


Tractament de substitució enzimàtica per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I

CT15/2011
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 centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, 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 influenciar 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.

Els Dr. García Bragado i el Dr. Gascón 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). Tractament de substitució enzimàtica per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

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, juliol 2011, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 31479-2011

© 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.

Tractament de substitució enzimàtica per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I

Autoria i col·laboracions

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

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

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

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer

Cari Almazán

Experts clínics

Dr. Ferran García Bragado


Servei de Medicina interna, Hospital Dr. Josep Trueta de Girona

Dr. Jordi Gascón

Servei de Neurologia, Hospital de Bellvitge

*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

Resum.....	5
Resumen.....	7
English abstract.....	9
Introducció.....	11
Objectius	16
Metodologia.....	16
Resultats	17
Avaluació comparada	29
Annex 1. La tecnologia	32
Annex 2. Metodologia.....	42
Annex 3. Efectivitat.....	45
Annex 4. Taules d'evidència.....	48
Abreviacions.....	51
Bibliografia	52

RESUM

Antecedents

La malaltia de Gaucher (MG) és una malaltia lisosòmica rara d'herència autosòmica recessiva. Està causada per mutacions del gen beta-glucosidasa àcida (GBA) que donen lloc a l'acumulació de glucocerebròsid als lisosomes dels macròfags causant, entre d'altres, hepatosplenomegàlia, anèmia, trombocitopènia i lesions òssies. Es defineixen tres tipus d'MG segons la presència o absència i gravetat de l'afectació neurològica, el tipus I és la forma més freqüent (90%) i no sol presentar afectació neurològica. A Catalunya hi ha 51 pacients amb MG.

La imiglucerasa (Cerezyme®) és un anàleg, produït per tecnologia de l'àcid desoxiribonucleic (DNA) recombinant, de l'enzim humà GBA i va obtenir l'autorització de comercialització de l'Agència Europea del Medicament (EMA) com a tractament de substitució enzimàtica (TSE) a llarg termini en pacients amb MG tipus I l'any 1997. La indicació es va estendre a pacients amb MG tipus III sense manifestacions neurològiques l'any 2002.

La velaglucerasa (Vpriv®) és una glicoproteïna amb idèntica seqüència d'aminoàcids que l'enzim humà GBA. Fou aprovada al 2010 per al tractament a llarg termini en pacients amb MG tipus I.

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de la imiglucerasa i la velaglucerasa alfa comparades amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients adults amb diagnòstic confirmat d'MG tipus I.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins al setembre de 2010 per a la velaglucerasa i fins al gener de 2011 per a la imiglucerasa. 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 de la imiglucerasa i la velaglucerasa provenen de dos assajos clínics aleatoritzats de fase III, doble cegament i multicèntrics de no inferioritat. L'estudi pivotal de la imiglucerasa (n=30) es considera de baixa qualitat, tot i que cal considerar la possibilitat de biaix en la descripció dels resultats (*outcome reporting bias*) ja que les dades foren publicades l'any 1995. L'estudi de la velaglucerasa (n=35) és un estudi amb risc moderat de biaix.

Els resultats disponibles confirmen que l'eficàcia als nou mesos de la imiglucerasa i la velaglucerasa és comparable a la dels respectius comparadors i que augmenten de manera similar la concentració d'hemoglobina en sang i el recompte plaquetari, i disminueixen el

volum hepàtic i esplènic. Els resultats dels estudis de suport estan en concordança amb els estudis pivotals. Les dades de qualitat de vida i malaltia òssia obtingudes en estudis de suport de la imiglucerasa i velaglucerasa indiquen una millora en ambdues variables, tot i que van ser variables secundàries i amb una mostra limitada.

Segons els investigadors, els perfils de seguretat de la imiglucerasa i la velaglucerasa són similars als dels seus comparadors. Excepte per la prolongació del temps de tromboplastina parcial activada observada, no s'han identificat efectes adversos inesperats durant els assaigs clínics amb velaglucerasa. Tampoc s'ha descrit cap efecte advers inesperat durant els assaigs clínics amb imiglucerasa. Durant els estudis pivotals no es va observar cap pèrdua per anys de vida guanyats ajustats per qualitat (AVAQ) esdeveniments adversos ni es va registrar cap mort.

A tots dos estudis pivotals sembla que tant la imiglucerasa com la velaglucerasa van presentar menys anticossos IgG contra glucocerebrosidasa que el seu comparador.

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de la velaglucerasa en pacients amb MG tipus I. S'ha identificat una revisió sistemàtica sobre el cost-efectivitat del TSE (imiglucerasa/algucerasa) per a l'MG en què es va estimar un AVAQ de £391.000, variable segons la gravetat de la malaltia.

Conclusions

Els resultats disponibles confirmen l'eficàcia i seguretat de la imiglucerasa i la velaglucerasa com a TSE per a pacients amb MG tipus I. Tot i així, no queda clara la significació clínica de la variable principal utilitzada: l'augment d'hemoglobina. Tanmateix, altres variables com la qualitat de vida o la malaltia òssia haurien estat més apropiades com a variable principal dels estudis.

RESUMEN

Título

Tratamiento de sustitución enzimática para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I.

Antecedentes

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad lisosomal rara de herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones del gen beta-glucosidasa ácida (GBA) que dan lugar a la acumulación de glucocerebrósido en los lisosomas de los macrófagos causando, entre otras, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas. Se definen tres tipos de EG según la presencia o ausencia y gravedad de la afectación neurológica, el tipo I es la forma más frecuente (90%) y no suele presentar afectación neurológica. En Cataluña hay 51 pacientes con EG.

La imiglucerasa (Cerezyme®) es un análogo, producido por tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, de la enzima humana GBA y obtuvo la autorización de comercialización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como tratamiento de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes con EG tipo I en el año 1997. La indicación se extendió a pacientes con EG tipo III sin manifestaciones neurológicas en el año 2002.

La velaglucerasa (Vpriv®) es una glicoproteína con idéntica secuencia de aminoácidos que la enzima humana GBA. Fue aprobada en 2010 para el tratamiento a largo plazo en pacientes con EG tipo I.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia de la imiglucerasa y la velaglucerasa alfa comparadas con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de EG tipo I.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010 para la velaglucerasa y hasta enero de 2011 para la imiglucerasa. 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 de la imiglucerasa y la velaglucerasa provienen de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, doble ciego y multicéntricos de no inferioridad. El estudio pivotal de la imiglucerasa (n=30) se considera de baja calidad, aunque hay que considerar la posibilidad de sesgo en la descripción de los resultados (*outcome reporting bias*) ya que los datos fueron publicados en 1995. El estudio de la velaglucerasa (n=35) es un estudio con riesgo moderado de sesgo.

Los resultados disponibles confirman que la eficacia a los nueve meses de la imiglucerasa y la velaglucerasa es comparable a la de los respectivos comparadores y que aumentan de forma similar la concentración de hemoglobina en sangre y el recuento plaquetario, y disminuyen el volumen hepático y esplénico. Los resultados de los estudios de apoyo están en concordancia con los estudios pivotaes. Los datos de calidad de vida y enfermedad ósea obtenidos en estudios de apoyo de la imiglucerasa y velaglucerasa indican una mejora en ambas variables, aunque fueron variables secundarias y con una muestra limitada.

Según los investigadores, los perfiles de seguridad de la imiglucerasa y la velaglucerasa son similares a los de sus comparadores. Excepto por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada observada, no se han identificado efectos adversos inesperados en los ensayos clínicos con velaglucerasa. Tampoco se ha descrito ningún efecto adverso inesperado durante los ensayos clínicos con imiglucerasa. Durante los estudios pivotaes no se observó ninguna pérdida por años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) acontecimientos adversos ni se registró ninguna muerte.

En ambos estudios pivotaes parece que tanto la imiglucerasa como la velaglucerasa presentaron menos anticuerpos IgG contra glucocerebrosidasa que su comparador.

No se dispone de datos de coste-efectividad de la administración de la velaglucerasa en pacientes con EG tipo I. Se ha identificado una revisión sistemática sobre el coste-efectividad del TSE (imiglucerasa/algucerasa) para la EG en que se estimó un AVAC de £ 391.000, variable según la gravedad de la enfermedad.

Conclusiones

Los resultados disponibles confirman la eficacia y seguridad de la imiglucerasa y la velaglucerasa como TSE en pacientes con EG tipo I. Aun así, no queda clara la significación clínica de la variable principal utilizada: aumento de hemoglobina. Asimismo, otras variables como la calidad de vida o la enfermedad ósea habrían sido más apropiadas como variable principal de los estudios.

ENGLISH ABSTRACT

Title

Enzymatic replacement treatment for type I Gaucher's disease patients.

Background

Gaucher's disease (GD) is a rare lysosomal disease that is autosomal recessively inherited. It is caused by mutations of the acid beta-glucosidase (ABG) gene, which give rise to the deposition of glucocerebroside in the lysosomes of the macrophages, causing hepatosplenomegaly, anaemia, thrombocytopenia and bone injuries, among others. Three types of GD have been defined, depending on the presence or absence of the neurological affection, and its seriousness. Type I is the most frequent form (90%) and it does not usually have any neurological affection. In Catalonia there are 51 patients with GD.

Imiglucerase (Cerezyme®) is an analogue of the human enzyme ABG and produced by deoxyribonucleic acid (DNA) technology acid. It obtained marketing authorisation from the European Medicines Agency (EMA) as long-term enzymatic replacement treatment (ERT) in type I GD patients in 1997. The indication was extended to non-neurological type III GD patients in 2002.

Velaglucerase (Vpriv®) is a glycoprotein with the same amino acid sequence as the human enzyme ABG. It was approved in 2010 for long-term treatment of type I GD patients.

Objectives

To review the scientific evidence available on the efficacy, safety and efficiency of imiglucerase and alpha velaglucerase compared with any treatment alternative, including placebo, in adult patients with confirmed type I GD diagnosis.

Methodology

Systematic review of the scientific evidence available until September 2010 for velaglucerase and until January 2011 for imiglucerase. The internal validity and degree of recommendation of the studies included have been appraised by a reviewer who has used the criteria of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A qualitative synthesis of the scientific evidence has been carried out.

Results

The main data regarding the efficiency of imiglucerase and velaglucerase come from two phase III, double-blind, multi-centre, non-inferiority randomised clinical trials. The pivotal study of imiglucerase (n=30) is considered to be low quality, although the possibility of outcome reporting bias must be considered, as the data were published in 1995. The velaglucerase study (n=35) is a study with a moderate bias risk.

The available results confirm that the efficiency after nine months of imiglucerase and velaglucerase is comparable with the efficiency of the respective comparers and that they produce a similar increase in the concentration of haemoglobin in the blood as well as

platelet count. They also reduce the hepatic and splenic volumes. The results of the support studies agree with the pivotal studies. The data on quality of life and bone disease obtained in the support studies of imiglucerase and velaglucerase indicate an improvement in both variables, although they are secondary variables and with a limited sample.

According to the researchers, the safety profiles of imiglucerase and velaglucerase are similar to those of their comparers. With the exception of the extension of the activated partial thromboplastin time observed, no unexpected adverse effects have been identified during the clinical trials with imiglucerase. During the pivotal studies no loss was observed for quality-adjusted life years (QALY), or adverse events, and no death was registered.

It appears in both pivotal studies that both imiglucerase and the velaglucerase presented less IgG antibodies to glucocerebrosidase than its comparer.

There are no cost-effectiveness data available about the administration of velaglucerase in type I GD patients. One systematic review has been identified about the cost-effectiveness of ERT (imiglucerase/algucerase) for GD where a QALF of £391,000 was estimated. This variable depended on the seriousness of the disease.

Conclusions

The available results confirm the efficiency and safety of imiglucerase and velaglucerase as ERT in type I GD patients. Even so, the clinical significance of the main variable used, increase in haemoglobin, is not clear. Likewise, other variables such as quality of life or bone disease would have been more appropriate as the main variable of the studies.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia de Gaucher

La malaltia de Gaucher (MG) és la malaltia per dipòsit lisosòmic més freqüent. Està causada per mutacions del gen beta-glucosidasa àcida (GBA) i la conseqüent acumulació de glucocerebròsid (esfingolípids) als lisosomes dels macròfags. L'acumulació de glucocerebròsid pot produir-se en qualsevol teixit però afecta, principalment, la melsa, el fetge, la medul·la òssia i els ossos. En menor grau pot afectar també els pulmons, la pell, el teixit conjuntiu, els ronyons i el cor¹.

Presentació clínica

Per qüestions pràctiques l'MG es classifica, tradicionalment, en tres tipus en funció de la presència o no de neuropatia^a:

- **MG tipus I**
És la forma més freqüent (90%) de l'MG. Pot presentar-se a qualsevol edat però sovint es diagnostica en l'edat adulta². També s'anomena no neuronopàtica ja que habitualment no afecta el cervell ni la medul·la espinal^b. Pot ser asimptomàtica o cursar amb manifestacions de lleus a moderades en funció de l'activitat enzimàtica residual. Els principals signes i símptomes inclouen augment del volum de la melsa i el fetge (hepatoesplenomegàlia), disminució del recompte d'eritròcits (anèmia), hematomes per disminució del recompte de plaquetes (trombocitopènia), dolor ossi, fractures i artritis. La malaltia pulmonar no és freqüent però pot ser greu, especialment en pacients esplenectomitzats i afectació hepàtica⁴. La supervivència és similar a la de la població general però depenent de la gravetat de les complicacions pot veure's reduïda en 9 anys^{1,5}. Les principals causes de mort són el càncer i les malalties cardiovasculars⁵. La manifestació precoç de la malaltia és un factor pronòstic d'agressivitat⁶ i els casos greus solen morir abans dels 30 anys.
- **MG tipus II i III**
Aquestes dues formes es coneixen com a formes neuronopàtiques i es caracteritzen per afectació del sistema nerviós central. A més dels signes i símptomes de l'MG tipus I, pot haver-hi alteració dels moviments oculars, convulsions o dany cerebral. El tipus II (o forma neuronopàtica aguda) generalment cursa amb manifestacions molt greus des de la infància que causen la mort abans dels 2 anys de vida. El tipus III (o forma neuronopàtica crònica) també afecta el sistema nerviós central però progressa més lentament. En aquest cas els afectats solen viure fins a l'adolescència.

S'han descrit també altres tipus d'MG:

- **MG perinatal**: És la forma més greu de la malaltia de Gaucher i pot manifestar-se fins i tot abans del naixement. Es caracteritza per hidrocefàlia, ictiosi o altres alteracions

^a Tot i la classificació, a dia d'avui es considera que la malaltia és un continu de fenotipus.

^b Si bé típicament s'ha considerat que l'MG I no cursa amb afectació neurològica cal remarcar que, més recentment, s'ha observat que els pacients poden presentar malaltia extrapiramidal similar a la síndrome de Parkinson de causa desconeguda cap als 50 anys³.

dermatològiques, hepatoesplenomegàlia i problemes neurològics greus. La majoria dels afectats sobreviuen només uns dies després del naixement⁷.

- **MG cardiovascular:** Aquesta forma afecta principalment el cor i produeix un enduriment de les vàlvules cardíagues. Les persones afectades també poden presentar alteracions oculars, malaltia òssia i esplenomegàlia⁷.

Epidemiologia

L'MG és una malaltia rara amb una incidència descrita de 1:57.000 i 1,1:100.000 naixements vius a Austràlia i Holanda, respectivament⁶. Afecta totes les persones amb independència de l'ètnia però és particularment prevalent entre els jueus Ashkenazi².

D'acord amb les dades del registre nacional espanyol d'MG, el nombre de persones afectades d'MG a Espanya oscil·laria entre els 1:200.000 i els 1:400.000 habitants⁸.

Diagnòstic

Ha de sospitar-se d'MG en presència de visceromegàlia, pancitopènia o macròfags d'aspecte anormal. El diagnòstic requereix la determinació de l'activitat de la 3-glucosidasa leucocitària o bé en fibroblasts.

Durant el diagnòstic es recomana fer anàlisis genètiques per confirmar i caracteritzar la mutació del gen GBA.

Durant la fase de diagnòstic és aconsellable, també, determinar la concentració de biomarcadors (activitat de quitotriosidasa i CCL-18)⁹. Si bé no és possible predir el fenotipus de la malaltia a partir de la determinació de l'activitat residual de l'enzim GBA ni dels nivells de marcadors secundaris com la quitotriosidasa o la fosfatasa àcida, aquests serveixen com a indicadors de la presència d'un procés biològic que està directament relacionat amb les manifestacions clíniques i l'evolució de la malaltia².

Tractament

Sense tractament, les variants més greus de l'MG tipus I poden ser debilitants i causar morbiditat important¹⁰. L'objectiu del tractament en aquest grup de pacients és augmentar la concentració plasmàtica d'hemoglobina i el recompte de plaquetes i reduir l'hepatomegàlia, l'esplenomegàlia i el dolor ossi.

Actualment hi ha diverses opcions de tractament per a pacients amb MG tipus I:

- **Tractament de substitució enzimàtica (TSE)** amb glucocerebrosidasa obtinguda per enginyeria genètica que afavoreix la degradació intracel·lular de glucocerebròsid. Actualment són dos els TSE disponibles a Europa per a pacients amb MG, la imiglucerasa i la velaglucerasa (Taula 1)^c. La primera està disponible des de l'any 1997 i

^c El primer TSE disponible al mercat va ser l'aglucerasa (Ceredase®, Genzyme), una forma de glucocerebrosidasa d'origen placentari. Fou aprovada basant-se en els resultats d'un assaig clínic obert sense grup comparador que va incloure 12 pacients seguits durant 9 mesos¹¹ per a pacients amb MG tipus I. Fou retirada del mercat i en aquests moments ja no hi està disponible.

fins fa poc ha estat l'únic TSE disponible per a pacients amb MG. Actualment, la seva disponibilitat és limitada^d, fet que ha afavorit l'ús de velaglucerasa en programes d'accés precoç i l'acceleració de la seva aprovació el mes d'agost de 2010. Està en fase avançada de desenvolupament clínic la taliglucerasa alfa en pacients amb MG tipus I.

Taula 1. Tractament de substitució enzimàtica per a la malaltia de Gaucher

Principi actiu	Indicació	Autorització de comercialització
Imiglucerasa (Cerezyme®)	TSE a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat d'MG tipus I i III, manifestacions clíniques significatives (anèmia, trombocitopènia, malaltia òssia, hepatomegàlia o esplenomegàlia) i sense afectació de l' SNC	1997 (EMA)
Velaglucerasa (VPRIV®)	TSE a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat de l'MG tipus I	2010 (EMA)

EMA: Agència Europea del Medicament; MG: malaltia de Gaucher; SNC: sistema nerviós central; TSE: tractament de substitució enzimàtica

- Tractament de reducció de substrat (TRS) amb inhibidors de la glucosilceramida sintetasa que redueixen la síntesi de glucocerebròsid. Des de l'any 2002^e està disponible el primer TRS amb miglustat (Zavesca®) per a pacients adults amb MG tipus I lleu o moderada per als quals el TSE estigui contraindicat o no es consideri adequat. Està en fase avançada de desenvolupament clínic l'eliglustat també en pacients amb MG tipus I.
- Tractament de suport / tractament simptomàtic amb analgèsics, transfusions de sang, cirurgia ortopèdica o l'esplenectomia, entre d'altres.
- Trasplantament de cèl·lules hemopoètiques. És l'única opció curativa disponible, però s'ha associat a una taxa de mortalitat de menys del 5% a més del 10% depenent de la disponibilitat de donants histocompatibles i la font de les cèl·lules hemopoètiques¹² i, per aquest motiu, no es considera el tractament d'elecció.

Algorisme de tractament

Hi ha disponibles diverses publicacions amb recomanacions de com tractar i fer el seguiment de la resposta al tractament en pacients amb MG tant d'àmbit internacional^{1,13,14} com nacional¹⁵. Aquestes se centren en el TSE i el TRS bé en pacients amb MG tipus I i/o MG tipus III.

La guia d'actuació en pacients amb MG tipus I de la Fundació Espanyola per l'Estudi i el Tractament de la Malaltia de Gaucher (FEETEG)¹⁵ recomana iniciar el tractament amb TSE en pacients amb malaltia lleu o moderada en les següents situacions:

- Diagnosticats durant el període postnatal, infància i/o adolescència
- Antecedents familiars de germans amb malaltia greu
- Visceromegàlia simptomàtica
- Trombocitopènia i sagnat o plaquetes <20.000/mm³

^d El mes de juny de 2009 la contaminació del reactor de la planta principal de producció va obligar a aturar-ne la producció. Actualment, s'ha reiniciat la producció d'imiglucerasa. S'espera que els primers lots estiguin disponibles a Europa després de setmana santa del 2011 (comunicació personal).

^e A Espanya està disponible des de l'any 2004.

- Anèmia simptomàtica
- Malaltia pulmonar causada per infiltració per cèl·lules de Gaucher
- Malaltia òssia clínica o radiològica
- Dones embarassades
- Dèficit de factors de la coagulació.

En pacients amb MG tipus I lleu o moderada que no desitgin o no puguin rebre TSE per raons mèdiques o personals es recomana el tractament amb TRS. També es recomana el tractament amb TRS en pacients amb malaltia lleu o moderada i resposta estable durant l'administració de TSE.

En pacients que, malgrat rebre TSE presenten simptomatologia persistent, es recomana augmentar les dosis del TSE. Si una vegada assolida la dosi màxima la simptomatologia persisteix pot administrar-se una combinació de TSE i TRS⁹.

Imiglucerasa

La imiglucerasa, Cerezyme® (laboratori Genzyme), és un anàleg, produït per tecnologia de DNA recombinant, de l'enzim humà GBA que catalitza la hidròlisi del glucocerebròsid a glucosa i ceramida a l'interior dels lisosomes, i afavoreix la reducció de glucocerebròsid acumulat i corregeix la fisiopatologia de l'MG.

La imiglucerasa va obtenir l'autorització de comercialització de l'Agència Europea del Medicament (EMA) l'any 1997^f per procediment com a TSE a llarg termini en pacients amb MG tipus I i la indicació es va estendre a pacients amb MG tipus III sense manifestacions neurològiques l'any 2002. Actualment, la imiglucerasa està indicada com a TSE a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat d'MG no neuronopàtic (tipus I) o neuronopàtica crònica (tipus III) que presenten manifestacions no neurològiques clínicament importants de la malaltia.

La dosi inicial recomanada és de 60 unitats/kg cada dues setmanes administrada per via intravenosa, tot i així la dosi s'ha d'individualitzar en funció del pacient.

El Cerezyme® es presenta en vials de 200 o 400 unitats d'imiglucerasa en pols per a solució (5 ml), tot i que actualment a Espanya únicament es comercialitza en vials de 400 unitats. El preu de venda laboratori (PVL) és de 1.545,22 €. A aquest preu, i segons el Reial decret llei 8/2010, ha d'aplicar-se un descompte del 7,5%.

Les característiques del fàrmac (fitxa tècnica) poden consultar-se en l'**Annex 1**.

Velaglucerasa

La velaglucerasa alfa, Vpriv® (laboratori Shire Pharmaceuticals), és un enzim amb idèntica seqüència d'aminoàcids que l'enzim humà GBA que catalitza la hidròlisi del glucocerebròsid a glucosa i ceramida a l'interior dels lisosomes, i afavoreix la reducció de glucocerebròsid

^f La imiglucerasa no té designació de medicament orfe ja que la legislació europea respecte a això no fou vigent fins a l'any 2000.

acumulat i corregeix la fisiopatologia de l'MG. Vpriv® es produeix en una línia cel·lular de fibroblasts humans mitjançant tecnologia de DNA recombinant.

Velaglucerasa alfa és un medicament orfe que va obtenir l'autorització de l'EMA el mes d'agost del 2010. Està indicada per al tractament a llarg termini en pacients amb MG tipus I. La dosi recomanada és de 60 unitats/kg cada dues setmanes administrada per via intravenosa.

Vpriv® es presenta en vials de 200 o 400 unitats de velaglucerasa alfa en pols per a solució (4 ml), tot i que actualment a Espanya únicament es comercialitza en vials de 400 unitats. El PVL per vial de 400U és de 1.545 €, al qual s'ha d'aplicar un descompte del 4% segons el Reial decret llei 8/2010.

Les característiques del fàrmac (fitxa tècnica) poden consultar-se en l'**Annex 1**.

OBJECTIUS

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència del la imiglucerasa i la velaglucerasa per a pacients amb MG tipus I comparats amb qualsevol alternativa de tractament.

METODOLOGIA

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

RESULTATS

Resum de l'evidència clínica

S'han revisat cinc estudis que avaluen l'eficàcia del TSE en pacients amb MG tipus I (Taula 1); en concret, dos assaigs clínics de fase III (estudis RC91-0110 i RC92-0301) i un estudi d'extensió de l'estudi pivotal (RC92-0501) en pacients tractats amb imiglucerasa^{16,17} i dos assaigs clínics de fase III (estudis TKT032 i HGT-GCB-039) que comparen pautes d'administració de la velaglucerasa i la imiglucerasa, respectivament.

L'estudi pivotal de la imiglucerasa (RC91-0110) i el d'extensió (RC92-0501) s'han publicat conjuntament, si bé aquest fet no queda especificat en el text i així es presenten en el present document¹⁶.

En relació amb la velaglucerasa, a data d'avui, només un estudi d'extensió d'un estudi de suport (TKT025) ha estat publicat en una revista de revisió per parells¹⁸. Tanmateix, les dades d'eficàcia i seguretat de l'estudi pivotal de la velaglucerasa (HGT-GCB-039) es descriuen en l'informe d'avaluació de l'EMA¹⁹, font principal de la informació descrita més endavant. El mateix informe inclou els resultats combinats de seguretat de tots tres estudis.

Taula 1. Característiques principals dels estudis d'eficàcia de fase III de la imiglucerasa i velaglucerasa en pacients amb MG tipus I

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció	Seguiment
Imiglucerasa					
RC 91-0110/ RC 92-0501 ¹⁶	Fase III Aleatoritzat Doble cegament Multicèntric Grups paral·lels	Canvi en la concentració Hb, recompte plaquetari i volum hepàtic i de la melsa ^a	MG no neuropàtica tipus I a 75 anys Melsa intacta engrandida Hb ≥10g/dl Sense TSE previ	2 Imiglucerasa (n=15) 2 Alglucerasa (n=15) 60 U/kg/2 setm.	9 mesos
RC92-0301 ¹⁷	Fase III Unicèntric Estudi de comparació de pautes de tractament	Canvi en la concentració Hb, recompte plaquetari i volum hepàtic i de la melsa ^a	MG no neuropàtica tipus I a 75 anys No esplenectomia prèvia Hb ≥ 1g/dL per sota del LIN Sense TSE previ	2 Pauta A: 15U/kg 2 setm. 2 Imiglucerasa (n=5) 2 Pauta B: 2,5 U/kg 3 cops c/setm. 2 imiglucerasa (n=5)	18-24 mesos ^b
Velaglucerasa					
HGT-GCB-039 ¹⁹	Fase III Multicèntric Aleatoritzat Doble cegament Comparatiu	Canvi de la concentració Hb	MG tipus I ≥2 anys Hb inferior al LIN Esplenomegàlia moderada o trombocitopènia o hepatomegàlia No ttm. ≥12 mesos abans de l'entrada en l'estudi	Velaglucerasa 60U/kg/2 setm. (n=17) Imiglucerasa 60U/kg/2 setm. (n=17)	9 mesos
TKT032 ¹⁹	Fase III Aleatoritzat Doble cegament Multicèntric Estudi de comparació de dosis	Canvi de la concentració Hb	MG tipus I ≥2 anys Anèmia relacionada amb MG Esplenomegàlia moderada Trombocitopènia organomegàlia No ttm. ≥30 mesos abans de l'entrada en l'estudi	Velaglucerasa: 45 U/kg/2setm. (n=13) 60U/kg/2 setm. (n=12)	12 mesos

c/setm.: cada setmana; Hb: hemoglobina; LIN: límit inferior de normalitat; MG: malaltia de Gaucher; ttm.: tractament

a La publicació no especifica les variables d'interès per l'estudi, ni la prioritització de cap desenllaç concret.

b A la publicació no queda clar el temps total de seguiment.

Característiques principals dels estudis

DISSENY

Els estudis pivotals de la imiglucerasa i la velaglucerasa (RC 91-0110 i HGT-GCB-039, respectivament) són assaigs clínics de fase III de no inferioritat, aleatoritzats, multicèntrics i amb doble cegament. La imiglucerasa es va comparar amb l'alglucerasa (n=30) i la velaglucerasa amb la imiglucerasa (n=35).

Els estudis de suport de la imiglucerasa i de la velaglucerasa (RC92-0301 i TKT032, respectivament), són assaigs clínics aleatoritzats de fase III que comparen pautes d'administració d'imiglucerasa (n=10) i velaglucerasa (n=25).

CRITERIS INCLUSIÓ I EXCLUSIÓ

Ambdós estudis pivotals van incloure pacients amb diagnòstic documentat d'MG tipus I sense tractament previ⁹, ≥2 anys, i valors d'hemoglobina inferiors al límit inferior de normalitat (LIN). En l'estudi pivotal de la velaglucerasa els pacients inclosos havien de tenir també com a mínim un dels següents criteris: esplenomegàlia moderada a la palpació, recompte de plaquetes ≤120 x 10³/mm³ o hepatomegàlia a la palpació.

Es van excloure pacients amb infecció per VIH, hepatitis B o C en tots dos estudis. Es van excloure, també, pacients esplenectomitzats (pacients més greus) en l'estudi de la imiglucerasa i pacients amb anticossos antiimiglucerasa o antivelaglucerasa alfa, reaccions anafilàctiques causades per imiglucerasa o velaglucerasa alfa, tractament crònic amb factors estimulants de l'eritropoesi i tractament sistèmic crònic amb corticosteroides durant els últims sis mesos en l'estudi pivotal de la velaglucerasa.

Els criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi de suport de la imiglucerasa van ser els mateixos que en l'estudi pivotal. En l'estudi de suport de la velaglucerasa els criteris d'inclusió i exclusió van ser similars als de l'estudi pivotal i es van excloure pacients esplenectomitzats i aquells amb TSE previ durant els trenta mesos anteriors a l'inici.

INTERVENCIÓ

Tots els pacients dels estudis pivotals van rebre dosis de 60 U/kg infusió intravenosa contínua cada dues setmanes durant un total de nou mesos amb independència del fàrmac.

En els estudis de comparació de pautes d'administració la imiglucerasa va administrar-se a dosis de 15 U/kg cada dues setmanes o a 2,5 U/kg tres cops per setmana, i la velaglucerasa a 60 U/kg o 45 U/kg cada dues setmanes.

VARIABLES DE RESULTAT

La publicació de l'estudi pivotal de la imiglucerasa no especifica les variables d'interès per a l'estudi, ni la prioritització de cap desenllaç concret. Els autors descriuen haver recollit paràmetres bioquímics (concentració d'hemoglobina, recompte plaquetari, activitat de la fosfatasa àcida (FA) sèrica i de l'enzim convertidor de l'angiotensina [ECA] mesurats cada dues setmanes durant l'estudi) i mesurat el volum hepàtic i esplènic a l'inici de l'estudi, als

⁹ Concretament, en els estudis de la velaglucerasa es va incloure pacients sense tractament previ en els dotze mesos anteriors a l'entrada en l'estudi pivotal i en els trenta mesos anteriors en l'estudi de suport.

sis i nou mesos de tractament. També es va determinar la formació d'anticossos IgG contra l'enzim glucocerebrosidasa natural o recombinant cada tres mesos. A l'estudi de comparació de pautes de tractament de la imiglucerasa es va avaluar els canvis de la concentració d'hemoglobina, el recompte plaquetari i els volums hepàtics i esplènics als sis i dotze mesos.

La variable principal de resultat dels dos estudis de la velaglucerasa va ser la diferència del canvi mitjà de la concentració d'hemoglobina des de l'entrada en l'estudi fins a la setmana 41 (estudi pivotal) o als 12 mesos (estudi de comparació de dosis només amb la dosi de 60 U/kg/2 setm.). Altres variables van incloure el recompte de plaquetes, el volum hepàtic i de melsa, la concentració de CCL 18 i quitotriosidasa, la qualitat de vida (qüestionari "Short Form-36 Health Survey" (SF-36) per a pacients ≥ 18 anys i CHQ-PF50 per a pacients de 5 a 17 anys), determinació de citosines i els esdeveniments adversos.

PARTICIPANTS

La majoria dels pacients dels estudis pivotals eren adults (76,6% i 73,5% dels pacients inclosos en l'estudi pivotal d'imiglucerasa i velaglucerasa, respectivament). Les característiques basals no van diferir significativament entre grups de comparació.

Cal destacar que en l'estudi pivotal de la velaglucerasa un major nombre de pacients amb genotips N370S/N370S van ser aleatoritzats al grup tractat amb velaglucerasa i 4 pacients < 5 anys van ser aleatoritzats al grup de la imiglucerasa enfront de cap al grup amb velaglucerasa. Tanmateix, es va trobar una diferència de 0,8 g/dL en els valors basals d'hemoglobina entre els dos grups (11,4 g/dL velaglucerasa i 10,6 g/dL imiglucerasa), diferència que es va mantenir durant tot l'estudi.

A l'estudi de comparació de pautes de tractament de la imiglucerasa tots els pacients eren adults i la majoria (80%) van ser dones amb manifestacions lleus de la malaltia, ja que es van excloure pacients amb esplenectomia total. No es disposa d'informació sobre les característiques dels pacients de l'estudi de comparació de pautes de tractament de la velaglucerasa.

Qualitat metodològica dels estudis

ESTUDIS PIVOTALS

Els dos estudis pivotals són assaigs clínics aleatoritzats de fase III, cegament doble i multicèntrics de no inferioritat.

El mètode d'aleatorització a l'estudi pivotal de la imiglucerasa és poc clar. Es descriu que cada centre va aleatoritzar els pacients independentment en blocs estratificats per edat però no es descriu de quina manera es va generar la seqüència d'aleatorització ni els mètodes d'encobriment. A l'estudi pivotal de la velaglucerasa, l'aleatorització es va estratificar segons l'edat, la concentració d'hemoglobina i esplenectomia prèvia (sí/no). El mètode d'aleatorització es considera adequat. L'aleatorització es va fer de manera centralitzada per una organització independent.

L'emascament es considera adequat en tots dos estudis. En l'estudi de la velaglucerasa tant els pacients, com els metges i el personal del centre (excepte el farmacèutic i un

investigador clínic associat) desconeixien l'assignació del tractament. A l'estudi pivotal de la imiglucerasa, només el farmacèutic coneixia l'assignació dels participants als grups.

El seguiment es descriu correctament en tots dos estudis. En l'estudi de la imiglucerasa, tots el pacients van finalitzar l'estudi. Tanmateix manquen la mesura del volum hepàtic i esplènic en un 46,6% als nou mesos de tractament. A l'estudi de la velaglucerasa es descriuen els abandonaments i les retirades del estudi (1 en el grup velaglucerasa alfa i 2 pèrdues en el grup imiglucerasa).

L'estudi de la imiglucerasa no especifica quines es consideren les variables principals i secundàries ni descriu el càlcul de la mostra. En l'estudi de la velaglucerasa es presenta el càlcul de la mostra –que es considera adequat segons els revisors de l'EMA tenint en compte la raresa de la malaltia, i l'anàlisi estadística principal es realitza amb intenció de tractar (ITT) i per protocol (PP).

Les característiques basals dels pacients van ser comparables estadísticament en tots dos estudis. A l'estudi pivotal de la velaglucerasa, els grups de pacients de la imiglucerasa van ser lleugerament més joves (fet que podria indicar un curs més greu de la malaltia) i no es descriuen diferències entre el moment i les raons d'abandonament de l'estudi entre grups. D'altra banda el genotip N370S/N370S va ser més freqüent en el grup velaglucerasa que en el grup imiglucerasa i aquesta mutació és associada a MG tipus I.

Es van realitzar anàlisis de subgrups. Es desconeix si en el cas de l'estudi de la imiglucerasa aquestes estaven previstes per protocol o no. Sí ho estaven en l'estudi de la velaglucerasa però aquestes es van fer amb intenció exploratòria i, per tant, els resultats haurien d'interpretar-se amb precaució.

En l'estudi pivotal de la velaglucerasa es van fer dues esmenes al protocol, una de les quals va suposar un canvi en la definició d'anèmia relacionada amb l'MG. En cas d'afectar els resultats, la modificació afectaria ambdues branques de tractament.

Es considera que el risc de biaix és alt per a la imiglucerasa (1-) i moderat per a la velaglucerasa (1+). Cal destacar que l'estudi pivotal de la imiglucerasa fou publicat l'any 1995 i que la informació disponible en l'informe d'avaluació de l'EMA no és tant completa com al de la velaglucerasa. No es pot descartar la possibilitat d'un biaix en la descripció dels resultats (*outcome reporting bias*).

ESTUDIS DE SUPORT

Els estudis de suport de la imiglucerasa i de la velaglucerasa són assaigs clínics aleatoritzats de fase III que comparen pautes de tractament.

L'estudi de suport de la velaglucerasa és un estudi aleatoritzat multicèntric amb cegament doble. No obstant això, d'acord amb els revisors de l'EMA, la comparació de dosis no es va dissenyar per protocol i en la seva opinió no es pot considerar un estudi comparatiu.

En l'estudi de suport de la imiglucerasa es van assignar a la pauta d'administració de tres cops el dia els pacients que vivien més a la vora de l'hospital. No s'ha descrit cap mètode d'emascament o càlcul de mostra i, en general, les dades publicades són limitades.

Els resultats de tots dos estudis només haurien de considerar-se addicionals als obtinguts en l'estudi pivotal.

Eficàcia de la velaglucerasa alfa en pacients amb MG tipus I

Concentració d'hemoglobina

Tant en l'estudi pivotal de la imiglucerasa com de la velaglucerasa es va demostrar la no inferioritat estadística respecte als seus comparadors, alglucerasa i imiglucerasa, respectivament.

En l'estudi pivotal de la imiglucerasa (RC 91-0110 i RC 92-0501), la diferència del canvi mitjà de la concentració d'hemoglobina fou de 0,22 i 0,26 g/dL a favor de la imiglucerasa als sis i nou mesos de tractament, respectivament (Taula 2). Els autors descriuen una tendència no significativa a un major increment de la concentració d'hemoglobina en els pacients amb un major volum esplènic.

En l'estudi pivotal de la velaglucerasa, HGT-GCB-039, la diferència del canvi mitjà de la concentració d'hemoglobina fou de 0,13 g/dL i 0,15 g/dL a favor de la velaglucerasa en les anàlisis per intenció de tractar i per protocol, respectivament (Taula 2). La resposta va ser similar pels subgrups pediàtrics, adults, gènere i en pacients amb esplenectomia.

Taula 2. Resultats d'eficàcia de la variable principal dels estudis pivotals RC92-0501 i HGT-GCB-039 segons anàlisis

Estudi RC 91-0110	ALG (60 U/kg)	IMI (60 U/kg)	ALG (60 U/kg)	IMI (60 U/kg)	ALG (60 U/kg)	IMI (60 U/kg)	Diferència del canvi
Valors basals (IC)		Canvi respecte als valors basals (IC) (6 mesos)		Canvi respecte als valors basals (IC) (9 mesos)		p-value	
Hemoglobina (g/dL) (mitjana)	10,8 (8,7;12,8) n=15	10,7 (6,0;13,6) n=15	1,6 (-0,35;3,1) n=15	1,82 (0;4,3) n=15	2,28 (0,5;4,25) n=15	2,54 (0,4;5,8) n=15	0,22 (6 mesos) 0,26 (9 mesos)
Estudi HGT-GCB-039	IMI (60 U/kg)	VELA (60 U/kg)	IMI (60 U/kg)	VELA (60 U/kg)	Diferència del canvi	IC del 97,5% unilateral (I,S)	
Valors basals		Canvi a la setmana 41 respecte als valors basals					
Anàlisi ITT							
Hemoglobina (g/dL) (mitjana±e.s.)	10,45±0,32 n=17	11,51±0,29 n=17	1,48±0,28 n=17	1,62±0,22 n=17	0,13	34 (-0,596;inferiors)	
Anàlisi per protocol							
Hemoglobina (g/dL) (mitjana±e.s.)	10,38±0,31 n=15	11,34±0,27 n=15	1,52±0,27 n=15	1,67±0,24 n=15	0,15	30 (-0,599;inferiors)	

ALG: alglucerasa; e.s: error estàndard; IMI: imiglucerasa; IC: interval de confiança; ITT: per intenció de tracta; S: superior; VELA: velaglucerasa; *Diferència del canvi de la velaglucerasa respecte a la imiglucerasa.

En l'estudi de comparació de pautes de la imiglucerasa l'augment de la concentració d'hemoglobina va ser superior amb la pauta de 2,5 U/kg tres cops per setmana als sis mesos comparat amb 15 U/kg cada dues setmanes als sis mesos (14,8% enfront del 12,3%). Als dotze mesos l'augment va ser superior en la pauta de 15 U/kg cada dues setmanes (14,2% enfront del 13%).

En l'estudi TKT032 de la velaglucerasa, la concentració d'hemoglobina als dotze mesos va augmentar de manera significativa en totes dues dosis de velaglucerasa (2,43 g/dL i 2,438 g/dL en el grup 60 U/kg i 45 U/kg, respectivament). L'augment relatiu fou superior amb la dosi de 45 U/kg comparat amb 60 U/kg, però no hi ha dades de significació estadística de la diferència del canvi entre dosis²⁰.

Recompte de plaquetes

El recompte de plaquetes va incrementar en tots dos grups de comparació dels estudis pivotals de la imiglucerasa i la velaglucerasa. No es van observar, però, diferències estadísticament significatives entre els grups comparats (Taula 3).

Tots els pacients de l'estudi pivotal de la imiglucerasa tenien trombocitopènia a l'inici del estudi. Un 46,6% dels pacients de cada grup va experimentar un augment $\geq 20\%$ i 40% en el recompte plaquetari als sis i nou mesos de tractament, respectivament. Els autors descriuen una tendència no significativa a una menor resposta plaquetària en els pacients amb un major volum esplènic.

En l'estudi pivotal de la velaglucerasa, els valors basals en el grup tractat amb imiglucerasa eren més alts que els del grup tractat amb velaglucerasa però aquesta diferència no es va considerar clínicament rellevant i es va mantenir durant l'estudi, accentuant-se, però, al final del període de seguiment.

En els estudis de comparació de pautes de tractament es va observar, també, un augment en el recompte de plaquetes. A l'estudi de la imiglucerasa l'augment del recompte de plaquetes va ser superior amb la pauta de 15 U/kg cada dues setmanes als sis mesos comparat amb la pauta de 2,5 U/kg tres cops per setmana (23,3% enfront de 5%). Als dotze mesos l'augment va ser superior en la pauta de 2,5 U/kg tres cops per setmana (33,4% enfront del 18%). A l'estudi de la velaglucerasa el recompte de plaquetes va augmentar un 56,93% i un 66,38% en les dosis de 60 U/kg i 45 U/kg, respectivament.

Volum hepàtic

El volum hepàtic va disminuir després del tractament amb TSE en els estudis pivotals (Taula 3).

En l'estudi pivotal de la imiglucerasa es va observar una reducció del volum hepàtic d'un 12,4% i 19% als sis i nou mesos, respectivament. La reducció observada va ser comparable entre grups, però va ser major en pacients amb un volum hepàtic major a 1,4 cops el valor normal.

En l'estudi pivotal de la velaglucerasa la disminució absoluta del volum hepàtic a la setmana 41 comparat amb els valors basals va ser comparable en els dos grups de tractament (-1,31% i -1,10% al grup de la velaglucerasa i imiglucerasa, respectivament).

El volum hepàtic a l'estudi de comparació de dosis de la velaglucerasa no va disminuir de manera estadísticament significativa als dotze mesos. D'altra banda, a l'estudi de la imiglucerasa es va observar una reducció estadísticament significativa del volum hepàtic d'un 5% i un 14% en pacients tractats amb 15 U/kg cada dues setmanes i d'un 14% i 15% en pacients tractats amb 2,5 U/kg tres cops per setmana, als sis i dotze mesos de tractament, respectivament.

Volum melsa

Es va observar una disminució del volum esplènic després del tractament amb TSE als dos estudis pivotals (Taula 3).

A l'estudi pivotal de la imiglucerasa es va observar una reducció del volum esplènic general d'un 34,7% i d'un 44,6% als sis i nou mesos de tractament, respectivament. La reducció observada va ser comparable entre grups. Els autors descriuen una tendència no significativa a un major descens en aquest marcador en pacients amb un volum esplènic inicial dinou cops superior al valor normal.

A l'estudi pivotal de la velaglucerasa, el volum basal normalitzat de la melsa a la setmana 41 va disminuir un 53% i un 57% al final del període de seguiment en el grup velaglucerasa i imiglucerasa, respectivament (Taula 3). Les anàlisis van excloure 10 pacients per grup amb esplenectomia prèvia.

A l'estudi de comparació de freqüència de dosis de la imiglucerasa, també es va observar una reducció de la melsa estadísticament significativa d'un 24% i un 38% als sis i dotze mesos, respectivament, en pacients tractats amb 15 kg/U cada dues setmanes. En pacients tractats amb 2,5 U/kg tres cops per setmana es va observar una reducció estadísticament significativa d'un 24% i 35% als sis i dotze mesos, respectivament.

Taula 3. Resultats d'eficàcia de les variables secundàries dels estudis pivotals

	ALG (60 U/kg)	IMI (60 U/kg)	ALG (60 U/kg)	IMI (60 U/kg)	ALG (60U/kg)	IMI (60U/kg)
RC 91-0110	Valors basals (IC)		Canvi respecte als valors basals (IC) (als 6 mesos) (%)		Canvi respecte als valors basals (IC) (als 9 mesos) (%)	
RC 92-0501						
Recompte plaquetes (x 10 ⁹ /L)	70,9 (28;138) n=15	72,1 (28,5;133,5) n=15	21,5 (-21;87,5) n=15	33,5 (1,6;123) n=15	53,2 (-23;210) n=15	43,5 (-6,3;95) n=15
Volum hepàtic (% del pes corporal) mitjana normalitzada ± d.e.	1,83±0,48 (1,14;2,72) n=15	1,65±0,51 (0,89;2,69) n=15	13,4±13,1 (7,4;38,0) n=15	11,4±9,4 (-5,17;-28,2) n=15	16,4±8,4 (-2,7;-29,7) n=15	21,4±10,8 (-9,86;-44,3) n=15
Volum melsa (% del pes corporal) mitjana normalitzada ± d.e.	23,7±19,9 (6,67;76,8) n=16	19,3±12,0 (4,4;42,3) n=8	37,3±13,6 (-11,5;-60,6) n=8	32,1±8,8 (-20,3;-49,2) n=16	42,2±6,9 (-33;-54,3) n=16	47,1±13,7 (-22,5;-69,6) n=8
	IMI (60 U/kg)	VELA (60 U/kg)	IMI (60 U/kg)	VELA (60 U/kg)	Diferència del canvi ^a	IC del 97,5% unilateral (I,S)
HGT-GCB-039	Valors basals		Canvi a la setmana 41 respecte els valors basals			
Recompte plaquetes (x 10 ⁹ /L)± e.s.	181,21±24,5 80 N=17	161,12±22,06 8 N=17	144,38±22,7 60 N=17	110,41±17,15 9 N=17	-38,71	(IC de 97,5% unilateral: -88,42; 10,99)
Volum hepàtic (% del pes corporal) mitjana normalitzada	4,16%	4,44%	3,06%	3,13%	0,07%	(IC95%: -0,43; 0,29)
Volum melsa (% del pes corporal) mitjana normalitzada	4,24%	2,53%	1,79%	1,19%	-0,08%	(IC95%: -0,52; 0,68)

ALG: alglucerasa; d.e.: desviació estàndard; e.s.: error estàndard; I: inferior; IC: interval de confiança; IMI: imiglucerasa; S: superior; VELA: velaglucerasa

a Diferència del canvi de la velaglucerasa respecte a la imiglucerasa.

En l'estudi de comparació de dosis de la velaglucerasa el volum esplènic va disminuir significativament en un 1,92% (p= 0,0032) i un 1,87% (p= 0,0085) (representa un 1,15% i un 1,90% del pes corporal respectivament, la melsa normal representa un 0,2% del pes corporal) en pacients tractats amb 60 U/kg i 45 U/kg respectivament que corresponen a un canvi de -50,35% i -39,88% respecte als valors basals.

Marcadors bioquímics

A l'estudi pivotall de la imiglucerasa es va observar una disminució d'un 30% dels nivells d'ECA en un 93% i 73% dels pacients tractats amb imiglucerasa i alglucerasa, respectivament. També es va observar una reducció de més del 30% dels nivells d'FA en un 93,3% i un 80% dels pacients tractats amb imiglucerasa i alglucerasa respectivament. No es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups en els nivells d'ECA o FA.

En l'estudi pivotall de la velaglucerasa, tant la velaglucerasa com la imiglucerasa van disminuir la concentració de quitriosidasa i la quimioquina CCL18. La disminució fou considerada comparable segons els revisors de l'EMA.

No s'han trobat dades sobre marcadors bioquímics a l'estudi de comparació de dosis de la imiglucerasa. A l'estudi de comparació de dosis de la velaglucerasa els valors dels

marcadors quitriosidasa i la quimioquina CCL18 van disminuir a pacients tractats amb les dues dosis de velaglucerasa (45 U/kg i 60 U/kg).

Qualitat de vida

En els estudis de la imiglucerasa inclosos no hi ha dades de qualitat de vida. En l'estudi pivotal de la velaglucerasa la qualitat de vida es va mesurar com a variable terciària. El 60% dels pacients adults (6/10) tractats amb velaglucerasa i el 78% dels pacients adults tractats amb imiglucerasa (7/9) van indicar sentir-se "molt millor" o "millor" que en l'any anterior. Els resultats semblen comparables entre grups. El qüestionari de qualitat de vida en pacients pediàtrics no es va poder avaluar per la grandària de la mostra (1 per grup).

Les dades limitades recollides en l'estudi de comparació de dades de la velaglucerasa no permeten fer-ne una anàlisi.

Malaltia òssia

Només l'estudi de comparació de pautes d'administració d'imiglucerasa aporta resultats relacionats amb la malaltia òssia. A l'entrada de l'estudi es van realitzar ressonàncies magnètiques de genoll en 9 pacients. A tots els pacients es va observar una infiltració de la medul·la òssia amb macròfags consistent amb la malaltia. El 44,4% dels pacients (2 de cada grup) van experimentar millores als dotze mesos de tractament. No es van observar millores als sis mesos de tractament. Dades radiològiques i de densitometria òssia no van indicar cap canvi ossi als dotze mesos.

Seguretat de la imiglucerasa i velaglucerasa alfa en pacients amb MG tipus I

La informació disponible de seguretat provinent de l'assaig clínic pivotal de la imiglucerasa és molt limitada. D'acord amb l'expressat pels autors i revisors de l'EMA els perfils de seguretat de l'alglucerasa i la imiglucerasa en l'estudi que els compara van ser similars. Un 40% i un 20% dels pacients tractats amb alglucerasa i imiglucerasa, respectivament, van presentar anticossos IgG contra la glucocerebrosidasa als nou mesos de tractament. Sis d'aquests pacients van desenvolupar els anticossos als sis mesos de tractament i 3 (del grup de l'alglucerasa) als nou mesos de tractament. Tres pacients IgG positius, dels quals no se n'especifica el grup de tractament, van mostrar marejos, pruija i erupció cutània després de la infusió. En cap cas no es va haver de suspendre el tractament ni es van realitzar disminucions de dosis.

A l'estudi de comparació de dosis de la imiglucerasa un pacient va presentar anticossos IgG contra la glucocerebrosidasa als sis mesos de tractament sense reaccions d'hipersensibilitat associades. Com a efectes secundaris es va observar desconfort abdominal.

Per les dades de seguretat de la velaglucerasa s'han inclòs les dades de seguretat descrites en l'informe de l'EMA, les quals provenen dels estudis de fase I/II TKT025, estudis de III TKT032, i HGT-GCB-039 i l'estudi d'extensió TKT025EXT.

La mostra de pacients exposats a velaglucerasa va ser de 94, dels quals 54 no havien rebut tractament previ i 40 havien rebut imiglucerasa prèviament. Vint-i-cinc pacients tenien <18 anys.

El 94,4% i el 94,1% dels pacients de l'estudi pivotal, TKT025 i TKT032 (94 pacients en total) exposats a velaglucerasa i imiglucerasa, respectivament (durant un temps d'exposició al tractament d'entre 0 a 9 mesos) van experimentar com a mínim un esdeveniment advers. Els esdeveniments adversos més freqüents amb velaglucerasa van ser cefalea, rinofaringitis, dolor ossi, artràlgia, pirèxia i marejos. En pacients tractats amb imiglucerasa es va observar pirèxia, cefalea, nasofaringitis, dolor ossi, artràlgia i dolor abdominal. Cap pacient no va abandonar els estudis per esdeveniments adversos.

De tots els pacients tractats amb velaglucerasa en els estudis TKT025, TKT032 i HGT-GCB-039, el 61,1% (33/54) van experimentar esdeveniments adversos possiblement o probablement relacionats amb el tractament, 9 (69,2%) amb la dosi de 45 U/kg i 24 (58,5%) amb la dosi de 60 U/kg. La majoria d'aquests van relacionar-se amb la infusió (51,9% en l'estudi pivotal). El percentatge de pacients amb esdeveniments adversos relacionats amb el tractament en el grup imiglucerasa va ser de 35,3%. En el 23,4% es van relacionar amb la infusió.

Cinc pacients tractats amb velaglucerasa van experimentar esdeveniments adversos greus, dos dels quals van estar probablement relacionats amb la velaglucerasa (60 U/kg). Un d'ells va experimentar una prolongació severa del temps de tromboplastina parcial activat, l'altre va experimentar una dermatitis greu. Dos pacients del grup imiglucerasa van experimentar esdeveniments adversos greus, un d'ells va patir calfreds probablement relacionats amb el tractament.

No es van registrar morts durant els estudis.

En la Taula 4 es resumeixen els EA observats a l'estudi pivotal de fase III de la velaglucerasa (HGT-GCB-039).

Taula 4. Esdeveniments adversos a l' estudi pivotal HGT-GCB-039 (0-9 mesos exposició)

Descripció/ Pacients n (%)	Velaglucerasa 60 U/kg N=17	Imiglucerasa 60 U/kg N=17
No van experimentar EA	1 (5,9 %)	1 (5,9)
Van experimentar almenys 1 EA	16 (94,1%)	16 (94,1)
Van experimentar almenys 1 EA relacionat amb el fàrmac	8 (47,1%)	6 (35,3)
Van experimentar almenys 1 EA relacionat amb la perfusió	5 (29,4%)	4 (23,5)
Van experimentar almenys 1 EAG o amenaçant de vida	3 (17,6 %)	2 (11,8)
Van experimentar almenys 1 EAG	3 (17,6 %)	0
Discontinuat causat per EAG	0	0
Morts	0	0

EA: esdeveniments adversos; EAG: esdeveniments adversos greus

D'altra banda, en els pacients amb exposició al tractament de 0 a 12 mesos en els estudis TKT025, TKT025EXT, i TKT032 (estudis que només van incloure tractament amb velaglucerasa alfa) les dades de seguretat van ser comparables a les dels pacients amb exposició de 0 a 9 mesos. Dades addicionals de l'estudi d'extensió (48 mesos de seguiment) indiquen que el perfil d'esdeveniments adversos no canvia amb el temps. Tot i això, atesa la petita mostra (n=13) no se'n poden treure conclusions.

Del total de 94 pacients tractats amb velaglucerasa, un pacient no tractat prèviament amb TSE va sintetitzar anticossos antivelaglucerasa. Dels 14 pacients tractats amb imiglucerasa, en 4 pacients es van observar anticossos antiimiglucerasa.

Eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de la velaglucerasa en pacients amb malaltia de Gaucher tipus I.

S'ha identificat una revisió sistemàtica sobre l'efectivitat i cost-efectivitat del TSE per a l'MG publicada al 2006 del West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC)²¹.

Taula 5. Característiques principals de l'estudi cost-efectivitat del WMHTAC

Variable	Descripció
Tipus d'estudi	Anàlisi cost-utilitat en pacients amb MG tipus I
Font de les dades	Bibliografia disponible i registre ICGG
Perspectiva	NHS
Costos	Cost per unitat del TSE; mitjana d'unitats per any; transfusions de sang; cost d'esplenectomia, reemplaçament de maluc, d'infermeria a la setmana; cost anual de bisfosfonats i cost anual segons gravetat: lleu, moderada i greu (SSI)
Model	Markov
Horitzó temporal	Esperança de vida
Comparador	Tractament de suport estàndard
Taxa de descompte	3,5%
Anàlisi de sensibilitat	Si

ICGG: International Collaborative Gaucher Group; MG: malaltia de Gaucher; NHS: National Health Service, SSI: severity score index ;TSE: tractament de substitució enzimàtica.

Es va estimar un cost per anys de vida ajustats per qualitat (AVAQ) de £360.000 en pacients amb un genotipus més agressiu i £476.000 en pacients amb genotipus més lleus. La mitjana d'AVAQ per a tots els genotips va ser de £391.000.

Els autors remarquen que de cara a la interpretació de resultats cal tenir en compte que el model de cost-efectivitat es basa en la progressió de pacients sense tractament descrits a la literatura i aplica la velocitat de progressió només en aquells pacients que sense tractament continuen vius. L'evidència disponible sobre la mortalitat en pacients amb MG (sense tractament) és limitada i, per tant, la seva incorporació podria sobreestimar la gravetat de l'MG i també el cost-efectivitat del TSE. Altres limitacions de l'estudi comentades pels autors són: l'ús del índex de puntuació de la gravetat (SSI) com a mesura de progressió de la malaltia, ja que els pacients poden experimentar manifestacions clíniques variables i que l'efectivitat del TSE s'assumeix que és completa en termes de simptomatologia visceral i pràcticament completa en la malaltia òssia, de manera immediata en tots dos casos.

Cost del tractament amb velaglucerasa a Catalunya

Tenint en compte el PVL i els descomptes aplicats per Reial decret comentats anteriorment, el cost anual del tractament amb imiglucerasa oscil·laria entre els 167.681,7 € per a un pacient de 30 kg i els 447.151,1 € per a un pacient de 80 kg (Taula 5), i el cost de la

velaglucerasa oscil·laria entre els 174.001,6 € per a un pacient de 30 kg i els 464.004,3 € per a un pacient de 80 kg (Taula 6).

Taula 6. Cost del tractament amb TSE en pacients amb MG tipus I

Principi actiu	Nom comercial	Presentació	PVL	PVL amb descompte RD ^a	Cost anual del tractament ^b
Imiglucerasa	Cerezyme®	400 U 5ml	1.545,22 €	1.429,33 €	Pacient 30 kg: 167.681,7 € Pacient 50 kg: 279.469,5 € Pacient 70 kg: 391.257,2 € Pacient 80 kg: 447.151,1 €
Velaglucerasa	Vpriv®	400 U 4ml	1.545 €	1.483,20 €	Pacient 30 kg: 174.001,6 € Pacient 50 kg: 290.002,7 € Pacient 70 kg: 406.003,8 € Pacient 80 kg: 464.004,3 €

a Descompte establert per Reial decret per a la velaglucerasa 4% i per a la imiglucerasa un 7,5%

b El cost del tractament s'ha calculat maximitzant el nombre de vials de 400 U

Segons el registre nacional d'afectats per l'MG⁸ des del 1993 s'han registrat un total de 343 pacients amb MG a Espanya. A Catalunya hi ha 51 pacients amb aquesta malaltia. Tenint en compte que un 90% de pacients amb MG són de tipus I es pot esperar que a Catalunya el tractament amb velaglucerasa alfa o imiglucerasa vagi dirigit com a màxim a uns 46 pacients. En la Taula 7 es presenten diversos escenaris assumint un pacient de 50 kg.

Taula 7. Cost total de tractament en funció dels pacients tractats amb cada fàrmac

Pacients/tractament	100% (46 pacients)	75% (35 pacients)	50% (23 pacients)	25% (12 pacients)
100 % velaglucerasa	13.340.123,28 €	10.150.093,8 €	6.670.061,64 €	2.088.019,30 €
100 % imiglucerasa	12.855.594,93 €	9.781.430,92 €	6.427.797,46 €	3.353.633,46 €
50 % velaglucerasa/50% imiglucerasa	13.097.859,10 €	9.965.762,36 €	6.548.929,55 €	2.720.826,38 €

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

La imiglucerasa i la velaglucerasa són fàrmacs aprovats per l'EMA per al tractament a llarg termini de pacients amb MG tipus I. La imiglucerasa també està aprovada per al tractament de pacients amb MG tipus III sense manifestacions neurològiques.

Tots dos estudis pivotals en què es va basar l'aprovació van incloure pacients amb MG tipus I pediàtrics i adults (un 74% eren adults) sense tractament previ i amb valors d'hemoglobina inferiors al LIN. L'estudi pivotal de la velaglucerasa especifica que els pacients inclosos no havien rebut tractament previ ≥ 12 mesos de l'entrada en l'estudi^h, i presentaven com a mínim un dels següents criteris: esplenomegàlia moderada a la palpació, concentració de plaquetes $\leq 120 \times 10^3/\text{mm}^3$ o hepatomegàlia a la palpació. A l'estudi pivotal de la imiglucerasa es van excloure pacients esplenectomitzats i a l'estudi pivotal de la velaglucerasa es va excloure pacients amb anticossos antiimiglucerasa o antivelaglucerasa alfa i amb reaccions anafilàctiques secundàries a imiglucerasa o velaglucerasa alfa.

A l'estudi pivotal de la velaglucerasa no hi ha informació sobre la situació de "gravetat clínica" entre els dos grups. En el grup imiglucerasa els pacients eren també més joves que en el grup de la velaglucerasa, la qual cosa també podria indicar una major gravetat de la malaltia en el primer grup.

Les característiques basals de tots dos estudis pivotals no van diferir significativament entre grups de comparació.

Comparador

Tots dos estudis pivotals es van dissenyar per comparar l'eficàcia de la imiglucerasa i la velaglucerasa enfront del tractament estàndard en el moment de comercialització del fàrmac per a pacients amb MG tipus I: l'alglucerasa i la imiglucerasa respectivament. En tots dos casos es considera un comparador adequat.

Eficàcia

Les dades principals d'eficàcia de la imiglucerasa i la velaglucerasa provenen de dos assajos clínics aleatoritzats de fase III, cegament doble i multicèntrics de no inferioritat. L'estudi pivotal de la imiglucerasa es considera de baixa qualitat, tot i que cal considerar la possibilitat d'un biaix en la descripció dels resultats (*outcome reporting bias*) i que es va realitzar al 1995. L'estudi de la velaglucerasa es considera que té risc moderat de biaix.

Els resultats disponibles confirmen que l'eficàcia als nou mesos de la imiglucerasa i la velaglucerasa és comparable amb els respectius comparadors i que augmenten de manera similar la concentració d'hemoglobina en sang i el recompte plaquetari, i disminueixen el volum hepàtic i esplènic.

^h En el grup de pacients aleatoritzats al grup imiglucerasa: 1 pacient va rebre alglucerasa, imiglucerasa i miglustat previ a l'estudi i un altre va rebre prèviament imiglucerasa. En el grup de la velaglucerasa 1 pacient va rebre prèviament imiglucerasa. Cap pacient no va rebre TSE o TRS als dotze mesos previs al començament de l'estudi.

A l'estudi pivotal de la velaglucerasa, la diferència de la concentració basal d'hemoglobina entre els grups comparats no va emascarar diferències en la resposta al tractament segons es desprèn de les anàlisis amb valors d'hemoglobina basals ajustats. Tanmateix, es considera que la diferència observada aniria en contra de la velaglucerasa i no pas de la imiglucerasa.

Els resultats dels estudis de suport estan en concordança amb els estudis pivotals, excepte a l'estudi de suport de la velaglucerasa en què la variable del volum hepàtic no va disminuir de manera estadísticament significativa. Tanmateix, d'acord amb els revisors de l'EMA, l'estudi de suport de la velaglucerasa no es va dissenyar per comparar les dues dosis de velaglucerasa alfa i en la seva opinió no es pot considerar un estudi comparatiu. Els resultats només haurien de considerar-se addicionals als obtinguts en l'estudi pivotal.

En els estudis de la imiglucerasa inclosos no hi ha dades de qualitat de vida, però segons dues revisions amb dades d'efectivitat de la imiglucerasa diversos estudis descriuen millores de la qualitat de vida en pacients amb MG tipus I (vegeu l'Annex 3). D'altra banda, els resultats de qualitat de vida en pacients adults en l'estudi pivotal de la velaglucerasa són comparables entre grups, però provenen d'una mostra molt reduïda de pacients i són analitzats com a variable terciària. No es pot treure cap conclusió de les dades en pacients pediàtrics ja que només es tenen resultats d'1 pacient per grup.

A l'estudi de suport de la imiglucerasa es va observar que un 44,4% dels pacients van experimentar millores quant a malaltia òssia (la qual té un gran impacte en la qualitat de vida d'aquests pacients) als dotze mesos de tractament. No hi ha dades de malaltia òssia als estudis inclosos de la velaglucerasa. No obstant això, a l'estudi d'extensió d'un assaig clínic de fase I/II (TKT025EXT) s'ha observat una millora significativa i contínua de la densitat mineral òssia. Aquestes dades són preliminars ja que tots dos estudis són estudis de suport, tenen una mostra de pacients limitada i el reclutament només es va realitzar en un únic país (Israel).

L'eficàcia de la velaglucerasa a llarg termini segons l'estudi d'extensió TKT025EXT es manté durant cinc anys tot i que la dosi s'ha reduït un 50%. Segons les dades d'efectivitat de la imiglucerasa també s'ha observat un manteniment de l'efecte a llarg termini (vegeu l'Annex 3).

En general, les dades d'eficàcia de la velaglucerasa són consistents en la població pediàtrica (mostra limitada) i adulta i no s'han observat diferències relacionades amb el gènere.

Cal destacar que la imiglucerasa va ser aprovada al 1997 i fins a dia d'avui s'han realitzat molts estudis d'efectivitat (Annex 3) que són consistents amb les dades d'eficàcia aquí descrites. A dia d'avui, no hi ha dades d'efectivitat de la velaglucerasa.

Seguretat

Segons els investigadors, les dades de seguretat obtingudes van ser comparables entre la imiglucerasa i l'alglucerasa i entre la velaglucerasa i la imiglucerasa. Excepte per la

prolongació del temps de tromboplastina parcial activada observada, no s'han identificat efectes adversos inesperats durant els assaigs clínics amb velaglucerasa. Tampoc no s'ha descrit cap efecte advers inesperat durant els assaigs clínics amb imiglucerasa. No obstant això, cal destacar que a l'estudi pivotal de la velaglucerasa es van observar tres efectes adversos greus comparat amb cap efecte advers greu en pacients tractats amb imiglucerasa.

Durant els estudis pivotals no es va observar cap pèrdua per esdeveniments adversos ni es va registrar cap mort.

A l'estudi pivotal de la imiglucerasa els pacients tractats amb imiglucerasa van presentar menys anticossos IgG contra la glucocerebrosidasa. Segons les dades dels estudis de la velaglucerasa sembla que el tractament amb velaglucerasa indueix menys anticossos al tractament comparat amb la imiglucerasa. No obstant això, es considera que l'avaluació és limitada atès el reduït nombre de pacients inclosos en els assaigs. El comitè CHMP va demanar la creació de un estudi observacional d'MG per monitorar l'estat postmarketing de la velaglucerasa alfa.

Eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de la velaglucerasa en pacients amb MG tipus I.

S'ha identificat una revisió sistemàtica sobre el cost-efectivitat del TSE (imiglucerasa/algucerasa) per a l'MG²¹ en què es va estimar un AVAQ de £360.000 en pacients amb un genotipus més agressiu i £476.000 en pacients amb genotipus més lleus. La mitjana d'AVAQ per a tots els genotips va ser de £391.000.

Fitxa tècnica VPRIV®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VPRIV 400 unidades polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 400 unidades* de velaglucerasa alfa.

Tras la reconstitución, un ml de la solución contiene 100 unidades de velaglucerasa alfa.

*Una unidad de actividad enzimática se define como la cantidad de enzima necesaria para convertir un micromol de p-nitrofenil β -D-glucopiranosido en p-nitrofenol por minuto a 37°C.

La velaglucerasa alfa se produce en una línea celular de fibroblastos humanos HT-1080 mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes:

Un vial contiene 12,15 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VPRIV está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con VPRIV deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher. Puede considerarse la administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional sanitario únicamente para los pacientes que hayan recibido como mínimo tres perfusiones y que las estuvieran tolerando bien.

Posología

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas.

Pueden hacerse ajustes a la dosis en forma individual, en función del logro y el mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluado dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg.

Poblaciones especiales

Terapia de reemplazo enzimático en curso

A los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de sustitución enzimática con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher de tipo 1 puede cambiárseles a VPRIV, utilizando la misma dosis y frecuencia.

Insuficiencia renal o hepática

En función de los conocimientos actuales de la farmacocinética y la farmacodinámica de la velaglucerasa alfa no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Ver sección 5.2.

Pacientes de edad avanzada (. 65 años de edad)

Cuatro de los 94 pacientes (5%) a los que se administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos tenían 65 años de edad o más. Los datos limitados disponibles no sugieren la necesidad de un ajuste en la dosis en este grupo etario.

Población pediátrica

Veinte de los 94 pacientes (21%) a los que se administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos estaban dentro del rango pediátrico y de adolescentes (4 a .17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos. Ver más información en la sección 5.1.

Método de administración

Exclusivamente para perfusión intravenosa.

Deberá administrarse en forma de perfusión intravenosa de 60 minutos de duración.

Deberá administrarse a través de un filtro de 0,22 μ m.

Ver las instrucciones para la reconstitución y dilución de VPRIV en la sección 6.6 y al final del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Reacción alérgica severa al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones por hipersensibilidad en pacientes en estudios clínicos. Al igual que con cualquier medicamento proteínico de administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones por hipersensibilidad. En consecuencia, al administrar velaglucerasa alfa debe contarse con una rápida disponibilidad del respaldo médico adecuado. Si se produjera una reacción severa deberán observarse los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento deberá abordarse con precaución en los pacientes que hayan mostrado síntomas de hipersensibilidad a otras terapias de sustitución enzimática.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los pacientes tratados en estudios clínicos. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión fueron leves. Los síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentemente observados fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal. En pacientes sin tratamiento previo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

El manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión debe basarse en la severidad de la reacción, e incluye la ralentización de la velocidad de perfusión, el tratamiento con medicamentos tales como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o la suspensión y reanudación del tratamiento con un aumento del tiempo de perfusión.

El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir las reacciones posteriores en aquellos casos en que se hubiera requerido tratamiento sintomático. Durante los estudios clínicos los pacientes no recibieron medicamentos previos en forma rutinaria antes de la perfusión con velaglucerasa alfa.

Inmunogenia

Es posible que los anticuerpos jueguen un papel en las reacciones relacionadas con la perfusión observada con el uso de velaglucerasa alfa. Con miras a una evaluación adicional de la relación, en los casos de reacciones relacionadas con la perfusión de índole severa y en los casos de falta o pérdida de efecto se deberá someter a los pacientes a pruebas de detección de anticuerpos, cuyos resultados deberán comunicarse a la compañía.

En los estudios clínicos, uno de los 94 pacientes (1%) desarrollo anticuerpos IgG a la velaglucerasa alfa. En este único acontecimiento, se determino el carácter neutralizante de los anticuerpos en un ensayo in vitro. Para este paciente no se comunico ninguna reacción relacionada con la perfusión. Ninguno de los pacientes desarrollo anticuerpos IgE a la velaglucerasa alfa.

Sodio

Este medicamento contiene 12,15 mg de sodio por vial. Deberá ser tenido en consideración por los pacientes que siguen una dieta con cantidades controladas de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios sobre interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Las pacientes con enfermedad de Gaucher que quedan embarazadas pueden experimentar un periodo de exacerbación de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Es necesaria una evaluación de riesgos y beneficios para cada embarazo. Se requiere una vigilancia estrecha del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para la individualización del tratamiento.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de velaglucerasa alfa en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

No hay datos provenientes de estudios en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la velaglucerasa alfa se excreta en la leche materna. Como muchos principios activos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución al recetar el medicamento a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no muestran evidencias de deterioro de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

La influencia de VPRIV sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 94 pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 a los que se administro velaglucerasa alfa en dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas en cinco estudios clínicos. Cincuenta y cuatro de los pacientes no habían recibido TSE con anterioridad, y a 40 se los transfirió de imiglucerasa a VPRIV. Los pacientes tenían entre 4 y 71 años de edad al momento del primer tratamiento con VPRIV, y comprendían 46 varones y 48 mujeres.

Las reacciones adversas más graves en pacientes en estudios clínicos fueron reacciones por hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión. Los síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentemente observados fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la temperatura corporal (véase más información en la sección 4.4). La única reacción adversa que provoco el cese del tratamiento fue una reacción relacionada con la perfusión.

Las reacciones adversas comunicadas en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 se enumeran en la Tabla 1. La información se clasifica por órgano del sistema y por frecuencia, según la convención de MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente (.1/10) y frecuente (.1/100 a <1/10). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		reacción por hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos	
Trastornos cardíacos		taquicardia
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal/dolor en la zona superior del abdomen, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	reacción relacionada con la perfusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal	
Exploraciones complementarias		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes

Población pediátrica

El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos con niños y adolescentes de 4 a ≤17 años de edad fue similar al observado en pacientes adultos.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis de velaglucerasa alfa. La dosis máxima de velaglucerasa alfa en estudios clínicos fue de 60 unidades/kg. Ver sección 4.4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo – enzimas, código ATC: A16AB10.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen GBA, que dan lugar a una deficiencia en la misma lisosoma beta-glucocerebrosidasa. Esta deficiencia enzimática provoca una acumulación de glucocerebrósido principalmente en los macrófagos, lo que da origen a células espumosas, o “células de Gaucher”. En este trastorno de acumulación lisosomal, las características clínicas reflejan la distribución de las células de Gaucher en el hígado, el bazo, la médula ósea, el esqueleto y los pulmones. La acumulación de glucocerebrósido en el hígado y el bazo da lugar a organomegalia. El compromiso óseo produce anomalías y deformidades esqueléticas, y también crisis de dolor óseo. Los depósitos en la médula ósea y el secuestro esplénico pueden provocar trombocitopenia y anemia clínicamente significativas.

El principio activo de VPRIV es la velaglucerasa alfa, que se produce mediante tecnología de activación genética en una línea de células humanas. La velaglucerasa alfa es una glicoproteína. El monómero es de aproximadamente 63 kDa, tiene 497 aminoácidos, y la misma secuencia de aminoácidos que la enzima humana producida naturalmente, la glucocerebrosidasa. Tiene 5 sitios potenciales de N-glicosilación, de los cuales cuatro están ocupados. La velaglucerasa alfa se fabrica de modo tal de que contenga predominantemente glicanos de alto contenido de manosa, para facilitar la internalización de la enzima por parte de las células fagocíticas diana a través del receptor de manosa.

La velaglucerasa alfa suplementa o reemplaza a la beta-glucocerebrosidasa, la enzima que cataliza la hidrólisis del glucocerebrósido a glucosa y ceramida en el lisosoma, lo que reduce la cantidad de glucocerebrósido acumulada y corrige la fisiopatología de la enfermedad de Gaucher. La velaglucerasa alfa aumenta la concentración de hemoglobina y los recuentos plaquetarios, y reduce los volúmenes del hígado y el bazo en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1.

En los estudios 025EXT y 034 se ofreció a los pacientes tratamiento en el hogar. En el estudio 025EXT, 7 de 10 pacientes recibieron tratamiento en el hogar por lo menos una vez durante los 60 meses de tratamiento. En el estudio 034, 25 de 40 pacientes recibieron tratamiento en el hogar por lo menos una vez durante el estudio de 12 meses de duración.

Seguridad y eficacia clínicas

Estudios en pacientes sin tratamiento previo

El estudio 025 era un estudio abierto, de 9 meses de duración, en 12 pacientes adultos (≥18 años) sin TSE previa (definido como no haber recibido terapia de sustitución enzimática durante 12 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio). VPRIV se administró inicialmente en un modo de escalamiento de la dosis en los tres primeros pacientes (15, 30, 60 unidades/kg), y en los nueve pacientes restantes se comenzó el tratamiento con 60 unidades/kg.

Se observaron mejoras clínicamente significativas con respecto a los valores iniciales en la concentración de hemoglobina y los recuentos de plaquetas ya a los 3 meses, y en los volúmenes del hígado y el bazo a los 6 meses y a los 9 meses del inicio del tratamiento con VPRIV.

Diez pacientes que habían finalizado el estudio 025 se incorporaron a un estudio abierto de extensión (025EXT). Tras un mínimo de 12 meses de tratamiento continuo con VPRIV, todos los pacientes calificaron para que se les redujera la dosis de VPRIV gradualmente de 60 a 30 unidades/kg, después de haber alcanzado como mínimo 2 de las 4 metas terapéuticas para el “Año 1” de la TSE para la enfermedad de Gaucher de tipo 1. Los pacientes recibieron dosis de 30 a 60 unidades/kg (mediana de la dosis 35 unidades/kg) cada dos semanas por un máximo de 60 meses (5 años). Se siguió demostrando una actividad clínica sostenida durante los 5 años de tratamiento, según se observó en las mejoras en las concentraciones de hemoglobina y recuentos de plaquetas, y en la reducción de los volúmenes de hígado y bazo.

El estudio 032 era un estudio de eficacia a doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, de 12 meses de duración, en 25 pacientes a partir de los 2 años de edad, sin TSE previa (definido como no haber recibido terapia de sustitución enzimática durante 30 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio). Los pacientes debían tener anemia relacionada con la enfermedad de Gaucher, y trombocitopenia u organomegalia. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir VPRIV en una dosis de 45 unidades/kg (N=13) o 60 unidades/kg (N=12) cada dos semanas.

La velaglucerasa alfa en dosis de 60 unidades/kg administrada por vía intravenosa cada dos semanas demostró aumentos clínicamente significativos con respecto a los valores iniciales en la concentración media de hemoglobina (+2,4 g/dl) y el recuento de plaquetas (+50,9 x 10⁹/l); el volumen hepático se redujo de 1,46 a 1,22 veces el tamaño normal (reducción media del 17%), y el volumen del bazo se redujo de 14,0 a 5,75 veces el tamaño normal (reducción media del 50%). En el grupo de 45 unidades/kg se observaron aumentos significativos con respecto a los valores iniciales en la concentración de hemoglobina (+2,4 g/dl) y el recuento de plaquetas (+40,9 x 10⁹/l); el volumen hepático se redujo de 1,40 a 1,24 veces el tamaño normal (reducción media del 6%), y el volumen del bazo se redujo de 14,5 a 9,50 veces el tamaño normal (reducción media del 40%).

El estudio 039 era un estudio a doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, de 9 meses de duración, de eficacia y no inferioridad, controlado con comparador activo (imiglucerasa), en 34 pacientes a partir de los 2 años de edad, sin TSE previa (definido como no haber recibido terapia de sustitución enzimática durante 12 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio). Los pacientes debían tener anemia relacionada con la enfermedad de Gaucher, y trombocitopenia u organomegalia. Los pacientes recibían 60 unidades/kg de VPRIV (N=17) o 60 unidades/kg de imiglucerasa (N=17) cada dos semanas.

La media del aumento absoluto con respecto al inicio en las concentraciones de hemoglobina fue de 1,624 g/dl (±0,223 EE) tras 9 meses de tratamiento con VPRIV. Se demostró la no inferioridad desde el punto de vista clínico y estadístico de este aumento en la concentración de hemoglobina con respecto a la imiglucerasa (media de la diferencia entre tratamientos del cambio desde el valor de inicio a los 9 meses [VPRIV – imiglucerasa]: 0,135 g/dl). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre VPRIV e imiglucerasa en los cambios en los recuentos plaquetarios y en los volúmenes de hígado y bazo tras 9 meses de tratamiento con VPRIV, ni en el tiempo hasta la primera respuesta en los valores de hemoglobina (definida como un aumento de 1 g/dl con respecto al valor inicial).

Estudio en pacientes transferidos del tratamiento con imiglucerasa a VPRIV

El estudio 034 era un estudio de seguridad abierto, de 12 meses de duración, en 40 pacientes a partir de los 2 años de edad, que habían estado recibiendo tratamiento con imiglucerasa en dosis de 15 a 60 unidades/kg durante un mínimo de 30 meses consecutivos. Los pacientes debían haber tenido una dosis estable de imiglucerasa durante 6 meses como mínimo antes de la incorporación al estudio. El tratamiento con VPRIV se administró en la misma cantidad de unidades y régimen posológico que la dosis de imiglucerasa. Se evaluó la concentración de hemoglobina y los recuentos plaquetarios en términos de cambio con respecto al valor de inicio, que se definió como el final del tratamiento con imiglucerasa del paciente.

En los pacientes transferidos de imiglucerasa a VPRIV, la concentración de hemoglobina y los recuentos de plaquetas se sostuvieron en niveles terapéuticos a lo largo de los 12 meses de tratamiento.

Población pediátrica

El uso en el grupo de 4 a 17 años de edad está respaldado por la evidencia procedente de estudios controlados en pacientes adultos y pediátricos [20 de 94 (21%)]. Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos. Los estudios contemplaban la inclusión de pacientes a partir de los 2 años, y se espera que los perfiles de seguridad y eficacia sean similares al descender hasta los dos años de edad. No obstante, no se dispone de datos para niños menores de 4 años.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con VPRIV en los diferentes grupos de la población pediátrica con enfermedad de Gaucher de tipo 2, y le ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos con VPRIV en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Gaucher de los tipos 1 y 3, conforme a la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrica (PIP).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las concentraciones séricas de velaglucerasa alfa aumentaban rápidamente durante los primeros 20 minutos de la perfusión de 60 minutos, antes de nivelarse, y la C_{max} se obtenía típicamente entre 40 y 60 minutos después del inicio de la perfusión. Una vez finalizada la perfusión, las concentraciones séricas de velaglucerasa alfa descendían rápidamente en forma monofásica o bifásica, con un valor medio de t_{1/2} de 5 a 12 minutos para las dosis de 15, 30, 45 y 60 unidades/kg.

La velaglucerasa alfa mostró un perfil farmacocinético aproximadamente lineal (es decir, de primer orden), con un aumento de C_{max} y AUC aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis de 15 a 60 unidades/kg. El volumen de distribución en estado de equilibrio fue de aproximadamente 10% del peso corporal. El elevado aclaramiento de la velaglucerasa alfa del suero (media 6,7 a 7,6 ml/min/kg) es coherente con la rápida captación de la velaglucerasa alfa en los macrófagos a través de los receptores de manosa.

El rango del aclaramiento de la velaglucerasa alfa en los pacientes pediátricos (N=7, rango de edad de 4 a 17 años) estuvo contenido dentro del rango de valores de aclaramiento en los pacientes adultos (N=15, rango de edad de 19 a 62 años). Además, no hubo ninguna diferencia farmacocinética evidente entre los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 de sexo masculino y femenino. Ninguno de los sujetos en los estudios farmacocinéticos resultó positivo para anticuerpos contra la velaglucerasa alfa en los días de evaluación farmacocinética. En consecuencia, no fue posible evaluar el efecto de la respuesta de anticuerpos sobre el perfil farmacocinético de la velaglucerasa alfa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa

Citrato de sodio dihidratado (E331)

Ácido cítrico monohidratado (E330)

Polisorbato 20

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

3 años

Solución reconstituida y diluida para perfusión:

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso por 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C y protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la utilización son responsabilidad del usuario, y no deberán exceder las 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).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

400 unidades de velaglucerasa alfa en un vial de 20 ml (vidrio Tipo I) con tapón (de goma butílica con revestimiento de fluororesina), sello en una pieza y cápsula de cierre tipo flip-off. Tamaño de los envases: 1, 5 y 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

VPRIV requiere reconstitución y dilución, y está previsto únicamente para perfusión intravenosa.

VPRIV es para un solo uso, y se administra a través de un filtro de 0,22 µm.

Usar técnicas asépticas.

Preparar VPRIV de la siguiente forma:

1. La cantidad de viales por reconstituir se determina en función del peso del paciente y la dosis indicada.
 2. Los viales necesarios se retiran de la nevera. Cada vial de 400 unidades se reconstituye con 4,3 ml de agua estéril para inyectables.
 3. Una vez reconstituido mezclar suavemente los viales. No debe agitarse. Cada vial contendrá un volumen extraíble de 4,0 ml (100 unidades/ml).
 4. Antes de continuar la dilución, inspeccionar visualmente la solución en los viales; la solución debe ser transparente a ligeramente opalescente, e incolora; no utilizar si la solución está descolorida o si se observa presencia de material particulado extraño.
 5. El volumen calculado del medicamento se retira de la correspondiente cantidad de viales, y el volumen total requerido se diluye en 100 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Mezclar suavemente. No debe agitarse. Se deberá iniciar la perfusión dentro de las 24 horas posteriores al momento de la reconstitución.
- La eliminación del medicamento no utilizado 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 Pharmaceuticals Ireland Limited

5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/646/002
EU/1/10/646/005
EU/1/10/646/006

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

Fecha de la primera autorización: 26/08/2010

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>.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Cerezyme 400 U Polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 400 unidades* de imiglucerasa**.

Una vez reconstituida, la solución contiene 40 unidades (aproximadamente 1,0 mg) de imiglucerasa por ml (400 U/10 ml).

* Una unidad de enzima (U) se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de un micromol del sustrato sintético, para-nitrofenil- -D-glucopiranosido (pNP-Glc), por minuto a 37°C.

** La imiglucerasa es una forma modificada de la β -glucosidasa ácida humana producida mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo celular de mamífero procedente de ovario de hámster chino (CHO), con modificación en la manosa dirigida a macrófagos.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Este medicamento contiene sodio y se administra mediante una solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9 % (ver sección 6.6). Tras su reconstitución, la solución contiene 0,62 mmol de sodio (200 U/5 ml), lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Cerezyme es un polvo blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cerezyme (imiglucerasa) está indicado para el uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1) o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones: anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro; trombocitopenia; enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; hepatomegalia o esplenomegalia.

4.2 Posología y forma de administración

El manejo de la enfermedad debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Posología

Debido a la heterogeneidad y naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, la dosificación debe ser individualizada para cada paciente, basándose en una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Una vez que la respuesta de un paciente para todas las manifestaciones clínicas relevantes estén bien establecidas, puede ajustarse la posología y la frecuencia de administración con el objetivo de mantener los parámetros óptimos ya alcanzados para todas las manifestaciones clínicas o mejorar adicionalmente aquellos parámetros clínicos que aun no se han normalizado.

Se ha demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Dosis iniciales de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas han conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. La frecuencia de perfusión habitual es de una vez cada dos semanas; esta es la frecuencia de perfusión para la que se dispone de más datos.

Población pediátrica

No es necesario un ajuste de dosis para la población pediátrica. No se ha demostrado la eficacia de Cerezyme sobre los síntomas neurológicos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica y no se puede recomendar un régimen posológico especial para dichas manifestaciones (ver sección 5.1).

Forma de administración

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante perfusión intravenosa. En las perfusiones iniciales, Cerezyme debe administrarse a una velocidad que no exceda de 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de perfusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto. Los incrementos de la velocidad de perfusión deben realizarse bajo supervisión de un profesional sanitario. Puede valorarse realizar la perfusión de Cerezyme en el domicilio de los pacientes que lleven algunos meses tolerando bien las infusiones. La decisión de pasar al paciente a la perfusión en casa debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable. La administración de la infusión de Cerezyme en casa por el paciente o cuidador requiere formación por parte de un profesional sanitario en un entorno clínico. El paciente o cuidador recibirá formación sobre las técnicas de infusión y cómo llevar un diario del tratamiento. Los pacientes que experimenten acontecimientos adversos durante la infusión necesitarán detener inmediatamente la infusión y buscar la asistencia inmediata de un profesional sanitario. Las infusiones siguientes deberán realizarse en un entorno clínico. La dosis y velocidad de infusión deberá permanecer constante en casa y no cambiarse sin la supervisión de un profesional sanitario.

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

Se anima a los profesionales médicos o sanitarios a registrar a los pacientes con la enfermedad de Gaucher, incluyendo a los que presentan manifestaciones neuronopáticas crónicas de la enfermedad, en el "Registro de Gaucher del ICGG" (ver Sección 5.1).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (ver Sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones de empleo

Hipersensibilidad

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados. Parece que la formación de anticuerpos IgG es más probable dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento, siendo rara la formación de anticuerpos frente a Cerezyme después de 12 meses de tratamiento. Se recomienda

vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. (ver Sección 4.8). Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad a Ceredase (alglucerasa) deben ser tratados con precaución cuando se administra Cerezyme (imiglucerasa).

Excipientes

Este medicamento contiene sodio y se administra mediante una solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9 % (ver la sección 6.6), lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han realizado estudios de interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Cerezyme es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Cerezyme no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de Cerezyme o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones de Cerezyme en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Cerezyme atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedarse embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos-beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher. Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme, se debe considerar continuar el tratamiento con Cerezyme durante todo el embarazo. Es necesario monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia [frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)] y raras ($1/10,000$ a $<1/1,000$)] en la siguiente tabla. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad (marcados con * en la tabla superior), en general, en aproximadamente el 3% de pacientes. La aparición de tales síntomas se ha producido durante las perfusiones o poco después de ellas. Estos síntomas generalmente responden a un tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan la perfusión del producto y que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. En pacientes se han usado dosis de hasta 240 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas.

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea, parestesia*
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes:	Taquicardia*, cianosis*
Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Enrojecimiento facial*, hipotensión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes:	Disnea*, tos*
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Vómitos, náuseas, dolor cólico abdominal, diarrea
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad
	Raras:	Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes:	Urticaria/angioedema*, prurito*, exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Artralgia, lumbalgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Molestias en el lugar de la perfusión, ardor en el lugar de la perfusión, hinchazón en el lugar de la perfusión, absceso estéril en el lugar de la perfusión, molestias torácicas*, fiebre, escalofríos, fatiga

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enzimas-imiglucerasa (-glucocerebrosidasa recombinante dirigida a macrófagos), código ATC: A16AB02

La enfermedad de Gaucher es un trastorno metabólico hereditario recesivo raro causado por la deficiencia de la enzima lisosomal β -glucosidasa ácida. Esta enzima descompone la glucosilceramida, un componente fundamental de la estructura lipídica de las membranas celulares, en glucosa y ceramida. En individuos con enfermedad de Gaucher, la degradación de glucosilceramida es insuficiente, lo que provoca la acumulación de grandes cantidades de este sustrato dentro de los lisosomas de los macrófagos (denominados "células de Gaucher"), dando lugar a una patología secundaria generalizada.

Las células de Gaucher se encuentran normalmente en hígado, bazo y médula ósea y, ocasionalmente, en pulmón, riñón e intestino. Clínicamente, la enfermedad de Gaucher tiene un espectro fenotípico heterogéneo. Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad son hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia y patología ósea. Con frecuencia, las anomalías óseas son las características más debilitantes y discapacitantes de la enfermedad de Gaucher. Entre estas manifestaciones óseas se incluyen infiltración de médula ósea, osteonecrosis, dolor óseo y crisis óseas, osteopenia y osteoporosis, fracturas patológicas y retraso del crecimiento. La enfermedad de Gaucher se asocia con un aumento de la producción de glucosa y una tasa de gasto de energía en reposo elevada, lo que contribuye a causar fatiga y caquexia. Los pacientes con enfermedad de Gaucher también pueden tener un perfil inflamatorio de bajo grado. Además, esta enfermedad se ha asociado con un aumento del riesgo de alteraciones de inmunoglobulinas, como hiperinmunoglobulinemia, gammapatía policlonal, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple. El curso natural de la enfermedad de Gaucher normalmente muestra progresión, con elevación del riesgo de complicaciones irreversibles en diversos órganos a lo largo del tiempo. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher pueden afectar de forma adversa a la calidad de vida. La enfermedad se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad prematura. Los signos y síntomas que se presentan en la infancia normalmente representan una enfermedad de Gaucher más grave. En niños, la enfermedad puede dar lugar al retraso del crecimiento y de la pubertad. La hipertensión pulmonar es una conocida complicación de la enfermedad de Gaucher. Los pacientes sometidos a esplenectomía tienen mayor riesgo de hipertensión pulmonar. El tratamiento con Cerezyme reduce la necesidad de esplenectomía en la mayoría de los casos, asociándose el tratamiento precoz con Cerezyme con una reducción del riesgo de hipertensión pulmonar. Se recomienda la evaluación rutinaria para detectar la presencia de hipertensión pulmonar tras el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher y con el tiempo. En particular, los pacientes con un diagnóstico de hipertensión pulmonar deben recibir dosis adecuadas de Cerezyme para garantizar el control de la enfermedad de Gaucher subyacente y, además, se debe evaluar la necesidad de tratamientos adicionales específicos para la hipertensión pulmonar. La imiglucerasa (β -glucosidasa ácida recombinante dirigida a macrófagos) sustituye a la actividad enzimática deficiente, hidrolizando la glucosilceramida, corrigiendo, de este modo, la fisiopatología inicial y evitando la patología secundaria. Cerezyme reduce el tamaño del bazo y del hígado, mejora o normaliza la trombocitopenia y la anemia, mejora o normaliza la densidad mineral ósea y la carga de médula ósea y reduce o elimina el dolor óseo y las crisis óseas. Cerezyme reduce la tasa de gasto de energía en reposo. Se ha demostrado que Cerezyme mejora tanto aspectos mentales como físicos de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher. Cerezyme reduce los niveles de quitotriosidasa, un biomarcador de la acumulación de glucosilceramida en macrófagos y de la respuesta al tratamiento. En niños se ha demostrado que Cerezyme permite un desarrollo puberal normal e induce la aceleración del crecimiento, dando lugar a una estatura y densidad mineral ósea normales en la edad adulta.

La tasa y grado de respuesta al tratamiento con Cerezyme depende de la dosis. Por lo general, se pueden observar más rápidamente mejorías en los sistemas de órganos con una velocidad de recambio más rápida, como el hematológico, que en aquellos con un recambio más lento, como el hueso. En un análisis del Registro de Gaucher del ICGG en una cohorte amplia de pacientes (n = 528) con enfermedad de Gaucher de tipo I, se observó un efecto de Cerezyme dependiente del tiempo y de la dosis en los parámetros hematológicos y viscerales (recuento de plaquetas, concentración de hemoglobina y volumen de bazo e hígado) dentro del intervalo de dosis de 15, 30 y 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas. Los pacientes tratados con 60 U/kg de peso corporal cada dos semanas mostraban una mejoría más rápida y un efecto máximo del tratamiento mayor cuando se comparaba con los pacientes que recibieron las dosis más bajas.

De forma similar, en un análisis del Registro de Gaucher del ICGG de la densidad mineral ósea empleando absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en 342 pacientes, se observó una densidad mineral ósea normal después de 8 años de tratamiento con una dosis de Cerezyme de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas, pero no con dosis inferiores (15 y 30 U/kg de peso una vez cada dos semanas) (Wenstrup y col., 2007).

En un estudio que analizaba dos cohortes de pacientes tratados con una mediana de dosis de 80 U/kg de peso cada 4 semanas y una mediana de dosis de 30 U/kg de peso cada 4 semanas, entre los pacientes con una puntuación de carga de infiltración en médula ósea ≥ 6 , un mayor número de pacientes de la cohorte de dosis más alta (33%; n = 22) consiguió una reducción en la puntuación de 2 puntos después de 24 meses de tratamiento con Cerezyme en comparación con los pacientes de la cohorte de dosis más baja (10%; n = 13) (De Fost y col., 2006).

El tratamiento con Cerezyme a una dosis de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas mostraba mejoría del dolor de huesos ya a los 3 meses, disminución de las crisis óseas en 12 meses y mejora de la densidad mineral ósea después de 24 meses de tratamiento (Sims y col., 2008). La frecuencia habitual de perfusión es de una vez cada dos semanas (ver Sección 4.2). El tratamiento de mantenimiento cada 4 semanas (Q4) a una dosis acumulada igual a la suma de las dosis bisemanales (Q2) ha sido estudiada en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo I residual estable. El objetivo compuesto predefinido fue establecido para la consecución de cambios respecto a los niveles basales de hemoglobina, plaquetas, volumen hepático y esplénico, crisis óseas y enfermedad ósea; la consecución o mantenimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en la enfermedad de Gaucher para los parámetros hematológicos y viscerales comprendía un objetivo adicional. El 63% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q4 y el 81% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q2, alcanzaron el objetivo compuesto predefinido a la semana 24; la diferencia no fue estadísticamente significativa basada en el 95% IC (-0,357, 0,058). El 89% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q4 y el 100% de los pacientes tratados con la pauta terapéutica Q2 alcanzaron los objetivos terapéuticos definidos; la diferencia no fue estadísticamente significativa basada en el 95% IC (-0,231, 0,060). La pauta de perfusión Q4 puede suponer una opción terapéutica para algunos pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo I residual estable, pero los datos clínicos son limitados. No se han realizado estudios clínicos controlados sobre la eficacia de Cerezyme en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones sobre el efecto de la terapia de sustitución enzimática en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad. Se anima a los profesionales médicos o sanitarios a registrar a los pacientes con la enfermedad de Gaucher, incluyendo a los que presentan manifestaciones neuronopáticas crónicas de la enfermedad, en el "Registro de Gaucher del ICGG". Los datos de los pacientes se recogerán de forma anónima en este Registro. Los objetivos del "Registro de Gaucher del ICGG" son fomentar el conocimiento de la enfermedad de Gaucher y evaluar la eficacia de la terapia de sustitución enzimática, que, en última instancia, dará lugar a mejorar el uso

seguro y eficaz de Cerezyme.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Durante las perfusiones intravenosas de 4 dosis de imiglucerasa en 1 hora (7,5, 15, 30 y 60 U/kg) se alcanzó el estado estacionario de la actividad enzimática a los 30 minutos. Después de la perfusión, la actividad enzimática en plasma disminuyó rápidamente con una semivida entre 3,6 y 10,4 minutos. El aclaramiento plasmático varió desde 9,8 hasta 20,3 ml/min/kg (media \pm D.E., 14,5 \pm 4,0 ml/min/kg).

El volumen de distribución corregido en función del peso osciló entre 0,09 y 0,15 l/kg (media D.E., 0,12 \pm 0,02 l/kg). Estas variables no parecen estar influenciadas por la dosis o la duración de la perfusión. Sin embargo, en cada nivel de dosis y velocidad de perfusión se estudiaron sólo 1 o 2 pacientes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y dosis repetidas, y genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol, Citrato sódico (para ajustar el pH), Ácido cítrico monohidrato (para ajustar el pH), Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

Viales no abiertos: 2 años.

Solución diluida:

Desde un punto de vista de seguridad microbiológica, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones de conservación y previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deben sobrepasar las 24 horas a una temperatura entre 2 °C - 8°C bajo protección de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C y 8°C).

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

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Cerezyme se presenta en viales de vidrio transparentes de 20 ml de borosilicato de tipo I. El sistema de cierre está formado por tapones de caucho butílico siliconados, provistos a su vez de tapa con cierre "flip-off" a prueba de manipulaciones.

Para proporcionar un volumen suficiente que permita una administración precisa, cada vial se formula para que tenga un exceso de volumen total de 0,6 ml.

Presentaciones: Envases de 1, 5 y 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Cerezyme es para un solo uso. Después de la reconstitución, cada vial de Cerezyme contiene 400 unidades de imiglucerasa en 10,0 ml (40 unidades por ml).

El polvo para concentrado para solución para perfusión se tiene que reconstituir con agua para inyección, diluirlo con solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% y después administrarlo por perfusión intravenosa.

Determine el número de viales a reconstituir, basándose en la posología individual del paciente, y retirar los viales del frigorífico.

Eventualmente se pueden hacer pequeños ajustes de la dosis, para evitar desechar viales parcialmente utilizados. Las dosis se pueden redondear al número entero de viales más próximo, siempre que la dosis administrada mensualmente permanezca prácticamente inalterada.

Utilizar técnica aséptica

Reconstitución

Reconstituir cada vial con 10,2 ml de agua para preparaciones inyectables, evitando el impacto violento del agua para inyección sobre el polvo y evite la formación de espuma en la solución mezclándolo suavemente. El volumen reconstituido es de 10,6 ml. El pH de la solución reconstituída es aproximadamente 6,1.

Tras la reconstitución se observa un líquido claro y transparente sin materias extrañas. La solución reconstituida deberá diluirse posteriormente. Antes de cualquier dilución adicional, examinar visualmente la solución diluida en cada vial para detectar posibles partículas extrañas y alteración del color. No utilizar los viales que presenten partículas extrañas o alteración del color.

Después de la reconstitución, diluir rápidamente los viales y no conservarlos para su empleo posterior.

Dilución

La solución reconstituida contiene 40 unidades de imiglucerasa por ml. El volumen reconstituido permite la extracción exacta de 10,0 ml (igual a 400 unidades) de cada vial. Extraer de cada vial 10,0 ml de la solución reconstituida, reunir los volúmenes extraídos y a continuación diluirlos con la solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% hasta un volumen total de 100 a 200 ml. Mezclar suavemente la solución para perfusión.

Se recomienda administrar la solución diluida a través de un filtro en línea de 0,2 μ m con baja unión a proteínas para eliminar cualquier partícula proteica. Esto no ocasionará una disminución de la actividad de la imiglucerasa. Se recomienda administrar la solución diluida dentro de las 3 horas siguientes. El producto diluido en la solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% puede conservar su estabilidad química hasta 24 horas, si se almacena entre 2°C y 8°C protegido de la luz, pero la seguridad microbiológica dependerá de si la reconstitución y dilución se han realizado de forma aséptica.

Cerezyme no contiene conservantes. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

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

Fecha de la primera autorización: 17 de noviembre de 1997

Fecha de la última renovación: 17/09/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Puede obtener información más detallada sobre este producto en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, 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 més endavant).

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 i imiglucerasa 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

Pubmed

#28 Search #27 OR #25 OR #24 06:02:03 3

#27 Search #22 AND #26 06:00:07 1

#26 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti] 05:59:29 359373

#25 Search #22 AND systematic[sb] 05:59:08 1

#24 Search #22 AND #23 05:58:34 2

#23 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR OR "extension[ti] 05:58:01 2155361

#22 Search #20 AND #21 05:57:21 7

#21 Search Gaucher[ti] OR "Gaucher Disease"[MESH] 05:56:53 3294

#20 Search #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 05:56:32 8

#19 Search vpriv 05:55:57 2

#18 Search "velaglucerasa alfa" OR "velaglucerasa alpha" 05:55:43 5

#17 Search velaglucerasa 05:55:13 0

#16 Search velaglucerasa 05:55:13 8

#15 Search "Velaglucerasa alfa, human"[Substance Name] 05:54:40 2

SCOPUS

#5 #2 AND #3 AND #4 4

#4 (TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multicent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*) OR TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price*)) 6.231.904

#3 TITLE-ABS-KEY(gaucher*) 5.295

#2 TITLE-ABS-KEY(velaglucerasa OR velaglucerasa OR vpriv) 22

Cochrane Library, CRD, TRIPDatabase

velaglucerasa OR velaglucerasa OR vpriv

Google (cerca avançada)

velaglucerasa assessment OR report OR evaluat filetype:pdf

velaglucerasa health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

ANNEX 3. EFECTIVITAT

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica de revisions sistemàtiques, sense restriccions temporals i fins al setembre de 2010, en la base de dades bibliogràfica MEDLINE/PubMed per tal d'avaluar l'efectivitat del tractament amb imiglucerasa i velaglucerasa en pacients amb MG tipus I.

No s'han trobat estudis d'efectivitat de la velaglucerasa.

S'han identificat dues revisions sistemàtiques^{21,22} i una narrativa²³ amb dades d'efectivitat del TSE (Taula 5).

La revisió sistemàtica de l'efectivitat i cost-efectivitat del TSE en pacients amb MG publicada al 2006 per Connock et al. del West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC)^{21,22} inclou com a TSE la imiglucerasa i alglucerasa per a pacients amb MG tipus I i III. La revisió sistemàtica i metanàlisis sobre l'efectivitat del TSE i TRS en les manifestacions òssies de Piran et al. 2010²² va incloure pacients amb MG tipus I. Finalment, Hollak et al. fa una revisió narrativa de l'efectivitat en relació amb dosis-resposta del TSE (imiglucerasa/alglucerasa) en pacients d'MG tipus I.

Moltes de les dades d'efectivitat de la imiglucerasa provenen de dades del registre de Gaucher de l'“International Collaborative Gaucher Group” (ICGG). El registre es va establir al 1991 i està patrocinat pel laboratori Genzyme Corporation.

Taula 5. Revisions amb dades d'efectivitat incloses

Referència	Objectiu	Tipus revisió	Període d'inclusió	Estudis inclosos	Pacients	Tractament
Connock et al. 2004 ²¹	Efectivitat i cost-efectivitat	RSEC	Fins 2004	Estudis primaris amb ≥10 pacients	MG tipus I i III	TSE (imiglucerasa i alglucerasa)
Piran et al. 2010 ²²	Manifestacions òssies	RSEC i metanàlisis	1950-2008	Cas-control, prospectius i assajos clínics	MG tipus I	TSE i TRS
Hollak et al. 2009 ²³	Relació dosi-resposta	Revisió narrativa	-	-	MG tipus I	TSE (imiglucerasa i alglucerasa)

MG: malaltia de Gaucher, RSEC: revisió sistemàtica de l'evidència científica, TRS: tractament de reducció de substrat, TSE: tractament de substitució enzimàtica

Paràmetres hematològics i organomegàlia

Segons les dades dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica de Connock et al. els pacients amb MG (tipus I i III) inclosos en els estudis eren anèmics amb **valors d'hemoglobina** basals que oscil·laven entre 8,6 i 12,8 g/dL. Després d'un any de tractament amb TSE els valors d'hemoglobina dels pacients s'apropaven al LIN.

Els valors basals de **plaquetes** oscil·laven entre 71,4 i 252 x 10³ mm⁻³, tot i que en la majoria dels estudis els valors basals estaven per sota del LIN (150 x 10³ mm⁻³) i això indicaria que els pacients poden tenir una tendència a l'hemorràgia. El TSE va augmentar els nivells de

plaquetes a tots els estudis. La resposta de les plaquetes va ser aparentment més lenta que la de l'hemoglobina i va semblar més pobre en pacients amb nivells basals més baixos^{21,22}.

Als 14 estudis inclosos a la revisió, el **volum hepàtic** basal oscil·lava entre 1,74-3,3 vegades el volum normalⁱ amb una desviació estàndard elevada, que reflectia la diferent gravetat de la malaltia en les poblacions d'estudi i el petit nombre de pacients en els estudis. Es va observar una disminució del volum hepàtic després del tractament amb TSE en diversos estudis. Weinreb et al. va observar que la proporció dels pacients amb hepatomegàlia (>1,25 vegades el volum normal) es van reduir des d'un 80% a un 45% després de 2 anys de tractament, dades que coincideixen aproximadament amb la resta d'estudis inclosos^{21,22}.

La mitjana d'engrandiment de la **melsa** (11 estudis) abans del tractament era 15-50 vegades el volum normal amb una desviació estàndard elevada. Pràcticament tots els pacients tenien la melsa engrandida més de 5-vegades abans de rebre tractament. A la majoria dels estudis es va observar una reducció considerable de l'engrandiment d'un 50 %, als 6-12 mesos de tractament amb TSE^{21,22}.

Segons la revisió de Hollak et al.²³ també es va observar un augment dels valors d'hemoglobina i recompte plaquetari i una disminució del volum hepàtic i esplènic en pacients amb MG tipus I tractats amb TSE. Tot i que alguns estudis no van observar diferències significatives entre les dosis estudiades es considera que existeix una relació dosi-dependent del TSE, amb una millor resposta (més ràpida) a dosis més elevades, segons altres estudis inclosos a la revisió. No obstant això, els estudis també mostren que dosis baixes milloren de forma considerable depenent de la gravetat de la malaltia.

Malaltia òssia

Els diferents estudis inclosos en la revisió sistemàtica de Connock et al. van avaluar diverses variables relacionades amb malaltia òssia en pacients amb MG, com: l'estadi de la medul·la òssia, dolor articular o dolor ossi, densitat o gruix ossi i ratis de fractures. Segons els estudis inclosos a la revisió sembla que el tractament amb TSE té un efecte positiu quant a crisis òssies, dolor ossi i ràtio de fractures, però l'evidència d'aquests beneficis es considera molt feble.

Segons la revisió sistemàtica i metanàlisi de Piran et al., el TSE és molt efectiu disminuint la implicació de la medul·la òssia, però l'efecte del TSE en la densitat de la medul·la òssia és molt variable i requereix més estudis²².

Qualitat de vida

Diversos estudis descriuen millores de la qualitat de vida amb TSE^{21,23}. No obstant això, els estudis basats en el qüestionari SF-36 indiquen que pacients amb MG tractats amb TSE continuen tenint una qualitat de vida inferior a la població general²¹. Segons un estudi inclòs a la revisió de Hollak et al. els valors basals del "mental component summary" (MCS) i el "physical component summary" (PCS) del qüestionari SF-36, dels pacients amb MG tipus I amb malaltia òssia, abans del tractament es normalitzen amb els valors de la població

ⁱ Els investigadors van considerar volum hepàtic normal si era <1,2 vegades el volum esperat, assumint que el fetge hauria de ser un 2,5% del pes corporal.

general de referència als dos anys de tractament i es mantenen fins als quatre anys de tractament (amb imiglucerasa).

ANNEX 4. TAULES D'EVIDÈNCIA

Taula 1. Estudi pivotal RC 91-0110 (i d'extensió RC 92-0501)

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>Autor i any Grabowski 1995</p> <p>País 2 centres d'EUA</p> <p>Objectiu Comparar l'eficàcia de la glucocerebrosidasa manosa terminal d'origen natural (Ceredase) enfront de la recombinant (Cerezyme) en pacients amb la malaltia de Gaucher tipus I</p> <p>Finançament Finançament públic a partir de subvencions dels centres participants a l'estudi</p> <p>Disseny Assaig clínic aleatoritzat doble cegament, de grups paral·lels</p> <p>Qualitat global 1- (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p>Intervenció Grup 1 Glucocerebrosidasa manosa terminal recombinant (imiglucerasa, Cerezyme) produïda a partir de cèl·lules d'ovari de hámster</p> <p>Grup 2 Glucocerebrosidasa manosa terminal natural (alglucerasa, Ceredase) produïda a partir de placenta humana</p> <p>Ambdós grups van rebre el tractament assignat en una dosi de 60U/kg de pes corporal un cop cada 2 setmanes durant 9 mesos</p> <p>Comparació Cerezyme enfront de Ceredase</p>	<p>Críteris d'inclusió - Pacients de 2 a 75 anys amb la malaltia de Gaucher no neuropàtica (tipus I) - Deficiència de glucocerebrosidasa confirmada enzimàticament - Pacients amb melsa intacta - Nivell d'hemoglobina almenys 10 g/L per sota del límit normal - Disposició d'evitar un embaràs durant la participació a l'estudi</p> <p>Críteris d'exclusió - Incapacitat de complir el protocol d'estudi - Administració prèvia de glucocerebrosidasa - Esplenectomia total - Presència d'un trastorn mèdic important concurrent (infecció activa, abús de substàncies) - Serologia positiva per hepatitis B i/o VIH tipus 1</p> <p>Nombre pacients aleatoritzats 30 (assignació 1:1)</p> <p>Nombre pacients inclúsio 30 Cerezyme: 15 Ceredase: 15</p> <p>Sexe (home) Nre., % Cerezyme: 8, 53% Ceredase: 9, 60%</p> <p>Edat: mediana (rang) Cerezyme: 37 (13-69) Ceredase: 26 (12-52)</p> <p>Gravetat de la malaltia Es mencionen pacients amb patologia greu o moderada, sense oferir dades desagregades de la distribució d'aquests pacients</p>	<p>La publicació no especifica les variables d'interès per l'estudi, ni la prioritació de cap desenllaç concret. Els autors descriuen la recollida de les següents dades clíniques i de laboratori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cada 2 setmanes durant tot l'estudi: nivells d'hemoglobina, recompte de plaquetes, activitat de la fosfatasa àcida sèrica i de l'enzim conversiu de l'angiotensina. Addicionalment es van controlar els nivells sèrics de leucòcits, bilirubina, transaminases i ferro - Moment de l'assignació i al cap de 6 i 9 mesos: volums hepàtics i esplènics mitjançant tomografia computada o ressonància magnètica - Cada 3 mesos: formació d'anticossos IgG contra la glucocerebrosidasa - A l'inici i al final de l'estudi: serologies de l'HIV i hepatitis B, electrofèresi, i nivells de C3, C4 i CH50 - En cada sessió de tractament es van controlar els esdeveniments adversos 	<p>AUTORS L'eficàcia terapèutica de Ceredase enfront de Cerezyme com a tractament enzimàtic per a persones amb la malaltia de Gaucher és similar</p> <p>La producció de cerezyme té l'avantatge de ser teòricament il·limitada i lliure de contaminants patògens. Ceredase podria ser més antigènica que Cerezyme</p> <p>Els pacients reclutats en un dels centres participants van iniciar un estudi de reducció de dosis en finalitzar l'estudi</p> <p>REVISORS L'estudi no declara el període en què l'estudi es va dur a terme, com es va realitzar el reclutament, ni com es va calcular la grandària de la mostra</p> <p>No es descriuen les variables de resultat d'interès</p>
Risc de biaix				
<p>Mètode d'aleatorització Poc clar. Es descriu que cada centre va aleatoritzar els pacients independentment en blocs depenent de la seva edat i se'ls va assignar un número</p> <p>Encobriment de la seqüència d'aleatorització Poc clar, pels motius anteriors</p> <p>NOTA: Cal valorar la possibilitat que la publicació descriu adequadament el procés seguit per generar la seqüència d'aleatorització i encobrir-la. Els detalls que s'ofereixen, a més del fet que és un estudi de doble cegament on només el farmacèutic coneix l'assignació dels participants, pot fer pensar en un adequat encobriment</p> <p>Cegament Adequat, estudi doble cegament. Ningú, tret del farmacèutic, coneixia l'assignació dels participants als grups. Però es descriu si l'aparència del dos tractaments era similar</p> <p>Seguiment Tots els pacients van acabar l'estudi, però no es va disposar dels volums hepàtics i esplènics als 9 mesos per a 14 pacients</p> <p>Comentaris Cal valorar la possibilitat d'un biaix en la descripció dels resultats (<i>outcome reporting bias</i>). Els mètodes de la publicació no descriuen les variables de resultat d'interès, i no es presenten els resultats dels volums hepàtics i esplènics al final de l'estudi de 14 pacients (mesurats als 12 mesos de seguiment)</p>				

Taula 2. Estudi Pivotal HGT-GCB-039

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>Autor/any No publicat (dades obtingudes a l'EMA)</p> <p>País: Unió Europea (inclòs UK), EUA i altres</p> <p>Objectiu/Tema Eficàcia i seguretat</p> <p>Finançament Shire HGT</p> <p>Disseny Assaig clínic FIII Aleatoritzat Multicèntric Doble cegament Comparatiu</p> <p>Qualitat global 1+</p>	<p>Grups de comparacions 60U/kg velaglucerasa alfa IV cada 2 setmanes. Imiglucerasa 60U/kg cada 2 setmanes</p> <p>Tipus d'intervencions 60U/kg velaglucerasa alfa IV o imiglucerasa 60U/kg</p> <p>Comparació De no inferioritat amb el tractament i Imiglucerasa</p> <p>Duració del seguiment 9 mesos tractament</p>	<p>Críteris d'inclusió Malaltia Gaucher tipus I Edat ≥ 2 anys Anèmia relacionada amb malaltia de Gaucher Esplenomegàlia moderada Trombocitopènia Engrandiment del volum del fetge palpable Sense tractament de TSE previ (mínim sense tractament TSE 12 mesos abans de l'assaig)</p> <p>Críteris d'exclusió Malaltia de Gaucher II i III</p> <p>Nombre pacients aleatoritzats 34</p> <p>Nombre pacients inclosos 60U/kg velaglucerasa alfa IV (N=17) Imiglucerasa 60U/kg (N=17)</p> <p>Edat ≥ 2 anys</p>	<p>Principal Canvi en la concentració hemoglobina</p> <p>Secundaris Recompte de plaquetes, volum hepàtic i melsa, CCL 18 i biomarcadors de quitotriosidasa</p> <p>RESULTATS</p> <p>Principal: <u>concentració hemoglobina</u> Mitjana d'augment respecte a valors basals va ser de 1,624g/dl ($\pm 0,223$ EE) després de 9 mesos de tractament. Demostrat la <u>no inferioritat</u> de VPRIV des del punt de vista clínic i estadístic de l'augment d'hemoglobina respecte a la imiglucerasa</p> <p>Secundaris No diferències significatives entre VPRIV i imiglucerasa en: Canvi mitjà de recompte de plaquetes, volum hepàtic i volum melsa</p>	<p>AUTORS L'eficàcia terapèutica de la velaglucerasa enfront de la imiglucerasa com a tractament enzimàtic per a persones amb la malaltia de Gaucher és similar.</p> <p>La diferència de la concentració basal d'hemoglobina entre els grups comparats no va emascarar diferències en la resposta al tractament segons es desprèn de les anàlisis amb valors d'hemoglobina basals ajustats. Tanmateix, es considera que la diferència observada aniria en contra de la velaglucerasa i no pas de la imiglucerasa.</p> <p>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</p> <p>Mètode d'aleatorització: adequat, aleatoritzats (ràtio 1:1) amb un algoritme d'estratificació per equilibrar els grups quant a l'edat, concentració d'hemoglobina i esplenectomia</p> <p>Encobriment de la seqüència d'aleatorització L'aleatorització centralitzada es va realitzar per una organització independent</p> <p>Cegament Tant els pacients, com els metges i el personal del centre (excepte el farmacèutic i un investigador clínic associat) desconeixien en tractament assignat a cada cas</p> <p>Seguiment Es descriuen els abandonaments i retirades de l'estudi (pèrdues: imiglucerasa: 2 i velaglucerasa: 1), el càlcul de la mostra i l'anàlisi estadística amb intenció de tractar i per protocol</p>

Taula 3. Estudi TKT032

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>Autor/any No publicat (dades obtingudes a l'EMA)</p> <p>Objectiu/Tema Comparar l'eficàcia de dosis de VPRIV: 45 U/kg i 60U/kg</p> <p>Finançament Shire HGT</p> <p>Disseny Assaig clínic FIII Aleatoritzat Multicèntric Doble cegament No comparatiu</p> <p>Qualitat global 1-</p>	<p>Grups de comparacions Dosis: 45 U/kg o 60U/kg velaglucerasa alfa IV cada 2 setmanes</p> <p>Tipus d'intervencions 45 U/kg o 60U/kg velaglucerasa alfa IV</p> <p>Comparació De dosis 45 U/kg o 60U/kg velaglucerasa alfa IV</p> <p>Duració del seguiment 12 mesos tractament</p>	<p>Criteris d'inclusió Malaltia Gaucher tipus I Edat ≥2 anys Anèmia relacionada amb malaltia de Gaucher Esplenomegàlia moderada Trombocitopènia o organomegàlia Sense tractament de TSE previ (mínim sense tractament TSE 30 mesos abans de l'assaig)</p> <p>Criteris d'exclusió Malaltia de Gaucher tipus II i III</p> <p>Nombre pacients aleatoritzats Total: 25</p> <p>Nombre pacients inclosos 45 U/kg: 13 pacients 60 U/kg: 12 pacients</p> <p>Edat ≥2 anys</p>	<p>Principal Canvi en la concentració hemoglobina (60 U/kg)</p> <p>Secundaris Perfil de seguretat (canvi en la concentració hemoglobina (45U/kg), recompte de plaquetes, volum hepàtic i melsa, CCL 18 i biomarcadors de quitotriosidasa) Qualitat de vida</p> <p>RESULTATS</p> <p>Principal <u>Concentració hemoglobina</u> Dosis 60U/kg: augment significatiu respecte a valors basals valors basals:+2,4g/dl</p> <p>Secundaris <u>Concentració hemoglobina</u> Dosis 45 U/kg: augment significatiu respecte a valors basals valors basals:+2,4g/dl <u>Recompte de plaquetes</u> Dosis 60 U/kg: augment clínicament significatiu respecte a valors basals:+50,9 x 10⁹/l Dosis 45 U/kg: augment clínicament significatiu respecte a valors basals:+40,9 x 10⁹/l <u>Volum melsa</u> Dosis 60 U/kg: reducció de 14,0 a 5,75 vegades la grandària normal (reducció mitjana del 50%) Dosis 45 U/kg: reducció de 14,5 a 9,50 vegades la grandària normal (reducció mitjana del 40%) <u>Volum hepàtic</u> Dosis 60 U/kg: reducció de 1,46 a 1,22 vegades la grandària normal (reducció mitjana del 17%) Dosis 45 U/kg: reducció de 1,40 a 1,24 vegades la grandària normal (reducció mitjana del 6%)</p>	<p>AUTORS Les dues dosis (45 i 60 U/kg) van millorar la mitjana de la concentració d'hemoglobina, plaquetes i grandària de la melsa i fetge comparada amb valors basals.</p> <p>QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA</p> <p>Aleatorització:</p> <p>Ocultament: no especificat</p> <p>Cegament: mètode de cegament no especificat</p> <p>Seguiment: no van haver pèrdues</p>

ABREVIACIONS

AIAQS:	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
AVAQ:	anys de vida guanyats ajustats per qualitat
CCL:	quimioquina (C-C motif) lligand 18
DNA:	àcid desoxiribonucleic
EA:	efectes adversos
EAG:	efectes adversos greus
ECA:	enzim convertidor de l'angiotensina
EMA:	European Medicines Agency
FA:	fosfatasa àcida
GBA:	beta-glucosidasa àcida
Hb:	hemoglobina
ITT:	per intenció de tractar
LIN:	límit inferior de normalitat
MG:	malaltia de Gaucher
PP:	Per protocol
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SF-36:	Short Form-36 Health Survey
TRS:	tractament de reducció de substrat
TSE:	tractament de substitució enzimàtica
Ttm:	tractament
WMHTAG:	West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

BIBLIOGRAFIA

1. Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato Filho J, Pianovski MA, et al. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S10-8.
2. Pérez Calvo JI. Actualización en enfermedad de Gaucher. Madrid: Fundación Española de Enfermedades Lisosomales (FEEL). Grupo Saned - Sanidad y Ediciones, SL; 2008.
3. Cox TM. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics*. 2010;4:299-313.
4. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics*. 2009;3:407-17.
5. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol*. 2008;83(12):896-900.
6. Deegan P, Hughes D, Mehta A, Cox TM. UK National guideline for adult Gaucher disease. London (United Kingdom): National Health Service (NHS); 2005.
7. Gaucher disease [página a internet]. Bethesda, Maryland (US): Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine; 2010 [consultat març 2011]. Disponible a: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/gaucher-disease>
8. Registro Nacional de la Enfermedad de Gaucher [página a Internet]. Zaragoza: Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (Fundación FEETEG); [consultat desembre 2010]. Disponible a: www.feeteg.org/registro.php
9. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) Tipo 1. Zaragoza: Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (Fundación FEETEG). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España; 2009.
10. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inher Metab Dis*. 2000;23(1):77-82.
11. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1464-70.
12. Somaraju U, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006974. DOI: 10.1002/14651858.CD006974.pub2.

13. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach PS, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-5.
14. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
15. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) Tipo 1. Zaragoza: Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (Fundación FEETEG). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España; 2010.
16. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995;122(1):33-9.
17. Cerezyme. Scientific discussion [document a Internet]. London (United Kingdom): European Medicine Agency (EMA); 2005 [citad març 2011]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000157/WC500024109.pdf
18. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerasa alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood.* 2010;115(23):4651-6.
19. Vpriv (velaglucerasa alfa). Assessment report. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [citad març 2011]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001249/WC500096489.pdf
20. Vpriv (velaglucerasa alfa). Dossier de valor terapéutico. Madrid: Shire Pharmaceuticals Ibérica, SL; 2010.
21. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006;10(24):iii-136.
22. Piran S, Amato D. Gaucher disease: a systematic review and meta-analysis of bone complications and their response to treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(3):271-9.
23. Hollak CE, de Fost M, van Dussen L, Vom Dahl S, Aerts JM. Enzyme therapy for the treatment of type 1 Gaucher disease: clinical outcomes and dose - response relationships. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(16):2641-52.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu