INFORME CAMUH

Galsulfasa (Naglazyme®) per al tractament de la mucopolisacaridosi VI

CT08/2010
Abril 2010

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

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 influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Galsulfasa (Naglazyme®) per al tractament de la mucopolisacaridosi VI. 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, abril 2010, Barcelona
Correcció: AATRM
Disseny: AATRM
Dipòsit legal: B.35345-2010

© 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.

INFORME CAMUH

Galsulfasa (Naglazyme®) per al tractament de la mucopolisacaridosi VI

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; Mª Antònia Mangues; Vicente Ortún

Secretària: Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán

Montse Moharra

Experts clínics

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

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

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

ÍNDEX

Resum 5
English abstract 7
Introducció 9
Objectiu 11
Metodologia 11
Resultats 12
Avaluació comparada 18
Conclusions 21
Annex 1. La tecnologia 22
Annex 2. Metodologia 27
Abreviacions 31
Bibliografia 32

RESUM

Antecedents

La mucopolisacaridosi VI (o síndrome de Maroteaux-Lamy) és una malaltia per dipòsit lisosòmic produïda pel dèficit d'N-acetilgalactosamina-4-sulfatosulfatasa (ASB), enzim implicat en el metabolisme de glicosaminoglicans (GAG), en concret del dermatan sulfat, components dels cartílags i altres teixits. La galsulfasa (Naglazyme®) és una forma recombinant de l'enzim ASB, aprovada per l'Agència Europea del Medicament el gener de 2006 per al tractament a llarg termini de pacients amb diagnòstic confirmat de mucopolisacaridosi VI.

Objectius

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

Metodologia

S'ha realitzat un revisió sistemàtica de l'evidència científica fins a març de 2009 en les principals bases de dades biomèdiques. S'han seleccionat assaigs clínics que avaluen l'eficàcia i seguretat de la galsulfasa comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients afectats per MPS VI. 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

Les dades principals d'eficàcia i seguretat de la galsulfasa provenen d'un assaig clínic aleatoritzat, doble cegament de fase III i risc elevat de biaix que compara la galsulfasa (1 mg/kg a la setmana) amb placebo administrats durant 24 setmanes en 39 pacients amb MPS VI. Els resultats de l'estudi suggereixen una millora estadísticament significativa de la variable principal (test de la marxa als 12 minuts) i en la disminució de la concentració de GAG en orina en els pacients tractats amb galsulfasa però no en la resta de variables estudiades. Dos estudis no aleatoritzats han avaluat els beneficis de la galsulfasa en termes de qualitat de vida. D'acord amb aquests els pacients tractats amb galsulfasa experimenten millores en els ítems de dolor i rigidesa articular a curt termini.

A més dels estudis indicats es disposa de dades a llarg termini segons les quals la distància caminada en el test de la marxa als 12 minuts continua millorant com a mínim fins la setmana 96 de tractament.

La galsulfasa és, en general, ben tolerada i la majoria d'esdeveniments adversos són lleus o moderats. Tanmateix, s'han descrit reaccions anafilactoides i el 98% dels pacients amb tractament actiu van desenvolupar anticossos antigalsulfasa.

Conclusions

La galsulfasa és l'únic tractament farmacològic aprovat per a pacients amb MPS VI. Ha demostrat eficàcia a curt i mig termini comparat amb placebo en termes de millora de la distància caminada als 12 minuts. Se'n desconeix la rellevància clínica dels resultats.

ENGLISH ABSTRACT

Title

Galsulfase (Naglazyme®) for the treatment of mucopolysaccharidosis type VI.

Background

Mucopolysaccharidosis (MPS) type VI (or Maroteaux-Lamy syndrome) is a lyposomal storage disease produced by an N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (ASB) deficiency, an enzyme involved in the metabolism of glycosaminoglycans (GAG), specifically of dermatan sulfate, which are components of cartilage and other tissues. Galsulfase (Naglazyme®) is a recombinant form of the ASB enzyme, approved by the European Medicines Agency in January 2006 for the long-term treatment of patients with a confirmed diagnosis of MPS VI.

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of galsulfase compared to any other treatment alternatives, including placebo, in the treatment of patients with MPS VI.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence has been carried out up until March 2009. Clinical trials that assess the efficacy and safety of galsulfase compared to any other treatment alternatives, including placebo, in patients with MPS VI were selected. The internal validity of the studies included was assessed by two independent reviewers in accordance with the criteria proposed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Sign).

Results

The primary data on the efficacy and safety of galsulfase stem from a high bias risk, phase III, double blind randomised clinical trial that compares galsulfase (1 mg/kg per week) with placebo administered over the course of 24 weeks in 39 patients with MPS VI. The results of this study suggest a statistically significant improvement in the primary variable (12 minute walk test) and a decrease in urinary GAG concentration in patients treated with galsulfase but not in the other studied variables. Two non-randomised studies have assessed the benefits of galsulfase in terms of quality of life. In accordance with these studies, patients treated with galsulfase experience improvements in the items of pain and joint rigidity in the short term.

In addition to the studies presented, there are other long-term data indicating that the distance walked in the 12 minute walk test continues to improve at least until week 96 of treatment.

Galsulfase is, overall, well tolerated and the majority of adverse events are mild or moderate. However, anaphylactoid reactions have been described and 98% of patients with active treatment developed anti-galsulfase antibodies.

Conclusions

Galsulfase is the only pharmacological treatment approved for patients with MPS VI. Its efficacy has been proven in the short and mid-term when compared to placebo in terms of improvements in the distance walked in the 12 minute walk test. The clinical relevance of the results is unknown.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la mucopolisacaridosi VI

La mucopolisacaridosis tipus VI (MPS VI), o altrament dita síndrome de Maroteaux-Lamy, és una malaltia per dipòsit lisosòmic (MDL). Està causada pel dèficit de l'enzim d'N-acetilgalactosamina-4-sulfatosulfatasa o arisulfatasa B (ARSB) necessari per a la degradació del dermatan sulfat, un tipus de glicosaminoglicà (GAG) i principal component principal del teixit connectiu. La progressiva acumulació de dermatan sulfat als lisosomes pot conduir a danys tissulars irreversibles i alterar la funció normal d'alguns òrgans[1,2].

Epidemiologia

L'MPS VI és una malaltia rara d'herència autosòmica recessiva amb una incidència estimada d'entre 1 cas cada 248.000 a 1.300.000 naixements vius[3]. Es calcula que als Estats Units hi ha entre 50-300 persones amb la malaltia i aproximadament unes 1.100 persones arreu del món. Tot i que no s'ha establert una associació entre MPS VI i el fet de pertànyer a un grup ètnic en particular, s'ha observat un nombre elevat de casos a la zona nord de Portugal i en algunes àrees de Brasil[3].

Simptomatologia

L'MPS VI és una malaltia de caràcter multisistèmic amb curs i simptomatologia molt variable. Pot afectar els sistemes muscuoesquelètic, respiratori, cardiovascular, gastrointestinal i la funció visual i auditiva. A diferència d' altres mucopolisacaridosis, la capacitat intel·lectual no acostuma a estar compromesa.

Clàssicament s'han definit 3 fenotips: 1) forma lleu (MPS VI tipus B), caracteritzada per creixement normal fins als 6-8 anys i supervivència fins l'edat adulta; 2) forma moderada; i 3) forma clàssica (MPS VI tipus A) de progressió ràpida que es manifesta a partir dels 2 anys d'edat. Els afectats solen viure fins l'adolescència o els primers anys de vida adulta.

Diagnòstic

S'ha de sospitar l'MPS VI en pacients amb taxa de creixement lenta, infeccions de les vies respiratòries altes freqüents, hepatoesplenomegàlia, pèrdues auditives, deformitats esquelètiques i rigidesa articular. La confirmació del diagnòstic requereix la mesura de l'activitat enzimàtica residual d'ARSB en fibroblastes (< 10% del límit inferior de normalitat) i l'estudi genètic[3].

Els pacients amb formes més ràpides d' MPS VI sovint són diagnosticats entre els 2 i 5 anys. Les formes de progressió més lenta i simptomatologia menys evident sovint es diagnostiquen en etapes més avançades de la vida.

Tractament de la mucopolisacaridosi VI

Actualment, no existeix cap tractament curatiu per a les MDL. El transplantament de moll de l'os (TMO) ha mostrat benefici en relació amb el dimorfisme facial i les manifestacions cardíaques però no en les manifestacions de tipus musculoesquelètiques ni oculars. Tanmateix, la dificultat per trobar donants histocompatibles, l'elevada mortalitat (10-25%) i la falta d'implant de l'injert (50%) en limiten el seu ús[4].

El tractament simptomàtic és el tractament principal en pacients no candidats a TMO. Aquest pot incloure antibiòtics i fàrmacs per millorar la insuficiència cardíaca i altres complicacions, teràpia ocupacional per augmentar la mobilitat i altres intervencions no invasives per a l'apnea del son, entre d'altres[4].

Galsulfasa

L'únic fàrmac autoritzat per al tractament de l'MPS VI és el tractament de substitució enzimàtica (TSE) amb galsulfasa (Naglazyme®). Fou aprovada el febrer de 2006 per l'Agència Europea del Medicament (EMA) en condicions excepcionals per al tractament a llarg termini de pacients amb MPS VI. Prèviament havia rebut la designació de medicament orfe.

El Naglazyme® és una forma purificada de l'enzim d'N-acetilgalactosamina-4-sulfatosulfatasa (ASB) obtinguda per tecnologia de l'ADN recombinant a partir de cultiu de cèl·lules d'ovari de hàmster xinès. Un cop administrada és captada per les cèl·lules, i transportada a l'interior dels lisosomes on té lloc la degradació dels GAG.

El Naglazyme® es presenta en format vial de 5 ml i conté 5 mg de galsulfasa d'un únic ús. La dosi recomanada és d'1 mg/kg per setmana. És un fàrmac d'ús hospitalari i s'administra en perfusió contínua durant 4 hores.

Per a més detalls sobre Naglazyme®, vegeu l'Annex 1.

Contextualització

No es disposa de dades sobre la incidència de la malaltia a Catalunya però s'estima que el número de pacients amb MPS VI a Catalunya és de 4-6. Actualment, 3 pacients estan rebent tractament amb galsulfasa (comunicació personal).

OBJECTIU

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

METODOLOGIA

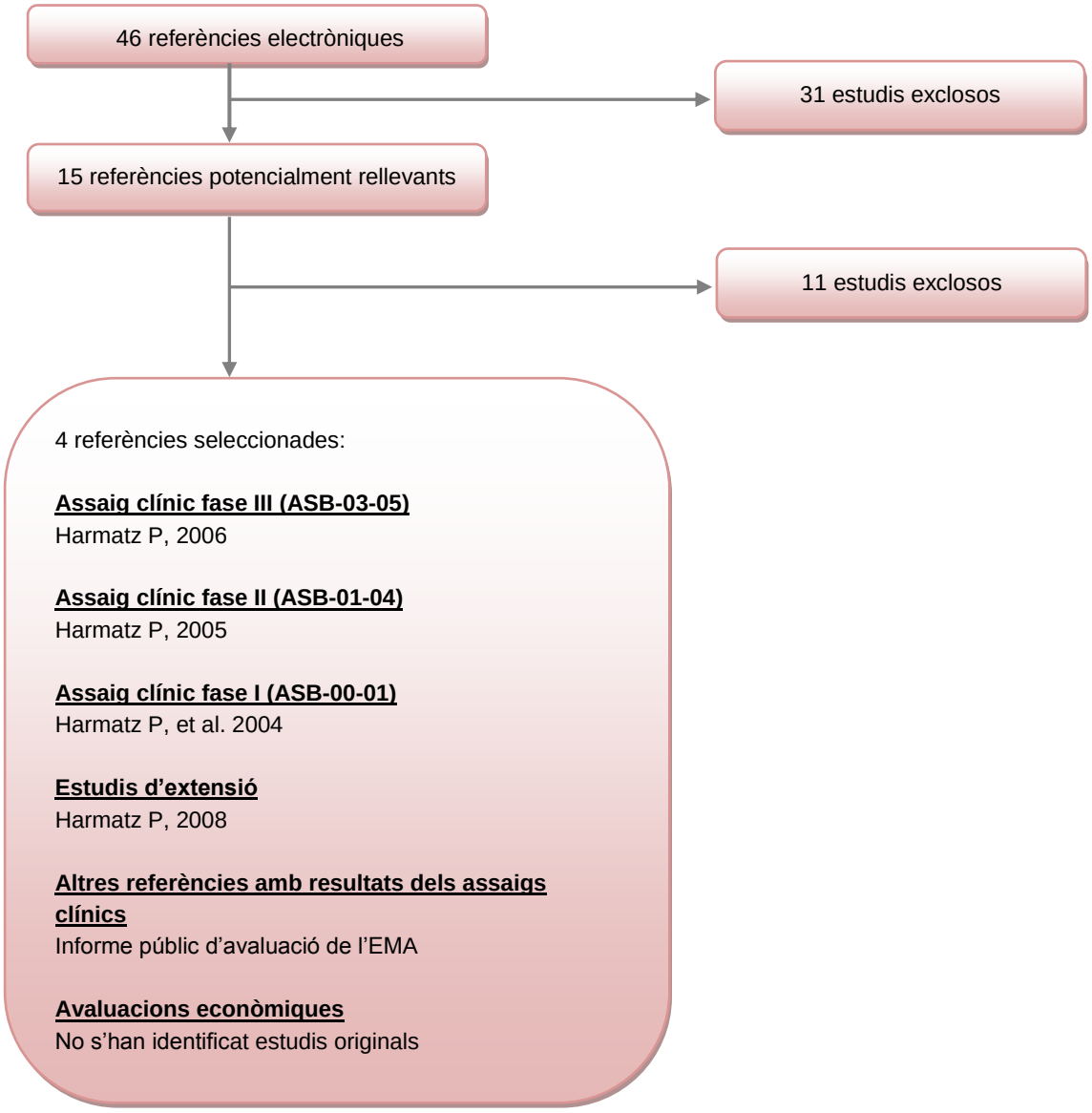
Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada dels mètodes seguits en el procés d'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'Annex 2.

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 3 assaigs clínics i 3 estudis d'extensió que analitzen l'eficàcia i la seguretat de la galsulfasa en l'MPS VI: l'estudi pivotal de fase III de Harmatz (2006) (ASB-03-05)[5], un assaig clínic fase II de Harmatz (2005) (ASB-01-04)[2], un estudi de fase I/II de Harmatz (2004) (ASB-00-01)[6] i 3 estudis d'extensió (2008)[7] (Taula 1).

No s'han identificat avaluacions econòmiques de la galsulfasa en pacients amb MPS VI.

Taula 1. Característiques principals dels estudis publicats de la galsulfasa

Estudi	**Harmatz , 2006[5] n= 39**	**Harmatz, 2005[2] n= 10**	**Harmatz, 2004[6] n=7**	**Harmatz , 2008[7] n=53**
Disseny	Fase III Aleatoritzat Comparat amb placebo Doble cegament Multicèntric	Fase II No aleatoritzat Obert Multicèntric	Fase I/II Aleatoritzat Doble cegament*	Estudi extensió No comparatiu Obert
Objectiu principal	TM12M	Seguretat	Farmacocinètica i seguretat	Eficàcia/efectivitat, seguretat
Població	Pacients amb MPS VI	Pacients amb MPS VI	Pacients amb MPS VI	Pacients amb MPS VI
Intervenció (n)	Galsulfasa 1mg/kg/setm. (n=19) Placebo (n=20) [Premedicació amb antihistamínics]	Galsulfasa 1mg/kg/setm. [Premedicació amb antihistamínics]	Galsulfasa 0,2 mg/kg/setm. (n=4) Galsulfasa 1mg/kg/setm. (n=3) [Premedicació amb antihistamínics]	Galsulfasa 1mg/kg/setm.
Seguiment	24 setmanes (+ 24 setmanes extensió)**	48 setmanes	48 setmanes	96-260 setm.

CVF: capacitat vital forçada; EA: esdeveniments adversos; GAG: glicosaminoglicans; IgG: immunoglobulina G; ITT: per intenció de tractar; MPS VI: mucopolisacaridosi VI; TM6M: test de la marxa als 6 minuts; TM12M: test de la marxa als 12 minuts

* El cegament es manté només les 24 primeres setmanes

** Els resultats de les primeres 24 setmanes de la fase d'extensió es descriuen en la publicació del 2006; la resta, en la publicació del 2008

Característiques dels estudis

ESTUDI DE HARMATZ 2006[5]

L'estudi pivotal compara l'eficàcia de la galsulfasa (1mg/kg setmanal en infusió intravenosa de 4 hores) respecte a placebo en pacients amb MPS VI seguits durant 24 setmanes.

L'estudi inclou 39 pacients (33% homes, edat mitjana 12,2 anys) tractats en 6 centres. Els criteris d'inclusió van ser diagnòstic confirmat d'MPS VI, edat ≥7 anys, caminar 5 minuts sense suport o <270 m en el test de la marxa dels 6 minuts (TM6M) o caminar <400 m en el test de la marxa als 12 minuts (TM12M). Es van excloure els pacients amb compressió medul·lar o altres condicions clíniques que poguessin comprometre el seguiment del protocol. Només 28 pacients (72%) van complir els criteris d'inclusió predefinits durant el període de cribratge (setmanes -2 a 0). Tanmateix, tots els pacients van ser aleatoritzats i van participar en l'estudi. Vuit dels pacients que no complien els criteris d'inclusió van ser assignats al grup placebo (3 menors de 7 anys i 5 per superar la distància màxima caminada en el T6M6/TM12M) i 3 al grup galsulfasa (1 per transplantament previ i 2 per superar la distància màxima caminada en el T6M6/TM12M).

L'objectiu de l'estudi va ser la distància caminada en el TM12M. Les variables secundàries van incloure el nombre d'esglaons pujats en 3 minuts (3MSC), l'excreció urinària de GAG i els esdeveniments adversos. Es van mesurar també el dolor i la rigidesa articular i paràmetres clínics de la funció respiratòria, cardíaca i visual.

La distribució de pacients va ser desigual entre grups en relació amb la distància caminada en el TM12M. A l'entrada en l'estudi, els pacients del grup placebo caminaven, de mitjana, 154 m més que els pacients del grup galsulfasa (381 m enfront de 227 m).

Es van fer 3 tipus d'anàlisis. La primera va incloure tota la població aleatoritzada (anàlisi per intenció de tractar), la segona va incloure només els pacients que van complir els criteris de distància caminada a l'entrada en l'estudi (n=32) i la tercera va incloure només els pacients que van caminar ≤400m de mitjana en el TM6M i TM12M (n=28). Els resultats principals es presenten per comparació amb els valors a l'entrada en l'estudi i ajustats per la distància caminada en el TM12M a l'entrada en l'estudi.

ALTRES ESTUDIS

A més de l'estudi de fase III es disposa també de 2 estudis de suport: un assaig clínic aleatoritzat i doble cegament de fase I/II[6] que compara dues pautes de galsulfasa (0,2 mg/kg/setmana [n=4] i 1,0 mg/kg/setmana [n=3]) i un assaig clínic no controlat de fase II[2] (n=10) amb dades exploratòries d'eficàcia i de seguretat en pacients amb MPS VI. Les variables principals d'eficàcia comunes en tots 2 estudis van ser el rang de moviment de l'espatlla (RME), la resistència (mesurada a partir del TM6M[6] o el TM12M[2]), la concentració de GAG en orina, qualitat de vida (Health Assessment Questionnaire/Childhood Health Assessment Questionnaire) i la capacitat vital forçada. L'estudi de fase II mesura també el nombre d'esglaons pujats en 3 minuts (3MSC). En ambdós casos 2 centres van reclutar pacients i el seguiment va ser de 48 setmanes. El 70% dels pacients de l'estudi de fase II presentaven formes de progressió ràpida de la malaltia.

Els pacients que van finalitzar els 3 assaigs clínics van ser inclosos en estudis oberts d'extensió (n=53), els resultats dels quals es presenten en una mateixa publicació[7]. Els resultats es presenten a les 240 i 144 setmanes de seguiment per a l'estudi de fase 1/2 i fase II, respectivament. Les variables d'eficàcia de l'estudi de fase III es van mesurar fins la setmana 96 i les de seguretat fins la setmana 159. Tots els pacients van rebre galsulfasa 1 mg/kg/setmana.

Qualitat dels estudis

L'estudi pivotal és un assaig clínic aleatoritzat i doble cegament controlat amb placebo. No es descriu el mètode d'aleatorització ni d'ocultació de la seqüència d'aleatorització. Els investigadors i el personal sanitari van supervisar les infusions però no van participar en l'avaluació de l'eficàcia (no s'indica el responsable). Les característiques basals no es van distribuir de manera uniforme entre grups. Un pacient va ser exclòs de totes les anàlisis d'eficàcia per no disposar de dades en la primera ni en les posteriors visites de seguiment. Onze pacients (20%) van ser exclosos de les anàlisis de subgrups. Es considera que el risc de biaix és alt amb una puntuació 1- en l'escala d'evidència de la SIGN.

L'estudi de fase I/II és un estudi aleatoritzat que compara dues pautes de galsulfasa. És un estudi amb doble cegament. Aquest, però, es va trencar la setmana 24. L'estudi aporta dades exploratòries d'eficàcia. Tot i tractar-se d'un estudi aleatoritzat no es disposa de dades comparatives amb altres alternatives de tractament. Un pacient (grup 0,2 mg/kg) va abandonar

l'estudi a la setmana 3 per raons no relacionades amb el fàrmac i un altre a la setmana 32 per manca de percepció de benefici. Pares o tutors van fer les valoracions del qüestionari de qualitat de vida (també en l'estudi de fase II). L'estudi de fase II i els estudis d'extensió són estudis oberts no comparatius. Es considera que tots els estudis tenen un risc molt elevat de biaix. D'acord amb l'escala d'evidència de la SIGN, els estudis rebrien una puntuació de 1- per tractar-se d'assaigs clínics amb risc molt elevat de biaix. Cal notar, però, que tot i ser estudis experimentals la informació només pot considerar-se addicional a la de l'estudi de fase III.

Eficàcia de la galsulfasa en mucopolisacaridosi VI

Estudi de Harmatz 2006[5]

Les dades principals d'eficàcia provenen de l'estudi de fase III de Harmatz de 24 setmanes de seguiment.

La diferència estimada de la mitjana de la distància caminada en el TM12M i el nombre d'esglaons pujats per minut va ser favorable a la galsulfasa (92 m ± 40 i 5,7 esglaons per minut ± 2,9, respectivament). Només la primera va ser estadísticament significativa (p=0,025 i p=0,053) (Taula 2).

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

	Galsulfasa		Placebo			
Observat	**n**	**Mitjana**	**n**	**Mitjana**	**Diferència del canvi**	**p-valor**
TM12M						
ITT	19	336 (DE± 227)[a]	20	399 (DE± 217)[b]	-63 (DE± 72)	NE
Subgrup 1	17	311(DE± 199)	15	347 (DE± 212)	-36 (DE± 77)	NE
Subgrup 2	16	298 (DE± 225)	12	283 (DE± 160)	15 (DE±73)	NE
Ajustat						
TM12M						
ITT	19	424 (IC95 368-480)	20	332 (IC95 280-385)	92 (IC95 11-172)	0,025
Subgrup 1	17	NE	15	NE	115 (DE±47)	0,016
Subgrup 2	16	NE	12	NE	118 (DE±51)	0,024
3MSC	19	33,7 (IC95 29,6-37,7)	20	27,9 (24,0-31,8)	5,7 (IC95 -0,1-11,5)	0,053

DE: desviació estàndard; IC95: interval de confiança del 95%; ITT: anàlisi per intenció de tractar; TM12M: test de la marxa als 12 minuts
Subgrup1: Inclou els pacients que van complir els criteris de distància caminada a l'entrada en l'estudi
Subgrup 2: Inclou els pacients que van caminar ≤400m de mitjana en el TM6M i TM12M
a mediana 316 m; [b] mediana 373 m

La disminució de la concentració de GAG en orina va ser superior en el grup galsulfasa comparat amb placebo amb una diferència mitjana estimada de -227 ±18µg/mg de creatinina (p<0,001). En el 89,5% (17/19) i el 0% dels pacients del grup galsulfasa i placebo, respectivament, es va observar disminució de la concentració de GAG ≥50% comparat amb els valors basals.

No es van documentar millores significatives en la resta de variables estudiades.

Altres estudis

L'estudi de fase I[6] i fase II[2] aporten informació addicional sobre l'eficàcia de la galsulfasa en termes de qualitat de vida no mesurades en l'estudi principal.

En l'estudi de fase I es van observar millores de l'estat funcional segons opinió dels metges i en alguns ítems del CHAQ relacionats amb el dolor i l'artritis a les 48 setmanes (p=0,04). El dolor va disminuir una mitjana del 63% ± 41% (p= 0,002) a la setmana 24 i la rigidesa articular un 55% ± 24% (p< 0,001).

Les anàlisis del període d'extensió de l'estudi de fase III mostren que la distància caminada en el TM12M va seguir millorant fins la setmana 48[5] i la setmana 96[7] fins arribar als 183 m ± 26 m en el grup galsulfasa/galsulfasa comparat amb el valor basal. Els pacients inicialment assignats al grup placebo van caminar una mitjana de 117m ± 25 m a partir de l'entrada en la fase d'extensió (setmanes 24 a 96).

Seguretat de la galsulfasa en mucopolisacaridosi VI

Els esdeveniments adversos de l'estudi de fase III (24 setmanes) i fase I s'han combinat i es presenten conjuntament (n=46, 56% tractats amb galsulfasa a qualsevol dosi)[4]. Es van registrar un total de 802 esdeveniments adversos. El 85,3% d'aquests no va relacionar-se amb l'administració de galsulfasa, segons opinió dels metges, i el 58,4% d'aquells que sí es van relacionar van presentar-se durant la perfusió.

Els esdeveniments adversos amb major incidència (≥ 15% dels pacients) van ser pirèxia (12 pacients), artràlgia i cefalea (10 pacients cada un), dolor abdominal (9 pacients), dolor d'oïda i vòmits (8 pacients cada un). El patró d'esdeveniments adversos va ser similar en el grup placebo.

Els esdeveniments adversos més freqüents (>2,5% dels esdeveniments adversos) en els pacients tractats amb galsulfasa van ser cefalea, pirèxia, artràlgia, miàlgia, dolor abdominal, tos, dolor d'oïda i tremolor. El patró va ser similar en els pacients tractats amb galsulfasa amb independència de la dosi.

En l'estudi de fase II es van presentar esdeveniments adversos similars. El percentatge d'esdeveniments adversos relacionats amb l'administració de galsulfasa va ser lleugerament inferior (8,2%).

En total es van registrar 39 (2,6%) esdeveniments adversos greus, tots ells relacionats amb la galsulfasa. L'esdeveniment advers greu més freqüent va ser la pneumonia. Un pacient de l'estudi de fase I va morir com a conseqüència de glioma cerebral i carcinoma de colon 20 mesos després de finalitzar el tractament.

Es van descriure reaccions anafilactoides en 8 pacients tractats amb galsulfasa (que es van repetir en successives infusions) i el 98% dels pacients amb tractament actiu van desenvolupar anticossos antigalsulfasa.

Els resultats de seguretat a llarg termini indiquen que tots els pacients van experimentar com a mínim un esdeveniment advers. El 14% d'aquests es va relacionar amb l'administració de la galsulfasa. La majoria (98%) van ser lleus o moderats[7].

Eficiència de la galsulfasa en mucopolisacaridosi VI

No s'han identificat avaluacions econòmiques per a la galsulfasa com a tractament de l'MPS VI.

Estimació de l'impacte pressupostari

Tenint en compte que a mida que s'incrementa el pes del pacient, s'incrementa el preu del tractament, s'ha estimat el cost anual per pacient en funció del pes corporal (rang 14 kg-47 kg de l'estudi de fase III) (Taula 3). S'ha utilitzat un cost de 1.499,2 € (PVL IVA inclòs) per un vial de 5 mg de galsulfasa i la posologia recomanada de 1 mg/kg/setm. No s'assumeix aprofitament de dosi.

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

Pes	Núm. vials/dosi	Cost anual/pacient
15 kg	3	234.000 €
20 kg	4	312.000 €
30 kg	6	468.000 €
40 kg	8	624.000 €
50 kg	10	780.000 €

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

AVALUACIÓ COMPARADA

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

Població

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

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

Comparador

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

El trasplantament de moll d'os en aquesta població ha demostrat bons resultats però 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 galsulfasa 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 les dades.

Les dades principals d'eficàcia de la galsulfasa provenen d'un únic assaig clínic aleatoritzat i doble cegament de fase III[5]. L'estudi compara l'administració de galsulfasa (1 mg/kg setmanal) amb placebo en 39 pacients amb MPS VI durant 24 setmanes. Dos estudis previs, un aleatoritzat[6] i un no comparatiu[2] (n=17) n'analitzen l'eficàcia de manera exploratòria. Els resultats principals mostren que la galsulfasa millora la resistència (mesurada a partir del TM12M i la prova 3MSC) i disminueix la concentració de GAG en orina. Els resultats de l'estudi de fase III semblen confirmar les observacions dels dos estudis previs de fase I i II.

En l'estudi de fase III, els pacients del grup galsulfasa van caminar, de mitjana, 92 m més en el TM12M i van pujar 5,7 esglaons/minut més en el 3MSC que els pacients del grup placebo. Les millores es van seguir observant en l'estudi d'extensió. La millora de les variables en la fase d'extensió sembla indicar que la resposta al tractament es mantindria més enllà de les 24

setmanes i podrien traduir-se en una major capacitat dels pacients per realitzar activitats diàries. Tanmateix, els resultats a llarg termini indiquen també que la resposta no es va mantenir en tots els pacients. Aquest fet es va atribuir a l'afectació esquelètica a l'entrada a l'estudi d'aquests pacients.

Tot i l'aparent millora de la variable principal en l'estudi de fase III, les diferències basals entre grups dificulten la interpretació dels resultats. A l'entrada de l'estudi, els pacients del grup placebo caminaven sensiblement més que els pacients assignats a galsulfasa fet que podria induir a pensar que els pacients del grup galsulfasa presentaven formes més greus de la malaltia. D'acord amb l'informe de l'EMA sembla que la distribució irregular va ser fruit de l'atzar i segurament a causa de la reduïda mostra de pacients inclosos. A fi d'analitzar l'efecte de les característiques basals en els resultats es van presentar anàlisis addicionals (a petició de l'EMA) que no ajustessin els resultats en funció de les característiques basals sinó que comparessin pacients amb característiques basals similars. Segons opinió dels revisors, les anàlisis van demostrar que l'assignació de grups no va afectar els beneficis observats favorables a la galsulfasa.

Així mateix, l'evidència de l'estudi d'extensió de l'estudi de fase III mostra també que els pacients assignats inicialment a placebo, i que durant les primeres 24 setmanes només van millorar una mica, van millorar sensiblement i de manera constant en rebre tractament actiu. En opinió dels revisors de l'EMA aquesta observació descartaria la idea que les diferències entre grups en la fase aleatoritzada van ser degudes només al fet que els pacients del grup placebo van començar caminant distàncies llargues i no tenien espai per millorar.

A més de millores en el TM12M, la galsulfasa va mostrar millores en l'anàlisi principal de la prova de pujar escales (esglaons/minut). No existeixen estudis que utilitzin aquesta mesura de resultat per avaluar els efectes d'un tractament. No obstant això, s'ha observat una lleugera correlació entre els resultats de la prova amb els d'altres proves que avaluen la funció pulmonar com la capacitat vital forçada i el volum espiratori forçat. Alhora, és indicador d'altres paràmetres de funció cardíaca, de cooperació i de determinació[4]. Cal indicar, però, que l'estudi de fase III no va demostrar millores significatives en les variables relacionades amb la funció respiratòria i cardíaca, fet que podria explicar-se, en part, per l'heterogeneïtat dels pacients a l'entrada en l'estudi.

La millora en l'excreció urinària de GAG va ser ràpida i consistent en els pacients tractats amb 1 mg/kg/setmana en els 3 estudis principals. La disminució de GAG en orina és mostra que la galsulfasa entra als lisosomes i exerceix la seva activitat enzimàtica. Tanmateix, no s'ha pogut establir la rellevància clínica d'aquesta troballa 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 ni es considera una variable subrogada de mortalitat i morbiditat en pacients amb MPS VI.

Les dades de qualitat de vida són molt limitades però aquestes indiquen una millora d'aspectes relacionats amb el dolor i la rigidesa articular.

No s'ha identificat evidència que relacioni l'administració de la galsulfasa amb la disminució d'altres tractaments.

No hi ha evidència que la galsulfasa millori la supervivència de pacients amb MPS VI.

Seguretat

El perfil de seguretat de la galsulfasa és tolerable amb la majoria d'esdeveniments adversos, a curt i llarg termini, atribuïbles a la malaltia de base.

Es van observar reaccions adverses relacionades amb la perfusió (RAP) en aproximadament la meitat dels pacients tractats. La majoria van ser de caràcter lleu-moderat i van respondre a la suspensió o disminució de la velocitat de la perfusió i a l'administració d'antihistamínics, antipirètics i/o corticoides. El 22% dels pacients van experimentar reaccions anafilactoides durant la infusió. Per aquest motiu s'ha recomanat el seguiment dels pacients durant la infusió, especialment per tractar-se de pacients amb dèficit d'ASB en el sistema cardiopulmonar i major risc de reaccions[8].

El 98% de pacients que van rebre galsulfasa van desenvolupar anticossos IgG. Aquests no es van relacionar amb les reaccions anafilactoides ni reaccions associades a la perfusió. No es va observar cap efecte important en les propietats farmacodinàmiques del fàrmac però 4 pacients presentaven comportament farmacocinètic diferent a la resta de la població. El pla de gestió de riscos inclou l'estudi de l'efecte dels anticossos IgG sobre l'efectivitat de la galsulfasa.

Eficiència

No hi ha dades primàries sobre el cost-efectivitat de la galsulfasa en el tractament de pacients amb MPS VI. S'espera, no obstant això, que la ràtio cost-efectivitat incremental sigui molt superior al llindar de cost-efectivitat de 30.000£ per any de vida ajustat per qualitat com en altres mucopolisacaridosis.

CONCLUSIONS

- La galsulfasa és un medicament orfe aprovat per l'EMEA el gener de 2006 en condicions excepcionals per al tractament a llarg termini de pacients amb MPS IV, una malaltia rara, progressiva i debilitant.

- Les dades principals d'eficàcia i seguretat provenen de l'estudi pivotal de fase III, amb 39 pacients majors de 5 anys amb clínica variable i risc elevat de biaix.

- Les dades disponibles indiquen que la galsulfasa millora la resistència (mesurada a partir del TM12M i la prova 3MSC) i disminueix la concentració de GAG en orina a curt termini. Els beneficis es mantenen a llarg termini en alguns pacients. Tanmateix, no s'ha establert la rellevància clínica dels resultats.

- La galsulfasa és ben tolerada. La majoria de pacients desenvolupa anticossos IgG contra la galsulfasa. Es desconeix el seu efecte en relació amb la farmacodinàmica del fàrmac a llarg termini.

- S'estima un cost anual mínim per pacient de 234.000 € (pacient de 15 kg). Aquesta xifra augmentarà amb el temps a mesura que augmenti el pes dels pacients, i es pot arribar als 780.000 € (pacient de 50 kg).

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica
GALSULFASA (Naglazyme®)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO
Naglazyme 1 mg/ml concentrado para solución para perfusion

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada ml de solución contiene 1 mg de galsulfasa. Un vial de 5 ml contiene 5 mg de galsulfasa. La galsulfasa es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hamster chino (CHO).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA
Concentrado para solución para perfusión.
Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS
4.1. Indicaciones terapéuticas
Naglazyme está indicado para el tratamiento enzimático sustitutivo a largo plazo en pacientes condiagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy) (ver sección 5.1).

Como sucede con todas las enfermedades lisosomales hereditarias, es de suma importancia, especialmente en las formas graves, iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible, antes de la aparición de las manifestaciones clínicas irreversibles de la enfermedad. Es fundamental iniciar el tratamiento en pacientes menores de 5 años con una forma grave de la enfermedad, a pesar de que no se incluyera a pacientes menores de 5 años en el ensayo pivotal de fase 3.

4.2. Posología y forma de administración
Un médico experto en el tratamiento de pacientes con MPS VI u otras enfermedades metabólicas hereditarias debe supervisar el tratamiento con Naglazyme. Naglazyme se debe administrar en las instalaciones clínicas adecuadas en las que se disponga de acceso inmediato a un equipo de reanimación para el tratamiento de emergencias médicas.

El régimen posológico recomendado de galsulfasa es de 1 mg/kg de peso corporal, administrada una vez a la semana como perfusión intravenosa durante 4 horas. La velocidad inicial de perfusión se debe ajustar de modo que durante la primera hora se perfunda aproximadamente un 2,5% del total de la solución y el volumen restante (aproximadamente el 97,5%) durante las siguientes 3 horas.

Para información sobre el pretratamiento, ver sección 4.4, y para instrucciones adicionales, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones de empleo
Se recomienda precaución en el manejo y tratamiento de pacientes con afectación de las vías aéreas, limitando o monitorizando rigurosamente el uso de antihistamínicos y de - medicamentos sedantes. Asimismo se considerará recurrir a la presión positiva de las vías aéreas durante el sueño y a una posible traqueostomía en situaciones clínicas que lo requieran.

Debe valorarse la posibilidad de retrasar la perfusión de Naglazyme en pacientes que presenten una enfermedad febril o respiratoria aguda.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Naglazyme en niños menores de 5 años ni en pacientes mayores de 65 años. No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de Naglazyme en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Los pacientes tratados con Naglazyme han desarrollado reacciones asociadas a la perfusión (RAP) definidas como cualquier reacción adversa relacionado con el medicamento durante la perfusión o hasta el final del día de la perfusión (ver sección 4.8). De acuerdo con los datos obtenidos en los ensayos clínicos con Naglazyme, cabe esperar que la mayoría de los pacientes desarrolle anticuerpos IgG contra la galsulfasa en las primeras 4-8

semanas de tratamiento. En los ensayos clínicos con Naglazyme, las RAP habitualmente respondieron a la interrupción o ralentización de la perfusión y (pre-)tratando al paciente con antihistamínicos y/o antipiréticos (paracetamol), lo que permite que el paciente continúe el tratamiento.

Como se dispone de experiencia limitada con la reanudación del tratamiento tras una interrupción prolongada, se requiere precaución debido al incremento del riesgo teórico de una reacción de hipersensibilidad.

En el tratamiento con Naglazyme, se recomienda la administración de un pre-tratamiento farmacológico (antihistamínicos con o sin antipiréticos) aproximadamente 30-60 minutos antes del inicio de la perfusión para minimizar la aparición de posibles RAP.

En caso de RAP leve o moderada, se considerará el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol y/o la reducción de la velocidad de perfusión a la mitad de la velocidad a la que se produjo la reacción.

En caso de una única RAP grave, deberá detenerse la perfusión hasta la resolución de los síntomas y se considerará el tratamiento con antihistamínicos y paracetamol. La perfusión se reiniciará con una reducción de la velocidad de perfusión al 50%-25% de la velocidad a la que se produjo la reacción. En caso de una RAP moderada repetida o una re-exposición tras una única RAP grave, se considerará el pre-tratamiento (antihistamínicos y paracetamol y/o corticosteroides) y una reducción de la velocidad de perfusión al 50%-25% de la velocidad a la que se produjo la reacción. Como sucede con cualquier otro producto proteico de administración intravenosa, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves de tipo alérgico. Si se producen dichas reacciones, se recomienda la inmediata interrupción de Naglazyme y la instauración del tratamiento médico adecuado. Deben considerarse los estándares médicos actuales en el tratamiento de emergencia.

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

4.6. Embarazo y lactancia
No existen datos clínicos sobre la utilización de Naglazyme en mujeres embarazadas. Los estudios en nimales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o desarrollo embrional/fetal (ver sección5.3). Naglazyme no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.
Se desconoce si la galsulfasa se excreta a la leche, por lo que debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Naglazyme.

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

Reacciones adversas
Todos los pacientes en el ensayo clínico de fase 3 experimentaron reacciones adversas medicamentosas (RAM), independientemente de que recibieran Naglazyme o placebo.

Las RAM notificadas durante el ensayo de fase 3, en 39 pacientes tratados durante 6 meses, se muestran en la siguiente tabla clasificadas por órganos y sistemas, siguiendo la convención recomendadasobre frecuencia.

Las reacciones adversas muy frecuentes son las que aparecieron con una frecuencia superior al 1 por 10. Las reacciones adversas frecuentes aparecieron con una frecuencia superior al 1 por 100. Se produjo un caso de apnea del sueño durante este ensayo.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes com reacciones adversas graves en el ensayo controlado con placebo

Clasificación de órganos MedDRA	MedDRA.Término preferencial	Frecuencia	Naglazyme % (pacientes)	Placebo % (pacientes)
Infecciones e infestaciones	Faringitis	Frecuentes	16 (3)	5 (1)
	Gastroenteritis	Frecuentes	11 (2)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso	Arreflexia	Frecuentes	11 (2)	0 (0)
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Frecuentes	21 (4)	0 (0)
	Opacidad corneal	Frecuentes	11 (2)	0 (0)
Trastornos del oído y laberinto	Otalgia	Muy frecuentes	42 (8)	20 (4)
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuentes	11 (2)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácios y mediastínicos	Dísnea	Muy frecuentes	21 (4)	10 (2)

	Apnea	Frecuentes	5 (1)	0 (0)
	Congestión nasal	Frecuentes	11 (2)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes	42 (8)	30 (6)
	Hernia umbilical	Frecuentes	11 (2)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema facial	Frecuentes	11 (2)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en lugar de adminiostración	Dolor	Muy frecuentes	26 (5)	5 (1)
	Dolor torácico	Frecuentes	16 (3)	5 (1)
	Temblores	Frecuentes	21 (4)	0 (0)
	Malestar general	Frecuentes	11 (2)	0 (0)

Las reacciones asociadas a la perfusión, caracterizadas por un patrón recurrente de síntomas que aparecen durante la perfusión de Naglazyme, se observaron en 30 (56%) de los 54 pacientes tratados con Naglazyme en todos los ensayos clínicos. Las reacciones se produjeron desde la semana 6 hasta la 55 del tratamiento con el fármaco de estudio, y durante múltiples perfusiones, aunque no siempre en semanas consecutivas. Los síntomas más frecuentes de estas reacciones asociadas a la perfusion fueron fiebre, escalofríos/temblores, exantema y urticaria, aunque también se han descrito hipotensión, náuseas, vómitos, disnea, broncospasmo, dolor retroesternal, dolor abdominal, cefalea, malestar general, estrés respiratorio, edema angioneurótico y artralgia.

Presentaron resultados postivos de anticuerpos contra galsulfasa 52/54 pacientes (96%) tratados con Naglazyme en los ensayos. Se desconoce el significado clínico de los anticuerpos contra galsulfasa.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis de Naglazyme. Varios pacientes han recibido la dosis total de Naglazyme aproximadamente al doble de la velocidad de perfusión recomendada sin reacciones adversas aparentes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados para el aparato digestivo y metabolismo - enzimas,
Código ATC: A16AB

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) 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.

Las enfermedades por almacenamiento de mucopolisacáridos están ocasionadas por la deficiencia de enzimas lisosómicas específicas necesarias para el catabolismo de los glucosaminoglucanos (GAG). La MPS VI es un trastorno heterogéneo y multisistémico caracterizado por la deficiencia de Nacetilgalactosamina 4-sulfatasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los grupos sulfato de un glucosaminoglucano, el dermatán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de Nacetilgalactosamina 4-sulfatasa tiene como resultado la acumulación de dermatán sulfato en muchos tipos celulares y tejidos. El fundamento del tratamiento enzimático sustitutivo es restablecer un nivel de actividad enzimática suficiente para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar su acumulación.

La galsulfasa purificada, una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana, es una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 56 kD. La galsulfasa contiene 495 aminoácidos, tras la escisión del extremo N-terminal. La molécula contiene 6 dianas de Nglicosilación con oligosacáridos. Tras la perfusión intravenosa, la galsulfasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células, probablemente por los receptores manosa-6-fosfato, y transportada a los lisosomas.

Los tres ensayos clínicos con Naglazyme se centraron en la evaluación de las manifestaciones sistémicas de la MPS VI como resistencia, movilidad articular, dolor y rigidez articulares, obstrucción respiratoria superior, destreza manual y agudeza visual.

La seguridad y eficacia de Naglazyme se evaluaron en un ensayo en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 39 pacientes con MPS VI, de 5 a 29 años de edad. La mayoría de los pacientes presentaba baja estatura, deterioro de la resistencia y síntomas musculoesqueléticos. Se incluyó en el ensayo a los pacientes que al inicio de el ensayo podían andar más de 5 m pero menos de 250 m en 6 minutos, en la prueba de la caminata de 12 minutos (12 Minute Walk Test) o menos de 400 m a los 12 minutos.

Los pacientes recibieron 1 mg/kg de galsulfasa o placebo cada semana durante un total de 24 semanas. La variable principal de eficacia fue el número de metros caminados en 12 minutos en la semana 24 encomparación con el número de metros caminados al inicio del ensayo. Las variables secundarias de eficacia fueron el número de peldaños por minuto en 3 minutos en la prueba de subir escaleras y laexcreción urinaria de glucosaminoglucanos en pacientes tratados con Naglazyme en comparación con placebo en la semana 24. Posteriormente, 38 pacientes participaron en una extensión abierta delensayo en la que recibieron 1 mg/kg de galsulfasa cada semana.

Tras 24 de semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron Naglazyme experimentaron una mejoría de 92 ± 40 m de la distancia caminada en 12 minutos respecto a los pacientes tratados con placebo (p = 0,025). Los pacientes tratados experimentaron una mejoría de 5,7 peldaños por minuto en la prueba de subir escaleras en 3 minutos (3 Minute Stair Climb) respecto a los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con Naglazyme experimentaron asimismo una reducción de la excreción urinaria de glucosaminoglucanos de 238 ± 17,8 µg/mg de creatinina (media ± EE) tras 24 semanas de tratamiento respecto a los pacientes tratados con placebo. Los resultados de la determinación de GAG se aproximaron al intervalo normal para el grupo de edad en los pacientes tratados con Naglazyme.

5.2. Propiedades farmacocinéticas
Se evaluó la farmacocinética de galsulfasa en 13 pacientes con MPS VI que recibieron 1 mg/kg de galsulfasa en una perfusión de 4 horas. Tras 24 semanas de tratamiento, la media de la concentración plasmàtica máxima (Cmáx) fue de 2,357 (± desviación estándar [SD] 1,560) ng/ml y la del área bajo la curva (AUC0-t) fue de 5,860 (±SD 4,184) h x ng/ml. El volumen de distribución (Vz) medio fue de 316 (±SD 752) ml/kg y el aclaramiento plasmático (CL) medio fue de 7,9 (± 14,7) ml/min/kg. La semivida de eliminación (t1/2) media fue de 22,8 (± 10,7) minutos en la semana 24.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos de pacientes en ensayos de fase 1 se han mantenido estables a largo plazo (al menos hasta 194 semanas).

La galsulfasa es una proteína y cabe esperar su catabolismo por hidrólisis peptídica. Por consiguiente, la insuficiencia hepática no debería alterar la farmacocinética de galsulfasa de manera clínicamente significativa. El aclaramiento renal de galsulfasa se considera una vía minoritaria de eliminación (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 única, toxicidad de dosis repetidas o sobre toxicidad para la reproducción o el desarrollo embrionario y fetal en ratas o conejos. No se ha investigado la toxicidad perinatal y postnatal. No cabe esperar potencial genotóxico ni carcinogénico.

Se desconoce la causa de la relevancia clínica de la toxicidad hepática (hiperplasia ductal biliar/inflamación periportal) observada en el estudio de dosis repetidas en monos con dosis clínicamente relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS
6.1. Lista de excipientes
Cloruro sódico
Fosfato sódico monobásico monohidrato
Fosfato sódico dibásico heptahidrato
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades
Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Período de validez
Viales no abiertos: 36 meses.
Soluciones diluidas:
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso hasta 4 días a temperatura ambiente (23°C -27°C).
Por razones de seguridad microbiológica, Naglazyme debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben exceder de 24 horas a 2ºC - 8ºC, seguidas de hasta 24 horas a temperatura ambiente (23°C - 27°C) durante la administración.

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
Vial (vidrio tipo 1) con un tapón (goma de clorobutilo siliconado) y un precinto (aluminio) con tapa (polipropileno) flip-off.
Tamaños de envases: 1 y 6 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación
Cada vial de Naglazyme es para un único uso. El concentrado para solución para perfusión debe diluirse con una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión mediante una técnica aséptica. Se recomienda que la solución diluida de Naglazyme se administre a los pacientes mediante un equipo de perfusión equipado con un filtro en línea de 0,2 micrometros.

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.

Preparación de la perfusión de Naglazyme (se utilizará una técnica aséptica)

Se determinará el número de viales a diluir de acuerdo con el peso del paciente y se retirarán de la nevera aproximadamente unos 20 minutos antes para permitir que alcancen la temperatura ambiente. Antes de la dilución, se inspeccionará cada vial para detectar partículas o cambios de color. La solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido debe estar libre de partículas visibles.

Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para perfusión de una bolsa de perfusión de 250 ml igual al volumen total de Naglazyme que se añade. Se considerará el uso de bolsas de perfusión de 100 ml en pacientes sensibles a la sobrecarga de volumen de líquido y en aquellos con un peso corporal inferior a 20 kg; en dichos casos, se reducirá la velocidad de perfusion (ml/min) de modo que la duración total no sea menor de 4 horas. Si se usan bolsas de 100 ml, el volumen de Naglazyme puede añadirse directamente a la bolsa de perfusión.

El volumen de Naglazyme se añadirá lentamente a la solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). La solución se mezclará suavemente antes de la perfusión.

Se inspeccionará visualmente la solución para detectar partículas antes del uso. Sólo se usarán las soluciones transparentes e incoloras sin partículas visibles.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
BioMarin Europe Limited,
164 Shaftesbury Avenue
London, WC2H 8HL
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
EU/1/05/324/001
EU/1/05/324/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN
24 enero 2006

10. FECHA DE LA REVISIÖN DEL TEXTO
La información detallda de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) http://wwww.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 com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), 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. En els resultats d'aquesta cerca s'ha fet una intersecció 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 se'n van eliminar els duplicats.

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

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

Selecció dels estudis

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

- Disseny d'estudi: assaigs clínics aleatoris de fase II o fase III, assaigs clínics quasialeatoris de fase I, II o fase III, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici
- Tipus de participants: pacients amb MPS VI
- Tipus d'intervenció: administració de galsulfasa comparada amb 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 n'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 2.1).

Taula 2.1. 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 a les principals bases de dades

Combinacions temàtiques segons fàrmac i patologia

(galsulfase OR naglazyme OR "N-acetylgalactosamine-4-sulfatase" OR "enzyme replacement therapy") AND ((maroteaux* OR lamy OR (Mucopolysaccharid* AND VI)) OR ("Mucopolysaccharidosis VI" OR "mucopolysaccharidosis type VI"))

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 pharmacoeconomic*[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 KNWOLEDGE

#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
EMA	Agència Europea del Medicament
EA	Esdeveniments adversos
EAG	Esdeveniments adversos greus
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glicosaminoglicans
IgG	Anticossos IgG
MDL	Malalties per dipòsit lisosòmic
MPS	Mucopolisacaridosi
m	Metres
RAP	Reacció adversa relacionada amb la perfusió
SNC	Sistema nerviós central
TM6M	Test de la marxa als 6 minuts
TM12M	Test de la marxa als 12 minuts
TSE	Tractament de substitució enzimàtica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

BIBLIOGRAFIA

1. Las mucopolisacaridosis. Bethesda, MD (EUA): National Institute of Neruological Disorders and Stroke; 2009.

2. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics. 2005;115(6):e681-e689.

3. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120(2):405-18.

4. Law JD. Targeting a spinal stimulator to treat the 'failed back surgery syndrome'. Appl Neurophysiol. 1987;50(1-6):437-8.

5. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr. 2006;148(4):533-9.

6. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 2004;144(5):574-80.

7. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab. 2008;94(4):469-75.

8. El Dib RP, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. Biologics. 2009;3:459-68.

World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment

INAHTA

Membre fundador

HTAi

Membre corporatiu

Guidelines International Network

Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu