



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.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALGLUCOSIDASA ALFA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO EN LA INFANCIA



**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

Setiembre, 2019



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. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los medicamentos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 040-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Alglucosidasa alfa
AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CRIM	Material inmunológico con reactividad cruzada
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EP	Enfermedad de Pompe
EPI	Enfermedad de Pompe infantil
ERI	Eventos relacionados con la infusión
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(United States) Food and Drug Administration
GAA	Alfa glucosidasa ácida
GPC	Guías de Práctica Clínica
HAS	Haute Autorité de Santé
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IC 95 %	Intervalo de confianza al 95 %
MVI	Masa del ventrículo izquierdo
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
TRE	Terapia de reemplazo enzimático



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALGLUCOSIDASA ALFA.....	11
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	15
ii. REVISIONES SISTEMATICAS.....	18
V. DISCUSIÓN.....	26
VI. CONCLUSIONES.....	28
VII. RECOMENDACIONES.....	30
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
IX. ANEXO.....	33
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	35



I. RESUMEN EJECUTIVO



- La enfermedad de Pompe (EP) o glucogenosis tipo II es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida (GAA), y que resulta en la acumulación del glucógeno en los lisosomas de múltiples tejidos, incluyendo el músculo liso, esquelético, cardiaco, y tejido nervioso. La EP de inicio infantil (EPI) (incluye dos tipos: una clásica y otra atípica). Ambas formas son severas y solo se diferencian en el inicio de los síntomas, en la forma clásica el niño afectado tiene síntomas antes de los 2 meses de vida, requiere ventilación asistida a los 5 meses y muere antes del año; y en la forma atípica, los niños afectados tienen un inicio de síntomas más tardíamente, durante los primeros años de vida, aunque la progresión de la enfermedad es la misma.
- La alglucosidasa alfa (AA) es una forma recombinante de la enzima GAA, requerida para la división del glucógeno. La AA se une a los receptores de manosa 6-fosfato en la superficie de las células, es internalizada y transportada a los lisosomas donde es activada para aumentar la división del glucógeno. Esta terapia de reemplazo enzimático (TRE) fue autorizada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en el 2010 para el tratamiento de la EP.
- La AA se encuentra disponible en la institución para su uso en la enfermedad de Pompe de inicio tardío (adultos). El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil de toxicidad de AA en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio infantil.
- Los datos de la eficacia clínica del tratamiento con AA en la EP se basan principalmente en un estudio no comparativo cuyos resultados se han puesto en perspectiva con una cohorte histórica. Por ello, la evidencia es de bajo nivel y baja calidad metodológica. No se identificó ningún estudio que haya comparado el uso de AA con placebo u otra intervención en población pediátrica. El único ensayo realizado en población pediátrica, cuyos resultados fueron publicados por Kishnani et al., 2007 tuvo como objetivo comparar dos dosis diferentes (20 mg/kg y 40 mg/kg cada dos semanas) de AA en 18 niños con EP forma clásica y con cardiomiopatía. Los autores consideraron que no era ético incluir un grupo placebo, por tal motivo decidieron hacer una comparación con un grupo histórico. Tras un año de tratamiento, 15 de 18 pacientes alcanzaron la edad de 18 meses, a diferencia de una cohorte histórica con la que se comparó en la que solo uno de 61 pacientes sobrevivió hasta la edad de 18 meses.



- Asimismo, los resultados de este ensayo revelaron que el tratamiento con AA (ambas dosis) mejoraron marcadamente la miocardiopatía y extendieron la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de ventilación, aunque con evidencia de baja calidad. La mayoría de los pacientes lograron disminuir progresivamente la masa ventricular izquierda, no obstante, los valores estaban por encima de los valores normales máximos. Asimismo, durante el periodo de 52 semanas, ningún paciente tuvo hallazgos de insuficiencia cardiaca. Por último, también se observó que siete de 18 pacientes podían caminar independientemente, cuatro se podían sentar, mientras que los siete restantes tenían limitaciones motoras.



- Los resultados de la fase de extensión del ensayo mostraron que luego de una duración promedio de 2.3 años, la tasa de SG fue del 94.4% (IC 95%: 83.9 - 100) a los 2 años y 72% a los 36 meses de edad (IC 95% 47.9-96.0%). En comparación, en una cohorte histórica en pacientes con EPI con características comparables, donde solo 1 de 61 pacientes estudiados estaba vivo a los 36 meses de edad (1.9%). Estos valores resultan incluso considerablemente mayores cuando se comparan con toda la cohorte histórica disponible (n=168) y de gravedad variada, con una tasa estimada de la SG de 9% a los 24 meses.



- Dicha evidencia sugiere que el tratamiento con AA prolonga la vida del paciente, así como también la sobrevida libre de ventilación. Asimismo, se produciría una detención de la miocardiomiopatía y una mejora limitada del desarrollo motor. Pero no hay datos que documenten el impacto de AA en la evolución de la discapacidad a largo plazo relacionada con el deterioro neurológico. Tampoco hay datos que documenten la calidad de vida de estos pacientes la que, en gran medida, esta disminuida.

- Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión (ERI). Estas reacciones incluyen a la anafilaxis, urticaria, diarrea, vómitos, disnea, prurito, rash/eritema, dolor faríngeo dolor de cuello, hipoacusia, flush y malestar torácico. En el periodo de un año, se observó una mayor incidencia de ERI con la mayor dosis. Cinco pacientes sufrieron 41 ERI en el grupo de 20 mg/kg y seis pacientes un total 123 ERI en el grupo de 40 mg/kg. Los autores manifestaron que la mayoría fueron de intensidad leve o moderada y se manejaron con enlentecimiento o interrupción de la infusión.

- A pesar de tener una respuesta parcial a corto plazo y sin cambios en otros desenlaces relacionados con el deterioro clínico y neurológico que impactan la calidad de vida, se considera que el uso de la AA ofrece un potencial beneficio importante en la SG del paciente con EPI a corto plazo, pero no se tienen datos de que prevendría una mortalidad significativa y, en el mejor de los casos, permite una sobrevida prolongada en condiciones motoras y respiratorias limitadas en pacientes que no tienen alguna opción de tratamiento disponible en la actualidad.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALGLUCOSIDASA ALFA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE
POMPE DE INICIO EN LA INFANCIA

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, aprueba el uso de AA en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N.º 1. 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 informe expone la evaluación del uso de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio temprano (forma infantil). Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Miriam Edith Alarcón Guzmán, médico neuropediatra del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, quien a través del comité farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de alglucosidasa alfa según la siguiente pregunta PICO inicial:

PICO inicial formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Lactantes y preescolares con enfermedad de Pompe de forma infantil
I	AA (alglucosidasa alfa) a 20 mg/kg de peso cada 15 días por vía endovenosa
C	No existe alternativa
O	Detener el curso de la enfermedad. La enfermedad de Pompe forma infantil es la forma más grave, tiene un pronóstico fatal a corto plazo si no se diagnostica precozmente ni se inicia un tratamiento enzimático sustitutivo lo antes posible, causa una cardiopatía progresiva y a menudo mortal. El tratamiento de remplazo enzimático preserva la musculatura estriada del aparato respiratorio y locomotor y evita la minusvalía. Mejorar la calidad de vida

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

PICO validada con especialista

P	Pacientes pediátricos con glucogenosis tipo 2 (enfermedad de Pompe) de inicio temprano (forma infantil)
I	Alglucosidasa alfa
C	Terapia de soporte Placebo
O	Sobrevida global Fuerza muscular Función respiratoria Miocardiopatía Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida (GAA), y que resulta en la acumulación del glucógeno en los lisosomas de múltiples tejidos, incluyendo el músculo liso, esquelético, cardíaco, y tejido nervioso (Hirschhorn 2001).

La enfermedad se puede manifestar a cualquier edad, por ello el cuadro clínico dependerá de si los síntomas clínicos se desarrollan antes del primer año de vida (forma infantil) o después (forma tardía) (Kishnani 2006a). La enfermedad de Pompe de inicio infantil (EPI) se puede dividir en dos formas: clásica y no clásica. La diferencia entre ellas se basa en la presencia o ausencia de la cardiomiopatía como principal afectación de la enfermedad (Slonim 2000). La EPI se caracteriza por debilidad muscular progresiva del músculo cardíaco, respiratorio y esquelético, provocando muerte temprana por insuficiencia cardiorrespiratoria.

La historia natural de la EPI incluye el inicio de los síntomas a la edad promedio de 1.6 meses, con dependencia de un ventilador mecánico a los 4.7 meses de vida y muerte a los 6 - 7.7 meses (Kishnani 2006a; Van den Hout 2003). Los niños con la forma clásica de enfermedad raramente sobreviven más allá del primer año de vida.

En el 2010 la FDA aprobó el uso del reemplazo enzimático (TRE) en humanos (Chien 2013) con alglucosidasa alfa (AA) en niños con EPI, su aprobación se basó en el único ensayo clínico aleatorizado (ECA) que existe para esta población (Kishnani 2007). El objetivo del uso de GAA es reemplazar la ausencia de la enzima y prevenir las manifestaciones de la enfermedad. Los resultados de varios estudios en animales mostraron que su uso en la fase temprana, antes del desarrollo extendido tisular,



tendrían ganancias en la SG y calidad de vida (Amalfitano 2001; Kishnani 2006b; Kishnani 2009; Klinge 2005).

A pesar de que el régimen aprobado es de 20 mg/kg cada 2 semanas aún existen controversias sobre cuál es la dosis ideal. Se han usado diferentes dosis de AA (10 mg/kg/semana a 40 mg/kg/semana). No obstante, el estudio por el que se aprobó su uso no observó ventajas entre dos dosis diferentes (20 y 40 mg/kg cada 2 semanas) de AA en niños con EPI (Kishnani 2007). Otro estudio concluyó que el tratamiento con AA a dosis de 40 mg/kg cada semana era bien tolerado y condujo a mejoras en la sobrevida libre de ventilador mecánico, así como en desenlaces clínicos en la función motora en niños con la forma clásica de EPI, cuando se comparó con la dosis de 20 mg/kg cada dos semanas (Van Gelder 2015).

Un factor que se debe tener en cuenta es el estatus del material inmunológico con reactividad cruzada (CRIM, por sus siglas en inglés *Cross-reactive immunological material*), por su influencia en la producción de anticuerpos específicos contra la AA, y la disminución de la efectividad de AA (Banugaria 2011). Se denomina CRIM a la proteína de la GAA que se produce endógenamente en los niños con enfermedad de Pompe. Los niños con una pequeña cantidad natural de la enzima GAA son denominados CRIM positivos y los niños que no producen la enzima como CRIM-negativo. Esta determinación se realiza con el análisis de Western Blot (Klinge 2005).

Un estudio retrospectivo a largo plazo reveló que el estatus de CRIM-negativo estaba asociado con resultados clínicos más pobres y reducción de la SG en niños con EPI tratados con AA (Nicolino 2009). Esto se debió a que los niños que son CRIM-negativo producen niveles más altos de anticuerpos anti-AA. Los niños que son CRIM-positivos también producen anti-AA pero tienden a eliminarse (Kishnani 2007). Aunque también existen otros científicos que señalan que independientemente del estatus de CRIM, es el título de anticuerpos anti-AA un factor importante en la determinación de la efectividad de AA (Van Carin 2015). Este es un aspecto que no está esclarecido aun y que sugiere que no todos los pacientes se beneficiarían por igual con el TRE.

Recientemente, la institución EsSalud aprobó el uso de AA en pacientes con EP de inicio tardío en pacientes adultos, en base a los resultados provenientes de un ensayo aleatorizado que mostraron que, en comparación a placebo, AA mejoró la capacidad funcional motora y respiratoria, hasta un periodo aproximado de 2 años, para luego permanecer estable. El AA no está disponible para la población pediátrica que padece de esta enfermedad. Por ello, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto al beneficio clínico y efectos de daño del uso de AA en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio infantil.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALGLUCOSIDASA ALFA

La alglucosidasa alfa (AA) es una forma recombinante de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA), el cual es requerido para la división del glucógeno. La AA se produce por tecnología de ADN recombinante en una línea celular de ovarios de hámster. La AA se une a los receptores de manosa 6-fosfato en la superficie de las células, es internalizada y transportada a los lisosomas donde es activada para aumentar la división del glucógeno (FDA 2010).

En el 2010, la FDA aprobó el uso de AA en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe (deficiencia de GAA). La dosis recomendada es 20 mg/kg administrada por infusión endovenosa cada 2 semanas (FDA 2010).

El uso de AA está asociado con riesgo de anafilaxis, hipersensibilidad, reacciones mediadas por inmunidad, así como riesgo de falla cardiorrespiratoria. Los pacientes con EPI con compromiso adicional de la función cardíaca o respiratoria pueden estar en riesgo de una exacerbación aguda severa de su compromiso cardíaco o respiratorio debido a sobrecarga de fluidos y por ello requieren de monitoreo adicional.

La forma de presentación es en viales individuales de 50 mg, en forma de polvo liofilizado listo para su reconstitución. El precio de una ampolla de 50 mg de AA según el Sistema, Aplicaciones y Procesos de EsSalud (SAP) es de S/ 2,677.31.

Considerando las dosis recomendadas, para un peso aproximado entre 5 y 15 kg se requerirían entre 52 y 104 viales de AA, respectivamente, para el tratamiento de un paciente. Considerando el precio descrito, el costo del tratamiento anual ascendería a S/ 139,220.12 y S/ 278,440.24, para el tratamiento de un niño de 5 y 10 kg, respectivamente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio temprano (forma infantil). Esta búsqueda se realizó utilizando los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (PubMed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales 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). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

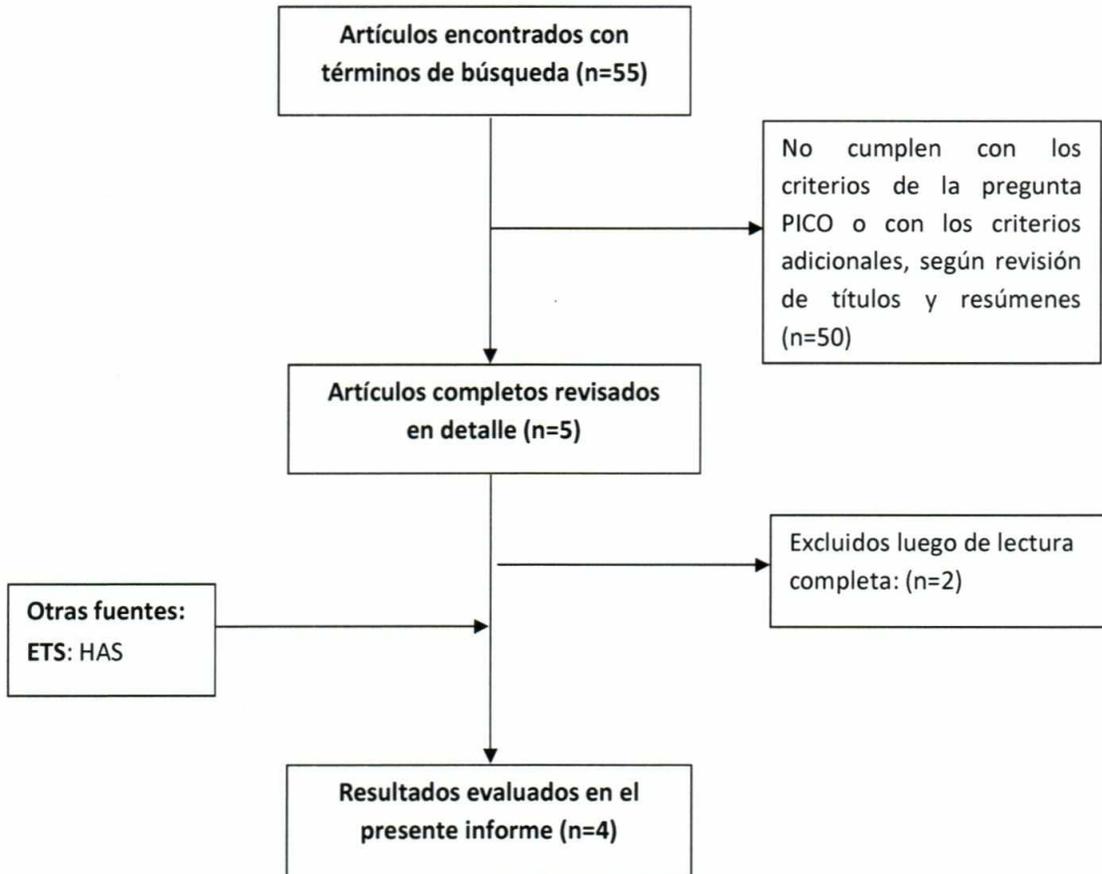
Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

Alglucosidasa alfa: Enzyme Replacement Therapy, alglucosidase alfa, Myozyme, GAA

Enfermedad de Pompe: glycogen storage disease type II, Pompe disease, acid maltase deficiency, GAA Deficiency, glycogen storage disease type II

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de alglucosidasa alfa en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio temprano (forma infantil).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – alpha alglucosidase. Commission de la Transparence. Avis 22 mars 2017.

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Chen et al., 2017 - Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease.

Estudios primarios

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Kishnani 2007 - Recombinant human acid alfa-glucosidase Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease.
- Kishnani 2009 - Early Treatment with Alglucosidase Alfa Prolongs Long-Term Survival of Infants with Pompe Disease.

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- van Gelder 2016 - Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study.

Este no ha sido incluido por tratarse de un estudio de menor calidad. Se trata de una serie de ocho casos.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Haute Autorité de Santé (HAS) – alpha alglucosidase. Commission de la Transparence. Avis 22 mars 2017

La Comisión de la HAS opinó a favor de incluir a AA en la lista de medicamentos para su uso en los pacientes con un diagnóstico confirmado de EPI. Los evaluadores de esta ETA consideraron que AA proporciona un beneficio clínico de magnitud moderada (ASMR III¹) en la estrategia terapéutica de las formas infantiles de la enfermedad de Pompe.

Este beneficio clínico estimado fue el resultado de considerar las características de la enfermedad, la ausencia de una alternativa terapéutica y los efectos clínicos observados con el uso de AA. Las formas infantiles de la enfermedad de Pompe son graves y tienen baja prevalencia. La comisión evaluadora de la HAS señala que se necesitan terapias que demuestren su eficacia en la progresión de la discapacidad, la calidad de vida y la sobrevida global. El uso de AA mostró tener una respuesta muy parcial, con un efecto de corto plazo para la necesidad médica identificada. No había datos sobre su impacto en el deterioro y la calidad de vida relacionada con la discapacidad neurológica lo cual afectaría potencialmente de manera negativa la organización de la atención del paciente. Por todo ello, los evaluadores de la HAS consideraron que muy probablemente AA no tenga un impacto en la salud pública en las formas infantiles de la enfermedad de Pompe.

La evidencia respecto a la eficacia y perfil de toxicidad de AA provino de tres estudios. El único ECA que comparó dos dosis de AA en pacientes con una forma infantil clásica menor de seis meses (Kishnani 2007) y su fase de extensión (Kishnani 2009); un estudio de un solo brazo en pacientes con una forma infantil clásica o atípica de la enfermedad de Pompe con edades comprendidas entre 6 meses y 3.5 años (Nicolino 2009) y un análisis retrospectivo *post-hoc* basado en datos de los estudios Kishnani 2009 y Nicolino 2009, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de los anticuerpos IgG anti-AA en la respuesta clínica (Banugaria 2011).

El ECA publicado por Kishnani 2007 incluyó a 18 pacientes ≤ 6 meses y sin asistencia ventilatoria, quienes fueron aleatorizados a recibir AA 20 mg/kg o 40 mg/kg cada dos semanas durante 52 semanas. Los resultados de este estudio se compararon con los datos históricos de un subgrupo de una cohorte de pacientes no tratados (Kishnani 2006), con características comparables a la del ECA.

Después de 52 semanas de tratamiento todos los pacientes tratados con AA estaban vivos y 15 de los 18 incluidos estaban sin asistencia respiratoria, mientras que el

¹ *Amélioration du Service Médical Rendu*, evaluación que utiliza la HAS para determinar la mejoría que produce un nuevo medicamento.

subgrupo histórico elegido, solo uno de los pacientes estaba vivo a los 18 meses de edad. En los 12 pacientes evaluables de los 18 incluidos, hubo una disminución promedio de 57.6% en la masa del ventrículo izquierdo (MVI) desde el inicio.

Trece pacientes de los 18 incluidos tuvieron una mejoría en sus funciones motoras en comparación con los valores iniciales medidos por las puntuaciones de rendimiento motor equivalentes AIMS (Alberta Infant Motor Scale). Se observó mejora o mantenimiento del crecimiento en relación con los valores iniciales después de las 26 semanas de tratamiento con AA en 13 de 18 pacientes en relación al peso y en 17 de 18 pacientes en relación a la talla. Los resultados de eficacia no fueron diferentes entre los 2 grupos de dosificación (20 mg o 40 mg/kg una vez cada 2 semanas). Solo la dosis de 20 mg/kg una vez cada 2 semanas se ha mantenido en la autorización de comercialización.

De los 18 pacientes incluidos y tratados en el estudio Kishnani 2007, 16 continuaron con el tratamiento con AA como parte de la fase de extensión (Kishnani 2009), un paciente falleció y uno no se incluyó en la fase de extensión. Después de un seguimiento promedio de 119 semanas (2.3 años) y una duración máxima del tratamiento de 150 semanas (75 dosis), nueve de los 18 pacientes incluidos inicialmente en el estudio estaban vivos y sin soporte respiratorio invasivo. Según los datos de este estudio, la tasa de supervivencia sin asistencia respiratoria fue del 83.3%; (IC 95%: 66.1 – 100) a los 18 meses y 49.4% (IC 95%: 26.0 - 72.8) a los 36 meses. Estos valores resultaron ser superiores comparados con los de una cohorte histórica, en el que solo uno de los 61 pacientes estaba vivo a la edad de 18 y 36 meses. Por otro lado, en los ocho pacientes cuyos datos estaban disponibles, hubo una disminución promedio del 40.5% en la MVI, respecto al inicio, después de 104 semanas de tratamiento.

El estudio de un solo brazo publicado por Nicolino (2009) incluyó a 21 pacientes con una forma infantil clásica o atípica de la enfermedad de Pompe de 6 meses a 3.5 años al inicio del estudio, quienes recibieron 20 mg/kg de AA cada dos semanas durante 52 semanas.

Posteriormente, en un estudio abierto de un solo brazo que incluyó a 21 pacientes, se mostró también que la administración de AA a dosis entre 20 mg/kg a 40 mg/kg hasta por 168 semanas, prolongó la supervivencia global, en comparación a una cohorte histórica. El tratamiento con AA redujo el riesgo de muerte en 79%, comparado con el no tratamiento, según este estudio (Nicolino 2009). Después de 52 semanas de tratamiento, 16 de 21 pacientes, estaban vivos y después de 104 semanas de tratamiento 14 de 21 pacientes estaban vivos (pacientes de 34.7 a 80.3 meses de vida). Comparado con una cohorte histórica, cinco de los 47 pacientes evaluables estaban vivos a la edad de 30 meses (*En esta comparación, lo que se observa de manera general y según estos datos, es que la población tratada sobrevivía más allá de los 30 meses, en comparación con una proporción más pequeña del grupo no tratado histórico: 14/21 (66%) versus 5/47(10.6%).*)

De los 16 pacientes sin soporte respiratorio invasivo al inicio del estudio, siete permanecieron sin requerimiento después de 104 semanas de tratamiento y entre los



14 pacientes sin ninguna asistencia en la ventilación al inicio del estudio, siete permanecieron sin requerirlo después de 104 semanas de tratamiento. Desde el inicio de estudio hasta el reporte del mismo, 17 de los 21 pacientes tuvieron una disminución de al menos 1 puntaje Z o una normalización de su MVI.



El estudio publicado por Banugaria et al., tuvo como objetivo evaluar el impacto de los anticuerpos IgG anti-alglucosidasa en la respuesta clínica de pacientes con enfermedad infantil y tratada con AA. Dos estudios previos clasificaron a 34 niños en tres subgrupos de pacientes: 1) pacientes CRIM negativo que corresponden a pacientes que no tienen enzima alfa glucosidasa y, por lo tanto, es probable que tengan una producción de IgG anti-alglucosidasa (n=11); 2) pacientes CRIM positivo con títulos de IgG altos y persistentes (n=9) y 3) pacientes CRIM positivos con títulos bajos de IgG (n=14). El análisis sugirió que los pacientes CRIM positivos y con bajos índices de IgG anti-alglucosidasa tienen mayor sobrevida global y una mayor tasa de sobrevida sin ventilación invasiva, en comparación con los pacientes CRIM positivo y títulos elevados de IgG y CRIM negativo.



Los revisores de la HAS resaltaron que tan pronto se confirme el diagnóstico, el tratamiento debe ser discutido y validado por un médico de un centro de referencia o especializado en el tratamiento de esta enfermedad. En caso de retraso en el diagnóstico asociado a un estado neuromuscular ya deteriorado, la abstención terapéutica debe considerarse de acuerdo con la familia. Se requiere que el paciente sea hospitalizado cada 15 días para la administración de AA. Además, el nivel de atención domiciliar es muy alto en estos niños con mayor esperanza de vida, pero en condiciones de mayor dependencia y mayor discapacidad por lo que este aspecto muy probablemente impacte de manera negativa en la organización del cuidado. El rol de la inmunosupresión preventiva en pacientes con CRIM negativo no se ha establecido claramente, pero puede ser considerada antes de empezar el tratamiento.



La enfermedad de Pompe es un trastorno hereditario del metabolismo que afecta principalmente a los músculos. Las formas infantiles son las menos frecuentes, pero las formas más graves de la enfermedad. Su rápida evolución es potencialmente mortal a corto plazo para los niños. Los evaluadores de la HAS consideraron que la relación eficacia/efectos adversos de AA es importante a corto plazo, pero no puede establecerse a medio y largo plazo debido a la falta de datos que demuestren su impacto en los trastornos neurológicos debidos a la enfermedad.

Análisis crítico

En esta ETS, los evaluadores estimaron que existía un beneficio clínico con el uso de AA, luego de ponderar diferentes factores. Así, se tomó en cuenta que la enfermedad de Pompe infantil tiene un curso clínico grave y mortal. El potencial beneficio que tendría AA en alargar la vida, aunque en el corto plazo, comparado con no tratar; y la ausencia de opciones terapéuticas disponibles. Aunque se resaltó que se espera que el impacto del uso de AA sea menor debido a la evidencia de baja calidad sin datos de efectos en la calidad de vida o daño neurológico.

ii. REVISIONES SISTEMATICAS

Chen et al 2017- Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease

El objetivo de esta RS Cochrane fue evaluar la efectividad, seguridad y las dosis apropiadas de la terapia de reemplazo enzimático para tratar la enfermedad de Pompe de inicio en la infancia. Se incluyeron a ensayos controlados aleatorizados o cuasi-aleatorizados en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (ambas formas, clásica y no clásica) y tratados con TRE con o sin otro cuidado medio (p. ej. inducción de la tolerancia inmune, medicación sintomática). El tratamiento de control incluía: dosis diferentes de TRE, otra intervención, ningún tratamiento o placebo.

Los desenlaces primarios fueron:

1. Función cardíaca (medida como puntaje z de masa ventricular izquierda (MVI-Z) y el acortamiento de la fracción de eyección).
2. Tiempo hasta recibir ventilación asistida.
3. Sobrevida.

Los desenlaces secundarios:

1. Desarrollo motor (medido por medio de una herramienta de puntuación reconocida como la escala motora infantil de Alberta, medida de la función motora gruesa, etc.).
2. La calidad de vida de los padres.
3. Eventos adversos relacionados con la infusión (ERI) definidos como los eventos que ocurren durante o inmediatamente después de la infusión de AA, incluyendo flush, náusea, vómitos).
4. Otros eventos adversos, definidos como aquellos que ocurren después del inicio del tratamiento con AA aparte de los ERI, y que incluyen el desarrollo de anticuerpos anti-AA.

En esta RS se incluyó un ECA en la síntesis cualitativa. Este estudio publicado por Kishnani et al (2007) incluyó a 18 pacientes con EPI que usaron dos dosis diferentes de AA. El ensayo también hizo comparaciones con un grupo histórico pero que no fue relevante para los revisores Cochrane.

El estudio de Kishnani fue multicéntrico y abierto, que comparó dos dosis diferentes. (Kishnani 2007). Se incluyeron a 18 pacientes diagnosticados a los seis meses de vida o menos, con deficiencia severa de GAA y cardiomiopatía. La fase inicial del estudio incluyó a los 18 pacientes y duró 52 semanas. Tras este periodo, dos pacientes fallecieron y los 16 sobrevivientes pasaron a la fase de extensión. La mediana de la duración de tratamiento fue de 2.3 años.

Los revisores Cochrane solo extrajeron la información prospectiva de las 52 semanas (y no los datos del grupo histórico del control) respecto a los cambios desde la línea



basal hasta después de las 52 semanas. El ensayo fue auspiciado por el fabricante (Genzyme Corporation).



Evaluación del riesgo de sesgo

Asignación, el ensayo no describió la secuencia de asignación aleatoria, ni el método para ocultar la asignación, por lo que los revisores clasificaron esta dimensión con riesgo de sesgo incierto (Kishnani 2007).

No se cegaron a los clínicos ni a los pacientes, por lo que se juzgó con alto riesgo de sesgo de performance. Sin embargo, se cegaron a los evaluadores de los desenlaces, al cardiólogo pediátrico y al patólogo, por lo que el riesgo de sesgo era bajo. La pérdida de información fue menor del 20%, por lo que se consideró que el riesgo de sesgo de atrición era bajo y bajo riesgo de sesgo de reporte selectivo.



Desenlaces primarios

Función cardiaca, el estudio no reportó de manera detallada información comparativa entre las dos diferentes dosis de AA. Los resultados del ensayo inicial describen que la función cardiaca fue similar entre ambos grupos y que el tratamiento a largo plazo con AA (ambos grupos de dosis diferentes) mejora la cardiomiopatía (evidencia de baja calidad).

Tiempo hasta ventilación, el estudio no reportó información acerca del tiempo hasta la ventilación entre ambos grupos de dosis diferentes de AA. Los resultados del ensayo inicial describieron que la proporción de niños que no eran dependientes de ventilación invasiva era similar entre ambos grupos (evidencia de baja calidad).



Sobrevida global, el estudio no reportó información acerca de la sobrevida entre ambos grupos de dosis diferentes de AA. El estudio original describió: “quince de los 18 pacientes tratados alcanzaron la edad de 18 meses al final del estudio; tres pacientes fueron censurados del análisis porque no habían alcanzado la edad de 18 meses al final del estudio, aunque ellos estaban vivos en ese momento (a las edades de 15.9 meses, 17.9 meses y 14.4 meses)”. Un paciente murió después de recibir AA por 61 semanas, pero antes de que la extensión del estudio empezara.

En el periodo de extensión, cuatro pacientes murieron antes del final del estudio. Los resultados revelaron que el tratamiento a largo plazo con AA (ambas dosis) extendió marcadamente la sobrevida global y la sobrevida libre de ventilación (baja calidad de la evidencia).

Es importante anotar que, como fue detallado en el estudio, que los autores contrastaron los resultados con el control histórico, en el cual solo uno de los 61 de los pacientes sobrevivió hasta la edad de 18 meses (1.9%; IC 95%: 0% a 5.5%).



Desenlaces secundarios

Desarrollo motor, el estudio no reportó datos respecto al desarrollo motor entre ambos grupos con dosis diferentes. Los resultados del ensayo inicial describieron que el desarrollo motor fue similar entre ambos grupos. Se reportó que 13 de 18 pacientes tratados adquirieron habilidades motoras y funcionales evaluadas por el AIMS (Alberta Infant Motor Scale) y el Pompe PEDI (Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory) tests” (baja calidad de evidencia).

Calidad de vida de los padres, el estudio no reportó este desenlace.

Eventos relacionados con la infusión (ERI), en la fase inicial, cinco pacientes del grupo de 20 mg/kg cada dos semanas experimentó un total de 41 ERIs y seis pacientes en el grupo de 40 mg/kg cada dos semanas experimentó un total de 123 ERI. Todos los ERI fueron leves o moderados en intensidad. Ninguno fue severo. Estos eventos se controlaron enlenteciendo o interrumpiendo las infusiones. En el estudio de extensión, cinco pacientes en el grupo con la dosis de 20 mg/kg cada dos semanas experimentó un total de 47 ERI y seis pacientes en el grupo de 40 mg/kg cada dos semanas experimentaron un total de 177 ERI. En relación al número de pacientes que sufrieron uno o más eventos. El estudio no mostró diferencias significativas entre los dos grupos, RR 0.83 (IC 95%: 0.40 - 1.76) (evidencia de baja calidad).



Otros eventos adversos

No hubo información respecto a otros EA



Los resultados del estudio reportaron que las respuestas clínicas incluyendo la función cardíaca y el desarrollo motor, así como la proporción de niños que estaban libres de ventilación asistida, fue similar en ambos grupos de dosis diferentes (20mg/kg y 40mg/kg, cada dos semanas) -baja calidad de evidencia-.

En relación a la sobrevida, es importante mencionar que los autores del estudio manifestaron lo siguiente: “*es sorprendente si se contrastan estos resultados con los del grupo histórico de control, en el cual solamente sobrevivió solo uno de 61 pacientes hasta la edad de 18 meses (1.9%, IC 95% 0%-5.5%)*”. Mientras no hubo diferencia entre las dosis usadas (20 y 40), el número de pacientes que experimentó un ERI fue mayor en el grupo de mayor dosis comparado al grupo de menor dosis, tanto a las 52 semanas como al final del estudio de extensión. Pero los ERI fueron leves o moderados y pudieron ser controlados disminuyendo la infusión o interrumpiéndola.

Debido al número bajo de pacientes, los revisores consideraron que era imposible extraer conclusiones respecto a la efectividad del tratamiento entre los niños CRIM-positivo y CRIM-negativo (solamente 3 de 18 niños en el estudio eran CRIM negativo).

Aplicabilidad y exhaustividad de la evidencia

El objetivo de esta RS fue evaluar la efectividad y seguridad de la TRE para tratar la EPI. Los revisores no encontraron ningún ensayo controlado y aleatorizado que haya comparado la TRE con placebo, lo cual es una situación frecuente en las enfermedades raras. Las dosis de la TRE variaron y muchos desenlaces clínicos importantes se presentaron solo de manera narrativa por los autores del estudio.

Calidad de la evidencia, fue baja en el único estudio evaluado. No hubo resultados numéricos por grupo comparado, los métodos de generación de secuencia aleatoria y su ocultamiento fueron inciertos, así como no hubo cegamiento. Adicionalmente, el tamaño muestral fue pequeño lo cual resulta en amplios intervalos de confianza.

Esta fue la única RS del TRE para la EPI. Los estudios previos hicieron un resumen simple de la evidencia en base a pocos estudios o reporte de casos. En esta RS no había información detallada disponible entre los dos grupos de dosis en relación a la función cardíaca, tiempo hasta ventilación, sobrevida global y desarrollo motor. Sin embargo, cuando se comparó con un control histórico de 61 niños, los resultados del estudio inicial mostraron que la TRE redujo el riesgo de muerte en 99%, redujo el riesgo de muerte o de ventilación invasiva en el 92% y redujo el riesgo de muerte o cualquier tipo de ventilación en 88% en 52 semanas.

El tratamiento con AA redujo el riesgo de muerte por 95%, redujo el riesgo de muerte o ventilación invasiva por 91% y redujo el riesgo de muerte o cualquier tipo de ventilación por 87% en tres años (resultados de esta comparación con un grupo histórico no fueron incluidos en la sección de resultados de esta RS Cochrane).

En un estudio posterior, abierto, la infusión bisemanal de AA de 20 mg/kg a 40 mg/kg por hasta 168 semanas también prolongó la sobrevida y la sobrevida libre de ventilación (reducción del riesgo de muerte por 79% y el riesgo de ventilación invasiva por 58%, $P < 0.05$, respectivamente), comparado con una cohorte de referencia no tratada (Nicolino 2009). Con los resultados prometedores en la sobrevida de estudios no aleatorizados, la acumulación de glicógeno en el SNC se convierte en una preocupación.

En un estudio que incluyó a cinco niños con EPI (la muestra más grande del tipo de reporte de casos), los resultados revelaron que la mejora en la mielinización del cerebro puede ser vista en los cinco casos que sobrevivieron con el tratamiento con TRE. Sin embargo, es incierto aun si la TRE tiene un efecto terapéutico directo en el cerebro (Chien 2006).

En los últimos años se ha reconocido que el estado de CRIM influye en la efectividad del tratamiento debido al desarrollo de anticuerpos anti-AA. Este reconocimiento ha conducido al uso de terapia de inmunomodulación antes de iniciar la TRE en niños con estado CRIM-negativo (Berrier 2015; Kazi 2016).





Esta RS solo incluyó un ECA, con muy pocos pacientes para evaluar los efectos según el estado de CRIM. Los revisores aconsejan que los estudios futuros se enfoquen en desarrollar mejor el entendimiento del estado CRIM y la formación de anticuerpos en respuesta al TRE incluyendo a AA.

Esta RS resalta la necesidad de continuar con la investigación del uso de la TRE en la EPI. Asimismo, consideran que no es ético proceder con un nuevo ECA que incluya un grupo placebo y ellos sugieren un ECA que compare regímenes diferentes. Asimismo, establece que se deben estandarizar las mediciones y el reporte completo de los desenlaces clínicos importantes como la función cardíaca, el tiempo hasta la ventilación, la sobrevida, el desarrollo motor, los eventos adversos (incluyendo el desarrollo de anticuerpos).



Critica a la RS

En esta RS, el objetivo incluyó la evaluación de las dosis apropiadas de AA, aparte de la eficacia relativa con otra intervención. Pero la búsqueda solo identificó el único ECA que comparó dos dosis diferentes de AA y ninguno que lo haya comparado con otra intervención. Se trató de un pequeño estudio que brindó información no robusta de que ambas dosis, 20 mg/kg cada dos semanas y 40 mg/kg cada dos semanas, producían similares efectos en la EPI. Los resultados revelaron que el tratamiento con AA (ambas dosis) mejoraron marcadamente la miocardiopatía y extendieron la SG y la sobrevida libre de ventilación, aunque con evidencia de baja calidad.



Kishnani 2007 - Recombinant human acid alfa-glucosidase Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease

Los autores de este estudio consideraron que no era ético incluir a un brazo de placebo por las siguientes razones: 1) la EPI es una enfermedad altamente mortal y 2) los ensayos clínicos previos que usaron varias formas de rhGAA² mejoraron la sobrevida, la función cardíaca, respiratoria, crecimiento y desarrollo de los infantes más afectados. Por ello, usaron un grupo de control histórico de 61 niños de 6 meses o menos y severamente afectados.

La identificación de este grupo histórico meses se hizo aplicando los mismos criterios de inclusión y exclusión de este estudio a un grupo de 168 pacientes con EPI a través de la revisión retrospectiva de historias clínicas.

La eficacia se midió con los siguientes desenlaces: sobrevida, uso de ventilación, masa ventricular izquierda (ecografía), crecimiento (peso y altura), niveles de actividad de GAA muscular, desarrollo motor usando la herramienta AIMS (Alberta Infant Motor Scale), y el nivel de incapacidad usando el índice de la evaluación de la incapacidad

² rhGAA: alfa-glucosidasa recombinante humana.

pediátrica adaptada, desarrollada para la enfermedad de Pompe. De manera adicional se evaluó el desarrollo cognitivo usando la escala del desarrollo infantil (BSID-II)³.

Los datos de la sobrevida y de la ventilación fueron analizados hasta los 18 meses de edad y fueron comparados con la sobrevida del grupo histórico. Los ecocardiogramas los realizaron cardiólogos peditras cegados al paciente y la dosis que AA que recibían. Las evaluaciones de la motricidad y cognitivas no se hicieron de manera cegada. Los otros desenlaces se analizaron midiendo los cambios desde los niveles basales hasta las 52 semanas de tratamiento. El desenlace primario fue la proporción de pacientes vivos y libres de ventilación (utilizando el análisis Kaplan-Meier) a los 18 meses de vida.

La mediana de la edad de los pacientes incluidos fue un mes (0 - 5.5 meses) con inicio de los síntomas a los 1.6 meses. Todos los pacientes tenían evidencia de cardiomiopatía (el promedio del índice de la MVI fue de 193.4 g/m²).

Sobrevida: Quince de los 18 pacientes alcanzaron la edad de los 18 meses. Los otros tres pacientes estaban vivos, pero aún no habían alcanzado los 18 meses de edad (15.9 meses, 17.9 meses, y 14.4 meses).

Ventilación asistida: Diez de 18 pacientes estaban libres de apoyo ventilatorio a la edad de 18 meses (tasa de sobrevida libre de ventilación: 66.7% [IC 95% 44.9%-88.4%]). De los seis pacientes que requirieron ventilación asistida, tres necesitaron una ventilación invasiva (mediante tubo endotraqueal o traqueostomía) a los 9.1, 9.2 y 15 meses.

Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox para comparar el riesgo de un evento de un paciente tratado respecto a uno no tratado (procedente del grupo de control histórico). El riesgo de muerte o ventilación asistida de cualquier tipo (invasiva o no) fue de 88% (HR: 0.12, IC 95% 0.05 – 0.29, p<0.001).

Cardiomiopatía: el promedio de las puntuaciones Z de la masa ventricular izquierda disminuyeron de 7.1 al inicio del estudio a 3.3 tras 52 semanas de tratamiento.

Desarrollo motor: en la semana 52, trece de los 18 pacientes lograron alguna ganancia motora o funcional medida con la herramienta AIMS (Alberta Infant Motor Scale). Siete de los 18 pacientes podían caminar independientemente, tres pacientes lo hacían con ayuda, tres pacientes se podían sentar y cinco no alcanzaron ganancias substanciales respecto al basal.

Análisis crítico

Este es el único ECA sobre AA. Sin embargo, a pesar de que el objetivo fue la comparación entre dos dosis de AA, los autores no brindaron información detallada comparativa en los desenlaces evaluados entre las dosis y solo se limitaron a describir de manera narrativa que ambas dosis eran similares con lo que permanece en duda

³ Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-II): Escala Bayley del desarrollo infantil.

cual es la dosis más efectiva de AA. Por otro lado, se resaltan los efectos de AA, tanto en la sobrevida global, el requerimiento de ventilación asistida y masa ventricular izquierda cuando fue comparada con una cohorte histórica. Con un nivel bajo de calidad, la AA puede mejorar de manera importante desenlaces clínicos relevantes, en comparación a no tratar a los niños con EPI.



Kishnani 2009 - Early Treatment with Alglucosidase Alfa Prolongs Long-Term Survival of Infants with Pompe Disease

La mediana de duración del tratamiento con AA fue de 2.3 años. Cinco de los 18 pacientes murieron durante las dos fases del estudio (aleatorizado y extensión).

Sobrevida global

Se presentan los resultados de manera cualitativa: cinco de 18 pacientes fallecieron durante las dos fases del estudio. Dos pacientes fallecieron casi a los 3 años, dos a los 2.5 años y uno a los 1.5 años.

La sobrevida global a los 2 años en esta cohorte fue 94.4% (17/18) (IC 95%: 83.9 -100) y la sobrevida global a los 3 años fue 72% (IC 95%: 47.9 - 96.0).

En comparación con el grupo histórico de control solo uno de 61 pacientes no tratados sobrevivía hasta los 36 meses (1.9%; IC 95%: 0 - 5.5).

Sobrevida libre de ventilación asistida

En esta cohorte de pacientes, nueve de los 18 pacientes requerían de ventilación invasiva, incluyendo los cinco fallecidos. Tres de ellos requirieron soporte de la ventilación a los 18 meses y seis a los 24 meses o al morir. Al momento del reporte de este estudio, nueve pacientes no requerían de ventilación invasiva (50%).

La tasa de sobrevida libre de ventilación invasiva a los 24 meses fue 66.7% (IC 95%: 44.9 - 88.4) y a los 36 meses 49.4% (IC 95%: 26.0 - 72.8).

Cardiomiopatía

Definida como un valor de la masa ventricular izquierda (MVI) >2 desviaciones estándar de la media normal. Las medianas de las puntuaciones Z de MVI disminuyeron progresivamente (de 7.1 a 3.3) durante las primeras 52 semanas de tratamiento con AA. Durante el periodo de extensión las medianas de las puntuaciones Z de MVI continuaron disminuyendo al final del periodo de extensión, estos valores permanecieron estables ligeramente por encima de los rangos normales máximos (2.0). En el momento de la evaluación de este reporte, siete pacientes tenían MVI puntuación-Z dentro del rango normal y todos excepto uno mostró reducciones en el MVI al menos en una puntuación Z, respecto a los valores basales.



Desarrollo motor

Siete de los 18 pacientes ganaron habilidades motoras y estaban caminando al momento del análisis de este estudio. Cuatro pacientes adicionales se sentaban independientemente y los siete restantes lograron ganancias mínimas o limitadas habilidades motoras gruesas. Todos estos siete pacientes se volvieron dependientes de ventilación invasiva en el momento del reporte de este estudio o cuando murieron.

Reacciones asociadas a la perfusión

Once de los 18 pacientes sufrieron 224 reacciones asociadas a la perfusión (IAR, por sus siglas en inglés *infusion associated reactions*) (12.4 eventos de IAR por paciente), definido como cualquier EA relacionado con el tratamiento que ocurriera durante la infusión o dentro de las 2 horas de la infusión. Todos los IAR fueron catalogados como moderados o leves en intensidad. Los más comunes fueron urticaria (47 eventos), fiebre (27 eventos), y disminución de la saturación de oxígeno (24 eventos). Los IAR se manejaron interrumpiendo la infusión o disminuyendo la velocidad de la infusión. Los pacientes del grupo de 40 mg/kg sufrieron más eventos de IAR, seis pacientes sufrieron 177 eventos (79% de todos los eventos) y en el grupo de 20 mg/kg, cinco pacientes sufrieron 47 eventos (21% de todos los eventos).

Anticuerpos según estatus CRIM

Cuatro pacientes eran CRIM negativos, de los cuales los sueros de tres exhibían actividad de anticuerpos inhibitorios *in vitro*. Debido al número limitado de pacientes CRIM negativo no fue posible analizar su relación con la respuesta inmune y los IAR.

Análisis crítico

En esta pequeña cohorte, se observó que los efectos de AA se prolongaron más allá del primer año del ECA. Comparado con la cohorte histórica, los efectos del uso continuado de AA, permanecen sustancialmente más altos. Luego de tres años, la SG se mantiene alta comparada con la alta tasa de mortalidad de la cohorte histórica, así como la sobrevida libre de ventilación y la cardiomiopatía hipertrófica.

V. DISCUSIÓN

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es una rara miopatía hereditaria autosómica recesiva secundaria a una deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima alfa glucosidasa ácida. La deficiencia de esta enzima resulta en la acumulación de glucógeno en diferentes tejidos, lo que conduce a disfunciones que son esencialmente cardíacas, diafragmáticas o esqueléticas.

Las formas infantiles de la enfermedad se categorizan en forma clásica y atípica, según el inicio de los síntomas ocurra durante los primeros meses o primeros años de vida, respectivamente. Las formas infantiles se caracterizan por la afectación del músculo esquelético y cardíaco. Su evolución es rápida y en ausencia de tratamiento provoca la muerte del niño antes del año de vida en la forma clásica, y en los primeros años de vida, en la forma atípica, por insuficiencia cardíaca y/o respiratoria en la mayoría de los casos.

La alglucosidasa alfa (AA) es una forma recombinante de la enzima alfa glucosidasa ácida y se encuentra aprobada para su uso en la enfermedad de Pompe desde 2006. En la institución, AA está disponible para el tratamiento de enfermedad de Pompe inicio tardío (adultos) pero no está disponible para la población pediátrica. Por ello, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil de toxicidad de AA en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio infantil.

Para la evaluación de la evidencia de la eficacia clínica y perfil de toxicidad de AA en el tratamiento de la EPI se incluyeron una ETS (HAS 2017), una RS (Chen 2017) y un ECA pequeño que comparó dos dosis de AA.

La RS no identificó ningún estudio que haya comparado el uso de AA con placebo u otra intervención. Solo identificaron el estudio publicado por Kishnani et al (2007), en el que se compararon dos dosis diferentes de AA en niños con EPI forma clásica y con cardiomiopatía. Tras un año de tratamiento, 15 de 18 pacientes alcanzaron la edad de 18 meses, a diferencia de una cohorte histórica con la que se comparó, en la que solo un paciente de 61 sobrevivió la edad de 18 meses. El estudio no reportó de manera detallada los resultados de ninguno de los desenlaces entre los dos grupos con las dosis diferentes, excepto que con la dosis superior (40 mg/kg) los pacientes sufrieron mayores eventos relacionados con la infusión. El estudio de Kishnani (2007) no identificó diferencias entre las dosis de 20 mg y 40 mg, excepto que los pacientes sufrieron más ERIs con la dosis mayor.

El ECA se realizó en 18 pacientes con una forma infantil clásica de la enfermedad, sin ventilación asistida y con menos de 6 meses de edad. Después de 52 semanas de tratamiento, 15 pacientes estaban vivos y sin asistencia respiratoria. Según los datos de seguimiento en la fase de extensión, la tasa de supervivencia global fue del 94.4% (IC 95%: 83.9 - 100) a los 2 años y 72% a los 36 meses de edad (IC 95% 47.9-96.0%). En



comparación, en una cohorte histórica en pacientes con características comparables, Solo 1 de 61 pacientes estudiados estaba vivo a los 36 meses de edad (1.9%; IC 95%: 0 - 5.5%).

La tasa de supervivencia libre de cualquier tipo de ventilación era menor al de la SG, pero comparada con la cohorte histórica resultaba siendo substancialmente mayor. La tasa de supervivencia libre de ventilación invasiva a los 24 meses fue 66.7% (IC 95%: 44.9 - 88.4) y a los 36 meses 49.4% (IC 95%: 26.0 - 72.8). Estos valores resultan incluso considerablemente mayores cuando se comparan con toda la cohorte histórica disponible (n=168) y de gravedad variada, con una tasa estimada de la SG de 9% a los 24 meses.



Respecto a otros desenlaces clínicos, la mayoría de los pacientes lograron disminuir progresivamente la masa ventricular izquierda, pero estaban por encima de los valores normales máximos y durante el periodo de 52 semanas ningún paciente tuvo hallazgos de insuficiencia cardíaca. Las ganancias clínicas en el resto de los desenlaces evaluados fueron menores. Así, aproximadamente el 40% de los pacientes (7/18) podían caminar, la quinta parte (4/8) se podía sentar y el 40% restante tenían limitaciones motoras. El reporte del desarrollo cognitivo fue cualitativo y sin uniformidad y no se midió la calidad de vida de los padres.



Actualmente, existe evidencia de baja calidad que sugiere que el tratamiento con AA prolonga la vida del paciente, así como también la supervivencia libre de ventilación. Se sugiere, asimismo, que produce una detención de la miocardiopatía y una mejora limitada del desarrollo motor. Por otro lado, no hay datos que documenten el impacto de AA en la evolución de la discapacidad a largo plazo relacionada con el deterioro neurológico, que ahora está claramente establecido. Tampoco hay datos que documenten la calidad de vida de estos pacientes, en gran medida disminuidos. Como resultado, la AA proporciona una respuesta muy parcial y a corto plazo a la necesidad médica de salud identificada en pacientes con una forma infantil de la enfermedad de Pompe.

A pesar de tener una respuesta parcial a corto plazo y sin cambios en otros desenlaces relacionados con el deterioro clínico y neurológico que impactan la calidad de vida, se considera que el uso de la AA ofrece un potencial beneficio importante en la supervivencia global del paciente con EPI a corto plazo, pero no previene una mortalidad significativa y, en el mejor de los casos, permite una supervivencia prolongada en condiciones motoras y respiratorias limitadas.

VI. CONCLUSIONES



- La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II, es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida (GAA), y que resulta en la acumulación del glucógeno en los lisosomas de múltiples tejidos, incluyendo el músculo liso, músculo estriado (esquelético y cardiaco) así como en el tejido nervioso.

- La enfermedad de inicio en la infancia es la presentación más grave de la enfermedad. Se puede dividir en una forma clásica, afectando a niños menores de un año y con cardiomiopatía como principal afectación y la forma no clásica (atípica) en niños mayores. El inicio de los síntomas es alrededor de los dos meses de edad, con dependencia de ventilación invasiva a los 5 meses y muerte antes del año de vida.



- La alglucosidasa alfa (AA) es una forma recombinante de la enzima alfa glucosidasa acida (GAA), la cual es requerida para la división del glucógeno. La AA se une a los receptores de manosa 6-fosfato en la superficie de las células, es internalizada y transportada a los lisosomas donde es activada para aumentar la división del glucógeno.

- La EPI produce un deterioro neurológico importante debido a la deficiencia enzimática en la asta anterior de la médula espinal, el sistema auditivo y el sistema nervioso central (Chien 2006 y Pena 2015), áreas inaccesibles para las enzimas recombinantes. Estos trastornos neurológicos se han manifestado claramente con el aumento de la sobrevida de los lactantes que reciben terapia enzimática.



- No hay datos que documenten el impacto de AA en la evolución de la discapacidad a largo plazo relacionada con el deterioro neurológico, que ahora está claramente establecido. Tampoco hay datos que documenten la calidad de vida de estos pacientes, en gran medida disminuidos.
- Se identificó un solo ECA de baja calidad metodológica que comparo dos dosis de AA (20 mg/kg y 40 mg/kg cada dos semanas) en niños con EPI forma clásica y cardiomiopatía. Después de 52 semanas de tratamiento, todos los pacientes tratados con AA estaban vivos y 15 de los 18 incluidos estaban sin asistencia respiratoria. Diez de 18 pacientes estaban libres de apoyo ventilatorio a la edad de 18 meses (tasa de sobrevida libre de ventilación: 66.7% [IC 95% 44.9%-88.4%]).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALGLUCOSIDASA ALFA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE
POMPE DE INICIO EN LA INFANCIA

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, aprueba el uso de AA en pacientes con EPI. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N.º 1. 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 alglucosidasa alfa 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. Masa ventricular izquierda (puntuación Z)
2. Fracción de eyección ventricular
3. Desarrollo motor (escala motora Alberta infantil)
4. Requerimiento de ventilación asistida (edad de inicio y tiempo de uso)
5. Efectos adversos generales
6. Efectos adversos relacionados con la infusión
7. Desarrollo de anticuerpos anti-alglucosidasa alfa
8. Calidad de vida de los padres



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Banugaria SG et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med* 2011; 13: 729-36

Broomfield A et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2016; 39: 261-71

Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD011539

Chien YH et al. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy. *Pediatr Res* 2006; 60: 349-52.

Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatrics and Neonatology* 2013;54(4):219–27.

FDA 2010. Highlights of prescribing information. LUMIZYME® (alglucosidase alfa) Initial for injection, for intravenous use U.S. Approval: 2010. Disponible en : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2014/125291orig1s136.pdf

Hahn A et al. Outcome of patients with classical infantile Pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Reports* 2015; 20: 65-75

Han A et al. Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep* 2015; 20: 65-75.

Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. Alpha alglucosidase. Avis 22 mars 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15569_MYOZYME_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15569.pdf

Hirschhorn R, Reuser AJJ. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency.

Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006;8 (5):267–88.

Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68 (2):99–109.

Kishani PS et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009; 66: 329-35.

Klinge L, Straub V, Neudorf U, et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscular Disorders* 2005;15 (1):24–31.

Nicolino M et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009; 11: 210-9

Pena LD et al. Postmortem Findings and Clinical Correlates in Individuals with Infantile-Onset Pompe Disease. *JMD Rep* 2015; 23: 45-54.

Slonim AE, Bulone L, Ritz S, et al. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *Journal of Pediatrics* 2000;137 (2):283–5.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALGLUCOSIDASA ALFA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE
POMPE DE INICIO EN LA INFANCIA

Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, et al. Recombinant human-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000;356 (9227):397–8.

Van Gelder C et al. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 305-14

Van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, et al. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015;38(2):305–14.

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° 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016



IX. ANEXO

ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir alglucosidasa alfa debe cumplir con los siguientes criterios clínicos 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	Paciente pediátrico sintomático y con diagnóstico de enfermedad de Pompe de inicio en la infancia confirmado con determinación de la actividad enzimática alfa glucosidasa ácida en leucocitos/fibroblastos de piel <1% del promedio normal o análisis de la mutación
Grupo etario	Pacientes de 1 a 17 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Cardiomiopatía hipertrófica (índice de masa ventricular izquierda ≥ 65 g/m ² por ecocardiograma) Saturación de O ₂ $\geq 90\%$ o presión parcial de CO ₂ ≤ 55 mm Hg [venoso] o < 40 mm Hg [arterial] a cualquier FiO ₂ No tener una anomalía congénita importante o clínicamente significativa intercurrente y no relacionada con la enfermedad de Pompe
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	Evaluación de la función cardiaca mediante la puntuación Z de la masa ventricular y fracción de eyección Desarrollo motor (medido con la escala motora de Alberta infantil) Calidad de vida de los padres Requerimiento de ventilación Presencia de anticuerpos IgG anti-alglucosidasa alfa

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 040-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ALGLUCOSIDASA ALFA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE
 POMPE DE INICIO EN LA INFANCIA



<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<p>Masa ventricular izquierda (puntuación Z) LVM-Z Fracción de eyección Tiempo hasta requerimiento de ventilación Sobrevida Efectos adversos generales Efectos adversos relacionados con la infusión Anticuerpos anti-alglucosidasa alfa</p>
<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</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 tratamiento o <p>Reacciones adversas relacionadas a la infusión del medicamento que comprometen la seguridad del paciente.</p>



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



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla N° 1: Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	Resultado
Estrategia	#4 Match Filters: Clinical Trial; Systematic Reviews	55
	#3 #1 AND #2	974
	#2 Enzyme Replacement Therapy [mesh] OR Enzyme Replacement Therap*[All fields] OR alglucosidase alfa[All fields] OR Myozyme[All fields] OR ERT[All fields] OR GAA[All fields]	8500
	#1 glycogen storage disease type II [mesh]OR Pompe* disease [All fields] OR acid maltase deficienc* [All fields] OR Generalized Glycogenosis [All fields] OR GAA Deficienc* [All fields] OR glycogen storage disease type II [All fields] OR Alpha-1,4-Glucosidase Deficienc* [All fields]	4441

