



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo



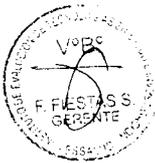
**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**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**



**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**

*Abril, 2016*



## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
4. Ana Protzel Pinedo – Médico Jefe del Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
5. Milagros Mariasela Dueñas Roque - Médico asistente del Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

La Dra. Ana Prötzel Pinedo recibió un pago por charlas y por el desarrollo de presentaciones educativas por parte de alguna institución/empresa relacionada con el fomento, la producción o comercialización de la tecnología sanitaria evaluada en este dictamen. El resto de los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado



## FUENTES 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° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

**EPIT** Enfermedad de Pompe de inicio tardío

**AA** Alglucosidasa Alfa

**SG** Sobrevida global

**CDV** Calidad de vida

**GAA** Alfa-1,4-glucosidasa ácida

**DC6M** Distancia caminada en 6 minutos

**CVF** Capacidad vital forzada

**ECA** Ensayo clínico aleatorizado

**IC** Intervalo de confianza

**RHS** Rotterdam Handicap Scale

**SF-36** Short Form of Health Survey

**PCS** Componente físico del SF-36

**MCS** Componente mental del SF-36

**HR** Hazard Ratio

**IPA** International Pompe Association

## CONTENIDO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| I.    | RESUMEN EJECUTIVO .....                                  | 5  |
| II.   | INTRODUCCIÓN .....                                       | 7  |
| A.    | ANTECEDENTES.....  | 7  |
| B.    | ASPECTOS GENERALES .....                                 | 8  |
| C.    | TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALGLUCOSIDASA ALFA..... | 9  |
| III.  | METODOLOGÍA .....  | 10 |
| A.    | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....                             | 10 |
| B.    | TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....                                | 10 |
| C.    | CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....                          | 10 |
| IV.   | RESULTADOS.....  | 11 |
| A.    | SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....                           | 12 |
| B.    | DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....            | 12 |
| i.    | Guías de práctica clínica .....                          | 12 |
| ii.   | Evaluaciones de tecnología sanitaria .....               | 14 |
| iii.  | Ensayos clínicos aleatorizados .....                     | 17 |
| iv.   | Estudios observacionales.....                            | 19 |
| V.    | DISCUSIÓN .....  | 27 |
| VI.   | CONCLUSIONES.....  | 31 |
| VII.  | RECOMENDACIONES .....                                    | 33 |
| VIII. | BIBLIOGRAFÍA .....                                       | 34 |
| IX.   | ANEXOS .....   | 37 |
|       | ANEXO N° 1- Condiciones de uso.....                      | 37 |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La EPIT es una enfermedad por depósito del glucógeno tipo II ocasionada por la deficiencia de la enzima alfa-1,4-glucosidasa ácida. La deficiencia de esta enzima conduce a la acumulación de glucógeno en los lisosomas en el citoplasma, resultando en la destrucción de los tejidos, principalmente el músculo esquelético y cardíaco. Los pacientes se presentan con debilidad proximal progresiva de las cinturas de las extremidades, dolor y fatiga. Eventualmente, el paciente requerirá de silla de ruedas o apoyo respiratorio.
- La AA es una forma recombinante de la enzima GAA, el cual es requerido para la división del glucógeno. La AA se une a los receptores de manosa 6-fosfato en la superficie de las células, es internalizado y transportado a los lisosomas donde es activado para aumentar la división del glucógeno. Por lo tanto, la AA reemplaza los efectos de la enzima deficiente.
- El tratamiento con AA se ha asociado a varios efectos beneficiosos sobre variables funcionales y sobre la sobrevida y calidad de vida también. En un ensayo clínico aleatorizado, el uso de AA mejoró la capacidad funcional medida por medio de prueba de la DC6M, y de la función respiratoria medida como el porcentaje de la CVF predicha. Los incrementos en estos parámetros no se prolongaron más allá de los 2 años, aunque tampoco disminuyeron. Asimismo, el iniciar el uso de AA tiene el potencial beneficio de reducir el riesgo de muerte en los pacientes con EPIT comparado con los que no la inician; además que también mejora y estabiliza el rol físico y la vitalidad de la calidad de vida de los pacientes con EPIT.
- Aunque la calidad de la evidencia es moderada para los desenlaces de la funcionabilidad, para los desenlaces claves o críticos como la sobrevida y la calidad de vida la calidad de la evidencia es baja. En general, se consideró que la evidencia clínica disponible respecto a la eficacia y seguridad del AA se debe valorar en función a varios aspectos importantes de la EPIT. Primero, el tratamiento con AA ha mostrado que estabiliza la función pulmonar determinada por la medición de la CVF cuyo curso natural es el deterioro progresivo, segundo, la EPIT es una condición de rara ocurrencia que supone dificultades para reclutar suficientes pacientes para un estudio aleatorizado; y tercero, existe evidencia, aun de baja calidad, de un potencial impacto positivo en la sobrevida, a partir de información proveniente de registros internacionales.
- Respecto a la seguridad, la AA es generalmente bien tolerada, siendo las reacciones adversas asociadas a la perfusión intravenosa las más importantes



(35%), con una proporción menor al 10% de reacciones anafilácticas, observado en el ECA LOTS. Igualmente, los estudios no controlados y reportes de casos reportaron con mayor frecuencia la ocurrencia de reacciones alérgicas relacionadas con la infusión del fármaco como las náuseas, cefalea y urticaria de grado de severidad leve o moderada.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de AA en el tratamiento de pacientes con EPIT, según lo establecido en el anexo 1. El presente dictamen preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



- Dado que la calidad de la evidencia del efecto de AA en desenlaces claves como la sobrevida y calidad de vida es aun baja y el impacto presupuestario del uso de esta tecnología es alta, se establece que el efecto del tratamiento de la EPIT con AA se evaluará con datos de los pacientes que estén recibiendo AA por el lapso de un año para determinar su impacto en desenlaces clínicos y en la calidad de vida. Esta información servirá para una re-evaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica, al terminar la vigencia del presente dictamen.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento alglucosidasa alfa (AA) respecto a su uso en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (EPIT). Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Ruth Yábar Yábar, médica asistente del Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, quién a través de su Comité Farmacoterapéutico envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de AA según la siguiente pregunta PICO inicial:



|          |  |
|----------|--|
| <b>P</b> | Paciente varón de 43 años de edad con diagnóstico confirmado de glucogenosis tipo II y compromiso respiratorio restrictivo por afectación importante de la musculatura intercostal |
| <b>I</b> | AA a 20 mg/kg de peso cada 15 días por vía endovenosa  |
| <b>C</b> | No existe alternativa  |
| <b>O</b> | Detener el progreso de la enfermedad<br>Preservar la musculatura estriada del aparato respiratorio y locomotor<br>Evitar la minusvalía<br>Mejorar la calidad de vida               |



Para poder dar respuesta a casos similares al caso del paciente que inspiró la pregunta PICO señalada, se ajustaron los constructos de tal manera que permita realizar una estrategia de búsqueda amplia y exhaustiva de la literatura. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

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

## B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Pompe, clasificada también como enfermedad por depósito del glucógeno tipo II, es un trastorno de herencia autosómica recesiva que causa deficiencia de la enzima denominada alfa-1,4-glucosidasa ácida (GAA). La deficiencia de la enzima GAA conduce a la acumulación de glucógeno en los lisosomas y en el citoplasma, resultando en la destrucción de los tejidos, principalmente del músculo esquelético y cardíaco. La incidencia estimada de la deficiencia de GAA se calculó en un estudio realizado en Holanda, el cual tamizó a recién nacidos obteniendo una frecuencia de 1 en 40,000 recién nacidos (1). La deficiencia de GAA tiene una presentación infantil clásica con cardiomiopatía hipertrófica, y una forma juvenil o adulta de inicio tardío, típicamente sin manifestaciones cardíacas.



El hallazgo clínico principal de la enfermedad de Pompe de inicio tardío (EPIT) es la miopatía esquelética, con un curso más lento, pero progresivo hacia la insuficiencia respiratoria (2). Los pacientes adultos también se presentan con debilidad proximal progresiva de distribución en las cinturas de las extremidades, particularmente de los flexores de la cadera en las fases tempranas de la enfermedad (3). La debilidad compromete también al diafragma, conduciendo a la insuficiencia respiratoria. También se han reportado arteriopatía dilatada, disección de la arteria carótida y dolicoectasia de la arteria basilar; sin embargo, se desconoce la real incidencia de estas complicaciones (4).



La forma juvenil o adulta se refiere a la manifestación tardía de la deficiencia de GAA, presentándose a cualquier edad, es menos grave que la clásica y tiene manifestaciones clínicas variables. Existe variabilidad en la edad del inicio de la enfermedad, incluso en pacientes con mutaciones idénticas, sugiriendo que factores secundarios influyen el curso clínico (5,6). Las características clínicas e histológicas también son variables y pueden abarcar desde una forma de miopatía asintomática hasta la forma severa. En la forma juvenil y en la adulta, el principal signo clínico es miopatía del músculo esquelético, con un curso clínico progresivo hasta producir falla respiratoria (2).



Los niños afectados usualmente presentan retardo del desarrollo motor grueso y debilidad progresiva con distribución de las cinturas de los miembros (7). El compromiso temprano del diafragma es una característica común y puede ocurrir alteración de la respiración durante el sueño (8). Esto usualmente conduce a falla respiratoria y muerte en la segunda o tercera década de la vida. Los niños mayores con deficiencia de GAA usualmente no presentan cardiomegalia. Los adultos con EPIT también se presentan con debilidad proximal progresiva de las cinturas de las extremidades, dolor y fatiga. Eventualmente, el paciente requerirá de silla de ruedas o de apoyo respiratorio. Los pacientes corren el riesgo de sufrir de insuficiencia respiratoria. La enfermedad tiene un impacto en la calidad de vida del paciente y el

grado de participación de actividades de la vida diaria. Muchos pacientes están limitados de trabajar o estudiar y el estado de salud física es menor que la población general.

El diagnóstico de la deficiencia de GAA de inicio temprano debe ser sospechado si un infante presenta hipotonía profunda e insuficiencia cardíaca. Se debe sospechar deficiencia de GAA de inicio tardío en niños y adultos con debilidad proximal progresiva de distribución en las cinturas de las extremidades. La electromiografía es característica con evidencia de descargas miopáticas que con frecuencia se asocian abundantes descargas repetitivas complejas miotónicas, La capacidad vital forzada en las pruebas pulmonares típicamente se reducen en los adultos.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ALGLUCOSIDASA ALFA

La AA es una forma recombinante de la enzima GAA, el cual es requerido para la división del glucógeno. La AA se une a los receptores de manosa 6-fosfato en la superficie de las células, es internalizado y transportado a los lisosomas donde es activado para aumentar la división del glucógeno. La dosis recomendada es 20 mg/kg administrado por infusión endovenosa cada 2 semanas. Su 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 es S/. 2,677.31.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

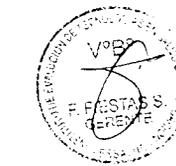
Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de AA como terapia de reemplazo enzimático en pacientes con EPIT, en las bases de datos de OVID MEDLINE y TRIPDATABASE. También se hizo una búsqueda adicional en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para poder identificar ensayos en desarrollo o no publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "alglucosidase", adult, juvenile, late-onset\*, pompe disease, glycogen storage disease type II.

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica que contengan recomendaciones acerca del tratamiento de pacientes con EPIT. Los criterios de elegibilidad para el resto de estudios fueron los siguientes: pacientes con EPIT, en los que se haya evaluado los efectos del tratamiento de reemplazo con AA.



## IV. RESULTADOS

### Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada

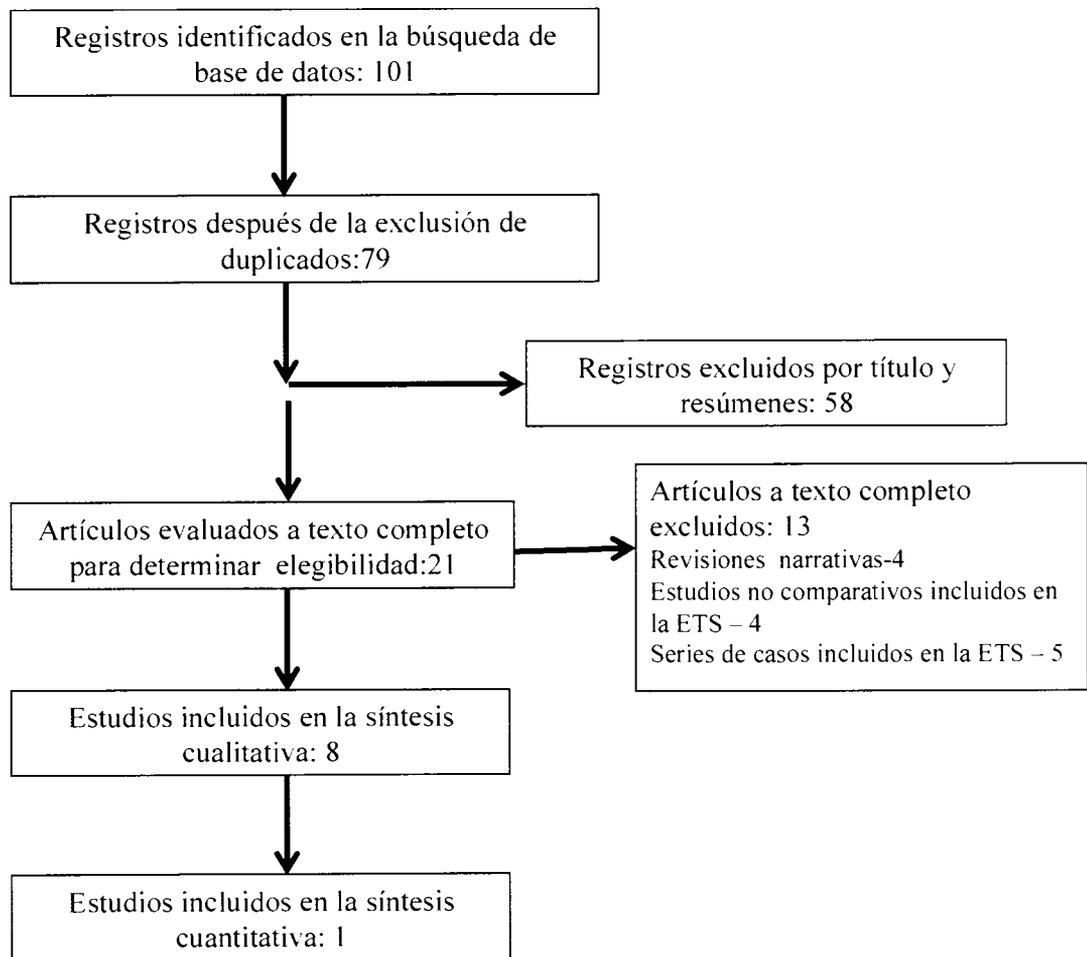


Identificación

Tamizaje

Eligibilidad

Incluidos



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de AA en el tratamiento de pacientes con EPIT. A continuación se detallan los resultados de la búsqueda según tipo de publicación.

**Guías Clínicas:** la búsqueda identificó dos guías sobre la EPIT. Ambas guías fueron desarrolladas por el grupo de expertos de la enfermedad de Pompe en España, para el diagnóstico, seguimiento y manejo de la EPIT; y la más actual, para el seguimiento de la EPIT.

**Evaluaciones de tecnología sanitaria:** se identificó una evaluación de tecnología sanitaria que evaluó la eficacia y seguridad de AA en los pacientes con EPIT.

**Revisiones sistemáticas:** se identificó una revisión sistemática que recopiló la información de los estudios publicados hasta el 9 de enero del 2012. En esta evaluación no se describirán sus resultados debido a que la ETS incluye los estudios identificados por esta revisión.

**Ensayos clínicos:** se identificó un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de AA en los pacientes con EPIT.

**Estudios observacionales:** se identificaron tres estudios adicionales a los incluidos en la ETS, los que evaluaron los efectos de AA en los pacientes con EPIT.

**Ensayos Clínicos registrados en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov):** no se identificaron estudios registrados que tengan como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de AA en los pacientes con EPIT.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínicas

#### Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío (9)

Esta guía fue desarrollada por un grupo de especialistas neurólogos, quienes representan al comité de expertos de España sobre la enfermedad de Pompe. Las recomendaciones para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de la EPIT se formularon por consenso luego de la revisión de literatura.

Respecto al tratamiento, los autores de esta guía manifiestan que la decisión de iniciar o retrasar el tratamiento con AA puede ser importante en la evolución y calidad de vida, recomendando su uso en los casos sintomáticos con diagnóstico confirmado, o en pacientes que se vuelven sintomáticos o manifiesten deterioro en las pruebas funcionales o de neuroimagen (resonancia magnética). El tratamiento puede ser retirado por efectos adversos graves no controlados o comorbilidad grave que limite la expectativa del paciente o si el paciente lo decide.

Los autores recomiendan que antes de utilizar la AA es necesario realizar una evaluación clínica y de laboratorio completa que incluye: la evaluación muscular con la escala de MRC (Medical Research Council) de la fuerza muscular, la medición de la capacidad vital forzada en sedestación y en decúbito de la presión espiratoria e inspiratoria máximas, y la polisomnografía u oximetría nocturna. Así también se deben medir los anticuerpos anti-AA, y la medición de la funcionabilidad de la movilidad, de las discapacidades (escala de Rotterdam), del dolor (escala visual análoga) y la calidad de vida (encuesta de salud SF-36).

A pesar de incluir a la AA como parte del tratamiento de la EPIT, los autores manifiestan que no existe consenso internacional acerca de los objetivos a los que se debe aspirar con la utilización de la AA en la EPIT, pero deberían ser la mejora, o al menos la estabilización de la función respiratoria (reducir o eliminar la necesidad de ventilación asistida), y de la función motora. Asimismo, la mejora la calidad de vida, el estado nutricional del paciente y evitar o retrasar la aparición de otras complicaciones. Según los criterios de AGREE II (por sus siglas en inglés: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II), esta guía presenta varias limitaciones. No se describen con claridad los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar la evidencia, tampoco se han descrito los resultados de la evaluación de la calidad evidencia, a pesar de haber mencionado que se utilizaron los criterios de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. La formulación de las recomendaciones no se ha realizado de manera clara para que el lector identifique la relación entre el nivel de la evidencia y la fuerza de la recomendación.

Por otro lado, a pesar de que en el manuscrito se describe la inclusión de grupos de interés como los pacientes y de un equipo multidisciplinario no están claros los métodos y su contribución en las recomendaciones. No se describen cuáles fueron las preferencias y valores de los pacientes, ni los métodos de su recolección o inclusión en la formulación de las recomendaciones. Tampoco se conoce cuál fue el rol o grado de participación de los profesionales implicados en la atención de la EPIT en el desarrollo de esta guía.

Los autores recibieron apoyo por parte de Genzyme S.L.U (productora de AA) para el desarrollo del manuscrito, quien revisó el manuscrito para asegurar la exactitud de todas las declaraciones con respecto a los ensayos clínicos patrocinados por la compañía.

## Guía para el seguimiento de la EPIT (10)

Esta guía se realizó para el seguimiento de la EPIT y fue realizada por la mayoría de autores de la guía anterior. La metodología descrita para esta guía fue muy similar a la anterior además que no incluyó algún método para evaluar la calidad de la evidencia. La formulación de las recomendaciones se realizó por consenso de expertos.

En esta guía se menciona que el objetivo del seguimiento es la valoración de la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento con mediciones estandarizadas. Las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con EPIT incluye la evaluación del estado nutricional con parámetros analíticos (albúmina, pre albúmina), y la realización de las siguientes pruebas:

- Evaluación de la fuerza muscular con la escala del Medical Research Council
- Evaluación de la función motora con la marcha en seis minutos
- Evaluación de la función respiratoria con espirometría y saturación de oxígeno
- Evaluación de la fatiga con la escala de intensidad de fatiga
- Control de tratamiento con la vigilancia de efectos adversos y medición de los niveles de IgG anti enzima alglucosidasa ácida

### ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria

La **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)** (11) publicó en el 2014 una evaluación de la AA (Myozyme®) sobre su eficacia y seguridad en los pacientes con EPIT, en términos de la mejora de la supervivencia, la calidad de vida, la capacidad funcional, la función pulmonar y la fuerza muscular. Otros objetivos secundarios fueron evaluar la eficacia y seguridad de AA a largo plazo y según el grado de severidad de la enfermedad.

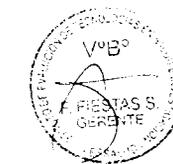
Se incluyeron 12 estudios, de los cuales uno era un ECA (12), cuatro eran ensayos no controlados (13-16), y siete eran series de casos con menos de 10 pacientes cada uno (17-23). Respecto a la calidad de los estudios, los evaluadores calificaron al ECA con calidad alta, aunque hacen notar la naturaleza subrogada de los desenlaces evaluados así como el pequeño tamaño de la estimación del efecto de las variables principales. De los cuatro ensayos no controlados, dos estudios presentaron calidad media-baja (14,15) y los otros dos presentan calidad baja (13,16).

En relación a las características de los pacientes incluidos en los estudios, se observó gran heterogeneidad entre los estudios. En general, fueron similares en la edad media de comienzo del tratamiento, la duración media de la enfermedad y el porcentaje

medio de actividad de la GAA. En cambio, se observaron diferencias en la distribución de variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad, como la necesidad de ventilación asistida y del uso de dispositivos de ayuda para caminar. Así, alrededor de la mitad de los pacientes incluidos en dos estudios requería algún medio de soporte ventilatorio (i.e. Strothotte *et al.*, 2010 (43,2 %) y Bembi *et al.*, 2010 (> 50%). Mientras que en el ECA, los porcentajes de pacientes con necesidad de soporte ventilatorio fueron menores (en el grupo de AA fue 33 %, vs. 37 %) (Van der Ploeg *et al.*, 2010). Este tipo de pacientes fue incluso menor en el estudio de Angelini *et al.* (2009), con solo el 9 % de los pacientes con necesidad de soporte ventilatorio. También se observaron diferencias entre los diferentes estudios respecto a la necesidad de utilizar dispositivos de ayuda para caminar. En el ECA, se excluyeron los pacientes en silla de ruedas (van der Ploeg *et al.*, 2010), al igual que en el estudio de Ravaglia *et al.* (2010), mientras que en el resto de estudios fueron incluidos (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). Los criterios de inclusión del ensayo de van der Ploeg *et al.*, 2010 fueron más restrictivos que los ensayos no controlados, excluyéndose a los pacientes con necesidad de ventilación asistida invasiva o no invasiva en posición vertical, y a pacientes sin capacidad para caminar 40 metros en TM6M, en silla de ruedas, quienes sí fueron incluidos en otros estudios. Debido a la heterogeneidad de los estudios y disponibilidad de un solo ECA, no fue posible realizar la síntesis cuantitativa de los desenlaces evaluados.

**La calidad de vida** se evaluó solo en tres de los 12 estudios (n=145 pacientes), (van der Ploeg *et al.*, 2010, Strothotte *et al.*, 2010 y Angelini *et al.*, 2009) y de manera inconsistente entre ellos. Se utilizó el cuestionario de salud SF-36, el cual consta de 36 preguntas que explora ocho dimensiones del estado de salud: física, social, limitaciones por los problemas físicos, limitaciones por los problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general. El ECA de van der Ploeg *et al.*, 2010 hizo mediciones basales y las comparo con las obtenidas tras 18 meses de tratamiento con AA. Sin embargo, el tratamiento con AA no modificó la función física del cuestionario SF-36 de los pacientes con EPIT respecto al placebo (grupo de AA, paso de  $34,3 \pm 8,9$  en el momento basal a  $35,1 \pm 9,8$ ; el grupo placebo paso de  $34,9 \pm 7,3$  a  $36,5 \pm 9,6$ ). El estudio de Strothotte *et al.*, 2010 no mostró la puntuación obtenida tras el tratamiento con AA, aunque los autores indican que no se consiguió ninguna mejora en la calidad de vida de los pacientes tras 12 meses de tratamiento. Por último, el estudio de Angelini *et al.*, 2009 no presentó los resultados de calidad de vida de forma detallada.

**La capacidad funcional** se evaluó mediante la prueba de la distancia caminada en 6 minutos (PC6M) en un ECA doble ciego, y en cuatro ensayos no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Bembi *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). En el estudio de van der Ploeg *et al.*, 2010 se observó un incremento absoluto de 28,1 metros ( $p=0.03$ ) a favor del grupo de intervención respecto al grupo placebo.



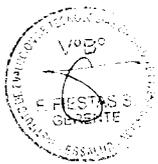
En el estudio de Strothotte *et al.* (2010) (n=44), el incremento medio en la DC6M respecto al momento basal, tras 12 meses de tratamiento con AA, fue de 52 metros (p=0,026). Sin embargo, los evaluadores hacen notar que en este estudio la prueba de la DC6M se realizó solo en 22 de los 44 pacientes (50%) y no describen qué ocurre con los 22 pacientes no evaluados. Además fue clara la aplicación diferencial de cotratamientos en 5 pacientes pertenecientes a uno de los centros de estudio, quienes se entrenaron regularmente en una bicicleta ergonómica durante el estudio, además 3 de ellos, realizaron fisioterapia regular. El análisis de este subgrupo presentó un mayor incremento de la DC6M comparado con el resto de pacientes (134 m vs. 51 m).

En el estudio de Bembi *et al.* (2010) (n=24) se observó un incremento significativo en la DC6M, tras 36 meses de tratamiento, tanto en la forma juvenil (91,1 m; p=0,011), como en la forma adulta (148,4 m; p=0,0002). Sin embargo, estos valores pierden validez por no haber incluido los datos correspondientes a la mayoría de pacientes adultos más graves en la medición de la distancia caminada en la PC6M obtenida a los 36 meses.



**La función pulmonar** se evaluó mediante la medición de la capacidad vital forzada (CVF, % de la prevista) determinada a través de espirometría, observándose diferencias del cambio en el porcentaje de la CVF respecto al basal en el ECA LOTS (grupo de intervención: 1,2 % (-0,16 a 2,57) vs. grupo control: -2,2 % (-4,12 a -0,28)) (van derPloeg *et al.*, 2010). En los 4 estudios adicionales que evaluaron esta variable, los porcentajes de la CVF prevista no se modificaron (Strothotte *et al.*, 2010, Bembi *et al.*, 2010, Ravaglia *et al.*, 2010 y Angelini *et al.*, 2009)

**La fuerza muscular** se evaluó a través de la escala propuesta por el Medical Research Council (MRC), o a través del test de medida cuantitativa del Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) para brazos y piernas (porcentaje de la fuerza prevista). Esta variable fue evaluada en el ECA LOTS (van der Ploeg *et al.*, 2010) y en tres estudios de intervención no controlados (Strothotte *et al.*, 2010; Ravaglia *et al.*, 2010; Angelini *et al.*, 2009). En ninguno de estos estudios se observaron cambios significativos en el incremento medio de la fuerza muscular prevista en los brazos o piernas, tras el tratamiento con AA.



Respecto a la seguridad, el ECA LOTS, mostró semejanza de los números de pacientes que experimentaron reacciones adversas y reacciones adversas graves, entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo. Los eventos adversos más comúnmente observados fueron las caídas, la nasofaringitis y las cefaleas. Sin embargo, las reacciones asociadas a la perfusión intravenosa aparecieron con más frecuencia en el grupo de AA, respecto al grupo placebo (28 % vs. 23 %). En el grupo de AA, tres pacientes (5%) desarrollaron reacciones anafilácticas, 2 de ellos mediado por anticuerpos IgG anti-AA. Dos de estos tres pacientes se retiraron del estudio. Igualmente, los estudios no controlados y reportes de casos reportaron con mayor

frecuencia la ocurrencia de reacciones alérgicas relacionadas con la infusión del fármaco.

En esta HTA no se localizaron estudios que hayan evaluado el efecto de AA en la sobrevivencia de los pacientes con EPIT. Además, la poca evidencia disponible mostro que la AA no mejora la calidad de vida de las personas con EPIT. Con ello, quedaba claro que el tratamiento con AA no era eficaz para la EPIT en términos de desenlaces clínicos relevantes.

En cambio, comparado con placebo, la AA mejoró la capacidad funcional y la función pulmonar, valoradas por medio de la DC6M y la medición del porcentaje predicho de la CVF, respectivamente. Aunque los resultados fueron estadísticamente significativos en el único ECA, su relevancia clínica no quedaba clara, debido a que la prueba de la DC6M no es específica para esta población y el tamaño del efecto observado no se ha valorado con la percepción de los pacientes. Igualmente, el porcentaje del cambio en la función pulmonar no alcanzó el 15% al año, considerado como clínicamente relevante en varios estudios (Pellegrino et al., 2005; European Medicines Agency, 2010). Además, la AA no aumentó la fuerza muscular en brazos y piernas, respecto a sus valores basales. No basta con mostrar diferencias estadísticamente significativas para aceptar la eficacia clínica de un medicamento. En el caso de AA, la evidencia muestra cambios modestos en variables intermediarias como la DC6M y la CVF.

Respecto a la seguridad, la AA es generalmente bien tolerado, siendo las reacciones asociadas con la perfusión las más frecuentes. Sin embargo, no se ha establecido el efecto de los niveles de anticuerpos anti-AA en la eficacia y tolerabilidad de este medicamento. Por último, no existe evidencia sólida que sugiera que los beneficios del tratamiento con AA en pacientes con EPIT, se mantengan a largo plazo. Tampoco existe evidencia de seguridad a largo plazo en pacientes con la forma de presentación tardía de la enfermedad.

La calidad de esta ETS es adecuada. La búsqueda de la literatura abarco múltiples fuentes, incluyendo bases de datos, páginas web de agencias de medicamentos, de evaluaciones de tecnologías sanitarias, registro de ensayos clínicos y bases de datos de fármaco-vigilancia de varios países Europeos, así como información provista por el fabricante. Aunque no se especificó el inicio de la búsqueda de la literatura, se describió que abarco hasta el 22 de julio del 2011. Además, el grupo revisor solicito al laboratorio Genzyme® toda la información que considerara necesaria para la evaluación de AA en el tratamiento de la EPIT. La selección y lectura crítica de los estudios fue realizada de manera independiente por dos evaluadores. La calidad de los estudios se realizó de acuerdo al diseño del estudio. Para la evaluación de la eficacia se excluyeron los estudios de intervención no controlados con menos de 10 pacientes, pero sí fueron incluidos para la evaluación de la seguridad.

### iii. Ensayos clínicos aleatorizados



**Van der Ploeg et al., 2010 LOTS (12)** (n=90 pacientes) NCT00158600 fue un ensayo clínico multicéntrico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio evaluó la eficacia del tratamiento con AA en pacientes con EPIT (n=60), comparado con placebo (n=30), en términos de la DC6M y el cambio de la CVF prevista. La duración del estudio fue de 78 semanas (aproximadamente 18 meses).

El protocolo de este estudio fue diseñado por Genzyme, productora de AA, con la colaboración de los autores del estudio y un centro estadístico independiente (Cytel). Aunque el estudio fue dirigido y monitoreado por un equipo independiente, los datos fueron analizados por empleados de Genzyme, pero siguiendo el plan estadístico establecido con ratificación de los resultados por el centro estadístico independiente.

Los criterios de inclusión de este estudio fueron estrictos, con exclusión de los casos más severos evidenciados por la necesidad de ventilación asistida o uso de silla de ruedas. Se reclutaron a pacientes mayores de 8 años con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe, determinado por deficiencia de GAA y presencia de dos mutaciones en los genes. Los pacientes debían ser capaces de caminar 40 m en la prueba de la DC6M, permitiéndose el uso de medios de apoyo; tener un porcentaje de la CVF prevista en el rango del 30% al 80% en posición erguida, con caída del CVF (en litros) del 10% o más al pasar de la posición erguida a la supina; tener evidencia de debilidad muscular menor al 80% del previsto y determinado con pruebas musculares cuantitativas. Los pacientes fueron excluidos en caso de requerir ventilación invasiva o ventilación no invasiva cuando estaban despiertos y en posición erguida. Los pacientes seleccionados en este ensayo debían poseer cierto grado de funcionalidad, determinado por tener capacidad suficiente para caminar 40 m en la prueba de la DC6M y no tener función pulmonar inferior al 30% de la CVF prevista. Los pacientes asignados al grupo de intervención recibieron infusión de AA (20 mg/k) cada dos semanas.

Los desenlaces primarios de eficacia de este ensayo fueron la DC6M y el porcentaje de la CVF prevista en la posición erguida. Otros desenlaces considerados como secundarios fueron los cambios en el porcentaje de las puntuaciones de las pruebas musculares y la presión máxima espiratoria. También se aplicó el cuestionario SF-36 (Short- Form Health Survey) a pacientes mayores de 14 años para medir la calidad de vida. A pesar que este cuestionario evalúa ocho dimensiones, el manuscrito del estudio solo reportó resultados del componente físico. El análisis de eficacia consideró la población por intención a tratar.

Los pacientes incluidos fueron similares en las características generales medidas, excepto en la edad media de inicio de los síntomas (30 versus 24 años en el grupo de intervención y de placebo, respectivamente). La edad media de ingreso al estudio de los pacientes fue entre 42 y 45 años, con una duración promedio de la enfermedad de 10 años y actividad promedio de la GAA del 10%. Asimismo, los porcentajes de distribución de pacientes con necesidad de algún medio de apoyo para caminar (38%



vs. 53%) y de uso de apoyo ventilatorio (33% vs. 37%), fueron semejantes entre el grupo de intervención y placebo, respectivamente.

Tras 78 semanas, el tratamiento con AA incremento la DC6M, respecto al basal (diferencia: 28.1 metros, IC 95%: 2.07– 54.2,  $p=0.03$ ), y el porcentaje de la CVF prevista (diferencia: 3.4%, IC 95% 1.03 – 5.8,  $p=0.006$ ), comparado con placebo. Sin embargo, el incremento de la media de la diferencia en la DC6M fue solo del 8% del promedio obtenida antes de iniciar el tratamiento. A pesar que la prueba de la DC6M esta validada en la enfermedad de Duchenne (Redelmeier *et al.*), en la EPIT no se establecido aun la distancia mínima caminada en 6 minutos que produzca beneficio clínico.

Respecto a los otros desenlaces medidos, solo se observó diferencia estadísticamente significativa, aunque con un valor de significancia marginal, el cambio de la presión máxima prevista (diferencia media: 3.8% (IC 95% 0.27 – 7.33),  $p=0.04$ ). Por otro lado, no se observaron diferencias en el resto de variables evaluadas como las pruebas cuantitativas de los músculos de piernas y brazos, el porcentaje de la presión inspiratoria máxima prevista y el resumen del componente físico del cuestionario de SF-36.



Este es el único ECA que ha evaluado la eficacia y seguridad del uso de AA en pacientes con EPIT. Se trata de un estudio de calidad metodológica adecuada que mostro que la AA mejora la capacidad funcional medida por medio de prueba de la DC6M, y de la función respiratoria medida como el porcentaje de la CVF predicha. Sin embargo, la relevancia clínica de estos cambios y su duración permanecen inciertos. Por un lado, las magnitudes del cambio en la DC6M y de la CVF no han sido establecidas en estudios que incluyan la valoración de los pacientes. Asimismo, la duración del estudio no permite asegurar la permanencia de estos efectos en el tiempo. Incluso, se desconoce también la repercusión de los niveles de los anticuerpos anti-AA.



#### iv. Estudios observacionales

**Van der Ploeg et al., 2012 (LOTS Extensión) (24)** se trató de un estudio de extensión abierto en el que todos los pacientes del ensayo de Van der Ploeg et al., 2010 recibieron AA por 26 semanas adicionales (6.5 meses), resultando en un tiempo acumulativo de 104 semanas (> 2 años) para el grupo activo. El objetivo de este estudio fue determinar la durabilidad de la eficacia y seguridad del tratamiento con AA observada en el estudio LOTS.

Los desenlaces de eficacia fueron la DC6M y el porcentaje de la FVC prevista en la posición erguida. Los desenlaces secundarios fueron la prueba muscular cuantitativa

(QMT) y las presiones espiratorias e inspiratorias (MIP/MEP). Se midieron también los eventos adversos y los niveles de anticuerpos IgG anti AA.

En total, hasta la semana 104, continuaron 81 pacientes (activo=55 y placebo=26). Este número se redujo hasta 41 pacientes quienes completaron el estudio hasta la semana 130 (activo=28 y placebo=13). Las características basales de toda la cohorte de pacientes fue la siguiente: la edad media fue  $30.3 \pm 12.3$  años, la media de edad al primer diagnóstico fue de  $36.2 \pm 13.3$  años, el 38% (n=23) usaba algún dispositivo de ayuda para caminar, y el 33.3% (n=20) requería ventilación asistida.

Para los pacientes que continuaron recibiendo AA (n=52) en el periodo de extensión, no se observó incremento de la DC6M desde sus valores basales hasta la semana 104 (media del cambio en la DC6M:  $21.3 \pm 78.0$  metros, IC 95%: -0.2, 42.8). Igualmente, para la CVF predicha, no se observaron incrementos desde el basal hasta la semana 104 (media del cambio:  $0.8\% \pm 6.7\%$  IC 95%: -1.1, 2.6). Durante el tratamiento con AA por 104 semanas, la DC6M y la CVF predicha permaneció sin cambios significativos.

Respecto a los efectos adversos, todos los pacientes reportaron al menos uno, siendo los más frecuentemente reportados: las caídas (65%), la cefalea (52%) y la nasofaringitis (48%). El 35% de los pacientes (21 de 60 pacientes) tuvieron una reacción adversa asociada con la infusión del medicamento, el cual generalmente fue leve o moderado. Los efectos más comunes asociados con la infusión fueron náuseas, cefalea y urticaria. En todo el tiempo que duró este estudio no se observaron reacciones anafilácticas o muertes.

Todos los pacientes que recibieron AA durante todo el periodo del estudio y en quienes estuvo disponible la prueba (n=59) desarrollaron títulos de anticuerpos anti AA alrededor de la semana 12; la mediana de conversión fue de 4 semanas (rango: 4-12 semanas). El pico de los niveles de Ig G se alcanzó a las 20 semanas desde el momento de la seroconversión. No se observaron consistencias de la asociación entre la reacción adversa asociada con la infusión de AA y el momento de la seroconversión o con un nivel alto de anticuerpos.

Al contrario de lo observado en el ECA de Van der Ploeg et al., 2010, la prolongación del tratamiento con AA por aproximadamente 6 meses adicionales no produjo incrementos de la función motora y respiratoria. La ausencia de cambios en estos parámetros ha sido interpretada como estabilización de la enfermedad, teniendo en cuenta la naturaleza degenerativa progresiva de la enfermedad (ref engel 1970). Sin embargo, el corto periodo de extensión limita cualquier conclusión acerca de los efectos de AA a largo plazo. No obstante, se debe notar que no hubo cambios respecto a la seguridad de AA.



**Güngör et al., 2013** (25) se trató de un estudio observacional y prospectivo cuyo objetivo fue explorar el efecto potencial de AA en la supervivencia global (SG) de pacientes con EPIT.

Se utilizaron los datos recogidos anualmente por medio de encuestas a los pacientes reclutados por la asociación Internacional de Pompe (IPA por "The International Pompe Association"). El reclutamiento de pacientes se llevó de manera prospectiva e independiente de la edad de inicio y la gravedad de la enfermedad. La asociación entre la SG de los pacientes con EPIT y la AA se estimó usando los modelos tiempo dependientes de regresión de hazard proporcional de Cox, con análisis univariados y multivariados. Se incluyeron como covariables a la edad, el sexo y la gravedad de la enfermedad (en base al uso de silla de ruedas y uso de ventilador).

Para describir la relación entre la SG y la AA en pacientes con EPIT se generaron dos modelos. En ambos modelos, la AA se incluyó como covariable tiempo-dependiente que cambiaba de 0 a 1 cuando el paciente iniciaba el tratamiento, pero mientras no lo recibía, actuaba como control para los pacientes tratados. En el primer modelo, adicionalmente a la AA, se modelaron como covariables tiempo-dependientes a la categoría de la edad y la gravedad de la enfermedad, de tal manera que estas variables fueron actualizadas al momento de iniciar el tratamiento. La sensibilidad del análisis fue investigada usando un segundo modelo en el que se incluyó a la AA como única covariable tiempo dependiente. El análisis se realizó por intención a tratar en ambos modelos, lo cual implicó que los pacientes que discontinuaron el tratamiento fueron considerados dentro del grupo de tratamiento hasta el último seguimiento. Adicionalmente al análisis por intención a tratar, se realizaron análisis primarios y secundarios para tomar en cuenta la duración del tratamiento. En estos modelos, todos los pacientes que discontinuaron el tratamiento fueron censurados en el momento de la discontinuación. La validez de la asunción de los hazards proporcionales fue evaluada examinando los gráficos de la función acumulativa de los hazards en una escala lineal y logarítmica, estratificado por las categorías de las covariables. Se asumió la proporcionalidad si las curvas eran paralelas.

De los 367 pacientes con EPIT reclutados en el IPA, se eligieron para el análisis 77% (n=283). De este grupo, el 72% (n=203) iniciaron el tratamiento con AA en algún punto temporal del seguimiento, y el 28% (n=79) nunca la recibió. La mediana de la edad de los pacientes al ingreso del estudio fue de 48 años (rango 19 a 81 años), con una mediana de duración de enfermedad de 9 años (rango de 0 a 32 años).

No se observaron diferencias significativas en las variables medidas entre el grupo de pacientes que iniciaron la AA durante el seguimiento y los pacientes que no la iniciaron. La mediana de edad al inicio del tratamiento fue comparable con la mediana de edad de entrada al estudio de los pacientes que nunca recibieron la TE. No hubo diferencias significativas en el sexo, edad al diagnóstico, la duración de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad (basado en el uso de silla de ruedas y apoyo

ventilatorio) entre los pacientes al inicio del tratamiento y los pacientes no tratados al inicio del estudio, no fueron significativos, mientras que el país de residencia difirió con significancia límite.

Durante los 1676 persona-años de seguimiento (mediana, 6 años; rango 0.04 a 9 años), se observaron 46 muertes (46 de 283: 16%). El 61% de los fallecidos (n=28 pacientes) estaban en el grupo de no tratamiento, comparado con el 39% en el grupo que inicio tratamiento en algún punto del periodo del seguimiento. La mediana de edad de muerte fue 59 años (rango, 23 a 86 años). Comparado con la población total de estudio, los pacientes fallecidos estaban más afectados por la enfermedad al inicio de estudio. El 80% de los pacientes fallecidos (37 de los 46 pacientes) usaban silla de ruedas o un ventilador, o ambos al inicio del estudio, comparado con el 53% de toda la población de estudio. Las causas de muerte en 21 de los 46 casos (46%) fueron (n=16) o pudieron estar (n=5) relacionadas con la EPIT (e.i. insuficiencia respiratoria). En los 25 casos restantes (54%), la causa de muerte fue desconocida (n=20) o no relacionada con la enfermedad de Pompe (n=5).

En una muestra de 283 pacientes recogida de manera prospectiva se observó que la AA se asoció de manera positiva con la sobrevida de los pacientes con EPIT. Tanto el análisis univariado (HR, 0.46; IC 95% 0.22-0.95), como el ajustado por la edad, el sexo, el país de residencia y la gravedad de la enfermedad (HR: 0.41, IC 95%, 0.19 a 0.87), mostraron un riesgo de muerte menor en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con AA comparados con los que no la iniciaron durante el periodo de seguimiento del estudio. Pero en el modelo en el que solo se incluyó al tratamiento con AA como covariable, el HR no fue estadísticamente significativo (mostrado en gráfico en el que los intervalos de confianza sobrepasan un HR de 1). El resultado del modelo ajustado por las variables de edad, el sexo, el país de residencia y la severidad de la enfermedad, fue consistente con los HR de los modelos en los que se excluyó el persona-tiempo de los pacientes que discontinuaron el tratamiento, tanto en el que el modelo que uso solo el tratamiento con AA como covariable tiempo dependiente (HR: 0.42; IC 95%, 0.19 a 0.93), como el modelo ajustado por las variables de edad, el sexo, el país de residencia y la severidad de la enfermedad (HR: 0.33; IC 95% 0.15 - 0.73).

En una muestra internacional recogida de manera prospectiva (n=283) se observó que la AA redujo el riesgo de muerte en comparación con no empezar el tratamiento. Un HR de 0.41 indica que dado un punto específico temporal, un paciente que empezó tratamiento con AA tiene un 59% menor probabilidad de morir que aquel que no lo ha empezado. La interpretación de este efecto sobre todo el periodo de seguimiento es, sin embargo, no intuitivo. Debido a la naturaleza tiempo dependiente del análisis no pudo ser posible estimar los años adicionales de vida ganados bajo el tratamiento.

Los estimados presentados en este estudio deben ser considerados importantes por tratarse de un desenlace clínico importante como la sobrevivencia. Sin embargo, el



estimado observado debe tomarse con prudencia por tratarse de un estudio observacional y carecer del rigor científico de los ensayos clínicos aleatorizados. Los modelos fueron ajustados por varias variables relacionadas con la respuesta al tratamiento, pero existen otros factores importantes que podrían afectar el curso clínico de la enfermedad y en consecuencia la sobrevida, como el nivel de la deficiencia de la enzima, duración de la enfermedad total y sintomática, las mutaciones genéticas y el nivel de anticuerpos, que no fueron medidas e incluidas en el análisis. Se desconocen los criterios por los que los pacientes iniciaron el tratamiento con AA creando poblaciones diferentes en factores que afectan la sobrevida. Otra limitación es el desconocimiento de la causa de muerte de más del 50% de los fallecidos en esta población de estudio (25 de 46, 54%), no queda claro que el efecto beneficioso del tratamiento con AA en la sobrevivencia de los pacientes con EPIT esté relacionado con su efecto positivo en la función pulmonar.

No obstante, el estudio tiene fortalezas como la naturaleza prospectiva de la recolección de la información de una enfermedad rara, y el uso de toda la información disponible mediante el empleo de la regresión de Cox para el análisis. En los modelos generados se usó al tratamiento con AA como variable tiempo dependiente y fue ajustado por otras covariables tratadas como tiempo dependientes, las cuales actualizaban su valor cuando el paciente iniciaba el tratamiento. Además se incluyó el análisis por intención a tratar. Con todo ello, a pesar de tratarse de un estudio observacional, se incluyó un análisis que toma en cuenta que el cambio de las covariables en el tiempo afectan un desenlace importante como lo es la sobrevivencia.

**Güngör 2016 et al.**, (26) estudiaron los efectos del tratamiento con AA en la calidad de vida (CDV) y el grado de involucramiento en tareas cotidianas, mediante la aplicación anual de encuestas específicas. Para medir la CDV se utilizó el formato corto de 36 ítems la Medical Outcome: SF-36, mientras que el grado de participación se midió con la escala de Rotterdam Handicap Scale (RHS).

El instrumento de SF-36 ha sido traducido a varios idiomas y se usa ampliamente, aunque no es específico para enfermedades como la EPIT. Contiene los siguientes ocho dominios: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental. Cada dominio puede tener una puntuación entre 0 y 100, siendo los valores más altos relacionados con mejor función. Aparte de estos valores, SF-36 incluye dos puntuaciones generales: el componente físico (PCS) y el mental (MSC).

El nivel de participación se definió como el nivel de involucramiento de la persona en las situaciones de la vida común. Se utilizó la escala de discapacidad de Rotterdam (RHS) para su medición, la cual consiste en nueve ítems: movilidad, tareas domésticas y actividades de ocio (incluyendo al aire libre o en lugares cerrados), tareas en la cocina, conducir un auto/viajar en autobús/montar una bicicleta, y trabajar/estudiar.



Igualmente al SF-36, las puntuaciones más altas se correlacionan con la realización de la tarea.

Las puntuaciones repetidas de PCS y MCS de SF-36 se analizaron utilizando modelos de efectos mixtos, el cual permite mediciones irregulares en el tiempo y con diferentes duraciones del tratamiento y del seguimiento, incluyendo el hecho de que no todos los pacientes tuvieron mediciones realizadas exactamente al inicio del tratamiento con AA. En la parte de efectos fijos, se utilizó regresión lineal segmentada para evaluar la media del cambio anual en los puntajes en diferentes periodos; los puntajes se expresaron en sus valores absolutos (puntos por año: p/a).

De una muestra de 311 pacientes adultos participantes de la encuesta de Pompe/Erasmus MC que recibieron la AA, se excluyeron a 137 pacientes (44%) por las siguientes razones: por no disponibilidad de información del seguimiento (n=99, 32%) y por tener seguimiento menor de 6 meses antes o después del inicio del tratamiento (n=38, 12%), resultando en 174 pacientes analizados, el que representa el 56% de toda la población disponible.

Los pacientes analizados iniciaron el tratamiento con AA a una mediana de edad de 50 años (rango: 24 a 76 años); el 52% usaba silla de ruedas y el 48% requería apoyo para la respiración. La mediana del seguimiento total fue de 7 años (rango: 1-10 años). Con una mediana de seguimiento antes y después del tratamiento de 4 años (rango: 0.5 a 8 años) por cada periodo.

Durante el tratamiento con la AA, los puntajes de PCS y MCS no siguieron un patrón lineal en el tiempo, distinguiéndose claramente dos intervalos. El desde el inicio del tratamiento hasta los dos años, y después de los dos años de iniciado el tratamiento. En el periodo antes del tratamiento con AA, el PSC disminuyó significativamente 0.73 puntos cada año (IC 95% -1.07 a -0.39). Esto se vio seguido en los primeros dos años de un incremento significativo de 1.49 p/a (IC 95%: 0.76 a 2.21), y después por una estabilización (-0.15 p/a; IC 95 % -0.43 a 0.13). El MCS fue más o menos estable durante todo el periodo de seguimiento.

Respecto a los cambios de los ocho dominios del SF-36, en el periodo antes del tratamiento, permanecieron todos sin cambios, excepto el funcionamiento físico y el dolor corporal, que disminuyeron significativamente. Durante el periodo de tratamiento hasta los dos años, se incrementaron significativamente los puntajes del rol físico (9.18 p/a (IC 95% 5.83-12.53), salud general (5.22 p/a IC95% 3.58 a 6.86), vitalidad (4.10 p/a IC95%:2.44 a 5.76) y salud mental (2.09 p/a IC 95%: 0.57 a 3.61). Después de los dos años de tratamiento continuaron incrementándose solo el rol físico (2.46 p/a IC 95%: 1.15 a 3.77) y la vitalidad (1.43 p/a IC 95%: 0.77 a 2.09) aunque en menor magnitud. El resto de dominios permaneció sin cambios; pero, el dolor corporal mostró deterioro en los últimos años del tratamiento, como durante el periodo antes del

tratamiento (-1.96 p/a IC 95%: -2.95 a -0.98). Todas las diferencias tuvieron un nivel de significancia de  $p < 0.01$ .

Los cambios en los puntajes de RHS en los periodos antes y después del inicio del tratamiento con AA se asumieron como lineales, se eligió como punto de corte el inicio del tratamiento. En el periodo antes del tratamiento, los puntajes de RHS disminuyeron significativamente en un promedio de 0.49 p/a (IC 95%: -0.63 a -0.34), mientras que durante el tratamiento, los puntajes se estabilizaron (-0.02 p/a; IC 95 % -0.17 a 0.13). Estos datos sugieren que el beneficio del tratamiento con AA sería la detención de limitaciones para participar en actividades cotidianas.

En una submuestra de pacientes con EPIT disponibles (56%), se observó que la AA iniciado a una mediana de edad de 50 años estaría asociado a una mejora del PSC durante los primeros dos años de tratamiento y de una estabilización más allá de los 2 años, pero sin cambios en el MCS. Asimismo, el tratamiento con AA lograría detener el deterioro del grado de participación en las actividades de la vida diaria.

Respecto a los dominios, el funcionamiento físico y el dolor corporal disminuyó sin el tratamiento con AA, para estabilizarse después con el tratamiento. El rol físico y la vitalidad aumentaron significativamente durante el tratamiento mientras que el dolor corporal luego de los dos años de tratamiento, se fue deteriorando como en el periodo sin tratamiento.

En este análisis solo se incluyó al 56% de la muestra total disponible y la población excluida podría ser diferente de la analizada en varios factores que afectan la respuesta al tratamiento. Los pacientes excluidos eran similares al grupo que se analizó en el sexo y la gravedad de la enfermedad, pero no en la edad (los pacientes excluidos eran mayores que los analizados (mediana 51 años, rango: 20-81 años) versus 46 años, rango: 19-72 años; respectivamente ( $p=0.001$ ). Al desconocer la distribución de otras variables y gran porcentaje de exclusión disminuye la certeza del efecto beneficioso de AA en la calidad de vida de los pacientes con EPIT.

### **Evaluación económica**

Con el objetivo de incluir una evaluación económica y en base a los datos disponibles se realizó una estimación del impacto presupuestario de la aprobación del uso de AGA en pacientes con EPIT.

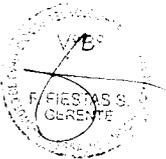
Según opinión de los médicos genetistas se prevé que se referirán a ESSALUD aproximadamente dos pacientes al año. Teniendo en cuenta el precio de cada ampolla de 50 mg de S/. 2,677.31, la dosis recomendada de 20 mg/kg de peso corporal, administrada quincenalmente en un paciente de peso medio de 70 kg se describe a continuación el costo anual de tratamiento por paciente y por los dos pacientes nuevos.

| Estimación de impacto presupuestario en ESSALUD anual |                                      |                               |                             |  |                    |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--|--------------------|
| Peso paciente (Kg)                                    | Dosis (mg cada 15 días por paciente) | Dosis anual (mg por paciente) | Viales anuales por paciente | Coste medicamento anual por paciente (soles) | Impacto en ESSALUD |
| 70  | 1400                                 | 33600                         | 672                         | 1,799,152.32                                 | 3,598,304.64       |



Globalmente, para tratar a dos pacientes referidos, el impacto global bajo las suposiciones ascendería a 3,6 millones de soles anuales.

Para conocer el real impacto de la inversión en el tratamiento con AGA se deben conocer los costos médicos ahorrados en los que incurren los pacientes derivados de la no utilización del tratamiento. En concordancia con la necesidad de evaluar el costo de lo siguiente: hospitalizaciones, uso de cuidados intensivos, cuidados ambulatorios, visitas a consultas médicos general, fisioterapia, nutrición, etc., medicación, pruebas y procedimientos, uso de dispositivos para caminar, dispositivos de apoyo ventilatorio. Así también se debe recoger información sobre su situación laboral, y calidad de vida.

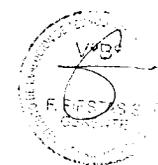




que no fueron incluidas en el análisis. Se desconocen los criterios por los que los pacientes iniciaron el tratamiento con AA creando poblaciones diferentes en factores que afectan la sobrevida. Otra limitación es el desconocimiento de la causa de muerte de más del 50% de los fallecidos en esta población de estudio (25 de 46, 54%). Todas estas limitaciones disminuyen la confianza en el estimado del beneficio del AA, por lo tanto, la calidad de la evidencia del AA en la sobrevida de los pacientes con EPIT es aun baja. No obstante, los autores de este estudio disminuyeron los sesgos de un estudio observacional utilizando un análisis tiempo dependiente, que toma en cuenta el momento en el que las variables cambian con el tiempo. También se utilizó un análisis por intención a tratar y la generación de varios modelos para evaluar la sensibilidad del modelo.

Otro desenlace importante es la calidad de vida de los pacientes con EPIT. Este desenlace se midió en una muestra de 311 pacientes adultos participantes de la encuesta de Pompe/Erasmus MC (Güngör et al., 2016). Se observó que el componente físico PSC del cuestionario de SF-36 presentó incrementos significativos con el tratamiento, después de presentar deterioro en el periodo previo antes del tratamiento. Pero luego de los dos años, no se observó incrementos del puntaje de este componente, aunque tampoco disminuyeron. Antes de iniciar el tratamiento con AA, se observó que de los ocho componentes que contiene el cuestionario SF-36, el nivel del funcionamiento físico y el dolor corporal presentaron deterioro, mientras que el resto de componentes permaneció sin cambios. El tratamiento con AA no se asoció con mejora del funcionamiento físico, incluso el dolor corporal se deterioró después de permanecer sin cambios durante los primeros dos años de tratamiento. En cambio, el rol físico y la vitalidad sí experimentaron cambios positivos significativos, tanto en el periodo de los dos primeros años como después de ellos, aunque en este último periodo los incrementos fueron de menor magnitud. El componente mental de MCS fue más o menos estable antes del tratamiento y durante todo el periodo de seguimiento, implicando que el tratamiento no tiene efectos en esta área. El tratamiento con AA se asoció con mejora del componente físico de la calidad de vida solo durante los primeros dos años de tratamiento, estabilizándose posteriormente. También se observó una asociación positiva en el rol físico y la vitalidad, sin embargo, el efecto positivo fue más pronunciado durante los dos primeros años del tratamiento, para luego ser de menor magnitud en los años posteriores. El tratamiento con AA no modificó el dolor corporal, el que continuó deteriorándose durante todo el tiempo evaluado. También se evaluó el grado de participación en las actividades de la vida diaria usando la escala de Rotterdam Handicap Scale (RHS). Después de observar que el nivel de participación disminuía sin el tratamiento, los puntajes permanecieron inalterables durante el tratamiento con AA, sugiriendo estabilización de estas capacidades.

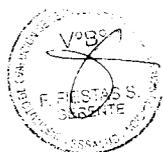
Nuevamente, el estudio que evaluó la variable de calidad de vida fue observacional y abierto, limitando la confianza en sus estimados. El análisis excluyó al 44% de la muestra total disponible. Los pacientes excluidos eran diferentes al grupo que se



analizó en la edad (los pacientes excluidos eran mayores que los analizados (mediana 51 años, rango: 20-81 años) versus 46 años, rango: 19-72 años; respectivamente ( $p=0.001$ )). Al desconocer la distribución de otras variables y el gran porcentaje de exclusión disminuye la certeza del efecto beneficioso de la AA en la calidad de vida de los pacientes con EPIT. El carácter abierto del estudio disminuye la confianza del estimado de un desenlace subjetivo como la calidad de vida. A pesar de estas limitaciones, el estudio incluyó a un número importante de pacientes con una enfermedad rara y observó los desenlaces en un periodo relativamente más largo que el ECA LOTS.

Por otro lado, la eficacia del AA se evaluó en un ECA de calidad adecuada, en términos del cambio en la DC6M y la CVF. El estudio de ECA LOTS mostró que la AA a 20 mg por kilo cada dos semanas se asoció con una mejora significativa de la DC6M en la semana 78 comparada con placebo. Los pacientes que recibieron AA tuvieron una mejora promedio desde la línea de base en la DC6M de 25.13 metros a las 78 semanas, resultando en una diferencia promedio entre AA y placebo de 28.12 metros a las 78 semanas (IC 95% 2.07 – 54.17 metros,  $p=0.03$ ). Asimismo, la CVF mejoró en un promedio de 1.20 (IC 95% -0.16-2.57) en el grupo que recibió AA a las 78 semanas, resultando en una diferencia promedio de 3.4 puntos porcentuales a favor de AA (IC 95% 1.03-5.77 puntos porcentuales,  $p=0.006$ ). En este estudio de corta duración el tratamiento con AA mejoró la función motora determinada por la DC6M y la función pulmonar medida por medio de la CVF. Aunque, la magnitud del beneficio observado es pequeño, los médicos genetistas de la institución manifestaron que la CVF es un desenlace clínico importante por relacionarse con el riesgo de hospitalización. Si consideramos que en el curso natural de la función pulmonar en esta la EPIT es el deterioro, tal como se observó en el brazo de plazo del estudio ECA LOTS, el obtener cambios positivos aunque sean mínimos o la estabilización en la función pulmonar, implica una reducción de las hospitalizaciones o detención del progreso hacia la insuficiencia respiratoria, causa principal de muerte en estos pacientes.

Respecto a la seguridad, la AA es generalmente bien tolerada, siendo las reacciones adversas asociadas a la perfusión intravenosa las más importantes (35%), con una proporción menor al 10% de reacciones anafilácticas, observado en el ECA LOTS. Igualmente, los estudios no controlados y reportes de casos reportaron con mayor frecuencia la ocurrencia de reacciones alérgicas relacionadas con la infusión del fármaco como las náuseas, cefalea y urticaria de grado de severidad leve o moderada. Un aspecto importante de esta tecnología es su alto costo. El tratamiento de dos pacientes, implicarían un gasto anual 3,6 millones de soles anuales. Para conocer el real impacto de la inversión en el tratamiento con la AA se deben conocer los costos médicos ahorrados en los que incurrirían los pacientes derivados de la no utilización del tratamiento con AA, como los costos de hospitalización, del uso de cuidados intensivos, los cuidados ambulatorios, las visitas a consultas médicos general, las sesiones de fisioterapia, nutrición, las medicaciones, las pruebas y procedimientos, el



uso de dispositivos para caminar y los dispositivos de apoyo ventilatorio. Así también se debe recoger información sobre su situación laboral, y calidad de vida. Esta evaluación será factible cuando se disponga de información respecto al curso clínico de los pacientes tratados con AA y sus respectivos requerimientos médicos adicionales.

El efecto de las AA en desenlaces claves o críticos (sobrevida y calidad de vida) proviene de estudios observacionales. A pesar de la baja calidad de evidencia que proveen los estudios observacionales, se debe hacer notar que es un reto recolectar suficiente información para mostrar cambios con alguna intervención en enfermedades raras como lo es la EPIT. El estudio de supervivencia de los pacientes con EPIT con el tratamiento con AA utilizó la información disponible de un registro internacional procedente de varios países y aplicando estrategias para disminuir los sesgos de la falta de aleatorización. El ECA LOTS mostró que el tratamiento con AA aumenta la DC6M y la CVF, pero este efecto positivo no es sostenido y declina progresivamente hasta no producir cambios, pero tampoco disminuye. Los estudios observacionales posteriores al ECA y de mayor duración muestran consistencia con este patrón, tal como se constata con la mejora de algunos dominios de la calidad de vida del cuestionario de SF-36 hasta un máximo de dos años, tras este periodo los datos sugieren una estabilización. Además, se debe considerar la naturaleza seria de la enfermedad de Pompe que afecta de manera importante a la calidad de vida y a la expectativa de vida. Conduciendo a efectos debilitantes en las vidas de los pacientes que la padecen.

El comité evaluador considera que la evidencia clínica disponible respecto a la eficacia y seguridad del AA se debe valorar en función a varios aspectos importantes de la EPIT. Primero, el tratamiento con AA ha mostrado que estabiliza la función pulmonar determinada por la medición de la CVF cuyo curso natural es el deterioro progresivo, segundo, la EPIT es una condición de rara ocurrencia que supone dificultades para reclutar suficientes pacientes para un estudio aleatorizado; y tercero, existe evidencia, aun de baja calidad, de un potencial impacto positivo en la supervida, a partir de información proveniente de registros internacionales. Estas fuentes de información constituyen una valiosa fuente para hacer inferencias respecto a los efectos de la intervención en los desenlaces a largo plazo. Por lo tanto, aunque la evidencia respecto al efecto del AA en desenlaces clínicamente relevantes como la supervida es aun de baja calidad, se debe considerar la naturaleza rara de la enfermedad y el uso de métodos para limitar los sesgos propios de un estudio observacional.



## VI. CONCLUSIONES

- La calidad de la evidencia que sustenta el tratamiento con la AA es aun baja para desenlaces claves o críticos como la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con EPIT, mientras que para desenlaces importantes como la DC6M y la CVF, la calidad es moderada. Dos recientes estudios observacionales examinaron el efecto del tratamiento con AA en la sobrevida y en la calidad de vida de pacientes reclutados en un registro internacional y prospectivo. Anteriormente se había evaluado la eficacia y seguridad de la AA en la EPIT en un ECA doble ciego, en términos de la DC6M y la CVF.
- En un estudio observacional se observó que el tratamiento con AA tiene el potencial beneficio de disminuir el riesgo de muerte comparado con el no uso de AA. Sin embargo, debido a que los estudios observacionales carecen del rigor científico de los ensayos clínicos aleatorizados, la calidad de la evidencia del AA en la sobrevida de los pacientes con EPIT es aun baja. No obstante, los autores del estudio disminuyeron los sesgos utilizando un análisis tiempo dependiente, que toma en cuenta el momento en el que las variables cambian con el tiempo. También se utilizó un análisis por intención a tratar y la generación de varios modelos para evaluar la sensibilidad del modelo.
- El tratamiento con AA también se asoció en un estudio observacional con la mejora del componente físico de la calidad de vida solo durante los primeros dos años de tratamiento, estabilizándose posteriormente. También se observó una asociación positiva en el rol físico y la vitalidad, sin embargo, el tratamiento con AA no modificó el dolor corporal, el que continuó deteriorándose durante todo el tiempo evaluado. Adicionalmente, el carácter abierto del estudio disminuye la confianza del estimado de un desenlace subjetivo como la calidad de vida. A pesar de estas limitaciones, el estudio incluyó a un número importante de pacientes con una enfermedad rara y observó los desenlaces en un periodo relativamente más largo que el ECA LOTS. Además, se debe considerar la naturaleza seria de la enfermedad de Pompe que afecta de manera importante a la calidad de vida y a la expectativa de vida. Conduciendo a efectos debilitantes en la vida de los pacientes que la padecen.
- Por otro lado, la evidencia es moderada para la eficacia de desenlaces importantes como la DC6M y la CVF. Siendo la función pulmonar una variable clínica señalada como relevante por las médicas genetistas por relacionarse con el riesgo de hospitalización y si consideramos que en el curso natural de la función pulmonar en la EPIT es el deterioro, el obtener cambios positivos aunque sean mínimos o la estabilización en la función pulmonar, implica una reducción de las hospitalizaciones o detención del progreso hacia la insuficiencia respiratoria, causa principal de muerte en estos pacientes.



- Respecto a la seguridad, la AA es generalmente bien tolerada, siendo las reacciones adversas asociadas a la perfusión intravenosa las más importantes (35%), con una proporción menor al 10% de reacciones anafilácticas, observado en el ECA LOTS. Igualmente, los estudios no controlados y reportes de casos reportaron con mayor frecuencia la ocurrencia de reacciones alérgicas relacionadas con la infusión del fármaco como las náuseas, cefalea y urticaria de grado de severidad leve o moderada.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de AA en el tratamiento de pacientes con EPIT, según lo establecido en el anexo 1. El presente dictamen preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.
- Dado que la calidad de la evidencia del efecto de AA en desenlaces claves como la sobrevida y calidad de vida es aun baja y el impacto presupuestario del uso de esta tecnología es alta, se establece que el efecto del tratamiento de la EPIT con AA se evaluara con datos de los pacientes que estén recibiendo AA por el lapso de un año para determinar su impacto en desenlaces clínicos y en la calidad de vida. Esta información servirá para una re-evaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica, al terminar la vigencia del presente dictamen.



## VII. RECOMENDACIONES

Luego de usar AA se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente la evolución de cada paciente según lo estipulado en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD y luego elevado al IETSI.

Se remitirán dos informes, a los 6 y 12 meses del uso de AA, conteniendo la información detallada en el cuadro 1 por cada paciente

Se remitirán dos informes, a los 6 y 12 meses del uso de AA, conteniendo la información detallada en el cuadro N° 1 por cada paciente.

**Cuadro N° 1**

|   | Basal | 6 meses | 12 meses |
|---|-------|---------|----------|
| Asistencia ventilatoria<br>No, Sí (no invasiva, invasiva, descripción)            | X     | X       | X        |
| Asistencia para caminar<br>No, Sí (descripción, muletas, silla de ruedas)         |       |         |          |
| Exámenes bioquímicos (TGO, TGP, albumina<br>Bilirrubina total y fraccionada, CPK) | X     | X       | X        |
| Función respiratoria : CVF, VEF1  | X     | X       | X        |
| Función motora: DC6M  | X     | X       | X        |
| Evaluación de la calidad de vida (SF-36 Health Survey)                            | X     | X       | X        |
| Ecocardiografía y electrocardiograma  | X     |         | X        |
| Evaluación visual   | X     |         | X        |
| Electromiografía  | X     |         | X        |
| Polisomnografía   | X     |         | X        |
| Audiometría   | X     |         | X        |
| Reacciones adversas   |       | X       | X        |

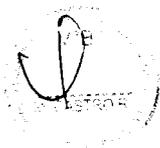


*[Handwritten signature]*



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:713
2. Engel AG. Acid maltase deficiency in adults: studies in four cases of a syndrome which may mimic muscular dystrophy or other myopathies. *Brain* 1970; 93:599.
3. Beltran Papsdorf TB, Howard JF Jr, Chahin N. Pearls & Oysters: clues to the diagnosis of adult-onset acid maltase deficiency. *Neurology* 2014; 82:e73.
4. Laforêt P, Petiot P, Nicolino M, et al. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 2008; 70:2063.
5. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, et al. Clinical manifestation and natural course of late onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128:671.
6. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.3213T> G haplotype. *Neurology* 2007; 68:110.
7. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; 252:875
8. Nabatame S, Taniike M, Sakai N, et al. Sleep disordered breathing in childhood onset acid maltase deficiency. *Brain Dev* 2009; 31:234.
9. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2012; 54: 497-507.
10. Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Pascual-Pascual SI, Pérez-López J, Vilchez Padilla JJ, Bautista-Lorite J, et al. Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2015; 60: 321-8
11. Vega-Coca MD, Abdel-Kader-Martín L, Márquez-Peláez S, Navarro-Caballero JA, Rodríguez-López R, Beltrán-Calvo C, et al., y Grupo de trabajo para la elaboración del informe de AA (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. AA (Myozyme) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. Informe de evaluación del medicamento. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2014.
12. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15; 362(15):1396-406Fhdfhf



13. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol*. 2010 Jan; 257(1):91-7.
14. Bembi, B., Pisa, F. E., Confalonieri, M., Ciana, G., Fiumara, A., Parini, R. et al. (2010). Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010; 33, 727-735.
15. Ravaglia, S., Pichiecchio, A., Ponzio, M., Danesino, C., Garaghani, K. S., Poloni, G. U. et al. Changes in skeletal muscle qualities during enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis: Temporal and spatial pattern of mass vs. strength response. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2010; 33, 737-745.
16. Angelini, C., Semplicini, C., Tonin, P., Filosto, M., Pegoraro, E., Soraru, G. et al. (2009). Progress in enzyme replacement therapy in glycogen storage disease type II. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2, 143-153.
17. Orlikowski, D., Pellegrini, N., Prigent, H., Laforet, P., Carlier, R., Carlier, P. et al. (2011). Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*, 21, 477-482.
18. Van Capelle, C. I., van der Beek, N. A. M. E., Hagemans, M. L. C., Arts, W. F. M., Hop, W. C. J., Lee, P. et al. (2010). Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three year open-label study. *Neuromuscular Disorders*, 20, 775-782.
19. Kobayashi, H., Shimada, Y., Ikegami, M., Kawai, T., Sakurai, K., Urashima, T. et al. (2010). Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100, 14-19.
20. Merk, T., Wibmer, T., Schumann, C., & Kruger, S. (2009). Glycogen storage disease type II (Pompe disease) - Influence of enzyme replacement therapy in adults. *European Journal of Neurology*, 16, 274-277.
21. Winkel, L. P., Van den Hout, J. M., Kamphoven, J. H., Disseldorp, J. A., Remmerswaal, M., Arts, W. F. et al. (2004). Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a threeyear follow-up. *Annals of Neurology*, 55, 495-502.
22. Van Capelle, C. I., Winkel, L. P. F., Hagemans, M. L. C., Shapira, S. K., Arts, W. F. M., van Doorn, P. A. et al. (2008). Eight years' experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*, 18, 447-452.



23. Vielhaber, S., Brejova, A., bska-Vielhaber, G., Kaufmann, J., Feistner, H., Schoenfeld, M. A. et al. (2011). 24-Months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113, 350-357.
24. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov; 107(3):456-61.
25. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Mar 27; 8:49.
26. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SC, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2016 Mar; 39(2):253-60.



## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1- Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir AA debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

|   |  |
|---|--|
| <b>Diagnostico/ condición de salud</b>  | Enfermedad de Pompe de inicio tardío   |
| <b>Grupo etario</b>   | Mayores de 8 años  |
| <b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>   | Paciente con diagnóstico enfermedad de Pompe de inicio tardío confirmado con determinación de la actividad enzimática alfa glucosidasa ácida en leucocitos/fibroblastos de piel o análisis de la mutación.   |
| <b>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveles de CPK</li> <li>- Niveles de transaminasas (TGO y TGP)</li> <li>- Electromiografía</li> <li>- Pruebas de función pulmonar (CVF)</li> <li>- Test de la caminata de 6 minutos</li> <li>- Polisomnografía</li> <li>- Evaluación cardiológica</li> <li>- Evaluación auditiva (audiometría)</li> </ul>   |
| <b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al inicio y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba de caminata de 6 minutos (cada 6 meses)</li> <li>- TGO-TGP-Albúmina –LDH (anual)</li> <li>- Bilirrubinas total y fraccionada (anual)</li> <li>- CK-CK-MB (anual)</li> <li>- Cuestionario de calidad de vida y salud (anual)               <ul style="list-style-type: none"> <li>o SF-36 Health survey (&gt; de 18 años)</li> <li>o Escala de Severidad de fatiga (&gt; de 18 a)</li> </ul> </li> <li>- pruebas de función pulmonar: VCF / VEF1* (anual)</li> <li>- Estudio del sueño (anual)</li> <li>- Audiometría/potenciales evocados auditivos (anual)</li> <li>- Evaluación visual (anual)</li> <li>- Ecocardiograma y electrocardiograma* (anual)</li> <li>- Reacciones adversas</li> </ul> |

