

**Idursulfasa (Elaprase®)
per al tractament de la
mucopolisacaridosi II**

CT02/2010
Gener 2010

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, 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.

La Dra. Mireia del Toro declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar 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). Idursulfasa (Elaprased®) per al tractament de la mucopolisacàridosi II. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.

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

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 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'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 1a edició, gener 2010, Barcelona

Correcció: Isabel Parada (AATRM)

Disseny: Isabel Parada (AATRM)

Dipòsit legal: B.23220-2010

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

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.

Idursulfasa (Elaprase®) per al tractament de la mucopolisacaridosi II

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 Mangués; Vicente Ortún

Secretària: Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán

Montse Moharra

Experts clínics

Mireia del Toro, metge especialista en neurologia pediàtrica,
Hospital Vall d'Hebron

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de
l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

ÍNDEX

Resum.....	5
English summary.....	7
Introducció.....	9
Objectiu.....	11
Metodologia.....	11
Resultats	12
Avaluació comparada.....	20
Conclusions.....	23
Annex 1. La tecnologia	25
Annex 2. Metodologia.....	31
Abreviacions.....	35
Bibliografia	36

RESUM

Antecedents

La síndrome de Hunter o mucopolisacaridosi tipus II (MPS II) és una malaltia per dipòsit lisosòmic produïda per dèficit de l'iduronato-2-sulfatasa (I2S), enzim implicat en el metabolisme de glicosaminoglicans. És una malaltia rara d'herència recessiva lligada al cromosoma X que afecta principalment nens. L'abordatge terapèutic actual de l'MPS II es basa en la intervenció multidisciplinària. La idursulfasa (Elaprase®) és una forma recombinant de l'enzim I2S humà, aprovada per l'Agència Europea del Medicament (EMA) el gener de 2007 per al tractament, a llarg termini, de pacients amb MPS II.

Objectius

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència de la idursulfasa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients amb MPS II.

Metodologia

S'ha realitzat un cerca sistemàtica de l'evidència científica fins al març de 2009 en les principals bases de dades biomèdiques. S'han seleccionat assaigs clínics que avaluen l'eficàcia i la seguretat de la idursulfasa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi el placebo, en pacients afectats per MPS II. La validesa interna dels estudis inclosos va ser avaluada per dos revisors independents d'acord amb els criteris proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Resultats

Les dades principals d'eficàcia i seguretat de la idursulfasa provenen d'un assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble de fase II/III (estudi pivotal) que compara dues pautes d'idursulfasa (0,5 mg/kg a la setmana o 0,5 mg/kg cada dues setmanes) amb placebo durant un any en 96 pacients amb MPS II; i d'un assaig clínic de suport no comparatiu de fase I/II. Els resultats de l'estudi pivotal suggereixen una millora de la variable principal combinada (prova de caminar sis minuts-capacitat vital forçada; TM6M-CVF) en els pacients tractats amb idursulfasa. Els pacients de la pauta setmanal van experimentar una millora modesta, però estadísticament significativa, de la distància mitjana recorreguda sense assistència als sis minuts comparat amb placebo (36,7 m més als dotze mesos). Es va observar una reducció significativa en l'excreció de GAG en orina, el volum hepàtic i el volum esplènic així com un augment del valor absolut de la CVF en els pacients tractats amb idursulfasa, però no en la resta de variables analitzades.

Els esdeveniments adversos més freqüents són febre, cefalea, tos, faringitis, infecció de vies respiratòries altes, congestió nasal, nàusees i vòmits, dolor abdominal i diarrea. En la majoria de casos són lleus o moderats. Les reaccions adverses associades amb la perfusió són els esdeveniments adversos més freqüents possiblement relacionats amb l'administració d'idursulfasa. S'han registrat dues morts en l'estudi pivotal (una en el grup

placebo i l'altra en el de la pauta setmanal). Gairebé la meitat dels pacients tractats amb idursulfasa ha desenvolupat anticossos IgG contra el fàrmac.

Les úniques dades disponibles sobre el cost-efectivitat de la idursulfasa en pacients amb MPS II provenen d'una font secundària. D'acord amb aquesta, la ràtio cost-efectivitat incremental de la idursulfasa comparada amb tractament de suport és de 564.69 lliures esterlines per any de vida ajustat per qualitat.

Conclusions

La idursulfasa ha demostrat eficàcia a curt termini en pacients amb formes no avançades d'MPS II comparada amb placebo. Malgrat això, es desconeix la rellevància clínica dels resultats. No hi ha evidència publicada dels beneficis de la idursulfasa en termes de qualitat de vida.

ENGLISH SUMMARY

Title

Idursulfase (Elaprase®) for the treatment of mucopolysaccharidosis II (2010 update).

Background

Hunter syndrome or type II mucopolysaccharidosis (MPS II) is a lysosomal storage disease caused by iduronate-2-sulfatase (I2S) deficiency, an enzyme involved in the metabolism of glycoaminoglycans. It is a rare recessive hereditary disorder linked to chromosome X that mainly affects children. The current therapeutic approach to MPS II is based on multidisciplinary intervention. Idursulfase (Elaprase®) is a recombinant form of the I2S human enzyme, approved by the European Medicines Agency (EMA) in January 2007 for the long term treatment of patients with MPS II.

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of idursulfase versus any other treatment alternatives, including placebo, in patients with MPS II.

Methodology

A systematic search of the scientific evidence up until March 2009 has been conducted in the primary biomedical databases. Clinical trials that assess the efficacy and safety of idursulfase versus any other treatment alternatives, including placebo, in patients affected by MPS II, have been selected. The internal validity of the studies included was assessed by two independent reviewers in accord with the criteria proposed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Results

The primary efficacy and safety data of idursulfase have been derived from a phase II/III double blind randomised clinical trial (pivotal study) that compares two idursulfase dosages (0.5 mg/kg every week or 0.5 mg/kg every two weeks) with placebo over the course of one year in 96 patients with MPS II; and from a phase I/II non-comparative support clinical trial. The results of the pivotal study suggest an improvement of the combined primary variable (six-minute walk test-forced vital capacity; 6MWT-FVC) in patients treated with idursulfase. Patients who received a weekly dosage experienced a modest, yet statistically significant, improvement in the mean distance walked without help at six minutes, versus placebo (36.7 m more at twelve months). A significant reduction in GAG excretion in urine, liver volume and spleen volume was observed, in addition to an increase in the absolute value of FVC in patients treated with idursulfase, but not in the other variables analysed.

The most frequent adverse events were fever, headaches, coughing, pharyngitis, upper respiratory infections, nasal congestion, nausea and vomiting, abdominal pain and diarrhoea. In most cases these side effects were mild or moderate. The adverse reactions associated with perfusion are the most frequent adverse events possibly related with the administration

of idursulfase. Two deaths have been reported in the pivotal study (one in the placebo group and one in the weekly dosage group). Nearly half of all patients treated with idursulfase have developed IgG antibodies against the drug.

The only data available on the cost-effectiveness of idursulfase in patients with MPS II stem from a secondary source. According to this source, the incremental cost-effectiveness ratio of idursulfase when compared to base treatment is 564.69 pounds per quality-adjusted life year.

Conclusions

Idursulfase has demonstrated short term efficacy in patients with non-advanced forms of MPS II when compared to placebo. However, the clinical relevance of these results is unknown. No evidence has been published on the benefits of idursulfase in terms of quality of life.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la mucopolisacaridosi tipus II

La mucopolisacaridosi tipus II (MPS II) –o síndrome de Hunter– és una malaltia per dipòsit lisosòmic produïda per dèficit de l'iduronato-2-sulfatasa (I2S), enzim implicat en el metabolisme de glicosaminoglicans (GAG). És una malaltia rara d'herència recessiva lligada al cromosoma X¹.

Epidemiologia

L'MPS II afecta principalment nens, però s'han documentat també alguns casos en nenes². S'estima que la incidència d'MPS II és d'1,3 casos nous per 100.000 nens nascuts vius (nadons de sexe masculí)³.

En el conjunt de l'Estat espanyol, a dades d'octubre de 2009, es coneixen 43 casos dels quals 31 reben tractament amb idursulfasa⁴.

Clínica

L'MPS II és una malaltia de caràcter multisistèmic i progressiu. En la majoria de pacients, els símptomes són greus i la mort es produeix en les primeres dècades de la vida. En d'altres, en canvi, els símptomes són més lleus i l'esperança de vida més llarga. S'ha observat gran variabilitat tant en l'edat de presentació com en els símptomes i complicacions⁴.

L'MPS II afecta diferents òrgans i teixits entre els quals destaquen el fetge, el sistema esquelètic i, en un 66%, també l'SNC³. Els símptomes més freqüents inclouen trets facials protuberants i robustos, deformitats esquelètiques progressives, retard mental, hepatoesplenomegàlia, afecció respiratòria (pneumopatia restrictiva), afecció cardíaca (afecció valvular i hipertròfia miocardiàca), disfunció de la retina i pèrdua auditiva⁵.

Clàssicament es descriuen 2 formes d'expressió de la malaltia: l'MPS IIA i l'MPS IIB. L'MPS IIA és la forma més greu. Sol manifestar-se entre els 2-4 anys, amb deteriorament patent per pèrdua progressiva de les capacitats, i cursa amb retard mental greu. La majoria de pacients moren per dificultats respiratòries o problemes cardiovasculars al voltant dels 15 anys d'edat. L'MPS IIB és una forma de malaltia de característiques menys manifestes i de progressió més lenta. Aquests casos cursen sense retard mental i els afectats poden arribar fins als 50 anys si bé la qualitat de vida, a llarg termin, pot veure's compromesa per problemes esquelètics, respiratoris i cardíacs. Alguns autors consideren que la malaltia és un continu entre la forma més lleu i la greu.

Les nenes amb MPS II sovint presenten lleugera activitat de l'enzim I2S i un fenotip clínic atenuat. No obstant això, s'ha descrit que algunes anomalies somàtiques poden ser greus³.

Diagnòstic

La detecció quantitativa i qualitativa de GAG (heparan sulfat i dermatan sulfat) en orina és la primera prova en el cribratge de la malaltia. El diagnòstic definitiu requereix la determinació de l'activitat enzimàtica I2S (immunoassaig en leucòcits, fibroblasts i plasma³) i la confirmació del defecte genètic.

En l'actualitat hi ha disponibles tècniques de cribratge prenatal per a famílies amb antecedents familiars d'MPS II.

Tractament de l'MPS II

L'abordatge terapèutic actual de l'MPS II, com en d'altres malalties de dipòsit per dèficit enzimàtic, es basa en la intervenció multidisciplinària. Aquesta inclou: pediatres, cirurgians ortopèdics, neurocirurgians, neuròlegs, cardíologs, genetistes, oftalmòlegs, otorinolaringòlegs i fisioterapeutes. El seu objectiu és pal·liatiu, amb intervencions adreçades a millorar la simptomatologia i la qualitat de vida i a prevenir possibles complicacions³. Fins fa pocs anys l'única opció terapèutica assajada en la pràctica clínica havia estat el transplantament de moll de l'os. Els resultats obtinguts van ser variables, especialment en relació amb la progressió de la malaltia neurològica, i per aquest motiu no es considera el tractament d'elecció⁶.

Idursulfasa

L'únic fàrmac autoritzat per al tractament de l'MPS II és el tractament de substitució enzimàtica (TSE) amb idursulfasa (Elaprase®). Fou aprovada el juliol de 2006 per la Food and Drug Administration (FDA) i el gener de 2007 (condicions excepcionals) per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al tractament a llarg termini de pacients amb MPS II. Ha rebut la designació de medicament orfe per part de les dues agències reguladores.

L'Elaprase® és una forma purificada de l'enzim lisosòmic humà I2S obtinguda per tecnologia d'ADN recombinant. Gràcies a la interacció dels residus terminals de manosa-6-fosfat (M6P) de les cadenes d'oligosacàrids amb els receptors de la superfície de la membrana citoplasmàtica és internalitzada i, tot seguit, conduïda fins als lisosomes, compartiment on té lloc el catabolisme dels GAG⁸. Es presenta en forma de pols estèril per a reconstitució en vials de 6 mg (PVL, IVA inclòs 3.042,2 €). S'administra en infusió contínua (1-3 hores) a dosis de 0,5 mg/kg una vegada a la setmana.

La descripció detallada de les característiques de la idursulfasa es poden consultar en l'Annex 1.

L'MPS II a Catalunya

A Catalunya es coneixen 10 pacients afectes d'MPS II. D'aquests, 5 estan rebent, en l'actualitat, tractament amb idursulfasa (comunicació personal a partir de les dades del registre HOS -Hunter Outcome Survey- de Shire Human Genetic Therapies).

OBJECTIU

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de la idursulfasa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi el placebo, en pacients amb MPS II.

METODOLOGIA

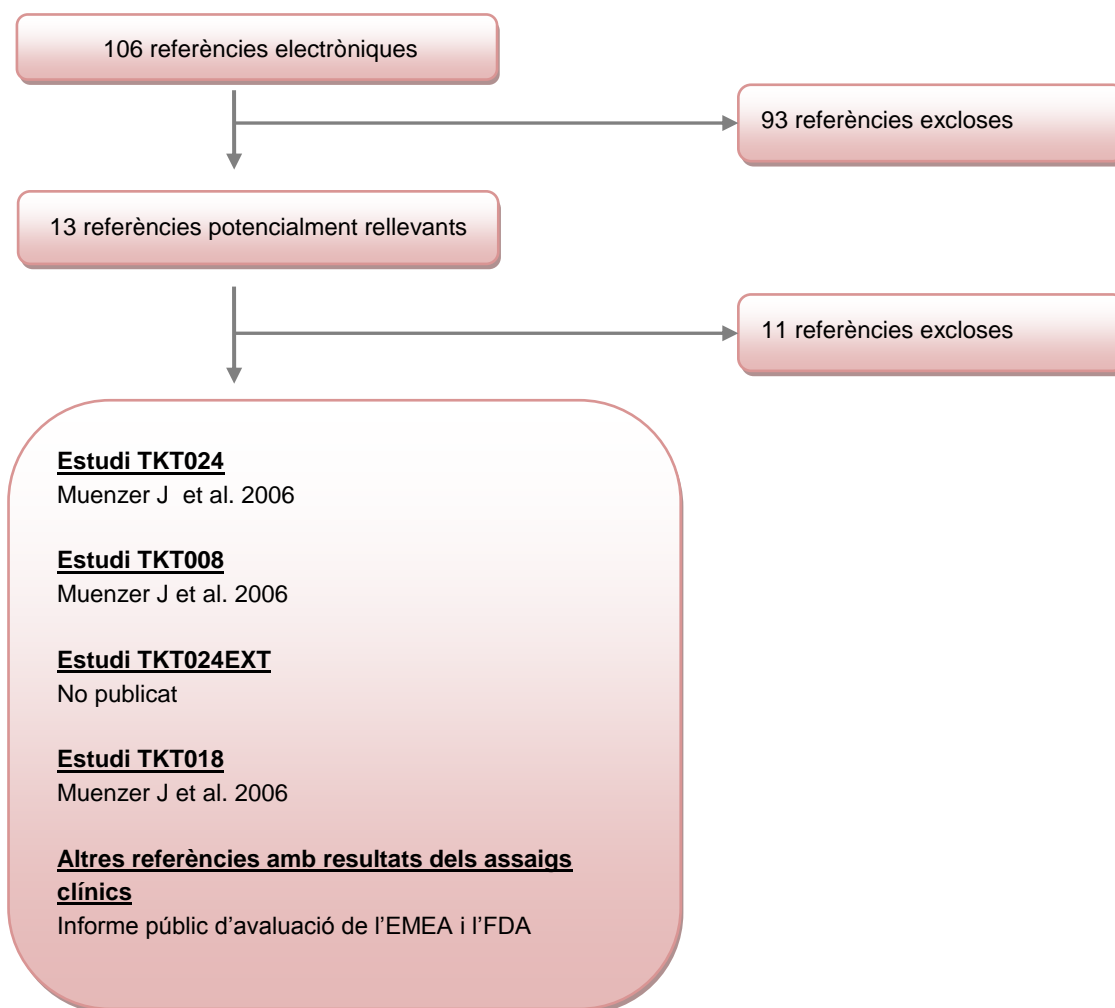
Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de la metodologia seguida en el procés d'elaboració d'aquest document es pot consultar en l'Annex 2.

RESULTATS

Identificació d'estudis

El procés de selecció d'estudis es presenta en la Figura 1.

Figura 1. Selecció d'estudis



Estudis inclosos

S'han identificat 2 assaigs clínics que analitzen l'eficàcia i la seguretat de la idursulfasa en l'MPS II: l'estudi pivotal de fase II/III (TKT024, 2006)⁷ i l'estudi de suport de fase I/II (TKT008, 2006)⁵. Ambdós estudis han estat realitzats pel mateix grup, coordinat per Joseph Muenzer, de la Universitat de North Carolina (EUA), i en ambdós casos l'empresa farmacèutica Shire Human Genetic Therapies (qui en té la patent i ha desenvolupat la molècula) ha participat en els estudis.

Es coneix l'existència de dos estudis d'extensió oberts (estudis TKT024EXT i TKT018) que inclouen els pacients que han finalitzat els estudis previs. L'estudi TKT024EXT no s'ha publicat però part dels resultats (seguretat) s'inclouen en l'informe públic d'avaluació de

l'EMA. Els resultats de l'estudi TKT018 s'analitzen juntament amb els resultats de l'estudi TKT008⁵.

No s'han identificat estudis econòmics de la idursulfasa en pacients amb MPS II. Tanmateix, s'ha localitzat un informe d'avaluació de l'All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) on es descriu l'estudi econòmic presentat a registre (Gal·les) per Shire Human Genetic Therapies⁹.

Característiques principals dels estudis

L'estudi pivotal és un estudi aleatoritzat de fase II/III amb cegament doble i 53 setmanes de seguiment que compara dues pautes d'administració d'idursulfasa (0,5 mg/kg cada setmana i 0,5 mg/kg cada 2 setmanes) amb placebo. L'estudi inclou 96 pacients amb MPS II i edat compresa entre els 5 i els 30,9 anys. L'estudi de suport és també un estudi aleatoritzat amb cegament doble que inclou 12 pacients amb formes atenuades d'MPS II majors de 5 anys assignats aleatòriament a 0,15 mg, 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg d'idursulfasa o placebo cada setmana.

Les característiques detallades d'ambdós estudis es presenten en la Taula 1.

Taula 1. Característiques principals dels estudis inclosos

Característica	Estudi TKT024 ^f (n=96)	Estudi TKT008 ^g (n=12)
Disseny	Assaig clínic de fase II/III	Assaig clínic de fase I/II
Característiques estudi	Assignació aleatòria (1:1:1) Grups paral·lels Comparat amb placebo Cegament doble Internacional Multicèntric	Assignació aleatòria (3:1) Comparat amb placebo Cegament doble Amb escalada de dosi Unicèntric (EUA)
Objectius	Principal: eficàcia Secundari: seguretat	Principal: seguretat i tolerabilitat Secundari: eficàcia ^a
Població	Pacients amb MPS II	Pacients amb MPS II
Críteris inclusió	Diagnòstic clínic d'MPS II (hepatosplenomegàlia, evidència radiogràfica de disostosi múltiple, malaltia valvular cardíaca o obstrucció de la via aèria) Diagnòstic bioquímic d'MPS II (activitat I2S a plasma o leucòcits ≤10% del límit inferior de normalitat) Capacitat vital forçada basal <80% del previst Capacitat per realitzar les proves d'estudi	Població ≥5 anys Diagnòstic clínic d'MPS II (hepatosplenomegàlia, disostosi múltiple en la radiografia, cardiomiopatia o obstrucció via aèria) Diagnòstic bioquímic d'MPS II (activitat I2S a plasma o leucòcits ≤5% dels valors normals) Capacitat per realitzar les proves d'estudi
Críteris exclusió	Història de traqueotomia i/o trasplantament de moll de l'os o cèl·lules del cordó umbilical	Pacients amb MPS II greu amb afectació important del sistema nerviós
Intervenció i comparador (n)	Idursulfasa 0,5 mg/kg/setmanes (32) Idursulfasa 0,5 mg/kg cada 2 setmanes (32) Placebo (32)	Idursulfasa 0,15 mg/kg/setmanes (3) ^b Idursulfasa 0,5 mg/kg/setmanes (3) ^b Idursulfasa 1,5 mg/kg/setmanes (3) ^b Placebo (3) ^b
Variables principals de resultat	TM6M-CVF ^c	Seguretat (exploració física, bioquímica sèrica, hemograma, anàlisi d'orina, constants vitals, talla, pes, paràmetres electrocardiogràfics)

Característica	Estudi TKT024 ^a (n=96)	Estudi TKT008 ^b (n=12)
Variables secundàries de resultats	CVF (absoluta i %) TM6M Volum hepàtic ^d Volum esplènic ^d Excreció de GAG en orina Mobilitat articular Massa ventricular esquerra ^e Seguretat (exploració física, constants vitals, pes i talla, bioquímica sanguínia, hemograma, anàlisi d'orina i ECG)	Excreció de GAG en orina Volum hepàtic Volum esplènic Volum del cor TM6M Funció pulmonar Mobilitat articular Estudi de la son
Anàlisi	Eficàcia: ITT (n=96) i ITTm (n=95), PP (n=94) Seguretat: ITT (n=96)	No s'hi indica
Seguiment	53 setmanes	24 setmanes ^f
Pèrdues	Dues per mort (una en pauta setmanal i una en grup placebo)	Cap
Característiques dels pacients	Edat mitjana: 14,2 (rang 5-31) Edat mitjana de presentació de símptomes: 28 mesos Durada mitjana de la malaltia: 9,4 anys Pes mitjà: 36 kg Les característiques basals dels pacients van ser similars en els tres grups de tractament. Els pacients del grup placebo eren més joves, més baixets, de menor pes i temps des del diagnòstic més llarg	Edat mitjana: 14 anys (rang 6-20) Les característiques clíniques dels pacients van ser molt heterogènies, però tots presentaven formes lleus de la malaltia
Variables d'estratificació	Edat i puntuació basal de la malaltia ^g	No
Anàlisi ad hoc?	No s'hi indica	Sí ^c
Estudi d'extensió posterior	Sí	Sí

CVF: capacitat vital pulmonar forçada; GAG: glicosaminoglicans; I2S: iduronat-2-sulfatasa; ITT: per intenció de tractament; ITTm: per intenció de tractament modificat; MPS II: mucopolisacariidosis tipus II; PP: per protocol; T6M6M: test de la marxa als 6 minuts

- a Avaluació exploratòria
- b Grups de quatre pacients (tres amb tractament actiu i un amb placebo)
- c Variable combinada del canvi respecte al valor basal del percentatge de la CVF (expressada com el percentatge del previst) i la distància recorreguda en TM6M sense ajuda. El TM6M integra les funcions respiratòries, cardiovascular i musculoesquelètica
- d Mesurat per RMN (avaluació centralitzada)
- e La massa ventricular esquerra (ecocardiografia) no es descriu com a variable de resultat en l'estudi publicat però sí que es troba en l'informe d'avaluació de l'EMA8
- f El període de seguiment de l'estudi és de 24 setmanes. Tots els pacients van ser inclosos en un estudi obert d'extensió. Els resultats presentats inclouen un període de 48 setmanes de tractament amb idursulfasa.
- g Basada en les puntuacions basals de TM6M i %CVF

Qualitat dels estudis

La qualitat de l'estudi pivotal⁷ es considera bona (nivell d'evidència 1+). No obstant això, hi ha aspectes del disseny de l'estudi que limiten la seva validesa interna i externa i que s'enumeren a continuació:

- Manca descripció del mètode d'aleatorització i les mesures per mantenir oculta la seqüència d'assignació.

- No es fa un càlcul formal de la grandària de la mostra. Es desconeix la magnitud de l'error alfa, el poder de l'estudi i la diferència entre els dos tractaments que es preveu trobar en l'estudi.
- No hi ha evidència dels efectes de la idursulfasa en pacients menors de cinc anys ni en nenes.
- L'estratificació de pacients en funció de la gravetat de la malaltia es basa en un sistema de valoració de la gravetat escollit arbitràriament per l'equip investigador i no validat. El fet que els pacients inclosos haviem de ser capaços de seguir instruccions i de realitzar les proves de l'estudi suggereix que els pacients inclosos no són representatius de pacients amb formes avançades de la malaltia.
- Les dades d'eficàcia i seguretat es limiten a un any, un temps considerat molt curt en relació amb la història natural de la malaltia.

La qualitat de l'estudi TKT008⁵ es considera bona. No obstant això, es tracta d'un assaig clínic de fase I/II. L'objectiu fonamental dels estudis de fase I és demostrar la seguretat i la tolerabilitat de les molècules assajades i, en condicions normals, només inclouen voluntaris sans. En aquest cas la població inclosa és població malalta i inclou una anàlisi exploratòria de l'eficàcia. D'acord amb la SIGN, l'estudi tindria un nivell d'evidència d'1- per tractar-se d'un assaig clínic aleatoritzat amb una probabilitat molt alta de biaix, o de 3 si es considera com una sèrie de casos. L'estudi és experimental i analític però inclou només dotze pacients i els resultats combinen l'etapa aleatoritzada i l'oberta. Per aquest motiu la informació només es pot considerar addicional a la d'estudis posteriors.

Eficàcia de la idursulfasa en MPS II

Estudi pivotal (TKT024)⁷

Les dades principals d'eficàcia provenen de l'estudi pivotal. D'acord amb aquest, el canvi de la puntuació de la variable principal combinada, basada en la suma dels rangs del canvi de la puntuació del test de la marxa dels 6 minuts (TM6M) i el percentatge esperat de la capacitat vital forçada (CVF) (TM6M-CVF), fou superior en els pacients tractats amb idursulfasa comparat amb placebo. La diferència del canvi mitjà fou de 18,96 (\pm 6,47) entre la idursulfasa setmanal enfront del placebo ($p=0,0049$), i de 12,86 (\pm 6,17) entre la idursulfasa bisetmanal enfront del placebo ($p=0,0416$). El factor d'estratificació per edat no va modificar l'efecte del tractament. No es van observar diferències entre els dos grups idursulfasa ($p=0,13$) (Taula 2).

Pel que fa a les variables secundàries (Taula 2), es va observar un augment de 44,3 m (\pm 12,3 m) en la distància mitjana caminada en el TM6M als 12 mesos de tractament en la pauta setmanal d'idursulfasa comparat amb els 7,3 m (\pm 9,5 m) del grup placebo (diferència absoluta: 36,7 m; $p=0,0131$ i valors basals 392 m [\pm 19 m] en tots dos grups). La diferència del canvi no va ser significativa amb la pauta cada dues setmanes (canvi mitjà de 30,3 m enfront de 7,3 m; $p= 0,0732$). No es van observar millores significatives en el percentatge previst de CVF ni en la pauta setmanal ni en la pauta cada dues setmanes comparat amb placebo ($p=0,065$ i $p=0,95$, respectivament). Sí que es van observar millores significatives en el canvi absolut de la CVF en la pauta setmanal (0,22 L enfront de 0,06 L; $p= 0,0001$). Cal

tenir present, però, que la CVF, en termes absoluts, no és directament comparable entre pacients ja que depèn de factors extrapulmonars com l'edat, l'alçada i el gènere.

Si es compara amb placebo, la idursulfasa va disminuir el volum hepàtic (reducció del 25,3%, 24% i 0,8% en la pauta setmanal, bisetmanal i placebo, respectivament; [p<0,0001]) i esplènic (reducció del 19,8% i 25,1% en la pauta setmanal i bisetmanal, respectivament, i 3,6% d'augment en el placebo [p<0,0001]). Es va observar una disminució estadísticament significativa de l'excreció urinària de GAG enfront de placebo (reducció del 44,7% i el 52,5% en la pauta setmanal i bisetmanal, respectivament, enfront d'un augment del 21,4% en el grup placebo; p<0,0001). La reducció va ser més important en la pauta setmanal que en la pauta cada dues setmanes (p=0,0394).

No es van documentar millores significatives de la mobilitat articular amb idursulfasa excepte en l'articulació del colze (p=0,046).

No hi ha resultats dels estudis ecocardiogràfics i aquests han de consultar-se en l'informe d'avaluació de l'EMA⁸. Segons aquest, dels 15, 6 i 9 pacients amb hipertròfia ventricular esquerra (HVE) a l'entrada a l'estudi idursulfasa setmanal, cada dues setmanes o placebo, respectivament, 6, 4 i 2 tenien massa ventricular esquerra (MVE) normal a les 53 setmanes. No s'ha definit el grau de reducció de l'MVE amb significació clínica en pacients amb MPS II.

Taula 2. Resum del canvi en les variables principals i secundàries a les 53 setmanes

Variable	Placebo n=32	Idursulfasa setmanal n=32	Idursulfasa cada dues setmanes n=32
TM6M-CVF	55,5 ± 4,5	74,5 ± 4,5 ± 4,5 ^a	42,6 [†]
TM6M (m)	7,3 ± 9,5	44,3 ± 12,3 ^a	30,3 ± 10,3 ^a
% CVF previst	0,75 ± 1,71	3,45 ± 1,77	0,004 ± 1,32
Volum absolut CVF (cc)	0,06 ± 0,03	0,22 ± 0,05	0,07 ± 0,03 ^a
% canvi volum fetge	-0,8 ± 1,6	-25,3 ± 1,6 ^b	-24,0 ± 1,7 ^b
% canvi volum melsa	7,2 ± 4,2	-25,1 ± 2,4 ^b	-19,8 ± 3,2 ^b
Nivells GAG a orina (µg GAG/mg creatinina)	18,2 ± 29,9	-189,2 ± 25,8 ^b	-155,0 ± 17,2 ^b
Nivells GAG a orina % canvi	21,4 ± 11,6	-52,5 ± 5,3 ^b	-44,7 ± 4,0 ^b

CVF: capacitat vital pulmonar forçada; GAG: glicosaminoglicans; m: metres; TM6M: test de la marxa als 6 minuts
Tots els valors són mitjanes del canvi ± error estàndard de la mitjana (ESM). Significació estadística obtinguda per comparació amb placebo.

a p<0,05

b p<0,0001

† Dada no publicada calculada a partir dels resultats disponibles. Es desconeix l'error estàndard

Seguretat de la idursulfasa en MPS II

Estudi pivotal (TKT024)⁷

Segons els investigadors, la majoria d'esdeveniments adversos més freqüents (10%) durant el període de l'estudi van ser similars als que s'esperaria trobar en una població de pacients amb MPS II no tractats. Els esdeveniments adversos més freqüents van incloure: febre, cefalea, tos, faringitis, infecció de vies respiratòries altes, congestió nasal, nàusees i vòmits,

dolor abdominal i diarrea. La major part van ser de gravetat lleu o moderada en els tres grups de tractament. Cap pacient no va sortir de l'estudi per esdeveniments adversos.

L'esdeveniment advers més freqüent avaluat per l'investigador com a possible o probablement relacionat amb la idursulfasa va ser la reacció adversa relacionada amb la perfusió (RAP), d'aparició el mateix dia de l'administració del fàrmac. La màxima incidència es va observar entre la setmana 4 i 12 de tractament. En cap cas la RAP no va motivar la retirada del tractament. El nombre de pacients que van presentar com a mínim una RAP va ser similar en els tres grups de tractament (21 pacients en el grup placebo i 22 pacients en cada un dels grups tractats amb idursulfasa).

Es van presentar 49 esdeveniments adversos greus (EAG) en un total de 26 pacients: 9 pacients (28%) del grup placebo van presentar 18 EAG; 8 pacients (25%) del grup idursulfasa cada dues setmanes van presentar 18 EAG; i 9 pacients (28%) del grup idursulfasa setmanal van presentar 13 EAG.

Dos pacients (2,1%) van presentar 1 EAG mortal durant l'estudi:

- Un home de 24 anys del grup idursulfasa setmanal va presentar una infecció respiratòria i insuficiència respiratòria, amb aturada cardiorespiratòria cinc dies després de rebre la primera infusió del fàrmac.
- Un nen de 6 anys del grup placebo va presentar una pneumònia després de la dosi 34 del tractament; es va documentar sèpsia, coagulació intravascular disseminada i, finalment, hemorràgia pulmonar que va ocasionar la mort del pacient.

Segons els investigadors cap de les morts no es van considerar relacionades amb el fàrmac en estudi.

En un 47% dels pacients que van rebre idursulfasa es van documentar anticossos IgG antiidursulfasa (no IgE), amb una freqüència màxima a la setmana 27 de tractament.

S'han notificat reaccions anafilactoides en informes postcomercialització.⁸

Estudi de suport TKT008⁵

La incidència d'esdeveniments adversos va ser lleugerament superior en la pauta d'1,5 mg/kg setmanal comparat amb 0,5 mg/kg setmanal.

L'esdeveniment advers més freqüent va ser la RAP. No se'n van observar en els pacients que van rebre la dosi més baixa (0,15 mg/kg). En canvi, 6 dels 8 pacients de les dues dosis més altes (0,5 mg/kg i 1,5 mg/kg) (75%) van presentar-ne com a mínim una. No es va documentar augment de la triptasa o complement. Un pacient (20 anys) amb problemes respiratoris al començament de l'estudi va experimentar tres episodis potencialment mortals d'estrès respiratori durant la infusió d'idursulfasa (0,5 mg/kg).

Es van detectar anticossos IgG antiidursulfasa en sis pacients (50%) sense cap conseqüència aparent d'acord amb els investigadors. No es van documentar alteracions importants dels paràmetres de laboratori (hemograma, bioquímica o anàlisi d'orina).

Des del començament de l'estudi TKT008, es van registrar 15 esdeveniments adversos greus en 7 pacients, 8 dels quals es van considerar RAP (hipòxia, estrès respiratori, inflamació facial, rubor, rigidesa i urticària). Tots els pacients rebien la pauta 0,5 mg/kg cada dues setmanes⁸.

Eficiència de la idursulfasa en MPS II

No s'ha localitzat cap avaluació econòmica de la idursulfasa en pacients amb MPS II. Tanmateix, s'ha localitzat un informe de l'AWSMG que fa una anàlisi crítica del model econòmic presentat a registre per Shire Human Genetic Therapies a Gal·les⁹.

Les característiques de l'estudi es descriuen a la Taula 3.

Taula 3. Característiques de l'estudi econòmic (cas basal)

Característica	Variable	Comentaris de l'AWSMG
Disseny	ACU	El laboratori no descriu el model utilitzat i se sospita que es tracta d'un model de decisió simple. Atès que no es disposa de dades sobre aquest no es verifica si el model, ni cap de les assumpcions fetes, tenen validesa externa
Població	Pacients que compleixen els criteris d'indicació aprovats en la fitxa tècnica	Les característiques de la població hipotètica es basen en la població de l'estudi TKT024 i una base de dades de la història natural que no s'hi adjunta. La mitjana d'edat i pes corporal és de 12,5 anys i 33,4 kg, respectivament, i divergeixen lleugerament dels valors descrits en l'informe d'avaluació de l'EMEA (edat mitjana de 14,22 anys i pes mitjà de 36,02 kg en els 96 pacients de l'estudi TKT024)
Perspectiva	NHS de Gal·les	--
Horitzó temporal	15 anys	--
Taxa de descompte	3,5%	--
Costos	Directes d'adquisició del fàrmac	No es consideren costos d'administració (que és setmanal). Tampoc no es consideren els costos derivats del tractament pal·liatiu ja que consideren que els pacients tractats amb idursulfasa o placebo utilitzen els mateixos recursos. No es creu probable que la idursulfasa redueixi totalment els costos del tractament pal·liatiu
Comparador	Tractament pal·liatiu	Es considera adequat ja que no hi ha cap altre tractament disponible
Utilitat	Idursulfasa: 0,94 Placebo: 0,60	L'estudi TKT024 utilitza el qüestionari HUI3 per estimar la utilitat del tractament de la idursulfasa i el placebo (tractament pal·liatiu) (dades no publicades però disponibles en l'informe d'avaluació de l'EMEA). En la setmana 1 les puntuacions són 0,575 i 0,501 en el grup idursulfasa i placebo, respectivament (diferència 0,074). La diferència del canvi entre la setmana 1 i 53 en el grup idursulfasa (+0,064) i placebo (-0,003) és de 0,067. D'acord amb aquestes dades el tractament amb idursulfasa no es va associar a una millora de la utilitat. Segons Shire Human Genetic Therapies, el qüestionari HUI3 infraestima els valors d'utilitat argumentant que es tracta d'un qüestionari genèric i utilitza els valors d'utilitat de 0,94 per al grup idursulfasa, i 0,60 per al grup placebo obtinguts en una RSEC del cost-efectivitat de la TSE en la malaltia de Fabry. El principal problema d'això és que les dades fan referència a una malaltia diferent i no es basen en valors mesurats expressament. A més, l'ús d'aquestes utilitats assumeix que els pacients tractats amb idursulfasa recuperen completament l'estat de salut, fet que els autors de l'RSEC consideren improbable, i que introdueix biaix en el model a favor del TSE

Característica	Variable	Comentaris de l'AWSMG
Mortalitat	A 30 anys: Idursulfasa: 47% Placebo: 95%	El model assumeix implícitament major supervivència en els pacients tractats amb idursulfasa (supervivència als 30 anys del 53% i el 5% en el grup idursulfasa i placebo, respectivament). No hi ha dades que demostrin aquesta superioritat. Els autors de l'AWSMG citen un document del Department of Health d'Anglaterra que subratlla que la idursulfasa millora la condició física dels pacients amb MPS II però no serveix com a mètode per prevenir l'empitjorament de l'estat cognitiu, que és responsable, en ocasions, de mort prematura
Efectes adversos	No s'hi inclouen	
Anàlisi de sensibilitat	Sí	Univariant (paràmetres modificats: mortalitat, taxa de descompte, utilització de recursos pal·liatius, horitzó temporal i utilitat). No es fa una anàlisi de sensibilitat probabilística

ACU: avaluació cost-utilitat; AWSMG: All Wales Medicines Strategy Group; NHS: National Health Service; HUI3: Health Utilities Index Mark III; RSEC: revisió sistemàtica de l'evidència científica; TSE: tractament de substitució enzimàtica

Els resultats de l'estudi mostren que el cost incremental per any de vida ajustat per qualitat (AVAC) de la idursulfasa comparat amb el tractament pal·liatiu és de 564.692 lliures esterlines/AVAC. Aquest càlcul es basa en un cost incremental^a de 3.366.000 lliures esterlines i un guany de 5,96 AVAC per pacient hipotètic. La major incertesa del model està relacionada amb els valors d'utilitat. En l'anàlisi de sensibilitat, la utilitat de la idursulfasa va ser 0,639 (l'estimada amb HUI3 a la setmana 53 de l'estudi TKT024) i la del placebo, 0,575 (que curiosament coincideix amb el valor dels pacients que reben idursulfasa la setmana 1). Aquests valors dupliquen el cost incremental fins a 1.174.342 lliures esterlines/AVAC.

Estimació de l'impacte pressupostari

Tenint en compte que a mida que s'incrementa el pes de pacient, s'incrementa el preu de tractament, s'ha estimat el cost anual per pacient en funció del pes corporal (rang 18 kg-80 kg de l'estudi fase II/III) (Taula 4). S'ha utilitzat un cost de 3.042,2€ (PVL IVA inclòs) per un vial de 6 mg d'idursulfasa i la posologia recomanada de 0,5 mg/kg/setm. No s'hi assumeix aprofitament de dosi.

Taula 4. Cost anual per pacient tractat amb idursulfasa en funció del pes*

Pes	Nre. vials/dosi	Cost anual/pacient
18 kg	2	292.000 €
30 kg*	3	438.000 €
50 kg*	5	730.000 €
80 kg	7	1.022.000 €

No s'ha pogut calcular i/o comparar el cost total o cost per any de tractament d'un pacient amb idursulfasa amb el cost d'un altre pacient amb tractament pal·liatiu i multidisciplinari o de referència en no disposar de dades sobre el cost d'aquest últim tractament.

^a En l'informe s'indica que el càlcul inclou taxa de descompte però no s'especifica quina.

AVALUACIÓ COMPARADA

En l'avaluació comparada es discuteix la idoneïtat de la població estudiada, el comparador utilitzat, i els resultats d'eficàcia, seguretat i eficiència. També s'hi incorporen dades d'altres fonts d'informació per complementar els resultats.

Població

L'EMEA ha aprovat l'ús de la idursulfasa per al tractament a llarg termini de pacients amb MPS II.

L'estudi en què es basa l'aprovació de la idursulfasa només va incloure pacients amb formes lleus de la malaltia majors de 5 anys. No hi ha evidència publicada dels beneficis de la idursulfasa en pacients menors de 5 anys.

Tot i que no hi ha evidència publicada, les dades del registre internacional de pacients afectes de síndrome de Hunter (*Hunter Outcome Survey – HOS*) amb data de maig de 2008 incloïa 77 pacients menors de 5 anys, dels quals 41 rebien tractament amb idursulfasa. Aquest nombre s'ha incrementat durant l'any 2009.

Comparador

No hi ha cap tractament curatiu aprovat per al tractament de pacients amb MPS II.

El trasplantament de moll de l'ós en aquesta població no ha demostrat resultats conclouents i el seu ús podria ser molt restringit. Tanmateix, això no vol dir que no s'hagués pogut utilitzar també com a comparador.

L'elecció de placebo com a comparador en els estudis d'eficàcia es considera una bona alternativa en aquest context.

Eficàcia

La idursulfasa fou aprovada en circumstàncies excepcionals. Aquesta modalitat d'aprovació es concedeix als fàrmacs quan, en el moment de la sol·licitud de comercialització, no és possible aportar dades completes d'eficàcia i seguretat en la població a la qual van dirigits per causa de la raresa de la indicació estudiada, el coneixement limitat disponible sobre la malaltia d'estudi o per problemes ètics a l'hora de recollir-ne les dades.

Les dades principals d'eficàcia de la idursulfasa provenen d'un únic assaig clínic aleatoritzat i amb cegament doble de fase II/III⁷. L'estudi compara dues pautes d'idursulfasa (0,5 mg/kg setmanal o 0,5 mg/kg bisetmanal) amb placebo en 96 pacients amb MPS II en tractament durant 52 setmanes. Un estudi previ aleatoritzat de fase I/II amb escalada de dosi (n=12) n'analitza l'eficàcia de manera exploratòria.

La idursulfasa pot aconseguir una estabilització somàtica de la malaltia, bàsicament una milloria de la resistència, una disminució de l'organomegàlia i de l'excreció urinària dels

GAG. No obstant això, hi ha dubtes de la rellevància clínica d'aquestes troballes basades principalment en els resultats de variables subrogades. Així mateix, els beneficis bioquímics i somàtics no estan clarament relacionats amb l'obtenció de beneficis clínics, especialment si es té en compte el llarg temps d'evolució del dipòsit tissular dels GAG. La reducció dels dipòsits de GAG no s'ha correlacionat amb la reversió dels efectes biològics secundaris. D'altra banda, el benefici de la idursulfasa s'hauria d'avaluar en funció de l'afectació somàtica global, de la taxa de progressió de la malaltia de l'SNC i del seu efecte sobre variables finals com la millora de la supervivència i la qualitat de vida.

Malgrat que els estudis revisats només van incloure pacients ≥ 5 anys, s'han presentat dades preliminars de l'eficàcia de la idursulfasa en pacients < 5 anys en forma de comunicacions a congressos especialitzats mostren uns efectes favorables del fàrmac sense una major incidència d'efectes secundaris. Aquests resultats han de ser interpretats amb precaució ja que només es troben disponibles en format de resum.

D'altra banda, la variable principal de resultat és una variable combinada de variables subrogades de difícil interpretació i no validada. La utilització d'una variable combinada és una eina que permetria augmentar el poder de l'estudi; no obstant això, els resultats de les variables secundàries, que són l'anàlisi independent de cada un dels dos components de la variable principal combinada (distància recorreguda en la prova de caminar sis minuts i el canvi % CVF), indiquen que l'efecte documentat en la variable principal es deu només a un dels dos components (la prova de caminar). En segon lloc, la validesa del test de caminar sis minuts com a variable de l'estudi és limitada ja que, igual que la resta de variables, és una variable subrogada.

L'anàlisi dels beneficis clínics en termes de millora de la resistència (augment de la distància caminada als sis minuts i millora de la CVF) presenta una limitació relacionada amb l'ajust del canvi respecte als valors basals, que van ser inferiors als no ajustats en tots els grups de tractament. Per aquest motiu, no sembla que quedi reflectida l'experiència dels pacients en l'assaig. En altres paraules, el fet que els resultats no ajustats i els ajustats pel valor basal siguin discrepants pot voler dir que els beneficis no estan relacionats amb el tractament sinó amb l'experiència prèvia dels pacients.

Finalment, cal indicar que no hi ha evidència que l'administració d'idursulfasa disminueixi els requeriments de tractaments pal·liatius ni estudis que demostrin una millora de la qualitat de vida relacionada amb la salut dels pacients tractats. Així mateix el registre HOS inclou qüestionaris de qualitat de vida l'anàlisi dels resultats dels quals està pendent tot i que una avaluació preliminar apunta cap a una millora de les puntuacions analitzades.

Per tots aquests motius, es considera que els resultats han de ser interpretats amb precaució.

Seguretat

Les dades de seguretat de la idursulfasa provenen dels dos assaigs clínics aleatoritzats identificats (n=108).

Les reaccions associades amb la perfusió, principalment reaccions d'hipersensibilitat i evitables amb corticosteroides i antihistamítics, són els efectes adversos més freqüents declarats. En l'estudi de fase II/II, la incidència màxima és a les 4-12 setmanes d'iniciar el tractament i posteriorment disminueix. Els pacients del grup placebo van experimentar una incidència de RAP similar a la dels pacients tractats amb idursulfasa i per aquest motiu es pensa que aquestes poden estar relacionades amb la mateixa perfusió (estimulació vagal). El nombre d'esdeveniments adversos greus (EAG) va ser igualment similar en tots tres grups de tractament. Dos pacients (un del grup placebo i l'altre de la pauta 0,5 mg/kg setmanal) van presentar un EAG mortal, que en els dos casos es va considerar no relacionat amb el fàrmac. Un 47% dels pacients tractats amb idursulfasa van desenvolupar anticossos IgG (no IgE) contra el fàrmac, amb una freqüència màxima a la setmana 27 de tractament. El nombre de RAP va ser superior en pacients IgG positius per comparació dels pacients IgG negatius en els sis primers mesos de tractament. No es coneix bé la significació clínica de les IgG, que s'analitzarà amb les dades recollides a la Hunter Outcomes Survey.

La idursulfasa és generalment ben tolerada i té un perfil de seguretat i tolerabilitat similar a altres pautes de tractament amb proteïnes recombinants aprovades per a les mucopolisacaridosis.

La mostra de pacients està limitada per la baixa casuística de la malaltia i el temps d'exposició és curt (tenint en compte que el tractament s'hauria de donar durant anys, almenys en un subgrup de pacients).

Eficiència

El model econòmic elaborat per Shire Human Genetic Therapies (perspectiva del National Health Service) conclou que la ràtio cost-efectivitat incremental de la idursulfasa comparada amb el tractament de suport és de 564.692 lliures esterlines/AVAC. Aquest càlcul es basa en un cost incremental^b de 3.366.000 lliures esterlines i un guany de 5,96 AVAC per pacient hipotètic. En l'anàlisi de sensibilitat, la utilitat de la idursulfasa va ser 0,639 (l'estimada amb HUI3 a la setmana 53 de l'estudi TKT024) i la del placebo, 0,575 (que curiosament coincideix amb el valor dels pacients que reben idursulfasa la setmana 1). Aquests valors dupliquen el cost incremental fins a 1.174.342 lliures esterlines/AVAC. El model presenta importants febleses metodològiques d'acord amb revisions prèvies i s'estima que aquesta xifra sigui dues vegades superior.

^b En l'informe s'indica que el càlcul inclou taxa de descompte però no se'n diu quina.

CONCLUSIONS

1. L'MPS II és una malaltia rara que afecta <math><5/10.000</math> nounats a Europa. Es caracteritza pel dèficit de l'enzim iduronat-2-sulfatasa implicat en el metabolisme de glicosaminoglicans.
2. La idursulfasa no és un tractament curatiu sinó de substitució enzimàtica l'objectiu del qual és millorar la qualitat de vida dels pacients.
3. La idursulfasa s'ha avaluat en pacients majors de cinc anys (rang 5-31) amb formes no avançades d'MPS II en un assaig clínic inicial de fase I/II, i en un assaig clínic de fase III, aleatoritzat, de grups paral·lels, comparat amb placebo i amb cegament doble.
4. En aquesta població, els resultats de l'assaig clínic de fase III suggereixen que el tractament amb idursulfasa:
 - Millora de manera estadísticament significativa la puntuació de la variable combinada principal que inclou la prova de caminar sis minuts i el percentatge de capacitat vital forçada prevista a curt termini.
 - Millora de manera estadísticament significativa la distància recorreguda en el test de caminar durant sis minuts i els valors absoluts de la CVF (pauta setmanal) a curt termini.
 - Redueix l'excreció de GAG i el volum del fetge i la melsa a curt termini.
5. No hi ha evidència dels efectes de la idursulfasa a llarg termini.
6. No s'ha avaluat l'eficàcia del fàrmac en l'afectació neurològica dels pacients. Amb tot, la idursulfasa no travessa la barrera hematoencefàlica i, per tant, no caldria esperar que modifiqués la progressió de la malaltia de l'SNC en els pacients afectats.
7. La malaltia causa una afectació multisistèmica progressiva i una de clínica heterogènia, per la qual cosa resulta quasi impossible determinar exactament l'efectivitat clínica i la magnitud de l'efecte clínic de la idursulfasa en cada pacient.
8. No hi ha dades publicades de qualitat de vida relacionada amb la salut en relació amb la utilització d'idursulfasa en pacients amb MPS II, aspecte aquest més significatiu a l'hora de valorar la idoneïtat d'administració de tractament atès que el seu objectiu no és curatiu.
9. Els estudis mostren que la idursulfasa és segura i ben tolerada. Això no obstant, el nombre de pacients exposats al fàrmac i el temps de seguiment és reduït i per aquest motiu les dades s'han de interpretar amb precaució. L'efecte advers més freqüent és la

reacció associada a la perfusió. La meitat del pacients presenten IgG contra la idursulfasa.

- 10.** El cost per any de vida ajustat per qualitat de la idursulfasa en un escenari favorable a aquesta és de 564.692 lliures esterlines/AVAC, molt superior al límit superior de cost-efectivitat acceptat de 30.000 lliures esterlines/AVAC.
- 11.** S'estima que el cost anual per pacient és de 292.000 € i 1.022.000 € (PVL IVA inclòs) per a pacients de 18 kg i 80 kg, respectivament (només costos d'adquisició).

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica: IDURSULFASA (Elaprase® ; MPS II)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elaprase 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 3 ml contiene 6 mg de idursulfasa. Cada ml contiene 2 mg de idursulfasa. La idursulfasa se produce mediante la técnica de ADN recombinante en una línea continua de células humanas. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
Solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Elaprase está indicado para el tratamiento a largo de plazo de pacientes con síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis II, MPS II).
Las mujeres heterocigotas no han sido estudiadas en los ensayos clínicos.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Elaprase debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II u otros trastornos metabólicos hereditarios.

Elaprase se administra en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal cada semana, mediante perfusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la perfusión (ver sección 4.4).

Para las instrucciones para la preparación y administración ver sección 6.6.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Ver sección 5.2.

Pacientes ancianos

No hay experiencia clínica en pacientes de más de 65 años de edad.

Pacientes pediátricos

La dosis para niños y adolescentes es 0,5 mg/kg de peso corporal semanalmente.

Para las instrucciones para la preparación y administración ver sección 6.6.

No hay experiencia clínica en niños de menos de 5 años de edad.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

4.4. Advertencias y precauciones de empleo

Los pacientes tratados con idursulfasa pueden desarrollar reacciones asociadas con la perfusión (ver sección 4.8). Durante los estudios clínicos, las reacciones asociadas con la perfusión más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea, hipertensión y enrojecimiento facial. Las reacciones asociadas con la perfusión fueron tratadas o atenuadas reduciendo la velocidad de la perfusión, interrumpiendo la perfusión, o mediante la administración de medicamentos, como antihistamínicos, antipiréticos, corticosteroides en dosis bajas (prednisona y metilprednisolona) o nebulización con beta-agonistas. Durante los estudios clínicos ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de una reacción a la perfusión.

Se debe tener especial precaución al perfundir a pacientes con enfermedad subyacente grave de las vías respiratorias. Estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, y se les perfundirá en un entorno clínico apropiado. Se deberán tomar precauciones en el manejo y tratamiento de dichos pacientes, limitando o monitorizando cuidadosamente el uso de antihistamínicos y otros medicamentos sedantes. En algunos casos puede ser necesaria la aplicación de presión positiva en las vías aéreas.

Se debe considerar una demora en la perfusión en los pacientes que presentan una enfermedad respiratoria febril aguda. Los pacientes que utilizan oxígeno suplementario deberán tener este tratamiento disponible durante la perfusión, para el caso en el que se produzca una reacción asociada con la perfusión.

Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgM o IgG presentan un mayor riesgo de reacciones a la perfusión y otras reacciones adversas; no obstante, no se han observado anticuerpos IgE. Al igual que cualquier producto proteico de administración intravenosa, en algunos pacientes tratados con Elaprase se han observado reacciones anafilactoides, que podrían llegar a producir la muerte. Se han observado síntomas y signos de reacciones anafilactoides de aparición tardía inclusive hasta 24 horas después de una reacción inicial. Si se produce una reacción anafilactoide se debe suspender de inmediato la perfusión, y se iniciarán el tratamiento y la observación pertinentes. Se deben considerar los estándares médicos actuales para el tratamiento de emergencia. Los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides graves o refractarias pueden requerir una monitorización clínica prolongada.

Se debe tratar con precaución a los pacientes a los que se les vuelva a administrar Elaprase y que previamente hayan presentado reacciones anafilactoides.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Elaprase. Basándonos en su metabolismo en los lisosomas celulares, no es probable que con la idursulfasa se produzcan interacciones mediadas por el citocromo P450.

4.6. Embarazo y lactancia

No está indicado el uso de Elaprase en mujeres en edad de concebir. No se han realizado estudios reproductivos en animales hembra. En los estudios reproductivos llevados a cabo en ratas macho no se observaron efectos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los 32 pacientes tratados con 0,5 mg/kg semanal de Elaprase en el estudio de Fase II/III de 52 semanas controlado con placebo fueron en su mayoría de carácter leve a moderado. Las más frecuentes fueron reacciones asociadas con la perfusión, de las cuales 202 se informaron en 22 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1580 perfusiones. En el grupo de tratamiento con placebo se notificaron 128 reacciones relacionadas con la perfusión en 21 de los 32 pacientes, tras la administración de un total de 1612 perfusiones.

Como puede haberse producido más de una reacción relacionada con la perfusión durante el transcurso de una misma perfusión, es probable que las cifras precedentes sobreestimen la verdadera incidencia de las reacciones a la perfusión. En el grupo tratado con placebo las reacciones asociadas fueron de naturaleza y gravedad similares a las del grupo tratado con el fármaco. De estas reacciones asociadas con la perfusión, las más frecuentes incluyeron reacciones cutáneas (erupción, prurito, urticaria), pirexia, cefalea e hipertensión. La frecuencia de las reacciones asociadas con la perfusión disminuyó con el tiempo en tratamientos continuados.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas al fármaco; la información se presenta clasificada por órganos y sistemas y por frecuencias. La frecuencia se define como muy frecuente (≥1/10) o frecuente (≥1/100, <1/10). La ocurrencia de un evento en un solo paciente se define como frecuente en vista de la cantidad de pacientes tratados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Las reacciones adversas al fármaco se definieron como los eventos emergentes en el tratamiento con causalidad presunta, y excluyeron los acontecimientos no graves notificados una sola vez en un único paciente; los eventos emergentes en el tratamiento con una incidencia en exceso de al menos el 9% en comparación con el placebo también se consideraron como reacciones adversas al fármaco.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa al fármaco (Término preferido)
Trastornos del sistema nerviosos	Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: mareos, temblor
Trastornos oculares	Frecuentes: aumento del lagrimación
Trastornos cardiacos	Frecuentes: arritmias, cianosis*
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión Frecuentes: hipotensión, enrojecimiento facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: broncoespasmos, embolia pulmonar*, tos, respiración sibilante, taquipnea, disnea

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: dispepsia Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, diarrea, inflamación de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: urticaria, erupción, prurito Frecuentes: edema facial, eritema, eczema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: dolor torácico Frecuentes: artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: pirexia, inflamación en el lugar de administración Frecuentes: edema periférico

* ver a continuación las reacciones adversas graves

A través de los estudios, se notificaron reacciones adversas graves en un total de 5 pacientes que recibieron 0,5 mg/kg en forma semanal o semana de por medio. Cuatro pacientes experimentaron un episodio hipóxico durante una o varias perfusiones, que requirió terapia con oxígeno en 3 pacientes con enfermedad obstructiva grave de las vías respiratorias subyacente (2 de ellos con traqueostomía preexistente). El episodio más grave, asociado con una convulsión de corta duración, ocurrió en un paciente al que se le administró la perfusión mientras presentaba una exacerbación respiratoria febril.

En el cuarto paciente, con una enfermedad subyacente menos grave, se produjo una resolución espontánea al poco tiempo de interrumpir la perfusión. No hubo recurrencia de estos episodios en las perfusiones subsiguientes, en las que se utilizó una menor velocidad de perfusión y la administración de medicamentos pre-perfusión, generalmente esteroides en dosis bajas, antihistamínicos y nebulización con beta-agonistas. Al quinto paciente, que tenía una cardiopatía preexistente, se le diagnosticaron complejos ventriculares prematuros y embolia pulmonar durante el estudio.

Se han notificado reacciones anafilactoides en informes postcomercialización. Ver sección 4.4 para más información.

De todos los estudios, 53/108 pacientes (49%) desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en algún momento. Seis de los pacientes IgG positivos dieron también resultados positivos para anticuerpos 6IgM, y uno de los pacientes resultó positivo para anticuerpos IgA. Ningún paciente desarrolló anticuerpos IgE en ninguno de los estudios. La tasa general de anticuerpos neutralizantes fue de 11/108 pacientes (10%). En el estudio de 52 semanas, las tasas de seropositividad alcanzaron sus valores máximos entre las semanas 18 a 27, y en adelante declinaron en forma consistente durante el resto del estudio.

En general, los pacientes con resultados positivos para anticuerpos IgG tuvieron más probabilidad de presentar reacciones asociadas con la perfusión que aquellos que no dieron resultado positivo. No obstante, los índices globales de reacciones adversas relacionados con la perfusión disminuyeron con el tiempo, con independencia de la condición con respecto a los anticuerpos. La reducción de la excreción de GAG por vía urinaria fue algo menor en los pacientes en los que se detectaron anticuerpos anti-idursulfasa en circulación.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis de Elaprase.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos para el tracto alimentario y el metabolismo – enzimas, código ATC: A16AB09.

El síndrome de Hunter es una enfermedad vinculada al cromosoma X, causada por niveles insuficientes de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa. La iduronato-2-sulfatasa funciona para catabolizar los glicosaminoglicanos (GAG) dermatan sulfato y heparan sulfato por escisión de los grupos sulfatos ligados a los oligosacáridos. Debido a la falta o a la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa en los pacientes con síndrome de Hunter, los glicosaminoglicanos se acumulan progresivamente en las células, lo que da lugar a almacenamiento celular, organomegalia, destrucción de tejidos y disfunción de sistemas orgánicos.

La idursulfasa es una forma purificada de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa, producida en una línea de células humanas que proporciona un perfil de glicosilación humana, que es análoga a la enzima que se produce naturalmente. La idursulfasa se secreta como una glicoproteína de 525 aminoácidos y contiene 8 sitios de N-glicosilación, ocupados por cadenas de polisacáridos complejos, híbridos y ricos en manosa. La idursulfasa tiene un peso molecular de aproximadamente 76 kilodaltons.

El tratamiento de los pacientes con síndrome de Hunter mediante Elaprase por vía intravenosa proporciona la enzima exógena para su captación en los lisosomas celulares. Los residuos de manosa- 6-fosfato (M6P) en las cadenas de polisacáridos permiten la unión específica de la enzima a los receptores de M6P en la superficie celular, lo que lleva a la internalización celular de la enzima, orientándola hacia los lisosomas intracelulares y en consecuencia hacia el catabolismo de los GAG acumulados.

Un total de 108 pacientes varones con síndrome de Hunter, con un amplio espectro de síntomas, fueron incorporados a dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo; 106 continuaron el tratamiento en dos estudios abiertos de extensión.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración, 96 pacientes de entre 5 y 31 años de edad recibieron 0,5 mg/kg de Elaprase cada semana (n=32) o 0,5 mg/kg con una semana libre por medio (n=32), o placebo (n=32). El estudio incluyó a pacientes con una deficiencia documentada en la actividad de la enzima iduronato-2-sulfatasa, una CVF en porcentaje del valor teórico <80% y un amplio espectro de gravedad de la enfermedad.

La variable primaria de eficacia consistió en una escala de puntuación compuesta de dos componentes, basada en la variación al final del estudio respecto al valor inicial, en la distancia recorrida durante seis minutos (prueba de caminata de seis minutos o C6m) como medida de la resistencia, y en la capacidad vital forzada (CVF) en % del valor teórico como medida de la función pulmonar. Esta variable de evaluación mostró diferencias significativas con respecto al placebo para los pacientes tratados con administración semanal (p=0,0049).

Se realizaron análisis adicionales del beneficio clínico sobre los componentes individuales de la variable primaria compuesta, los cambios absolutos en la CVF, los cambios en los niveles urinarios de GAG, los volúmenes de hígado y bazo, la medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1), y los cambios en la masa ventricular izquierda (MVI).

Variable de evaluación	52 semanas de tratamiento 0,5 mg/kg cada semana			
	Media (EE: error estándar) marginalmente ponderada (MO: de margen observado)		Diferencia media de tratamiento comparado con placebo (EE)	Valor p (comparado con placebo)
	Idursulfasa	Placebo		
Compuesta (6MWT y % CVF)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	(0,0049)
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF en % valor teórico	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
CVF en volumen absoluto (en cc)	230,0 (40,0)	50,0 (40,0)	190,0 (60,0)	0,0011
Niveles urinarios GAG (µg GAG/mg creatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< ,0001
% variación en volumen hígado	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
% variación en volumen bazo	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

En un total de 11 de los 31 (36%) pacientes en el grupo de tratamiento semanal, comparado con 5 de los 31 (16%) pacientes en el grupo del placebo, se observó un aumento del VEF1 de al menos 200 cc al final del estudio o antes, lo que indica una mejora en la obstrucción de las vías aéreas relacionada con la dosis. Los pacientes en el grupo de tratamiento semanal experimentaron un incremento medio clínicamente significativo del 15% en el VEF1 al final del estudio.

Los niveles urinarios de GAG se normalizaron por debajo del límite superior de los valores normales (definido como 126,6 µg GAG/mg creatinina) en el 50% de los pacientes recibiendo tratamiento semanal. De los 25 pacientes con hígados anormalmente grandes al inicio del tratamiento en el grupo de tratamiento semanal, el 80% (20 pacientes) presentó reducciones en el volumen hepático a valores dentro del rango normal al final del estudio. De los 9 pacientes del grupo de tratamiento semanal con bazos anormalmente grandes al inicio del tratamiento, Al final del estudio, el volumen del bazo se normalizó en 3 de ellos.

Aproximadamente la mitad de los pacientes en el grupo de tratamiento semanal (15 de 32; 47%) presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo al inicio del tratamiento, definida como un índice de MVI >103 g/m². De éstos, 6 (40%) presentaron MVI normalizadas al final del estudio.

No existen datos clínicos que demuestren ningún beneficio en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Este medicamento se ha autorizado en "circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará toda la información nueva que pueda

estar disponible cada año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La idursulfasa es captada mediante mecanismos mediados por receptores selectivos, que implican la unión a receptores de manosa-6-fosfato. Una vez internalizada por las células, se localiza dentro de los lisosomas celulares lo que, en consecuencia, limita la distribución de la proteína. La degradación de la idursulfasa se lleva a cabo mediante mecanismos de hidrólisis de proteínas generalmente bien conocidos para producir pequeños péptidos y aminoácidos; por consiguiente, no se espera que el deterioro de las funciones renales y hepáticas afecte la farmacocinética de la idursulfasa.

La farmacocinética se evaluó en 10 pacientes en la semana 1 y en la semana 27, tras la administración de 0,5 mg/kg semanal mediante una perfusión de 3 horas. No se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos tras 27 semanas de tratamiento.

Parámetro	Semana 1 (DE)	Semana 27 (DE)
C _{máx} (µg/ml)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC (min* µg/ml)	206 (87)	169 (55)
T _{1/2} (min)	44 (19)	48 (21)
CL (ml/min/kg)	3,0 (1,2)	3,40 (1,0)
V _{ss} (%PC)	21 (8)	25 (9)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetidas y fertilidad masculina. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales hembra.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 20
Cloruro de sodio
Fosfato de sodio dibásico, heptahidratado
Fosfato de sodio monobásico, monohidratado
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Período de validez

2 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 8 horas a 25°C.

Desde el punto de vista de la seguridad microbiológica, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones antes de la administración son responsabilidad del usuario, y no deben exceder las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

No congelar

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

3 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de 5 ml (de vidrio Tipo I) con tapón (de goma butílica con revestimiento de fluororesina), sello en una pieza y cápsula de cierre tipo flip-off de color azul. Tamaño de los envases: 1, 4 y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Cada vial de Elapraxe es para un único uso, y contiene 6 mg de idursulfasa en 3 ml de solución. Elapraxe se administra mediante perfusión intravenosa y antes de utilizarse, debe diluirse en solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión.

Calcule el número de viales por diluir en función del peso del paciente y la dosis recomendada de 0,5 mg/kg

No utilizar si la solución de los viales está decolorada o se observan partículas. No debe agitarse. Retire el volumen calculado de Elaprase del número de viales adecuado.

Diluya el volumen total requerido de Elaprase en 100 ml de solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Se deben tomar precauciones para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas, ya que Elaprase no contiene conservantes ni agentes bacteriostáticos; deberá seguirse una técnica aséptica. Una vez diluida, la solución debe mezclarse suavemente, pero sin agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/365/001-003

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

08.01.2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació d'estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals fins a l'abril de 2009 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en español, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge.

També s'han consultat llocs web i recursos com ara: 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, Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

Per recuperar la literatura més rellevant s'han 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 clau o descriptors), tot adaptant-los al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferien 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. Les estratègies de cerca es descriuen més endavant.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es 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 de fase II o fase III, assaigs clínics quasialeatoritzats de fase II o fase III, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici
- Tipus de participants: pacients amb MPS II
- Tipus d'intervenció: administració de idursulfasa en comparació de qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo

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

- Estudis preclínics i sèrie de casos
- Revisions bibliogràfiques, editorials, articles d'opinió, comunicacions a congressos (presentacions orals o pòsters) o resums (*abstracts*)
- 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 i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un revisor ha extret les dades amb l'ajuda d'un formulari dissenyat ad hoc. Les variables recollides han estat: referència completa (autors, títol, revista i any de publicació), disseny de l'estudi, objectius principal i secundaris, procés d'aleatorització, tipus de cegament, criteris d'inclusió i exclusió de pacients, grandària mostral (grup control i grup intervenció), pèrdues, esquema de tractament, mesura dels resultats principals i secundaris, tipus d'anàlisi (per intenció de tractament o per protocol), resultats (principals i secundaris) i seguretat.

Avaluació de la qualitat metodològica i classificació de l'evidència

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència 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)

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1 ⁺⁺	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1 ⁺	Metanàlisis realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1 ⁻	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2 ⁺⁺	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2 ⁺	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2 ⁻	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

Estratègia de cerca

COMBINACIONS TEMÀTIQUES SEGONS FÀRMAC I PATOLOGIA

("iduronate Sulfatase" OR Idursulfas* OR elaprase OR "enzyme replacement therapy") AND ("Mucopolysaccharidosis II" OR "MPS II" OR "Mucopolysaccharidosis II" OR hunter OR (Mucopolysaccharid* AND II) OR "mucopolysaccharidosis type II" OR "II mucopolysaccharidosis")

FILTRES APLICATS A LES BASES DE DADES BIBLIOGRÀFIQUES MÉS RELLEVANTS

MEDLINE/PUBMED

#3 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]

#2 systematic[sb]

#1 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 prospective[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR cohort*[ti] OR cohort studies[mesh] OR longitudinal studies[mesh] OR prospective studies[mesh] OR follow up studies[mesh] OR Case-Control Studies[MESH] OR retrospective studies[MESH] OR "case-control"[ti] OR case[ti] OR cases[ti] OR comparative study[pt] OR multicenter study[pt] OR observational[ti] OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR case reports[pt] OR Registries[MESH] OR registry[tiab] OR registries[tiab]

ISI WEB OF KNOWLEDGE

#2 Title=(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price* or pricing[ti] or pharmacoeconomic* OR finan*)

#1 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 report* OR versus OR improv* OR Registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*)

SCOPUS

#2 (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*))

#1 (TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price* OR pricing OR pharmacoeconomic* OR finan*))

ABREVIACIONS

AATRM	Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
EMA	Agència Europea del Medicament
EA	esdeveniment advers
EAG	esdeveniment advers greu
FDA	Food and Drug Administration
GAG	glicosaminoglicans
IgG	anticossos IgG
I2S	enzim iduronat-2-sulfatasa
MDL	malalties per dipòsit lisosòmic
MPS	mucopolisacaridosi
MPS II	mucopolisacaridosi tipus II
MPS IIA	mucopolisacaridosi tipus II-A
MPS IIB	mucopolisacaridosi tipus II-B
RAP	reacció adversa relacionada amb la perfusió
SNC	sistema nerviós central
TM6M	test de la marxa als 6 minuts
TSE	tractament de substitució enzimàtica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

BIBLIOGRAFIA

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
2. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol*. 2005;32(4):270-2.
3. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De ML, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267-77.
4. Del Toro-Riera M. Seguimiento de pacientes con síndrome de Hunter: el registro HOS (Hunter Outcome Survey). *Rev Neurol*. 2007;44(Supl 1):S13-S17.
5. Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329-37.
6. Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(2):311-7.
7. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006;8(8):465-73.
8. European Medicines Agency (EMA). Elaprase. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [citado maig 2008]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/elaprase/elaprase.htm>
9. Final Appraisal Report: Idursulfase (Elaprase®) Shire Human Genetic Therapies. Cardiff (United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group; 2007.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu