



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

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Enfermedad de Pompe

Tecnología Sanitaria Evaluada: Alglucosidasa alfa.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Enfermedad de Pompe. Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 4 |
| 2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN | 5 |
| 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA | 5 |
| 4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS | 5 |
| 5. RESUMEN EJECUTIVO | 6 |
| Eficacia de los tratamientos | 6 |
| Análisis Económico..... | 6 |
| Implementación y efectos en las redes asistenciales | 7 |
| 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD | 8 |
| Diagnóstico e identificación de subgrupos | 8 |
| 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES..... | 10 |
| 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS..... | 11 |
| Alglucosidasa alfa..... | 11 |
| 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO | 12 |
| 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS | 13 |
| 10.A. Eficacia de los tratamientos..... | 13 |
| 10.B. Seguridad de los tratamientos | 19 |
| 11. ANÁLISIS ECONÓMICO | 22 |
| Resultados y descripción de la evidencia encontrada | 22 |
| Acuerdos de riesgo compartido | 26 |
| Costo por paciente..... | 27 |
| Impacto presupuestario..... | 27 |
| 12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES | 29 |
| 13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES..... | 30 |
| 14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN | 31 |
| 15. CONCLUSIÓN | 32 |
| 16. REFERENCIAS | 33 |

ENFERMEDAD DE POMPE

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al 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. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Alglucosidasa alfa

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Enfermedad de Pompe

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Alglucosidasa alfa para pacientes con Enfermedad de Pompe.

5. RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad de Pompe es una enfermedad rara que corresponde a un trastorno metabólico autosómico recesivo, debido a variantes patogénicas en el gen GAA. 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.

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.

En cuanto a su incidencia, la enfermedad de Pompe presenta un alto rango de variación según país, etnia y método de cálculo, en efecto, se reportan tasas entre 1 por 14.000 nacidos vivos a 1 por 250.000 mil nacidos vivos, aunque se señala que existe un subdiagnóstico relevante (1,2). En Chile se tiene registro de 7 casos diagnosticados con enfermedad de Pompe entre 2004 y 2018, 5 de los cuales corresponden a pacientes con inicio tardío, y dos a inicio temprano. Este informe evalúa el uso de alglucosidasa alfa para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe infantil y de inicio tardío.

Esta condición de salud no cuenta con ningún tipo de cobertura financiera en la actualidad.

Eficacia de los tratamientos

Se estudió la eficacia de alglucosidasa alfa en comparación a placebo para pacientes con enfermedad de Pompe infantil. De forma separada, se realizó el mismo análisis para pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Se identificó un estudio observacional que evaluaba los efectos de alglucosidasa alfa, en comparación a sin el tratamiento en pacientes con Pompe infantil. De acuerdo a esta evidencia, el uso de alglucosidasa alfa reduciría la mortalidad, es incierto si reduce el uso de ventilación, y no aumentaría los eventos adversos graves.

Se identificó un ensayo aleatorizado que evaluaba los efectos de alglucosidasa alfa, en comparación a placebo, en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío. De acuerdo a esta evidencia, el uso de alglucosidasa alfa probablemente mejore el test de marcha de 6 minutos, no mejora la calidad de vida, y no aumentaría los eventos adversos graves.

Análisis Económico

Se encontraron 4 estudios que evaluaron la costo-efectividad del tratamiento con alglucosidasa alfa en Enfermedad de Pompe. En el caso de los estudios para enfermedad de Pompe infantil desarrollados en Holanda e Inglaterra-Colombia, se estima que la relación de costo efectividad

incremental está muy por sobre los umbrales de costo efectividad de estos países. En el mismo sentido, la evaluación económica holandesa para pacientes con enfermedad de Pompe tardío arriba a la misma conclusión acerca de lo poco costo efectivo que resultaría esta intervención al considerarse los umbrales convencionales.

En relación a recomendaciones de agencias internacionales, sólo se encontró que en Gales y Canadá se recomienda su inclusión en pacientes con enfermedad de Pompe infantil.

El cálculo del impacto presupuestario de este tratamiento estima un gasto de \$MM 268 el primer año de implementación para pacientes con enfermedad de Pompe infantil. y de \$MM 1.871 para pompe tardío.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe una recomendación media alta para su implementación. Lo anterior, debido a que el número de pacientes es muy bajo, por lo que éstos se podrían tratar en las Redes actuales, de acuerdo a la oferta existente.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

| Problema de Salud | Tratamiento solicitado | ¿Fue evaluado? | Favorable / No favorable | Etapas en que se excluye | Observaciones |
|---------------------|------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Enfermedad de Pompe | Alglucosidasa alfa | Si | Favorable | No se excluye | Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación. |

6. 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. 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 (3).

En relación a la prognosis de la enfermedad, sin la terapia de reemplazo enzimático, para pacientes con enfermedad de pompe de inicio infantil evidencian agrandamiento progresivo del corazón y mueren antes de la edad de un año por insuficiencia cardiorrespiratoria o infección respiratoria. Para las personas con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el pronóstico depende de la edad de aparición de síntomas. En general, cuanto más tarde la edad de inicio, más lenta es la progresión de la enfermedad. En última instancia, la prognosis depende del grado de afectación de los músculos respiratorios (4).

En cuanto a su incidencia, la enfermedad de Pompe presenta un alto rango de variación según país, etnia y método de cálculo, en efecto, se reportan tasas entre 1 por 14.000 nacidos vivos a 1 por 250.000 mil nacidos vivos, aunque se señala que existe un subdiagnóstico relevante (1,2). En Chile se tiene registro de 7 casos diagnosticados con enfermedad de Pompe entre 2004 y 2018, 5 de los cuales corresponden a pacientes con de inicio tardío, y dos a inicio temprano¹.

Diagnóstico e identificación de subgrupos

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. Para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe se realiza primero un análisis de la actividad de alfa-glucosidasa en linfocitos, y luego un estudio genético en el gen GAA.

Actualmente el tipo de muestra más utilizada es la sanguínea para el examen de actividad de alfa-glucosidasa, ya que requiere un procedimiento menos invasivo, más rápido y más fácil de estandarizar. No obstante, se recomienda realizar una segunda muestra para la confirmación del diagnóstico (2,3).

Se identifican dos formas de esta enfermedad: forma clásica, infantil o de aparición temprana y forma no clásica o de aparición tardía (3).

- **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

¹ Registro de casos de enfermedad de Pompe. Sanofi-Genzyme. 2018.

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 (3).

- **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 (3).

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

El tratamiento de la enfermedad incluye el manejo de los síntomas y complicaciones que genera la enfermedad y la realización de la terapia de reemplazo enzimático. Cabe mencionar que, la terapia de reemplazo enzimático es el único tratamiento específico para la enfermedad de Pompe (disponible desde el año 2000) (2,5). La duración de la terapia de reemplazo enzimático es a largo plazo. La respuesta individual depende de diversos factores como desarrollo de anticuerpos específicos contra la alfa-glucosida ácida recombinante humana, la edad de presentación, la tasa de progresión de la enfermedad, el tipo de fibra muscular, la presencia de defectos en la autofagia y el genotipo subyacente (2).

De manera adicional a la terapia de reemplazo enzimático, es relevante mencionar terapias de carácter genético que están en proceso de investigación y desarrollo (6).

Actualmente, no existe cobertura para pacientes con enfermedad de Pompe, como tampoco hay financiamiento de ninguna de las alternativas disponibles mencionadas.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Alglucosidasa alfa ácida humana se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamíferos procedentes de ovario de hámster chino.

Alglucosidasa alfa

Registro e Indicación

Alglucosidasa alfa cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

| Registro | Nombre | Fecha Registro | Empresa |
|-----------|---|----------------|---------------------------------|
| B-2400/15 | MYOZYME POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 50 mg | 18-08-2010 | LABORATORIO GENZYME CHILE LTDA. |

Laboratorio

Myozyme® (Genzyme).

Posología

20 mg por kilogramo de peso corporal, una vez cada 2 semanas (European Medicines Agency).

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 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 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. Eficacia de los tratamientos

En esta etapa se evaluó la eficacia de alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe infantil y pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

- **Alglucosidasa alfa en pacientes con Pompe infantil**

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

| | |
|------------------------------|---|
| Población | Personas con enfermedad de Pompe infantil |
| Intervención | Alglucosidasa alfa |
| Comparación | Sin tratamiento |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad Uso de ventilación Efectos adversos 3 y 4. |

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un único estudio que evalúa experimentalmente el tratamiento evaluado para pacientes con Pompe infantil (7), el cual fue identificado a través de una revisión sistemática.

Tabla 1. Alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe infantil

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia | Se encontró 1 revisión sistemática (8) que incluye 1 estudio primario no aleatorizado (7), que utilizó un control histórico de 61 pacientes menores de 6 meses identificados a través de una revisión retrospectiva de una cohorte. |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios | <p><u>Criterios de inclusión</u> Pacientes con enfermedad de Pompe infantil, con actividad GAA < 1% de la media normal, y con cardiomiopatía hipertrófica, menores de 26 semanas de edad. Se excluyeron pacientes con insuficiencia respiratoria.</p> <p><u>Características basales</u> El 50% fueron mujeres, el promedio de edad al primer síntoma fue 2.7 meses y el promedio de edad al diagnóstico 6 meses.</p> |

| | |
|--|--|
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | El estudio utilizó alglucosidasa alfa en infusión intravenosa cada 2 semanas de 20 mg/kg, y otra rama con 40 mg/kg en comparación a una cohorte histórica que no recibió el tratamiento. |
| Qué tipo de desenlaces midieron | El estudio incluido evaluó múltiples desenlaces: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida ▪ Uso de ventilador ▪ Masa ventricular izquierda en ecocardiograma ▪ Crecimiento ▪ Actividad muscular y niveles de glicógeno ▪ Desarrollo motor (AIMS) ▪ Nivel de discapacidad (PEDI) ▪ Desarrollo cognitivo (BSID-II) ▪ Eventos adversos |
| Fuente de financiamiento | El estudio incluido fue financiado por Genzyme Corporation. |

Resumen de resultados

| Alglucosidasa alfa versus sin alglucosidasa alfa para enfermedad de Pompe de inicio temprano | | | | | | |
|--|--|---|-----------------|---|---------------------------------|--|
| Pacientes | Adultos con enfermedad de Pompe temprana | | | | | |
| Intervención | Alglucosidasa alfa | | | | | |
| Comparación | Sin Alglucosidasa alfa | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN AGA | CON AGA | Diferencia (IC 95%) | | |
| Mortalidad A 18 meses | RR 0,17 (0,06 a 0,48) 1 estudio observacional/ 79 pacientes (7) | 984 por 1000 | 167 por 1000 | 816 menos (511 menos a 925 menos) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | Alglucosidasa alfa reduciría la mortalidad. La certeza en la evidencia es baja. |
| Uso de ventilación A 18 meses | No estimable 1 estudio observacional/ 79 pacientes (7) | 6/18 pacientes con AGA requirieron ventilación Tasa de sobrevida libre de ventilación 66.7% (44.9% a 88.4%) Reducción del riesgo de muerte o ventilación en 88% | | | ○○○○ ^{1,3} Muy Baja | Es incierto si alglucosidasa alfa reduce el uso de ventilación, porque la certeza en la evidencia es muy baja. |
| Eventos adversos graves** | RR 1,08 (0,46 a 2,57) 2 ensayos/ 169 pacientes (7,9) | 66 por 1000 | 167 por 1000 | 5 más (36 menos a 104 más) | ⊕⊕⊕○ ⁴ Moderada | El uso de alglucosidasa alfa no tendría diferencias en cuanto a los eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja |

IC = Intervalo de confianza del 95%.

RR = Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*

*Los riesgos **SIN AGA** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON AGA** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Se consideró igualmente para este outcome la población adulta. La población infantil no reportó efectos adversos severos en ninguno de los 2 grupos.

¹ Estudio observacional con control histórico. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, al no especificar adecuadamente las muertes en el grupo intervención, y el grupo control representaban pacientes con mayor tiempo desde que se diagnosticó la enfermedad.

² Se aumentó la certeza en la evidencia por tamaño de efecto grande. No se aumentó en 2 niveles por el riesgo de sesgo del estudio.

³ Se redujo la certeza en la evidencia por riesgo de sesgo al no presentar los datos de uso de ventilación en el grupo control.

⁴ Se redujo la certeza en la evidencia por imprecisión, dado que ambos extremos del intervalo de confianza llevan a decisiones diferentes.

Otras consideraciones para la toma de decisión

– A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de pompe temprana. Se debiera extrapolar con cuidado a pacientes con enfermedad de pompe juvenil y tardía.

No está claro el desenlace posterior de los pacientes que fueron tratados con la intervención, por lo que este resultado debe ser interpretado con cautela para períodos de seguimiento posteriores.

– Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen.

Se seleccionó mortalidad y uso de ventilación, ya que son desenlaces concretos que podrían correlacionarse de mejor forma con la severidad o mejoría de la enfermedad. También se consideraron eventos adversos graves. Es importante mencionar que uno de los estudios contemplados no reportó efectos adversos graves en los pacientes que recibieron la intervención.

▪ **Alglucosidasa alfa en pacientes con Pompe tardío**

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

| | |
|------------------------------|--|
| Población | Personas con enfermedad de Pompe tardío |
| Intervención | Alglucosidasa alfa |
| Comparación | Placebo |
| Desenlaces (outcomes) | Test de marcha en 6 minutos Calidad de vida Efectos adversos 3 y 4 |

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un único estudio aleatorizado que evalúa el tratamiento evaluado para pacientes con Pompe tardío (9,10), el cual fue identificado a través de tres revisiones sistemáticas.

Tabla 3. Alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe tardío

| | |
|---|--|
| Cuál es la evidencia | Se encontraron 3 revisiones sistemáticas (11–13) que incluyen 14 estudios primarios, de los cuales solo uno es un ensayo controlado aleatorizado, presentado en dos reportes (9,10) |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios* | <p><u>Criterios de inclusión ensayo LOTS</u> Pacientes con enfermedad de pompe confirmada con deficiencia de AAG y 2 mutaciones AAG, mayores de 8 años, con la disponibilidad de caminar al menos 40 metros en el test de marcha de 6 minutos, capacidad respiratoria adecuada, y con evidencia de debilidad muscular en las extremidades inferiores. Se excluyeron pacientes con necesidad de ventilación invasiva.</p> <p><u>Características basales ensayo LOTS</u> Edad promedio varía entre 10 y 70 años. En el grupo con alglucosidasa se consideraron un 57% de hombres, mientras que en el grupo placebo solo un 37%. La edad promedio de los pacientes en el grupo con alglucosidasa fue de 30.3 años, mientras que en el placebo 23.9 años. La duración promedio de la enfermedad fue en promedio 9 a 10 años.</p> |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios* | El estudio utilizó alglucosidasa alfa en infusión intravenosa cada 2 semanas de 20 mg/kg en comparación a placebo. |

| | |
|---------------------------------|--|
| Qué tipo de desenlaces midieron | <p>El estudio incluido evaluó múltiples desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Distancia en test de marcha de 6 minutos ▪ Capacidad vital forzada ▪ Área bajo la curva de rhGAA ▪ CMax de rhGAA ▪ TMax de rhGAA ▪ Fuerza muscular proximal de las extremidades inferiores ▪ Calidad de vida ▪ Efectos adversos |
| Fuente de financiamiento | El estudio incluido fue financiado por Genzyme Corporation |

Resumen de resultados

| Alglucosidasa alfa versus placebo para enfermedad de Pompe tardía | | | | | | |
|---|--|---------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| Pacientes | Adultos con enfermedad de Pompe tardía | | | | | |
| Intervención | Alglucosidasa alfa | | | | | |
| Comparación | Placebo | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN AGA | CON AGA | Diferencia (IC 95%) | | |
| Test de marcha a los 6 minutos 78 semanas | -- 1 ensayo/90 pacientes (9,10) | 313.1 metros | 357.9 metros | 44.8 más (18.1 menos a 107.7 más) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | El uso de alglucosidasa alfa probablemente mejore el test de marcha a los 6 minutos. |
| Calidad de vida (SF-36 componente físico)** 78 semanas | -- 1 ensayo/90 pacientes (9,10) | 35.1 puntos | 36.5 puntos | 1.36 menos (5.6 menos a 2.9 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El uso de alglucosidasa alfa no mejora la calidad de vida en SF-36 componente físico. |
| Eventos adversos graves*** | RR 1,08 (0,46 a 2,57) 2 ensayos/169 pacientes (7,9) | 66 por 1000 | 167 por 1000 | 5 más (36 menos a 104 más) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | El uso de alglucosidasa alfa no tendría diferencias en cuanto a los eventos adversos graves, pero la certeza de la evidencia es baja |

IC = Intervalo de confianza del 95%.
 RR = Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **SIN AGA** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON AGA** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
 ** La escala de calidad de vida SF-36 consiste de una entrevista y un cuestionario auto aplicado para medir la calidad de vida relacionada a salud en 36 preguntas. Contiene un resumen del componente físico y mental. En de 10 preguntas de componente físico en una escala de 0 a 100, a mayor número mayor discapacidad.

***Se consideró igualmente para este outcome la población infantil. La población infantil no reportó efectos adversos severos en ninguno de los 2 grupos.

¹Se redujo la certeza en la evidencia por imprecisión, dado que ambos extremos del intervalo de confianza llevan a decisiones diferentes.

Otras consideraciones para la toma de decisión

– **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de enfermedad de pompe tardía. Se debe extrapolar con cuidado a pacientes con enfermedad de pompe juvenil o temprana.

– **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Existen dudas en cuanto a la relevancia de los desenlaces evaluados para los pacientes, pero de igual forma se presentaron aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen.

Se consideró además eventos adversos graves, utilizando la evidencia proveniente de enfermedad de pompe temprana, dado que es razonable suponer que los efectos adversos asociados a un tratamiento no afectarán de forma distinta a una u otra población. Es importante mencionar que uno de los estudios contemplados no reportó efectos adversos graves en los pacientes que recibieron la intervención.

Nota Adicional: Pronunciamiento de la Comisión de enfermedades raras de junio 2016. “Comisión Asesora Técnica Enfermedades Raras y Poco Frecuentes”. Junio de 2016

En base a estudio de Kishnani et al 2007 (7), la Comisión realizó la siguiente recomendación en junio de 2016:

“Basados en los datos expuestos, -en especial los objetivos del estudio clínico Fase III- no se recomienda su uso en Enfermedad de Pompe de inicio Infantil, ya que si bien los resultados a corto plazo muestran datos satisfactorios de eficacia y seguridad, esto ocurre en un grupo restringido de pacientes (CRIM positivos) y a que no existen datos con buen nivel de evidencia en el seguimiento de pacientes por más de 36 meses.

No existe evidencia de buen nivel que demuestre su beneficio en la forma de inicio tardío. Se sugiere mantener el tratamiento en los pacientes a quienes hoy se les está ofreciendo la Terapia de Reemplazo Enzimático”

10.B. Seguridad de los tratamientos

▪ Alglucosidasa alfa

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacción adversa (Nivel de término preferente) | | Reacciones adversas adicionales ⁴ |
|---|---------------|---|--|---|
| | | Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia ¹ | Enfermedad de Pompe de inicio tardío ² | 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 ³ | |
| | 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 ³ | |
| | 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 ³ · 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 |

| | | | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> · Induración en el lugar de la perfusión · Extravasación en el lugar de la perfusión |
| Exploraciones complementarias | muy frecuente | <ul style="list-style-type: none"> · Saturación de oxígeno disminuída | | |
| | frecuente | <ul style="list-style-type: none"> · Frecuencia cardiaca aumentada · Presión arterial aumentada · Temperatura corporal elevada | <ul style="list-style-type: none"> · Presión arterial aumentada | |
| | no conocida | | | <ul style="list-style-type: none"> · 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 ensayo clínicos no controlados.

Las categorías de frecuencia utilizadas para reacciones adversas son: 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.

El ISP notifica 3 reacciones adversas a alglucosidasa alfa entre enero de 2016 y junio de 2017, de las cuales 1 es calificada como seria (recuperada sin secuelas). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente el tratamiento con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio temprano y tardío.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron cuatro estudios que se plantearon realizar la evaluación económica de Alglucosidasa Alfa para el tratamiento de la Enfermedad de Pompe infantil y de inicio tardío (14–17).

En efecto, se encuentran dos estudios de costo-utilidad para pacientes con pompe infantil. Uno de ellos se desarrolla en Holanda, llegando a estimar un RCEI (relación de costo efectividad incremental) 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 (14). 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 efectiva dados su umbrales (17).

En el caso de Pompe tardío, en estudio desarrollado en Andalucía se concluye que con la evidencia de efectividad disponible no es posible conducir una evaluación de costo efectividad (16). Otro estudio en Holanda estima un RCEI de 3 millones de euros por QALY ganado para la agluocosidasa alfa en relación a mejor terapia de soporte. Los autores indican que el alto precio explica que la RCEI estimada se ubique muy por sobre los umbrales de costo efectividad convencionales (15).

Los resultados de la literatura encontrada para alglucosidasa alfa, en pacientes con enfermedad de Pompe infantil y de inicio tardío, son presentados en la Tabla 6.

Tabla 6. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

| Autor (Año) | País, moneda, año. | Población | Comparación | Perspectiva | Horizonte temporal | Costo del tratamiento | RCEI | Análisis de sensibilidad | Financiamiento | Umbral de pago del país | Conclusiones del estudio |
|--|-------------------------------|------------------------------|---|------------------|--------------------|---|--|--|---|--|--|
| ALGLUCOSIDASA ALFA – POMPE INFANTIL | | | | | | | | | | | |
| Castro-Jaramillo, 2012 (17) | Colombia e Inglaterra, libras | Pacientes con Pompe infantil | Mejor cuidado de soporte versus Mejor cuidado de soporte + Alglucosidasa alfa | Sistema de salud | 20 años | El costo promedio del mejor cuidado de soporte (sin reemplazo enzimático) es de £ 49.676 y de £ 607.329 con alglucosidasa alfa en el caso de Colombia. Para Inglaterra los de cuidado de soporte el costo es de £ 149.178 y de alglucosidasa alfa es de £ 1.337.118 | El RCEI es de £ 109.991 por QALY en Colombia y £ 234.308 por QALY en Inglaterra | Incertidumbre sobre medición de calidad de vida, progresión de enfermedad y costo de cuidado paliativo tuvieron el mayor impacto en los RCEI | No se reporta | £ 30.000 en Inglaterra. 1 Pib per cápita en Colombia (aprox. £ 11.320) | Los RCEI son superiores a los umbrales de costo efectividad establecidos en cada país, por lo que se considera que no son costo efectivos. La Alglucosidasa alfa resulta ser más efectiva que no dar tratamiento pero existe gran incertidumbre sobre su medición. |
| Kanters, 2014 (14) | Holanda, euros (2009) | Pacientes con Pompe infantil | Mejor cuidado de soporte versus Mejor cuidado de soporte + Alglucosidasa alfa | Sociedad | Vida del paciente | Los costos del tratamiento con alglucosidasa alfa son mayores que el cuidado con mejor terapia de | En el escenario base, el RCEI fue estimado en 1 millón de euros por QALY ganado. | Los resultados de análisis de sensibilidad univariado y probabilístico demuestran la robustez de resultados del modelo. De todas maneras, | El estudio fue financiado organización de investigación en salud holandesa. Los autores han estado vinculados en proyectos de investigación con | No reporta | El costo incremental por QALY es de 1 millón de euros. Lo cual se encuentra muy por sobre los umbrales de costo efectividad |

| | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|---|---|----------|-------------------|---|---|--|---|---|--|
| | | | | | | soporte, no solo por costo de tratamiento sino porque los pacientes tienen una mayor expectativa de vida. El costo incremental de alglucosidasa alfa es de 7 millones de euros. | | en todos los escenarios RCEI se encuentra muy por sobre umbrales convencionales. | Genzyme. | | convencionales. |
| ALGLUCOSIDASA ALFA – POMPE TARDÍO | | | | | | | | | | | |
| Kanters 2017 (15) | Holanda, euros (2014) | Paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío | Mejor cuidado de soporte versus Mejor cuidado de soporte + Alglucosidasa alfa | Sociedad | Vida del paciente | El costo total de mejor terapia de soporte es de 329.105 euros y para alglucosidasa alfa 6.795.495 euros. | En el escenario base el costo por QALY ganado es de 3.167.914 euros | Los distintos escenarios utilizados (sobrevida, horizonte, precio, entre otros) arrojan la misma conclusión acerca magnitud de RCEI por sobre umbrales convencionales. | El estudio es financiado por organización para la investigación en salud holandesa. | En Holanda existen distintos umbrales de acuerdo a gravedad de problema de salud. El umbral para enfermedad de mayor gravedad es €80,000/QALY | El estudio de costo-efectividad demuestra los beneficios significativos de la alglucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe en adultos en términos de supervivencia y QALYs. También muestra que el alto precio de la alglucosidasa alfa implica una alta relación costo- |

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | efectividad de ERT que, por lejos, no cumple con los valores de umbrales convencionales. |
| AETSA, 2013 (16) | 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. | | | | | | | | | |

QALY: Años de Vida Ajustados por Calidad; RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental

Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

NICE (Reino Unido). No se encontró reporte específico en el NICE para alglucosidasa alfa para enfermedad de Pompe. Sin embargo, existe el pronunciamiento de las agencias de Escocia y Gales para esta tecnología. En Escocia, no se recomienda alglucosidasa alfa para el tratamiento de la enfermedad de Pompe². Por su parte, en Gales se recomienda su inclusión solo en pacientes con enfermedad de Pompe infantil, ya que para los de inicio tardío no se encuentra probada su efectividad³.

CADTH (Canadá). Se recomienda la inclusión en el listado de cobertura de Alglucosidasa alfa para el tratamiento de enfermedad de Pompe infantil⁴. Esto a pesar de su alto costo y que no se demuestra su costo efectividad. Para Pompe de inicio tardío se menciona que no existe suficiente evidencia de seguridad y efectividad.

PBAC (Australia) En base a la débil evidencia existente de efectividad no se recomienda la inclusión de alglucosidasa alfa en su listado al precio con el cual se realizó su propuesta⁵. Se abre a considerar este medicamento aplicando la regla de rescate si existe un sustantivo descuento del precio ofertado.

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 basado en resultados clínicos para alglucosidasa alfa en el contexto de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en Suiza (18). También se encuentra en un programa de riesgo compartido basado en costos en Estonia⁶. Por su parte, Holanda incluye a alglucosidasa alfa en acuerdo de riesgo compartido del tipo cobertura con desarrollo de evidencia (14).

Por otro lado, las ofertas recibidas de laboratorios para Ley Ricarte Soto contemplan acuerdos de riesgo compartido para alglucosidasa alfa.

Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de adjudicación de compras públicas en 2017 para alglucosidasa alfa (myozyme®) 50 mg.

² https://www.scottishmedicines.org.uk/Press_Statements/Alglucosidase_alfa__Myozyme__

³ <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/17>.

⁴ https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Myozyme_June-14-2007_e.pdf

⁵ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/algucosidase>

⁶ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/pressile/20170421_washingtondc_estonia.pdf

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD, usando el tipo de cambio promedio de 2017 (649,9 \$/dólar). Para alglucosidasa alfa se utilizó el promedio de Brasil, Colombia y México.

Por último, se utilizó la cotización recibida a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 7. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

| Tratamiento | Mercado Público | Precio de referencia internacional | Cotizaciones | Precio Máximo Industrial |
|--------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------|--------------------------|
| Alglucosidasa alfa 50 mg | S.I. | \$263.751 | \$427.274 | \$263.751 |

S.I.: Sin información para el año 2017

No se considera IVA ni comisión de CENABAST.

Costo por paciente

Se considera la posología recomendada por EMA (20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas). Para el precio se utiliza el precio de lista reportado en oferta de laboratorio. Se asume que el paciente representativo (moda) está durante todo el año en tratamiento⁷. De esta forma, el costo anual es de \$132.191.576 por paciente con enfermedad de pompe infantil y de \$370.156.012 por paciente con enfermedad de pompe de inicio tardío.

Impacto presupuestario

Para la estimación del número de pacientes, se parte del número de pacientes que poseen diagnóstico de enfermedad de Pompe el año 2018 en Chile, de acuerdo a catastro proporcionado por laboratorio proveedor del medicamento, siendo este el mejor registro disponible a nivel nacional y la alta variabilidad de cifras epidemiológicas internacionales. En base a esta información, existen 7 casos de enfermedad de Pompe, 5 de aparición tardía y 2 de aparición temprana o infantil⁸. Adicionalmente, se asume una incidencia de 1 caso anual para el periodo bajo análisis (19), caso que se imputa a Pompe infantil los primeros 2 años, y a partir del tercer año se imputa un caso incidente de Pompe adulto dada la latencia de pesquisa en este grupo etario.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Además, se considera condiciones ofertadas en acuerdo de riesgo compartido en cotización.

⁷ Adicionalmente, para los pacientes con Pompe Infantil se asume un peso de 24 kg. y para Pacientes con Pompe de inicio tardío un peso de 71 kg.

⁸ Se asume que los pacientes permanecen en tratamiento durante todo el periodo de proyección dada las cifras de sobrevivencia de Pompe tardío (20).

Tabla 8. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.

| Tratamiento | Presentación | Precio ofertado ¹ |
|--------------------|---------------|------------------------------|
| Alglucosidasa alfa | Ampolla 50 mg | \$427.274 |

¹No incluye IVA y Comisión CENABAST

Se contempla un examen de actividad enzimática alfa-glucosidasa y un examen genético confirmatorio de enfermedad de Pompe, los cuales pueden ser potencialmente una barrera de entrada al tratamiento, por lo que se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Dichos exámenes no se realizan en Chile, su precio se obtuvo mediante consulta a experto y asciende a \$250.000 cada uno. Con esto, la proyección presupuestaria de este tratamiento es la siguiente:

Tabla 9. Proyección presupuestaria Alglucosidasa alfa

| | Año 1 | Año 2 | Año 3 | Año 4 | Año 5 |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pompe Infantil | \$268 | \$413 | \$567 | \$730 | \$752 |
| Pompe inicio tardío | \$1.871 | \$1.925 | \$2.380 | \$2.860 | \$2.946 |

Millones de pesos chilenos

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Glucogenosis Tipo II o Enfermedad de Pompe

Garantía: Alfa Glucosidasa ácida

Especialidades requeridas: Expertos en Enfermedades metabólicas, genetistas, neurólogos.

Equipo Profesional de Apoyo: Kinesiólogo, enfermería.

Exámenes Asociados: Niveles de actividad alfa glucosidasa en linfocitos y Estudio genético

Otros Requerimientos: (-)

Red de atención Potencial:

Hospitales de Alta Complejidad con genetistas y expertos en enfermedades metabólicas, destacar que los hospitales que actualmente controlan a los pacientes no tienen oferta programada de genética.

| ESPECIALIDAD | GENÉTICA CLÍNICA |
|---------------------------------------|------------------|
| Hospital Carlos Van Buren | 328 |
| Hospital Gustavo Fricke | 188 |
| Hospital Roberto Rio | 1.760 |
| Hospital San Juan de Dios, Santiago | 760 |
| Hospital Calvo Mackenna | 1.271 |
| Hospital Exequiel Gonzalez Cortes | 634 |
| Complejo Asistencial Sotero del Río | 1.818 |
| Hospital Padre Hurtado | 881 |
| Hospital La Florida | 662 |
| Hospital Regional Libertador Bernardo | 217 |
| Hospital Guillermo Grant Benavente | 1.323 |
| Hospital Las Higueras | 1.386 |
| Hospital de Temuco | 20 |
| Hospital Base Valdivia | 530 |
| Hospital Puerto Montt | - |
| Hospital Castro | 2.798 |
| Hospital Punta Arenas | - |
| Total País | 14576 |

Brecha: Estudio Genético

Conclusión: Recomendación Media alta, Desde el punto de vista de Red, es posible la implementación. El número de pacientes es muy bajo se podrían tratar en las Redes actuales, de acuerdo a la oferta existente. Con el fin de optimizar el proceso diagnóstico de se recomienda garantizar el Examen Genético confirmatorio.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de alglucosidasa alfa, éstos cuentan con financiamiento de laboratorio Genzyme.

En cuanto a las evaluaciones económicas reportadas, no se reportó financiamiento de parte de laboratorio productor del medicamento. Sin embargo, como conflicto de interés se declara en uno de los estudios que autores han estado vinculados laboralmente a laboratorio Genzyme.

Repercusiones sociales

La efectividad de la terapia para enfermedad de Pompe implica una disminución de la mortalidad en caso de Pompe de inicio temprano. Dado que este cuadro se presenta en niños, pudiera tener impacto sobre la dinámica familiar, la escolaridad de los pacientes y su entorno social.

En relación al impacto de la terapia para enfermedad de Pompe de inicio tardío, su incorporación, al no mejorar mortalidad ni calidad de vida, no impactará necesariamente en el entorno social o familiar de los potenciales beneficiarios que la reciban, así como tampoco en la recuperación de empleabilidad.

Repercusiones Jurídicas

| Medio de verificación | Criterio en evaluación | SÍ/NO |
|--|--|---|
| Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud. | Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios. | De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para alglucosidasa alfa. |
| Artículo 12 del reglamento. | Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12. | Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho. |
| Artículo 17 del reglamento. | Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento. | Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico. |
| Artículo 19 del reglamento. | Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento. | Sí. |

14. 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.

15. 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 favorable**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

16. REFERENCIAS

1. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype–phenotype correlation in Pompe disease. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Wiley Online Library; 2012. p. 59–68.
2. Dubrovsky A, Fulgenzi E, Amartino H, Carlés D, Corderi J, de Vito E, et al. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurol Argentina*. Elsevier; 2014;6(2):96–113.
3. Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía. Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. 2012.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pompe Disease Information Page [Internet]. [cited 2018 Sep 7]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Pompe-Disease-Information-Page>
5. Cerón-Rodríguez M, Zamora A, Erdmengerc J, Ureña R, Consuelo Sánchez A. Primer caso en México de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío: remisión de cardiomiopatía con terapia de reemplazo enzimático. *Bol Med Hosp Infant Mex. Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez*; 2014;71(1):42–6.
6. Han S, Ronzitti G, Arnson B, Leborgne C, Li S, Mingozzi F, et al. Low-dose liver-targeted gene therapy for Pompe disease enhances therapeutic efficacy of ERT via immune tolerance induction. *Mol Ther Clin Dev*. Elsevier; 2017;4:126–36.
7. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan;68(2):99–109.
8. Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov;
9. 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* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2017 Jul 20];362(15):1396–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393176>
10. 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* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Jul 20];107(3):456–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23031366>
11. Milverton J, Newton S, Merlin T. The effectiveness of enzyme replacement therapy for juvenile-onset Pompe disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jun;
12. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. Springer; 2013;260(4):951–9.
13. 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*. Springer; 2016;

14. 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. BioMed Central*; 2014;9(1):75.
15. Kanters TA, van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Redekop WK, Rutten-van Mólken MPMH, et al. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis. BioMed Central*; 2017;12(1):179.
16. AETSA. Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en enfermedad de Pompe de comienzo tardío. 2012.
17. 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. SciELO Public Health*; 2012;14(1):143–55.
18. Hundsberger T, Rohrbach M, Kern L, Rösler KM. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol. Springer*; 2013;260(9):2279–85.
19. MINSAL. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Enfermedad de Pompe. 2017.
20. Clemens P, Laforet P, Kacena K, Sanson B-J, Hopkin R, Van Der Ploeg A. Long-Term Efficacy of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe Disease (P1. 120). *Neurology. AAN Enterprises*; 2017;88(16 Supplement):P1–120.