



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
SEGURIDAD Y EFICACIA DE ALGLUCOSIDASA ALFA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE POMPE DE
INICIO TARDÍO - ACTUALIZACIÓN**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
5. Milagros Mariasela Dueñas Roque – Médica Genetista – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS:

Los miembros del equipo redactor declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN:

IETSI- ESSALUD. Seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AA	Alglucosidasa Alfa
CVF	Capacidad vital forzada
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
DC6M	Distancia caminada en 6 minutos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EPIT	Enfermedad de Pompe de Inicio Tardío
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GAA	Enzima alfa-1,4-glucosidasa ácida
GPC	Guías de Práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
MA	Metaanálisis
PICO	Población, Intervención, Comparación, Desenlaces
RS	Revisión Sistemática
SF-36	Short Form of Health Survey
TRE	Terapia de reemplazo enzimático



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGÍA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	18
II. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	23
III. ESTUDIOS PRIMARIOS	24
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
IX. ANEXO.....	36



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad de Pompe de inicio tardío (EPIT) es una enfermedad rara de depósito del glucógeno tipo II originada por la deficiencia de la enzima alfa-1,4-glucosidasa ácida (GAA). Dicha deficiencia conlleva a la acumulación de glucógeno en los lisosomas en el citoplasma, lo que resulta en la destrucción de los tejidos (i.e. músculo esquelético y cardíaco). Clínicamente, se caracteriza por debilidad proximal progresiva, dolor y fatiga, que a largo plazo conlleva a que el paciente requiera el uso de silla de ruedas y/o apoyo respiratorio. De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, la insuficiencia respiratoria corresponde a la principal causa de muerte en personas con EPIT. Aunque a la fecha no se ha encontrado una cura para la EPIT, el tratamiento específico consiste en la provisión exógena de la enzima deficiente.
- En abril del 2016, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETSI) emitió el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 "*Seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío*" donde se aprobó el uso de alglucosidasa alfa (AA) para el tratamiento de pacientes mayores de 8 años con diagnóstico confirmado de EPIT. Dado que, de acuerdo con la evidencia identificada en dicho dictamen, el tratamiento con AA se asoció a efectos beneficiosos sobre variables funcionales (medidas mediante la prueba de la distancia caminada en 6 minutos (DC6M) y el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) predicha, la sobrevida y la calidad de vida.
- El presente dictamen preliminar tiene como finalidad incluir nueva evidencia que haya surgido a la fecha considerando además los criterios para inicio y suspensión de tratamiento.
- Así en el presente dictamen de actualización se identificaron cuatro guías de práctica clínica (GPC) nuevas, ninguna evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) nueva, una revisión sistemática (RS), y dos estudios observacionales nuevos. Luego de revisarlos, se concluye que el tratamiento con AA muestra alguna evidencia de beneficio en los pacientes con EPIT. De acuerdo con las recomendaciones internacionales identificadas, para optimizar la efectividad del tratamiento de pacientes con EPIT, es necesario delimitar algunos aspectos prácticos del uso de AA como establecer los criterios de inicio y de suspensión de tratamiento. En ese sentido, se deben identificar a las subpoblaciones o grupos existentes entre los pacientes con EPIT (por ejemplo, sintomáticos versus asintomáticos, pacientes severamente comprometidos, etc.). Así, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, se debe iniciar tratamiento en los pacientes que presentan síntomas, pues la evidencia existente a la fecha proviene de este grupo de pacientes. En cambio, la evidencia es insuficiente para emitir recomendaciones sobre el inicio de terapia de reemplazo enzimático



(TRE) en pacientes asintomáticos. La recomendación de inicio de la TRE se basa en los resultados obtenidos en un ECA que mostró mejoría en la función muscular y estabilización del deterioro de la función respiratoria. Cabe resaltar que la sola estabilización de los resultados del tratamiento se considera como respuesta al tratamiento, pues es lo contrario a lo esperado de acuerdo a la historia natural de la condición (i.e. deterioro progresivo).



- En relación con los criterios de suspensión de tratamiento, en general, las recomendaciones internacionales coinciden en que se debe considerar suspender el tratamiento en aquellos pacientes con deterioro progresivo de la función muscular y respiratoria, a pesar de la TRE. Para ello es importante que los desenlaces que se quieran alcanzar sean predeterminados y que sean medidos durante el seguimiento.



- Schoser et al. 2017, realizaron una RS y un metaanálisis (MA) de Poisson (de estudios observacionales) para evaluar el efecto de la AA sobre la supervivencia, función motora y función respiratoria en pacientes con EPIT, en el cual se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con AA tenían cinco veces menor tasa de mortalidad que los pacientes no tratados (razón de tasa: 0.21; IC 95% creíble: 0.11- 0.41). Asimismo, reportaron una mejoría en la DC6M durante los primeros meses de tratamiento con estabilización en los años siguientes; y una estabilización del deterioro de la función respiratoria.

- Dos estudios observacionales de Ripolone 2017 y van der Ploeg 2016 incluidos en el presente dictamen reportaron luego de seis meses de seguimiento que, en los pacientes con EPIT que inician tratamiento con AA se observó mejoría en la función motora medida a través de la DC6M, así como estabilización en el deterioro de la función pulmonar.



- Por otro lado, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 realizó una estimación del costo del tratamiento de 3,6 millones de soles anuales por dos pacientes, asumiendo que habría una incidencia de dos nuevos casos por año. Por ello, en esta actualización del dictamen se planeó verificar la precisión de este estimado y el impacto que ha representado la aprobación de alglucosidasa alfa en términos de uso de recursos y beneficio clínico. Desde la publicación del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 los Comités Farmacoterapéuticos han evaluado y aprobado el uso de AA para cinco pacientes con EPIT, cuyos pesos varían entre 59 a 101 kg, lo que representó un costo anual de S/ 4,666,551.00¹ en el año 2018. Los datos clínicos reportados a la fecha a través del Anexo N° 7 (EsSalud-IETSI 2016) son

¹ Este cálculo solo incluye los costos del producto farmacéutico, fuente base de datos CEABE 2018.

insuficientes o incompletos para evaluar el beneficio clínico de la AA en pacientes con EPIT. En la medida que se reporte adecuadamente la información de seguimiento de los pacientes con EPIT tratados con AA en nuestra institución, se generará evidencia de calidad que permita evaluar la efectividad de la TRE en el contexto nacional, y esto serviría de sustento para apoyar la continuidad de la TRE en pacientes con EPIT.



- Los hallazgos reportados en este dictamen son consistentes con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, es decir que existe evidencia de baja calidad de beneficio en desenlaces críticos como la sobrevida; evidencia de moderada calidad sobre beneficio en otro desenlace importante como la función motora (medido a través de la DC6M) en los primeros meses de tratamiento; y evidencia de moderada calidad sobre la estabilización del deterioro de la función respiratoria (medido a través de la CVF). El aporte adicional de este dictamen proviene de las recomendaciones de las GPC identificadas, donde se establecen criterios de inicio y suspensión de tratamiento con AA en pacientes con EPIT, con el objetivo de maximizar el beneficio clínico y a la vez realizar un uso racional de los recursos.



- De esta manera, será necesario modificar el Anexo N°1 de acuerdo con estos nuevos aspectos prácticos como criterios de inicio y suspensión de la AA en pacientes con EPIT, con el objetivo final de optimizar el tratamiento de los pacientes con EPIT.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI ratifica la aprobación de uso de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la actualización de la evaluación de tecnología sanitaria de la seguridad y eficacia del uso de AA en pacientes con EPIT realizada en abril del 2016. Esta evaluación se realizó motivada por la **Carta N° 3682-GCPP-ESSALUD-2018** de Gerencia Central de Planeamiento y Presupuesto (GCPP), la cual responde a la **Carta N° 1835-GRATA-ESSALUD** de la Red Asistencial Tacna, en la que indica que el paciente con diagnóstico de enfermedad de Pompe de inicio tardío atendido en dicha red presenta comorbilidades y requiere evaluaciones pretratamiento y seguimiento. Asimismo, en la **carta de la GCPP** hacen mención el vencimiento de la vigencia del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 “*Seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío*” en la cual se aprobó el uso de AA para el tratamiento de pacientes con EPIT. Es por ello que, en el presente documento tiene como finalidad incluir la nueva evidencia que haya surgido a la fecha considerando además los criterios para inicio y suspensión de tratamiento.

Se realiza esta actualización de la evaluación en base a la pregunta PICO con la que se realizó la primera versión:

P	Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío
I	AA 20 mg/kg de peso cada 15 días vía endovenosa
C	Tratamiento de soporte o Placebo
O	Sobrevida global Calidad de vida Función pulmonar: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), o capacidad vital forzada (CVF) Capacidad funcional Fuerza muscular Tasa de hospitalizaciones Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la enfermedad de Pompe se encuentran detallados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 “*Seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de Inicio Tardío*”. A continuación, se describe brevemente la condición:

La enfermedad de Pompe de inicio tardío es una enfermedad rara multisistémica, predominantemente con compromiso muscular, con un gran impacto en la salud y

bienestar de quienes la padecen. La enfermedad de Pompe es un trastorno de herencia autosómica recesiva que causa deficiencia de la enzima GAA. La deficiencia de la enzima GAA conlleva a la acumulación de glucógeno en los lisosomas y en el citoplasma, principalmente del músculo esquelético y cardíaco. Generalmente, el hallazgo clínico principal es la pérdida progresiva de la funcionalidad muscular que produce la disminución de la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, reducción de la movilidad y eventual uso de silla de ruedas. Asimismo, afecta los músculos respiratorios (por ejemplo, compromete también al diafragma) con un curso lento y progresivo hacia la insuficiencia respiratoria y dependencia de ventilador; entre otras complicaciones (Hagemans et al., 2005). De acuerdo con la historia natural de la enfermedad la insuficiencia respiratoria corresponde a la principal causa de muerte (Morales and Bhimji 2017; Hagemans et al., 2005; Mellies et al., 2005).



Aunque a la fecha no se ha encontrado cura para la EPIT, se ha aprobado el uso de AA, que es una forma recombinante de la enzima GAA, en base a resultados de ECA en personas con enfermedad de Pompe infantil («FDA 2012» s. f.). En un ECA en población con EPIT, en donde los desenlaces principales fueron la DC6M y la CVF para evaluar la función muscular y respiratoria respectivamente, durante la progresión de la enfermedad o el tratamiento, se encontró un efecto diferencial de la DC6M con el tratamiento de 28.1 metros (valor $p=0.03$) en pacientes que recibieron AA comparados con placebo. No obstante, el efecto del tratamiento de la AA se observó principalmente en las primeras 26 semanas y luego la mejoría solo se mantuvo (Ans T. van der Ploeg et al. 2010). Es más, en el estudio de extensión de dicho ECA, no se observó un incremento de la DC6M con respecto a los valores basales del seguimiento (Ans T. van der Ploeg et al. 2012). Ello, sugeriría que el efecto de la AA se limita a los tejidos musculares que aún no han presentado daño irreversible (Ans T. van der Ploeg et al. 2010).



En abril del 2016, el IETSI aprobó el uso por fuera del petitorio de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con EPIT mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 “*Seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío*”. Dicha aprobación se realizó en base a que la evidencia mostró estabilización de la función pulmonar medida a través de la capacidad vital forzada (CVF). La estabilización de la función pulmonar se considera como respuesta favorable al tratamiento pues es contraria al deterioro progresivo esperable en pacientes con EPIT. Adicionalmente, el dictamen consideró el potencial impacto positivo de la AA para desenlaces críticos como la calidad de vida y la sobrevida, sin embargo, estos hallazgos se basan en análisis de registros internacionales de pacientes (i.e. evidencia observacional y, por lo tanto, de baja calidad).

Debido a ello, el presente dictamen tiene como objetivo realizar una actualización de la evaluación de la evidencia presentada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, en relación a la eficacia y seguridad del uso de AA para pacientes con EPIT.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Los aspectos más relevantes de la tecnología de interés se encuentran descritos en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Brevemente, la alglucosidasa alfa (AA) 50mg (Myozyme 50mg®) se obtiene mediante tecnología ADN recombinante a partir del cultivo de células de mamíferos procedentes de ovario de hámster chino. Se piensa que el mecanismo de acción de la AA es a través de su unión a los receptores de manosa 6-fosfato en la superficie de las células, enzima que luego es internalizada y transportada a los lisosomas donde se activa la actividad lisosómica para aumentar la división del glucógeno, dando como resultados la estabilización o el restablecimiento de la función cardíaca y del músculo esquelético (incluyendo los músculos respiratorios).

La AA cuenta con aprobación comercial tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA) como por la *European Medicines Agency* (EMA), desde el 2006 y está indicada como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe.

De acuerdo con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo AA, como se detalla a continuación:

Registro sanitario	Nombre	Composición	Forma farmacéutica	Costo ¹
BE00730	alglucosidasa alfa (Myozyme)	50mg	ampolla	2,677.310 por ampolla

1 Fuente: EsSalud

De acuerdo con la posología, el esquema de tratamiento de AA corresponde a la administración de una ampolla cada 15 días a una dosis de 20mg/kg. Dado el alto costo del medicamento, se realizó un análisis de sensibilidad donde se calcularon los costos considerando la variación de peso entre los pacientes. Donde se encontró que, por cada 10kg de peso adicionales de un paciente, los costos anuales de tratamiento se incrementan en 257,021.76 soles aproximadamente.

Peso (kg)	Dosis c/15 días por paciente	Dosis anual (mg por paciente)	Número de viales anuales	Costo anual por paciente
70	1400	33600	672	1,799,152.32
80	1600	38400	768	2,056,174.08
90	1800	43200	864	2,313,195.84
100	2000	48000	960	2,570,217.60

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se realizó un análisis de impacto presupuestario donde se estimaba una incidencia de dos pacientes al año, con un costo anual de 3,6 millones de soles aproximadamente, teniendo en cuenta un peso promedio de 70kg. Desde la publicación del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 los Comités Farmacoterapéuticos han evaluado y aprobado el uso de AA para cinco pacientes con EPIT, cuyos pesos que varían desde 59 a 101kg, lo que representó un costo de S/ 4,666,551.00 en el año 2018. Cabe resaltar que, estos cálculos no incluyen los costos de administración del medicamento ni los costos de atención y seguimiento de los pacientes con EPIT.

Por otro lado, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, se mencionó que era importante conocer los costos médicos de las complicaciones evitadas con el tratamiento con AA (i.e. hospitalización, uso de cuidados intensivos, cuidados ambulatorios, consultas médicas, sesiones de fisioterapia, nutrición, etc). Asimismo, que era importante recoger información sobre la situación laboral y calidad de vida de los pacientes con EPIT.

Se revisaron los anexos correspondientes al seguimiento clínico de los pacientes que recibieron AA. Sin embargo, a la fecha, la información de seguimiento recolectada aún es insuficiente para emitir conclusiones sobre los resultados clínicos del tratamiento con AA en los pacientes con EPIT.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de AA para el tratamiento de EPIT. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (PubMed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Términos de búsqueda:

- **Población de interés:**
Pompe disease, late onset, adult, juvenile, glycogen storage disease type II; Glycogen storage disease type 2; Late-onset Pompe disease; LOPD.
((((Glycogen storage disease type 2) OR Late-onset Pompe disease) OR LOPD) OR "Glycogen Storage Disease Type II"[MeSH]) OR Pompe disease)
- **Intervención de interés:**
Myozyme; alglucosidase alfa; GAA protein, human" [Supplementary Concept].

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

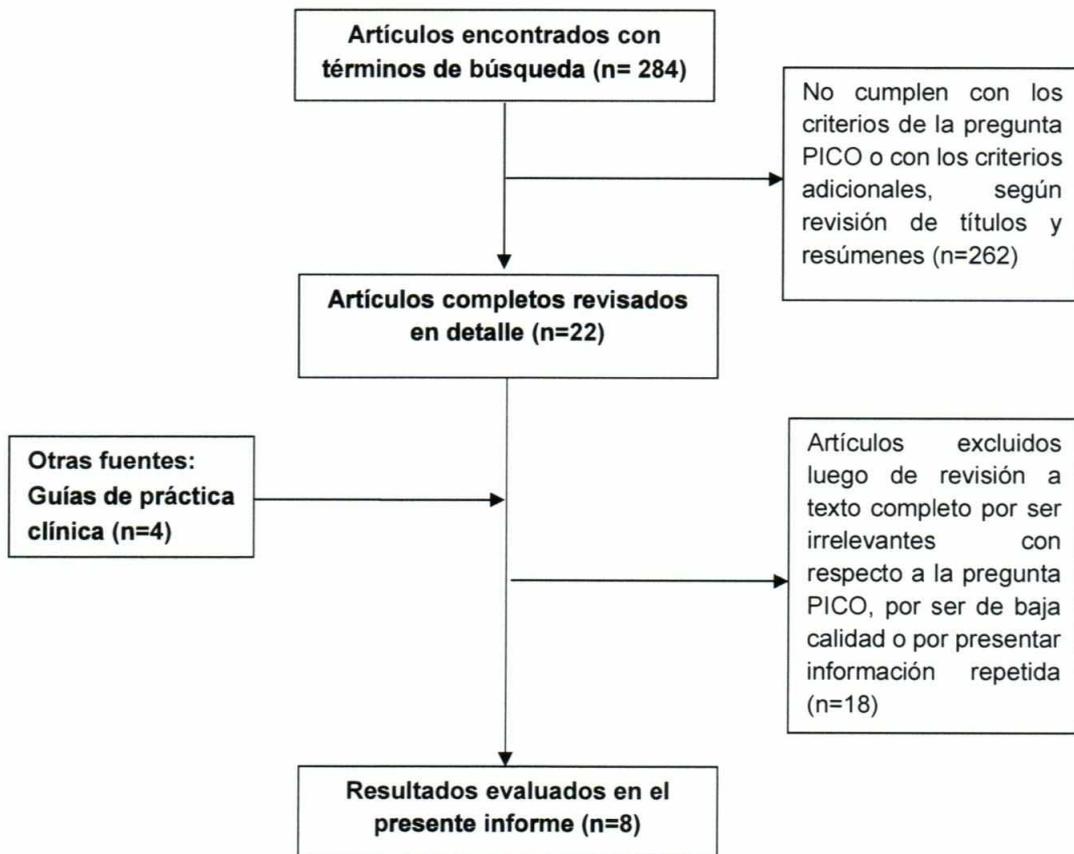
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Se amplió la búsqueda revisando agencias que desarrollan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS). Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas encontradas en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web www.clinicaltrials.gov.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de AA en el tratamiento de EPIT. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones nuevas incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- van der Ploeg AT, et al. (European Pompe Consortium), 2017 - European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience (A. T. van der Ploeg et al. 2017).
- Llerena Junior JC, et al. 2016 - "Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease" (Llerena Junior et al. 2016).
- Dubrovsky A, et al. 2018 - "Argentine consensus on late-onset Pompe's disease" (Dubrovsky et al. 2018).
- Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, et al. 2016 – "Pompe disease: diagnosis and management. evidence-based guidelines from a Canadian expert panel" (Tarnopolsky et al. 2016).

Publicaciones no incluidas:

- Mena Pompe Working Group, Al Jasmi F, Al Jumah M, et al. 2015 - "Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group" (MENA Pompe WorkingGroup et al. 2015). Excluido por fecha de publicación (dentro de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).
- Pećin I, et al. 2015 - "Croatian Society for Rare Diseases, Croatian Medical Association. Pompe disease: guidelines for diagnosis and management of adult patients" (Pećin et al. 2015). Excluido por idioma (Croata).

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- No se identificaron nuevas ETS adicionales a la incluida en el dictamen preliminar en actualización.



Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA):

Publicaciones nuevas incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Schoser B, et al., 2017 – “Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis” (Schoser et al. 2017).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Toscano A, Schoser B. “Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review” (Toscano y Schoser 2013). Excluido por fecha de publicación (dentro de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).

Estudios primarios:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ripolone M, et al. 2017 – “Effects of short-to-long term enzyme replacement therapy (ERT) on skeletal muscle tissue in late onset Pompe disease (LOPD)” (Ripolone et al. 2017).
- van der Ploeg A, et al. 2016 – “Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study” (A. van der Ploeg et al. 2016).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Papadopoulos C et al. 2017 (French Pompe Study Group) – “Effect of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa (Myozyme®) in 12 patients with advanced late-onset Pompe disease” (Papadopoulos et al. 2017). Excluido por tipo de publicación (resumen de congreso).
- Thurberg BL, et al. 2015 – “A Phase 4 Prospective Study in Patients with Adult Pompe Disease Treated with Alglucosidase Alfa” (Thurberg et al. 2015). Excluido por fecha de publicación (dentro de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).
- Laforêt P, et al. 2013 (French Pompe Registry Study Group) – “The French Pompe registry. Baseline characteristics of a cohort of 126 patients with adult Pompe disease” (Laforêt et al. 2013). Excluido por fecha de publicación (dentro



de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).

- Anderson LJ, Effectiveness of enzyme replacement therapy and adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study 2014 (Anderson et al. 2014). Excluido por fecha de publicación (dentro de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).
- Masat E, et al. 2016 (French Pompe Registry Study Group) – “Long-term exposure to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients” (Masat et al. 2016). Excluido por fecha de publicación (dentro de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).
- Bhengu L, et al. 2014 (Lysosomal Storage Disease Medical Advisory Board, South Africa) - “Diagnosis and management of Pompe disease” (Bhengu et al. 2014). Excluido por fecha de publicación (dentro de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).
- de Vries JM, et al. 2012 – “Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study” (de Vries et al. 2012). Excluido por fecha de publicación (dentro de los límites de tiempo de la búsqueda del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y por lo tanto considerada dentro de la evidencia de dicho dictamen).



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

van der Ploeg AT, et al (European Pompe Consortium), 2017 – “European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience” (A. T. van der Ploeg et al. 2017)

El consorcio europeo de Pompe, conformado por expertos de 11 países de Europa, evaluaron el uso de la TRE en la enfermedad de Pompe. Luego de realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar la efectividad de la TRE en pacientes adultos en términos de resultados clínicos y de calidad de vida, llegaron a un consenso sobre criterios de inicio y de suspensión del tratamiento, entre otros temas. El consenso se sustenta tanto en la evidencia identificada como en la opinión de expertos.

La revisión sistemática realizada por el grupo elaborador de la GPC incluyó un ECA (Estudio LOTS) y 43 estudios observacionales, que a su vez incluyeron un total de 586 pacientes adultos. Las variables resultado evaluadas fueron: desempeño motor, función respiratoria, fuerza muscular; variables relacionadas a la calidad de vida o supervivencia de los pacientes adultos. No se realizó un análisis agregado de los datos debido a la heterogeneidad de los estudios, solo se realizó una síntesis descriptiva. Los resultados de la RS de interés para el presente dictamen se describen a continuación:

Distancia caminada en 6 minutos (DC6M)

Este variable resultado se usó para medir el desempeño o ejecución motora. De acuerdo con la RS, a nivel de estudios, la mayoría de los estudios mostró que la DC6M mejoró o se estabilizó. A nivel individual, se observó una mejoría o estabilización de la DC6M en el 76% de los pacientes.

Función respiratoria

Este desenlace fue medido a través de la CVF. De acuerdo con la RS, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad de Pompe, es posible que la estabilización de la función respiratoria sea un reflejo del efecto positivo de la TRE. A nivel individual, se observó una mejoría o estabilización de la capacidad vital en el 70% de los pacientes.

Fuerza muscular

Este desenlace fue medido a través de QMT (*quantitative muscle testing*). De acuerdo con la RS, la mayoría de los estudios mostró que la fuerza muscular mejoró o se estabilizó. A nivel individual, se observó una mejoría o estabilización de la capacidad vital en el 90% de los pacientes.

Calidad de vida

Este desenlace fue medido a través del cuestionario SF-36. De acuerdo con la RS, la mayoría de los estudios mostró que la calidad de vida mejoró o se estabilizó a nivel de estudios. No se han reportado resultados de calidad de vida a nivel individual.

Sobrevida

Desenlace no reportado.

Recomendaciones de inicio

Entre los criterios de inicio del tratamiento de los pacientes se encuentran un diagnóstico confirmado (i.e. Mediante análisis enzimático en leucocitos, fibroblastos o músculo esquelético y prueba genética con análisis mutacional); además de debilidad muscular y/o síntomas respiratorios antes del inicio del tratamiento. Adicionalmente, el comité consideró que los pacientes deben comprometerse a recibir tratamiento regularmente (cada dos semanas) y a monitoreo frecuente (i.e. por lo menos una vez al año) para evaluar la respuesta al tratamiento.

El grupo del consenso europeo no recomienda el inicio de tratamiento en pacientes presintomáticos, pues la evidencia con respecto a esta población aún es insuficiente. Es decir, que el grupo elaborador, recomienda no iniciar tratamiento en ausencia de debilidad muscular (evaluado por pruebas de fuerza muscular o de discapacidad en actividades de la vida diaria) y compromiso respiratorio (CVF <80%).

El consenso de expertos recomendó que no se inicie tratamiento en pacientes con alguna otra enfermedad concomitante que ponga en riesgo la vida del paciente por encontrarse en estadio avanzado o en aquellos pacientes que ya no cuentan con función muscular o respiratoria.

Recomendaciones de suspensión

El grupo del consenso recomendó la evaluación del efecto de la TRE luego de dos años de iniciado el tratamiento. Si se observa mejoría o estabilización en la función motora o respiratoria, ello sugiere que el tratamiento tiene algún efecto y que debe continuarse. Por el contrario, si luego de dos años de tratamiento no se evidencia mejoría o estabilización de la función muscular o respiratoria, se recomienda la suspensión de la TRE. Además de ello, se encuentran los criterios en relación con la falta de adherencia; a la presencia concomitante de enfermedades o condiciones severas con mal pronóstico y a la interferencia del tratamiento producida por títulos altos de anticuerpo anti-TRE. No obstante, los expertos opinan que, si luego de suspender la TRE se observa un deterioro más rápido que el observado durante el tratamiento, se puede considerar reiniciar la TRE.



Este documento corresponde a un consenso de expertos europeos cuyas recomendaciones se basan en la experiencia clínica y en la evidencia proveniente de una revisión sistemática de estudios primarios que realizó el grupo elaborador del consenso con el fin de brindar recomendaciones. Dicha RS incluye a un ECA y varios estudios observacionales. Este consenso de expertos se ha incluido en el presente dictamen porque responde a la pregunta PICO de interés, adicionalmente incorpora la recomendación sobre los criterios de inicio y suspensión de la TRE. Además, se ha incluido porque se ha tenido en cuenta que al ser la EPIT una enfermedad rara, no se cuenta con suficiente evidencia para realizar una GPC con mayor rigurosidad metodológica, por lo que es esperable que el nivel de la mayoría de las recomendaciones se limite a consenso de expertos y a evidencia proveniente de estudios observacionales.



Llerena Junior JC, et al. 2016 - "Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease" (Llerena Junior et al. 2016)



Esta GPC elaborada para Brasil, establece instrucciones prácticas para el uso TRE en pacientes con EPIT. La GPC se basa en la evidencia encontrada en una búsqueda sistemática de estudios realizada por el grupo elaborador con el fin de gradar dicha evidencia y consensuar recomendaciones para el manejo de la EPIT.



De acuerdo con la GPC la AA se recomienda para pacientes con EPIT, basados en un ECA que mostró un incremento de la DC6M, así como estabilización de la función pulmonar (Fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia A: proveniente de ECA) Las recomendaciones en cuanto a la TRE se basan en el ECA LOTS (Ploeg 2010) y en el consenso de expertos.

Adicionalmente, la GPC de Brasil estipuló una serie de instrucciones prácticas para el uso de AA en pacientes con EPIT que incluyen recomendaciones de inicio y suspensión del mencionado tratamiento (Fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia: no reportada). Éstas se detallan a continuación:

Recomendaciones de inicio de TRE

En pacientes sintomáticos, la GPC recomienda iniciar TRE cuando hay caída de la CVF mayor a 10% (de sentado a posición supina), aumento de la debilidad muscular con o sin apoyo ventilatorio, o cuando el paciente presenta dificultad para realizar sus actividades de la vida diaria. En pacientes severos se recomienda la TRE por un año, luego continuar de acuerdo con evolución. En cuanto al tratamiento, la GPC considera que se debe iniciar tratamiento ante la aparición de síntomas en pacientes previamente sintomáticos (i.e. aparición de debilidad muscular proximal y/o más del 10% de caída en la capacidad vital forzada, sentado a posición supina): En pacientes asintomáticos se recomienda considerar iniciar TRE en casos de debilidad muscular detectable en el

examen físico o alteraciones en biopsia muscular. Finalmente se recomienda evaluar anualmente y monitorear los niveles de anticuerpos IgG cada tres meses.

Recomendaciones de suspensión de TRE

No se alcanzó consenso, por lo que la GPC sugiere que se evalúe caso por caso.

Finalmente, la GPC refiere que la infusión debe llevarse a cabo en un hospital para poder intervenir ante la ocurrencia de cualquier evento adverso durante la infusión. Refieren que el paciente y su familia deben estar informados sobre los objetivos de la TRE y que las expectativas del tratamiento se deben basar en el estadio de la enfermedad y en las guías de manejo para seguimiento y evaluaciones clínicas.

Como se explicó anteriormente, la falta de información por ser una enfermedad rara se ha tomado en cuenta para incluir GPC con recomendaciones con nivel de evidencia más bajas (i.e. opinión de expertos). El aporte adicional de esta guía para el presente dictamen es que se da en el contexto de un país sudamericano como Brasil, que sería un poco más cercano a nosotros que el contexto europeo.

Dubrovsky A, et al. 2018 - "Argentine consensus on late-onset Pompe's disease" (Dubrovsky et al. 2018)

El consenso argentino se realizó con el objetivo de brindar pautas para el diagnóstico, evaluación, manejo y tratamiento de los pacientes con EPIT.

Recomendaciones de inicio de la TRE

En cuanto a las recomendaciones para el inicio de la TRE, el consenso argentino divide a los pacientes con EPIT en los siguientes subgrupos:

- Pacientes asintomáticos sin signos clínicos objetivos con diagnóstico confirmado: el consenso argentino recomienda iniciar TRE solo tras la aparición de síntomas objetivos de EPIT, es decir, de aquellos asociados a debilidad muscular o reducción de la capacidad vital funcional atribuible a la enfermedad.
- Pacientes asintomáticos sin signos clínicos objetivos, con anomalías en la resonancia magnética: el consenso argentino recomienda considerar el inicio de la TRE en forma individual.
- Pacientes asintomáticos, con signos objetivos: el consenso argentino recomienda iniciar TRE si el paciente presenta debilidad muscular detectable o reducción de la capacidad vital forzada atribuibles a la enfermedad.
- Pacientes sintomáticos: el consenso argentino recomienda iniciar la TRE si se encuentra debilidad muscular detectable o reducción de la CVF relacionadas con la enfermedad, y considerar su inicio en caso el paciente presente dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria.

Recomendaciones de suspensión de la TRE

La suspensión de la TRE está recomendada en casos de reacciones adversas serias o complicaciones graves relacionadas con la aplicación de la misma. Asimismo, recomienda considerar la suspensión de la TRE si luego de 52 semanas de tratamiento se observa de forma objetiva y persistente un deterioro clínico del paciente. En casos de suspensión de la TRE recomienda continuar las evaluaciones periódicas y considerar el reinicio en caso se observe un aumento de la tasa de deterioro.



Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, et al. 2016 – “Pompe disease: diagnosis and management evidence-based guidelines from a Canadian expert panel” (Tarnopolsky et al. 2016)

Esta GPC corresponde a un consenso de opinión de un panel canadiense y multidisciplinario de profesionales de la salud dedicado a la atención de pacientes con enfermedad de Pompe. El panel utilizó la metodología GRADE para la gradación de la evidencia y posterior elaboración de recomendaciones.



Recomendaciones de inicio de TRE

El panel recomendó que se le ofrezca TRE a los pacientes con EPIT a una dosis de 20mg/kg de peso cada dos semanas a los pacientes que demuestren signos y síntomas clínicos de la enfermedad, de manera ambulatoria y que no estén recibiendo soporte ventilatorio invasivo o no invasivo (calidad de la evidencia: grado B).

Asimismo, el panel recomendó que se considere iniciar TRE a los pacientes con EPIT a una dosis de 20mg/kg de peso cada dos semanas en pacientes no ambulatorios y/o con ventilación no invasiva o invasiva si es que existen desenlaces predeterminados de la función muscular que puedan ser evaluados y que de alcanzarse mejoren el estatus funcional de los pacientes. En estos mismos casos, si la terapia no muestra resultados en dichos desenlaces pre especificados, la TRE debería suspenderse (calidad de la evidencia: no reportado).



De acuerdo con la GPC, si al recibir la TRE los parámetros de evaluación de la función muscular y respiratoria se mantienen estables en el tiempo, se debe continuar el tratamiento, aún si no se observa mejoría de la funcionalidad después del inicio del tratamiento. Ello se debe a que se debe tener en cuenta que la EPIT es una enfermedad progresiva y lo esperable de acuerdo con la historia natural no es la estabilización de los síntomas.

Recomendaciones de suspensión de la TRE

De acuerdo con el consenso de expertos canadiense, es importante documentar la tasa de deterioro de la función pulmonar y muscular en el tiempo para poder determinar la suspensión del tratamiento en los siguientes casos:

- Reacciones adversas severas relacionadas con la infusión del medicamento, que pueden comprometer la seguridad del paciente.

- Pacientes con una esperanza de vida estimada corta, ya sea debido a comorbilidades o a un estadio avanzado de la enfermedad y que no se espera que pueda mejorar con la TRE.
- Pacientes que luego de la TRE presentan una tasa de deterioro del músculo esquelético o de la función pulmonar similar a la que se tenía antes del inicio de la TRE, es decir, que ausencia de mejoría o de estabilización de la condición del paciente.



ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Schoser B, et al. 2017 – “Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis” (Schoser et al. 2017)



La búsqueda de la literatura de esta revisión sistemática se realizó en tres bases de datos, a partir de una pregunta PICO estructurada. El tamizaje de artículos y la extracción de datos se realizaron por pares y en casos de discrepancia se resolvió incluyendo a un tercer revisor. La estrategia de búsqueda fue prediseñada y se encuentra reportada en documentos suplementarios. Los diseños de estudios incluidos en la RS fueron ECA, estudios de extensión de ECA de etiqueta abierta, ensayos clínicos no controlados, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. El metaanálisis (MA) se realizó utilizando métodos estadísticos apropiadamente descritos (i.e. conversión de los datos a evento persona-tiempo y modelamiento de Poisson; metaanálisis tradicional; metaanálisis polinomial fraccional, etc).



La RS evaluó la TRE en relación con los desenlaces de eficacia de supervivencia, función motora y función respiratoria (medida con porcentaje de la CVF o DC6M) en pacientes con EPIT, entre otros desenlaces no relevantes para este dictamen. Se identificaron 22 publicaciones de 19 estudios, que incluyeron a 438 pacientes con una duración del seguimiento de 45.7 meses en promedio. El único ECA identificado en la RS correspondía al ECA LOTS.

Sobrevivencia (evaluado como razón de tasa de mortalidad)

Este desenlace se reportó en seis estudios del total de estudios incluidos de la RS (Anderson et al. 2014; Orlikowski et al. 2011; Furusawa et al. 2012; Güngör et al. 2013; Furusawa et al. 2012; Papadimas et al. 2011; Angelini et al. 2012). El resultado del MA de Poisson, donde se modeló el número de muertes por persona-año de seguimiento, mostró que los pacientes que recibieron tratamiento con AA tenían 5 veces menor tasa de mortalidad que los pacientes no tratados (razón de tasa: 0.21; IC 95% creíble: 0.11-0.41).

Función respiratoria

El modelo también mostró que, en promedio, la CVF disminuyó consistentemente entre los pacientes no tratados, mostrando una disminución del 2.3% después de 12 meses de seguimiento y 6.2% disminución después de 4 años de seguimiento. En contraste,

en los pacientes tratados con la AA, se observó un aumento de 1.4% de la CVF después de 2 meses de tratamiento, seguido por una lenta regresión a la línea de base durante un período de tres años. Después de los tres años, se observó una disminución leve de la CVF.

DC6M

En la prueba de DC6M, AA mostró que los pacientes en promedio tuvieron una mejoría más marcada durante los primeros 20 meses de tratamiento de aproximadamente 50 metros de aumento sobre la línea de base con estabilización en los años siguientes. En comparación, los pacientes no tratados no mostraron una mejora en la prueba de DC6M con el tiempo.

Así, con respecto a la pregunta de interés del dictamen, la RS sugeriría que la AA tiene un efecto beneficioso en pacientes con EPIT basados en las mejorías en la supervivencia y la deambulación, así como la prevención del deterioro de la función respiratoria. Cabe resaltar, que el MA fue realizado con los resultados reportados en estudios observacionales.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

En la búsqueda sistemática de la literatura realizada en el presente dictamen, no se identificaron ECAs. De acuerdo con los criterios de elegibilidad se incluyeron los siguientes estudios observacionales:

Ripolone M, et al. 2017 – “Effects of short-to-long term enzyme replacement therapy (ERT) on skeletal muscle tissue in late onset Pompe disease (LOPD)” (Ripolone et al. 2017)

Este análisis retrospectivo-prospectivo de 18 pacientes con EPIT, leve a moderadamente afectados, tuvo como objetivo evaluar el efecto de la TRE en los cambios en musculo esquelético y en otros desenlaces clínicos como función motora (medida a través de DC6M) y CVF. Las mediciones de los resultados se realizaron antes del inicio de la TRE y mínimo seis meses después.

Sobrevida y calidad de vida

Estos desenlaces no fueron evaluados en este estudio.

Función motora

En cuanto a las variables de interés para el presente dictamen, 15 de los 18 pacientes evaluados mostraron una mejoría en la DC6M. La mediana de la distancia caminada basal era de 393.9m (± 127.0) y luego de la TRE 15 pacientes mejoraron la DC6M (448.6 ± 127.1 m, $p=0.0007$).

Función respiratoria

De 15 de los 18 pacientes evaluados la mayoría alcanzó estabilización en la función respiratoria. No se observaron cambios en la CVF 81.7% (± 23.2 pre-tratamiento vs $80.4 \pm 22.2\%$ post tratamiento, $p=0.79$). Además, durante la evolución seis pacientes necesitaron soporte ventilatorio (la mayoría por menos de 12 horas al día).

De acuerdo con los autores, estos cambios además de los que encontraron en el estudio histológico de los pacientes con EPIT, mostraría el efecto positivo de la TRE. Las limitaciones de este estudio se encuentran relación a las dificultades propias de los estudios en enfermedades raras, entre las que se encuentran un tamaño de muestra pequeño, falta de grupo control, falta de cegamiento, tiempo de seguimiento relativamente corto (i.e. 6 meses). Es por ello, que se ha considerado este estudio para el presente dictamen a pesar de que representa evidencia de baja calidad (i.e. proviene de estudios observacionales).

van der Ploeg A, et al. 2016 - “Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study” (A. van der Ploeg et al. 2016)

Este estudio multicéntrico, de etiqueta abierta que tuvo como objetivo evaluar los efectos de la AA sobre la acumulación de glicógeno en las biopsias musculares, además de otras variables clínicas, en pacientes con EPIT sin tratamiento previo. Las mediciones de los resultados se realizaron antes del inicio de la TRE y seis meses después. Este estudio se consideró exploratorio, donde no se realizó un cálculo de poder suficiente para realizar inferencia estadística.

Los resultados de interés para este dictamen incluyen la función respiratoria y la distancia caminada. Luego de 6 meses de tratamiento se observó una mejoría de la función respiratoria (cambio de la CVF de 76.4% a 77.6% $p=0.67$); una mejoría de la DC6M (aumento de la media de la distancia caminada de 37m; $p=0.02$).

De manera similar al estudio anterior, las conclusiones de este resultado corresponden a evidencia de baja calidad. Como se mencionó anteriormente, existen algunas limitaciones propias de los estudios en enfermedades raras, como el tamaño de muestra pequeño, falta de grupo control, falta de cegamiento, tiempo de seguimiento relativamente corto, entre otras.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo realizar una actualización de la búsqueda sistemática de evidencia expuesta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 sobre la eficacia y seguridad de la AA en el tratamiento de pacientes con EPIT. Brevemente, en el Dictamen Preliminar N°027 se expuso que el tratamiento con AA mostraría beneficio en pacientes con EPIT en desenlaces importantes de funcionalidad como la DC6M y la función pulmonar (calidad de la evidencia: moderada) y para desenlaces críticos como la sobrevida y la calidad de vida (calidad de la evidencia: baja). Además, con respecto a la seguridad, se expuso que la AA era bien tolerada con una proporción baja de eventos adversos. Por todo ello, el Dictamen Preliminar N° 027 aprobó el uso de AA en el tratamiento de pacientes con EPIT. En el presente dictamen de actualización se identificaron cuatro GPC nuevas, ninguna ETS nueva, una RS, y tres estudios observacionales nuevos, todos ellos posteriores a la publicación del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.

Las GPC identificadas corresponden a consensos de expertos que emiten recomendaciones basadas en la evidencia y en su experiencia en la atención de pacientes con EPIT. Todas las GPC identificadas basan sus recomendaciones en el ECA LOTS donde se encontró respuesta estadísticamente significativa de la TRE sobre la función muscular y estabilización de la función respiratoria (desenlaces que fueron medidos a través de la DC6M y la CVF). Cabe resaltar que la sola estabilización de los resultados del tratamiento es considerada como respuesta al tratamiento por los investigadores, pues es lo contrario a lo esperado de acuerdo con la historia natural de la condición (i.e. deterioro progresivo). EL ECA LOTS se encuentra ampliamente descrito y analizado en el dictamen anterior por lo que en el presente dictamen no se detalla. En base a dichos resultados, las GPC recomiendan que se inicie tratamiento con AA en los pacientes que presentan síntomas (i.e. población incluida en el ECA LOTS y en estudios observacionales), pues la evidencia en pacientes asintomáticos es insuficiente para emitir recomendaciones sobre el inicio de la TRE. Los pacientes presintomáticos deben tener un seguimiento cercano con evaluaciones cada seis meses para determinar el momento de aparición de los síntomas y por tanto se pueda iniciar la TRE.

En cuanto a la severidad de la EPIT, las GPC encontraron que los estudios sugerirían algo de mejoría en pacientes con EPIT severa (i.e. pacientes con necesidad de apoyo ventilatorio o uso de silla de ruedas). Sin embargo, cabe resaltar, que estos resultados provienen de muy pocos estudios observacionales por lo que deben ser interpretados con cautela. Los estudios observacionales son tomados en cuenta en este dictamen porque se ha considerado que la EPIT es una enfermedad rara, por lo que es muy difícil que se genere nueva evidencia de mayor calidad proveniente del ECA, especialmente en el contexto de EPIT severa.



Así, las GPC encontradas apuntan a delinear criterios de suspensión del tratamiento, en busca de maximizar los beneficios de la terapia. Entre los criterios de suspensión de tratamiento, en general, las recomendaciones internacionales coinciden en que se debe considerar la suspensión en aquellos pacientes con deterioro progresivo de la función muscular y respiratoria a pesar de la TRE. Para ello es importante que los desenlaces que se quieran alcanzar sean predeterminados y que sean medidos durante el seguimiento. Los criterios de suspensión además contemplan escenarios de aparición de eventos adversos o de falta de adherencia. Adicionalmente las GPC consideran que hay casos en que los pacientes no presentan mejoría o estabilización luego de uno o dos años de tratamiento y que en estos pacientes se podría considerar la suspensión de tratamiento. En estos mismos pacientes, si luego de la suspensión se observara un deterioro clínico acelerado, se recomienda considerar reiniciar la TRE. Por último, las GPC recomiendan considerar la suspensión de tratamiento en pacientes que presentan enfermedades fatales concomitantes o con poca esperanza de vida.

Las GPC recomiendan tener en cuenta estas consideraciones con respecto al inicio de AA, entre las que se encuentran definir cuál es la subpoblación que más se beneficiaría del tratamiento con AA en términos del estadio de la enfermedad y de la presencia o ausencia de síntomas; establecer criterios de inicio de acuerdo con las subpoblaciones y establecer criterios de suspensión del tratamiento. Los criterios de inicio y suspensión de tratamiento son importantes por el alto costo de la AA. Además, es un tratamiento de largas infusiones intrahospitalarias, de por vida, que se recibe cada quince días y que se administran aproximadamente por 4 horas, por lo que tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes (van der Ploeg 2017). Así, estas consideraciones deben ser tomadas en cuenta para realizar un uso racional de los recursos y para optimizar el tratamiento de los pacientes con EPIT.

La revisión sistemática adicional identificada en este dictamen (Schoser 2017) donde se realizó un MA de Poisson para evaluar el efecto de la AA sobre la supervivencia, función motora y función respiratoria en pacientes con EPIT, mostró que los pacientes que recibieron tratamiento con AA tenían cinco veces menor tasa de mortalidad que los pacientes no tratados (razón de tasa: 0.21; IC 95% creíble: 0.11- 0.41). En cuanto a otros desenlaces no críticos, se mostró una mejoría marcada en la DC6M durante los primeros meses de tratamiento con estabilización en los años siguientes y una estabilización del deterioro de la función respiratoria.

De manera similar los estudios de Ripolone 2017 y van der Ploeg 2016 mostraron mejoría en la función motora medida a través de la DC6M y estabilización del deterioro de la función pulmonar. Estos estudios corresponden a estudios observacionales, de etiqueta abierta, sin brazo control y con tamaño de muestra pequeña y, por lo tanto, con alto riesgo de sesgo. Sin embargo, han sido incluidos porque se tiene en cuenta las dificultades propias de realizar estudios en el contexto de enfermedades raras. A lo largo de los estudios, los desenlaces clínicos evaluados donde se evidencia beneficio asociado a la AA son la función motora y función respiratoria, que no corresponden a desenlaces críticos. Así, por ejemplo, la DC6M no es un desenlace subrogado válido

para otros desenlaces críticos de interés en paciente con EPIT como sobrevida o calidad de vida. Aunque existe evidencia de la importancia clínica de la DC6M en otras enfermedades crónicas progresivas (i.e. EPOC, ICC, fibrosis pulmonar, entre otras), es importante establecer que la DC6M sea un desenlace subrogado válido y clínicamente relevante para personas con EPIT. Es más, en el estudio de extensión del ECA LOTS, no se observó un incremento de la DC6M con respecto a los valores basales del seguimiento (Ans T. van der Ploeg et al. 2012). Ello mostraría que el efecto de la AA se limita a los tejidos musculares que aún no han presentado daño irreversible (Ans T. van der Ploeg et al. 2010) y limitaría la relevancia clínica de la DC6M como desenlace a largo plazo. Por lo tanto, cabe destacar que el desenlace de la DC6M sobre el cual la AA ha mostrado beneficio no corresponde a un desenlace crítico y que aún se requiere mayor evidencia de este beneficio a largo plazo.



Por otro lado, es importante evaluar el seguimiento de nuestros pacientes que han recibido tratamiento a la fecha con el objetivo de optimizar el tratamiento que se encuentran recibiendo y así poder garantizarles los máximos beneficios posibles. En ese sentido se recomienda usar la información sintetizada en el Anexo N° 7 (EsSalud-IETSI 2016) presentados como seguimiento de los resultados del tratamiento en los pacientes. En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se realizó una estimación del costo del tratamiento de 3,6 millones de soles anuales por dos pacientes, asumiendo que habría una incidencia de dos casos nuevos por año. Por ello, en esta actualización del dictamen se planeó verificar la precisión de este estimado y el impacto que ha representado la aprobación de *alglucosidasa alfa* en términos de uso de recursos y de beneficio clínico. Desde la publicación del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 los Comités Farmacoterapéuticos han evaluado y aprobado el uso de AA para cinco pacientes con EPIT, cuyos pesos varían desde 59 a 101kg, lo que representó un costo de S/ 4,666,551.00 en el año 2018 ². Sin embargo, los datos clínicos reportados a la fecha a través del Anexo N° 7 (EsSalud-IETSI 2016) son insuficientes o incompletos para evaluar el beneficio clínico de la AA en pacientes con EPIT. En la medida que se reporte adecuadamente la información de seguimiento de los pacientes con EPIT tratados con AA en nuestra institución, se generará evidencia de calidad que permita evaluar la efectividad de la TRE en el contexto nacional, y esto serviría de sustento para apoyar la continuidad de la TRE en pacientes con EPIT.



En resumen, la evidencia adicional identificada en el presente dictamen muestra que la AA tendría un beneficio clínico sobre la función motora medida a través de la DC6M durante los primeros meses de tratamiento, pero que la mejoría no se mantiene a largo plazo, asimismo existe una estabilización del deterioro de la función respiratoria medida a través de la CVF y un aumento de la sobrevida. La calidad de la evidencia de estos resultados es moderada a baja, pues en su mayoría proviene de resultados reportados

² Este cálculo solo incluye los costos del producto farmacéutico, fuente base de datos CEABE 2018.

en estudios observaciones y de un solo ECA (LOTS). La evidencia es consistente con lo reportado en el Dictamen Preliminar N° 027. El aporte adicional de este dictamen proviene de las recomendaciones de las GPC identificadas, donde se establecen criterios de inicio y suspensión de tratamiento con AA en pacientes con EPIT, con el objetivo de maximizar el beneficio clínico y a la vez realizar un uso racional de los recursos.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen de actualización se identificaron cuatro GPC nuevas, ninguna ETS nueva, una RS, y dos estudios observacionales nuevos.
- Las GPC recomiendan el uso de AA en pacientes con diagnóstico confirmado de EPIT bajo las siguientes consideraciones: 1) criterios de inicio: pacientes sintomáticos (i.e. debilidad muscular detectable en el examen físico o alteraciones en biopsia muscular, reducción de la CVF mayor a 10% y/o dificultad para realizar actividades de la vida diaria), que no estén severamente comprometidos (i.e. que no se encuentren en estadio avanzado de EPIT o que ya no cuenten con función muscular o respiratoria); 2) criterios de suspensión: considerar suspender el tratamiento con AA en aquellos pacientes que a pesar del tratamiento luego de uno a dos años muestran deterioro progresivo de la función muscular y respiratoria; en pacientes con esperanza de vida estimada corta; en pacientes con reacciones adversas severas relacionadas con la infusión de la AA; en pacientes con bajo nivel de adherencia al tratamiento.
- En relación con el seguimiento las GPC recomiendan evaluación anual de la efectividad de la AA en los pacientes con EPIT y monitoreo de los niveles de anticuerpos IgG cada tres meses. En pacientes asintomáticos, las GPC recomiendan un seguimiento cercano cada 6 meses para determinar el momento de aparición de los síntomas y el inicio de la TRE.
- Schoser et al 2017, realizaron una RS y un MA de Poisson (de estudios observacionales) para evaluar el efecto de la AA sobre la sobrevida, función motora y función respiratoria en pacientes con EPIT, donde reportaron que los pacientes que recibieron tratamiento con AA tenían 5 veces menor tasa de mortalidad que los pacientes no tratados (razón de tasa: 0.21; IC 95% creíble: 0.11- 0.41). Asimismo, reportaron una mejoría en la DC6M durante los primeros meses de tratamiento con estabilización en los años siguientes; y una estabilización del deterioro de la función respiratoria.
- Dos estudios observacionales de Ripolone 2017 y van der Ploeg 2016 incluidos en el presente dictamen reportaron luego de 6 meses de seguimiento que en los pacientes con EPIT que inician tratamiento con AA se observó una mejoría en la función motora medida a través de la DC6M y una estabilización del deterioro de la función pulmonar.
- Los hallazgos reportados en este dictamen son consistentes con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, es decir que existe evidencia de baja calidad de beneficio en desenlaces críticos como la sobrevida; evidencia de moderada calidad sobre beneficio en otro desenlace importante como la función motora (medida a través de la DC6M) en los primeros meses de tratamiento; y evidencia de moderada



calidad sobre la estabilización del deterioro de la función respiratoria (medida a través de la CVF).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI ratifica la aprobación de uso de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico anidulafungina, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

1. Prueba de caminata de 6 minutos (cada 6 meses)
2. TGO-TGP-Albúmina —LDH (anual) - CPK-CK-MB (anual)
3. SF-36 Health survey (> de 18 años)
4. pruebas de función pulmonar: CVF/VEF1 (anual)
5. Estudio del sueño (anual)
6. Ecocardiograma y electrocardiograma (anual)
7. Reacciones adversas.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson, L. J., W. Henley, K. M. Wyatt, V. Nikolaou, S. Waldek, D. A. Hughes, R. H. Lachmann, y S. Logan. 2014. «Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Adults with Late-Onset Pompe Disease: Results from the NCS-LSD Cohort Study». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 37 (6): 945-52. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9728-1>.

Angelini, C., C. Semplicini, S. Ravaglia, B. Bembi, S. Servidei, E. Pegoraro, M. Moggio, et al. 2012. «Observational Clinical Study in Juvenile-Adult Glycogenosis Type 2 Patients Undergoing Enzyme Replacement Therapy for up to 4 Years». *Journal of Neurology* 259 (5): 952-58. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6293-5>.

Bhengu, L., A. Davidson, P. du Toit, C. Els, T. Gerntholtz, K. Govendrageloo, B. Henderson, L. Mubaiwa, S. Varughese, y Lysosomal Storage Disease Medical Advisory Board, South Africa. 2014. «Diagnosis and Management of Pompe Disease». *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 104 (4): 273-74.

Dubrovsky, Alberto, Ernesto Fulgenzi, Eduardo L. De Vito, Fabio Barroso, Andrés Berardo, Mariela Bettini, Daniela Binaghi, et al. 2018. «[Argentine consensus on late-onset Pompe's disease]». *Medicina* 78 Suppl 1: 1-23.

EsSalud-IETSI. Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016. "Normativa para la Autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud".

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/RESOLUCION_14_IETSI_ESSALUD_2016.pdf

FDA. 2012. MYOZYME® (alglucosidase alfa). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125141s0176lbl.pdf

Furusawa, Yoshihiko, Madoka Mori-Yoshimura, Toshiyuki Yamamoto, Chikako Sakamoto, Mizuki Wakita, Yoko Kobayashi, Yutaka Fukumoto, et al. 2012. «Effects of Enzyme Replacement Therapy on Five Patients with Advanced Late-Onset Glycogen Storage Disease Type II: A 2-Year Follow-up Study». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35 (2): 301-10. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9393-6>.

Güngör, Deniz, Michelle E. Kruijshaar, Iris Plug, Ralph B. D'Agostino, Marloes L. C. Hagemans, Pieter A. van Doorn, Arnold J. J. Reuser, y Ans T. van der Ploeg. 2013. «Impact of Enzyme Replacement Therapy on Survival in Adults with Pompe Disease: Results from a Prospective International Observational Study». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (marzo): 49. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-49>.

Hagemans, M. L. C., L. P. F. Winkel, P. A. Van Doorn, W. J. C. Hop, M. C. B. Loonen, A. J. J. Reuser, y A. T. Van der Ploeg. 2005. «Clinical Manifestation and Natural Course of Late-Onset Pompe's Disease in 54 Dutch Patients». *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 3): 671-77. <https://doi.org/10.1093/brain/awh384>.

Laforêt, P., K. Laloui, B. Granger, D. Hamroun, N. Taouagh, J.-Y. Hogrel, D. Orlikowski, et al. 2013. «The French Pompe Registry. Baseline Characteristics of a Cohort of 126 Patients with Adult Pompe Disease». *Revue Neurologique* 169 (8-9): 595-602. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.002>.



Llerena Junior, Juan Clinton, Osvaldo Jm Nascimento, Acary Souza B. Oliveira, Mario Emilio T. Dourado Junior, Carlo D. Marrone, Heloise Helena Siqueira, Cláudia F. R. Sobreira, Elza Dias-Tosta, y Lineu Cesar Werneck. 2016. «Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Clinical Monitoring of Patients with Juvenile and Adult Pompe Disease». *Arquivos De Neuro-Psiquiatria* 74 (2): 166-76. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150194>.

Masat, Elisa, Pascal Laforêt, Marie De Antonio, Guillaume Corre, Barbara Perniconi, Nadjib Taouagh, Kuberaka Mariampillai, et al. 2016. «Long-Term Exposure to Myozyme Results in a Decrease of Anti-Drug Antibodies in Late-Onset Pompe Disease Patients». *Scientific Reports* 6 (noviembre): 36182. <https://doi.org/10.1038/srep36182>.

Mellies, U., F. Stehling, C. Dohna-Schwake, R. Ragette, H. Teschler, y T. Voit. 2005. «Respiratory Failure in Pompe Disease: Treatment with Noninvasive Ventilation». *Neurology* 64 (8): 1465-67. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158682.85052.C0>.

MENA Pompe Working Group, Fatma Al Jasmi, Mohammed Al Jumah, Fatimah Alqarni, Nouriya Al-Sanna'a, Fawziah Al-Sharif, Saeed Bohlega, et al. 2015. «Diagnosis and Treatment of Late-Onset Pompe Disease in the Middle East and North Africa Region: Consensus Recommendations from an Expert Group». *BMC Neurology* 15 (octubre): 205. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0412-3>.

Morales, Jose A., y Steve S. Bhimji. 2017. «Glycogen Storage Disease, Type II (Pompe Disease)». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470558/>.

Orlikowski, David, Nadine Pellegrini, Hélène Prigent, Pascal Laforêt, Robert Carlier, Pierre Carlier, Bruno Eymard, Frédéric Lofaso, y Djillali Annane. 2011. «Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (RhGAA) in Adult Patients with Severe Respiratory Failure Due to Pompe Disease». *Neuromuscular Disorders: NMD* 21 (7): 477-82. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.04.001>.

Papadimas, G. K., K. Spengos, A. Konstantinopoulou, S. Vassilopoulou, A. Vontzalidis, C. Papadopoulos, H. Michelakakis, y P. Manta. 2011. «Adult Pompe Disease: Clinical Manifestations and Outcome of the First Greek Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113 (4): 303-7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.12.005>.

Papadopoulos, Constantinos, David Orlikowski, Hélène Prigent, Arnaud Lacour, Céline Tard, Alain Furby, Julien Praline, et al. 2017. «Effect of Enzyme Replacement Therapy with Alglucosidase Alfa (Myozyme®) in 12 Patients with Advanced Late-Onset Pompe Disease». *Molecular Genetics and Metabolism* 122 (1-2): 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.007>.

Pećin, Ivan, Diana Muačević-Katanec, Iveta Šimić, Ksenija Fumić, Kristina Potočki, Nediljko Šučur, Željko Reiner, y Croatian Society for Rare Diseases, Croatian Medical Association. 2015. «[POMPE DISEASE - GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS]». *Lijecnicki Vjesnik* 137 (7-8): 216-18.

Ploeg, A. T. van der, M. E. Kruijshaar, A. Toscano, P. Laforêt, C. Angelini, R. H. Lachmann, S. I. Pascual Pascual, et al. 2017. «European Consensus for Starting and Stopping Enzyme Replacement Therapy in Adult Patients with Pompe Disease: A 10-Year Experience». *European Journal of Neurology* 24 (6): 768-e31. <https://doi.org/10.1111/ene.13285>.



Ploeg, Ans T. van der, Richard Barohn, Lisa Carlson, Joel Charrow, Paula R. Clemens, Robert J. Hopkin, Priya S. Kishnani, et al. 2012. «Open-Label Extension Study Following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of Alglucosidase Alfa». *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (3): 456-61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.015>.

Ploeg, Ans T. van der, Paula R. Clemens, Deyanira Corzo, Diana M. Escolar, Julaine Florence, Geert Jan Groeneveld, Serge Herson, et al. 2010. «A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease». *The New England Journal of Medicine* 362 (15): 1396-1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>.

Ploeg, Ans van der, Pierre G. Carlier, Robert-Yves Carlier, John T. Kissel, Benedikt Schoser, Stephan Wenninger, Alan Pestronk, et al. 2016. «Prospective Exploratory Muscle Biopsy, Imaging, and Functional Assessment in Patients with Late-Onset Pompe Disease Treated with Alglucosidase Alfa: The EMBASSY Study». *Molecular Genetics and Metabolism* 119 (1-2): 115-23. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.013>.

Ripolone, M., R. Violano, D. Ronchi, S. Mondello, A. Nascimbeni, I. Colombo, G. Fagiolari, et al. 2017. «Effects of Short-to-Long Term Enzyme Replacement Therapy (ERT) on Skeletal Muscle Tissue in Late Onset Pompe Disease (LOPD)». *Neuropathology and Applied Neurobiology*, junio. <https://doi.org/10.1111/nan.12414>.

Schoser, Benedikt, Andrew Stewart, Steve Kanters, Alaa Hamed, Jeroen Jansen, Keith Chan, Mohammad Karamouzian, y Antonio Toscano. 2017. «Survival and Long-Term Outcomes in Late-Onset Pompe Disease Following Alglucosidase Alfa Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Neurology* 264 (4): 621-30. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8219-8>.

Tarnopolsky, Mark, Hans Katzberg, Basil J. Petrof, Sandra Sirrs, Harvey B. Sarnat, Kimberley Myers, Nicolas Dupré, et al. 2016. «Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel». *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 43 (4): 472-85. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.37>.

Thurberg, Beth L., Pierre Carlier, John T. Kissel, Benedikt Schoser, Alan Pestronk, Richard J. Barohn, Ozlem Goker-Alpan, et al. 2015. «A Phase 4 Prospective Study in Patients with Adult Pompe Disease Treated with Alglucosidase Alfa». *Journal of Neuromuscular Diseases* 2 (s1): S72-73.

Toscano, Antonio, y Benedikt Schoser. 2013. «Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease: A Systematic Literature Review». *Journal of Neurology* 260 (4): 951-59. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6636-x>.

Vries, Juna M. de, Nadine A. M. E. van der Beek, Wim C. J. Hop, Francois P. J. Karstens, John H. Wokke, Marianne de Visser, Baziel G. M. van Engelen, et al. 2012. «Effect of Enzyme Therapy and Prognostic Factors in 69 Adults with Pompe Disease: An Open-Label Single-Center Study». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7 (septiembre): 73. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-73>.



IX. ANEXO

ANEXO N°1 – Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir alglucosidasa alfa debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:



Diagnóstico/condición de salud	Enfermedad de Pompe de inicio tardío.
Grupo Etario	Grupo etario Mayores de 8 años
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>Paciente con diagnóstico enfermedad de Pompe de inicio tardío confirmado con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinación de la actividad enzimática alfa glucosidasa ácida en leucocitos/fibroblastos de piel, y análisis de la mutación, que se encuentre documentado en la HCL^a que el paciente es sintomático: afectación de la función muscular (i.e. debilidad muscular detectable en el examen físico o alteraciones en biopsia muscular) y/ o respiratoria reducción de la CVF^b mayor a 10%) y/o dificultad para realizar actividades de la vida diaria.
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niveles de CPK^c 2. Niveles de transaminasas (TGO^d y TGP^e) 3. Electromiografía 4. Pruebas de función pulmonar (CVF) 5. Test de la caminata de 6 minutos 6. Polisomnografía 7. Evaluación cardiológica 8. Evaluación auditiva (audiometría).
Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prueba de caminata de 6 minutos (cada 6 meses) 2. TGO-TGP-Albúmina —LDH^f (anual) - CPK-CK-MB^g (anual) 3. SF-36 Health survey (> de 18 años) 4. Pruebas de función pulmonar: CVF/VEF1^h (anual) 5. Estudio del sueño (anual) 6. Ecocardiograma y electrocardiograma (anual) 7. Reacciones adversas.



<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<p>Luego de 2 años de seguimiento sin evidenciar mejoría o estabilización, con respecto a la medida basal, de síntomas relacionados a la función muscular o respiratoria (medidos objetivamente a través de la distancia caminada y de la CVF),</p> <ul style="list-style-type: none">o Que ha criterio del médico tratante el paciente tenga una esperanza de vida estimada corta o pobre/bajo adherencia al tratamientoo Reacciones adversas relacionadas a la infusión del medicamento que comprometen la seguridad del paciente.
--	---

a. HCL: historia clínica, b. CVF: capacidad vital forzada, c. CPK: creatina-fosfocinasa d. TGO: aspartato aminotransferasa, e. TGP: alanina aminotransferasa, f. LDH: lactato deshidrogenasa, g. CK-MB: isoenzima MB de la creatina quinasa, h. VEF1: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

*Médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de genética.