



INFORME CAMUH

Laronidasa (Aldurazyme®) per al tractament de la mucopolisacaridosi I

CT03/2010
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). Laronidasa (Aldurazyme®) per al tractament de la mucopolisacaridosi I. 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 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 1a edició, gener 2010, Barcelona
Correcció: Rosa Farré (AATRM)
Disseny: Isabel Parada (AATRM)
Dipòsit legal: B.27762-2010

© 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.

Laronidasa (Aldurazyme®) per al tractament de la mucopolisacaridosi 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

Cari Almazán

Montse Moharra

Experts clínics

Mireia del Toro, metgessa 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.....	6
Introducció.....	7
Objectiu.....	9
Metodologia.....	9
Resultats	10
Avaluació comparada.....	17
Conclusions.....	20
Annex 1. La tecnologia	21
Annex 2. Metodologia.....	28
Annex 3. Característiques principals dels estudis inclosos	33
Abreviacions.....	35
Bibliografia	36

RESUM

Antecedents

La mucopolisacariidosi I (MPS I) és una malaltia per dipòsit lisosòmic produïda pel dèficit d' α -L-iduronidasa, enzim implicat en el metabolisme de glicosaminoglicans (GAG), en concret el dermatan sulfat i heparan sulfat, components dels cartílags i altres teixits. La laronidasa (Aldurazyme®) està indicada per al tractament de substitució enzimàtica en pacients amb diagnòstic confirmat de mucopolisacariidosi tipus I (MPS I).

Objectius

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

Metodologia

S'ha realitzat un recerca sistemàtica de l'evidència científica fins a juliol de 2009 en les principals bases de dades biomèdiques. S'han seleccionat assaigs clínics que avaluen l'eficàcia i seguretat de la laronidasa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, incloent el placebo, en pacients afectats per MPS I. La validesa interna dels estudis inclosos va ser avaluada per 2 revisors independents d'acord amb els criteris proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Resultats

S'ha identificat 1 estudi obert de fase I/II i un assaig clínic aleatoritzat de fase III amb període d'extensió en pacients majors de 5 anys i un assaig clínic obert de fase II en menors de 5 anys amb MPS I de qualitat moderada-baixa. Els 3 estudis inclouen una mostra petita de pacients (rang 10-45) amb un període de seguiment variable. No s'ha identificat cap avaluació econòmica. Les dades principals d'eficàcia mostren una millora significativa de la capacitat vital forçada ($p=0,016$) i una tendència a la millora en el test de la marxa als 6 minuts en els pacients tractats amb laronidasa comparat amb placebo ($p=0,06$). Els resultats mostren també que la laronidasa contribueix a disminuir el volum hepàtic ($p=0,001$) i l'excreció urinària de glicosaminoglicans ($p<0,001$). No s'han descrit millores de la qualitat de vida mesurada amb l'índex de discapacitat CHAQ/HAQ a curt termini. Les dades a més llarg termini indiquen que els efectes de la laronidasa es mantenen en el temps. La laronidasa és ben tolerada. L'esdeveniment advers més freqüent són les reaccions immunitàries associades a l'administració del fàrmac. Un percentatge elevat de pacients desenvolupen anticossos antilaronidasa. S'han descrit alguns casos de reaccions d'hipersensibilitat que cursen amb urticària i angioedema.

Conclusions

La laronidasa és l'únic tractament farmacològic aprovat per a pacients amb MPS I. Els estudis disponibles fins ara, principalment realitzats en pacients amb formes moderades- lleus de la malaltia, mostren que la laronidasa millora la funció respiratòria i redueix l'excreció urinària de GAG de manera significativa. Es desconeix la transcendència clínica d'aquestes observacions.

ENGLISH SUMMARY

Title

Laronidase (Aldurazyme®) for the treatment of mucopolysaccharidosis I.

Background

Mucopolysaccharidosis I (MPS I) is a lysosomal storage disease caused by an α -L-iduronidase deficiency, an enzyme involved in the metabolism of glycoaminoglycans (GAG), specifically dermatan sulphate and heparan sulphate, components found in cartilage and other tissues. Laronidase (Aldurazyme®) is indicated for enzyme replacement treatment in patients with a confirmed type I mucopolysaccharidosis (MPS I) diagnosis.

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of laronidase versus any other treatment alternatives, including placebo, in the treatment of MPS I.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence up until July 2009 has been conducted in the primary biomedical databases. Clinical trials that assess the efficacy and safety of laronidase versus any other treatment alternatives, including placebo, in patients affected by MPS I, have been selected. The internal validity of the studies included was assessed by 2 independent reviewers in accord with the criteria proposed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Results

One phase I/II randomised open label clinical trial and one phase III randomised clinical trial with an extension period in patients over the age of 5 and one phase II open label clinical trial in patients under the age of 5 with MPS I of moderate-low quality have been identified. The 3 studies include a small sample of patients (range 10-45) with a varying follow-up period. No economic assessments have been identified. The primary efficacy data show significantly improved forced vital capacity ($p=0.016$) and a tendency towards improvement in the 6 minute walk test in patients treated with laronidase versus placebo ($p=0.06$). Results also show that laronidase contributes to the reduction of liver volume ($p=0.001$) and urinary excretion of glycoaminoglycans ($p<0.001$). No short term improvements in quality of life as measured with the CHAQ/HAQ disability index have been described. Long term data indicate that the effects of laronidase are maintained over time. Laronidase is well-tolerated. The most frequent adverse events are immune reactions associated with drug administration. An elevated percentage of patients develop anti-laronidase antibodies. Some cases of hypersensitivity reactions such as urticaria and angioedema have been reported.

Conclusions

Laronidase is the only pharmacological treatment approved for patients with MPS I. The studies available up until now, performed primarily in patients with moderate-mild forms of the disease, show that laronidase significantly improves respiratory function and reduces urinary GAG excretion. The clinical relevance of these observations is unknown.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la mucopolisacaridosi I

La mucopolisacaridosi tipus I (MPS I) és una malaltia per dipòsit lisosòmic (MDL) produïda pel dèficit enzimàtic d' α -L-iduronidasa implicat en el metabolisme de GAG, en concret, de dermatan sulfat i heparan sulfat. Com a resultat d'aquest fet, els GAG no poden ser hidrolitzats i s'acumulen en diferents òrgans i teixits^{1,2}.

És una malaltia rara, crònica i progressiva d'herència autosòmica i recessiva. S'estima una incidència d'1 cas per cada 100.000 nascuts vius^{1,3}.

Clínica

Les característiques clíniques i el curs de la malaltia són molt variables. S'han identificat més de 100 mutacions en el gen IDUA relacionades amb l'MPS I¹, fet que podria explicar la gran heterogeneïtat fenotípica observada en els pacients afectats.

Tradicionalment, els pacients amb MPS I es classifiquen en 3 síndromes segons la gravetat i la velocitat de progressió de la malaltia: 1) síndrome de Hurler (MPS IH), la més greu; 2) síndrome de Scheie (MPS IS), la més lleu; i 3) síndrome de Hurler-Scheie (MPS IHS), una forma intermèdia. La classificació és arbitrària i la diferència entre les 3 formes no és sempre clara. Alguns autors consideren que la malaltia és un continu entre la forma més lleu i la greu. Les formes lleus s'han associat a un funció cognitiva normal, o pràcticament normal, i a manifestacions més heterogènies que la forma greu, que cursa amb un important retard mental^{4,5}.

Tot i la variabilitat interindividual, la majoria de pacients presenta característiques comunes. Entre les principals manifestacions clíniques destaquen: pèrdua de la capacitat física i/o intel·lectual o dificultats en l'aprenentatge, alteracions musculoesquelètiques (baixa estatura, trets facials protuberants i robustos, rigidesa articular, síndrome carpià i compressió de les terminacions nervioses) i organomegàlia, així com, pèrdua auditiva i opacitat de la còrnia i elevada implicació de la funció respiratòria (apnees) i de les vàlvules cardíques^{6,7}.

Diagnòstic

El diagnòstic de l'MPS I es basa en la quantificació de GAG en orina i en l'estudi de l'activitat enzimàtica a la pell (fibroblasts) i/o leucòcits juntament amb la determinació de les mutacions pròpies de la malaltia i l'estudi genètic⁸.

Existeixen també tècniques de diagnòstic prenatal com l'amniocentesi i/o la prova de vellositat coriòniques per identificar fetus portadors d'aquest trastorn enzimàtic.

Pronòstic i factors de risc importants

L'afectació cardiopulmonar i els problemes articulars són les principals causes de limitació en la realització de les activitats de la vida diària. L'esperança de vida és d'11,6 anys però

varia en funció del subtipus d'MPS I: 8-15 anys per a la forma greu, 20 anys per a la forma intermèdia i similar a la de la població sana en pacients amb la forma lleu de la malaltia^{2,4}.

Les principals causes de morbiditat són la disminució de la capacitat pulmonar i els símptomes d'obstrucció de les vies altes (síndrome d'apnea-hipoapnea del son)⁸.

Tractament de l'MPS I

L'abordatge terapèutic de l'MPS I, com en altres MDL, es basa en la intervenció multidisciplinària dirigida a reduir la simptomatologia i millorar la qualitat de vida dels pacients.

El transplantament de cèl·lules mare (TCM), de moll d'os o de cordó umbilical, s'ha utilitzat en pacients amb les formes moderades i greus des dels anys 80. El TCM disminueix els dipòsits hepàtics i esplènics, l'excreció urinària de GAG i millora la simptomatologia clínica excepte la relacionada amb l'afectació òssia, ocular i valvular cardíaca⁹. Estudis previs mostren que l'evolució neurològica posttransplantament és més favorable en nens <2 anys i pacients amb coeficient intel·lectual ≥ 70 ⁴. El TCM no és el tractament d'elecció en pacients amb síndrome de Scheie i Hurler-Scheie en què la *ratio* risc/benefici no és, *a priori*, favorable¹⁰. És en aquests subgrups de pacients en qui la laronidasa podria ser beneficiosa.

Laronidasa

En l'actualitat, l'únic fàrmac autoritzat pel tractament de la MPS I és el tractament de substitució enzimàtica (TSE) amb laronidasa (Aldurazyme®). Fou aprovada el juny de 2003 per l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments (EMA) sota condicions excepcionals per al tractament a llarg termini de les manifestacions no neurològiques en pacients amb diagnòstic confirmat d'MPS I. Prèviament havia rebut la designació de medicament orfe. La seva aprovació es basa en els resultats d'un assaig clínic controlat i aleatoritzat de fase III³ i un estudi de suport¹¹.

L'Aldurazyme® (GENZYME EUROPE, BV) és una forma purificada de l'enzim lisosòmic humà α -L-iduronidasa obtinguda per tecnologia d'ADN recombinant. Es presenta en forma de pols estèril per a reconstitució en vials de 5,3 ml i 100 U/ml (0,58 mg/ml) amb un PVL (IVA inclòs) de 738,9€¹². S'administra en infusió contínua (3-4 hores) a dosis de 0,58 mg/kg (100 U/kg) una vegada a la setmana.

La descripció detallada de les característiques de la laronidasa es poden consultar a l'Annex 1.

L'MPS I a Catalunya

No es disposa de dades de prevalença d'MPS I a Catalunya. A data de juny de 2008, 8 pacients amb síndrome de Hurler i Hurler-Scheie han rebut TCM (edat mitjana al tractament: 3,26 anys) (últim cas al 2005) (Font: Organització Catalana de Transplantaments. Dades no publicades). Actualment cap nen està rebent tractament amb laronidasa a Catalunya (Font: Servei de Neurologia Pediàtrica, Hospital de la Vall Hebron).

OBJECTIU

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència de la laronidasa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, incloent el placebo, en pacients amb MPS I.

METODOLOGIA

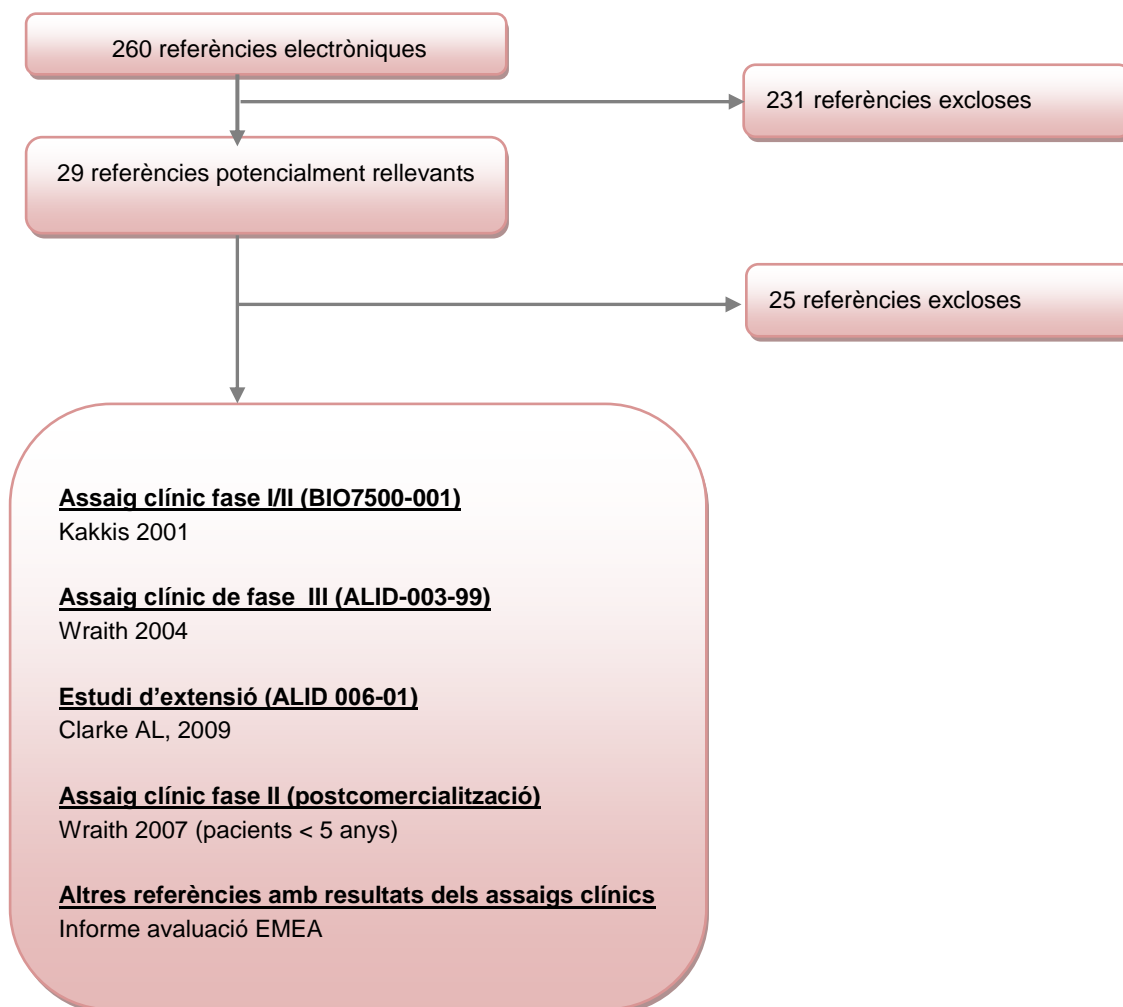
Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'Annex 2.

RESULTATS

Identificació d'estudis

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

Figura 1. Selecció d'estudis



Estudis inclosos

S'han identificat 3 assaigs clínics: l'estudi pivotal de fase III (Wraith, 2004)³, un estudi de suport de fase I/II no comparatiu (Kakkis, 2001)¹¹ i un estudi de fase II postcomercialització (Wraith, 2007)⁹. Els dos primers estudis van incloure pacients majors de 5 anys. El darrer només menors de 5 anys.

Així mateix, s'ha identificat 1 estudi d'extensió de 3,5 anys de seguiment (Clarke 2009)¹³.

No s'han identificat estudis econòmics de la laronidasa en pacients amb MPS I.

Característiques dels estudis

La Taula 1 presenta les principals característiques dels estudis inclosos (la descripció més detallada de cadascun dels estudis es mostra a l'Annex 4).

Taula 1. Característiques principals dels estudis inclosos

	Wraith 2004³	Kakkis 2001¹¹	Wraith 2007⁹	Clarke 2009¹³
Disseny	Fase III	Fase I/II	Fase II	Estudi extensió
n	45	10	20	40
Població	MPS I (2% H; 82% HS; 16% S)	MPS I (10% H; 80% HS; 10% S)	MPS I <5 anys	MPS I
Tipus de comparador	Comparat	No comparat	No comparat	No comparat
Comparador	Placebo	NA	NA	NA
Posologia	100 U/kg iv c/set.	125 U/kg iv c/set.	100 U/kg iv c/set.	100 U/Kg iv c/set.
Seguiment	26 set.	52 set.	52 set.	182 set.
Mesura principal d'eficàcia	% CVF predita TM6M	Volum hepàtic Excreció GAG	Excreció GAG	Excreció GAG Volum hepàtic

c/: cada; CVF: capacitat vital forçada; EE: estudi d'extensió; GAG: glicosaminoglicans; H: síndrome de Hurler; HS: síndrome de Hurler-Scheie; MPS I: mucopolisacaridosi I; S: síndrome de Scheie; set.: setmanes; TM6M: test de la marxa als 6 minuts

L'estudi més rellevant sobre l'eficàcia i seguretat de la laronidasa és l'estudi ALID-003-99³. Es tracta d'una assaig clínic de fase III aleatoritzat i controlat amb placebo. L'estudi inclou 45 pacients d'entre 6 i 43 anys (98% amb formes atenuades d'MPS I) seguits durant 26 setmanes. La laronidasa es va administrar a dosis de 100 U/kg per via intravenosa setmanal. La mesura de resultat primària va ser el canvi en la distància recorreguda en el test de la marxa en sis minuts (TM6M) i la millora en la capacitat vital forçada (CVF) predita. Altres mesures de resultat van incloure l'excreció urinària de GAG, el volum hepàtic, estudis del son, mobilitat articular (flexió) i la puntuació en el component de discapacitat de la versió adulta i infantil del Health Assessment Questionnaire (CHAQ/HAQ). Aquest es basa en la puntuació (de 0 a 3) de 8 processos relacionats amb la vida diària i es pot considerar un índex indicatiu de la qualitat de vida. L'estudi analitza, també, la seguretat del fàrmac.

Tots els pacients van ser posteriorment inclosos en un estudi obert d'extensió de 182 setmanes de duració¹³. Tots els pacients van rebre laronidasa 100 U/kg setmanals i es va mantenir el cec de l'estudi previ. En totes les anàlisis, els valors basals de referència corresponen al moment abans de rebre la primera dosi de laronidasa (a l'inici de l'estudi aleatoritzat o de l'estudi d'extensió en els pacients assignats a laronidasa o placebo, respectivament). La mesura de les variables d'eficàcia es va realitzar a intervals variables de temps fins completar l'estudi. Es van registrar 5 pèrdues (12,5%).

L'estudi BIO7500-001¹¹ és un assaig clínic no comparatiu de fase I/II que va incloure 10 pacients d'entre 5 i 22 anys. El temps de seguiment de l'estudi va ser de 26 setmanes inicialment, però va ser posteriorment ampliat a 52 setmanes.

Per últim, s'ha publicat un assaig clínic de fase II, no aleatoritzat, obert i sense grup control⁹. A diferència dels anteriorment descrits, va incloure pacients (n= 20) amb MPS I (80% síndrome de Hurler) menors de 5 anys seguits durant 52 setmanes. L'objectiu principal de l'estudi fou avaluar la seguretat i la farmacocinètica de la laronidasa i conèixer l'efecte del fàrmac en la disminució de l'excreció urinària de GAG i el volum hepàtic i estudiar els efectes sobre el cor, les vies respiratòries altes, el creixement, l'índex de discapacitat CHAQ/HAQ, el desenvolupament mental i la millora clínica segons opinió dels facultatius. L'estudi no inclou una avaluació de la CVF ni el TM6M.

Qualitat dels estudis

L'estudi pivotal és un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat (el mètode d'emascament de l'assignació no està clarament especificat), amb doble cegament (mètode d'emascament del tractament no clarament especificat) controlat amb placebo. D'acord amb la informació disponible sembla que no hi va haver abandonaments, almenys durant el període aleatoritzat. Es considera que el seu risc de biaix és moderat amb un nivell d'evidència en l'escala SIGN 1-. L'estudi d'extensió no va utilitzar grup comparador. Es considera que aquest estudi té una probabilitat molt alta de biaix per valorar l'eficàcia del fàrmac.

L'estudi de suport (BIO7500-001) és 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. En condicions normals, només inclouen voluntaris sans. En aquest cas la població inclosa és població malalta i l'estudi inclou una anàlisi exploratòria de l'eficàcia (fase II). D'acord amb el SIGN, l'estudi tindria un grau de recomanació de 1- per tractar-se d'un assaig clínic amb una probabilitat alta de biaix o de 3 si es considera com una sèrie de casos. L'estudi és experimental però només inclou una mostra de 10 pacients i la informació només es pot considerar addicional a la d'estudis posteriors. Valoracions similars apliquen a l'estudi de fase II en menors de 5 anys.

Eficàcia de la laronidasa en MPS I

Estudi ALID-003-99³

Les dades principals d'eficàcia provenen de l'estudi de fase III de Wraith (Taula 2).

Es va observar una diferència significativa del canvi mitjà en el percentatge de la CVF predita entre els pacients tractats amb laronidasa i placebo de 5,6 punts (mediana 3,0; p=0,009). El canvi mitjà entre els valors de CVF a l'inici i al final de l'estudi en el grup laronidasa va ser de 4,9%. Aquest valor és inferior al llindar de l'11% de significació clínica establert per l'American Thoracic Society tal com comenten els autors. No obstant això, el nombre de pacients que van sobrepassar la diferència de l'11% va ser superior en el grup laronidasa en comparació amb el grup placebo (41% vs. 9%, p=0,016). Es va observar una tendència positiva (no significativa) en la distància caminada en el TM6M a favor de la laronidasa (diferència del canvi mig de 38,1 metres, mediana 38,5; p=0,06).

Pel que fa a les variables secundàries, la laronidasa va disminuir significativament l'hepatomegàlia i l'excreció urinària de GAG. En pacients més greus es va observar una millora de l'índex de l'apnea/hipoapnea del son (IAH) i de l'amplitud de flexió de les

espatlles. Les puntuacions de l'índex de discapacitat CHAQ/HAQ no van presentar diferències entre grups.

Taula 2. Resum de resultats* de l'estudi pivotal de fase III

Variable	Laronidasa n=22	Placebo n=23	p-valor
% de CVF (DE)	+ 4,9 (8,7)	- 0,7 (5,9)	0,009
TM6M (m) (DE)	+ 19,7 (68,6)	-18,4 (67,5)	0,066
IAH (episodis/h)	- 2,9	+0,4	0,145
% canvi volum fetge	- 18,9%	+ 1,3%	0,001
Índex de discapacitat CHAQ/HAQ	N.E.	N.E.	0,145
Flexió de les espatlles	-1,5	- 4,9	0,987
Excreció urinària de GAG	-54,1%	+ 47,3%	<0,001

CHAQ/HAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire; CVF: capacitat vital forçada; DE: desviació estàndard; IAH: índex apnea/hipoapnea; N.E.: no especificat; TM6M: test de la marxa als 6 minuts. * Tots els valors són mitjanes del canvi respecte al valor basal (+ indica augment; - indica disminució). Significació estadística obtinguda per comparació amb placebo.

En l'estudi d'extensió (ALID 006-01), la millora en les mesures principals d'eficàcia (% de la CVF predita, TM6M, IAH, flexió de les espatlles i correcció de l'agudesa visual) es va observar en combinacions variables. El 87,5% dels pacients van presentar millores en, com a mínim, una dimensió i el 55% va presentar millores en 2 o 3 dimensions. Contràriament, el 48% va empitjorar en, com a mínim, una dimensió i el 18% en 2 o 3 dimensions (Taula 3). Es va observar una disminució gradual en les puntuacions de l'índex CHAQ/HAQ (disminució mitjana de 0,31 punts). Al final del període de seguiment les puntuacions van millorar o van mantenir-se estables en el 77% dels pacients.

Taula 3. Resum de resultats de l'estudi d'extensió

Variable	Canvi mitjà ±EEM (n)*	Resposta (%)		
		Millora	Estabilització	Empitjorament
Mesures clíniques				
% CVF predita	- 0,78±0,32 (45)	18	55	28
TM6M (m)	+ 17,1±16,8 (45)	50	28	23
IAH, esdeveniments per hora	-4,4±2,3 (32)	31	63	6
Flexió espatlles	+17,4±3,6 (37)	46	49	5
Agudesa visual corregida	0,03±0,03 (39)	24	66	10
Índex de discapacitat CHAQ/HAQ	- 0,31±0,11(35)	57	20	23
Acumulació de substrats				
Volum fetge, cc/g	-38% ±2%	--	--	0
Excreció urinària de GAG mcg/mg creatinina	+72%±3%	100	--	--

EEM: error estàndard de la mitjana; * + indica augment; - indica disminució. No es disposa de mesures estadístiques de significació del canvi.

Estudi BIO7500-001¹¹

Els resultats de l'estudi de suport s'han de considerar orientatius, però d'acord amb les dades publicades es va observar: 1) una disminució significativa de la hepatosplenomegàlia en tots els pacients en comparació amb els valors basals; 2) un augment del 131% i del 85%

de la talla i el pes, respectivament, a la setmana 52 de l'estudi i en 6 nens en edat prepubertal; 3) una millora significativa de l'amplitud de flexió de les espatlles i els colzes; 4) una disminució del 61% en el nombre d'episodis d'apnea/hipoapnea durant la son; 5) una disminució mitjana de l'excreció urinària de GAG del 63% i 6) un augment de 2 o 3 classes en la classificació funcional de la New Yourk Heart Association (NYHA).

Estudi no comparatiu en <5 anys⁹

En general, s'observa una millora de totes les variables d'estudi. Davant la progressió ràpida de l'MPS I, l'estudi destaca que l'inici del TSE en estadis precoços de la malaltia és d'elevada importància per prevenir i/o minimitzar els símptomes irreversibles de l'MPS I.

Seguretat de la laronidasa en MPS I

Estudi ALID-003-99³

Tots els pacients del grup placebo i la majoria del grup intervenció (95%) van presentar, com a mínim, un esdeveniment advers (EA) durant l'estudi. Cap pacient va haver de ser retirat de l'estudi per esdeveniments adversos.

Els EA més freqüents notificats el dia de perfusió (RAP) en >10% dels pacients del grup laronidasa van ser: reacció local, rubor, cefalea i febre. No es van observar diferències estadísticament significatives entre grups. Aquestes van poder-se controlar amb la disminució de la velocitat de la infusió i l'administració d'antihistamínics. Els esdeveniments adversos més freqüents notificats el dia de la perfusió en >20% dels pacients del grup laronidasa van ser: cefalea, febre, erupció i rinitis.

Tres pacients del grup intervenció van presentar 7 esdeveniments adversos greus (EAG) però no es van relacionar amb l'administració de laronidasa. No es va registrar cap mort durant l'estudi.

Es va detectar la presència de d'anticossos (IgG) antilaronidasa en la majoria dels pacients del grup laronidasa (90%) i es descriu que un 91% de pacients desenvolupen la seroconversió al fàrmac en un període de 51±41 dies.

En l'estudi d'extensió¹³ els EA van ser similars. Un pacient del grup placebo/laronidasa va morir per infecció respiratòria (setmana 16) no relacionada amb la laronidasa. Es van registrar 14 EAG (11 en 6 pacients del grup placebo/laronidasa i 3 en 3 pacients del grup laronidasa/laronidasa). Cap no es va considerar relacionat amb l'administració de laronidasa. Un pacient va presentar una reacció anafilàctica però es va recuperar sense seqüeles. Les reaccions adverses relacionades amb la perfusió (RAP) van ser lleus en la majoria de casos. Tots els pacients (100%) van presentar com a mínim 1 EA, la majoria d'ells durant els dies de no administració de tractament. El tipus i la incidència van ser similars en tots dos grups¹⁴.

Tots els pacients, excepte 2 del grup placebo/laronidasa, van desenvolupar anticossos antilaronidasa¹⁰.

Estudi BIO7500-00¹¹

Els 10 pacients inclosos van completar les 52 setmanes de tractament. L'estudi d'extensió permet també disposar de dades de seguretat de la laronidasa a llarg termini (9 pacients van rebre tractament durant 104 setmanes i 8 van finalitzar les 152 setmanes). Es van registrar dues morts durant les 152 setmanes de seguiment, una per infecció sistèmica vírica i una altra per complicacions postquirúrgiques. Cap de les morts no es va relacionar amb l'administració del fàrmac d'estudi.

Els EA més freqüents el dia de la perfusió (i potser indicatius de reacció d'hipersensibilitat) van ser: erupció (80%), dolor abdominal (60%), cefalea (60%), dolor (60%), rinitis (60%) i urticària (60%). Els EA més freqüents registrats els dies de la no perfusió van ser: rinitis (100%), dolor (90%), astènia (80%), augment de la tos (80%), dolor abdominal (70%), febre (70%), cefalea (70%), vòmits (70%) i sinusitis (70%).

Les reaccions d'hipersensibilitat van poder-se controlar amb antihistamínics i/o corticoesteroides.

Tots els pacients van presentar títols d'anticossos antilaronidasa a les 6-12 setmanes de tractament. Aquests van disminuir progressivament amb el temps i no van afectar a l'eficàcia del tractament¹⁰.

D'acord amb l'informe de l'EMEA es van registrar 3 casos d'angiodema durant l'estudi.

Estudi no comparatiu en <5 anys⁹

Durant l'estudi, tots els pacients van experimentar, com a mínim, un esdeveniment advers. Els més freqüents van ser pirèxia (100%), diarrea (85%), tos (85%) i vòmits (70%). Es van notificar 54 esdeveniments adversos greus en 15 pacients. Només 3 es van relacionar amb l'administració de laronidasa. Dos pacients van morir durant l'estudi com a conseqüència d'esdeveniments relacionats amb la patologia basal.

S'observa bona tolerància en els quatre grups de tractament. Del total d'EA descrits un 39% corresponen a RAP, i són els més freqüents els ja descrits en l'estudi pivotal. Malgrat que tots els pacients experimenten com a mínim un EA, aquests s'incrementen a mesura que augmenta la dosi de laronidasa. Respecte a la seroconversió, un 97% de pacients desenvolupen anticossos IgG al fàrmac en un promig de 31,8 dies. S'observa, també, una relació inversament proporcional entre els nivells de GAG en orina i els nivells de IgG plasmàtics.

Eficiència de la laronidasa en MPS I

No s'han identificat avaluacions econòmiques per a la laronidasa.

Estimació de l'impacte pressupostari

S'estima que el cost del tractament per pacient a la dosi autoritzada 100 U/kg i cost d'adquisició d'un vial de 5 ml (500 U de laronidasa) de 738,9€ (PVL, IVA inclòs)¹² oscil·la

entre els 153.000 € i els 576.000 € anuals, aproximadament, per a pacients de 18 -80 kg (rang de l'estudi pivotal), respectivament (Taula 5).

Taula 5. Cost anual per pacient tractat amb laronidasa en funció del pes

Pes	U laronidasa per dosi	Núm. vials/ dosi*	Cost anual/pacient
18 kg	1.800	4	153.660 €
30 kg	3.000	6	230.536 €
50 kg	5.000	10	384.228 €
80 kg	8.000	15	576.342 €

* No s'assumeix aprofitament de dosis

Aquesta estimació no inclou els costos associats a les visites setmanals a hospital de dia ni les proves de seguiment de pacients que s'espera que siguin elevats.

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

AVALUACIÓ COMPARADA

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

Població

L'EMEA ha aprovat l'ús de la laronidasa per al tractament a llarg termini de les manifestacions no neurològiques en pacients amb MPS I.

No s'ha estudiat la laronidasa en pacients amb formes greus de la malaltia i les dades disponibles per a pacients menors de 5 anys són molt limitades.

Comparador

El tractament de l'MPS I és pal·liatiu i basat en mesures de suport. El trasplantament es considera el tractament d'elecció en <2 anys tot i que no ha demostrat millores sobre el sistema esquelètic ni a nivell ocular o cardíac.

Es considera adequat l'ús del placebo en aquest context.

Eficàcia

Les dades principals d'eficàcia provenen d'un estudi que estudia l'efecte de la laronidasa sobre les manifestacions sistèmiques de l'MPS I, com la poca resistència, la malaltia pulmonar restrictiva, l'obstrucció de les vies superiors, la reducció de l'amplitud articular, l'hepatomegàlia en pacients majors de 5 anys seguits durant 26 setmanes.

Els resultats suggereixen una millora a curt termini de la funció respiratòria en pacients tractats amb laronidasa comparat amb placebo, però no de la capacitat de resistència segons el TM6M.

Les dades a llarg termini indiquen una millora o estabilització dels efectes fins a la setmana 208 i 182 en els pacients inicialment aleatoritzats a laronidasa o placebo, respectivament. Val a dir, però, que d'acord amb l'informe de l' EMEA¹⁰, la disminució del percentatge de la CVF prevista observada a llarg termini no és clínicament significativa ja que el volum pulmonar absolut va continuar augmentant en proporció als canvis de talla de la població pediàtrica en creixement. A llarg termini s'ha observat també una millora o estabilització de la qualitat de vida mesurada a partir de l'índex CHAQ/HAQ. Els autors de l'estudi consideren que variacions de $\geq 0,24$ punts són clínicament significatives però els estudis de referència no són específics de població amb MPS I¹⁶.

Des de l'aprovació de la laronidasa l'any 2003 es coneixen com a mínim 330 pacients d'entre algunes poques setmanes de vida i >60 anys tractats amb laronidasa arreu del món⁴. S'han presentat els resultats d'alguns pocs casos a congressos. L'any 2007 Sifuentes et al.

van presentar els resultats d'un estudi observacional de 6 anys de seguiment que va incloure 5 pacients inclosos en l'estudi de suport de fase I/II¹⁷. Quatre dels pacients restants havien mort abans d'iniciar l'estudi i un no va firmar el consentiment informat. L'estudi mostra una estabilització i una millora de la malaltia a llarg termini i suggereix que el tractament s'ha d'iniciar abans no es manifestin complicacions importants. La mostra és molt petita per generalitzar-ne els resultats. Prèviament, Braulin¹⁸ va analitzar els efectes de la laronidasa sobre la funció cardíaca en 5 pacients amb una mitjana de seguiment de 3,5 anys. D'acord amb l'observat, la laronidasa millora la hipertròfia ventricular esquerra mentre manté normal la funció ventricular. En contraposició, no té efectes sobre l'engruiximent de les vàlvules mitral i aòrtica. Aquests resultats són similars als obtinguts amb el transplantament de medul·la òssia. Els efectes de la laronidasa sobre la funció cardíaca també han estat estudiats en l'estudi de fases I/II. Els resultats, no obstant això, han de ser interpretats amb precaució ja que no es disposa d'informació objectiva obtinguda d'estudis ecocardiogràfics que verifiquin els beneficis a nivell cardíac. Podria ser, també, que la millora observada en les puntuacions fossin un reflex del benefici del tractament sobre aspectes diferents de la malaltia no relacionats amb la funció cardíaca.

Un estudi de fase IV ha avaluat els efectes farmacodinàmics sobre l'excreció urinària de GAG, el volum hepàtic i el TM6M de diferents dosis d'administració de laronidasa¹⁹. En aquest estudi obert de 26 setmanes, 33 pacients van ser aleatòriament assignats a 4 pautes posològiques (100 U/kg iv cada setmana, 200 U/kg iv cada setmana, 200 U/kg iv cada 2 setmanes i 300 U/kg iv cada 3 setmanes) . No es va demostrar un benefici clar amb les dosis més altes a la recomanada. La pauta de 200 U/kg iv cada 2 setmanes podria ser una alternativa acceptable en pacients amb dificultat per rebre perfusions setmanals. No obstant això, no hi ha evidència que l'eficàcia clínica a llarg termini entre els dos règims sigui equivalent.

No hi ha dades dels efectes de la laronidasa sobre el sistema nerviós central, però atès les seves característiques farmacodinàmiques no s'espera que pugui travessar la barrera hematoencefàlica. Per aquest motiu és poc probable que pugui ser útil en pacients amb deteriorament neurològic.

No hi ha evidència que la laronidasa millori la supervivència de pacients amb MPS I.

L'evidència disponible sobre els efectes de la laronidasa és limitada ja que es desconeix la repercussió de la millora de les variables mesurades en els estudis identificats en l'estat clínic global del pacient i sobre el pronòstic de la malaltia. Cal destacar, però, que fou aprovada en "circumstàncies excepcionals". Aquesta modalitat d'aprovació significa que atès la raresa de la malaltia no és possible obtenir informació completa del medicament.

Seguretat

La laronidasa és ben tolerada. Si bé els esdeveniments adversos són freqüents, especialment les RAP, els esdeveniments adversos greus (incloent mort) atribuïbles a l'administració d'aquesta no ho són. Es van registrar 4 morts durant el període d'investigació clínic però cap d'elles va relacionar-se amb l'administració de laronidasa. Cap pacient va sortir dels estudis per esdeveniments adversos relacionats amb la laronidasa.

La incidència de RAP va ser similar en el grup laronidasa i placebo en l'estudi pivotal. El nombre d'aquestes va disminuir amb el temps. La majoria van ser d'intensitat moderada. Les més freqüents van incloure rubor i cefalea. No obstant això, algunes d'aquestes van ser greus. Es va registrar un pacient amb reacció anafilactoide i 3 casos d'angiodema en l'estudi de suport de fase I/II.

No es disposa de dades de seguretat en pacients amb formes greus de la malaltia.

A nivell global es va detectar que entre el 91% i 93% de pacients van desenvolupar anticossos IgG al fàrmac en l'estudi pivotal i d'extensió, respectivament, en un període màxim de conversió de $52,6 \pm 24,1$ dies en l'estudi pivotal³ mentre que en l'estudi d'extensió¹³ s'observa que un 29% de pacients resten seronegatius fins al final de l'estudi. En aquest mateix estudi s'observa que el període de seroconversió al fàrmac coincideix amb la màxima freqüència d'aparició de les RAP.

No hi ha dades que demostrin l'efecte dels anticossos sobre l'eficàcia de la laronidasa ni a curt ni a llarg termini.

Eficiència

No hi ha dades primàries sobre el cost-efectivitat de la laronidasa en el tractament de pacients amb MPS I per manca de dades de cost-utilitat. S'espera, però, que la *ratio* cost-efectivitat incremental sigui molt superior al llindar de cost-efectivitat de 30.000£ per any de vida ajustat per qualitat acceptat en àmbits internacionals.

CONCLUSIONS

- L'MPS I és una malaltia rara, progressiva i debilitant amb símptomes reversibles i altres d'irreversibles.
- La laronidasa és un medicament orfe aprovat per l'EMA el juliol de 2003 en condicions excepcionals per al tractament a llarg termini de les manifestacions no neurològiques en pacients amb MPS I.
- Les dades principals d'eficàcia i seguretat provenen de l'estudi pivotal de fase III, del seu estudi d'extensió, i d'un estudi de suport amb mostres moltes petites de pacients majors de 5 anys majoritàriament amb formes atenuades de la malaltia. S'estan estudiant els efectes de la laronidasa en pacients menors de 5 anys.
- L'estudi pivotal mostra que el tractament amb laronidasa a curt termini millora la capacitat vital forçada i la distància caminada als 6 minuts (variables principals d'estudi) a més de reduir el volum hepàtic i l'excreció urinària de GAG. Es desconeix, però, la rellevància clínica d'aquestes troballes.
- La laronidasa és ben tolerada. La majoria de pacients desenvolupa anticossos IgG contra la laronidasa però aquests desapareixen progressivament amb el temps. Es desconeix el seu impacte en l'eficàcia del fàrmac a llarg termini.
- No hi ha dades dels efectes de la laronidasa en pacients amb formes greus d'MPS I. Les dades en menors de 5 anys són molt preliminars.
- S'estima un cost anual mínim per pacient de 153.000€. Aquesta xifra augmentarà amb el temps a mesura que augmenti el pes dels pacients, i pot arribar fins als 576.000€.

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica: LARONIDASA (Aldurazyme®; MPS I)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aldurazyme, 100 U/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 100U (aproximadamente 0,58 mg) de laronidasa.

Cada vial de 5ml contiene 500U de laronidasa.

La unidad de actividad (U) se define como la hidrólisis de un micromol de sustrato (4-MUI) por minuto.

Laronidasa es una forma recombinante de la α -L-iduronidasa humana y se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células mamíferas de ovario de hámster chino (CHO).

Excipientes

Cada vial de 5 ml contiene 1,29 mmoles de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aldurazyme está indicado en la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con Aldurazyme debe estar supervisado por un médico con experiencia en el control de pacientes con mucopolisacaridosis I u otras enfermedades hereditarias del metabolismo. La administración de Aldurazyme deberá llevarse a cabo en un medio clínico adecuado que disponga del equipo de reanimación necesario para el manejo de emergencias médicas.

La pauta posológica recomendada de Aldurazyme es 100 U/kg de peso corporal, administrado una vez a la semana mediante perfusión intravenosa. Si se tolera, la velocidad de perfusión inicial de 2 U/kg/h podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, hasta un máximo de 43 U/kg/h. El volumen total de la administración deberá administrarse en aproximadamente 3-4 horas. Ver sección 4.4 para más información sobre el pretratamiento y sección 6.6 para más instrucciones.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes mayores de 65 años y no se puede recomendar ninguna pauta posológica en estos pacientes. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en pacientes que presentan insuficiencia renal o hepática y no se puede recomendar ninguna pauta posológica en estos pacientes.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave (por ej. reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 4.8)

4.4. Advertencias y precauciones de empleo

Los pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones asociadas con la perfusión, definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que se produzca durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4.8). Algunas de estas reacciones asociadas con la perfusión pueden ser graves (ver a continuación).

Los pacientes tratados con Aldurazyme deben controlarse cuidadosamente y deberán notificarse todos los casos de reacciones asociadas con la perfusión, de reacciones retardadas y de posibles reacciones inmunológicas. El nivel de anticuerpos deberá ser controlado y notificado regularmente.

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión en pacientes que presentan una afectación grave preexistente de las vías respiratorias altas; por lo tanto, específicamente estos pacientes deberán ser controlados cuidadosamente y sólo se les perfundirá Aldurazyme en un medio clínico apropiado donde se disponga del equipo de reanimación adecuado para el manejo de urgencias médicas

Los pacientes que presentan una enfermedad aguda subyacente en el momento de la perfusión de Aldurazyme pueden tener mayor riesgo de padecer reacciones asociadas con la perfusión. Se debe considerar cuidadosamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Aldurazyme.

Basándose en el ensayo clínico de fase 3, se espera que casi todos los pacientes desarrollen anticuerpos IgG a la laronidasa, la mayoría en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento. Al administrar Aldurazyme, se deben tratar con precaución aquellos pacientes que hayan desarrollado anticuerpos o que presenten síntomas de reacciones asociadas con la perfusión (ver secciones 4.3 y 4.8). En los ensayos clínicos, las reacciones asociadas con la perfusión, por lo general, se pudieron manejar disminuyendo la velocidad de perfusión y administrando (previamente) antihistamínicos y/o antipiréticos (paracetamol o ibuprofeno), permitiendo así al paciente continuar el tratamiento.

Como hay poca experiencia en la reanudación del tratamiento tras una interrupción prolongada, es conveniente tener precaución debido a que el riesgo de reacción de hipersensibilidad tras la interrupción del tratamiento es, teóricamente superior.

Con la administración inicial de Aldurazyme o en caso de una readministración tras una interrupción del tratamiento, se recomienda administrar a los pacientes premedicación (antihistamínicos y/o antipiréticos) aproximadamente 60 minutos antes del inicio de la perfusión, para minimizar la posible aparición de reacciones asociadas con la perfusión. Si está clínicamente indicada, deberá considerarse la administración de premedicación con las infusiones de Aldurazyme siguientes.

Si se produce una reacción asociada con la perfusión leve o moderada, deberá considerarse el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno y/o una reducción de la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción.

En el caso de que se produzca una única reacción grave asociada con la perfusión, ésta deberá interrumpirse hasta que los síntomas se hayan resuelto y deberá considerarse el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno. La perfusión puede reanudarse reduciendo la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad a la que tuvo lugar la reacción.

Si se produce una reacción moderada recurrente asociada con la perfusión o si reaparece tras una única reacción grave asociada con la perfusión, deberá considerarse el pretratamiento (antihistamínicos y paracetamol/ibuprofeno y/o corticosteroides) y una reducción de la velocidad de perfusión a la 1/2 – 1/4 respecto a la velocidad de perfusión a la que tuvo lugar la reacción anterior.

Al igual que con cualquier otro producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves. Si se producen estas reacciones, se recomienda interrumpir inmediatamente el uso de Aldurazyme e iniciarse el tratamiento médico apropiado. Deberán respetarse las normas médicas actuales sobre los tratamientos de emergencia.

Este medicamento contiene sodio y, además se administra en una solución intravenosa de cloruro sódico al 0,9% (ver sección 6.6). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. En base a su metabolismo, la laronidasa probablemente no es un candidato para interacciones mediadas por el citocromo P450.

Aldurazyme no deberá administrarse simultáneamente con cloroquina o procaína debido al posible riesgo de interferencia con la recaptación intracelular de laronidasa

4.6. Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de laronidasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por tanto, Aldurazyme no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

La laronidasa puede excretarse en la leche materna. Al no disponer de datos en neonatos expuestos a la laronidasa a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Aldurazyme.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Aldurazyme en los ensayos clínicos se clasificaron como

reacciones asociadas con la perfusión y ocurrieron en el 53% de los pacientes en el ensayo de fase 3 (tratados durante un periodo de hasta 4 años) y en el 35% de los pacientes de menos de 5 años de edad (hasta 1 año de tratamiento). Con el tiempo, el número de estas reacciones disminuyó. La mayoría de las reacciones asociadas con la perfusión tenían una intensidad de leve a moderada. Las reacciones adversas al fármaco más frecuentes fueron: cefalea, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, rubefacción, fiebre, reacciones en el sitio de la perfusión, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia y escalofríos.

Las reacciones adversas a Aldurazyme, notificadas durante el ensayo de fase 3 y su extensión con un total de 45 pacientes mayores de 5 años de edad y tratados hasta 4 años, se enumeran a continuación usando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (³ 1/10); frecuentes (³ 1/100 a < 1/10). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa al fármaco notificada en un único paciente se clasifica como frecuente.

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Término preferente del MedDRA	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la temperatura corporal, disminución de la saturación de oxígeno	frecuentes
Trastornos cardiacos	taquicardia	frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	muy frecuentes
	parestesia, mareo	frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	molestias al respirar, disnea, tos	frecuentes
Trastornos gastrointestinales	náuseas, dolor abdominal	muy frecuentes
	vómitos, diarrea	frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción cutánea	
	edema angioneurótico, hinchazón de la cara, urticaria, prurito, sudor frío, alopecia, hiperhidrosis	frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artropatía, artralgia, dolor de espalda, dolor de las extremidades	muy frecuentes
	dolor músculo esquelético	frecuentes
Trastornos vasculares	rubefacción	
	hipotensión, palidez, frialdad periférica	frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, reacción en el sitio de la perfusión	
	escalofríos, sensación de calor, sensación de frío, fatiga, síndrome pseudogripal,	frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones anafilácticas	frecuentes
Trastornos psiquiátricos	inquietud	frecuentes

La mayoría de las reacciones adversas al fármaco fueron de carácter de leve a moderado respecto a la gravedad. Un único paciente, con insuficiencia respiratoria previa, desarrolló una reacción grave tres horas después del inicio de la perfusión (en la semana 62 del tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías respiratorias y requirió una traqueotomía. Este paciente dio positivo en la prueba de anticuerpos IgE.

La experiencia post-comercialización sobre reacciones asociadas a la perfusión revela la notificación de pirexia, escalofríos y vómitos, en su mayoría de intensidad de leve a moderada. Además, algunos pacientes con antecedentes previos de afectación pulmonar y afectación de las vías respiratorias altas asociados a MPS I grave, experimentaron reacciones adversas graves que incluyeron broncoespasmos, parada respiratoria y edema facial (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Las reacciones adversas a Aldurazyme, notificadas durante un ensayo de fase 2 con un total de 20 pacientes menores de 5 años de edad y mayoritariamente con fenotipo severo, tratados hasta 12 meses, se enumeran a continuación. Las reacciones adversas fueron casi todas de carácter leve a moderado en cuanto a la gravedad.

Grupo sistémico según el MedDRA	Término preferente según el MedDRA	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la presión sanguínea	muy frecuentes
	disminución de la saturación de oxígeno	muy frecuentes
Trastornos cardiacos	taquicardia	muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre	muy frecuentes
	escalofríos	muy frecuentes

En un estudio de fase 4, 33 pacientes con MPS I recibieron uno de los 4 regímenes de dosificación: 100 U/kg IV cada semana (dosis recomendada), 200 U/kg IV cada semana, 200 U/kg IV cada 2 semanas o 300 U/kg IV cada 2 semanas. En el grupo de la dosis recomendada hubo un menor número de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos y reacciones asociadas con la perfusión. Las reacciones asociadas con la perfusión fueron similares a las observadas en otros estudios clínicos.

Inmunogenicidad

La mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a la laronidasa. En los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento se produjo seroconversión en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la seroconversión en los pacientes menores de 5 años de edad con un fenotipo severo, se produjo principalmente en el período de 1 mes (es decir, 26 días versus 45 días en los pacientes mayores de 5 años de edad). Al final del ensayo de fase 3 (o en el momento de la retirada prematura del ensayo), 13 de 45 pacientes no tenían anticuerpos detectables por ensayos de radioinmunoprecipitación (RIP), incluidos 3 pacientes que nunca sufrieron seroconversión. Los pacientes con resultado negativo o niveles bajos de anticuerpos mostraron una reducción considerable del nivel de GAG en orina, mientras que los pacientes con niveles altos de anticuerpo mostraban una reducción variable en los GAG en orina. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo puesto que no existía una relación constante entre los niveles de anticuerpos IgG y los criterios de valoración de eficacia clínica.

Adicionalmente, a 60 pacientes, en los ensayos de fase 2 y 3, se les practicó un test para evaluar los efectos neutralizantes *in vitro*. Cuatro pacientes (tres en el ensayo en fase 3 y uno en el ensayo en fase 2) mostraron un nivel de inhibición *in vitro* de la actividad enzimática de la laronidasa entre marginal y bajo, que no parecía afectar a la eficacia clínica y/o disminución de los GAGs en orina.

La presencia de anticuerpos no parecía tener relación con la incidencia de reacciones asociadas con la perfusión, aunque su aparición coincide normalmente con la formación de IgG. La aparición de anticuerpos IgE no ha sido investigada completamente

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enzimas.

Código ATC: A16AB05.

Las enfermedades por depósito de mucopolisacáridos se producen por la deficiencia de enzimas lisosómicas específicas necesarias para el catabolismo de los glucosaminoglucanos. La mucopolisacaridosis I es una enfermedad heterogénea y multisistémica caracterizada por la deficiencia de α -L-iduronidasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los residuos α -L-idurónicos terminales del dermatán sulfato y heparán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de α -L-iduronidasa produce la acumulación de los glucosaminoglucanos, dermatán sulfato y heparán sulfato, en muchos tipos de células y tejidos.

La justificación para la terapia de reemplazo enzimático es restablecer un nivel suficiente de actividad enzimática para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar una acumulación adicional. Después de la perfusión intravenosa, la laronidasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células en los lisosomas, lo más probable es que se realice a través de los receptores manosa-6 fosfato.

La laronidasa purificada es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 83kD. La laronidasa se compone de 628 aminoácidos después de la escisión de la terminación N. La molécula contiene 6 posiciones de modificación de oligosacáridos unidos a N.

Se realizaron tres ensayos clínicos con Aldurazyme para evaluar su eficacia y su seguridad. Un estudio clínico se centró principalmente en valorar el efecto de Aldurazyme sobre las manifestaciones sistémicas de la mucopolisacaridosis I, como poca resistencia, enfermedad pulmonar restrictiva, obstrucción de las vías respiratorias superiores, reducción de la amplitud de movimiento articular, hepatomegalia y problemas de la visión. Un estudio evaluó principalmente la seguridad y la farmacocinética de Aldurazyme en pacientes menores de 5 años de edad, pero también se incluyeron algunas medidas de eficacia. El tercer estudio se realizó para evaluar la farmacodinámica y la seguridad de diferentes regímenes de dosificación con Aldurazyme. Hasta la fecha, no existen datos clínicos que demuestren ningún beneficio en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

Se valoró la seguridad y la eficacia de Aldurazyme en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 45 pacientes, de edades comprendidas entre los 6 y los 43 años.

Aunque se incluyeron pacientes que representaban la gama completa del espectro de la enfermedad, la mayoría de pacientes eran del fenotipo intermedio y sólo un paciente presentaba el fenotipo grave. Los pacientes se incluyeron con una capacidad vital forzada (CVF) de menos del 80% del valor previsto y debían poder permanecer de pie durante 6 minutos y caminar una distancia de 5 metros.

Los pacientes recibieron 100 U/kg de Aldurazyme o placebo cada semana durante un total de 26 semanas. Las variables primarias de eficacia fueron los cambios en porcentaje de la CVF normal prevista y la distancia absoluta recorrida durante 6 minutos en la prueba de la marcha (6MWT). Todos los pacientes se reclutaron seguidamente en un estudio abierto en el que todos recibieron 100 U/kg de Aldurazyme cada semana durante un periodo adicional de 3,5 años (182 semanas).

Tras 26 semanas de terapia, los pacientes tratados con Aldurazyme mostraron una mejoría de la función respiratoria y de la capacidad de movimiento en comparación con el grupo placebo, como se indica a continuación.

El ensayo abierto de extensión mostraba mejoría y/o mantenimiento de estos efectos hasta 208 semanas en el grupo de Aldurazyme/Aldurazyme y 182 semanas en el grupo placebo/Aldurazyme, como se indica en la siguiente tabla.

De los 26 pacientes con volúmenes hepáticos anómalos antes del tratamiento, 22 (85%) lograron un tamaño hepático normal al final del ensayo. Se observó una reducción rápida de la excreción de GAG en orina microgramos(mg,) (/mg de creatinina) en las 4 primeras semanas, lo que se mantuvo a lo largo del resto del ensayo. Los niveles de GAG en orina disminuyeron en un 77% y un 66% en los grupos de placebo/Aldurazyme y Aldurazyme/Aldurazyme, respectivamente; y, al final del ensayo, un tercio de los pacientes (15 de 45) habían alcanzado niveles normales de GAG en orina.

Para abordar la heterogeneidad en las manifestaciones de la enfermedad en los pacientes, se usó un criterio de valoración compuesto que resumía los cambios clínicamente significativos de cinco variables de eficacia (porcentaje de la CVF normal prevista, distancia en la 6MWT, amplitud de movimiento de flexión del hombro, IAH y agudeza visual). La respuesta global fue de una mejoría en 26 pacientes (58%), no cambiaba en 10 pacientes (22%) y se deterioraba en 9 pacientes (20%).

Se realizó un ensayo abierto de fase 2, de 1 año de duración, que evaluó principalmente la seguridad y la farmacocinética de Aldurazyme en 20 pacientes menores de 5 años de edad en el momento del reclutamiento (16 pacientes con el fenotipo severo y 4 con el fenotipo intermedio).

Se programó la administración a los pacientes de 100 U/kg de Aldurazyme cada semana durante un periodo total de 52 semanas. A cuatro pacientes se les aumentó la dosis a 200 U/kg durante las últimas 26 semanas debido a los niveles elevados de GAG en orina en la semana 22. Dieciocho pacientes completaron el ensayo. Aldurazyme era bien tolerado a ambas dosis. El nivel medio de GAG en orina disminuyó en un 50% en la semana 13 y se redujo en un 61% al final del ensayo.

Al finalizar el ensayo, todos los pacientes mostraron reducciones en el tamaño hepático y el 50% (9/18) tenían tamaños hepáticos normales. La proporción de pacientes con hipertrofia leve del ventrículo izquierdo disminuyó del 53% (10/19) al 17% (3/18) y la masa media del ventrículo izquierdo normalizada para el área de superficie corporal disminuía en 0,9 en la puntuación Z (n=17). Varios pacientes mostraron un aumento de altura (n=7) y peso (n=3) según la puntuación Z para la edad. Los pacientes más jóvenes con el fenotipo grave (< 2,5 años) y los 4 pacientes con el fenotipo intermedio, mostraron un índice normal de desarrollo mental, mientras que los pacientes mayores con un fenotipo grave no consiguieron ninguna ganancia cognitiva o ésta fue limitada.

Se realizó un estudio de fase 4 para evaluar los efectos farmacodinámicos sobre GAG en orina, el volumen hepático y la 6MWT de diferentes regímenes de dosificación de Aldurazyme. En este estudio abierto de 26 semanas de duración, 33 pacientes con MPS I recibieron uno de los 4 regímenes de Aldurazyme: 100 U/kg IV cada semana (dosis recomendada), 200 U/kg IV cada semana, 200 U/kg IV cada 2 semanas o 300 U/kg IV cada 2 semanas. No se demostró un beneficio definitivo con las dosis más altas sobre la dosis recomendada. El régimen de 200 U/Kg IV cada 2 semanas puede ser una alternativa aceptable para los pacientes con dificultad para recibir perfusiones semanales, sin embargo, no existen evidencias de que la eficacia clínica a largo plazo de estos dos regímenes sea equivalente.

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 información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa de laronidasa con un tiempo de infusión de 240 minutos y con una dosis de 100 U/kg de peso corporal, se determinaron las propiedades farmacocinéticas en las semanas 1, 12 y 26.

Parámetro	Perfusión 1 (media±DT)	Perfusión 12 (media±DT)	Perfusión 26 (media±DT)
C_{máx} (u/ml)	0,197±0,052	0,210±0,079	0,302±0,089
AUC_∞ (h*U/ml)	0,930±0,214	0,913±0,445	1,191±0,451
CL (ml/min/kg)	1,96±0,495	2,31±1,13	1,68±0,763
Vz(l/kg)	0,604±0,172	0,307±0,143	0,239±0,128
Vss (l/kg)	0,440±0,125	0,252±0,079	0,217±0,081
t_{1/2} (h)	3,61±0,894	2,02±1,26	1,94±1,09

La C_{máx} mostró un aumento con el tiempo. El volumen de distribución disminuyó con el tratamiento continuado, lo que posiblemente se relaciona con la formación de anticuerpos y/o disminución del volumen del hígado. El perfil farmacocinético en los pacientes menores de 5 años de edad fue similar al de los pacientes mayores con menor grado de afectación.

La laronidasa es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente a través de la hidrólisis peptídica. Consecuentemente, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de la laronidasa de forma clínicamente significativa. La eliminación renal de la laronidasa se considera una vía de aclaramiento menor (ver sección 4.2).

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 de dosis únicas, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción. No se espera potencial genotóxico ni carcinogénico.

6- DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Fosfato sódico monobásico, monohidrato
Fosfato sódico dibásico, heptahidrato
Polisorbato 80
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Período de validez

Viales cerrados: 3 años

Soluciones diluidas: Desde el punto de vista de seguridad microbiológica, debe utilizarse el producto de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, no debe conservarse para su uso durante más de 24 horas a una temperatura entre 2°C - 8°C a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)
Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

5 ml de concentrado para solución en un vial (cristal de tipo I) con obturador (goma de clorobutilo siliconizada) y un sello (aluminio) con tapón de plástico (polipropileno).

Tamaños de envases: 1, 10 y 25 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Cada vial de Aldurazyme está destinado para un solo uso. El concentrado para solución para perfusión debe diluirse con solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) utilizando una técnica aséptica. Se recomienda que la solución de Aldurazyme diluida se administre a los pacientes utilizando un equipo de perfusión equipado con un filtro en la vía de 0,2 µm.

Preparación de la infusión de Aldurazyme (Utilice una técnica aséptica)

- Determine el número de viales a diluir en función del peso del paciente individual. Saque los viales necesarios de la nevera aproximadamente 20 minutos antes para que alcance la temperatura ambiente (por debajo de 30°C).
- Antes de diluir, inspeccione visualmente cada vial por si hubiera partículas y decoloración. La solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida no debe tener partículas visibles. No utilice viales que muestren partículas o decoloración.

- Determine el volumen total de perfusión en función del peso individual del paciente, 100 ml (si el peso corporal es inferior o igual a 20 kg) ó 250 ml (si el peso corporal es mayor de 20 kg) de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Extraiga y deseche de la bolsa de perfusión un volumen de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) igual al volumen total de Aldurazyme que habrá que añadirse.
- Extraiga el volumen requerido de los viales de Aldurazyme y júntelos.
- Añada el volumen resultante de Aldurazyme a la solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
- Mezcle cuidadosamente la solución para perfusión.
- Antes de utilizar, inspeccione visualmente la solución por si hubiera partículas. Sólo deben utilizarse las soluciones transparentes e incoloras sin partículas visibles.

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

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/253/001-003

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

Fecha de la primera autorización: 10/06/2003

Fecha de la última renovación: 10/06/2008

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 i 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 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, Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

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 estat interseccionats amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès. Les estratègies de cerca es descriuen a la pàgina 35.

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 als 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 aquells estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els següents criteris:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoris de fase II o fase III, assaigs clínics quasialeatoris fase II o fase III, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici.
- **Tipus de participants:** pacients amb MPS I.
- **Tipus d'intervenció:** administració de laronidasa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo.

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

- Estudis preclínics i sèrie de casos.
- Revisions, editorials, articles d'opinió, comunicacions a congressos (presentacions orals o pòsters)¹ o resums.
- 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

Una avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per l'*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

Definició de la utilitat terapèutica i elaboració de recomanacions d'ús

Per a la definició de la utilitat terapèutica del fàrmac avaluat s'ha utilitzat la tècnica del "judici raonat" que valora de manera conjunta el volum, la consistència i la qualitat de l'evidència científica disponible. S'ha valorat, també, l'impacte dels resultats obtinguts en termes d'eficàcia, seguretat i eficiència en comparació amb qualsevol alternativa de tractament disponible inclòs el placebo.

Han participat en aquest procés 1 tècnic de l'AATRM i 1 metge especialista amb experiència contrastada en el diagnòstic i tractament de pacients amb MPS I. La decisió final s'ha pres per consens.

Segons l'exposat s'ha qualificat el fàrmac segons les possibles categories: **elecció** (aporta avantatges significatives en un o els dos aspectes clínics -eficàcia i seguretat- i és almenys igual en l'altre aspecte clínic. També si és similar a les alternatives terapèutiques en termes clínics però és més cost-efectiu); **ús restringit** (aporta avantatges significatius en un o els dos aspectes clínics -eficàcia i seguretat- però la valoració és desfavorable en l'altre o no aporta avantatges en cap aspecte clínic ni econòmic. Per tant, hi ha alternatives que han de ser considerades en primer lloc però el fàrmac avaluat aporta avantatges en determinats grups de malalts) i **ús excepcional** (és inferior en un o els dos aspectes clínics -eficàcia i seguretat- i és igual o inferior en l'altre. També si és comparable en termes clínics però és menys cost-efectiu. El fàrmac avaluat pot ser necessari en algun cas particular (no alternatives de tractament) però no aporta avantatges en termes clínics).

Críteris d'indicació i seguiment

D'acord amb l'evidència disponible i per consens amb clínics experts en el diagnòstic i tractament de pacients amb STT, s'han definit els críteris d'indicació i seguiment d'STT en l'àmbit públic del CatSalut.

Estratègia de cerca

Combinacions temàtiques segons fàrmac i patologia

(laronidase OR aldurazyme OR "enzyme replacement therapy" OR "Iduronidase" OR "alpha L iduronidase") AND (Hurler* OR 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 pharmaco-economic* 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 multigent* 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*))

ANNEX 3. CARACTERÍSTIQUES PRINCIPALS DELS ESTUDIS INCLOSOS

Característica	Wraith, 2004 ³ (n=45)	Clarke AL, 2009 ¹³ (n=40)	Kakkis ED, 2001 (BIO7500-001) ¹¹ (n=10)	Wraith JE, 2007 ⁹ (n=20)
Disseny	Assaig clínic fase III	Estudi extensió	Assaig clínic fase I/II	Assaig clínic fase II
Característiques estudi	Assignació aleatòria Control placebo Doble cec Multicèntric (5 centres)	No aleatoritzat No grup comparador Obert	No aleatoritzat No grup comparador Obert	No aleatoritzat No grup comparador Obert Multicèntric
Objectius	Principal: eficàcia Secundari: seguretat	Principal: eficàcia a llarg termini Secundari: seguretat	Principal: seguretat Secundari: eficàcia	Principal: seguretat Secundaris: farmacocinètica i eficàcia
Població	Pacients amb MPS I	Pacients amb MPS I	Pacients amb MPS I	Pacients amb MPS I
Criteris inclusió	Pacients > 5 anys Diagnòstic confirmat de MPS I Capacitat per a mantenir-se dret i caminar ≥5 metres en 6 minuts CVF basal <80% del previst Capacitat per realitzar proves	Haver finalitzat estudi fase III	Diagnòstic confirmat d' MPS I	Població < 5anys Diagnòstic confirmat d' MPS I Pacients no tractats prèviament amb laronidasa
Criteris exclusió	Història de traqueotomia i/o trasplantament de moll d'os o cèl·lules del cordó umbilical	---	NE	TMO previ o candidats Hidrocefàlia aguda Malaltia orgànica no relacionada MPS I
Intervenció i comparador	Laronidasa 100 U/kg c/setmana (n= 22) Placebo (n= 23)	Laronidasa 100 U/Kg c/ semana	Laronidasa 125 U/kg c/setmana	Laronidasa 100 U/kg c/setmana ^a
Variables principals de resultat	Millora de la CVF 6MWT	GAG en orina, volum fetge, CVF, IAH TM6M i mobilitat	Hepatosplenomegàlia GAG en orina	Exploració física, Constants vitals Bioquímica sanguínia Hemograma, Anàlisi d'orina ECG i Anticossos IgG
Variables secundàries de resultats	IAH Hepatomegàlia Índex CHAQ/HAQ Flexió espatlles GAG en orina	EA i anticossos IgG	IAH, Mobilitat articular, Funció cardíaca, Afectació ocular	Farmacocinètica model no compartimental GAG Hepatoesplenomegàlia Funció cardíaca Obstrucció pulmonar durant son Pes i talla Estat general Desenvolupament mental
Anàlisi	Per intenció de tractar	--	--	--
Seguiment	26 setmanes	232 setmanes	52 setmanes	52 setmanes

Característica	Wraith, 2004 ³ (n=45)	Clarke AL, 2009 ¹³ (n=40)	Kakkis ED, 2001 (BIO7500-001) ¹¹ (n=10)	Wraith JE, 2007 ⁹ (n=20)
Pèrdues	Cap	5	Cap	2
Característiques dels pacients	Edat mitjana: 15,5 anys (rang 6-43) 82% MPS IHS, 16% MPS IS, 2% MPS IH Característiques basals similars en ambdós grups de tractament.	Edat mitjana: 15,7±8 (rang 6,3-43,3) ♂:♀ → 3:5 84% MPS IH; 16% MPS IS	Edat mitjana: 12,3 anys (rang 5-22); ♂:♀ → 60% : 40% 80% MPS IHS, 10% MPS IH, 10% MPS IS	Edat mitjana: 2,9 anys (rang 0,5-5,1) Edat mitjana diagnòstic: 1,3 anys 60% homes 80% MPS IH; 20% MPS IHS
Característiques dels pacients	Edat mitja: 15,5 anys (rang 6-43) 82% MPS IHS, 16% MPS IS, 2% MPS IH Característiques basals similars en ambdós grups de tractament.	Edat mitjana: 15,7±8 (rang 6,3-43,3) ♂:♀ → 3:5 84% MPS IH; 16% MPS IS	Edat mitjana: 12,3 anys (rang 5-22); ♂:♀ → 60% : 40% 80% MPS IHS, 10% MPS IH, 10% MPS IS	Edat mitjana: 2,9 anys (rang 0,5-5,1) Edat mitjana diagnòstic: 1,3 anys 60% homes 80% MPS IH; 20% MPS IHS

NA: No aplicable; c/: cada; ECG: electrocardiograma, GAG: Glicosaminoglicans; IAH: Índex apnea-hipoapnea; MPS IH: síndrome de Hurler; MPS IHS: síndrome de Hurler-Scheie; MPS IS: síndrome de Scheie; CHAQ/HAQ; CVF: Capacitat vital forçada; Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire; TMO: Transplantament del moll de l'os; TM6M: test de la marxa als 6 minuts;

^a En base als resultats intermedis obtinguts en els 13 primers pacients es va fer una esmena al protocol per administrar dosis de 200 U/kg als 7 pacients restants a partir de la setmana 26 sempre i quan els nivells de GAG en orina a la setmana 22 fossin >200 mcg/mg de creatinina. 4 pacients van complir el criteri i van rebre la dosis alta de larodinas.

ABREVIACIONS

AATRM	Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
AC	Assaig clínic
CHAQ/HAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire
CVF	Capacitat vital forçada
DE	Desviació estàndard
EMEA	Agència europea del medicament
EA	Esdeveniment advers
EAG	Esdeveniment advers greu
EE	Estudi d'extensió
FDA	Food and drug administration
GAG	Glicosaminoglicans
IAH	Índex apnea/hipoapnea
IgG	Anticossos IgG
MDL	Malalties per dipòsit lisosòmic
MPS	Mucopolisacaridosi
MPS I	Mucopolisacaridosi tipus I
MPS IH	Mucopolisacaridosi I- Síndrome de Hurler
MPS IHS	Mucopolisacaridosi I- Síndrome de Hurler-Scheie
MPS IS	Mucopolisacaridosi I- Síndrome de Scheie
NE	No especificat
NYHA	New York Heart Association
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. Pastores GM. Laronidase (Aldurazyme): enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(7):1003-9.
2. Connock M, Juárez-García A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess.* 2006;10(20):iii-113.
3. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004;144(5):581-8.
4. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(3):489-506.
5. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab.* 2007;91(1):37-47.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249-54.
7. Alentado Morell N, Cabo Masip T, Dalmau Serra J. Mucopolisacaridosis tipo I: evolución clínica de 2 pacientes tras 30 meses de tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp.* 2007;65(5):241-5.
8. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 2007;120(1):e37-e46.
9. European Medicines Agency (EMA). Aldurazyme. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2004 [citad agost 2008]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.htm>
10. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med.* 2001;344(3):182-8.
11. Listado cambios precio RC 823/2008 [pàgina a Internet]. Santander: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cantabria; 2008 [citad agost 2008]. Disponible a: <http://www.cofcantabria.org>
12. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009;123(1):229-40.
13. Protocol ALID-006-001: A multicenter, multinational, open-label extension study of the safety and efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase in patients with

- mucopolysaccharidosis I [monografia a Internet]. Cambridge, MA (US): Genzyme Corporation; 2005 [citat agost 2008]. Disponible a: <http://www.genzyme.com>
14. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Laronidase (Aldurazyme®) [monografia a Internet]. Cardiff (United Kingdom): AWMSG; 2004 [citat agost 2008]. Disponible a: <http://www.wales.nhs.uk>
 15. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1478-87.
 16. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):171-80.
 17. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):416-8.
 18. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Goes JE, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):13-9.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu