

Criterios y recomendaciones de uso de alglucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud

- 1) Dado que sólo existe evidencia sólida de la eficacia de alglucosidasa alfa para la variable subrogada distancia caminada en el TM6M y el porcentaje de la CVF prevista, estas variables deben guiar los criterios de selección de los pacientes a tratar. (A / 1+)¹⁻²
- 2) Se recomienda iniciar tratamiento con alglucosidasa alfa a una dosis de 20mg/Kg cada 2 semanas, lo antes posible, en aquellos pacientes sintomáticos³ que cumplen los criterios de inicio de tratamiento, tras el establecimiento del diagnóstico clínico y la confirmación del déficit enzimático de alglucosidasa alfa. (C / 2+)

Dada la ausencia de evidencia en relación al beneficio de iniciar el TRE en pacientes que no presentan manifestaciones clínicas, se recomienda no iniciar el tratamiento con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío presintomáticos. (D / 4)

- 3) En pacientes sintomáticos³ con enfermedad de Pompe de comienzo tardío se recomienda considerar, como criterios de inicio de tratamiento con alglucosidasa alfa, los criterios de inclusión del ECA LOTS relacionados con las variables distancia caminada en el TM6M y porcentaje de la CVF prevista. Por tanto, serían criterios de inicio de tratamiento con alglucosidasa alfa: ser capaz de caminar al menos 40 m en el TM6M y tener un porcentaje de la CVF prevista entre el 30-80%, determinado con el paciente en posición sentada (según las guías elaboradas por la American Thoracic Society y la European Respiratory Society), presentando una caída postural en la CVF (en litros) del 10% o superior, cuando el paciente pasa a posición supina.

¹ Se expresa entre paréntesis el grado de recomendación / nivel de evidencia, según la clasificación NICE. Ver Anexo II.

² El único ECA disponible (LOTS) no incluye niños menores de 8 años. La recomendación nº 1 no será extrapolable a niños < 8 años, con la forma tardía de la enfermedad de Pompe, que todavía no sean capaces de realizar la prueba del TM6M o una espirometría, dada su juventud. No se ha encontrado evidencia sólida que evalúe la eficacia de alglucosidasa alfa en niños < 8 años, con la forma tardía de la enfermedad de Pompe, a través de otras variables subrogadas aplicables a niños de estas edades.

³ Paciente sintomático: existencia de debilidad muscular evidenciable en la exploración física.

Quedan excluidos aquellos pacientes que precisen ventilación asistida invasiva o ventilación asistida no invasiva en estado de vigilia y posición erguida. (A / 1+) ⁴

- 4) En el resto de pacientes que no cumplan los criterios de inicio se recomienda la continuación del tratamiento de soporte y monitorización. El tratamiento de soporte debería incluir valoración por rehabilitación, ejercicio físico regular y medidas nutricionales. (D / 4)
- 5) Dada la posibilidad de reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales asociadas con la perfusión, se recomienda disponer de las medidas médicas de apoyo adecuadas (incluyendo un equipo de reanimación cardiopulmonar) al administrar alglucosidasa alfa. (A / 1+)
- 6) En caso de que se produzcan reacciones relacionadas con la perfusión, se recomienda reducir la velocidad de administración, interrumpir la infusión temporalmente, o pretratar a los pacientes con antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticosteroides. (D / 4)
- 7) Debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la limitada experiencia con que se cuenta hasta la fecha, aún no se ha determinado enteramente el efecto de la formación de anticuerpos sobre la seguridad y la eficacia de la alglucosidasa alfa, por lo que se recomienda monitorizar la inmunogenicidad, cada 3 meses los dos primeros años y anualmente después. (D / 4)
- 8) La información sobre seguridad de alglucosidasa alfa es muy limitada debido a la baja incidencia de la enfermedad de Pompe, por lo que es especialmente necesaria la notificación de cualquier tipo de RAM al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (<http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/farmacovigilancia>). (D / 4)
- 9) Dado que el mayor beneficio del tratamiento se consigue en los primeros 6 meses, tras el inicio del tratamiento con alglucosidasa alfa, se recomienda realizar una evaluación de la eficacia y seguridad a los 6 meses del comienzo del mismo. En esta evaluación, la distancia caminada en el TM6M y el porcentaje de la CVF prevista permitirán valorar la eficacia de alglucosidasa alfa. (A / 1+)

⁴ En niños < 8 años, con la forma tardía de la enfermedad de Pompe, que todavía no sean capaces de realizar la prueba del TM6M o una espirometría, no será posible establecer criterios de inicio de tratamiento con alglucosidasa alfa, basados en dichas variables.

- 10) Se recomienda mantener el tratamiento con alglucosidasa alfa sólo en aquellos pacientes en los que el fármaco sea seguro y efectivo. Se considerará que el tratamiento es efectivo en aquellos casos en los que se consigan mejoras en la distancia caminada en el TM6M, respecto al momento basal, similares a las obtenidas en el ECA LOTS (es decir, un incremento en la distancia caminada en el TM6M ≥ 25 m, ó un incremento en la distancia caminada $\geq 7,5\%$, cualquiera de ellos), o en aquellos casos en los que se consiga al menos un mantenimiento de la función respiratoria (determinada a través del % de la CVF prevista), considerando como tal una disminución, como máximo, del 5% con respecto a la situación inicial. En aquellos pacientes que, en el momento de la evaluación, presenten alguna comorbilidad aguda que pueda alterar los resultados de la misma (ej: neumonía), no deberá considerarse la suspensión del tratamiento. (A / 1+)⁵

- 11) En los pacientes en los que el tratamiento es eficaz tras los 6 primeros meses se recomienda continuar realizando monitorizaciones periódicas de eficacia y seguridad de manera semestral. Se registrarán al menos los siguientes parámetros: distancia recorrida en el TM6M, porcentaje de la CVF prevista, puntuación MRC para musculatura proximal, tiempo empleado para realizar la maniobra de Gowers, efectos adversos y título de anticuerpos. Se recomienda mantener el tratamiento solo si este continúa siendo seguro y efectivo, con los mismos criterios respecto a la distancia caminada en el TM6M y el porcentaje de la CVF prevista. (A / 1+)

- 12) Para proceder a retirar el fármaco, deberá repetirse la evaluación dos veces para poder confirmar la pérdida de beneficio clínico. (D / 4)

- 13) En caso de retirada de alglucosidasa alfa, se recomienda realizar un seguimiento de la evolución del paciente al mes, a los 3 meses y a los 6 meses. Se recomienda la reintroducción del tratamiento en los pacientes en los que, tras la retirada del mismo,

⁵ En niños < 8 años con la forma tardía de la enfermedad de Pompe, que todavía no puedan someterse al TM6M, se recomienda realizar la evaluación de la eficacia del tratamiento, en términos de capacidad funcional, a través de las escalas PDMS-2 y Pompe-PEDI (utilizadas en ensayos de niños con la forma clásica de Pompe, para valorar la eficacia del tratamiento con alglucosidasa alfa, en estas edades). Asimismo, en niños < 8 años que todavía no pueden someterse a una espirometría, se recomienda evaluar la función respiratoria en función de la necesidad de ventilación asistida o del número de horas diarias de ventilación asistida. Dado que el ECA LOTS no evalúa la eficacia de alglucosidasa alfa a través de estas variables, hasta que exista evidencia disponible, se recomienda que el neuro-pediatra valore la eficacia clínica del tratamiento a través de las mismas.

Se recomienda suspender el tratamiento con alglucosidasa alfa en aquellos niños <8 años en los que el fármaco no sea seguro y/o no se consigan mejoras clínicamente relevantes en la capacidad funcional (en base a la distancia caminada en el TM6M, para los niños capaces de realizar la prueba, o en base a las escalas PDMS-2 y Pompe-PEDI, para el resto), y al menos un mantenimiento de la función respiratoria (valorado a través de la CVF, en niños capaces de realizar una espirometría, o en función de la necesidad de ventilación asistida o del número de horas diarias de ventilación asistida, en aquellos niños que no pueden someterse a una espirometría). (D / 4)

se hubiese producido un empeoramiento clínicamente relevante de la enfermedad. Se define empeoramiento clínicamente relevante como un decremento en la distancia caminada, respecto al momento de la retirada, de $\geq 10\%$ y/o un decremento en el porcentaje de la CVF prevista de $\geq 5\%$. (D / 4)⁶

En caso de aparición de nueva evidencia científica que modifique las conclusiones del informe de evaluación de alglucosidasa alfa emitido por la AETSA, en el cual se basan las presentes recomendaciones, estas deberán ser sometidas a revisión y, en cualquier caso, con una periodicidad no superior a 5 años.

Fecha Actualización: Mayo de 2017

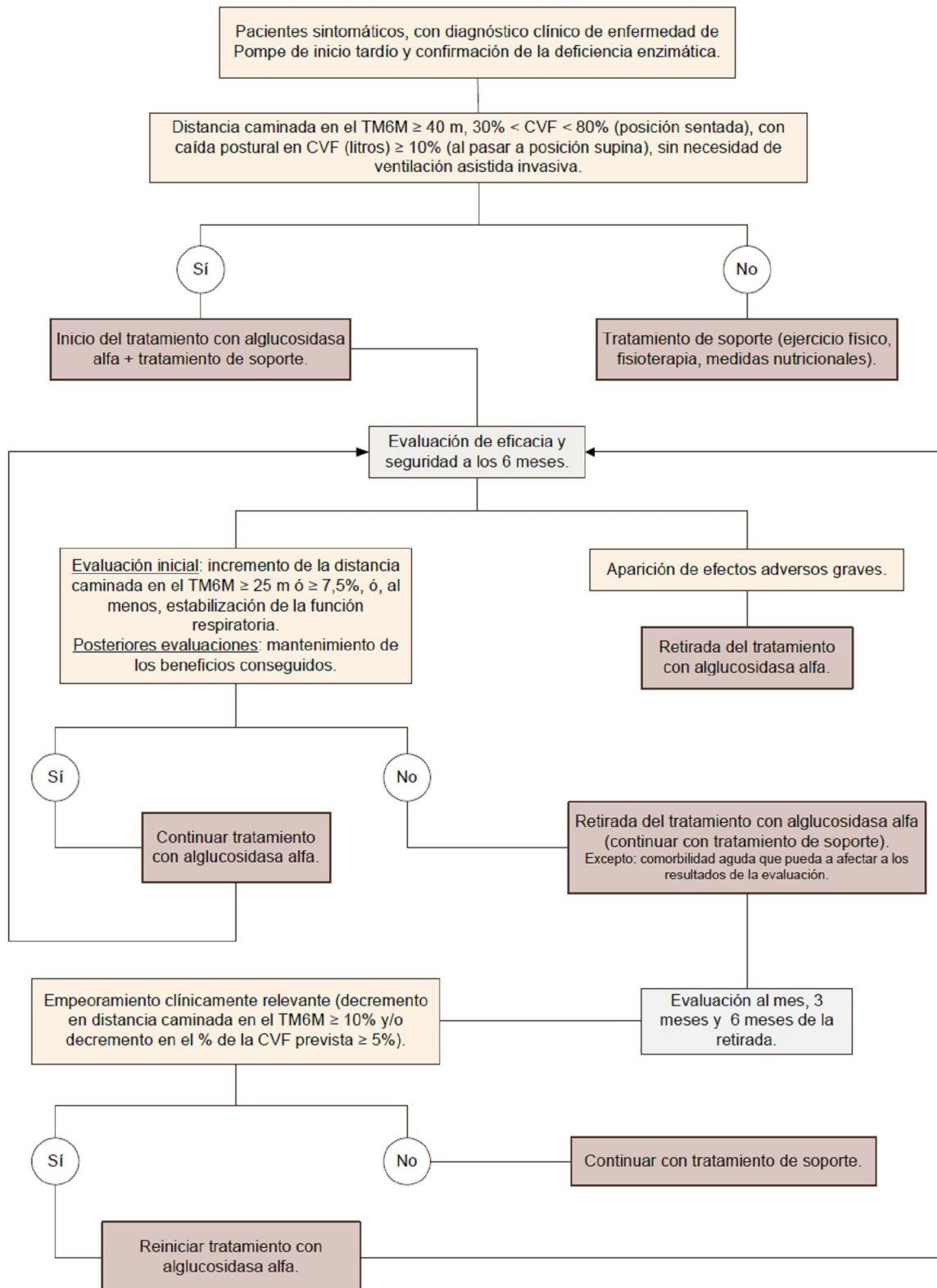
Glosario de abreviaturas

AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
CV	Capacidad vital
CVF	Capacidad vital forzada
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report (informe de evaluación público europeo)
MRC	Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PDMS-2	Peabody Developmental Motor Scales-2
Pompe-PEDI	Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory
RAM	Reacción adversa a Medicamento
TM6M	Test de la marcha de los 6 minutos
TRE	Tratamiento de reemplazo enzimático

⁶ Una diferencia en la distancia caminada en el TM6M del 10% es el equivalente, en términos porcentuales, al límite inferior del IC 95% para el umbral de relevancia clínica establecido por Redelmeier et al para pacientes con EPOC. Este umbral ha sido considerado como valor de referencia en el informe EPAR de la EMA, así como en estudios posteriores realizados en otras patologías, como las distrofias musculares de Duchenne y Becker (McDonald et al., 2010). Por otra parte, según el consenso de expertos, es necesario que exista al menos una diferencia del 5% entre dos determinaciones de la CVF para que el cambio se considere clínicamente relevante.

ANEXO I

Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Pompe de comienzo tardío



ANEXO II

Niveles de evidencia y grados de recomendación NICE

Niveles de evidencia para estudios de intervención.	
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos*.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
* Los estudios con un nivel de evidencia “-“ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación.	

Clasificación de las recomendaciones para estudios de intervención.	
A	<ul style="list-style-type: none"> - Al menos un metanálisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o - Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados. - Evidencia a partir de la apreciación de NICE.
B	<ul style="list-style-type: none"> - Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o - Extrapolación de estudios calificados como 1++ ó 1+.
C	<ul style="list-style-type: none"> - Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o - Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia nivel 3 ó 4, ó - Extrapolación de estudios calificados como 2+, ó - Consenso formal.
D (BPP)	<ul style="list-style-type: none"> - Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basada en la experiencia del grupo que elabora la guía.
IP	<ul style="list-style-type: none"> - Recomendación a partir del manual de procedimientos de intervención NICE.