

**INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA  
EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

**Condición de Salud:** Enfermedad de Pompe

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Alglucosidasa Alfa para la deficiencia de Maltasa Ácida o Glucogenosis Tipo II o Enfermedad de Pompe

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Enfermedad de Pompe. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



## ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD EVALUADA .....	5
3. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	5
4. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	11
Alglucosidasa alfa.....	11
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	12
Pertinencia de la indicación .....	12
Seguridad .....	12
Umbral .....	12
Disponibilidad del Fondo .....	13
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS .....	14
Resultados de búsqueda de evidencia.....	14
Resúmenes de resultados .....	14
Estudio Controlado Aleatorizado .....	15
Estudios observacionales .....	17
Estudios de casos .....	22
10. EVALUACIÓN ECONÓMICA.....	23
Resultados y descripción de evidencia encontrada .....	23
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	25
Acuerdos de Riesgo Compartido.....	25
Precio Máximo Industrial .....	25
Impacto Presupuestario .....	26
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	27
12. REPERCUSIONES ETICAS JURÍDICAS Y SOCIALES.....	27
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	27

14. CONCLUSIÓN .....	27
REFERENCIAS .....	28
ANEXO SEGURIDAD .....	32
Reacciones adversas .....	32



## **ENFERMEDAD DE POMPE**

### **1. SOLICITUD**

Alglucosidasa Alfa para la Deficiencia de Maltasa Ácida o Glucogenosis Tipo II o Enfermedad de Pompe.

### **2. CONDICIÓN DE SALUD EVALUADA**

Deficiencia de Maltasa Ácida o Glucogenosis Tipo II o Enfermedad de Pompe.

### **3. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA**

Alglucosidasa Alfa

#### **4. RESUMEN EJECUTIVO**

La enfermedad de Pompe, es una enfermedad rara y corresponde a un trastorno metabólico autosómico recesivo, debido a variantes patogénicas en el gen GAA, que codifica para la proteína glucosidasa alfa-1,4 ácida lisosómica, responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. Estas variantes patogénicas originan un déficit de actividad enzimática, lo que determina acumulación y depósito de glucógeno en los tejidos, principalmente en el músculo, provocando insuficiencia cardíaca, motora y respiratoria progresiva, dando lugar a debilidad progresiva, fallo orgánico y muerte (1).

##### **Eficacia de los tratamientos**

Se encontraron 3 tipos de estudios según el diseño de los mismos. Estudios controlados aleatorizados, estudios observacionales y estudios de casos.

El análisis del estudio controlado aleatorizado considerado arroja que entre los principales resultados (outcomes primarios) se encuentra que el uso de Alglucosidasa en pacientes con Pompe de inicio tardío podría implicar un leve aumento de metros caminados en test de marcha de seis minutos y que la utilización de Alglucosidasa en pacientes con Pompe de inicio tardío podría implicar un leve aumento de la capacidad vital forzada (en relación a su valor pronóstico).

Con respecto a los estudios observacionales, y considerando que la calidad de la evidencia de estos es inferior a la del estudio aleatorizado, los resultados de los mismos resultan heterogéneos, sin embargo, se puede señalar que los efectos de la Alglucosidasa alfa podrían implicar una estabilización o una leve mejoría de outcomes como capacidad vital forzada, fuerza muscular y las pruebas de marcha.

Finalmente, se encontraron 13 estudios que tienen un carácter de reporte de casos. Los estudios consideran distintos tipos de pacientes (adultos, niños, diversos grados de severidad, etc.) y diversos resultados, pero en general concluyen que la terapia de remplazo enzimático con Alglucosidasa alfa implica una mejora o al menos una estabilización de los síntomas de enfermedad de Pompe, recomendando una intervención temprana o en las primeras etapas de progresión de la enfermedad.

### Análisis Económico

Los estudios de costo efectividad encontrados arrojan que el tratamiento, en comparación con mejores cuidados actuales, no sería costo efectivo.

En cuanto a las recomendaciones de agencias internacionales, no se encuentra una tendencia en cuanto a la recomendación favorable del tratamiento. Excepto por Canadá, que recomienda el tratamiento para la enfermedad de Pompe Infantil, y en Gales, que se recomienda su inclusión salvo en pacientes con enfermedad de Pompe tardío, no se encontraron otras recomendaciones favorables.

El cálculo de impacto presupuestario arroja que el valor del mismo para el año 2018 será de unos \$M 11.514.108.

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

El número de pacientes es muy bajo por lo que se podrían tratar en las Redes actuales, de acuerdo a la oferta existente.

**Tabla resumen de los tratamientos solicitados**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Enfermedad de Pompe	Alglucosidasa Alfa	Si	No Favorable	Impacto presupuestario	Supera el límite de \$MM 9.869 establecido por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Pompe, es una enfermedad rara y corresponde a un trastorno metabólico autosómico recesivo, debido a variantes patogénicas en el gen GAA, que codifica para la proteína glucosidasa alfa-1,4 ácida lisosómica, responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. Estas variantes patogénicas originan un déficit de actividad enzimática, lo que determina acumulación y depósito de glucógeno en los tejidos, principalmente en el músculo, provocando insuficiencia cardíaca, motora y respiratoria progresiva, dando lugar a debilidad progresiva, fallo orgánico y muerte (1).

La enfermedad de Pompe se manifiesta con una amplia heterogeneidad de síntomas, existiendo diferentes formas de presentación que varían en función de la edad de inicio, la tasa de progresión de la enfermedad, y el grado de afectación orgánica. De acuerdo a esto, se identifican dos formas: Forma clásica, infantil o de aparición temprana y Forma no clásica o de aparición tardía (1).

La prevalencia de esta patología según datos de Orphanet, corresponde a 0.8 por 100.000 nacidos vivos para la forma temprana y de 1.75 por 100.000 nacidos vivos para la forma tardía (2). Hay diferencias significativas en la distribución de la enfermedad, por ejemplo en Suecia se piensa que la incidencia al año 2013 existían aproximadamente 20 personas con diagnóstico de Pompe (3). En cuanto a la incidencia, ésta varía según las regiones, por ejemplo en China se ha estimado en 1:50.000 nacidos vivos mientras que en Alemania en 1:40.000 nacidos vivos (1).

**Forma Clásica, Infantil o Temprana:** Aparece durante los primeros meses de vida. Es la forma más grave de la enfermedad y se caracteriza por una progresión muy rápida. La actividad enzimática en este tipo de pacientes suele ser indetectable. El depósito de glucógeno en los tejidos ocasiona cardiomiopatía severa, hepatomegalia, debilidad muscular, hipotonía e insuficiencia respiratoria.

En ausencia de tratamiento, la mayoría de los pacientes muere durante el primer año de vida como consecuencia de una insuficiencia cardiorrespiratoria. En estos pacientes se observa una profunda hipotonía e insuficiencia cardíaca (1).

**Forma No Clásica o de Aparición Tardía:** Incluyen la enfermedad juvenil y la adulta, cuya sintomatología puede aparecer desde la infancia tardía hasta diferentes décadas de la vida adulta, caracterizándose por tener una progresión más lenta con respecto a la forma infantil. Estos pacientes suelen presentar una actividad enzimática residual. El depósito de glucógeno tiene lugar

principalmente a nivel de la musculatura esquelética y respiratoria, lo que conduce a una pérdida progresiva de movilidad y a la afectación de la función respiratoria. Tan sólo en raras ocasiones existe afectación cardíaca, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de muerte en estos pacientes. Se sospecha de Pompe de forma adulta o tardía, en pacientes con debilidad progresiva proximal. La fuerza de capacidad vital en la función pulmonar se ve reducida sustancialmente en adultos (1).

El tratamiento corresponde al reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa, en conjunto con cuidados multidisciplinarios. Esta terapia retrasa y en los mejores casos detiene los síntomas de la enfermedad, sin embargo no evita la muerte del paciente. A pesar que la terapia aumenta la supervivencia de los infantes, ellos desarrollan complicaciones, como lo son las fracturas producidas por un mínimo trauma. Otras complicaciones son debilidad de músculos faciales, desordenes del habla, disfagia, apnea obstructiva, pubertad prematura e hipoventilación central (1).

#### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

Análisis de la actividad de alfa-glucosidasa en linfocitos y estudio genético en el gen GAA.

Actualmente el tipo de muestra más utilizada es la sanguínea, ya que requiere un procedimiento menos invasivo, más rápido y más fácil de estandarizar. No obstante, se recomienda realizar un segundo test para la confirmación del diagnóstico (1).

Se identifican dos formas:

- Forma clásica, infantil o de aparición temprana
- Forma no clásica o de aparición tardía

## **6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

Existen algunas terapias en estado experimental:

1. Terapias genéticas, están siendo investigadas.
2. Terapias en base a ejercicio.
3. Dieta en base a alta ingesta proteica y baja en carbohidratos junto a ejercicio.(4)



## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Terapia de sustitución enzimática, aportando al paciente la enzima de la que carece, en este caso, la glucosidasa alfa, que corresponde a una copia de la alfa-glucosidasa humana, producida por un método conocido como "tecnología del ADN recombinante". La enzima es producida por una célula que ha recibido un gen (ADN) que le permite producirla. La enzima de sustitución contribuye a descomponer el glucógeno y detiene su acumulación anormal en las células (1,5–7).

### Alglucosidasa alfa

#### Registro e Indicación

Alglucosidasa Alfa se encuentra registrado en el ISP con los números de registros indicados en tabla 1.

#### Presentación

Las presentaciones registradas en el ISP se informan en tabla 1.

#### Laboratorio

En tabla 1 se informa el laboratorio que registró el medicamento en evaluación, el cual es Genzyme Chile Ltda.

Tabla 1. Alglucosidasa alfa: nombre comercial, laboratorio, indicación, vía administración, presentación

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO Y REGISTRO ISP	INDICACIÓN PARA LA PATOLOGÍA EVALUADA	VÍA ADMINISTRACIÓN	PRESENTACIÓN
Myozyme (Droga Huérfana) (1,5–7)	Genzyme Chile Ltda. B-2400/15	- ISP: Myozyme está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo, en pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Pompe (déficit de alfa glucosidasa ácida). Myozyme está indicado en pacientes adultos y pediátricos de todas las edades	ISP: E.V.	Polvo liofilizado para infusión 50 mg

#### Posología

20 mg por kilogramo de peso corporal, una vez cada 2 semanas (1,5–7)

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

### **Pertinencia de la indicación**

Alglucosidasa Alfa se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 1) e indicado, acorde a ISP, para los siguientes subgrupos:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Pompe (déficit de alfa glucosidasa ácida).

### **Seguridad**

De acuerdo a esto todos los medicamentos cumplen el criterio, ya que ninguno presenta alguna alerta sanitaria registrada que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado. Sin embargo, se encuentran reportadas advertencias por la FDA para incorporar en los prospectos, relacionadas con ocurrencia de anafilaxia y alergia severa al medicamento con riesgo de paro cardiorespiratorio, relacionadas con la infusión, asociados a este fármaco.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el “Anexo Seguridad”. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

### **Umbral**

El umbral de alto costo se calcula desde la perspectiva del paciente, por lo tanto, los precios aquí considerados, son precios de venta al público general.

El umbral de alto costo para Alglucosidasa Alfa fue calculado con la siguiente forma:

- Se consideró el costo anual del tratamiento para el paciente.
  - Se utilizó la posología indicada de 20 mg por kilogramo de peso corporal, una vez cada 2 semanas

- Se consideró un peso promedio de 24 kilos para población infantil y de 70 kilos para población adulta.
- No se encontró precios en IMS ni en Kairos para precios privados. Por lo que se utilizó el precio recibido en oferta por parte del laboratorio que corresponde \$427.274 por frasco ampolla (precio neto)

Este análisis genera un costo anual de \$132.000.000 (ciento treinta y dos millones de pesos) para un paciente pediátrico y de \$385.000.000 (trescientos ochenta y cinco millones de pesos) para un paciente adulto, por lo tanto, sobrepasa el umbral de alto costo, cumpliendo con este criterio.

### **Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda, el que finalmente fue informado a través de Oficio N°1844, de 26 de octubre de 2017, estableciendo que ésta es de \$9.869 millones para 2018.

De este modo, en una primera instancia con una estimación de holgura al alza efectuada por el Ministerio de Salud, el tratamiento de Alglucosidasa alfa cumplió con este criterio de no sobrepasar la disponibilidad del Fondo. Sin embargo, luego de la información remitida por DIPRES, no cumple con este criterio. El impacto presupuestario del tratamiento incluido en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de la Alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe.

### Resultados de búsqueda de evidencia

Se encontraron 2 revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta que se está intentando responder, estas fueron publicadas en los años 2013 y 2016 (8,9).

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo</p>	<p>Se encontraron dos revisiones sistemáticas que fueron publicadas entre los años 2013 y 2016 (8,9). Estas revisiones sistemáticas incluyen 1 estudio controlado aleatorizados (10) y 29 estudios observacionales (11–39). La mayor parte de los estudios observacionales correspondió a series de casos.</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios consideraron pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Pompe. Mayor parte de estudios considera a pacientes con aparición tardía de la Enfermedad de Pompe.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios utilizaron Alglucosidasa alfa como intervención. Como comparadores se utilizaron el tratamiento con placebo (ECA) o la historia natural de la enfermedad</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: Capacidad vital forzada (FVC) Test de caminata de 6 minutos (6MWT) Sobrevida Condición de ambulación - motora. Necesidad de soporte ventilatorio Niveles de Creatina quinasa (CK) Calidad de vida</p>

### Resúmenes de resultados

Producto de la heterogeneidad de estudios encontrados que miden los efectos de la Alglucosidasa alfa en pacientes con la enfermedad de Pompe, se decide dividir el análisis de los resultados de los mencionados estudios según su diseño metodológico. En primer lugar, se presentan los resultados más relevantes de ensayo controlado aleatorizado, aplicando la metodología GRADE para calificar el nivel de la evidencia y dando una interpretación a los resultados. En segundo lugar, para los estudios observacionales se muestra una tabla que resume sus principales resultados. En tercer lugar, se menciona en un párrafo los distintos estudios de casos encontrados. Esta manera de

presentar los resultados permite tener una apreciación global de la evidencia disponible de la efectividad de Alglucosidasa alfa en pacientes con la enfermedad de Pompe.

### **Estudio Controlado Aleatorizado**

El estudio controlado aleatorizado consideró 90 pacientes mayores de 8 años, con capacidad de desplazarse y que no usaran métodos de ventilación invasiva. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a un grupo de tratamiento que consideró la infusión intravenosa de dos dosis semanales de Alglucosidasa alfa (20 mg/kg) o placebo por 78 semanas en 8 centros de salud localizados en Estados Unidos y Europa. Los outcomes primarios de este estudio fueron el test de distancia caminada en 6 minutos y porcentaje de predicción de la capacidad vital forzada (40).

Entre los principales resultados de este estudio (outcome primarios) se encuentra:

- El uso de Alglucosidasa en pacientes con Pompe de inicio tardío podría implicar un leve aumento de metros caminados en test de marcha de seis minutos. La calidad de la evidencia es baja.
- La utilización de Alglucosidasa en pacientes con Pompe de inicio tardío podría implicar un leve aumento de la capacidad vital forzada (en relación a su valor pronóstico). La calidad de la evidencia es baja.

Tabla 3. Resumen de evidencia

En personas con Enfermedad de Pompe, ¿se debe utilizar Alglucosidasa alfa (Terapia de remplazo enzimático)?					
Población: Personas con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Pompe de aparición tardía (late-onset) <sup>1</sup>					
Intervención: Alglucosidasa alfa (20 mg/kg, cada dos semanas)					
Comparación: Placebo					
Tipo de estudio: Estudio Clínico Aleatorizado (ECA)					
Desenlaces No de Participantes	Efecto Absoluto			Certeza en la Evidencia (GRADE)	Que ocurre
	Placebo	Alglucosidasa alfa	Diferencia <sup>2</sup> (IC 95%)		
Test de marcha (metros en 6 minutos) (cambio desde el inicio hasta las 78 semanas)  N= 60 en grupo experimental N= 30 en grupo de control	2,99 metros menos a la semana 78	25,13 metros más a la semana 78	28,12 metros más (desde 2,07 a 54,17 mts. más) (p=0,03)	⊕⊕⊖⊖ Bajo3, 4	El uso de Alglucosidasa alfa podría aumentar levemente los metros que caminan en 6 minutos.
Capacidad vital forzada <sup>5</sup> (cambio desde el inicio hasta las 78 semanas)  N= 60 en grupo experimental N= 30 en grupo de control	2,20 puntos menos a la semana 78	1,20 puntos más a la semana 78	3,40 puntos más (desde 1,03 a 5,77 puntos más) (p=0,006)	⊕⊕⊖⊖ Bajo3, 4	La utilización de Alglucosidasa alfa podría generar un aumento leve de la capacidad vital forzada.
SF-36 (componente físico)  N= 60 en grupo experimental N= 30 en grupo de control	1,16 puntos más a la semana 78	0,80 puntos más a la semana 78	0,36 puntos menos (desde - 3,83 a 3,09) (p=0,83)	⊕⊕⊖⊖ Bajo3, 4	El uso de Alglucosidasa alfa podría hacer poca o ninguna diferencia en el score del componente físico del cuestionario sobre calidad de vida SF-36.
Presión inspiratoria máxima <sup>5</sup>  N= 60 en grupo experimental N= 30 en grupo de control	0,35 puntos menos a la semana 78	3,48 puntos más a la semana 78	3,83 puntos más (desde -0,60 puntos menos a 8,26 puntos más) (p=0,09)	⊕⊕⊖⊖ Bajo3, 4	El uso de Alglucosidasa alfa podría hacer poca o ninguna diferencia en la presión inspiratoria máxima.

Presión espiratoria máxima <sup>5</sup> N= 60 en grupo experimental N= 30 en grupo de control	0,56 puntos menos a la semana 78	3,24 puntos más a la semana 78	3,80 puntos más(desde 0,27 7,33 puntos más) (p=0,04)	⊕⊕⊖⊖ Bajo3, 4	El uso de Alglucosidasa alfa podría aumentar levemente la presión espiratoria máxima
Test muscular – pierna <sup>5</sup> N= 60 en grupo experimental N= 30 en grupo de control	2,00 puntos menos a la semana 78	1,18 puntos más a la semana 78	3,18 puntos más(desde 0,73 puntos menos a 7,08 puntos más) (p=0,11)	⊕⊕⊖⊖ Bajo3, 4	El uso de Alglucosidasa alfa podría hacer poca o ninguna diferencia en el score del test muscular de pierna
Test muscular – brazo <sup>5</sup> N= 60 en grupo experimental N= 30 en grupo de control	1,47 puntos más a la semana 78	5,05 puntos más a la semana 78	3,57 puntos más(desde 1,83 puntos menos a 8,97 puntos más) (p=0,19)	⊕⊕⊖⊖ Bajo3, 4	El uso de Alglucosidasa alfa podría hacer poca o ninguna diferencia en el score del test muscular del brazo.

**NOTAS**

1. Mayores de 8 años con diagnóstico de enfermedad de Pompe, que puedan caminar 40 mts en 6 minutos, un porcentaje del predictor de FVC entre 30 a 80% en posición vertical y evidencia de debilidad muscular. Se excluye a pacientes con ventilación invasiva.
2. Grupo tratado con Alglucosidasa alfa en relación a grupo con placebo.
3. Existe sospecha fuerte de sesgo de publicación debido a que estudio es financiado y diseñado por laboratorio productor de medicamento.
4. Intervalo de confianza ancho
5. Porcentaje de valor pronóstico

**Estudios observacionales**

Como resultado de la búsqueda realizada se identificaron una serie de estudios observacionales que se detallan en Tabla 4. En dicha tabla se resumen las características más relevantes de los estudios y sus principales resultados. La calidad de la evidencia es inferior a la del estudio aleatorizado analizado en la sección anterior debido a que son estudios de carácter observacional con un bajo número de pacientes.

Los resultados de los estudios resultan heterogéneos, sin embargo, se puede señalar que los efectos de la Alglucosidasa alfa podrían implicar una estabilización o una leve mejoría de outcomes como capacidad vital forzada, fuerza muscular y las pruebas de marcha.

Tabla N° 4 Características y resultados de estudios observacionales<sup>1</sup>

Autor País Año	Población	Objetivo	Diseño	Resultados
Strothotte Alemania 2010 (32)	44 pacientes con diagnóstico de Pompe de aparición tardía	Evaluar la efectividad de la terapia de reemplazo con alglucosidasa-alfa en pacientes con diagnóstico de pompe luego de 12 meses de tratamiento	Observacional (open-label)	<p>Test de función del brazo: Se midieron los resultados en 34 pacientes. Luego del tratamiento la mejoría media fue de 0,18 puntos. Debido al pequeño número de pacientes, los autores refieren que sólo hubo una tendencia a indicar una leve mejoría con 3 pacientes en deterioro y 31 con enfermedad estable o mejoría leve (<math>p=0,109</math>).</p> <p>Walton Gardner Medwin Score(WGMS): 18 pacientes mejoraron.</p> <p>Prueba de marcha de 10 mts: 11 pacientes mejoraron la caminata</p> <p>Subida de cuatro escalones: 9 pacientes mejoraron</p> <p>Prueba de caminata de 6 minutos: fue completado por 22 pacientes. En promedio la distancia fue de 341 mt (DE+149,9 mt; mediana 342,25 mt) en la línea base y de 393 mt (DE +156,98 mt, mediana 411,50mt) al punto final (<math>p=0,026</math>)</p> <p>Prueba de la fuerza muscular: El aumento promedio fue de 0,5 puntos (DE +4,1 mediana + 0,7), que oscilaba entre 8,2 puntos (+21%) a 9,7 puntos hacia abajo (-21%)</p> <p>Capacidad vital forzada: El resultado general después de 12 meses fue un aumento medio del 0,5%(DE+10,7, mediana del 0,9%) mientras que 18 pacientes tuvieron una mejor CVF y 15 pacientes menor FVC en comparación con la línea de base (<math>p=0,929</math>).</p> <p>Cuestionario SF-36: Los resultados fueron de 1,5 puntos por debajo de los resultados de la población general.</p> <p>Niveles de creatina quinasa (CK): Los niveles fueron heterogéneos. En general</p>

<sup>1</sup> Se excluyó el estudio de Van der Beek (2012) (18) debido a su objetivo principal fue describir la progresión natural de la enfermedad y el grupo de control que utilizan es el del estudio aleatorizado de Van der Ploeg et al. 2010 (40).

				<p>hubo una disminución media significativa de 10,5% (SD ± 14%, mediana 21,8%) en los niveles séricos de CK. En 28 pacientes CK niveles disminuyeron después de 12 meses de ERT, mientras que aumentó en 11 pacientes, sin correlación a la severidad de la enfermedad (n = 39; p = 0,010)</p>
<p>De Vries Países Bajos 2012 (16)</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de Pompe</p>	<p>Evaluar la efectividad de la terapia de reemplazo con alglucosidasa-alfa en pacientes con diagnóstico de pompe luego de 3 y 6 meses de tratamiento</p>	<p>Observacional prospectivo</p>	<p>Las mediciones fueron realizadas en 69 pacientes y luego de 23 meses de seguimiento los resultados fueron los siguientes:</p> <p>Fuerza muscular: aumentó después del inicio de la terapia (test manual del músculo de 1,4 puntos porcentuales por año; dinamometría de la mano 4,0 puntos porcentuales por años, ambos p&lt;0,001.</p> <p>Capacidad vital forzada: se mantuvo estable cuando se midió en posición vertical, pero disminuyó en posición supina (-1,1 puntos porcentuales por año, p=0,03).</p> <p>Función muscular: No mejoró en todos los pacientes (prueba rápida de función motora 0,7 puntos porcentuales por año, p=0,14), pero aumentó en pacientes en silla de ruedas y en aquellos con debilidad muscular leve o moderada.</p>
<p>Angelini Italia 2012 (19)</p>	<p>Pacientes adultos y juveniles con diagnóstico de enfermedad de pompe sometidos a terapia de reemplazo enzimático tardío</p>	<p>Evaluar la efectividad de la terapia de reemplazo con alglucosidasa-alfa en pacientes con diagnóstico de pompe</p>	<p>Observacional</p>	<p>El seguimiento de 74 pacientes fue hasta 4 años. Estos se dividieron en 3 grupos. 16 pacientes recibieron tratamiento durante 12-23 meses, 14 pacientes recibieron tratamiento durante 24-35 meses y 44 pacientes durante más de 36 meses.</p> <p>Caminata 6 minutos: aumento de la distancia recorrida en la mayoría de los pacientes (48/58, 83%), con un incremento medio general de 63 mt (de 320+161 a 383+178mt)</p> <p>Capacidad vital forzada: la mayoría de los pacientes mejoró la CVF o permaneció inalterada (45/69, 65%).</p> <p>Puntuación Walton y Gardner: la función motora global utilizando esta escala en 68 pacientes no cambió significativamente después del tratamiento (prueba de Wilcoxon p=0,22).</p>

				<p>Número de horas de ventilación: se observó una mejoría en el número promedio de horas de reposo del ventilador (15,6 a 12, 1 horas).</p> <p>Índice de masa corporal: El IMC no estaba disponible para 47 pacientes. No se observaron cambios significativos entre la línea de base y la terapia de reemplazo en 47 pacientes, de 24,23 +5,3 a 24,56 + 5,3 p=0,10.</p> <p>Ecocardiografía: 9/69 pacientes, 13% sometidos a ecocardiografía mostraron un grado variable de hipertrofia cardíaca y se observó un efecto positivo después de 36 meses de tratamiento.</p> <p>Creatina quinasa sanguínea: Disminuyó durante la terapia de reemplazo en el 76% de los pacientes. En el 17% los niveles de CK aumentaron y en un 7% no se presentaron cambios.</p>
Regnery Alemania 2012 (20)	Pacientes adultos con enfermedad de pompe	Evaluar la efectividad de la terapia de reemplazo con alglucosidasa-alfa en pacientes con diagnóstico de pompe	Observacional abierto	<p>Se evalúan 38 pacientes adultos cada 12 y 36 meses.</p> <p>Caminata de 6 minutos: 21 pacientes pudieron caminar una distancia media desde 312 + 165,5 mt, mejorando a 344 +165,8 mt después de 12 meses (p=0,006) y 356,4 + 155,9 mt a los 24 meses (p=0,003). Y disminuyendo a 325,6 + 174,8 mt después de 36 meses de terapia.</p> <p>Capacidad vital forzada: la media en 28 pacientes fue de 80,27 + 14,08% del valor normal, al inicio del estudio, de 79,19 + 13,09% después de 12 meses; de 78,62 +16,55% a los 24 meses y de 77,19 +18,05% después de 36 meses.</p> <p>Niveles de CK: disminuyeron significativamente en un 8,8% (p=0,041)</p>
Gungor Países bajos 2013 (14)	Pacientes adultos con enfermedad de pompe	Evaluar el efecto de la TRE sobre la supervivencia en pacientes adultos con enfermedad de Pompe	Observacional prospectivo	<p>Se incluyeron 283 pacientes adultos, con una edad media de 48 años. 72% de los pacientes comenzó con la terapia y el 28% nunca la recibió. Durante el seguimiento 46 pacientes fallecieron, 28 (61%), nunca recibieron el tratamiento. Luego de ajustar por edad, sexo, país de residencia y gravedad de la enfermedad, la terapia de reemplazo se asoció positivamente con la supervivencia (HR: 0,41, IC de 95%, de 0,19 a 0,87).</p>

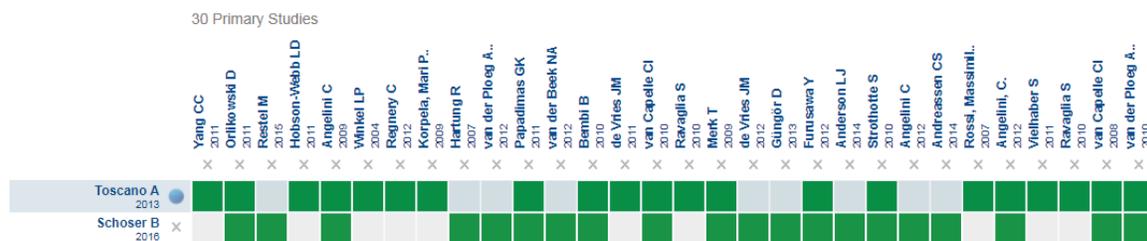


Anderson Inglaterra 2014 (12)	Pacientes adultos con enfermedad de pompe de inicio tardío	Determinar la efectividad de la terapia de sustitución enzimática	Observacional	<p>Se evaluaron 62 pacientes. Capacidad vital forzada: después de ajustar por edad, el tiempo de reemplazo de la terapia no se asoció significativamente con el cambio en % de la CVF. Se realizó un análisis entre la relación del % de la CVF y el tiempo de tratamiento como una variable continua pero no proporcionó evidencia entre la CVF y tiempo de ERT (<math>p=0,15</math>).</p> <p>Caminata de 6 minutos: después de ajustar la edad, el tiempo de reemplazo se asoció con un aumento significativo en la distancia caminada (<math>p&lt;0,001</math>).</p> <p>Prueba de marcha de 6 minutos: Se encontró un aumento significativo en la distancia recorrida.</p> <p>Prueba de fuerza muscular: no se asoció significativamente con la edad en los pacientes adultos (<math>p=0,56</math>). Después de ajustar por edad el tiempo de la terapia se asoció con una mejora significativa en el puntaje de prueba muscular (<math>p&lt;0,001</math>).</p>
Orlikowski Francia 2011(27)	Pacientes adultos con pompe de inicio tardío severo	Determinar la efectividad de la terapia de sustitución enzimática	Observacional (open label)	La Alglucosidasa alfa puede estabilizar o mejorar levemente la fortaleza muscular y la función respiratoria entre pacientes con pompe severo.
Yang Taiwán 2011 (22)	Pacientes diagnosticados con enfermedad de Pompe	Determinar outcomes de pacientes tratados con Alglucosidasa alfa	Observacional	La mayoría de los pacientes tiene una respuesta pobre a la terapia con Alglucosidasa alfa.
Van Capelle Países Bajos 2010(28)	Pacientes juveniles con enfermedad de Pompe	Evaluar la respuesta de Alglucosidasa alfa en pacientes entre 6 y 15 años	Observacional (open label)	Se evaluaron 5 pacientes. La función pulmonar se mantiene estable o mejora levemente. Por su parte, la fortaleza muscular y los test motores mejoran en la mayor parte de pacientes.
Bembi Italia 2010 (30)	Pacientes con enfermedad de pompe (juveniles y adultos)	Medir efectividad de terapia de remplazo enzimático en pacientes con glicogenesis tipo II (pompe)	Observacional prospectivo (open label)	La terapia de reemplazo enzimático se muestra segura, bien tolerada y efectiva en mejorar la función motora y estabilizar la función respiratoria en pacientes con pompe de inicio tardío.

### Estudios de casos

Finalmente, se encontraron 13 estudios que tienen un carácter de reporte de casos (11,13,21,23,24,29,33–39). Los estudios consideran distintos tipos de pacientes (adultos, niños, diversos grados de severidad, etc.) y diversos resultados, pero en general concluyen que la terapia de remplazo enzimático con Alglucosidasa alfa implica una mejora o al menos una estabilización de los síntomas de enfermedad de Pompe, recomendando una intervención temprana o en las primeras etapas de progresión de la enfermedad.

Figura 1. Matriz de evidencia de Epistemonikos.



Fuente: Elaboración propia.

## 10. EVALUACIÓN ECONÓMICA

En esta etapa se evaluaron económicamente el tratamiento Alglucosidasa Alfa para el tratamiento de la Enfermedad de Pompe.

### Resultados y descripción de evidencia encontrada

Se encontraron cuatro estudios que se plantearon realizar la evaluación económica de Alglucosidasa Alfa para el tratamiento de la Enfermedad de Pompe (Tabla 5).

En estudio desarrollado en Andalucía para enfermedad de Pompe de comienzo tardío se concluye que con la evidencia de efectividad disponible no es posible conducir una evaluación de costo efectividad (41).

En informe de evaluación de tecnología sanitaria de Escocia solo se reportaron los resultados del ICER sin mayores detalles metodológicos (42). Se desagrega la población tanto en Pompe de inicio temprano o infantil como en inicio tardío. Para el caso de Pompe de inicio temprano el ICER de la Alglucosidasa alfa respecto al mejor cuidado paliativo actual varía entre £244.450 y £318.283 por QALY, dependiendo del periodo de inicio del tratamiento. Por su parte, para el Pompe de inicio tardío, se estima un ICER de £819.806 por QALY. En términos metodológicos, ya que el modelo es entregado por el fabricante, se indica que evaluación económica se encuentra bien formulada. Por tanto, la Alglucosidasa alfa supera ampliamente el umbral de costo efectividad, debido a su alto costo.

Finalmente, se encuentran dos estudios de costo-utilidad para pacientes con Pompe infantil. Uno de ellos se desarrolla en Holanda, llegando a estimar un ICER de 1 millón de euros por QALY al comparar Alglucosidasa alfa con el mejor tratamiento de soporte, por ende, se encuentra sobre el umbral para que esta tecnología sea considerada costo-efectiva (43). Por otro lado, en estudio que estima la costo-efectividad en Inglaterra y Colombia, también se llega a la conclusión que la Alglucosidasa alfa no es costo efectivo (44).

Tabla 5. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Alglucosidasa Alfa

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparadores	Outcome	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio
Castro-Jaramillo, 2012 (44)	Colombia e Inglaterra, libras	Pacientes con Pompe infantil	Mejor cuidado de soporte	QALY	20 años	Sistema de salud	s/i	s/i	s/i	Inglaterra alcanza ICER por QALY ganado £234.307 y Colombia £109.991	
Kanters, 2014 (43)	Holanda, euros	Pacientes con Pompe infantil	Mejor cuidado de soporte	QALY	Vida del paciente	Sociedad	s/i	Costos de terapia de reemplazo enzimático, infusiones, cuidados informales, entre otros.	Los resultados de análisis de sensibilidad univariado y probabilístico demuestran la robustez del modelo.	El ICER se estima en € 1.0 millón	
AETSA, 2013	España, Andalucía	Paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío	Debido a que la evidencia de efectividad disponible es considerada insuficiente se concluye que no es posible realizar evaluación económica de la Alglucosidasa alfa para pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.								
Scottish Medicines Consortium (42)	Escocia, libras	Pacientes con Pompe de inicio tardío y temprano	Mejor cuidado de soporte	s/i	s/i	s/i	Evaluación realizada por laboratorio	s/i	s/i	Pompe de inicio temprano el ICER de la Alglucosidasa alfa respecto al mejor cuidado paliativo actual varía entre £244.450 y £318.283 por QALY, dependiendo del periodo de inicio del tratamiento. Por su parte, para el Pompe de inicio tardío, se estima un ICER de £819.806 por QALY.	

### **Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria**

En Canadá, el CADTH recomienda la inclusión en el listado de cobertura de Alglucosidasa alfa para el tratamiento de enfermedad de Pompe infantil<sup>2</sup>. Esto a pesar de su alto costo y que no se demuestra su costo efectividad.

En Australia, el PBAC en base a la débil evidencia existente de efectividad no recomienda la inclusión de Alglucosidasa alfa en su listado al precio con el cual se realizó su propuesta<sup>3</sup>. Se abre a considerar este medicamento aplicando la regla de rescate si existe un sustantivo descuento del precio ofertado.

En Escocia, no se recomienda que Alglucosidasa alfa (Myozyme<sup>®</sup>) para el tratamiento de la enfermedad de Pompe<sup>4</sup>. Por su parte, en Gales se recomienda su inclusión salvo en pacientes con enfermedad de Pompe tardío, ya que no se encuentra probada su efectividad<sup>5</sup>.

No se encuentra evidencia que Alglucosidasa alfa se encuentre incorporado en la cobertura pública para enfermedad de Pompe en Argentina, México, Colombia, Brasil y Uruguay.

### **Acuerdos de Riesgo Compartido**

Se encuentra evidencia de acuerdos de riesgo compartido para Alglucosidasa alfa en Suiza en el contexto de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (45). También se encuentra en un programa de riesgo compartido en Estonia<sup>6</sup>.

La oferta recibida por Alglucosidasa Alfa (Myozyme<sup>®</sup>) considera la provisión gratuita de tratamientos para dos pacientes en el contexto de programa humanitario (International Charitable Access Program – ICAP – Genzyme).

### **Precio Máximo Industrial**

Solamente se encontró el precio de Alglucosidasa alfa en Perú. Con esto el precio de referencia regional es de \$ 530.294 pesos chilenos a diciembre de 2016.

En el mercado local, para el año 2017 se encuentra este tratamiento con un precio de \$427.274.

La oferta realizada por el laboratorio Sanofi Genzyme señala que el precio de Alglucosidasa alfa es de \$ 427.274 pesos (neto) por un frasco ampolla. Dicha oferta se realiza en junio de 2016.

Por último, el PMI (Precio Máximo Industrial) sería \$427.274.

<sup>2</sup> [https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Myozyme\\_June-14-2007\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Myozyme_June-14-2007_e.pdf)

<sup>3</sup> <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/alglucosidase>

<sup>4</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/Press\\_Statements/Alglucosidase\\_alfa\\_\\_Myozyme\\_\\_](https://www.scottishmedicines.org.uk/Press_Statements/Alglucosidase_alfa__Myozyme__)

<sup>5</sup> <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/17>

<sup>6</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/pressile/20170421\\_washingtondc\\_estonia.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/pressile/20170421_washingtondc_estonia.pdf)

### Impacto Presupuestario

En base a los registros de pacientes tratados con Alglucosidasa alfa en Bélgica como en Suecia se extrapola la prevalencia a la población nacional. Con ello se estiman 39 pacientes, 26 con Pompe tardío y 13 con Pompe temprano. Adicionalmente, se estima una incidencia de una persona anualmente.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. La información de precios fue obtenida mediante oferta realizada por laboratorio. La estimación para el impacto presupuestario arrojó los resultados que muestra la tabla 6.

Tabla 6. Impacto presupuestario 2018-2022

	2018	2019	2020	2021	2022
Alglucosidasa alfa	11.514.108	12.392.360	13.312.945	14.277.612	15.288.178

Miles de pesos corrientes.

Dado que el impacto presupuestario calculado excede la disponibilidad de \$MM 9.869 informados por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda, no se continúa con la evaluación de los fármacos de este informe. De acuerdo a lo establecido en el numeral 5 del Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud.



## **11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **12. REPERCUSIONES ETICAS JURÍDICAS Y SOCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **14. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

## REFERENCIAS

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. 2012.
2. Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos [Internet]. 2016. Available from: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
3. Lehberger J, Roth R, Weingärtner K, Heesen M. Pompe disease. *Anaesthesist*. 2012;61(3):229–33.
4. J Lawrence Merritt II M. Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency) [Internet]. UptoDate; Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
5. European Medicines Agency (EMA). Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto. Myozyme. 2013;196.
6. European Medicines Agency (EMA). Myozyme alglucosidasa alfa. 2011;44(0):2–4.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). HIGH LIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. MYOZYME.
8. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2013;260(4):951–9.
9. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2016;
10. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396–406.
11. Restel M, Bochyńska A, Chahwan M, Grotkowska A, Rola R, Witkowski G, et al. Enzymatic Replacement Therapy in Patients with Late-Onset Pompe Disease - 5-Year Follow Up. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s1):S27.
12. Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):945–52.
13. Andreassen CS, Schlütter JM, Vissing J, Andersen H. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease—a long-term follow-up. *Mol Genet Metab*. 2014 May;112(1):40–3.
14. 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;8(1):49.

15. 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.
16. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Sep;7(1):73.
17. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, et al. New motor outcome function measures in evaluation of Late-Onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve*. 2012 Jun;45(6):831–4.
18. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Nov;7(1):88.
19. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol*. 2012 May;259(5):952–8.
20. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B, et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Sep;35(5):837–45.
21. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Mar;35(2):301–10.
22. Yang C-C, Chien Y-H, Lee N-C, Chiang S-C, Lin S-P, Kuo Y-T, et al. Rapid progressive course of later-onset Pompe disease in Chinese patients. *Mol Genet Metab*. 2011 Nov;104(3):284–8.
23. Hobson-Webb LD, DeArme y S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol*. 2011 Nov;122(11):2312–7.
24. Vielhaber S, Brejova A, Debska-Vielhaber G, Kaufmann J, Feistner H, Schoenfeld MA, et al. 24-Months results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Jun;113(5):350–7.
25. Papadimas GK, Spengos K, Konstantinopoulou A, Vassilopoulou S, Vontzalidis A, Papadopoulos C, et al. Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 May;113(4):303–7.
26. de Vries JM, Brugma J-DC, Özkan L, Steegers EAP, Reuser AJJ, van Doorn PA, et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Dec;104(4):552–5.
27. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforêt P, Carlier R, Carlier P, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2011 Jul;21(7):477–82.

28. van Capelle CI, van der Beek NAME, Hagemans MLC, Arts WFM, Hop WCJ, Lee P, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscul Disord*. 2010 Dec;20(12):775–82.
29. Ravaglia S, Pichiecchio A, Ponzio M, Danesino C, Saeidi Garaghani K, Poloni GU, 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. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33(6):737–45.
30. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33(6):727–35.
31. Ravaglia S, Danesino C, Moglia A, Costa A, Cena H, Maccarini L, et al. Changes in nutritional status and body composition during enzyme replacement therapy in adult-onset type II glycogenosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17(7):957–62.
32. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, 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.
33. Korpela MP, Paetau A, Löfberg MI, Timonen MH, Lamminen AE, Kiuru-Enari SMK. A novel mutation of the GAA gene in a Finnish late-onset pompe disease patient: Clinical phenotype and follow-up with enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve*. 2009 Jul;40(1):143–8.
34. Angelini C, Semplicini C, Tonin P, Filosto M, Pegoraro E, Sorarù G, et al. Progress in enzyme replacement therapy in glycogen storage disease type II. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 May;2(3):143–53.
35. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Krüger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) - influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol*. 2009 Feb;16(2):274–7.
36. Van Capelle CI, Winkel LPF, Hagemans MLC, Shapira SK, Arts WFM, Van Doorn PA, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2008;18(6):447–52.
37. Rossi M, Parenti G, Della Casa R, Romano A, Mansi G, Agovino T, et al. Long-Term Enzyme Replacement Therapy for Pompe Disease With Recombinant Human Alpha-glucosidase Derived From Chinese Hamster Ovary Cells. *J Child Neurol*. 2007 May;22(5):565–73.
38. Hartung R, Chamsi-Bacha F, Beck M, Mengel E. Initial therapy response of 6 months of enzyme replacement therapy in 11 Juvenile/Adult M. Pompe patients. *Clin Ther*. 2007;29:S86–7.
39. Winkel LPF, Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Disseldorp JAM, Remmerswaal M, Arts WFM, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: A three-year follow-up. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):495–502.
40. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(15):1396–406.
41. AETSA. Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. 2012.

42. Scottish Medicines Consortium. Alglucosidase alfa. 2007.
43. Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mólken MPMH, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):75.
44. Castro-Jaramillo HE. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) for the infantile form of Pompe disease: comparing a high-income country's approach (England) to that of a middle-income one (Colombia). *Rev Salud Pública.* 2012;14(1):143–55.
45. Hundsberger T, Rohrbach M, Kern L, Rösler KM. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol.* 2013;260(9):2279–85.

## ANEXO SEGURIDAD

### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

##### **Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia**

En ensayos clínicos, se trató con Myozyme a 39 pacientes con enfermedad de Pompe infantil durante más de tres años (168 semanas, con una media de 121 semanas). Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes se indican en la Tabla 1, según el sistema de clasificación de órganos. Las reacciones adversas fueron principalmente de intensidad leve a moderada, y casi todas se produjeron durante la perfusión o durante las 2 horas siguientes a la misma (reacciones asociadas a la perfusión). Las reacciones graves asociadas a la perfusión que se han notificado son urticaria, estertores, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, broncoespasmo, taquipnea, edema periorbital e hipertensión.

##### **Enfermedad de Pompe de inicio tardío**

En un estudio controlado con placebo de 78 semanas de duración, 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre 10 y 70 años, recibieron tratamiento con Myozyme o placebo asignado aleatoriamente en una relación 2:1. En general, el número de pacientes que experimentaron reacciones adversas y reacciones adversas graves fue comparable entre los dos grupos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron las reacciones asociadas a la perfusión, apareciendo en un número ligeramente superior de pacientes del grupo de Myozyme que del grupo placebo (28% frente al 23%). La mayoría de estas reacciones no fueron graves pero sí de intensidad leve a moderada y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes se recogen en la Tabla 1. Las reacciones adversas graves notificadas en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, malestar torácico, opresión en la garganta, dolor de pecho no cardíaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE.

### Tabla de reacciones adversas

Tabla 1. Reacciones adversas (notificadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas notificadas en el entorno post-comercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados, según la Clasificación de Órganos del Sistema y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\leq 1/10$ ), frecuente ( $\leq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\leq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras veces ( $\leq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras veces ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa (Nivel de término preferente)		Reacciones adversas adicionales <sup>4</sup>
		Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia <sup>1</sup>	Enfermedad de Pompe de inicio tardío <sup>2</sup>	Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia y tardío
Trastornos del sistema inmunológico	frecuente		Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos	frecuente	Agitación		
	no conocida			Agitación Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	frecuente	Temblores	Mareos Parestesia Cefalea <sup>3</sup>	
	no conocida			Temblores Cefalea
Trastornos oculares	no conocida			Conjuntivitis
Trastornos cardiacos	muy frecuente	Taquicardia		
	frecuente	Cianosis		
	no conocida			Parada cardiaca Bradicardia Taquicardia Cianosis
Trastornos vasculares	muy frecuente	Sofocos		
	frecuente	Hipertensión Palidez	Sofocos	
	no conocida			Hipertensión Hipotensión Vasoconstricción Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuente	Taquipnea Tos		
	frecuente		Opresión en la garganta	

	no conocida			Parada respiratoria Apnea Dificultad respiratoria Broncoespasmo Sibilancia Edema faríngeo Disnea Taquipnea Opresión en la garganta Estridor Tos
Trastornos gastrointestinales	muy frecuente	Vómitos		
	frecuente	Arcadas Náuseas	Diarrea Vómitos Náuseas <sup>3</sup>	
	no conocida			Dolor abdominal Arcadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuente	Urticaria Erupción cutánea		
	frecuente	Eritema Erupción maculopapular Erupción macular Erupción papular Prurito	Urticaria Erupción papular Prurito Hiperhidrosis	
	no conocida			Edema periorbital Livedo reticularis Lagrimeo aumentado Erupción Eritema Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuente		Espasmos musculares Sacudidas musculares Mialgia	
	no conocida			Artralgia
Trastornos renales y urinarios	no conocida			Síndrome nefrótico Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuente	Pirexia		
	frecuente	Irritabilidad Escalofríos	Pirexia Malestar en el pecho Edema periférico Hinchazón local Fatiga <sup>3</sup> Sensación de calor	
	no conocida			Dolor torácico Edema facial Sensación de calor Pirexia Escalofríos Malestar torácico Irritabilidad Frialdad periférica Dolor en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de perfusión Inflamación en el lugar de la perfusión Induración en el lugar de la perfusión Extravasación en el lugar de la perfusión

Exploraciones complementarias	muy frecuente	Saturación de oxígeno disminuída		
	frecuente	Frecuencia cardiaca aumentada Presión arterial aumentada Temperatura corporal elevada	Presión arterial aumentada	
	no conocida			Saturación de oxígeno disminuida Frecuencia cardiaca aumentada

1 Reacciones notificadas en 39 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia de 2 ensayos clínicos.

2 Reacciones notificadas en 60 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en un ensayo clínico controlado frente a placebo.

3 Reacciones notificadas más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo de Myozyme en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

4 Reacciones adversas adicionales en la postcomercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Un pequeño número de pacientes (<1%) en ensayos clínicos y en el ámbito comercial desarrollaron shock anafiláctico y/o parada cardiaca durante la perfusión de Myozyme que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron poco después del inicio de la perfusión. Los pacientes presentaban un conjunto de signos y síntomas principalmente respiratorios, cardiovasculares, edematosos y/o cutáneos en cuanto a naturaleza.

En algunos pacientes tratados con alglucosidasa alfa se han observado reacciones recurrentes consistentes en enfermedad pseudogripal o en una combinación de acontecimientos como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga que se producen después de la perfusión y duran normalmente unos pocos días. La mayoría de los pacientes fueron expuestos nuevamente y de forma satisfactoria a alglucosidasa alfa utilizando dosis más bajas y/o pretratamiento con fármacos antiinflamatorios y/o corticosteroides y continuaron recibiendo tratamiento bajo estricta supervisión clínica.

Los pacientes con reacciones adversas asociadas a la perfusión consideradas de moderadas a graves o recurrentes han sido evaluados para determinar la existencia de anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa; algunos pacientes dieron un resultado positivo, incluyendo algunos pacientes que presentaron una reacción anafiláctica.

Se ha notificado síndrome nefrótico, así como reacciones cutáneas extensas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas.

