

Agalsidasa alfa (Replagal®) i agalsidasa beta (Fabrazyme®) per al tractament de pacients amb malaltia de Fabry

CT05/2012

INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Pintos i el Dr. Torregrossa declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Agalsidasa alfa (Replagal®) i agalsidasa beta (Fabrazyme®) per al tractament de pacients amb malaltia de Fabry. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | directio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, abril 2012, Barcelona

Correcció: AIAQS

Disseny: AIAQS

Dipòsit legal: B. 13513-2012

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Agalsidasa alfa (Replagal®) i agalsidasa beta (Fabrazyme®) per al tractament de pacients amb malaltia de Fabry

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

David Elvira

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún;
Oriol de Solà-Morales

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer

Cari Almazán

David Gòmez

Experts clínics

Dr. Guillem Pintos

Cap de secció de Pediatria, Unitat de Nefrologia i Metabolisme,
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Dr. Josep Vicenç Torregrosa

Servei de Nefrologia i Trasplantament renal
Hospital Clínic de Barcelona

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Índex	4
Resum.....	5
Resumen.....	7
English abstract.....	9
Introducció.....	11
Objectius	16
Metodologia.....	16
Resultats	17
Avaluació comparada.....	31
Conclusions.....	36
Annex 1. Recomanacions de tractament de la Fundació Geter	37
Annex 2. La tecnologia	38
Annex 3. Metodologia.....	50
Annex 4. Taules d'evidència agalsidasa alfa	53
Annex 5. Taules d'evidència agalsidasa beta	57
Annex 6. Taules d'evidència agalsidasa alfa i beta.....	62
Abreviacions.....	64
Bibliografia	65

RESUM

Antecedents

La malaltia de Fabry és una malaltia per dipòsit lisosòmic hereditària causada per mutacions del gen de l'alfa-galactosidasa A (α-Gal A) que provoca l'acumulació progressiva de glucoesfingolípids no metabolitzats a les parets dels vasos sanguinis i la musculatura llisa. Afecta principalment homes però s'han descrit també casos greus en dones.

L'agalsidasa alfa (Replagal®) i l'agalsidasa beta (Fabrazyme®) són fàrmacs orfes anàlegs de l'α-Gal A aprovats per al tractament de substitució enzimàtica (TSE) a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat de malaltia de Fabry. Ambdós estan disponibles a Europa des de l'any 2001.

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients amb malaltia de Fabry.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins a setembre de 2010. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

Les dades principals d'eficàcia:

S'han identificat 6 assaigs clínics aleatoritzats amb (TSE): 2 estudis pivotals de fase II que comparen l'agalsidasa alfa amb placebo; 1 estudi pivotal de fase III i un estudi postcomercialització de fase IV que comparen l'agalsidasa beta amb placebo; i 2 estudis independents que comparen ambdues molècules entre sí, amb seguiment variable i resultats des de les 24 setmanes als 54 mesos.

Els estudis principals van incloure pacients amb edat ≥ 16 anys en el cas de l'agalsidasa beta i ≥ 18 anys en el cas de l'agalsidasa alfa, principalment homes. En tots dos casos els pacients presentaven formes lleus o moderades de la malaltia i característiques definides d'acord amb l'objectiu de l'estudi -per exemple dolor neuropàtic o malaltia renal. Es van incloure pacients >5 anys en l'estudi postcomercialització de l'agalsidasa beta.

Els pacients tractats a agalsidasa alfa van rebre dosis de 0,2 mg/kg cada 2 setmanes en tots els estudis. La dosi d'agalsidasa beta va ser d' 1 mg/kg cada 2 setmanes en tots els estudis tret d'un dels estudis independents on la dosi va ser de 0,2 mg/kg cada 2 setmanes.

Els estudis van analitzar diversitat de variables. Els resultats indiquen que el principal benefici del TSE és l'estabilització de la simptomatologia, especialment a nivell renal. Les

dades disponibles no revelen diferències rellevants d'eficàcia entre l'agalsidasa alfa i l'agalsidasa beta, però les limitacions metodològiques dels estudis i la rellevància de les variables analitzades s'han de tenir en compte. L'agalsidasa alfa i agalsidasa beta són relativament ben tolerades en pacients amb malaltia de Fabry. Els esdeveniments adversos més freqüents són els relacionats amb la infusió.

Les dades de cost-efectivitat publicades són limitades amb estimacions per sobre dels 175.000\$ per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ) en el cas més favorable.

Conclusions

Els resultats disponibles:

- Les dades principals d'eficàcia de l'agalsidasa alfa indiquen que aquesta disminueix el dolor neuropàtic de màxima intensitat comparat amb placebo i els dipòsits cardíacs de GL3, si bé només la primera comparació fou estadísticament significativa.
- Els resultats més rellevants d'eficàcia de l'agalsidasa beta indiquen que aquesta redueix els dipòsits renals de GL3 alhora que postposa el temps d'aparició del primer esdeveniment renal, cardíac, cerebrovascular o mort (variable combinada) comparat amb placebo. La segona comparació només fou significativa en anàlisis per protocol.
- Globalment, s'observa que no existeixen grans diferències d'eficàcia entre l'agalsidasa alfa i l'agalsidasa beta i que ambdues molècules estabilitzarien la progressió de la malaltia, especialment a nivell renal.
- Alguns pacients que reben agalsidasa alfa i agalsidasa beta presenten esdeveniments adversos relacionats amb la infusió fàcilment controlables. S'ha observat una prevalença important d'anticossos anti a-Gal A en pacients tractats amb totes dues molècules, i en major proporció en pacients tractats amb agalsidasa beta.
- El cost anual del tractament amb agalsidasa alfa i agalsidasa beta és elevat i les estimacions de cost-efectivitat són superiors a 175.000 \$ per AVAQ en el cas més favorable.

RESUMEN

Antecedentes

La enfermedad de Fabry es una enfermedad por depósito lisosómico hereditaria causada por mutaciones del gen de alfa-galactosidasa A (a-Gal A) que provoca la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos no metabolizados en las paredes de los vasos sanguíneos y la musculatura lisa. Afecta principalmente a hombres pero se han descrito también casos graves en mujeres.

La agalsidasa alfa (Replagal®) y la agalsidasa beta (Fabrazyme®) son fármacos huérfanos análogos del a-Gal A aprobados para el tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry. Ambos están disponibles en Europa desde el año 2001.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia de la agalsidasa alfa y agalsidasa beta comparada con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes con enfermedad de Fabry.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Los datos principales de eficacia:

Se han identificado 6 ensayos clínicos aleatorizados con tratamiento de sustitución enzimática (TSE): 2 estudios pivotaes de fase II que comparan la agalsidasa alfa con placebo; 1 estudio pivotal de fase III y un estudio postcomercialización de fase IV que comparan la agalsidasa beta con placebo; y 2 estudios independientes que comparan ambas moléculas entre sí, con seguimiento variable y resultados desde las 24 semanas a los 54 meses.

Los estudios principales incluyeron pacientes con edad ≥ 16 años en el caso de la agalsidasa beta y ≥ 18 años en el caso del agalsidasa alfa, principalmente hombres. En los dos casos los pacientes presentaban formas leves o moderadas de la enfermedad y características definidas de acuerdo con el objetivo del estudio -por ejemplo dolor neuropático o enfermedad renal. Se incluyeron pacientes > 5 años en el estudio postcomercialización de la agalsidasa beta.

Los pacientes tratados con agalsidasa alfa recibieron dosis de 0,2 mg/kg cada 2 semanas en todos los estudios. La dosis de agalsidasa beta fue de 1 mg/kg cada 2 semanas en todos

los estudios excepto uno de los estudios independientes donde la dosis fue de 0,2 mg/kg cada 2 semanas.

Los estudios analizaron diversidad de variables. Los resultados indican que el principal beneficio del TSE es la estabilización de la sintomatología, especialmente a nivel renal. Los datos disponibles no revelan diferencias relevantes de eficacia entre la agalsidasa alfa y la agalsidasa beta, pero las limitaciones metodológicas de los estudios y la relevancia de las variables analizadas se tienen que tener en cuenta. La agalsidasa alfa y agalsidasa beta son relativamente bien toleradas en pacientes con enfermedad de Fabry. Los acontecimientos adversos más frecuentes son los relacionados con la infusión.

Los datos de coste-efectividad publicados son limitados con estimaciones por encima de los 175.000\$ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en el caso más favorable.

Conclusiones

Los resultados disponibles:

- Los datos principales de eficacia de la agalsidasa alfa indican que ésta disminuye el dolor neuropático de máxima intensidad comparado con placebo y los depósitos cardíacos de GL3, si bien sólo la primera comparación fue estadísticamente significativa.
- Los resultados más relevantes de eficacia de la agalsidasa beta indican que ésta reduce los depósitos renales de GL3 a la vez que postpone el tiempo de aparición del primer acontecimiento renal, cardíaco, cerebrovascular o muerte (variable combinada) comparado con placebo. La segunda comparación sólo fue significativa en análisis por protocolo.
- Globalmente, se observa que no existen grandes diferencias de eficacia entre la agalsidasa alfa y la agalsidasa beta y que ambas moléculas estabilizarían la progresión de la enfermedad, especialmente a nivel renal.
- Algunos pacientes que reciben agalsidasa alfa y agalsidasa beta presentan acontecimientos adversos relacionados con la infusión fácilmente controlables. Se ha observado una prevalencia importante de anticuerpos anti a-Gal A en pacientes tratados con las dos moléculas, y en mayor proporción en pacientes tratados con agalsidasa beta.
- El coste anual del tratamiento con agalsidasa alfa y agalsidasa beta es elevado y las estimaciones de coste-efectividad son superiores a 175.000 \$ por AVAC en el caso más favorable.

ENGLISH ABSTRACT

Background

Fabry disease is a hereditary disease involving lysosomal storage deposits due to mutations of the alpha-galactosidase A (a-Gal A) gene that cause the progressive accumulation of glycosphingolipids that have not been metabolized in the walls of blood vessels and smooth muscle. It affects mostly men but serious cases have also been reported in women.

Agalsidase alpha (Replagal®) and agalsidase beta (Fabrazyme®) a-Gal A analog orphan drugs approved for the treatment of long-term enzyme replacement in patients with a confirmed diagnosis of Fabry disease. Both have been available in Europe since 2001.

Objectives

To analyze the scientific evidence available on the efficacy, safety and effectiveness of agalsidase alpha and agalsidase beta compared to any other alternative treatment, including placebo, in patients with Fabry disease.

Methodology

A systematic review of scientific evidence available until July 2011 was carried out. The internal validity and grade of recommendation of the included clinical trials were assessed by a reviewer using Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. A qualitative synthesis of the scientific evidence was carried out.

Results

The main efficacy data are:

Six (6) randomized clinical trials with ERT (enzyme replacement therapy) were identified: 2 pivotal phase II studies comparing agalsidase alpha with placebo, 1 pivotal phase III study and 1 pivotal stage IV post-commercialization study comparing agalsidase beta with placebo and 2 independent studies comparing the two molecules, with variable follow-up and results from 24 weeks to 54 months.

The main studies included mostly male patients aged ≥ 16 years in the case of agalsidase beta and ≥ 18 years in the case of alpha agalsidase alpha. In both groups, the patients had mild or moderate forms of the disease and characteristics defined in accordance with the objective of the study-for instance neuropathic pain or kidney disease. Patients age >5 years were included in the agalsidase beta post-commercialization study.

The patients treated with agalsidase alpha received a dose of 0.2 mg/kg every 2 weeks in all the studies. The dose of agalsidase beta was 1 mg/kg every 2 weeks in all the studies, except for one of the independent studies where the dose was 0.2 mg/kg every 2 weeks.

The studies examined a diversity of variables. The results indicate that the main benefit of ERT is the stabilization of symptoms, especially in the kidneys. The available data do not reveal significant differences in efficacy between agalsidase alpha and agalsidase beta, but

methodological limitations of the studies and the significance of the analyzed variables should be taken into account. Agalsidase alpha and agalsidase beta are relatively well tolerated in patients with Fabry disease. The most common adverse events are related to the infusion.

The published cost-effectiveness data are limited with estimates over 175,000\$ per quality-adjusted life year in the most favorable of cases.

Conclusions

The results available include:

- Main data on the efficacy of agalsidase alpha indicate that it decreases peak intensity of neuropathic pain compared with placebo and cardiac deposits of GL3, although only the first comparison was statistically significant.
- The most relevant results on the efficacy of agalsidase beta indicate that it reduces kidney deposits of GL3 while postponing the time to the first renal, cardiac, or cerebrovascular event or death (combined variable) compared with placebo. The second comparison was only significant for protocol analysis.
- Overall, there are no large differences between the efficacy of agalsidase alpha and agalsidase beta and both molecules would stabilize disease progression, especially in the kidneys.
- Some patients receiving agalsidase alpha or agalsidase beta present adverse events related to the infusion, which are easily controlled. A significant prevalence of anti-Gal A has been observed in patients treated with both molecules, and in a greater proportion in patients treated with agalsidase beta.
- The annual cost of treatment with agalsidase alpha and agalsidase beta is high and cost-effectiveness estimations exceed 175,000\$ per QALY in the most favorable of cases.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia de Fabry

La malaltia de Fabry pertany al grup de les malalties per dipòsit lisosòmic. És un trastorn hereditari causat per mutacions del gen de l'alfa-galactosidasa A (a-Gal A) que provoca l'acumulació progressiva de glucoesfingolípids no metabolitzats -especialment de globotriaosilceramida (GL3)- a les parets dels vasos sanguinis i la musculatura llisa.

És una malaltia tradicionalment considerada com a poc freqüent amb una incidència estimada d'1/40.000 a 1/117.000 nens nascuts. Tanmateix, un estudi de cribratge recent ha estimat una incidència superior d'1/3.100 a 1/4.600 homes¹.

Es tracta d'una malaltia lligada al cromosoma X que afecta principalment el sexe masculí, en què l'activitat a-Gal A és nul·la o molt reduïda. Actualment, s'accepta també que les dones heterozigotes poden presentar formes greus de la malaltia. En general, però, la malaltia en les dones progressa més lentament, l'afectació orgànica no es manifesta fins a edats més avançades i la gravetat dels símptomes és lleugerament inferior i més variable que en els homes¹.

L'esperança de vida de les persones afectades és d'aproximadament 48 anys. Històricament, en la majoria de casos la mort es produïa per malaltia renal terminal. Des de l'aparició del tractament de substitució enzimàtica (TSE) i l'aplicació de procediments de diàlisi i el transplantament renal, altres causes principals de mort són d'origen cardiològic o cerebral, especialment en dones².

Presentació clínica³

La malaltia de Fabry afecta varietat d'òrgans, principalment els ronyons, el cor, el sistema nerviós i la pell, i pot manifestar-se com a insuficiència renal terminal, hipertròfia ventricular esquerra, arítmies cardíques o accidents cerebrovasculars. Les manifestacions clíniques sovint es presenten a partir dels 10 anys d'edat en pacients de sexe masculí i més endavant en pacients de sexe femení.

Els primers signes i símptomes són característics de l'afectació de petites fibres nervioses del sistema nerviós autònom i perifèric (aquests inclouen episodis aguts o crònics de dolor neuropàtic a les mans i els peus). Són freqüents, també, les manifestacions gastrointestinals, intolerància al fred, al calor i a l'exercici, angioqueratomes, còrnia verticil·lada, hipo o anhidrosis, tinnitus i pèrdua auditiva.

Els primers símptomes de nefropatia són microalbuminúria, proteïnúria i, més endavant, la disminució progressiva de la taxa de filtració glomerular (TFG). En la majoria d'homes, l'afectació renal progressarà fins a malaltia renal terminal mentre que en dones la insuficiència renal serà de moderada a greu.

Les potencials manifestacions cardiovasculars es presenten abans i amb més freqüència en homes que en dones. Aquestes poden incloure alteració de funció sinusal i del sistema de

conducció, arítmies, hipertròfia ventricular esquerra, disfunció valvular, angina, infart de miocardi i insuficiència cardíaca.

Les complicacions cerebrovasculars en pacients adults poden incloure ictus, atacs isquèmics transitoris, vasculopatia cerebral, trombosis i hemorràgies cerebrals.

En la Taula 1 es presenten els principals signes i símptomes d'acord amb l'edat dels pacients.

Taula 1. Principals signes i símptomes de la malaltia de Fabry d'acord amb l'edat dels pacients

Edat habitual d'inici	Signes i símptomes
Infància i adolescència (≤18 anys)	Dolor neuropàtic Alteracions oftalmològiques Problemes d'audició Hipohidrosi Hipersensibilitat a la calor i el fred Alteracions gastrointestinals i dolor abdominal Letargia i fatiga Angioqueratomes* Inici de signes cardíacs i renals (per exemple, microalbuminúria, proteïnúria, alteració de la variabilitat de la freqüència cardíaca...)
Vida adulta: 19-30 anys	Signes i símptomes descrits més amunt Proteïnúria i malaltia renal crònica progressiva Cardiomiopatia Atacs isquèmics transitoris, ictus
Vida adulta: >30 anys	Empitjorament dels signes i símptomes descrits més amunt Malaltia cardíaca (hipertròfia ventricular esquerra, angina, arítmia i dispnea) Insuficiència renal terminal Ictus i atacs isquèmics transitoris Osteopènia i osteoporosi

* Constitueixen la manifestació clínica més característica de la malaltia i apareix en pràcticament tots els pacients. Es tracta d'angiectàsies, el color de les quals oscil·la del blau al vermell i es localitzen preferentment en natges, cintura i melic.

Font: Adaptat de Mehta et al, 2010²

Diagnòstic⁴

El diagnòstic de la malaltia de Fabry és poc freqüent abans dels 3 anys de l'inici de les primeres manifestacions i pot allargar-se durant anys.

Les proves diagnòstiques inclouen anàlisis bioquímiques de l'activitat a-Gal A en leucòcits o plasma i anàlisis moleculars d'identificació de mutacions en el gen *GAL*.

En homes és suficient la detecció d'una concentració baixa d'a-Gal A en sang per establir el diagnòstic mentre que en dones heterozigotes és necessària la confirmació genètica.

Tractament

El tractament dels pacients amb malaltia de Fabry requereix un enfocament multidisciplinari i el treball conjunt de metges experts en la malaltia (inclosos pediatres, nefròlegs oftalmòlegs, cardíologs, pneumòlegs, gastroenteròlegs i dermatòlegs).

Durant anys el tractament de la malaltia de Fabry va incloure mesures simptomàtiques, pal·liatives i no específiques dirigides a tractar el dolor, les complicacions cardíaques i cerebrovasculars i la malaltia renal terminal.

Des de l'any 2001 està disponible a Europa el TSE amb agalsidasa alfa (Replagal®, Laboratoris Shire) i agalsidasa beta (Fabrazyme®, Laboratoris Genzyme), anàlegs de l'enzim deficitari causant de la malaltia. Ambdues molècules tenen una mateixa seqüència d'aminoàcids i l'única diferència estructural entre elles és la de les cadenes laterals d'oligosacàrids⁵.

A Estats Units totes dues molècules es van presentar simultàniament a registre però la Food and Drug Administration només va aprovar l'ús de l'agalsidasa beta ja que, atenent a la legislació de fàrmacs orfes, només una d'elles podia comercialitzar-se⁶.

No s'han localitzat guies de pràctica clínica de la malaltia de Fabry. Hi ha disponibles diverses publicacions amb recomanacions de tractament en l'àmbit internacional⁷⁻⁹. A l'Estat espanyol, el grup de malaltia de Fabry de la Fundació GETER (Grupo de Estudio de Enfermedades Raras), el passat mes de maig va publicar recomanacions basades en el consens per al diagnòstic, seguiment i tractament de pacients amb malaltia de Fabry¹⁰. En el cas concret del tractament, els autors recomanen el tractament simptomàtic (Annex 1) segons les manifestacions clíniques dels pacients. En relació amb el TSE consideren que: a) s'han d'aplicar els mateixos criteris d'inici de tractament a tots els pacients amb independència del sexe i l'edat; b) en adults i nens el TSE ha d'iniciar-se tan aviat apareixen els primers símptomes i signes; i c) només en el cas de pacients presimptomàtics es considerarà l'inici del tractament abans dels 7 anys. Així mateix, els autors proposen els criteris d'indicació descrits a l'Annex 1.

Agalsidada alfa

L'agalsidasa alfa (Replagal®, Shire) és una forma purificada d'a-Gal A obtinguda per enginyeria genètica a partir d'una línia cel·lular humana.

És un medicament orfe aprovat en condicions excepcionals per l'EMA (European Medicines Agency) l'any 2001 per al tractament de substitució enzimàtica a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat de malaltia de Fabry. Segons el document de "Processos i informació postautorització" de l'EMA (última actualització juliol 2010)¹¹, i, d'acord amb l'última referència sobre la darrera reavaluació d'informació disponible el març de 2008, encara es manté l'aprovació en condicions excepcionals.

La dosi recomanada és de 0,2 mg/kg en infusió de 40 minuts, cada 2 setmanes.

Replagal® es presenta en vials de 3,5 mg en pols per a reconstitució (dosi suficient per a un pacient de 17,5 kg). El preu de venda al laboratori (PVL) d'un vial és de 1.685,22 euros. Segons el RDL 8/2010 s'ha d'aplicar un descompte del 4% en el preu.

Les característiques del fàrmac (fitxa tècnica) poden consultar-se a l'Annex 2.

Agalsidasa beta

L'agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme) és, també, una forma purificada d'a-Gal A. A diferència de l'anterior, s'obté de cèl·lules d'ovari de hámster.

És un medicament orfe aprovat per l'EMA l'any 2001 com a tractament de substitució enzimàtica a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat de malaltia de Fabry. Fou aprovada en condicions excepcionals. Posteriorment a la presentació dels resultats d'un estudi de fase IV l'EMA va atorgar-ne l'aprovació definitiva.

La dosi recomanada és d' 1,0 mg/kg en infusió de 4 hores, cada 2 setmanes.

Fabrazyme® es presenta en vials de 5 mg (dosi suficient per a un pacient de 5 kg) i 35 mg (dosi suficient per a un pacient de 35 kg) en pols per a reconstitució. El PVL és de 502,60 euros i 3.370,44 euros pels vials de 5 mg i 35 mg, respectivament. Segons el RDL 8/2010 s'ha d'aplicar un descompte del 4% en el preu.

L'any 2009 es va aturar l'abastiment d'agalsidasa beta per problemes de contaminació en el procés de fabricació. En conseqüència, alguns pacients van canviar a agalsidasa alfa i en d'altres es va reduir la dosi seguint les recomanacions de l'EMA¹². Al mes de setembre de 2011 el problema no està resolt i l'abastiment no està encara normalitzat.

Les característiques del fàrmac (fitxa tècnica) poden consultar-se a l'Annex 2.

Anàlisi de context

L'agalsidasa alfa i agalsidasa beta han estat disponibles per a pacients amb malaltia de Fabry a Catalunya des de la seva aprovació l'any 2001. Aquests són els darrers tractaments de substitució enzimàtica pendents d'avaluació dins el marc del Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament de Tractaments d'Alta Complexitat (PASFTAC).

D'acord amb l'opinió d'experts, actualment, aproximadament 15 pacients reben tractament amb TSE al territori català, del total de 30-40 pacients possiblement tractables. Aquests darrers no inclouen persones amb antecedents familiars de malaltia de Fabry portadores del dèficit enzimàtic.

Els centres que estan fent el seguiment dels pacients i prescrivint el tractament són quatre. Concretament, l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, la Fundació Puigvert, l'Hospital Universitari de Bellvitge i l'Hospital Universitari Trias i Pujol de Badalona. Un pacient seguit per clínics de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona està rebent el tractament a Manresa.

Globalment, s'estima que el 90% dels pacients són seguits pels serveis de nefrologia. La resta són seguits principalment pels serveis de cardiologia. En els serveis de nefrologia es diagnostiquen el 70% dels pacients amb malaltia de Fabry.

Segons indiquen els experts no hi ha cap protocol de tractament i la decisió d'inici de tractament es pren d'acord amb la presència o no de manifestacions importants que empitjoren després d'un període d'observació. Les manifestacions considerades

principalment són les de tipus renal (per exemple, indicis de proteïnúria). El tractament només s'inicia una vegada s'ha confirmat el diagnòstic enzimàticament i genèticament amb l'objectiu d'evitar la insuficiència renal terminal. Poden, també, considerar-se altres manifestacions.

En resposta al desabastiment d'agalsidasa beta alguns pacients han passat a rebre tractament amb agalsidasa alfa sense que s'hagi observat cap deteriorament global en ells.

OBJECTIUS

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència de l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta en pacients amb malaltia de Fabry comparades amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo.

METODOLOGIA

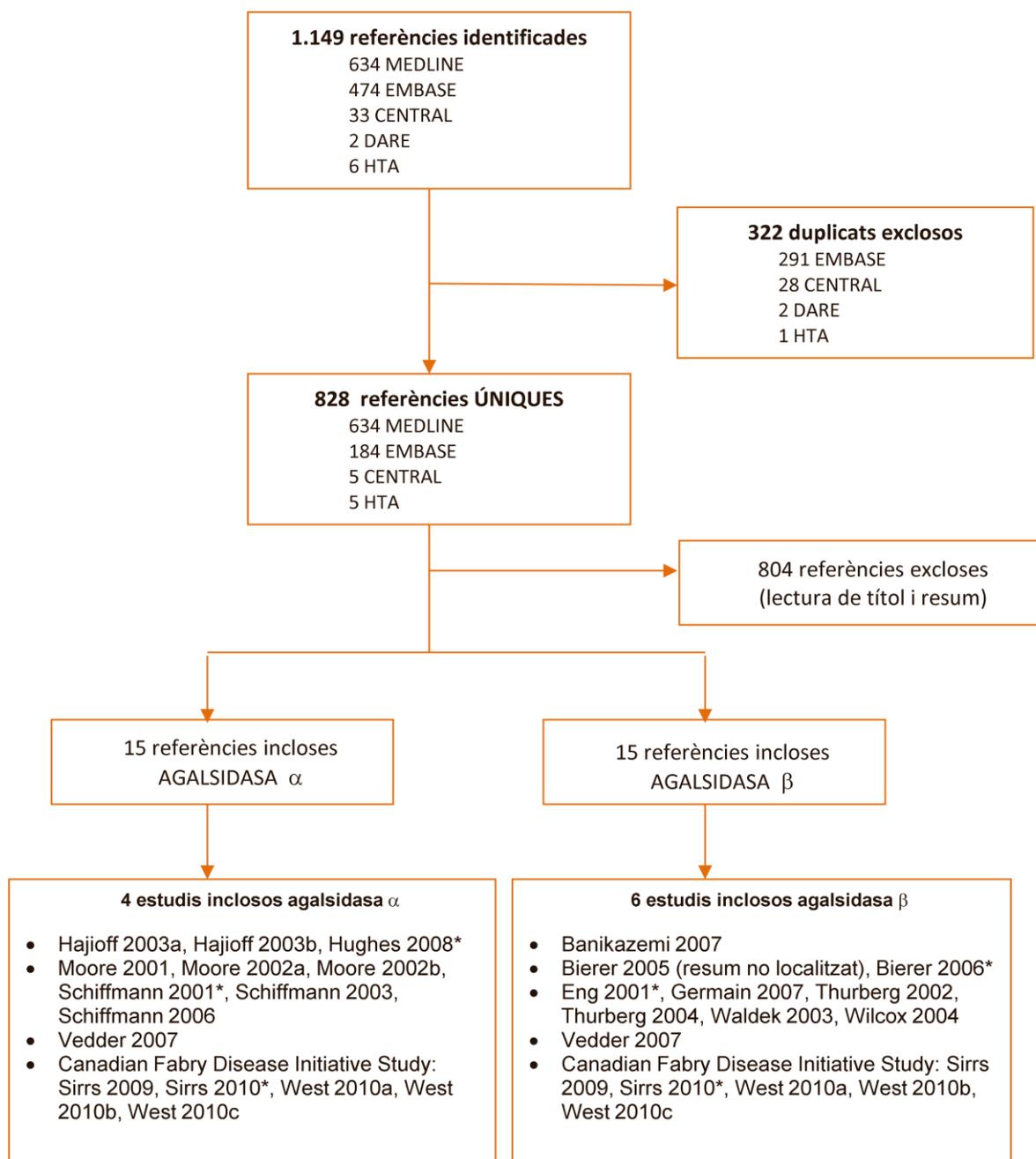
La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'**Annex 2**.

RESULTATS

Estudis identificats

La cerca en les diferents bases de dades va identificar un total de 1.149 referències, que es van convertir en 828 un cop es van haver identificat els solapaments entre les bases de dades. La següent figura mostra el flux d'estudis en les diferents fases de l'elegibilitat.

Figura 1. Diagrama de flux del procés d'identificació d'estudis agalsidasa



* Publicació principal de l'estudi

Característiques principals dels estudis

A continuació es presenten les característiques principals dels estudis que comparen, d'una banda, l'agalsidasa alfa i l'agalsidasa beta amb placebo (Taula 2 i Taula 3, respectivament) i, d'altra, els que comparen ambdues molècules entre si. Les característiques detallades dels estudis poden consultar-se en l'Annex 4, l'Annex 5 i l'Annex 6.

Agalsidasa alfa

Les dades principals d'eficàcia de l'agalsidasa alfa provenen de dos assaigs clínics pivotals aleatoritzats i cegament doble de fase II que comparen l'agalsidasa alfa amb placebo (estudis TKT003 i TKT005 segons la nomenclatura de l'EMA) a les 24 setmanes^{13,14}.

Tots els pacients, menys un de l'estudi TKT005 (estudi de Hughes d'aquí en endavant), van ser inclosos en estudis oberts d'extensió. Anàlisis preliminars d'aquests, a 6 o 12 mesos, es descriuen en l'informe d'avaluació de l'EMA¹⁵. Estan disponibles, també, els resultats a 36 mesos de l'estudi TKT003 (estudi de Schiffmann d'aquí en endavant)¹⁶ i els d'una mostra de 10 (66,6%) pacients de l'estudi de Hughes amb seguiment fins a 24 mesos¹⁴.

Anàlisis sobre efectes de l'agalsidasa alfa sobre el flux cerebral¹⁷⁻¹⁹, la enervació intraepidèrmica²⁰ i la pèrdua d'audició^{21,22} dels pacients inclosos en els assaigs clínics inclosos s'han publicat separatament.

Taula 2. Característiques dels estudis principals i publicacions secundàries de l'agalsidasa alfa

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)	Seguiment
ESTUDI TKT003					
Schiffmann 2001 ¹³	Assaig clínic Fase II Comparatiu Cegament doble	Reducció dolor neuropàtic	Homes ≥18 anys amb MF confirmada amb dolor neuropàtic	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (14) Placebo (12)	6 mesos
Moore 2001 ¹⁷	Estudi TKT003	Flux sanguini cerebral	Homes ≥18 anys amb MF confirmada amb dolor neuropàtic Controls sans	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (14) Placebo (12) No intervenció (10)	6 mesos
Moore 2002a ¹⁸	Estudi TKT003	Flux sanguini cerebral	Homes ≥18 anys amb MF confirmada amb dolor neuropàtic Controls sans	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (14) Placebo (12) No intervenció (31)	6 mesos + 18 mesos extensió
Moore 2002b ¹⁹	Estudi TKT003	Flux sanguini cerebral en resposta a estimulació cerebral i acetazolamida	Homes ≥18 anys amb MF confirmada amb dolor neuropàtic Controls sans	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (14) Placebo (12) No intervenció (10)	6 mesos + 18 mesos extensió
Schiffmann 2003 ¹⁶	Estudi TKT003	Dolor neuropàtic Sudoració	Homes ≥18 anys amb MF confirmada amb dolor neuropàtic	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (26)	3 anys
Schiffmann 2006 ²⁰	Estudi TKT003 IE		Homes ≥18 anys amb MF confirmada amb dolor neuropàtic	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (14) Placebo (11)	6 mesos + 18 mesos extensió

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)	Seguiment
ESTUDI TKT005					
Hughes 2008¹⁴	Assaig clínic Fase II Cegament doble Unicèntric	Reducció dipòsits cardíacs de GL3	Homes ≥18 anys amb MF confirmada	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (7) Placebo (8)	6 mesos + 2 anys d'extensió
Hajjioff 2003a ²¹	Estudi TKT005	Pèrdua d'audició	Homes ≥18 anys amb MF confirmada	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (7) Placebo (8)	6 mesos + 2 anys d'extensió
Hajjioff 2003b ²²	Estudi TKT005	Pèrdua d'audició	Homes ≥18 anys amb MF confirmada	Agalsidasa alfa 0,2 mg/kg c/2 setmanes (7+10*) Placebo (8)	6 mesos + 2 anys d'extensió

GL3: globotriaosilceramida; IE: innervació intraepidèrmica; MF: malaltia de Fabry.

* 10 pacients van rebre tractament en fase oberta i les dades s'analitzen conjuntament .

NOTA: en negreta s'assenyala la publicació principal.

Críteris d'inclusió

Es van incloure homes majors de 18 anys amb diagnòstic confirmat de malaltia de Fabry (26 en l'estudi de Schiffmann¹³ i 15 en l'estudi de Hughes^{14,21}). El dolor neuropàtic només va ser criteri d'inclusió en l'estudi de Schiffmann¹³. En publicacions secundàries de l'estudi de Hughes es van incloure també controls sans¹⁷⁻¹⁹. Els resultats d'aquests no es descriuen, però, en els apartats d'eficàcia i seguretat.

No es descriuen els críteris d'exclusió en cap dels dos estudis.

Intervenció

Els pacients van ser aleatoritzats a agalsidasa alfa 0,2 mg/kg (14 pacients i 7 pacients en l'estudi de Schiffmann i Hughes, respectivament) i placebo (12 pacients i 8 pacients en l'estudi Schiffmann i Hughes, respectivament) cada dues setmanes. En la fase oberta d'extensió tots els pacients van rebre tractament amb 0,2 mg/kg cada dues setmanes fins a 24¹⁴ i 36¹³ mesos.

Variables de resultat

La variable principal de l'estudi de Schiffmann^{13,16} va ser el dolor neuropàtic de màxima intensitat sense medicació especial per al dolor d'acord amb l'ítem 3 del qüestionari breu del dolor (BPI de les seves sigles en anglès). En l'estudi de Hughes¹⁴ la variable principal va ser els dipòsits cardíacs de GL3.

Altres variables de l'estudi de Schiffmann¹³ van incloure ítems del BPI relacionats amb la gravetat del dolor i la qualitat de vida, la funció renal (estimació de la TFG a partir de l'aclariment de creatinina i d'inulina), concentració de GL3 a plasma, en orina i en biòpsies renals, la conducció cardíaca (complex QRS), el pes, el títol d'anticossos anti a-gal A i la seguretat. En l'estudi de Hughes¹⁴ es va mesurar la massa i la funció ventricular esquerra, la conducció cardíaca (complex QRS), la concentració plasmàtica i urinària de GL3 i els esdeveniments adversos.

A banda, s'ha analitzat el flux cerebral¹⁷, la velocitat de flux cerebral¹⁸, la resposta cerebrovascular a l'estimulació cerebral i acetazolamida¹⁹ i la innervació intraepidèmica²⁰ en les publicacions secundàries de l'estudi de Schiffmann; i la pèrdua d'audició en l'estudi de Hughes^{21,22}.

Anàlisis

Totes les variables de dolor de l'estudi de Schiffmann¹³ es van analitzar per intenció de tractar. En la resta de variables el nombre de pacients és variable en funció de la disponibilitat de dades. No es descriu el tipus d'anàlisis realitzades en l'estudi de Hughes¹⁴.

Característiques dels pacients

Els estudis van incloure només homes amb una mitjana d'edat de 34 anys en l'estudi de Schiffmann (rang 19-47)¹³ i de 37 anys en l'estudi de Hughes (rang 25-49)¹⁴. En l'estudi de Schiffman els pacients del grup intervenció presentaven puntuacions del dolor més baixes que en el grup placebo.

Agalsidasa beta

L'eficàcia de l'agalsidasa beta s'ha estudiat en dos assaigs clínics aleatoritzats i multicèntrics amb cegament doble que comparen l'agalsidasa beta amb placebo^{23,24}.

L'estudi principal²³ és un estudi de fase III (n=58) que avalua l'efecte de l'agalsidasa beta en la reducció dels dipòsits de GL3 a l'endoteli microvascular dels ronyons (estudi AGAL-1-002-98 de l'EMA). El segon dels estudis és un estudi postautorització de fase IV (n=82)²⁴ que avalua el temps fins al primer esdeveniment clínic rellevant (renal, cardiovascular, cerebrovascular o mort).

Els pacients de l'estudi de fase III van ser inclosos en un estudi obert d'extensió amb un seguiment màxim de 54 mesos²⁵⁻²⁹. Els resultats de tolerància a l'exercici de 6 pacients inclosos en l'estudi de fase IV han estat posteriorment analitzats per Bierer et al. conjuntament amb els de 9 pacients més sense tractament específic³⁰.

Taula 3. Característiques principals dels estudis amb agalsidasa beta

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)	Seguiment
AGAL-1-002-98 ^{23,25-29}	Assaig clínic Fase III Aleatoritzat Cegament doble Multicèntric	Dipòsits renals de GL3 a l'endoteli microvascular	Homes ≥16 anys amb diagnòstic confirmat d'MF Forma clàssica d'MF	Agalsidasa beta 1mg/kg c/2 setmanes (29) Placebo (29)	20 setmanes + 54 mesos extensió
Banikazemi 2007 ²⁴	Assaig clínic Fase IV Aleatoritzat Cegament doble Multicèntric	Temps fins a un esdeveniment renal, CV, CBV rellevant i mort	Homes i dones ≥16 anys amb diagnòstic confirmat d'MF	Agalsidasa beta 1mg/kg c/2 setmanes (51) Placebo (31)	Fins a 35 mesos (mediana 18,5 mesos)
Bierer 2006 ³⁰	Assaig clínic Fase IV Aleatoritzat Cegament doble	Tolerància a l'exercici	No es descriuen	Agalsidasa beta 1mg/kg c/2 setmanes (4) Placebo (2) Pacients sense tractament (9)	18 mesos

CV: cardiovascular; CBV: cerebrovascular; MF: malaltia de Fabry

Críteris d'inclusió

Es van incloure homes ≥16 anys amb malaltia de Fabry i activitat a-Gal A <1,5 nmol/h/ml a plasma o <4nmol/h/ml en leucòcits. En l'estudi de fase III²³ els pacients inclosos havien de presentar la forma clàssica de la malaltia. L'estudi de fase IV²⁴ també va incloure dones. En aquest darrer estudi els pacients havien de presentar malaltia avançada i insuficiència renal lleu o moderada (creatinina sèrica ≥1,2 i <3,0 mg/dl).

Es van excloure pacients amb creatinina sèrica >2,2 mg/dl en diàlisi o amb trasplantament previ. En l'estudi de fase IV²⁴ es van excloure també pacients amb història d'esdeveniments cerebrovasculars i cardiovasculars rellevants.

Intervenció

Els pacients van ser aleatoritzats a agalsidasa beta 1mg/kg (29 en l'estudi de fase III²³ i 51 en l'estudi de fase IV²⁴) o placebo (29 en l'estudi de fase III²³ i 31 en l'estudi de fase IV²⁴) cada dues setmanes. El tractament es va administrar durant 20 setmanes (11 dosis) i fins a 35 mesos (mediana 18,5 mesos) en l'estudi de fase III²³ i IV²⁴, respectivament. En l'estudi d'extensió de l'assaig clínic de fase III tots els pacients van rebre tractament amb agalsidasa beta 1 mg/kg cada dues setmanes, a excepció d'un cas en què la dosi va ser de 3 mg/kg cada dues setmanes. Els resultats es van mesurar als 6 i 54 mesos del tractament obert.

Variables de resultat

La variable principal en l'estudi de fase III²³ va ser la proporció de pacients lliures de dipòsits de GL3 a l'endoteli capil·lar dels ronyons a les 20 setmanes mesurats amb microscòpia de llum. La puntuació, assignada per tres patòlegs independents, podia oscil·lar entre 0 (sense dipòsit o traces) i 3 (dipòsits greus). En l'estudi de fase IV²⁴ la variable principal va ser una

variable combinada que mesurava el temps fins a l'aparició d'un esdeveniment renal^a, cardiovascular^b o cerebrovascular^c rellevant o la mort.

Altres variables preespecificades de l'estudi de fase III²³ van incloure els dipòsits de GL3 a ronyó, el cor i la pell (variable combinada), el canvi de la concentració de GL3 a ronyó i orina i el canvi en la puntuació del dolor en la versió reduïda del qüestionari del dolor McGill. En l'estudi de fase IV²⁴ es va mesurar la concentració de creatinina i GL3 sèriques, la proteinúria, la TFG, el títol d'anticossos, el dolor, la tolerància a l'exercici, es van fer electromiogrames i es van registrar els esdeveniments adversos.

Característiques basals

Les característiques basals dels pacients van ser similars entre grups comparats. La mitjana de l'edat va ser superior en l'estudi de fase IV (45 anys; no hi ha dades del rang)²⁴ comparat amb l'estudi de fase III (30 anys; rang 16-61)²³.

Agalsidasa alfa enfront d'agalsidasa beta

Dos assaigs clínics aleatoritzats i oberts independents han comparat l'eficàcia d'ambdues molècules entre si, un en població holandesa i noruega (n=36)³¹ i un en població canadenc (n=37) (Taula 4). La publicació principal del segon estudi³² només descriu la metodologia i les característiques basals dels pacients inclosos. Els resultats de l'estudi estan només disponibles en format de resum³³⁻³⁶.

Taula 4. Característiques principals dels estudis que comparen agalsidasa alfa amb agalsidasa beta

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)	Seguiment
Vedder 2007 ³¹	Assaig clínic Aleatoritzat Comparatiu Obert Multicèntric	Massa cardíaca	Diagnòstic confirmat d' MF ≥18 anys Un criteri major o dos menors d'inici de TSE	0,2 mg/kg agalsidasa alfa c/2 setmanes (18) 0,2 mg/kg agalsidasa beta c/2 setmanes (16)	12-24 mesos
Canadian Fabry Disease Initiative Study ^{32-34 35,36}	Assaig clínic Aleatoritzat Comparatiu Obert	No s'especifica	Diagnòstic clínic d' MF No TSE previ Residència a Canadà	0,2 mg/kg agalsidasa alfa c/2 setmanes (18) 1 mg/kg agalsidasa beta c/2 setmanes (19)	36 mesos

MF: malaltia de Fabry; TSE: tractament de substitució enzimàtica

Críteris inclusió

Es va incloure pacients majors de 18 anys amb diagnòstic confirmat³¹ o pacients entre 5 i 85 anys amb diagnòstic clínic de malaltia de Fabry³²⁻³⁶. Els pacients de l'estudi canadenc van ser classificats en tres cohorts. Només aquells que havien d'iniciar tractament van ser aleatoritzats a agalsidasa alfa i agalsidasa beta.

^a Augment del 33% de la concentració sèrica de GL3 comparat amb el valor basal.

^b Infart de miocardi, arítmies asimptomàtiques que requereixen nous fàrmacs, marcapassos, cardioversió de corrent continu, implantació desfibril·lador, angina inestable, empitjorament de la insuficiència cardíaca congestiva.

^c Ictus o accident isquèmic transitori.

Intervenció

Es van administrar dosis iguals d'agalsidasa alfa i agalsidasa beta (0,2 mg/kg cada dues setmanes) en l'estudi de Vedder³¹. En l'estudi canadenc la dosi d'agalsidasa alfa fou de 0,2 mg/kg cada dues setmanes però la pauta d'agalsidasa beta va ser d'1 mg/kg cada dues setmanes. El tractament es va administrar durant un mínim de 12 mesos en l'estudi de Vedder³¹ i fins a 36 mesos en l'estudi canadenc³². Un subgrup de pacients de l'estudi de Vedder (25/34) va rebre tractament fins a 24 mesos³¹.

Variables de resultat

La variable principal d'estudi fou la disminució de la massa cardíaca en l'estudi de Vedder³¹. En l'estudi canadenc es van analitzar la qualitat de vida, el dolor, la TFG, la proteïnúria, els esdeveniments cardíacs, la funció cardíaca, la massa ventricular i la taxa d'ictus, hospitalització i mort.

Característiques basals

Ambdós estudis van incloure homes i dones. Conjuntament, les darreres van representar la majoria de la mostra (55%). La mitjana de l'edat fou similar en les dues mostres i al voltant dels 45 anys.

Qualitat metodològica dels estudis

Els estudis principals de l'agalsidasa alfa^{13,14} són estudis amb risc moderat de biaix (SIGN 1+). Es tracta d'estudis aleatoritzats, comparatius i cegament doble. Les característiques basals dels pacients van ser, en general, similars tret del dolor en l'estudi de Schiffmann¹³, que fou superior en el grup placebo comparat amb el grup intervenció (5,4 enfront de 3,8 sobre una puntuació de 10). Tots els pacients menys un van finalitzar el període de 6 mesos de seguiment inicials. D'altra banda, es tracta d'estudis de fase II no confirmatoris, no hi ha càlculs formals de la grandària mostral i només l'estudi de Schiffmann descriu anàlisis per intenció de tractar. No queda clar si les anàlisis de les publicacions secundàries varen ser a predeterminades o es van realitzar posthoc.

Tant l'estudi pivotal de fase III²³ com l'estudi postautorització de fase IV²⁴ de l'agalsidasa beta són estudis amb risc baix de biaix (SIGN 1++). Es tracta d'estudis aleatoritzats amb cegament doble. En el cas de l'estudi pivotal els 9 avaluadors de biòpsies van ser independents i cada un d'ells només va participar en la interpretació d'un tipus de biòpsia (renals, cardíques, cutànies). Manca informació sobre la generació de la seqüència d'aleatorització i el mètode d'ocultació de l'assignació en l'estudi de fase III que, d'altra banda, sí es descriuen i es consideren adequats en l'estudi de fase IV. Vuit pacients van ser retirats del mateix estudi al final d'aquest. En el darrer estudi identificat amb agalsidasa beta, el de Bierer³⁰ es considera que el risc de biaix és elevat (SIGN 1-).

Dos són els estudis que comparen agalsidasa alfa en front d'agalsidasa beta^{31,32}. L'estudi de Vedder³¹ és un estudi amb un risc moderat de biaix (SIGN 1+). Els resultats del grup canadenc només estan disponibles en format de resum i no distingeixen per intervenció³². El risc de biaix és, en aquest cas, elevat.

Eficàcia de l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta comparat amb placebo en la malaltia de Fabry

A continuació es descriuen els resultats de l'agalsidasa alfa i beta comparats amb placebo. Els resultats es presenten en funció de la variable d'estudi. Els resultats detallats per estudi poden consultar-se a l'Annex 3 i Annex 4.

1. Esdeveniments cardíacs, renals i cerebrovasculars rellevants i mort

La mesura del temps fins al primer esdeveniment clínic renal, cardíac, cerebrovascular o mort (variable combinada) va ser l'objectiu principal de l'estudi postcomercialització amb agalsidasa beta²⁴. No s'han publicat dades anàlogues en els estudis amb agalsidasa alfa.

En l'estudi de Banikazemi²⁴, el temps fins al primer esdeveniment clínic ajustat per la proteïnúria inicial va ser favorable a l'agalsidasa beta (HR 0,47; IC 0,21-1,03; p=0,06). En anàlisis per intenció de tractar no es van observar diferències entre grups en el nombre d'esdeveniments renals, cardíacs o cerebrovasculars.

Una anàlisi secundària del mateix estudi va mostrar que els beneficis renals de l'agalsidasa beta s'observen principalment en pacients amb una TFG inicial relativament normal (>55 ml per a 1,73m²).

2. Dolor neuropàtic

El dolor s'ha mesurat només en els estudis de Schiffmann¹³ i Eng²³ i en els respectius estudis d'extensió^{16,28,29} tant amb agalsidasa alfa com agalsidasa beta. Tot i que la mesura del dolor (BPI) es descriu com a variable d'estudi en l'estudi postcomercialització de l'agalsidasa beta els resultats no han estat publicats.

En l'estudi de Schiffmann¹³ els pacients tractats amb agalsidasa alfa van experimentar una disminució significativa del dolor neuropàtic de màxima intensitat (p=0,02) i de la gravetat del dolor (p=0,02), així com una millora de les puntuacions de la qualitat de vida relacionada amb el dolor (p=0,05) comparat amb els pacients del grup placebo als 6 mesos de tractament. Quatre dels 11 pacients del grup agalsidasa alfa amb tractament específic per al dolor a l'inici de l'estudi van poder retirar-lo comparat amb cap dels 11 pacients del grup placebo amb medicació específica per al dolor a l'entrada en l'estudi (temps mitjà fins a la retirada de la medicació =30,5 dies). En l'estudi d'extensió, les puntuacions del dolor als 36 mesos van disminuir significativament en els pacients tractats amb placebo en la fase aleatoritzada i dos pacients més van abandonar el tractament específic per al dolor¹⁶.

Les puntuacions del qüestionari del dolor abreujat de McGill dels pacients amb agalsidasa beta van ser baixes durant tot l'estudi d'Eng²³. Tot i que les puntuacions van disminuir en cada grup durant la fase aleatoritzada les diferències no van ser significatives. En la fase oberta d'extensió del mateix estudi, les puntuacions als 30 i 36 mesos van mantenir-se baixes²⁸. Als 54 mesos les puntuacions del dolor i de l'escala analògica visual van ser significativament menors a les de l'entrada en l'estudi²⁹.

3. Dipòsits de GL3

Els efectes de l'agalsidasa alfa i beta en la disminució dels dipòsits de GL3 en diferents localitzacions de l'organisme han estat descrits en diverses publicacions^{13,14,23,25,26}.

S'han observat reduccions significatives de GL3 a plasma^{13,14,23} i en orina^{14,23} en pacients tractats amb agalsidasa alfa^{13,14} i beta²³ comparat amb placebo.

Els resultats en altres localitzacions són variables depenent de la molècula. L'agalsidasa alfa també va disminuir els dipòsits de GL3 a ronyó¹³ i cor¹⁴ però les diferències en comparació de placebo no van ser significatives. En l'estudi d'Eng²³, on l'aclariment de GL3 de cèl·lules endotelials dels capil·lars del ronyó va ser l'objectiu principal d'estudi, els dipòsits de GL3 van desaparèixer (puntuació 0 segons anàlisis histopatològiques) a les 20 setmanes en el 69% dels pacients tractats amb agalsidasa beta comparat amb cap del grup placebo ($p < 0,001$). El mateix estudi descriu, també, la reducció significativa dels dipòsits de GL3 cardíacs i cutanis en el grup amb agalsidasa beta comparat amb el grup placebo i diferències significatives en una variable combinada que inclou l'anàlisi conjunta dels dipòsits renals, de cor i de pell. Al final del període d'extensió, els dipòsits de GL3 renals dels pacients inicialment assignats al grup placebo van disminuir fins a valors no detectables²³ i l'aclariment dels dipòsits de GL3 va ser elevat en les cèl·lules endotelials vasculars, mesangials i intersticials del ronyó i moderat en altres cèl·lules renals²⁵. L'aclariment complet de GL3 es va observar, també, en l'endoteli capil·lar de la pell en la majoria de pacients amb biòpsies disponibles després de 30^{26,28} i 54²⁹ mesos de tractament amb agalsidasa beta.

4. Manifestacions renals

Els efectes sobre la funció renal s'han analitzat en els estudis amb agalsidasa alfa^{13,14} i beta^{23,24,27,28}.

L'aclariment de creatinina va augmentar lleugerament en els pacients amb agalsidasa alfa i es va deteriorar en el grup placebo als 6 mesos en l'estudi de Schiffmann¹³. L'aclariment d'inulina es va deteriorar en els dos grups i de manera significativa en el grup placebo. Les diferències no van ser significatives en cap de les dues comparacions ($p=0,2$ i $p=0,19$, respectivament). En l'estudi de Hughes¹⁴ la TFG va augmentar de manera significativa en el grup amb agalsidasa alfa. En el grup amb placebo no es van observar canvis.

Els pacients tractats amb agalsidasa alfa van presentar un increment de mostres de biòpsia amb glomèruls normals i una reducció de glomèruls amb eixamplament mesangial. Contràriament, es va observar un increment de biòpsies amb esclerosi segmentària en el grup de tractament i una reducció en el grup placebo¹³.

No es van observar canvis significatius en la TFG en pacients tractats amb agalsidasa beta comparat amb placebo^{23,24}. L'aclariment de creatinina i inulina es va mantenir estable als 24 mesos²⁷ i als 30 mesos²⁸ en els estudis d'extensió. Als 54 mesos van ser estables la creatinina sèrica, la TFG estimada i la proteïnúria²⁹. En l'estudi postcomercialització no es van observar canvis en aquestes mateixes variables en cap dels dos grups de comparació.

5. Manifestacions cardiovasculars

Només els estudis amb agalsidasa alfa han analitzat els seus efectes sobre diferents variables de funció cardíaca^{13,14}.

L'amplitud del complex QRS va disminuir en els pacients tractats amb agalsidasa alfa i va augmentar en el grup placebo en l'assaig clínic de Schiffmann¹³ i Hughes¹⁴. La diferència entre grups només va ser estadísticament significativa en el primer dels estudis ($p=0,047$).

Durant els dos anys de fase oberta de l'estudi de Hughes (10 pacients en tractament actiu)¹⁴, la massa ventricular esquerra mesurada per RMN no va canviar significativament. D'altra banda, el gruix de la paret del ventricle esquerre es va reduir significativament comparat amb els valors basals.

6. Manifestacions neurològiques

Els beneficis de l'agalsidasa alfa sobre el sistema nerviós s'han estudiat en anàlisis secundàries de l'estudi de Hughes^{21,22}.

En concret, es van analitzar els efectes de l'agalsidasa alfa sobre la pèrdua d'audició. No es va observar cap efecte durant la fase aleatoritzada però es van descriure millores als 18 i 30 mesos de la fase oberta d'extensió^{21,22}.

No hi ha dades dels efectes de l'agalsidasa beta sobre manifestacions neurològiques.

7. Qualitat de vida

La qualitat de vida mesurada amb l'instrument SF-36 s'ha descrit amb l'agalsidasa beta^{28,29}.

Després de 30 mesos de tractament es va observar una lleu millora en la qualitat de vida en ambdós grups comparats però els canvis no van ser estadísticament significatius²⁸. S'han descrit millores en àrees de funcionament físic, rol emocional, dolor corporal, component físic estandarditzat als 54 mesos²⁹.

8. Anticossos

En l'estudi de Schiffmann¹³, 3 dels 14 pacients amb agalsidasa alfa van presentar títols baixos d'IgG (1:10). Cap d'ells va presentar títols d'IgM, IgA o IgE. El 93% (54/58) dels pacients amb agalsidasa beta segons la publicació de Germain van desenvolupar anticossos IgG²⁹ així com el 68% (43/63) en l'estudi de Banikazemi²⁴.

9. Altres variables

Pes corporal

En l'estudi de Schiffmann¹³ el pes corporal va augmentar lleugerament i de manera significativa en els pacient tractats amb agalsidasa alfa comparat amb els del grup placebo, en què es va observar una lleugera disminució ($p=0,02$). Contràriament, en l'estudi de Hughes¹⁴ els pacients tractats amb agalsidasa alfa no van experimentar canvis del pes mentre que aquest va augmentar lleugerament, i de manera significativa, en el grup placebo.

Flux cerebral i resposta cerebrovascular

Moore et al. han avaluat el flux cerebral i la resposta cerebrovascular a l'estimulació visual i acetazolamida¹⁷⁻¹⁹.

En comparació de placebo, els pacients tractats amb agalsidasa alfa van presentar una reducció del flux cerebral regional i global als 6 mesos¹⁷ i del flux cerebral global en repòs i després de la vasodilatació cerebral induïda per acetazolamida¹⁹. No es van detectar diferències en cap dels paràmetres ecogràfics entre els pacients tractats amb agalsidasa i el grup placebo¹⁸ ni es va modificar la resposta del flux cerebral regional després d'una estimulació visual en comparació de placebo¹⁹.

Als 18 mesos els pacients inicialment assignats al grup de tractament actiu van mostrar una reducció significativa de la velocitat màxima, velocitat mitjana i velocitat telediastòlica en comparació dels assignats al grup placebo¹⁸.

Tolerància a l'exercici

Només l'estudi de Bierer ha estudiat els efectes del TSE sobre variables cardiopulmonars, concretament amb agalsidasa beta³⁰.

En la petita cohort analitzada, es va observar una tendència a la millora de la tolerància a l'exercici en pacients amb agalsidasa beta però els canvis no van ser significatius en comparació de placebo.

Enervació intraepidèrmica

Als 6 mesos de tractament no es van detectar diferències en la densitat de fibres nervioses intraepidèrmiques entre els pacients tractats amb agalsidasa alfa (n=14) i el grup placebo (n=11)²⁰.

Eficàcia agalsidasa alfa enfront d'agalsidasa beta

Les úniques dades comparatives de l'eficàcia entre ambdues molècules provenen de l'estudi de Vedder³¹ (Annex 5). Els resultats de l'estudi canadenc, publicats en diverses ocasions com ja s'ha comentat anteriorment, no distingeixen per intervenció³²⁻³⁶.

De manera resumida, l'estudi de Vedder mostra que:

- La massa ventricular esquerra no va disminuir en cap grup de tractament als 12 mesos (n=20) i 24 mesos (n=17) (canvi mitjà 12 mesos alfa -11% beta -15% p=0,3)
- No es van observar diferències als 12 i 24 mesos en la TFG, dolor o dipòsits de GL3
- Només els homes van desenvolupar anticossos (4/8 al grup alfa i 6/8 al grup beta)
- El tractament va fracassar en 8 pacients (5 grup alfa i 3 grup beta) als 24 mesos, sense diferències entre grups (p=0,54)

Seguretat de l'agalsidasa alfa i beta en la malaltia de Fabry

Les dades de seguretat disponibles més completes provenen dels informes de l'EMA. En el cas de l'agalsidasa alfa s'inclouen dades procedents de 40 pacients i 4 estudis i 12 mesos

de seguiment màxim. En el cas de l'agalsidasa beta les dades provenen de 168 pacients amb tractament fins a un màxim de 5 anys.

Agalsidasa alfa³⁷

Els esdeveniments adversos descrits amb més freqüència en els estudis van ser cefalea, símptomes gripals, dolor d'esquena, parestèsia, dolor, neuràlgia, nàusees, hiperquinèsia, dolor abdominal, diarrea, diaforesi i faringitis. La majoria dels esdeveniments adversos es van observar en nombre similar en totes les branques de tractament, excepte les reaccions associades a la perfusió i el dolor ossi, que van ser més freqüents en els pacients amb agalsidasa alfa.

No es van descriure morts relacionades amb el tractament en cap dels estudis. En l'estudi de Schiffmann es van descriure un total de 7 esdeveniments adversos greus en 4 pacients del grup amb agalsidasa alfa: dues reaccions associades a la perfusió, dos casos de febre, una hemorràgia en el punt d'injecció relacionada amb la biòpsia renal, un cas de dolor de pit, una disminució de l'audició i un episodi d'anèmia. Les reaccions associades a la perfusió i dos dels casos de febre es van considerar possiblement o probablement relacionats amb l'administració de tractament.

Tots els esdeveniments adversos greus es van resoldre excepte molèsties d'audició i vestibulars. Ambdós esdeveniments adversos són complicacions conegudes de la malaltia de Fabry.

Entre els pacients tractats amb placebo es van descriure dos esdeveniments adversos greus: una insuficiència renal que va requerir diàlisi i un cas de dolor abdominal i restrenyiment.

No es van descriure esdeveniments adversos greus relacionats amb el tractament en l'estudi de Hughes o en els estudis d'extensió.

Consulteu els apartats 4.4 i 4.9 de la fitxa tècnica (Annex 1) per a informació més detallada i els annexos 3 i 5 per a informació de seguretat en cadascun dels estudis inclosos.

Agalsidasa beta³⁸

Els esdeveniments adversos notificats van ser, en la majoria de casos, lleus o moderats. Els més freqüents van ser cefalea, parestèsia, nàusees, vòmits, calfreds, pirèxia i sensació de fred.

Les reaccions associades a la perfusió van ser sobretot febre i calfreds. Altres símptomes addicionals considerats de lleus a moderats van incloure dispnea, hipòxia, opressió de la gola, molèsties toràciques, rubefacció, prurit, urticària, edema facial, edema angioneuròtic, rinitis, broncoespasme, taquipnea, respiració sibilant, hipertensió, hipotensió, taquicàrdia, palpitations, dolors abdominals, nàusees, vòmits, dolor relacionat amb la perfusió, miàlgia i cefalea.

El 67% dels pacients va experimentar, com a mínim, una reacció associada a la perfusió. Aquestes es van poder controlar amb la reducció de la velocitat de perfusió i l'administració

d'antiinflamatoris no esteroïdals, antihistamínics i/o corticosteroides. A més, la majoria d'elles va disminuir en freqüència amb el temps.

Consulteu els apartats 4.4 i 4.9 de la fitxa tècnica (Annex 1) per a informació més detallada i els annexos 4 i 5 per a informació de seguretat en cadascun dels estudis inclosos.

Eficiència de l'agalsidasa alfa i beta en pacients amb malaltia de Fabry

S'han identificat dos estudis cost-utilitat que estimen la ràtio cost-efectivitat incremental (RCEI) del TSE en pacients amb malaltia de Fabry^{39,40} (Taula 5).

Taula 5. Característiques principals de les avaluacions econòmiques

Variable	Connock ³⁹	Moore ⁴⁰
Tipus d'estudi	Cost-utilitat	Cost-utilitat
Font de les dades	Literatura	Literatura
Perspectiva	Social	n.e.
Costos	TSE, diàlisis, trasplantament, ventilació mecànica, ictus, dolor neuropàtic, hipertensió, hiperlipidèmia	Cost anual del tractament estàndard amb TSE
Model	De decisió	n.e.
Horitzó temporal	Esperança de vida	n.e.
Comparador	Tractament de suport	Tractament de suport
Taxa de descompte	3,5%	n.e.
Any de referència	2003-2004	2005
Anàlisi de sensibilitat	Sí	Sí

AVAQ: anys de vida ajustats per qualitat; n.e.: no especificat

Prèvia revisió de les dades publicades sobre l'eficàcia/efectivitat i qualitat de vida de l'agalsidasa alfa i beta Connock³⁹ estimen una RCEI per pacient (home o dona) de 252.000£ per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ). Els càlculs es realitzen assumint, d'una banda, que els pacients tractats recuperen l'estat de salut i l'esperança de vida de la població sana i de l'altra banda, que els pacients són tractats amb agalsidasa beta ja que el seu cost és inferior al de l'agalsidasa alfa. Els autors assumeixen, d'aquesta manera, l'escenari més favorable al TSE.

En anàlisis de sensibilitat, la RCEI oscil·la entre 241.000£ i 600.000£ per AVAQ quan es considera que els pacients tractats no recuperen completament l'estat de salut de la població sana i que l'esperança de vida de la cohort no tractada és inferior a 50 anys³⁹.

Les dades disponibles sobre l'estudi de Moore⁴⁰ són molt limitades però d'acord amb el publicat la RCEI és de 175.000 \$/AVAQ i 350.000 \$/AVAQ quan la probabilitat de benefici net és del 5% i >95%, respectivament.

Cost del tractament amb agalsidasa alfa i agalsidasa beta a Catalunya

Tenint en compte el PVP i els descomptes aplicats per RD 08/2010, s'ha calculat el cost anual del tractament amb agalsidasa alfa i agalsidasa beta per a pacients de 30 kg, 50 kg i 70 kg (Taula 6).

Taula 6. Cost del tractament amb TSE en pacients amb malaltia de Fabry

Principi actiu	Nom comercial	Presentació	PVP (euros)	PVP amb descompte RD (4%)	Cost anual del tractament
Agalsidasa alfa	Replagal®	3,5 mg vial	1.685,20	1.617,6	Pac 30 kg: 77.644 € Pac 50 kg: 116.467 € Pac 70 kg: 155.289 €
Agalsidasa beta	Fabrazyme®	5 mg vial 35 mg vial	502,6 3.370,44	482,4 3.235,6	Pac 30 kg: 77.654 € Pac 50 kg*: 113.831€ Pac 70 kg: 155.308 €

* S'ha calculat el cost d'1 vial de 35 mg i 3 vials de 5 mg per dosi.

El cost del tractament estimat per als 15 pacients tractats a Catalunya és d'aproximadament 1.700.000 euros si s'assumeix un pes mitjà de 50 kg. El cost seria de 2.330.000 euros si s'assumeix un pes de 70 kg per a tots els pacients.

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

L'agalsidasa alfa i agalsidasa beta són fàrmacs orfes aprovats per l'EMA per al tractament a llarg termini en pacients amb malaltia de Fabry.

Els estudis pivotals van incloure pacients amb edat ≥ 16 anys en el cas de l'agalsidasa beta i ≥ 18 anys en el cas de l'agalsidasa alfa, principalment homes. En tots dos casos els pacients presentaven formes lleus o moderades de la malaltia i característiques definides d'acord amb l'objectiu de l'estudi, per exemple, dolor neuropàtic o malaltia renal.

L'experiència en nens és limitada. S'han publicat dades en 9 pacients de sexe masculí d'entre 7 i 18 anys tractats amb agalsidasa alfa⁴¹ i resultats d'anàlisis retrospectives de seguretat i efectivitat en nens menors de 7 anys⁴². Pel que fa a l'agalsidasa beta, es disposa de dades exploratòries dels beneficis clínics en població de 8 a 16 anys⁴³. A banda, es van incloure pacients ≥ 5 anys en l'estudi postcomercialització.

Hi ha dades de pacients fins a 85 anys en pacients tractats amb agalsidasa beta. No hi ha dades en pacients amb insuficiència hepàtica en cap cas.

Es disposa de dades en pacients amb malaltia renal tractats amb agalsidasa beta, inclosos en els estudis. La presència de dany renal extens (TGF estimada < 60 ml/min) pot limitar la resposta al tractament amb agalsidasa alfa segons la fitxa tècnica. Hi ha poques dades en pacients amb transplantament o en diàlisi en tots dos casos.

Comparador

Tots dos estudis pivotals es van dissenyar per comparar l'eficàcia de l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta enfront de placebo.

Els estudis clínics amb agalsidasa alfa i agalsidasa beta es van conduir de manera simultània i atès que no es disposa de cap tractament específic per a la malaltia de Fabry es considera adequat l'ús de placebo com a comparador.

Com s'ha assenyalat prèviament un estudi independent ha comparat l'eficàcia de l'agalsidasa alfa enfront d'agalsidasa beta a dosis iguals de 0,2 mg/kg cada dues setmanes. Es tracta de la dosi aprovada d'agalsidasa alfa però inferior a la d'agalsidasa beta.

Eficàcia

Les dades principals d'eficàcia de l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta provenen d'assaigs aleatoritzats comparats amb placebo i risc alt i moderat de biaix, respectivament. Ambdues molècules s'han comparat entre sí en 2 estudis independents. En un cas els resultats no es descriuen d'acord amb la intervenció rebuda i en l'altre la dosi administrada d'agalsidasa beta és inferior a la recomanada, dificultant-ne la interpretació en la pràctica clínica.

La comparació indirecta dels resultats de l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta en pacients amb malaltia de Fabry no revela grans diferències d'eficàcia entre elles. En aquest sentit, l'elecció d'una molècula per sobre de l'altra no semblaria, *a priori*, recolzada per l'evidència publicada. En general sembla que ambdues molècules disminueixen la concentració plasmàtica de GL3 i els dipòsits d'aquesta en diferents teixits de l'organisme a l'hora que estableixen la malaltia renal, especialment en pacients amb nefropatia moderada. En relació amb l'estabilització de la malaltia renal, les dades indicarien que l'agalsidasa alfa és millor que l'agalsidasa beta a curt termini. A llarg termini, només l'agalsidasa beta ha mostrat els seus efectes estabilitzadors disminuint el risc d'esdeveniments renals rellevants. Es disposa també de dades a llarg termini (3 anys) amb agalsidasa alfa⁴⁴. D'acord amb aquestes la concentració sèrica de creatinina va augmentar en els pacients de sexe masculí però es va mantenir estable en dones. La TFG estimada va disminuir en homes amb estadi I i II de la classificació Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), però va ser estable en els pacients amb estadi III. Contràriament, en dones la TFG va ser estable en estadis I i II i va disminuir en pacients amb estadi III.

En la interpretació dels resultats cal tenir en compte, però, que les dades de l'agalsidasa alfa provenen d'estudis de fase II (i no de fase III com en el cas de l'agalsidasa beta), amb períodes de seguiment més curts i mostres més petites. A banda, l'acumulació de GL3, considerada la causa principal de les manifestacions de la malaltia de Fabry, no s'ha correlacionat directament amb les manifestacions clíniques de la malaltia³. L'agalsidasa beta ha estat l'única molècula amb estudis dirigits a demostrar (objectiu principal) beneficis del TSE en una de les principals complicacions de la malaltia de Fabry. Val a dir que l'estudi no tenia suficient poder estadístic i, a més, un terç dels pacients inclosos en l'estudi van rebre tractament amb inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina i bloquejants dels receptors d'angiotensina II que podrien haver afectat els resultats. A banda, no s'analitzen els resultats obtinguts en dones per separat. Aquestes tenen formes menys greus de la malaltia i això podria haver afectat igualment els resultats finals.

La malaltia de Fabry es caracteritza per símptomes neurològics perifèrics (i lesions cutànies i dels ulls) abans dels 30 anys i per manifestacions renals, cardíaques o cerebrovasculars més endavant. L'objectiu principal del tractament dels pacients amb malaltia de Fabry és alleugerir i (o prevenir) els símptomes precoços i prevenir les manifestacions tardanes. Si bé el tractament específic amb agalsidasa alfa o agalsidasa beta constitueix, avui en dia, l'element principal del tractament, alguns pacients requereixen, també, altres tipus d'intervencions per controlar patologies secundàries (per exemple, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina per a la proteïnúria o pancrelipasa per als símptomes gastrointestinals) o la insuficiència orgànica (per exemple, trasplantament renal en cas d'insuficiència renal o la implantació de marcapassos per la bradicàrdia). L'estudi de Banikazemi suggereix que els pacients de sexe masculí homozigots amb la forma clàssica de la malaltia amb símptomes i qualsevol edat i formes lleus de la malaltia haurien de rebre tractament amb TSE amb l'objectiu de mantenir la funció renal. Atès que no s'han pogut demostrar beneficis en aspectes cerebrovasculars i cardíacs és necessària l'administració complementària d'agents antiplaquetaris i estatines.

Les dades d'eficàcia de l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta en pacients <18 anys són limitades. L'estudi més llarg conduït fins ara en població pediàtrica va incloure un total de 19

nens i 5 nenes tractats amb agalsidasa alfa durant un màxim de 4 anys (10/24 pacients)⁴⁵. Les puntuacions de dolor del BPI van disminuir de manera significativa durant el tractament mentre que la massa ventricular esquerra i la TFG es van mantenir estables. Una reducció de la puntuació del BPI ja s'havia observat prèviament en un estudi amb 13 pacients (edat mitjana 11 anys) i 23 setmanes de seguiment⁴². Altres resultats indiquen, també, una disminució dels requeriments d'analgèsics i la millora de la qualitat de vida relacionada amb el dolor a més de millores en altres variables neurològiques, gastrointestinals i cardíques^{41,45}.

Un estudi obert ha analitzat els beneficis de l'agalsidasa beta en població pediàtrica de 8 a 16 anys tractats amb agalsidasa beta (14 nois i 2 noies). No es va especificar cap variable principal però les dades indicarien que els dipòsits de GL3 de l'endoteli dels capil·lars cutanis desapareixerien completament al cap de 48 setmanes alhora que reduïrien, de manera important, els símptomes gastrointestinals. Així mateix, sembla que el tractament amb agalsidasa beta contribuiria a reduir, també els dies d'absentisme escolar⁴³.

Com en el cas de la població pediàtrica, les dones van representar una fracció molt reduïda dels pacients inclosos en l'estudi pivotal de l'agalsidasa beta. No es van incloure dones en els estudis amb agalsidasa alfa però un estudi no comparatiu i prospectiu amb 36 dones simptomàtiques tractades durant 4 anys ha descrit millores significatives de la càrrega global de la malaltia, de la puntuació del dolor de màxima intensitat i de la massa ventricular esquerra. La funció renal es va mantenir constant durant tot el període de seguiment⁴⁶.

S'han estudiat, també, els beneficis del tractament en pacients amb trasplantament renal i hemodiàlisi, en concret amb agalsidasa beta. En el primer dels casos (n=3)⁴⁷, els resultats mostren que l'agalsidasa beta és segura i eficaç contra les manifestacions de la malaltia de Fabry i en el segon, que el procés de diàlisi no sembla que modifiqui en la concentració plasmàtica de l'enzim ni la disminució de l'activitat enzimàtica en plasma (n=10)⁴⁸.

Les dades d'efectivitat tant de l'agalsidasa alfa com de l'agalsidasa beta són abundants com demostren els llistats de referència de revisions prèvies identificades durant el procés de selecció d'estudis. En general es tracta de revisions sobre els dos fàrmacs (2004-2010)^{2-4,39,49} però algunes revisen també aspectes concrets de la malaltia, per exemple, els efectes renals de l'agalsidasa alfa⁵⁰ o cardíacs^{51,52}. En general, totes les revisions destaquen els beneficis del tractament. Més crítiques són les revisions de Connock (2006)³⁹ i de la Cochrane (2011)⁵³, principalment per les limitacions metodològiques (mostres petites i heterogeneïtat de les mesures de resultat) dels estudis inclosos. En termes d'efectivitat cal destacar publicacions derivades del Fabry Outcome Survey (agalsidasa alfa) (2009)⁵⁴ i el Fabry Registry (agalsidasa beta)⁵⁵.

El temps d'inici del tractament és objecte de debat en la malaltia de Fabry de manera similar a altres malalties lisosòmiques amb TSE disponible. S'ha suggerit l'existència d'un "punt de no retorn" a partir del qual la progressió de la malaltia és difícil d'aturar. Aquest punt de no retorn no ha pogut definir-se i serà diferent en funció de l'òrgan. Algunes guies recomanen iniciar el tractament tan aviat com els símptomes i signes són aparents^{10,56} mentre que altres suggereixen iniciar-lo abans de l'aparició de signes com la proteïnúria o la hipertrofia ventricular^{57,58} o a partir del diagnòstic⁵⁹.

Els dubtes sobre la dosi més adequada d'agalsidasa beta encara estan per resoldre. S'ha suggerit que potser són necessàries dosis inicials més elevades o temps de tractament més llargs per observar beneficis en la reducció de GL3 en alguns teixits⁶⁰. No hi ha un biomarcador que permeti monitorar els beneficis del tractament. Els nivells de GL3 en plasma no es consideren adequats ja que la seva normalització no garanteix el *clearance* *cellular* en totes les cèl·lules afectades. S'ha suggerit que la concentració lisosòmic de beta-D-glucorodinasas poden ser útils així com els dipòsits de GL3 en orina.

Seguretat

L'agalsidasa alfa i agalsidasa beta són relativament ben tolerades en pacients amb malaltia de Fabry. Els esdeveniments adversos més freqüents són els relacionats amb la infusió i en la majoria de casos aquests es van poder controlar reduint la velocitat d'infusió o amb l'administració de premedicació.

Després de 6 mesos d'exposició a agalsidasa alfa (0,2 mg/kg) i beta (1 mg/kg) cada dues setmanes, 3/14 pacients i 24/29 pacients van desenvolupar anticossos anti a-Gal A en els estudis de Schiffmann¹³ i Eng²³, respectivament. S'ha interpretat que la diferència en la prevalença de pacients amb anticossos pot ser conseqüència de la composició dels dos enzims que s'obtenen per mètodes de producció diferent però estudis addicionals han mostrat que la prevalença d'anticossos és similar en pacients tractats amb una o altra molècula⁶¹. A més, aquests presenten reactivitat creuada, fet que indicaria que l'epítot causant de la seva formació és present en totes dues molècules, per tant, presenten perfils immunogènics similars i es tracta d'anticossos neutralitzants^{31,61}. No està clar si la inhibició de l'activitat de l'agalsidasa (alfa i beta) té conseqüències clíniques rellevants.

No s'han descrit esdeveniments adversos rellevants en nens^{42,43} i dones⁴⁶, ni durant l'administració a llarg termini^{24,54}

Eficiència

El cost del tractament amb agalsidasa alfa i agalsidasa beta és elevat, especialment si es té en compte que s'administra durant períodes de temps llargs. Les dades cost-efectivitat disponibles són limitades amb RCEI publicades molt superiors a alguns dels llistats de disposició a pagar (descrits per a malalties més freqüents) però de l'ordre d'altres malalties lisosòmiques amb tractaments específics.

S'han publicat estudis de costos de l'administració d'agalsidasa alfa i agalsidasa beta en població d'Itàlia⁶² i Noruega⁶³. En el primer dels casos s'apunta que l'administració d'agalsidasa alfa (0,2 mg/kg) és més eficient que l'administració d'agalsidasa beta (1 mg/kg). A Noruega, les dades són favorables a l'administració domiciliària en comparació de l'administració hospitalària de totes dues molècules.

Algunes de les mesures de suport que requereixen alguns pacients (diàlisi, trasplant, seguiment de pacients amb ictus) són també costoses.

L'administració domiciliària apuntada a Noruega, però també en altres publicacions nord-americanes, podria reduir part dels costos directes del tractament a la vegada que podria

tenir un impacte en la millora de la qualitat de vida. Tanmateix, aquesta opció no s'ha plantejat encara en el context català.

CONCLUSIONS

- L'agalsidasa alfa (Replagal®) i l'agalsidasa beta (Fabrazyme®) són dues formes purificades d'a-Gal A obtingudes per enginyeria genètica. Ambdues molècules tenen una mateixa seqüència d'aminoàcids i l'única diferència estructural entre elles són les cadenes laterals d'oligosacàrids.
- L'agalsidasa alfa i l'agalsidasa beta van ser aprovats l'any 2001 per l'EMA, prèvia designació com a medicaments orfes. Ambdós van ser aprovats en condicions excepcionals. Actualitat, només l'agalsidasa beta té l'aprovació definitiva. L'agalsidasa alfa continua aprovada en condicions excepcionals.
- L'aprovació de comercialització de totes dues molècules es basa en estudis realitzats *ad hoc* que comparen cadascuna de les molècules amb placebo per part dels laboratoris titulars. Es tracta d'estudis de fase II i de fase III per a l'agalsidasa alfa i agalsidasa beta, respectivament. Durant el període de postcomercialització s'ha realitzat un estudi de fase IV que va incloure pacients tractats amb agalsidasa beta. Dos grups independents d'investigadors han comparat ambdues molècules entre sí.
- Les dades principals d'eficàcia de l'agalsidasa alfa indiquen que aquesta disminueix el dolor neuropàtic de màxima intensitat comparat amb placebo i els dipòsits cardíacs de GL3, si bé només la primera comparació fou estadísticament significativa.
- Els resultats més rellevants d'eficàcia de l'agalsidasa beta indiquen que aquesta redueix els dipòsits renals de GL3 alhora que postposa el temps d'aparició del primer esdeveniment renal, cardíac, cerebrovascular o mort (variable combinada) comparat amb placebo. La segona comparació només fou significativa en anàlisis per protocol.
- Globalment, s'observa que no existeixen grans diferències d'eficàcia entre l'agalsidasa alfa i l'agalsidasa beta i que ambdues molècules estabilitzarien la progressió de la malaltia, especialment a nivell renal.
- Alguns pacients que reben agalsidasa alfa i agalsidasa beta presenten esdeveniments adversos relacionats amb la infusió fàcilment controlables. S'ha observat una prevalença important d'anticossos anti a-Gal A en pacients tractats amb totes dues molècules, i en major proporció en pacients tractats amb agalsidasa beta.
- El cost anual del tractament amb agalsidasa alfa i agalsidasa beta és elevat i les estimacions de cost-efectivitat són superiors a 175.000 \$ per AVAQ en el cas més favorable.

ANNEX 1. RECOMANACIONS DE TRACTAMENT DE LA FUNDACIÓ GETER

Taula A1. Tractament simptomàtic en la malaltia de Fabry

Signe/Síntoma	Tractament
Dolor	En dolor crònic: carbamazepina, gabapentina, fenitoïna, pregabalina En crisis de dolor: AINE o opiacis Evitar factors que indueixin crisis de dolor: exercici físic, estrés emocional, canvis de temperatura ambiental
Angioqueratoma	Tractament amb làser d'argó
Malaltia renal	Nefroprotectors: (IECA i/o ARA II) Fracàs renal: considerar diàlisi o trasplantament
Malaltia cardiovascular	Cardiopatia isquèmica: beta bloquejants, antagonistes del calci, nitrats Insuficiència cardíaca: IECA, ARA II, diürètics, digoxina, beta bloquejants Trastorns del ritme: antiarítmics, anticoagulants, marcapassos, desfibril·lador automàtic implantable
Afectació gastrointestinal	Dieta pobra en greix, ingestes freqüents i de poca quantitat, enzims pancreàtics, procinètics
Hipertensió arterial	IECA, ARA II, antagonistes del calci, diürètics
Dislipidèmies	Estatines
Malaltia cerebrovascular	Antiagregants o anticoagulació
Síndrome depressiva	Inhibidors de la recaptació de serotonina

AINE: Antiinflamatori no esteroïdal, ARA II: antagonistes del receptors de l'angiotensina II; IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina

Taula A2. Tractament de substitució enzimàtica en la malaltia de Fabry

Criteris indicació TSE	
Neuropatia dolorosa	Dolor neuropàtic que alteri la qualitat de vida del pacient
Nefropatia	Reducció de la TFG < 90 ml/min/1,73 m ² Proteinúria > 300mg/24h (nens > 5 mg/kg/24 hores) Microalbuminúria (si una biòpsia renal demostra dipòsits de GL3) Els pacients en diàlisi i trasplantats es beneficiaran igualment d'iniciar o continuar el TSE degut a l'afectació multiorgànica
Cardiopatia	Alteracions de l'ECG: Presència d'HVE; alteracions de la conducció Alteracions en l'ecocardiografia: massa del ventricle esquerre augmentada, disfunció sistòlica o diastòlica, DTI alterada de manera persistent Arítmies Cardiopatia isquèmica
Malaltia cerebrovascular	Clínicament manifesta o progressió d'alteracions prèvies observades en tècniques d'imatge
Alteracions de creixement	En nens a manca d'altres possibles etiologies
Altres símptomes	Qualsevol símptoma que deteriori o interfereixi amb la qualitat de vida del pacient hauria de tenir-se en compte (manifestacions osteoarticulars, símptomes gastrointestinals, pèrdua d'audició, vertigen, alteracions de la suor, febre recurrent, astènia intensa)

No es recomana el tractament

- En presència de malaltia concomitant amb compromís vital, el pronòstic de la qual no es modificarà amb l'administració de TSE
- En pacients amb afectació secundària a la malaltia de Fabry de tal gravetat que es consideri que no es beneficiarà del TSE
- En pacients amb malaltia concomitant que requereixin tractaments experimentals o ús compassiu amb fàrmacs les interaccions dels quals amb el TSE no siguin conegudes

DTI: ecocardiografia amb Doppler tissular; ECG: electrocardiograma; HVE: hipertròfia ventricular esquerra; TSE: tractament de substitució enzimàtica

Fitxa tècnica: Replagal®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Replagal 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de agalsidasa alfa.

Cada vial de 1 ml de concentrado contiene 1 mg de agalsidasa alfa.

Cada vial de 3,5 ml de concentrado contiene 3,5 mg de agalsidasa alfa.

La agalsidasa alfa es la proteína humana α -galactosidasa A, producida en una línea celular humana mediante tecnología de ingeniería genética.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Una solución clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Replagal está indicado para uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Replagal debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en la atención a pacientes con la enfermedad de Fabry u otros trastornos metabólicos heredados.

Replagal se administra en una dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal en semanas alternas, por perfusión intravenosa durante 40 minutos. Para las instrucciones de preparación y administración, ver sección 6.6.

Pacientes mayores de 65 años

No se han realizado estudios en pacientes de más de 65 años, por lo que, por el momento, no cabe recomendar ningún régimen de dosificación para estos pacientes, ya que aún no se han establecido la eficacia ni la seguridad.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal no es preciso ajustar la dosis.

La presencia de daño renal extenso (TFG estimada < 60 ml/min) puede limitar la respuesta renal a la terapia de sustitución enzimática. Se dispone de pocos datos en relación con los pacientes sometidos a diálisis o a trasplante renal; no se recomienda un ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos

La experiencia en niños es limitada. Por el momento no puede recomendarse ninguna pauta de administración en niños (0-6 años), ya que no se ha establecido suficientemente la seguridad ni la eficacia. No se han realizado estudios en niños (0-6 años) por lo que, de momento, no es posible recomendar ningún régimen de dosificación para estos pacientes, dado que aún no se han establecido la eficacia y la seguridad del medicamento. Los escasos datos clínicos de los que se dispone en relación con los niños de 7-18 años de edad no permiten recomendar un régimen de dosificación óptimo en el momento actual (ver las secciones 5.1 y 5.2). Dado que en esta población no se constataron problemas de seguridad inesperados en el estudio de 6 meses de duración efectuados con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg, se sugiere utilizar este régimen de dosificación en los niños de 7-18 años de edad.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones idiosincrásicas relacionadas con la perfusión

El 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en los ensayos clínicos han presentado reacciones idiosincrásicas relacionadas con la perfusión. Cuatro de 17 (23,5%) pacientes pediátricos >7 años de edad participantes en estudios clínicos experimentaron al menos una reacción a la perfusión en un periodo de 4,5 años de tratamiento (duración media de aproximadamente 4 años). Tres de 8 (37,5%) pacientes pediátricos <7 años de edad experimentaron al menos una reacción relacionada con la perfusión durante un periodo medio de observación de 4,2 años. En conjunto, el porcentaje de reacciones relacionadas con la perfusión fue significativamente más bajo en mujeres que en hombres.

Los síntomas más frecuentes han sido escalofríos, cefalea, náuseas, pirexia, enrojecimiento y cansancio. Las notificaciones de reacciones serias a la perfusión han sido poco frecuentes; entre los síntomas notificados se incluyen pirexia, escalofríos, taquicardia, urticaria, náuseas/vómitos, edema angioneurótico con sensación de opresión en la garganta, estridor e hinchazón de la lengua. Los síntomas relacionados con la perfusión pueden también incluir mareos e hiperhidrosis. Una revisión de los episodios cardiacos indicó que las reacciones a la perfusión pueden estar asociadas a estrés hemodinámico desencadenante de episodios cardiacos en pacientes con manifestaciones cardiacas preexistentes de la enfermedad de Fabry.

En general, el inicio de estas reacciones relacionadas con la perfusión se ha observado en los 2-4 meses siguientes al inicio del tratamiento con Replagal, aunque también se han notificado casos de inicio más tardío (después de un año). Estos efectos han disminuido con el tiempo. Si se producen reacciones agudas de carácter leve o moderado a la perfusión, debe buscarse de inmediato atención médica y aplicar las medidas oportunas. La perfusión puede interrumpirse temporalmente (de 5 a 10 minutos) hasta que los síntomas remitan, momento en que podrá reanudarse la perfusión. Los efectos leves y transitorios pueden no precisar tratamiento médico ni interrupción de la perfusión. Por otra parte, la administración previa por vía oral o intravenosa de antihistamínicos y/o corticosteroides, de 1 a 24 horas antes de la perfusión, puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que ha sido preciso un tratamiento sintomático.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico

Al igual que con cualquier producto intravenoso con proteínas, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Si se producen reacciones anafilácticas o alérgicas graves, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Replagal e instaurarse un tratamiento adecuado.

Deberán observarse las normas médicas en vigor para tratamientos de urgencia.

Anticuerpos de clase IgG contra las proteínas

Al igual que ocurre con todos los productos farmacéuticos con proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos de clase IgG frente a éstas. Se ha observado una respuesta de concentración reducida de anticuerpos de clase IgG aproximadamente en el 24% de los pacientes de sexo masculino tratados con Replagal. De acuerdo con los escasos datos disponibles, este porcentaje resultó ser menor (7%) en la población pediátrica de sexo masculino. Estos anticuerpos de clase IgG parece que se desarrollaron aproximadamente a los 3-12 meses de tratamiento. Al cabo de 12-54 meses de tratamiento, el 17% de los pacientes tratados con Replagal seguían presentando un resultado positivo de anticuerpos, mientras que el 7% presentaban pruebas del desarrollo de tolerancia inmunológica, basados en la desaparición de los anticuerpos de clase IgG a lo largo del tiempo. El 76% restante continuó presentando en todo momento resultados negativos en las pruebas de determinación de anticuerpos. En pacientes pediátricos >7 años de edad, 1/16 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa durante el estudio. No se observó ningún aumento en la incidencia de acontecimientos adversos para este paciente. En pacientes pediátricos <7 años de edad, 0/7 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa. No se han detectado anticuerpos de clase IgE en ningún paciente tratado con Replagal.

Pacientes con insuficiencia renal

La presencia de lesión renal importante puede limitar la respuesta de los riñones a la terapia de sustitución enzimática debido, posiblemente, a cambios patológicos irreversibles subyacentes. En estos casos, la disminución de función renal sigue estando dentro de los límites esperados con el avancenatural de la enfermedad.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Replagal no debe administrarse de forma concomitante con cloroquina, amiodarona, benoquina ni gentamicina, ya que estas sustancias pueden inhibir la actividad intracelular de α -galactosidasa.

Puesto que α -galactosidasa A es una enzima, no es probable que sufra interacción con otros medicamentos mediada por el citocromo P450. En los ensayos clínicos se administraron medicamentos para el dolor neuropático (como carbamacepina, fenitoína y gabapentina) de forma concomitante a la mayoría de los pacientes, sin ninguna prueba de interacción.

4.6 Embarazo y lactancia

Los muy escasos datos clínicos de los que se dispone sobre exposición a Replagal (n=4) durante el embarazo no han revelado efectos adversos sobre la madre o el recién nacido. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal cuando la exposición se produce durante la organogénesis (ver sección 5.3).

Se desconoce si Replagal se excreta en la leche humana. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas o lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Replagal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son reacciones asociadas con la perfusión, las cuales se produjeron en el 13,7% de los pacientes adultos tratados con Replagal en los ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas son de gravedad leve o moderada. La tabla 1 recoge las reacciones adversas notificadas en los 177 pacientes tratados con Replagal en ensayos clínicos, incluidos 21 pacientes con historia de nefropatía terminal, 24 pacientes pediátricos (7 – 17 años de edad) y 17 pacientes de sexo femenino.

La información está clasificada por sistemas y órganos y por frecuencia (muy frecuente >1/10; frecuente >1/100, <1/10; poco frecuente >1/1000, <1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La aparición de una reacción en un único paciente se califica como poco frecuente dado el número de pacientes tratados. Un solo paciente puede verse afectado por varias reacciones adversas.

Tabla 1

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes:	edema periférico
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Frecuentes: Poco frecuentes:	cefalea mareos, disgeusia, dolor neuropático, temblores, hipersomnía, hipoestésias, parestesias parosmia
Trastornos oculares Frecuentes:	aumento del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes:	tinnitus, empeoramiento del tinnitus
Trastornos cardíacos Frecuentes:	taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares Muy frecuentes: Frecuentes:	enrojecimiento hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	tos, ronquera, tirantez en la garganta, disnea, rinofaringitis, faringitis, aumento de las secreciones faríngeas, rinorrea
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes:	náuseas diarrea, vómitos, dolor/molestias abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Poco frecuentes:	acné, eritema, prurito, exantema, livedo reticularis edema angioneurótico, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Poco frecuentes:	molestias musculoesqueléticas, mialgia, lumbalgia, dolor en las extremidades, hinchazón periférica, artralgias, tumefacción articular sensación de pesadez
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Frecuentes:	escalofríos, pirexia, dolor y molestias, cansancio empeoramiento del cansancio, sensación de calor, sensación de frío, astenia, dolor torácico, opresión torácica, enfermedad similar a la gripe, exantema en el sitio de inyección, malestar general
Exploraciones complementarias Frecuentes: Poco frecuentes:	reflejo corneal disminuido reducción de la saturación de oxígeno

Ver también la sección 4.4.

Las reacciones adversas a medicamentos notificadas en pacientes con historia de nefropatía terminal fueron similares a las notificadas en la población general de pacientes.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (véase también la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) también pueden incluir episodios cardíacos como arritmias cardíacas (fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmia), isquemia de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad de Fabry con compromiso de las estructuras del corazón. Otros síntomas relacionados con la perfusión pueden incluir mareos e hiperhidrosis.

Las más frecuentes fueron las reacciones leves relacionadas con la perfusión, que principalmente incluyeron escalofríos, pirexia, rubefacción, cefalea, náuseas y disnea.

Las reacciones adversas a medicamentos notificadas en la población pediátrica (niños y adolescentes) fueron, en general, similares a las notificadas en los adultos. No obstante, las reacciones relacionadas con la perfusión (pirexia, disnea, dolor en el pecho) y las exacerbaciones del dolor aparecieron con mayor frecuencia.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – Enzimas.

Código ATC: A16AB03 agalsidasa alfa.

La enfermedad de Fabry es un trastorno del almacenamiento de glicoesfingolípidos provocado por una actividad deficiente de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, que se traduce en una acumulación de globotriaosilceramida (también denominada GL3 o CTH), sustrato glicoesfingolípido de esta enzima.

Agalsidasa alfa cataliza la hidrólisis de GL3, lo que separa un residuo de galactosa terminal de la molécula. Se ha demostrado que el tratamiento con esta enzima reduce la acumulación de GL3 en muchos tipos de células, incluidas las endoteliales y parenquimales. Se ha producido agalsidasa alfa en una línea celular humana para lograr un perfil de glicosilación humano que pueda influenciar la captación por los receptores manosa-6-fosfato en la superficie de las células diana de todo el organismo.

La seguridad y eficacia de Replagal se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en ensayos de extensión abiertos, en un total de cuarenta pacientes a los que se había diagnosticado

la enfermedad de Fabry a partir de pruebas clínicas y bioquímicas. Los pacientes recibieron la dosis recomendada de 0,2 mg/kg de Replagal. Veinticinco pacientes terminaron el primer ensayo y pasaron a un ensayo de extensión. Tras seis meses de tratamiento se produjo una reducción significativa del dolor en el grupo de pacientes tratados con Replagal en comparación con placebo ($p = 0,021$), según la valoración del *Brief Pain Inventory* (una escala validada para la medición del dolor). Esto se asoció a una reducción significativa del empleo crónico de medicación para el dolor neuropático y del número de días en los que se tomó medicación analgésica. En ensayos posteriores, en los pacientes pediátricos de sexo masculino mayores de 7 años de edad, se observó una reducción del dolor tras 9 y 12 meses de terapia con Replagal en comparación con la situación basal previa al tratamiento. La reducción del dolor persistió a lo largo de los 4 años de tratamiento con Replagal en 9 pacientes (en pacientes 7 – 18 años de edad).

El tratamiento con Replagal durante un periodo de 12 a 18 meses dio lugar a una mejoría de la calidad de vida (CV), de acuerdo con las mediciones efectuadas con instrumentos validados. Para los pacientes entre 0 y 7 años de edad, podría concluirse que los datos limitados no indican ningún problema específico de seguridad.

Tras 6 meses de tratamiento, Replagal estabilizó la función renal en comparación con un descenso en los pacientes tratados con placebo. Las muestras de biopsia renal revelaron un incremento significativo de la fracción de glomérulos normales y un descenso significativo de la fracción de glomérulos con ensanchamiento del mesangio en pacientes tratados con Replagal, a diferencia de los pacientes tratados con placebo. Al cabo de 12-18 meses de terapia de mantenimiento, Replagal mejoró la función renal, medida por la tasa de filtración glomerular basada en la inulina en $8,7 \pm 3,07$ ml/min ($p = 0,030$). La terapia a más largo plazo (48-54 meses) dio lugar a una estabilización de la TFG en los pacientes de sexo masculino con TFG basal normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²) o con disfunción renal de grado leve a moderado (TFG de 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) y a una ralentización de la velocidad de declive de la función renal y de la progresión hacia nefropatía terminal en los pacientes con enfermedad de Fabry de sexo masculino con grados más graves de disfunción renal (TFG de 30 a < 60 ml/min/1,73 m²).

En los pacientes pediátricos de sexo masculino > 7 años de edad con enfermedad de Fabry, la hiperfiltración puede ser la manifestación más temprana de afectación renal por la enfermedad. Se observó una reducción de estas tasas de filtración glomerular hipernormales en el transcurso de los 6 primeros meses siguientes al inicio de la terapia con Replagal. Tras un año de tratamiento con agalsidasa alfa en dosis de 0,2 mg/kg cada dos semanas, los valores anormalmente elevados de TFGe disminuyeron de $143,4 \pm 6,8$ a $121,3 \pm 5,6$ ml/min/1,73 m² en este subgrupo, y estas TFGe se estabilizaron en el rango normal durante los 4 años de tratamiento con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg, tal como lo hicieron las TFGe de los pacientes sin hiperfiltración.

En un segundo estudio, quince pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo terminaron un estudio de 6 meses controlado con placebo e iniciaron un estudio de extensión. El tratamiento con Replagal produjo una reducción de 11,5 g de la masa ventricular izquierda medida por resonancia magnética en el estudio controlado, en tanto los pacientes que recibieron placebo presentaron un aumento de la masa ventricular izquierda de 21,8 g. Por otra parte, en el primer estudio, con 25 pacientes, Replagal también produjo una reducción significativa de la masa cardíaca tras 12-18 meses de terapia de mantenimiento ($p < 0,001$). Replagal fue igualmente asociado a una mejor contractilidad cardíaca, a un descenso de la duración media del intervalo QRS y a una reducción concomitante del grosor septal observado en ecocardiografía. Dos pacientes con bloqueo de rama derecha en los estudios realizados recuperaron un estado normal tras la terapia con Replagal. En estudios en régimen abierto realizados con posterioridad se demostró una reducción significativa con respecto a la situación basal de la masa ventricular izquierda determinada mediante ecocardiografía en los pacientes de ambos sexos con enfermedad de Fabry a lo largo de un periodo de 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal. Las reducciones en la masa ventricular izquierda observadas mediante ecocardiografía en los pacientes con enfermedad de Fabry tanto de sexo masculino como de sexo femenino a lo largo de un periodo de 24 a 36 meses de tratamiento con Replagal se asociaron con una mejoría significativa de los síntomas de acuerdo con las mediciones efectuadas con los sistemas de clasificación de la NYHA y de la CCS en los pacientes con enfermedad de Fabry que presentaban insuficiencia cardíaca grave o síntomas de angina en condiciones basales.

En pacientes pediátricos varones > 7 años de edad, la variabilidad de la frecuencia cardíaca era anormal al inicio, y mejoró tras 6 meses de tratamiento con Replagal en 15 niños; la mejora se mantuvo durante los 4,0 años de tratamiento con Replagal en dosis de 0,2 mg/kg en un estudio de extensión abierto a largo plazo en 9 niños. Los valores de masa ventricular izquierda individual indexada por altura^{2.7} estaban dentro del rango normal para los niños >7 años de edad (<39 g/m^{2.7}) al inicio. Se observó una reducción relativa del 11% en la MVI media durante los 4,5 años de tratamiento. Los valores de masa ventricular izquierda individual indexada por altura^{2.7} estaban en el límite superior o eran elevados ($>95\%$) para 5/6 niños <7 años de edad (<39 g/m^{2.7}) al inicio. Los valores de MVII para los 5 niños se ubicaron en el rango normal tras el inicio del tratamiento.

En comparación con el tratamiento con placebo, el tratamiento con Replagal también redujo la acumulación de GL3. Tras los seis primeros meses de la terapia se observaron descensos medios de aproximadamente el 20-50% en muestras de plasma, sedimento urinario y biopsias de hígado, riñón y corazón. Tras 12-18 meses de tratamiento se observó una reducción del 50-80% en plasma y sedimento urinario. Los efectos metabólicos estuvieron igualmente asociados con un aumento de peso clínicamente significativo, aumento de la sudoración y de la energía. En consonancia con los efectos clínicos de Replagal, el tratamiento con la enzima redujo la acumulación de GL3 en muchos tipos de células, incluidas las glomerulares renales y las epiteliales tubulares, las células del endotelio capilar renal (no se examinaron las células del endotelio capilar cardíaco y dermal) y los miocitos cardíacos.

En los pacientes pediátricos de sexo masculino con enfermedad de Fabry, la GL3 plasmática disminuyó un 40-50% tras 6 meses de terapia con Replagal 0.2mg/kg y esta reducción persistió tras un total de 4 años de tratamiento en 11 pacientes.

No se ha demostrado que los anticuerpos de agalsidasa alfa estén asociados a ningún efecto clínicamente significativo sobre la seguridad (como reacciones a la perfusión) ni la eficacia. Puede considerarse la perfusión domiciliar de Replagal en aquellos pacientes que estén tolerando bien las perfusiones.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia europea del medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se administraron dosis únicas de entre 0,007 y 0,2 mg de enzima por kilogramo de peso corporal a pacientes varones adultos, en forma de perfusiones intravenosas de 20-40 minutos; a las mujeres se les administraron 0,2 mg de enzima por kilogramo de peso corporal en forma de perfusión durante 40 minutos. Las propiedades farmacocinéticas en general no se vieron afectadas por la dosis de la enzima. Tras una dosis intravenosa única de 0,2 mg/kg, la agalsidasa alfa tuvo un perfil bifásico de distribución y eliminación de la circulación. No se observaron diferencias significativas de los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes varones y las mujeres. La semivida de eliminación de la proteína de la sangre fue aproximadamente de 108 ± 17 minutos en los varones y de 89 ± 28 en las mujeres, siendo el volumen de distribución de aproximadamente el 17% del peso corporal en ambos sexos. El aclaramiento de referencia fue de 2,66 ml/min/kg para los varones y de 2,10 ml/min/kg para las mujeres. Dadas las similitudes en las propiedades farmacocinéticas de la agalsidasa alfa en varones y mujeres, es de esperar que la distribución tisular en los principales tejidos y órganos sea también semejante.

En los niños de 7-18 años de edad, el Replagal administrado en dosis de 0,2 mg/kg se eliminó más rápidamente de la circulación que en los adultos. El aclaramiento medio de Replagal en los niños de 7-11 años, en los adolescentes de 12-18 años y en los adultos fue de 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg y 2,3 ml/min/kg, respectivamente. Los datos farmacodinámicos sugieren que, cuando se usa una dosis de 0,2 mg/kg de Replagal, los grados de reducción de la GL3 plasmática son más o menos comparables entre adolescentes y niños pequeños (ver sección 5.1).

Tras seis meses de tratamiento con Replagal, 12 de los 28 pacientes varones presentaron una farmacocinética alterada que incluía un aumento manifiesto del aclaramiento. Dicha alteración se asoció con el desarrollo de concentraciones reducidas de anticuerpos frente a agalsidasa alfa, pero no se observaron efectos clínicamente significativos sobre la seguridad y la eficacia en los pacientes estudiados.

Según el análisis de las biopsias hepáticas antes y después de la dosis realizadas a los pacientes varones con la enfermedad de Fabry, se ha calculado que la semivida tisular sobrepasa las 24 horas y que la absorción hepática de la enzima es el 10% de la dosis administrada.

La agalsidasa alfa es una proteína y, por tanto: 1) no se espera que se fije a proteínas; 2) se espera que la degradación metabólica siga las rutas de otras proteínas, es decir, hidrólisis peptídica; 3) no es probable que interactúe con otros medicamentos.

Se considera que la eliminación renal de agalsidasa alfa es una ruta de aclaramiento secundaria, ya que los parámetros farmacocinéticos no se ven alterados por el deterioro de la función renal. Dado que se espera que el metabolismo se produzca por hidrólisis peptídica, no se cree que el deterioro de la función hepática influya en la farmacocinética de agalsidasa alfa de forma clínicamente significativa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad a dosis repetidas.

No se esperan efectos genotóxicos ni carcinogénicos. Los estudios de toxicidad para la reproducción con hembras de rata y conejo no han demostrado efectos en la gestación ni sobre el feto en desarrollo.

No se han realizado estudios sobre el parto ni sobre el desarrollo perinatal y posnatal. No se sabe si Replagal atraviesa la placenta.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, monohidratado

Polisorbato 20

Cloruro sódico

Hidróxido de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y no deben exceder habitualmente las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

1 ml de concentrado para solución para perfusión en viales de 3 ml (vidrio de tipo 1) con tapón (caucho butílico con revestimiento de fluoro-resina), cápsula de cierre (aluminio) en una sola pieza con disco de apertura flip-off. Envases de 1, 4 ó 10 viales.

3,5 ml de concentrado para solución para perfusión en viales de 5 ml (vidrio de tipo 1) con tapón (caucho butílico con revestimiento de fluoro-resina), cápsula de cierre (aluminio) en una sola pieza con disco de apertura flip-off. Envases de 1, 4 ó 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Calcular la dosis y el número de viales de Replagal necesarios
- Diluir el volumen total de concentrado de Replagal necesario en 100 ml de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico para perfusión (0,9%). Tome precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas, ya que Replagal no contiene ningún conservante ni agente bacteriostático: deberá aplicarse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe mezclarse suavemente, sin agitarla.
- La solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de materia en partículas y de cambios de color antes de la administración.
- Se administrará la solución para perfusión durante 40 minutos, utilizando una línea intravenosa con filtro incorporado. Puesto que no hay conservantes, se recomienda iniciar la administración lo antes posible, siempre en las 3 horas siguientes a la dilución.
- No utilizar la misma línea intravenosa para la perfusión de Replagal y la perfusión concomitante de otros agentes.
- Para un solo uso. La eliminación de los productos no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11 D, 182 33 Danderyd, Suecia

Teléfono: +46 8 5449 6400

Fax: +46 8 5449 6429

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/189/001-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03/08/2001

Fecha de la última renovación: 03/08/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fabrazyme 35 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Fabrazyme contiene 35 mg de agalsidasa beta. Una vez reconstituido con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables, cada vial de Fabrazyme contiene 5 mg/ml (35 mg/7 ml) de agalsidasa beta. La solución reconstituida tiene que diluirse posteriormente (ver sección 6.6).

La agalsidasa beta es una forma recombinante de la α -galactosidasa A humana y se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células mamíferas procedentes de ovario de hámster chino (CHO). La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante así como la secuencia nucleótida que la codificó son idénticas a las de la forma natural de la α -galactosidasa.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Torta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fabrazyme está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (déficit de α -galactosidasa A).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Fabrazyme debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry u otras enfermedades metabólicas hereditarias.

Posología

La dosis recomendada de Fabrazyme es de 1 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada 2 semanas por perfusión intravenosa.

En los ensayos clínicos se han empleado pautas posológicas alternativas. En uno de estos ensayos, después de una dosis inicial de 1mg/kg cada 2 semanas durante 6 meses, la administración de 0,3 mg/kg cada 2 semanas podría mantener el aclaramiento de GL3 en determinados tipos celulares en algunos pacientes; sin embargo, no se ha establecido la relevancia a largo plazo de estos hallazgos (ver sección 5.1).

La velocidad inicial de perfusión no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Fabrazyme en pacientes mayores de 65 años, por lo que actualmente no se puede recomendar una pauta posológica en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en niños de 0 a 7 años de edad, por lo que actualmente no se puede recomendar una pauta posológica en este grupo de pacientes, ya que la seguridad y la eficacia aún no han sido establecidas. No es necesario modificar la dosis en niños de 8 a 16 años de edad.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) frente al principio activo o alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Puesto que la agalsidasa beta (α -galactosidasa A humana recombinante o r-haGAL) es una proteína recombinante, se espera el desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con poca o ninguna actividad enzimática residual. La mayoría de pacientes desarrolló anticuerpos IgG a la r-haGAL, principalmente en los 3 meses posteriores a la primera perfusión de Fabrazyme. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes seropositivos en los ensayos clínicos mostraron una tendencia descendente en los títulos (basada en una reducción ≥ 4 veces en los títulos desde el pico de medición máximo hasta la última medición) (40% de los pacientes), o bien mostraron tolerancia (no se confirmó la presencia de ningún anticuerpo detectable a través de 2 ensayos consecutivos de radioinmunoprecipitación (RIPA)) (14% de los pacientes) o bien mostraron una meseta (35% de los pacientes).

Los pacientes con anticuerpos a la r-haGAL tienen más posibilidades de experimentar reacciones asociadas con la perfusión (RAP) definidas como cualquier efecto adverso relacionado que ocurra el día de la perfusión. Estos pacientes deben ser tratados con precaución al volver a administrar agalsidasa beta (ver sección 4.8). La situación de los anticuerpos se debe controlar con regularidad.

En los ensayos clínicos, el sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentaron al menos una reacción asociada con la perfusión (ver sección 4.8). La frecuencia de las RAP disminuyó con el tiempo. Los pacientes que experimentaron reacciones leves o moderadas asociadas con la perfusión al ser tratados con

agalsidasa beta durante los ensayos clínicos, han continuado con el tratamiento tras una reducción de la velocidad de perfusión (~0,15 mg/min.; 10 mg/hora) y/o tratamiento previo con antihistamínicos, paracetamol, ibuprofeno y/o corticosteroides.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, como con cualquier otro medicamento proteico para administración intravenosa.

Un reducido número de pacientes experimentó reacciones indicativas de una hipersensibilidad inmediata (Tipo I). Si se presentan reacciones graves de tipo alérgico o anafiláctico, debe considerarse la interrupción inmediata de la administración de Fabrazyme y se iniciará el tratamiento adecuado. Se observarán los estándares actuales para el tratamiento médico de urgencia de esta situación. Con un reinicio cuidadoso de Fabrazyme, dicho fármaco se ha vuelto a administrar a los 6 pacientes que dieron positivo para anticuerpos IgE o presentaron una prueba cutánea positiva a Fabrazyme en un ensayo clínico. En este ensayo, la administración de reinicio del fármaco fue a una dosis baja y a una velocidad de perfusión menor (½ de la dosis terapéutica a 1/25 de la velocidad inicial estándar recomendada). Una vez que el paciente tolera la perfusión, la dosis se puede aumentar hasta alcanzar la dosis terapéutica de 1 mg/kg y la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en función de la tolerancia.

El efecto renal del tratamiento con Fabrazyme puede ser limitado en pacientes con enfermedad renal avanzada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones ni de metabolismo *in vitro*. Dado su metabolismo, es improbable que con la agalsidasa beta se den interacciones con medicamentos mediadas por el citocromo P450.

No se debe administrar Fabrazyme con cloroquina, amiodarona, benoquina o gentamicina, debido al riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular de α -galactosidasa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de agalsidasa beta en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no señalan la existencia de efectos nocivos directos o indirectos sobre el desarrollo embrionario/fetal (ver sección 5.3).

Fabrazyme no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Es posible que la agalsidasa beta se excrete en la leche materna. Como no se dispone de datos sobre los efectos producidos en los recién nacidos expuestos al fármaco a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se utilice Fabrazyme.

Fertilidad

No se han realizado ensayos clínicos de evaluación de los efectos potenciales de Fabrazyme sobre el deterioro de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El día de la administración, Fabrazyme puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que pueden producirse mareos, somnolencia, vértigo y síncope (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran por sistemas orgánicos y frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ y poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) las reacciones adversas (RAM) relacionadas con Fabrazyme, administrado a una dosis de 1 mg/kg, descritas en ensayos clínicos en un total de 168 pacientes (154 varones y 14 mujeres) tratados durante un período mínimo de una única perfusión hasta un período máximo de 5 años. La aparición de una RAM en un solo paciente se define como poco frecuente dado el número relativamente pequeño de pacientes tratados. Las RAMs notificadas solamente durante el período posterior a la comercialización también se incluyen en la siguiente tabla en una categoría de frecuencia "frecuencia no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las RAMs, en cuanto a su gravedad, fueron en su mayoría leves o moderadas:

Frecuencia de los efectos adversos relacionados con el tratamiento con Fabrazyme

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	no conocida
Infecciones e infestaciones		nasofaringitis	rinitis	
Trastornos del sistema inmunológico				reacción anafilatoide
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parestesia	mareos, somnolencia,	hipoestesia, ardor, letargo, síncope hiperestesia, temblor	
Trastornos oculares	---	aumento de la lacrimación	prurito ocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto	---	acúfenos, vértigo	inflamación auricular, dolor de oído	
Trastornos cardíacos	---	taquicardia, bradicardia, palpitaciones	bradicardia sinusal	---
Trastornos vasculares	---	rubefacción, hipertensión,	frialdad periférica	---

		palidez, hipotensión, eritema		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	disnea, congestión nasal, opresión en la garganta, sibilancia, tos, disnea exacerbada	broncospasmo, dolor faringolaríngeo, rinorrea, taquipnea, congestión de las vías respiratorias superiores	hipoxia
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	dolor abdominal superior, molestias abdominales, molestias estomacales, hipoestesia oral, diarrea	dispepsia, disfagia	---
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	---	prurito, urticaria, exantema, eritema, prurito generalizado, exantema angioneurótico, tumefacción facial, exantema maculopapuloso	livedo reticularis, exantema eritematoso, exantema pruriginoso, despigmentación cutánea, molestias cutáneas	vasculitis leucocitoclástica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	dolor en las extremidades, mialgia, dolor de espalda, calambres musculares, artralgia, opresión muscular, rigidez musculoesquelética	dolor musculoesquelético	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	escalofríos, pirexia, sensación de frío	fatiga, molestias torácicas, sensación de calor, edema periférico, dolor, astenia, dolor torácico, edema facial, hipertermia	sensación de calor y frío, síndrome pseudogripal, dolor en el lugar de la perfusión, reacción en el lugar de la perfusión, trombosis en el lugar de la inyección, malestar general, edema	---
Investigaciones				Descenso en la saturación de oxígeno

Para los fines de esta tabla, un $\geq 1\%$ se define como acontecimientos que ocurren en 2 o más pacientes. La terminología de los efectos adversos se basa en el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Las reacciones asociadas con la perfusión consistieron sobre todo en fiebre y escalofríos. Los síntomas adicionales considerados de leves a moderados incluyeron: disnea, hipoxia (descenso en la saturación de oxígeno), opresión en la garganta, molestias torácicas, rubefacción, prurito, urticaria, edema facial, edema angioneurótico, rinitis, broncospasmo, taquipnea, respiración sibilante, hipertensión, hipotensión, taquicardia, palpitaciones, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor relacionado con la perfusión (incluyendo dolor en las extremidades), mialgia y cefalea.

Se logró controlar las reacciones asociadas con la perfusión mediante la reducción de la velocidad de perfusión y la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos y/o corticosteroides. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes experimentó, como mínimo, una reacción asociada con la perfusión. La frecuencia de estas reacciones adversas disminuyó con el tiempo. La mayoría de estas reacciones pueden ser atribuidas a la formación de anticuerpos IgG y/o activación del complemento. Un reducido número de pacientes mostraron anticuerpos IgE (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La escasa información sugiere que el perfil de seguridad del tratamiento con Fabrazyme en los pacientes pediátricos (mayores de 7 años) no difiere del de los adultos.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 3 mg/kg de peso corporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo - enzimas, código ATC: A16AB04.

La enfermedad de Fabry es una enfermedad progresiva heterogénea y multisistémica hereditaria que afecta

tanto a hombres como a mujeres. Se caracteriza por la deficiencia de α -galactosidasa. La actividad reducida o inexistente de la α -galactosidasa provoca la acumulación de GL3 en los lisosomas de muchos tipos celulares, incluyendo las células endoteliales y parenquimatosas, lo que, en último lugar, provoca deterioros clínicos que pueden provocar la muerte como resultado de las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares. El fundamento del tratamiento sustitutivo enzimático es restaurar la actividad enzimática hasta un nivel suficiente para eliminar el sustrato acumulado en los tejidos de los órganos, previniendo, estabilizando o revirtiendo así el declive progresivo en la función de esos órganos antes de que se produzcan daños irreversibles.

Después de la perfusión intravenosa, la agalsidasa beta se elimina rápidamente de la circulación y es captada por los lisosomas de las células endoteliales y parenquimatosas, probablemente a través de receptores de manosa 6 fosfato, manosa y asialoglicoproteínas.

La eficacia y la seguridad de Fabrazyme fueron evaluadas en un estudio con niños; en un estudio de búsqueda de dosis; en dos estudios doble ciego controlados con placebo y una extensión abierta de uno de ellos, realizados en pacientes incluyendo varones y mujeres.

En un estudio de búsqueda de dosis, se evaluaron los efectos de 0,3 mg, 1 mg y 3 mg/kg administrados una vez cada 2 semanas y 1 mg y 3 mg/kg una vez cada 2 días. Se observó una reducción de la GL3 en el riñón, el corazón, la piel y el plasma con todas las dosis. El aclaramiento de la GL3 en plasma fue dosis dependiente, pero fue menos consistente en la dosis de 0,3 mg/kg. Además, las reacciones asociadas con la perfusión fueron dosis dependiente.

En el primer ensayo clínico controlado frente a placebo, Fabrazyme fue eficaz en el aclaramiento de GL3 del endotelio vascular del riñón, tras 20 semanas de tratamiento. Este aclaramiento se logró en el 69% (20/29) de los pacientes tratados con Fabrazyme, pero en ninguno de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$). Este hallazgo fue corroborado por la disminución estadísticamente significativa de inclusiones de GL3 en los riñones, corazón y piel combinados y en los órganos individuales en pacientes tratados con agalsidasa beta, en comparación con los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$). El aclaramiento sostenido de la GL3 del endotelio vascular del riñón debido al tratamiento con agalsidasa beta se demostró de nuevo en la extensión abierta de este ensayo. Con la información disponible en el sexto mes, dicho aclaramiento sostenido se consiguió en 47 de los 49 pacientes (96%), y en 8 de 8 pacientes (100%) al final del estudio (hasta un total de cinco años de tratamiento) El aclaramiento de la GL3 también se consiguió en otros tipos de células renales. Los niveles plasmáticos de GL3 se normalizaron rápidamente con el tratamiento y continuaron normales durante 5 años.

La función renal, tal y como se valoró mediante la tasa de filtración glomerular y los niveles de creatinina sérica, así como la proteinuria, se estabilizó en la mayoría de pacientes. Sin embargo, el efecto renal del tratamiento con Fabrazyme fue limitado en algunos pacientes con enfermedad renal avanzada.

Aunque no se ha realizado ningún estudio específico para evaluar el efecto en los signos y síntomas neurológicos, los resultados también indican que los pacientes pueden lograr una reducción del dolor y una mejor calidad de vida con la terapia de sustitución enzimática.

Se llevó a cabo otro estudio doble ciego, controlado frente a placebo, en 82 pacientes, para determinar si Fabrazyme reduciría el índice de aparición de enfermedad renal, cardíaca o cerebrovascular, o muerte. El índice de efectos clínicos fue sustancialmente más bajo entre los pacientes tratados con Fabrazyme en comparación con los pacientes tratados con placebo (reducción del riesgo = 53% población de intención de tratamiento ($p = 0,0577$); (reducción del riesgo = 61 % población por protocolo ($p = 0,0341$)). Este resultado fue consistente en los efectos renales, cardíacos y cerebrovasculares.

Los resultados de estos estudios indican que el tratamiento con Fabrazyme a una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas proporciona beneficios clínicos respecto a las principales consecuencias clínicas en pacientes con enfermedad de Fabry temprana y avanzada. Debido a la progresión lenta de la enfermedad, su detección y tratamiento precoz es vital para conseguir los mejores resultados.

En un ensayo adicional, se incluyó a 21 pacientes varones para seguir el aclaramiento de la GL3 en los tejidos renales y cutáneos con una pauta posológica alternativa. Después del tratamiento con 1 mg/kg en semanas alternas durante 24 semanas, una pauta posológica de 0,3 mg/kg cada 2 semanas durante 18 meses pudo mantener el aclaramiento de la GL3 celular en el endotelio capilar del riñón, otros tipos de células renales y la piel (endotelio capilar cutáneo superficial) en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, con la dosis más baja, los anticuerpos anti-IgG pueden intervenir en el aclaramiento de la GL3 en algunos pacientes. Debido a las limitaciones del diseño del ensayo (número reducido de pacientes), no se puede sacar una conclusión definitiva con respecto al régimen de mantenimiento de la dosis, pero estos hallazgos indican que, después de una dosis de impregnación inicial de 1,0 mg/kg cada 2 semanas, 0,3 mg/kg cada 2 semanas pueden ser suficientes en algunos pacientes para mantener el aclaramiento de la GL3.

Durante el periodo posterior a la comercialización del producto se ha adquirido experiencia sobre su uso en pacientes que iniciaron tratamiento con una dosis de 1 mg/kg cada dos semanas y que posteriormente recibieron una dosis reducida durante un periodo adicional. Algunos de estos pacientes comunicaron espontáneamente incrementos en algunos de los síntomas siguientes: dolor, parestesias y diarrea, así como manifestaciones cardíacas, del sistema nervioso central y renales. Estos síntomas descritos se asemejan a los que produce la evolución natural de la enfermedad de Fabry.

Población pediátrica

En el estudio pediátrico de carácter abierto, dieciséis pacientes con la enfermedad de Fabry (8-16 años de edad; 14 varones, 2 mujeres) fueron tratados durante un año. El aclaramiento de la GL3 en el endotelio vascular de la dermis superficial se logró en todos los pacientes que habían acumulado la GL3 antes del inicio del tratamiento. Las 2 pacientes mujeres presentaban poca o ninguna acumulación de GL3 en el endotelio vascular de la dermis superficial antes de iniciar el tratamiento, por lo que esta conclusión sólo es aplicable a los pacientes varones.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa de agalsidasa beta a adultos a dosis de 0,3 mg, 1 mg y 3 mg/kg de peso corporal, los valores de AUC aumentaron más del valor proporcional a la dosis, debido a una disminución en el aclaramiento, lo que indicó un aclaramiento saturado. La semivida de eliminación dependió de la dosis y osciló entre 45 y 100 minutos.

Tras la administración intravenosa de agalsidasa beta a adultos con un tiempo de perfusión de aproximadamente 300 minutos y a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal, cada dos semanas, la media de las C_{max} plasmáticas osciló entre 2.000 y 3.500 ng/ml, mientras que el AUC_{inf} fue de entre 370 y 780 microg.min/ml. El volumen medio de distribución en estado estacionario fue de entre 8,3-40,8 l, el aclaramiento plasmático fue de entre 119-345 ml/min. y la media de la semivida de eliminación fue de entre 80 y 120 minutos. La agalsidasa beta es una proteína y se prevé que se degrade metabólicamente mediante hidrólisis péptica. Por consiguiente, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de la agalsidasa beta de un modo clínicamente significativo. La eliminación renal de la agalsidasa beta se considera una vía secundaria de aclaramiento.

Población pediátrica

La farmacocinética de Fabrazyme también se evaluó en 15 pacientes pediátricos (de 8,5 a 16 años de edad que pesaban entre 27,1 y 64,9 kg). El peso no tuvo ninguna influencia en el aclaramiento de agalsidasa en esta población. El valor inicial de aclaramiento era de 77 mL/min. con un volumen medio de distribución en estado estacionario (V_{ee}) de 2,6 L; la semivida fue de 55 min. Tras la seroconversión de la IgG, el aclaramiento disminuyó a 35 mL/min., el V_{ee} aumentó a 5,4 L, y la semivida aumentó a 240 min. El efecto global de estos cambios tras la seroconversión fue un aumento del doble o el triple de la exposición basado en el AUC y C_{max}. No se produjeron acontecimientos inesperados relacionados con la seguridad en los pacientes con un aumento de la exposición tras la seroconversión.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no pusieron de manifiesto un peligro especial para el hombre según los estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad con dosis únicas, de toxicidad con dosis repetidas y de toxicidad embrionario/fetal. No se han llevado a cabo estudios respecto a otras etapas del desarrollo. No se espera un potencial genotóxico ni carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Fosfato sódico monobásico monohidratado

Fosfato sódico dibásico heptahidratado

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, Fabrazyme no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma perfusión.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Soluciones reconstituidas y diluidas:

Desde el punto de vista microbiológico el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones del medicamento previo a su uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no debe almacenarse y debería diluirse rápidamente. La solución diluida se puede mantener un máximo de 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fabrazyme 35 mg se suministra en viales de vidrio transparente de Tipo I de 20 ml. El cierre consiste en un tapón de butilo siliconizado y un precinto de aluminio con un capuchón de plástico.

Tamaño de los envases: 1, 5 y 10 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo para concentrado para solución para perfusión debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables, diluirse en solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% y administrarse mediante perfusión intravenosa. *Utilice una técnica aséptica*

1. Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función del peso de cada paciente y saque los viales necesarios de la nevera para que se estabilicen a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada vial de Fabrazyme es para un único uso.

Reconstitución

2. Reconstituya cada vial de Fabrazyme 35 mg con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables. Evite el impacto violento del agua para preparaciones inyectables sobre el liofilizado y la formación de espuma. Esto se consigue añadiendo lentamente el agua para preparaciones inyectables mediante goteo por la pared interior del vial y no directamente sobre el liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo rotar suavemente. No invierta ni agite el vial.

3. La solución, una vez reconstituida, contiene 5 mg de agalsidasa beta por ml, y presenta una apariencia transparente e incolora. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 7,0. Antes de diluirla, compruebe visualmente que la solución reconstituida de cada vial no contenga partículas ni haya cambiado de color. No utilice la solución si observa partículas extrañas o cambios de color.

4. Después de la reconstitución, se recomienda diluir rápidamente los viales para minimizar la formación de partículas proteicas.
5. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Dilución

6. Antes de añadir el volumen reconstituido de Fabrazyme necesario para la dosis del paciente, se recomienda retirar de la bolsa de perfusión un volumen equivalente de solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9%.
7. Elimine el aire contenido en la bolsa de perfusión para minimizar la interfase aire/líquido.
8. Extraiga lentamente de cada vial 7 ml (equivalentes a 35 mg) de solución reconstituida hasta completar el volumen necesario para la dosis del paciente. No utilice agujas con filtro y evite la formación de espuma.
9. A continuación, inyecte lentamente la solución reconstituida directamente en la solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% (evitando hacerlo en un espacio de aire) hasta una concentración final entre 0,05 mg/ml y 0,7 mg/ml. Determine el volumen total de solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9% (entre 50 y 500 ml) basándose en la dosis inicial. Para dosis inferiores a 35 mg use un mínimo de 50 ml, para dosis de 35 a 70 mg use un mínimo de 100 ml, para dosis de 70 a 100 mg use un mínimo de 250 ml y para dosis mayores de 100 mg use sólo 500 ml. Invierta cuidadosamente o de un masaje suave a la bolsa de perfusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite excesivamente la bolsa de perfusión.

Administración

10. Para la administración de la solución diluida, se recomienda usar un filtro en línea de 0,2 μ m con baja unión a las proteínas plasmáticas para eliminar cualquier partícula proteica, lo cual no producirá ninguna pérdida de actividad de la agalsidasa beta. La velocidad inicial de perfusión no debe exceder de 0,25 mg/min (15 mg/hora) para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan reacciones asociadas con la perfusión. Una vez se haya determinado la tolerancia del paciente, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en las perfusiones posteriores.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/188/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03/08/2001

Fecha de la última renovación: 03/08/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX 3. METODOLOGIA

Avaluació de l'eficàcia, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins al setembre del 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en castellà, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg.39).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d' Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'ha utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferia cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual se'n van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat, també, amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoritzats, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici

- **Tipus de participants:** pacients adults amb malaltia de Gaucher tipus I
- **Tipus d'intervenció:** administració de velaglucerasa alfa comparat amb alternativa de tractament, incloent-hi el placebo.

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínic
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats. Un segon avaluador va fer una comprovació de l'extracció de dades per comprovar-ne la seva adequació.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

MEDLINE (PubMed 31.12.2010)

#25 Search (#18) NOT #24 05:54:41 332
#24 Search (#21) OR #23 05:54:23 297
#23 Search (#22) NOT #21 05:53:51 292
#22 Search (#18) AND #20 05:53:36 296
#21 Search (#18) AND #19 05:53:24 5
#20 Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT (humans[mh] AND animals[mh])) 05:53:09 2331239
#19 Search systematic review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] 05:52:55 66294
#18 Search (#12) AND #17 05:44:27 629
#17 Search (((#13) OR #14) OR #15) OR #16 05:42:17 3928
#16 Search Fabry[tw] 05:41:53 3928
#15 Search alpha Galactosidase A[ti] AND deficiency[ti] 05:41:43 16
#14 Search alpha Galactosidase A deficiency[tiab] 05:41:30 62
#13 Search Fabry Disease[MH] 05:41:18 2068
#12 Search (((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11 05:40:49 1506
#11 Search agalsidase*[tw] 05:39:52 242
#10 Search enzyme replacement therapy[ti] 05:39:46 604
#9 Search agalsidase beta [Substance Name] 05:39:10 122
#8 Search agalsidase alfa [Substance Name] 05:38:58 115
#7 Search alpha-Galactosidase[majr] 05:38:47 956

The Cochrane Library (2010, December issue)

#1 MeSH descriptor alpha-Galactosidase explode all trees 33 edit delete
#2 agalsidase* 19 edit delete
#3 enzyme replacement therapy 402 edit delete
#4 (#1 OR #2 OR #3) 411 edit delete
#5 MeSH descriptor Fabry Disease explode all trees 35 edit delete
#6 Fabry 111 edit delete
#7 alpha Galactosidase A deficiency 15 edit delete
#8 (#5 OR #6 OR #7) 111 edit delete
#9 (#4 AND #8) 43 edit delete

Database: EMBASE <1980 to 2010 Week 51> (31.12.2010)

1 *alpha galactosidase/ (1067)
2 exp agalsidase alfa/ (439)
3 exp agalsidase beta/ (521)
4 enzyme replacement therapy.ti. (677)
5 agalsidase*.mp. (679)
6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (2163)
7 exp Fabry disease/ (3056)
8 Fabry.mp. (3571)
9 alpha Galactosidase A deficiency.ti.ab. (71)
10 7 or 8 or 9 (3571)
11 6 and 10 (1041)
12 randomized controlled trial/ (286900)
13 *controlled clinical trial/ (363)
14 *intervention study/ (425)
15 experiment*.mp. (2670800)
16 exp randomization/ (53179)
17 random*.mp. (708938)
18 intervention*.mp. (478350)
19 evaluat*.mp. (2075673)
20 effect*.mp. (4693324)
21 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (7816542)
22 11 and 21 (474)

ANNEX 4. TAULES D'EVIDÈNCIA AGALSIDASA ALFA

[Schiffmann 2001] – Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial¹³

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<u>Autor i any</u> Schiffmann 2001 <u>País</u> Estats Units <u>Objectiu</u> Avaluar l'eficàcia de l'agalsidasa alfa en el dolor neuropàtic en pacients amb malaltia de Fabry <u>Finançament</u> Intramural Program of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke <u>Disseny</u> Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo <u>Qualitat global</u> + (vegeu fonts de biaix de l'estudi)	<u>Intervenció</u> Grup intervenció Infusió intravenosa d'agalsidasa alfa (Replagal ®) cada 2 setmanes (0,2 mg/kg). Duració de la infusió entre 20 i 40 minuts <u>Grup control</u> Placebo d'identica aparença <u>Duració / nombre de dosis</u> 6 mesos (12 dosis)	<u>Críteris d'inclusió</u> Homes (>18 anys amb malaltia de Fabry (homozigòtics) confirmada bioquímicament (test a-Gal A) amb dolor neuropàtic <u>Críteris d'exclusió</u> Malgrat que no estan explicats es van excloure pacients en programa de diàlisi renal o amb trasplantament renal, amb tractament amb anticoagulants orals (warfarina), amb una activitat enzimàtica (test a-Gal A) >15% o que participaven en altres assaigs clínics <u>Nre. pacients aleatoritzats</u> 26 <u>Nre. pacients analitzats</u> Per la variable principal: Intervenció: 14 pacients Control: 12 pacients Un pacient en el grup placebo no va finalitzar l'estudi (raons personals) i les dades es van analitzar per LOCF <u>Edat: mitjana (SE)</u> Intervenció 34,0 (2,26) Control 34,4 (2,22) <u>Duració malaltia: mitjana (SE)</u> Intervenció 12,8 (2,38) Control 12,1 (2,72)	<u>Principal</u> Dolor neuropàtic sense medicació* (BPI) [* carbamazepina, gabapentina, fenitoïna, lamotrigina, nortriptilina, amitriptilina] <u>Secundàries</u> Ítems de la BPI relacionats amb la gravetat, la qualitat de vida Valoració anatomopatològica de biòpsia renal Funció renal (aclarament de creatinina i d'inulina) Nivells de GL3 Conducció cardíaca (complex QRS) Pes Títol d'anticossos anti a-Gal A Seguretat RISC DE BIAIX <u>Mètode d'aleatorització</u> Dubtes en la generació de la llista. En blocs permutats (1:1) <u>Encobriment de la seqüència d'aleatorització</u> Adequada <u>Cegament</u> Estudi amb cegament doble <u>Seguiment</u> Un pacient en el grup placebo no va finalitzar l'estudi (raons personals). Un pacient en el grup intervenció va presentar un sagnat a la biòpsia i un pacient en el grup placebo va desenvolupar un deteriorament de la funció renal terminal. Determinats resultats de funció renal no van poder ser avaluats en aquests pacients. Els resultats de la biòpsia renal tan sols van ser possibles en aquells casos amb mostra viable <u>Comentaris</u> No va haver-hi un càlcul formal de la mida de la mostra. La gravetat basal del dolor fou diferent en els dos grups i significativament superior en el grup placebo (3,8 enfront de 5,4) sobre una puntuació total de 10. No queda clar si algunes anàlisis de les publicacions secundàries varen ser predeterminades o foren posthoc.	<u>Autors</u> Basant-se en els resultats que mostren una millora en diferents paràmetres clínics, funcionals, metabòlics i patològics, es considera que el tractament amb agalsidasa pot millorar el pronòstic dels pacients amb malaltia de Fabry. Els autors van considerar la resposta immune sense repercussió clínica <u>Revisors</u> Malgrat que s'usa un qüestionari estandarditzat per a la valoració del dolor tan sols s'usen els ítems relacionats amb la gravetat i la relació del dolor en la qualitat de vida. Es tracta d'escalles categòriques d'1 a 10. Per a la valoració de la intensitat màxima del dolor als pacients se'ls retirava la medicació durant una setmana. Diverses publicacions addicionals mostren altres tipus de variables no descrites en la publicació considerada principal

Abreviatures: BPI: brief pain inventor; GL3: globotriaosilceramida; LOCF: last observation carried forward; SE: error estàndard

RESULTATS

Dolor neuropàtic: hi ha diferències significatives en les puntuacions de gravetat del dolor i la relació de la qualitat de vida amb el dolor que afavoreixen el grup intervenció a les 8, 16 i 23 setmanes de tractament (malgrat també en el moment basal). El dolor de màxima intensitat es va reduir en el grup tractament però no en el grup placebo (dades gràfiques)

Mitjana (SE)	Intervenció (n=14)	Placebo (n=12)		Intervenció (n=14)	Placebo (n=12)
Gravetat			Qualitat de vida		
Basal	3,8 (0,44)*	5.4 (0.45)*	Basal	3,2 (0,55)**	4,8 (0,59)**
Setmana 8	3,1 (0,54)*	5.2 (0.67)*	Setmana 8	3,2 (0,61)**	4,1 (0,71)**
Setmana 16	3,3 (0,67)*	5.2 (0.59)*	Setmana 16	2,8 (0,67)**	4,6 (0,75)**
Setmana 23	2,7 (0,54)*	4.7 (0.65)*	Setmana 23	2,1 (0,56)**	4,2 (0,74)**

*P=0,02 per a mesures repetides de l'anàlisi de la variància

**P=0,05 per a mesures repetides de l'anàlisi de la variància

Biòpsia renal (intervenció: 12; placebo: 9): els pacients tractats amb agalsidasa alfa presenten un increment de mostres de biòpsia amb glomèruls normals i una reducció de glomèruls amb eixamplament mesangial. Contràriament hi ha un increment de biòpsies amb esclerosi segmentària en el grup de tractament i una reducció en el grup placebo.

Funció renal: l'aclariment de creatinina es manté constant en el grup de tractament i presenta un deteriorament en el grup placebo. L'aclariment d'inulina es deteriora en el dos grups i de forma significativa en el grup placebo.

Concentració de GL3: els pacients tractats amb agalsidasa van presentar una reducció del 50% en el nivells plasmàtics de GL3 en front d'una reducció inferior al 10% en el grup placebo (P=0,005). La reducció de la concentració de GL3 en orina fou també superior en els pacients tractats amb agalsidasa alfa en comparació al grup placebo (30% enfront del 15%, p=0,05). La reducció de la concentració de GL3 en ronyó fou també superior en els pacients tractats amb agalsidasa alfa en comparació del grup placebo (21% enfront del 4%) tot i que les diferències no foren significatives.

Conducció cardíaca (complex QRS): l'amplitud del complex QRS es va reduir lleugerament en els pacients tractats amb agalsidasa (2,4 ms) i es va incrementar en el grup placebo (3,6 ms) (P=0,047).

Pes: el pes corporal es va incrementar en els pacients tractats amb agalsidasa (1,5 Kg) i es va reduir en el grup placebo (1,4 Kg) (P=0,02).

Nivells d'anticossos (anti a-Gal A): 3 dels 14 pacients que van rebre agalsidasa van presentar títols baixos d'IgG (1:10), cap va presentar títols d' IgM, IGA o IgE.

Seguretat: 8 dels 14 pacients que van rebre agalsidasa van presentar reaccions moderades i de curta durada a la infusió que es van poder controlar amb tractament amb antihistamínics, cortisona o reduint la velocitat d'infusió.

Resultats estudis d'extensió 36 mesos¹⁶

Les puntuacions del dolor als 24 mesos de la fase d'extensió en els 10 pacients que van passar de placebo a agalsidasa alfa en la fase d'extensió van disminuir significativament. Dos pacients més van abandonar el tractament específic pel dolor.

PUBLICACIONS SECUNDÀRIES SOBRE ALTRES VARIABLES DE RESULTAT

Avaluació del flux cerebral¹⁷

Els pacients amb malaltia de Fabry (n=26) presenten un increment del flux cerebral regional en comparació de voluntaris sans (n=10), tot i que el flux cerebral global és similar. Els pacients tractats amb agalsidasa (n=14) van presentar una reducció del flux cerebral global i regional en comparació del grup placebo (n=12).

Avaluació de la velocitat de flux cerebral¹⁸

Els pacients amb malaltia de Fabry presenten un increment de la velocitat màxima, velocitat mitjana, índex de pulsativitat i índex de resistència en l'avaluació del flux cerebral amb ecografia Doppler transcranial en comparació de voluntaris sans. Als 6 mesos de tractament no es van detectar diferències en cap dels paràmetres ecogràfics entre el pacients tractats amb agalsidasa i el grup placebo. La publicació mostra, també, els resultats de l'avaluació als 18 mesos (després d'un any d'estudi d'extensió obert en què tots els participants van rebre agalsidasa). Els pacients inicialment assignats al grup de tractament actiu van mostrar una reducció significativa de la velocitat màxima, velocitat mitjana i velocitat telediastòlica en comparació dels assignats al grup placebo. Tot i que el grup de pacients amb malaltia de Fabry inclosos en l'assaig d'agalsidasa enfront de placebo foren 26, la publicació no clarifica el nombre de voluntaris sans o de malalts dels quals finalment s'obté les mesures.

Avaluació de la resposta cerebrovascular¹⁹

S'avalua la resposta del flux cerebral a l'estimulació visual i a la vasodilatació cerebral induïda per acetazolamida. En comparació de voluntaris sans, les persones amb malaltia de Fabry mostren un major flux cerebral a l'àrea visual en condicions de repòs o en resposta a una estimulació visual. El flux cerebral global és similar en voluntaris sans i persones amb malaltia de Fabry en condicions de repòs o en resposta a una vasodilatació cerebral induïda per acetazolamida. El tractament amb agalsidasa no va modificar la resposta del flux cerebral regional després d'una estimulació visual en comparació de placebo. En canvi, el tractament amb agalsidasa va reduir el flux cerebral global en repòs i després de la vasodilatació cerebral induïda per acetazolamida en comparació de placebo. Des 26 pacients inicials, un pacient en el grup placebo no va finalitzar l'estudi per raons personals i tres participants més (1 en el grup tractament i un en el grup placebo) no van acceptar participar en l'estimulació amb acetazolamida.

Diaforesis¹⁶

Als 3 anys de seguiment, els pacients amb infusió d'agalsidasa alfa incrementa el suor aguda en resposta a acetilcolina iontophoresed. La resposta va tornar a valors d'abans de la infusió al cap de 7 dies.

Avaluació de la enervació intraepidèrmica²⁰

Als 6 mesos de tractament no es van detectar diferències en la densitat de fibres nervioses intraepidèrmiques entre els pacients tractats amb agalsidasa (n=14) i el grup placebo (n=11). La publicació mostra, també, els resultats de l'avaluació als 18 mesos (després d'un any d'estudi d'extensió obert en què tots els participants van rebre agalsidasa); hi ha una reducció de la densitat de fibres nervioses intraepidèrmiques en tots els pacients, probablement causada per la neuropatia urèmica.

[Hughes 2008] – Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa¹⁴

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>Autor i any Hughes 2008</p> <p>País Regne Unit.</p> <p>Objectiu Avaluar l'eficàcia de l'agalsidase alfa en les manifestacions cardíaques en pacients amb malaltia de Fabry</p> <p>Finançament Transkaryotic Therapies (TKT) Inc, Cambridge, MA, USA</p> <p>Disseny Assaig clínic aleatoritzat, - cegament doble, controlat amb placebo</p> <p>Qualitat global + (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p>Intervenció Grup intervenció Infusió intravenosa d'agalsidase alfa (Replagal ®) cada 2 setmanes (0,2 mg/kg). Duració de la infusió durant 40 minuts</p> <p>Grup control Placebo d'identica aparença</p> <p>Duració / nombre de dosis 6 mesos (12 dosis)</p> <p>Fase oberta de seguiment (2 anys) Infusió intravenosa d'agalsidase alfa (Replagal ®) cada 2 setmanes (0,2 mg/kg). Duració de la infusió durant 40 minuts.</p>	<p>Criteris d'inclusió Homes >18 anys amb malaltia de Fabry (homozigòtics) confirmada bioquímicament (test a-Gal A) i augment de la massa del ventricle esquerre segons ecografia bidimensional</p> <p>Criteris d'exclusió Malgrat que no estan explicitats es van excloure pacients amb un marcapàs permanent o contraindicació per a la realització d'una biòpsia cardíaca</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats 15 (7 intervenció; 8 placebo)</p> <p>Nre. pacients analitzats Per la variable principal - Intervenció: 6 pacients - Control: 8 pacients</p> <p>Fase oberta (2 anys) 10 pacients</p> <p>Edat-anys: mitjana (SE) - Intervenció 37,1 (3,8) - Control 37,3 (2,9)</p> <p>Pes-Kg: mitjana (SE) - Intervenció 72,5 (4,0) - Control 69,6 (6,1)</p> <p>Ètnia - Intervenció: 7 caucàsica - Control: 7 caucàsica; 1 asiàtica</p>	<p>Principal - Nivells miocàrdics de GL3 (globotriaosilceramida)</p> <p>Secundàries - Massa ventricular esquerra - Funció ventricular esquerra - Conducció cardíaca (complex QRS) - Nivells plasmàtics i urinaris de GL3 - Seguretat</p>	<p>Autors El tractament amb agalsidase es eficaç per al tractament de la miocardiopatia en els pacients amb malaltia de Fabry.</p> <p>Revisors Les diferents publicacions del mateix assaig clínic mostren resultats heterogenis sobre unes variables subrogades de difícil interpretació clínica. Diverses publicacions addicionals mostren altres tipus de variables no descrites en la publicació considerada principal.</p>
QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA				
<p>Mètode d'aleatorització No especificat</p> <p>Encobriment de la seqüència d'aleatorització No especificat</p> <p>Cegament Estudi amb cegament doble</p> <p>Seguiment Tots els pacients van finalitzar els 6 mesos de l'estudi. Deu pacients van continuar el tractament actiu durant una fase oberta de dos anys</p> <p>Comentaris Les característiques demogràfiques i clíniques entre els dos grups a l'inici de l'estudi foren similars. La massa ventricular esquerra en el moment de la inclusió en el grup placebo fou un 11% superior (28 g) a la del grup intervenció, tot i que les diferències no foren estadísticament significatives no es pot excloure una rellevància clínica. No queda clar si algunes anàlisis de les publicacions secundàries varen ser predeterminades o foren posthoc</p>				

Abreviatures: dB: decibels; g: grams; GL3: globotriaosilceramida; IgA: immunoglobulina de tipus A; IgE: immunoglobulina de tipus E; IgG: immunoglobulina de tipus G; IgM: immunoglobulina de tipus M; Kg: kilograms; µg: micrograms; mm: mil·límetres; ms: milisegons; nmol: nanomols; n.e: no especificat; NS: no significatiu; SE: error estàndard; SIG: significatiu.

RESULTATS

Els principals resultats de l'estudi es presenten en la següent taula:

Variable	Agalsidasa	Placebo	Significació
GL3 miocàrdica (als 6 mesos) (nmol/ μ g proteïna); mitjana (SE)	0,58 (0,18) (n=6)	0,63 (0,13) (n=8)	n.e
GL3 miocàrdica (canvis respecte inici) (nmol/ μ g proteïna); mitjana (SE)	-0,13 (0,16) (n=6)	0,05 (0,08) (n=8)	NS
Massa ventricular esquerra per ecografia (canvis respecte inici) (g); mitjana (SE)	-20,4 (27,2) (n=7)	21,5 (20,4) (n=8)	NS
Massa ventricular esquerra per RMN (canvis respecte inici) (g); mitjana	-11,5 (n.e) (n=7)	21,8 (n.e) (n=7)	SIG
Gruix paret ventricle esquerre (als 6 mesos) (mm); mitjana (SE)	12,6 (0,89) (n=7)	13,4 (1,14) (n=8)	n.e
Diàmetre intern del ventricle esquerre (als 6 mesos) (mm); mitjana (SE)	48,4 (2,55) (n=7)	52,1 (3,21) (n=8)	n.e
Fracció ejecció del ventricle esquerre (als 6 mesos) (%); mitjana (SE)	81,0 (2,74) (n=7)	79,12 (1,92) (n=8)	n.e
GL3 plasmàtica (canvis respecte inici) (nmol/ml); mitjana (SE)	-6,22 (1,05) (n=7)	-0,55 (0,35) (n=8)	SIG
GL3 urinària (canvis respecte inici) (nmol/24h); mitjana (SE)	1052 (457) (n=7)	25 (n.e) (n=8)	SIG

El filtrat glomerular va mostrar un augment significatiu en el grup de tractament mentre que en el grup placebo no va experimentar canvis. En canvi, el pes corporal no va canviar en el grup tractament i va experimentar un lleuger però significatiu augment en el grup placebo. L'amplitud del complex QRS es va reduir en els pacients tractats amb agalsidasa (12,9 ms) i es va incrementar lleugerament en el grup placebo (4 ms), tot i que les diferències no foren significatives.

Durant els dos anys de fase oberta, els 10 pacients en tractament actiu, la massa ventricular esquerra mesurada per RMN no va canviar significativament; en canvi, el gruix de la paret del ventricle esquerre es va reduir significativament respecte als valors basals.

Seguretat: 3 dels 7 pacients que van rebre agalsidasa van presentar títols d'IgG; cap no va presentar títols d'IgM, IGA o IgE. En general, el tractament amb agalsidasa fou ben tolerat i no es van presentar esdeveniments adversos greus durant els 6 mesos de tractament (en 7 pacients) o durant els dos anys de tractament (en 10 pacients). Un pacient va presentar una reacció durant la infusió d' agalsidasa durant els dos anys de tractament que es van poder controlar amb tractament amb antihistamínics i cortisona

PUBLICACIONS SECUNDÀRIES SOBRE ALTRES VARIABLES DE RESULTAT

Avaluació de la pèrdua d'audició^{21,22}

Durant els primers sis mesos de tractament els dos grups van experimentar una pèrdua d'audició neurosensorial, que fou més marcada en els pacients que van rebre tractament (mediana 5 dB) que en el grup placebo (3,3 dB), tot i que les diferències entre els dos grups no van ser estadísticament significatives. La pèrdua d'audició es relaciona de forma significativa amb el filtrat glomerular i l'edat dels pacients. Els resultats de la fase oberta (sobre 10 pacients) mostren que per a un seguiment de 2 anys, la pèrdua de capacitat auditiva és reversible.

Avaluació de la pèrdua d'audició²²

No es considera aquesta publicació de resultats per mesclar els resultats de pacients que van rebre el tractament de forma aleatoritzada i cegada amb altres que van rebre el tractament de forma oberta

ANNEX 5. TAULES D'EVIDÈNCIA AGALSIDASA BETA

[Eng2001] – Safety and efficacy of recombinant human alfa-galactosidase A in Fabry's disease²³

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÉS	COMENTARIS
<p>Autor i any Eng 2001</p> <p>País Internacional</p> <p>Objectiu Avaluació de la seguretat i eficàcia de la teràpia amb α-galactosidasa A de reemplaçament enzimàtic per a la malaltia de Fabry</p> <p>Finançament National Institutes of Health; Genzyme Corporation</p> <p>Disseny Assaig multicèntric, aleatoritzat, amb doble cegament i controlat amb placebo amb posteriors assaigs oberts d'extensió</p> <p>Qualitat global ++</p>	<p>Intervenció <u>Grup intervenció</u> a-Gal A (agalsidasa beta; Fabrazyme, Genzyme, Cambridge, Massachusetts) 1 mg/kg via intravenosa (0,25 mg/min) cada dues setmanes durant 20 setmanes (total 11 infusions)</p> <p><u>Grup control</u> Placebo (manitol tampó fosfat) cada dues setmanes durant 20 setmanes (total 11 infusions). Abans de cada infusió els pacients són tractats amb 1000 mg paracetamol i 25-50 mg hidroxizina. Administració ibuprofè, prednisona o ambdós per reaccions relacionades amb infusió</p> <p>Estudi d'extensió Després assaig doble cegament, tots els pacients reben a-Gal A (1 mg/kg cada dues setmanes, augment velocitat d'infusió segons la tolerabilitat per reduir la durada)</p> <p>Seguiment Durada assaig aleatoritzat, amb doble cegament i controlat amb placebo: 20 setmanes</p>	<p>Críteris d'inclusió Diagnòstic enzimàtic confirmat de malaltia de Fabry Activitat a-Gal A <1,5 nmol/h/ml en plasma o <4 nmol/h/mg en leucòcits ≥ 16 anys</p> <p>Críteris d'exclusió Creatinina sèrica >2,2 mg/dl (194,5 μmol/l) Diàlisi o trasplantament renal</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats No es descriu en l'article</p> <p>Nre. pacients inclusió n=58 a-Gal A n=29 Placebo n=29</p> <p>Edat [Mediana (rang)] a-Gal A 32 (16-48) anys Placebo 28,4 (17-61) anys</p>	<p>Principal Dipòsits de GL3 a l'endoteli capil·lar dels ronyons segons microscòpia de llum</p> <p>Secundàries Dipòsits de GL3 a l'endoteli capil·lar de ronyó, pell i cor segons microscòpia de llum (variable combinada) Concentracions de GL3 al sediment d'orina i mostres de ronyó segons ELISA (variable combinada) Dolor (qüestionari curt de dolor de McGill)</p> <p>Terciàries Qualitat de vida (SF-36), taxa de filtració glomerular, alteracions neuropàtiques i funció autònoma</p>	<p>Autors La teràpia de reemplaçament amb a-Gal A aclareix els dipòsits de GL3 de l'endoteli microvascular de ronyó, cor i pell en pacients amb malaltia de Fabry, e inverteix la patogènia de les principals manifestacions clíniques d'aquesta malaltia</p>
QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA				
<p>Generació seqüència aleatorització No es descriu en l'article</p> <p>Ocultació de l'assignació No es descriu en l'article</p> <p>Cegament participants, personal i avaluadors del resultat Descripció del cegament dels avaluadors "Cap dels nou patòlegs no estaven al corrent de les assignacions de tractament dels pacients ni de les hores d'obtenció de mostres"</p> <p>Dades incompletes als resultats No es descriu en l'article</p>				

Aclariment capil·lar endotelial renal de GL3

20/29 (69%) pacients grup a-Gal A no presenten dipòsits endotelials microvasculars de GL3 en biòpsia renal després de 20 setmanes, en comparació de 0/29 pacients grup placebo (p <0,001)

Objectius secundaris

Canvi mig en puntuació dipòsits endotelials microvasculars GL3

	a-Gal A		Placebo	
	N	Mitjana (DE)	N	Mitjana (DE)
Ronyó	29	0,4 (0,7)	29	2,1 (0,8)
Cor	29	0,3 (0,5)	29	1,2 (0,6)
Pell	29	0,0 (0,0)	29	2,2 (0,7)
Compost	29	0,7 (0,8)	29	5,5 (1,6)

- Concentració mitjana urinària GL3 disminueix 34,1% grup a-Gal A enfront de 6,2% grup placebo
- Concentració plasmàtica GL3 no detectable (<1,2ng/mL) a la setmana 20 en 20 pacients sense dipòsits endotelials microvasculars a la biòpsia renal
- Puntuació dolor McGill disminueix significativament en ambdós grups de tractament, sense diferències significatives entre grups
- Diferències en aclariment plasmàtic GL3 entre grups (p<0,001)
- Sense canvis taxa filtrat glomerular nivells basals enfront de 20 setmanes (p=0,19)

Seguretat

Reaccions a la infusió lleu a moderada (calfreds i febre) més freqüents en el grup d' a-Gal A que en el grup placebo (p=0,004)

Resultats estudi extensió 6 mesos²³

- 98%(42/43 biòpsies) presenten aclariment dels dipòsits endotelials microvasculars renals de GL3 (100% grup placebo, 95% grup a-Gal A)
- 34/58 pacients (59%) presenten reacció transitòria mitjana - moderada associada a infusió
- 51/58 pacients (88%) presenten seroconversió

Resultats estudi extensió 6 mesos²⁵

Resultat biòpsia renal GL3

	a-Gal A		Placebo	
	N	% puntuació 11 mesos	N	% puntuació 11 mesos
Cèl·lules endotelials capil·lar peritubular	25	92	24	100
Cèl·lules endotelials capil·lar glomerular	17	100	2	100
Cèl·lules mesangials	17	100	21	90
Cèl·lules intersticials	24	100	24	78
Cèl·lules endotelials artèries/arterioles	22	96	22	87
Cèl·lules musculars llises vasos	21	0	2	0

	a-Gal A		Placebo	
	N	% reducció 11 mesos	N	% reducció 11 mesos
Epiteli tubular	24	50	24	78
Podòcits	17	18	22	23

- Sense evidència de la malaltia per complexos immunes per immunofluorescència tot i anticossos circulants IgG anti-αGal A

Resultats estudi extensió 24 mesos²⁷; resum de comunicació

Resultats funció renal

- La mitjana GFR i creatinina sèrica es manté estable durant 24-30 mesos de tractament
- La mediana excreció urinària de proteïnes es manté estable durant 24 mesos de tractament

Resultats estudi extensió 30 mesos²⁶**Resultat biòpsia pell GL3**

	a-Gal A		Placebo	
	N	% puntuació 6 mesos	N	% puntuació 36 mesos
Cèl·lules endotelials capil·lar peritubular	25	92	24	100
Cèl·lules endotelials capil·lar glomerular	17	100	21	100
Cèl·lules mesangials	17	100	21	90
Cèl·lules intersticials	24	100	24	78
Cèl·lules endotelials artèries/arterioles	22	96	22	87

Resultats estudi extensió 30 mesos²⁸**Eficàcia de la teràpia a llarg termini**

- Manteniment continuat GL3 plasmàtica nivells normals durant 30-36 mesos de tractament
- Aclariment GL3 sostingut en capil·lars endotelials en 98% (39/40) pacients amb biòpsia pell després de 30-36 mesos de tractament
- Nivell creatinina sèrica mitjana i taxa estimada de filtració glomerular es manté estable després de 30-36 mesos de tractament
- Lleu millora SF-36 en ambdós grups de tractament, però canvis no estadísticament significatius. Puntuacions de dolor de McGill es mantenen baixes durant estudi

Seguretat de la teràpia a llarg termini

- Efectes adversos més freqüents durant infusió: calfreds, sensació de canvi temperatura, febre, nàusees, mal de cap i congestió nasal
- Reaccions associades amb infusió disminueixen amb el temps
- 89,7% (52/58) pacients seroconverteixen: 7/51 tolerants, 2/51 baixa resposta, 10/51 estancat, 2/51 títols més alts última visita i 30/51 tendència descendent

Resultats estudi extensió 54 mesos²⁹**Resultat biòpsia renal GL3**

	a-Gal A		Placebo	
	N	% puntuació 36 mesos	N	% puntuació 36 mesos
Cèl·lules endotelials superficials	25	92	24	100
Cèl·lules endotelials profundes	17	100	21	100
Cèl·lules musculars llises	17	100	21	90
Perineuri	24	100	24	78

- Aclariment GL3 mitjana nivells plasmàtics GL3 normals (dades no publicades)

Progressió de la malaltia renal

- Mitjana creatinina sèrica, GFR estimada i mediana proteïnúria estables (n=41); 6 pacients progressió malaltia renal, la majoria (4/6) majors de 40 anys, amb proteïnúria significativa a l'inici de l'estudi i amb glomèruls escleròtics pretractament

Qualitat de vida i dolor

- Puntuació dolor McGill pretractament 1,56 enfront de 0,93 54 mesos (p=0,016); millora puntuació mitjana escala anàloga visual 54 mesos (p=0,007)
- Millora àrees SF-36 de funcionament físic, rol emocional, dolor corporal, component físic estandarditzat

Seguretat

- Els esdeveniments adversos són generalment lleus i no relacionats amb el tractament
- Els esdeveniments adversos més comuns relacionats amb el tractament són reaccions associades amb la infusió (disminució amb el temps)

Anticossos IgG

- Seroconversió en 52/58 pacients

Abreviatures: a-Gal A: α -galactosidasa A; GFR: taxa de filtració glomerular; GL3: globotriaosilceramida

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÉS	COMENTARIS															
<p>Autor i any Bierer 2006</p> <p>País Estats Units</p> <p>Objectiu Avaluar les característiques basals d'esforç cardiopulmonar en proves invasives i no invasives i estudiar l'impacte del TSE en l'exercici</p> <p>Finançament Genzyme Corp.</p> <p>Disseny Assaig clínic aleatoritzat amb doble cegament</p> <p>Qualitat -</p>	<p>Grup intervenció α-galactosidasa A recombinant (Fabrazyme, Genzyme Corporation)</p> <p>1 mg/kg cada 2 setmanes</p> <p>Grup control Placebo (solució salina)</p> <p>Seguiment 18 mesos</p>	<p>Criteris d'inclusió No es descriu en l'article</p> <p>Criteris d'exclusió No es descriu en l'article</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats n=6 (tractament n=4, placebo n=2)</p> <p>Nre. pacients inclusió n=15</p> <p>Edat [Mitjana] Grup aleatoritzat Homes: 35 anys Dones: 42 anys</p>	<p>FEV1</p> <p>FVC</p> <p>FEF25-75</p> <p>Ventilació/minut</p> <p>VO2 màx.</p>	<p>Autors En aquesta cohort petita la tolerància a l'exercici augmenta en pacients amb tractament de substitució enzimàtica. La prova d'exercici cardiopulmonar és una prova útil per mesurar la resposta al tractament en pacients amb malaltia de Fabry</p> <p>Revisors Els sis participants aleatoritzats formen part de l'estudi fase IV d'avaluació del tractament de substitució enzimàtica. Els altres 9 participants completen proves d'esforç inicial, no tenen proves d'exercici de seguiment i no són assignats aleatòriament al tractament o placebo</p>															
			<p>RESULTATS</p> <p>Exercici cardiopulmonar no invasiu</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Fàrmac Fabry (n=4)</th> <th>Placebo Fabry (n=2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Canvi VO2max (L/min); mitjana (DE)</td> <td>2,139 (0,676)</td> <td>1,346 (0,250)</td> </tr> <tr> <td>Canvi mitjà pols O2; mitjana (DE)</td> <td>10,8 (3,4)+1,71</td> <td>8,7(3,4) +0,025</td> </tr> <tr> <td>Volum sistòlic</td> <td>77 (60-69)</td> <td>54 (47-61)</td> </tr> <tr> <td>Freqüència cardíaca de reserva; mitjana (DE)</td> <td>16,8 (20,6)</td> <td>21 (1,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sense canvis significatius en cap variable després del tractament enzimàtic o placebo</p>		Fàrmac Fabry (n=4)	Placebo Fabry (n=2)	Canvi VO2max (L/min); mitjana (DE)	2,139 (0,676)	1,346 (0,250)	Canvi mitjà pols O2; mitjana (DE)	10,8 (3,4)+1,71	8,7(3,4) +0,025	Volum sistòlic	77 (60-69)	54 (47-61)	Freqüència cardíaca de reserva; mitjana (DE)	16,8 (20,6)	21 (1,4)	<p>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</p> <p>Generació seqüència aleatorització No es descriu en l'article el mètode d'aleatorització 2:1</p> <p>Ocultació de l'assignació No es descriu en l'article</p> <p>Cegament participants, personal i avaluadors del resultat No es descriu en l'article el mètode de doble cegament</p> <p>Dades incompletes als resultats No es descriu en l'article</p>
	Fàrmac Fabry (n=4)	Placebo Fabry (n=2)																	
Canvi VO2max (L/min); mitjana (DE)	2,139 (0,676)	1,346 (0,250)																	
Canvi mitjà pols O2; mitjana (DE)	10,8 (3,4)+1,71	8,7(3,4) +0,025																	
Volum sistòlic	77 (60-69)	54 (47-61)																	
Freqüència cardíaca de reserva; mitjana (DE)	16,8 (20,6)	21 (1,4)																	

FEF25-75: flux expiratori forçat en l'interval entre el 25 i el 75% de la corba; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; FVC: capacitat vital forçada; TSE: Tractament de substitució enzimàtica; VO2 màx.: captació màxima d'oxigen mesurat en el pic d'exercici

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÉS	COMENTARIS																																								
<p>Autor i any Banikazemi 2007</p> <p>País 9 països d'Amèrica del Nord i Europa</p> <p>Objectiu Avaluar efecte agalsidasa beta en progressió malaltia mitjançant anàlisi de temps fins l'esdeveniment renal, cerebrovascular, cardíac o mort en pacients amb malaltia avançada de Fabry</p> <p>Finançament National Center for Research Resources of the NIH, National Institutes of Health Merit Award, Genzyme Corporation</p> <p>Disseny Assaig multicèntric, aleatoritzat, amb doble cegament i controlat amb placebo</p> <p>Qualitat global ++</p>	<p>Intervenció <u>Grup intervenció</u> Agalsidasa beta 1mg/kg cada 2 setmanes via endovenosa (inici 0,25 mg/min)</p> <p><u>Grup control</u> Placebo (manitol tampó fosfat) cada 2 setmanes via endovenosa</p> <p>Tots els pacients tractats prèviament amb paracetamol o ibuprofè, alguns pacients amb antihistamínic per reduir al mínim les reaccions associades amb la infusió</p> <p>Comparació Agalsidasa beta enfront de placebo</p> <p>Seguiment Des de la primera infusió fins última visita amb cegament, els pacients reben tractament durant un màxim de 35 mesos. En finalitzar l'assaig, els pacients són convidats a participar en un assaig d'extensió de 18 mesos</p>	<p>Críteris d'inclusió ≥16 anys Evidència clínica de malaltia de Fabry Activitat plasmàtica a-Gal A <1,5 nmol/h/mL o <4 nmol/h/mg en leucòcits Sense història prèvia de teràpia amb reemplaçament enzimàtic</p> <p>Evidència de malaltia renal: 2 mesures creatinina plasmàtica ≥106 µmol/L i <265 µmol/L; creatinina plasmàtica <106 µmol/L i aclariment creatinina <1,33 mL/s</p> <p>Críteris d'exclusió Història de diàlisis o trasplantament renal Història accident isquèmic transitori Ictus isquèmic Angina inestable o infart de miocardi dins dels 3 mesos d'entrar a l'estudi Confusió o altres condicions de comorbiditat clínicament significatives</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats n=82</p> <p>Nre. pacients inclúsio n=82</p> <p>Agalsidasa beta n=51 Placebo n=31</p> <p>Edat [Mitjana (DE)] Agalsidasa beta 46,9 (9,8) anys Placebo 44,3 (9,2) anys</p>	<p>Principal Temps fins al primer esdeveniment clínic (esdeveniment renal, cardíac, cerebrovascular o mort) Renal: augment 33% nivell de creatinina sèrica respecte al valor basal (2 valors consecutius) o malaltia renal en estat terminal que requereix diàlisi o trasplantament Cardíac: infart de miocardi, arítmies simptomàtiques requereixen nous fàrmacs, marcapassos, cardioversió de corrent continu, implantació desfibril·lador, angina inestable, empitjorament insuficiència cardíaca congestiva Cerebrovascular: ictus o accident isquèmic transitori</p> <p>Secundaris Mesures: nivells sèrics creatinina, proteïnúria, quocient d'albumina i creatinina en orina, electrocardiograma, ecocardiograma, examen neurològic, ressonància magnètica cap; Brief Pain Inventory, tolerància exercici, nivell plasmàtic globotriaosilceramida, símptomes de Fabry, exploració física, analítica sanguinària i d'orina, títols d'anticossos IgG agalsidasa beta i biòpsia opcional pell</p> <p>Esdeveniments adversos</p>	<p>Autors La teràpia amb agalsidasa beta alenteix la progressió dels resultats clínics de complicacions renals, cardíaques, cerebrovasculars i mort en comparació amb placebo en pacients amb malaltia avançada de Fabry. La intervenció terapèutica abans del dany orgànic irreversible pot produir un major benefici clínic.</p>																																								
			<p>RESULTATS</p> <p>Número d'esdeveniments</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Agalsidasa alfa</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">p</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>Esdeveniments</th> <th>n</th> <th>Esdeveniments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>51</td> <td>14</td> <td>31</td> <td>13</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>Renal</td> <td>51</td> <td>10</td> <td>31</td> <td>7</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td>Cardíac</td> <td>51</td> <td>3</td> <td>31</td> <td>4</td> <td>0,42</td> </tr> <tr> <td>Cerebrovascular</td> <td>51</td> <td>0</td> <td>31</td> <td>2</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td>Èxitus</td> <td>51</td> <td>1</td> <td>31</td> <td>0</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>En anàlisi per intenció de tractar el temps fins primer esdeveniment clínic ajustat per desequilibri inicial de proteïnúria afavoreix agalsidasa beta (HR 0,47; IC 0,21-1,03; p=0,06) Sense diferències entre grups en el número esdeveniments renals, cardíacs o cerebrovasculars Efecte advers més freqüent reacció mitjana - moderada associada infusió (febre i rigidesa) en 55% pacients agalsidasa beta i 23% placebo. 3 efectes adversos greus relacionats amb tractament (hipotensió severa més test IgE positiu; urticària i congestió; urticària, rigidesa i febre durant infusió). 3 èxitus durant estudi 68% (43/63) desenvolupen anticossos IgG en algun moment de l'estudi</p>		Agalsidasa alfa		Placebo		p	n	Esdeveniments	n	Esdeveniments	Total	51	14	31	13	0,06	Renal	51	10	31	7	0,18	Cardíac	51	3	31	4	0,42	Cerebrovascular	51	0	31	2	0,14	Èxitus	51	1	31	0	NA	<p>QUALITAT DE L'EVIDENCIA</p> <p>Generació seqüència aleatorització Generació codis aleatorització per ordinador; aleatorització 2:1</p> <p>Ocultació de l'assignació Manteniment codis aleatorització a nivell central</p> <p>Cegament participants, personal i avaluadors del resultat Els materials d'estudi van ser empaquetats de forma idèntica, i el personal patrocinador, els investigadors i els pacients estaven cegats en l'assignació del tractament</p> <p>Dades incompletes als resultats 8 pacients retirats al final de l'estudi</p>
	Agalsidasa alfa		Placebo		p																																							
	n	Esdeveniments	n	Esdeveniments																																								
Total	51	14	31	13	0,06																																							
Renal	51	10	31	7	0,18																																							
Cardíac	51	3	31	4	0,42																																							
Cerebrovascular	51	0	31	2	0,14																																							
Èxitus	51	1	31	0	NA																																							

Abreviatures: a-Gal A: α-galactosidasa A; DE: desviació estàndard; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; NA: no aplicable

ANNEX 6. TAULES D'EVIDÈNCIA AGALSIDASA ALFA I BETA

[Vedder 2007] – Comparative trial with agalsidase alfa or beta for the treatment of Fabry disease³¹

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÉS	COMENTARIS																													
<p>Autor i any Vedder 2007</p> <p>País Països Baixos; Noruega</p> <p>Objectiu Comparar eficàcia i tolerabilitat de l'agalsidasa alfa i beta en un estudi prospectiu obert en pacients simptomàtics amb malaltia de Fabry</p> <p>Finançament Dutch Health Care Insurance Board</p> <p>Disseny Estudi aleatoritzat, controlat i obert</p> <p>Qualitat global +</p>	<p>Intervenció <u>Grup A:</u> 0,2 mg/kg agalsidasa alfa cada 2 setmanes <u>Grup B:</u> 0,2 mg/kg agalsidasa beta cada 2 setmanes</p> <p>Seguiment 12 – 24 mesos</p>	<p>Criteris d'inclusió Diagnòstic confirmat malaltia de Fabry (reducció activitat αGal A en leucòcits en homes o anàlisi mutació ADN en dones) ≥ 18 anys Un criteri major o dos criteris menors per inici TSE</p> <p>Criteris d'exclusió Diàlisis Trasplantament renal Embaràs o lactància</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats n=36</p> <p>Nre. pacients inclusió n=34</p> <p>Edat [Mitjana (desviació estàndard)] Agalsidasa alfa 44 (13) anys Agalsidasa beta 47 (14) anys</p>	<p>Principal Disminució massa cardíaca del ventricle esquerre</p> <p>Secundaris Fracàs tractament (progressió de la malaltia cardíaca, renal o cerebral) Canvis en GFR Puntuació de dolor (BPI) GL3 sèrica i urinària Anticossos anti α-Gal A</p>	<p>Autors No s'observa cap diferència en la reducció de la massa ventricular esquerra o altres paràmetres de la malaltia després de 12 i 24 mesos de tractament amb 0,2 mg/kg agalsidasa alfa o beta cada 2 setmanes. El fracàs del tractament es produeix amb freqüència en ambdós grups, i sembla estar relacionat amb l'edat i malaltia greu pretractament</p>																													
			<p>RESULTATS</p> <p>Dades clíniques després de 24 mesos</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Alfa</th> <th colspan="2">Beta</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>Mediana (rang) 24 mesos</th> <th>n</th> <th>Mediana (rang) 24 mesos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Massa ventricle esquerre (g)</td> <td>12</td> <td>294 (196-502)</td> <td>10</td> <td>308 (196-471)</td> </tr> <tr> <td>TFG</td> <td>10</td> <td>100 (14-158)</td> <td>11</td> <td>107 (49-144)</td> </tr> <tr> <td>GL3 plasma (umol/l)</td> <td>10</td> <td>3 (1,89-7,85)</td> <td>11</td> <td>2,23 (0,92-4,3)</td> </tr> <tr> <td>GL3 orina (nmol/24h)</td> <td>9</td> <td>482 (117-3500)</td> <td>10</td> <td>1173 (123-3870)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Després de 12 (n=20) i 24 mesos (n=17) no s'observa disminució significativa de la massa cardíaca en cap grup de tractament (canvi mitjà 12 mesos alfa -11% beta -15% p=0,3) Sense diferències 12 i 24 mesos en filtrat glomerular, dolor o nivells GL3 Desenvolupament d'anticossos només en homes (4/8 al grup alfa i 6/8 al grup beta); 3 pacients reaccions relacionades amb la infusió (calfreds, febre i acroparestèsies) Fracàs tractament 24 mesos en 8 pacients (5 grup alfa i 3 grup beta) sense diferències entre grups (p=0,54) Esdeveniments adversos greus en 1 pacient alfa (claudicació intermitent per estenosi vascular) i 3 pacients beta (pèrdua audició, vertigen greu, polineuropatia sensitivomotora i esofagitis)</p>		Alfa		Beta		n	Mediana (rang) 24 mesos	n	Mediana (rang) 24 mesos	Massa ventricle esquerre (g)	12	294 (196-502)	10	308 (196-471)	TFG	10	100 (14-158)	11	107 (49-144)	GL3 plasma (umol/l)	10	3 (1,89-7,85)	11	2,23 (0,92-4,3)	GL3 orina (nmol/24h)	9	482 (117-3500)	10	1173 (123-3870)	<p>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</p> <p>Generació seqüència aleatorització Aleatorització en 4 blocs; dos grups aleatorització (pacients greus i menys greus) per obtenir distribució equitativa característiques malaltia</p> <p>Ocultació de l'assignació Ocultació mitjançant sobres amb número d'aleatorització</p> <p>Cegament participants, personal i avaluadors del resultat Sense emmascarament fàrmacs: "El cegament dels productes enzimàtics no era factible, ja que la qualitat després d'envasar no es podia garantir". Emmascarament avaluadors: "Els especialistes que van avaluar electrocardiogrames, ecocardiogrames, TFG i ressonàncies magnètiques, emmascarats en l'assignació dels pacients als grups de tractament i no informats de resultats anteriors"</p> <p>Dades incompletes als resultats 2 retirades del grup tractat amb agalsidasa alfa</p>
	Alfa		Beta																														
	n	Mediana (rang) 24 mesos	n	Mediana (rang) 24 mesos																													
Massa ventricle esquerre (g)	12	294 (196-502)	10	308 (196-471)																													
TFG	10	100 (14-158)	11	107 (49-144)																													
GL3 plasma (umol/l)	10	3 (1,89-7,85)	11	2,23 (0,92-4,3)																													
GL3 orina (nmol/24h)	9	482 (117-3500)	10	1173 (123-3870)																													

Abreviatures: α Gal A: α -galactosidasa A; BPI: Brief Pain Inventory; GL3: globotriaosilceramida; TFG: taxa de filtració glomerular; TSE: tractament e substitució enzimàtica

[Canadian Fabry Disease Initiative Study] – Base line characteristics of patients enrolled in the canadian Fabry Disease Initiative³²⁻³⁶

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÉS	COMENTARIS
<p>Autor i any West 2010</p> <p>País Canadà</p> <p>Objectiu Comparar eficàcia i tolerabilitat d'agalsidasa alfa i beta en un estudi prospectiu obert en pacients simptomàtics amb malaltia de Fabry</p> <p>Finançament Canadian Fabry Research Consortium University Health Network, Toronto Capital District Health Authority, Canada</p> <p>Disseny Estudi aleatoritzat, obert</p> <p>Qualitat global +</p>	<p>Intervenció <u>Grup A:</u> 0,2 mg/kg agalsidasa alfa cada 2 setmanes <u>Grup B:</u> 0,2 mg/kg agalsidasa beta cada 2 setmanes</p> <p>Seguiment 36 mesos</p>	<p>Críteris d'inclusió Diagnòstic clínic de malaltia de Fabry Residents a Canadà 5 a 85 anys Sense teràpia de reemplaçament enzimàtica prèvia</p> <p>Críteris d'exclusió No especificats</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats n=37</p> <p>Edat [Mitjana (DE)] 47,9 (11,9) Cap pacient menor de 18 anys</p> <p>Sexe (Homes/dones) 15/22</p>	<p>La publicació no distingeix entre les principals i les secundàries i enumera: Dolor Qualitat de vida Mainz severity score index Filtrat glomerular Proteinúria Esdeveniments cardíacs Funció cardíaca Massa cardíaca del ventricle esquerre Incidència d'ictus / accident isquèmic transitori Hospitalització Mortalitat</p>	<p>AUTORS Els resultats a curt termini no mostren diferències significatives entre ambdues formes d'agalsidasa en variables clíniques</p> <p>REVISORS Es tracta d'un estudi en fase de reclutament de pacients del qual les publicacions disponibles no donen dades numèriques sobre les variables d'eficàcia.</p>
			<p>RESULTATS Vegeu comentaris revisors</p>	<p>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA Generació seqüència aleatorització Aleatorització en blocs estratificada per gènere Ocultació de l'assignació Dubtes sobre l'ocultació de l'assignació (no descrita) Cegament participants, personal i avaluadors del resultat Sense emmascarament fàrmacs Dades incompletes als resultats No avaluable</p>

ABREVIACIONS

Abreviació	Definició
a-Gal A	α -galactosidasa A
AIAQS	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
BPI	Brief Pain Inventory
dB	Decibels
DE	Desviació estàndard
EMA	European Medicines Agency
FEF25-75	Flux expiratori forçat en l'interval entre el 25 i el 75% de la corba
FEV1	Volum expiratori forçat en el primer segon
FVC	Capacitat vital forçada
g	Grams
GL3	Globotriaosilceramida
HR	Hazard ratio
IgA	Immunoglobulina de tipus A
IgE	Immunoglobulina de tipus E
IgG	Immunoglobulina de tipus G
IgM	Immunoglobulina de tipus M
IC	Interval de confiança
Kg	Kilograms
mm	Mil·límetres
ms	Milisegons
μg	Micrograms
NA	No aplicable
n.e	No especificat
nmol	Nanomols
NS	No significatiu
RCEI	Ràtio cost-efectivitat incremental
SE	Error estàndard
SIG	Significatiu
TFG	Taxa de filtració glomerular
TSE	Tractament de substitució enzimàtica
VO2 màx.	Captació màxima d'oxigen mesurat en el pic d'exercici

BIBLIOGRAFIA

1. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2009;46(8):548-52.
2. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010;103(9):641-59.
3. Schaefer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs.* 2009;69(16):2179-205.
4. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
5. Fervenza FC, Torra R, Warnock DG. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics.* 2008;2(4):823-43.
6. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4(7):1167-76.
7. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):338-46.
8. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(2):87-95.
9. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006;8(9):539-48.
10. García De Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de fabry. Fundación GETER [en prensa]. *Med Clin (Barc).* 2011.
11. Replagal. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2003 [citad setembre 2011]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000369/WC500053611.pdf.
12. Supply shortage of Fabrazyme - updated treatment recommendations required for adult male patients . [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad setembre 2011]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500018408.pdf.
13. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743-9.

14. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94(2):153-8.
15. European Medicines Agency (EMA). Replagal [citad agost 2011]. London (UK): EMEA; 2004 . Disponible a:
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000369/WC500053608.pdf.
16. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2003;28(6):703-10.
17. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation*. 2001;104(13):1506-12.
18. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 2002;33(2):525-31.
19. Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. *BMC Neurol*. 2002;2:4.
20. Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJ, Polydefkis M, et al. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2006;34(1):53-6.
21. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(8):787-94.
22. Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot KD, Mehta A. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;92(443):28-30.
23. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16.
24. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):77-86.
25. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int*. 2002;62(6):1933-46.
26. Thurberg BL, Randolph BH, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O'Callaghan M. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol*. 2004;122(4):900-8.

27. Waldek S, Germain DP, Banikazemi M, Guffon N, Lee P, Linthorst G, et al. Stabilization of renal function after enzyme replacement therapy in fabry disease. *Hereditary Renal Diseases*. 2011.
28. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):65-74.
29. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1547-57.
30. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):572-9.
31. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 2007;2(7):e598.
32. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):367-73.
33. Sirrs SM, West ML. The Canadian fabry disease initiative: A randomized controlled trial of agalsidase therapy in fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009;98:1-16.
34. West M, LeMoine K, Bichet D. A randomized controlled trial of enzyme replacement therapy in fabry nephropathy: The Canadian fabry disease initiative at year two. *Clin Ther*. 2010;32(Supple C):S115-6.
35. West M, LeMoine K, Bichet D. A randomized controlled trial of enzyme replacement therapy in fabry disease: The Canadian Fabry disease initiative at year three. *Mol Genet Metab*. 2010;99:S8-S41.
36. West M, Flowerdew G, LeMoine K, Bichet D, Casey R, Clarke J, et al. The Canadian fabry disease initiative: a randomized controlled trial of agalsidase therapy in fabry nephropathy. *Int J Clinical Pharmacol Ther*. 2010;48(1):S51.
37. Fischbacher C. Enzyme replacement therapy for fabry's disease. London (United Kingdom): Wessex Institute for Health Research and Development. University of Southampton; 2003.
38. European Medicines Agency (EMA). Fabrazyme. This module reflects the initial scientific discussion for the approval of Fabrazyme [citad agost 2011]. London (UK): EMEA; 2004 . Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000370/WC500020543.pdf.
39. Connock M, Juarez-García A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess*. 2006;10(20):iii-113.

40. Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases-The limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):201-8.
41. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006;118(3):924-32.
42. Ramaswami U, Parini R, Kampmann C, Beck M. Safety of agalsidase alfa in fabry disease patients under 7 years old. *Acta Paediatrica*. 2010.
43. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*. 2008;152(4):563-70.
44. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol*. 2009;29(5):353-61.
45. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr*. 2010;156(5):832-7.
46. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med*. 2009;11(6):441-9.
47. Mignani R, Panichi V, Giudicissi A, Taccola D, Boscaro F, Feletti C, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: a pilot study. *Kidney Int*. 2004;65(4):1381-5.
48. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int*. 2004;66(3):1279-82.
49. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease --a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med*. 2010;12(11):668-79.
50. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1132-9.
51. Weidemann F, Linhart A, Monserrat L, Strotmann J. Cardiac challenges in patients with Fabry disease. *Int J Cardiol*. 2010;141(1):3-10.
52. Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther*. 2009;31(9):1966-76.
53. El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD006663.

54. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1986-96.
55. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schonfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2010;12(11):703-12.
56. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-46.
57. Breunig F, Weidemann F, Beer M, Eggert A, Krane V, Spindler M, et al. Fabry disease: diagnosis and treatment. *Kidney Int Suppl*. 2003;(84):S181-S185.
58. Brenner BM, Grunfeld JP. Renoprotection by enzyme replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(2):231-41.
59. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539-48.
60. Keating GM, Simpson D. Agalsidase Beta: a review of its use in the management of Fabry disease. *Drugs*. 2007;67(3):435-55.
61. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int*. 2004;66(4):1589-95.
62. Guest JF, Concolino D, Di VR, Feliciani C, Parini R, Zampetti A. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Italy. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(7):710-8.
63. Guest JF, Jenssen T, Houge G, Aaseboe W, Tondel C, Svarstad E. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(12):1104-12.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu