano non interferire con l'efficacia del trattamento (2,4,6).

Trattamento forme late-onset

A proposito della indicazione al trattamento nella forma late-onset si possono trarre queste considerazioni sulla base dei pochi dati della letteratura e della esperienza portata ai congressi:
* La malattia ha decorso progressivo per quanto riguarda forza muscolare e funzione muscolare anche nel breve termine (un anno) e l'aspettativa di vita è variamente ridotta particolarmente a causa del progressivo deterioramento della funzione respiratoria. Non vi era cura prima della terapia sostitutiva.

* La terapia sostitutiva risulta più efficace sulla forza e funzione muscolare quando la compromissione muscolare è meno marcata e quindi trattandosi di ,malattia progressiva quanto più precocemente viene attuato il trattamento.

* Anche nei pazienti trattati tardivamente costretti in carrozzina e che necessitano di ventilazione meccanica si è osservato un miglioramento di capacità funzionale e soprattutto una stabilizzazione della funzione respiratoria

* Non vi è un chiaro orientamento sulla necessità di trattare precocemente i pazienti asintomatici o paucisintomatici in quanto essi potrebbero rimanere tali a lungo anche senza trattamento.

Indicazione al trattamento delle forme late-onset

Nel corso del 2006 vi è stata l'autorizzazione del Ministero della Salute con la seguente indicazione:

Myozyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di alfa-glucosidasi acida). Non sono stati determinati i benefici del Myozyme nei pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe (v. paragrafo relativo agli studi effettuati).

Razionale dello Studio

- Chiarire il ruolo della terapia enzimatica sostitutiva con Myozyme nel modificare la evoluzione di malattia di pazienti affetti da glicogenosi tipo II late-onset (M.di Pompe late-onset), sia in relazione ad una riduzione della evoluzione di malattia che di un possibile miglioramento della stessa, anche in alcuni aspetti settoriali, in considerazione della mancanza di altre terapie attualmente utilizzabili, in pazienti con una forma disabilitante che può coinvolgere in diverso modo la muscolatura a livello segmentario e/o della muscolatura respiratoria con necessità di ventilazione assistita.
- Approfondire gli aspetti clinico-strumentali relativi a tale trattamento, integrando la casistica poco numerosa raccolta nel profilo delle proprietà farmacologiche di Myozyme, in riferimento ad una patologia veramente rara (sono riportati dati di uno studio condotto su 5 pazienti di 5-15 anni e di uno studio condotto su 10 pazienti in stadio avanzato di età 9-54 anni).
- Raccogliere elementi per meglio definire la efficacia nelle forme late-onset, perché, come indicato, ad oggi “non sono stati determinati i benefici di Myozyme nei pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe”.
- Raccogliere dati di sicurezza al trattamento nella forma late-onset, in considerazione degli eventi avversi anche maggiori segnalati (reazione avverse lievi o moderate nel 39% e reazioni avverse gravi con pericolo anche per la vita in 4:280 pazienti trattati).

Disegno dello studio

Studio osservazionale in aperto, dato lo scarso numero di pazienti (6-8 diagnosi di pazienti residenti nella Regione Emilia Romagna attualmente noti).

Per motivi etici non è stato programmato un gruppo di controllo con placebo, in considerazione della evoluzione di malattia e dei risultati di efficacia già attualmente disponibili, specie nelle forme infantili.

CRITERI INCLUSIONE

1. Pazienti affetti da M. di Pompe Late Onset, sintomatici con evoluzione di malattia nell'ultimo anno
2. La malattia di Pompe deve essere accertata mediante:
 - dosaggio alfa glucosidasi su muscolo
 - analisi mutazione
3. Consenso al trattamento del paziente

CRITERI ESCLUSIONE

- 1) Mancato consenso del paziente al trattamento
- 2) Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti

Durata: 2 anni

Trattamento:

Il farmaco deve essere preparato dalla farmacia ospedaliera seguendo scrupolosamente le indicazioni della scheda tecnica.

La somministrazione viene effettuata mediante infusione e.v da vena periferica mediante pompa, con velocità di infusione incrementale di 1mg/kg/h per 30 min, quindi 3 mg/Kg/h per 30 min, 5 mg/Kg/h per 30 min ed infine 7 mg/Kg fino al termine dell'infusione o con step ulteriori che consentano una somministrazione più lenta, ove ritenuto necessario per le condizioni del paziente.

La posologia viene calcolata in base al dosaggio medio previsto per le forme infantili di 20mg/Kg ad eccezione di pazienti soprappeso/obesi, al fine di ridurre i rischi derivabili dalla somministrazione di una elevata quantità proteica.

La definizione di obesità negli adulti (<http://www.ministerosalute.it/ccm>) è la seguente:
 Negli adulti, la definizione di obesità si basa sull'indice di massa corporea (BMI), che è pari al rapporto tra il peso (in chilogrammi) e il quadrato dell'altezza (in metri). In base al BMI si definiscono in sovrappeso i soggetti con valori di BMI compresi tra 25 e 29,9 kg/m² e obesi quelli con BMI superiore a 30 kg/m²

Si ritiene opportuno dosare il farmaco in base al *peso corporeo reale* nei soggetti con BMI inferiore-uguale a 25 kg/m² (normopeso) e in base al *peso ideale* nei soggetti sovrappeso/obesi ovvero con BMI superiore a 25/30 kg/m².

Vi sono diverse formule per valutare il *peso ideale*. Sono tutte basate sull'altezza ed il sesso. Le più importanti sono le seguenti:

<i>Metodi</i>	<i>Uomini</i>	<i>Donne</i>
Lorenz	$(\text{altezza} - 100 - (\text{altezza}-150)/4)$	$(\text{altezza} - 100 - (\text{altezza}-150)/2)$
Ottaviani - Travia	$1012 \times \text{altezza in cm} - 107,6$	$0,672 \times \text{altezza in cm} - 50,95$
Bertheam	$(\text{altezza in cm} - 100) \times 0,8 + \text{Età}/2$	$(\text{altezza in cm} - 100) \times 0,8 + \text{Età}/2$
<i>Van derWael</i>	$(\text{altezza in cm} - 150) \times 0,6 + 50$	$(\text{altezza in cm} - 150) \times 0,75 + 50$
Broca	$(\text{altezza in cm}) - 100$	$(\text{altezza in cm}) - 104$

La formula di Van derWael è quella derivata da uno studio statistico condotto da compagnie assicurative (Metropolitan Insurance Company), in cui si è cercato di stimare qual'era il peso che, associato ad una determinata altezza, permetteva la massima aspettativa di vita. Si ritiene quindi opportuno calcolare per i soggetti sovrappeso/obesi in base al BMI il loro peso ideale con questa formula e determinare su questo peso ideale la quantità di farmaco da somministrare.

In summo il Myozyme verrà somministrato in base alla formula 20 mg/kg/die. I kg saranno quelli realmente misurati nei soggetti con BMI inferiore-uguale a 25 kg/m² e quelli corrispondenti al peso ideale calcolati con la formula di Van derWael nei soggetti sovrappeso/obesi ovvero con BMI superiore a 25/30 kg/m².

Il trattamento deve essere effettuato sotto stretto controllo di personale medico ed infermieristico specificatamente addestrato per tale trattamento, in presenza dei presidi di cura e rianimazione per eventuali eventi avversi maggiori.

Valutazione clinica di sicurezza

End-point primario: identificazione di eventi avversi maggiori, intesi come eventi pericolosi per la vita e/o che necessitino di ospedalizzazione e/o con esiti.

End point secondario: identificazione di eventi avversi minori di qualsiasi natura riferiti dal paziente, non compresi negli eventi avversi maggiori.

Gli eventi avversi che possono essere in relazione alla somministrazione di farmaco vengono raccolti mediante schede dedicate relative 1) alla somministrazione e alle due ore successive e 2) ai giorni successivi, mediante la raccolta di un diario giornaliero del paziente comprendente i sintomi o segni avvertiti, la loro durata, il miglioramento o risoluzione, gli eventuali interventi terapeutici intrapresi.

La valutazione della sicurezza include il monitoraggio degli esami ematochimici e dello sviluppo di anticorpi specifici anti-rhGAA (vedi flow chart).

Valutazione clinica di efficacia

End point primario: miglioramento del quadro clinico a 1 anno e 2 anni dal trattamento

End point secondario: stabilizzazione del quadro clinico a 1 anno e 2 anni dal trattamento

La valutazione dell'efficacia del farmaco si avvale, in ogni paziente, in particolare della valutazione della funzione respiratoria (valutazione clinica, valutazione strumentale funzione respiratoria, polisonnografia, Epworth Scale, ore di ventilazione giornaliera), della funzione muscolare (forza muscolare MRC, miometria, 6 min walking test, "Arm and Leg functional" Test, "Standing to supine" (sec) e "climbing 4 standrad steps" test, Neurofisiologia, neuroimaging, enzimi muscolari, impedenziometria), della qualità di vita (Scala SF36, Beck Depression Scale),

Tali valutazioni sono programmate alla visita basale e durante il follow up come riportato nella flow chart a seguire.

La finalità delle valutazioni cliniche e strumentali è volta alla quantificazione della evoluzione di malattia intesa a rilevare eventuali modificazioni differenziate in vari settori riferiti alla funzione muscolare, alla funzione respiratoria, al controllo metabolico, alla qualità di vita, nonché al rilievo di alcuni aspetti relativi a possibili complicanze della funzione acustica e del SNC segnalati nelle glicogenosi ad esordio infantile.

VALUTAZIONI CLINICO-STRUMENTALI

Valutazione Respiratoria

- 1) spirometria, sia in ortostatismo che in clinostatismo
- 2) emogasanalisi
- 3) Massima pressione inspiratoria (MIP)
- 4) Massima Pressione Espiratoria (MEP)
- 5) Polisonnografia
- 6) Scale sonno (EPWORT)
- 7) Accurata registrazione del numero di ore di ventilazione (diario giornaliero)
- 8) Rx torace (alla visita = e successivamente se necessario sulla base dei dati clinici)

Valutazione Cardiologica

- 1) ECG
- 2) Ecocuore

Valutazione Metabolica e ematochimica

1) Routine ematochimica:

colesterolo
Hb
Proteine
CK
Enzimi epatici/LDH
Creatinina

- 2) Registrazione peso (No dati riferiti, verifica taratura bilancia)
- 3) Valutazione massa magra /massa grassa
metodo: impedenziometria

Valutazione Neurofisiologica

- 1) EMG m. tibiale anteriore (presenza di fibrillazione 0-4; CRD o altra attività a riposo.....)
- 2) Valutazione quantitativa UM tibiale anteriore (valutazione turn/amplitude; analisi quantitativa UM)
- 3) Potenziali evocati acustici

Valutazione Forza muscolare e funzione motoria

- 1) MRC
- 2) Miometria valutata con miometro
- 3) 6 Min. Walking test
- 4) Arm and leg functional Test
- 5) Standing from supine (sec) test
- 6) Climbing 4 standard steps (sec) test

Valutazione Qualità della vita:

- 1) Scala SF36
- 2) Beck Depression Inventory Scale

Altro & Varie

1. campione ematico per dosaggio Ab specifici
2. esame audiometrico

Imaging

RM muscolo

Allegati:

- 1- Epwort Scale
- 2- SF36 Scale
- 3- Beck Depression Scale
- 4- Scheda eventi avversi durante infusione
- 5- Scheda eventi avversi a domicilio

FLOW-CHART

Visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Criteria Inclusion	X					
Esame obiettivo generale	X	X	X	X	X	X
Misurazione PA e FC	X	X	X	X	X	X
Misurazione Sa O2	X	X	X	X	X	X
Peso	X	X	X	X	X	X
Esame obiettivo neurologico	X	X	X	X	X	X
MRC	X	X	X	X	X	X
Miometria	X	X	X	X	X	X
6 min walking test	X	X	X	X	X	X
Arm and Leg functional test	X	X	X	X	X	X
Standing from supine test	X	X	X	X	X	X
Climbing 4 standard steps test	X	X	X	X	X	X
Esami Ematochimici	X	X	X	X	X	X
Indagini Neurofisiologiche	X	X	X	X	X	X
Valutazione Pneumologica Prove funzionalità respiratoria	X	X	X	X	X	X
Polisonnografia	X	X	X	X	X	X
Ecocardiografia	X			X		X
Rx Torace	X					
ECG	X	X	X	X	X	X
Esame Audiometrico	X			X		X
Densitometria	X			X		X
Prelievo per Anticorpi Specifici	X			X		X
SF 36	X	X	X	X	X	X
Scala Epworth	X	X	X	X	X	X
Beck Depression Scale	X	X	X	X	X	X
Diario Ore Respiratore	X	X	X	X	X	X
Raccolta eventi avversi		X	X	X	X	X
RMN muscolare	X			X		X

VISITA 0: basale

VISITA 1: 3 mesi

VISITA 2: 6 mesi

VISITA 3: 12 mesi

VISITA 4: 18 mesi

VISITA 5: 24 mesi

Bibliografia

1. Escolar DM, Wokke JHJ, Pestronk A, Carter GT, Jaffe KM, Laforet P. Clinical presentation and disease progression in late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders* 2006;16:9-10,654
2. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Gorlinger K, Wallot M, Richards S, Voit T. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2005 Jan;15(1):24-31.
3. Amalfitano, Andrea DO; Bengur, A. Resai; Morse, Richard P.; Majure, Joseph M.; Case, Laura E.; Veerling, Deborah L.; Mackey, Joanne ; Kishnani; Smith, Wendy; McVie-Wylie, Alison; Sullivan, Jennifer A.; Hoganson, George E.; Phillips, John A. III; Schaefer, G. Bradley ; Charrow, Joel ; Ware, Russell E.; Bossen, Edward H.; Chen, Yuan-Tsong. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial *Genetics in Medicine.* 3(2):132-138, March/April 2001.
4. Johanna M.P. Van den Hout; Joep H.J. Kamphoven; P.F. Winkel; Willem F.M. Arts, MD; Johannes B.C. De Klerk; M. Christa B. Loonen, MD; Arnold G. Vulto, Pharm; Adri Cromme-Dijkhuis, MD; Nynke Weisglas-Kuperus, MD; Wim Hop; Hans Van Hirtum; Otto P. Van Diggelen, ; Marijke Boer; Marian A. Kroos; Pieter A. Van Doorn; Edwin Van der Voort; Barbara Sibbles, MD; Emiel J.J.M. Van Corven; Just P.J. Brakenhoff; Johan Van Hove; Jan A.M. Smeitink; Gerard de Jong; Arnold J.J. Reuser; and Ans T. Van der Ploeg. Long-Term Intravenous Treatment of Pompe Disease With Recombinant Human alfa-Glucosidase From Milk
<javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Pediatrics. ');> *Pediatrics.* 2004 May;113(5):e448-57
5. Chinese Hamster Ovary Cell-Derived Recombinant Human Acid -Glucosidase In Infantile-Onset Pompe Disease Priya Sunil Kishnani, Md, Marc Nicolino, Md, Phd, Thomas Voit, Md, Phd, R. Curtis Rogers, Md, Anne Chun-Hui Tsai, Md, Msc, John Waterson, Md, Phd, Gail E. Herman, Md, Phd, Andreas Amalfitano, Do, Phd, Beth L. Thurberg, Md, Phd, Susan Richards, Phd, Mark Davison, Md, Deyanira Corzo, Md, And Yt Chen, *J Peds.* 2006.02.035
6. File Genzyme, Allegato I. Riassunto della caratteristiche del prodotto
7. Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe's Disease: A Three-Year Follow-up *P. F. Winkel, Johanna M. P. Van den Hout, Joep H. J. Kamphoven, Janus A. M. Disseldorp, Maaïke Remmerswaal, Willem F. M. Arts, M. Christa B. Loonen, Arnold G. Vulto, Pieter A. Van Doorn, Gerard De Jong, Wim Hop, G. Peter A. Smit, MD, Stuart K. Shapira, Marijke A. Boer, MSc, 2 Otto P. van Diggelen, Arnold J. J. Reuser. *Ann Neurol* 2004;55:495-50
8. Autophagy and Mistargeting of Therapeutic Enzyme in Skeletal Muscle in Pompe Disease Tokiko Fukuda, Meghan Ahearn, Ashley Roberts, Robert J. Mattaliano, Kristien Zaal, Evelyn Ralston, Paul H. Plotz, 1 and Nina Raben1,* *MOLECULAR THERAPY* Vol. xx, No. xx, Month Year 1