

GALSULFASA

(Naglazyme® - BioMarin Europe Limited)

Descripció del fàrmac

La galsulfasa és una forma purificada d'N-acetilgalactosamina-4-sulfatosulfatasa, obtinguda per tecnologia d'ADN recombinant. Fou aprovada el mes de gener de 2006 (procés centralitzat prèvia designació com a medicament orfe) per al tractament a llarg termini de pacients amb diagnòstic confirmat de mucopolisacaridosi (MPS) VI o síndrome de Maroteaux-Lamy.

Es presenta en forma de pols estèril per a reconstitució en vials de 5 mg (PVL, IVA inclòs 1.499 €). La dosi recomanada és d'1 mg/kg per setmana. És un fàrmac d'ús hospitalari. S'administra en infusió contínua de 4 hores.

Elements per a la discussió

El Comitè ha valorat la informació de la revisió sistemàtica de l'evidència científica (RSEC) elaborada per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).

A continuació es descriuen els principals elements considerats en la reunió del Comitè celebrada el 13 d'abril de 2010.

Necessitat terapèutica

L'MPS VI és una malaltia per dipòsit lisosòmic produïda per dèficit de l'enzim N-acetilgalactosamina-4-sulfatosulfatasa o arilsulfatasa B necessari per a la degradació del dermatan sulfat, un tipus de glicosaminoglicà (GAG) i principal component del teixit connectiu. És una malaltia rara d'herència autosòmica recessiva amb una incidència estimada d'1 cas de cada 248.000 a 1.300.000 naixements vius, segons el fenotip.

L'abordatge terapèutic de l'MPS VI es basa en la intervenció multidisciplinària. L'objectiu és pal·liatiu, amb intervencions adreçades a millorar la simptomatologia i la qualitat de vida i a prevenir possibles complicacions. La galsulfasa és el primer fàrmac aprovat específicament per a pacients amb MPS VI.

No hi ha dades sobre el nombre d'afectats amb MPS VI a Catalunya però en l'actualitat hi ha 3 pacients que reben tractament amb galsulfasa.

Assaigs clínics

S'ha considerat una RSEC que inclou 3 assaigs clínics (l'estudi pivotal, assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble de fase III; un assaig clínic fase II no comparatiu; i un estudi aleatoritzat de fase I/II que compara dues pautes d'administració de galsulfasa) i 3 estudis d'extensió.

L'estudi pivotal avalua els efectes de la galsulfasa en pacients amb diagnòstic confirmat d'MPS VI, edat ≥ 7 anys, capaços de caminar 5 minuts sense suport o < 270 m en el test de la marxa dels 6 minuts (TM6M) o < 400 m en el test de la marxa als 12 minuts (TM12M). L'estudi inclou la mostra de 39 pacients inclosos en el període de cribratge. Només el 72% d'aquests complien tots els criteris



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut



Agència d'Avaluació
de Tecnologia
i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B.35346-2010

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

El CAMUH

El Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH) és un comitè creat en el marc del Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments farmacològics d'alta complexitat (PASFTAC), adscrit a l'Àrea de Serveis i Qualitat del Servei Català de la Salut-CatSalut (Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries), la finalitat del qual és aportar informació basada en el coneixement científic sobre els tractaments farmacològics d'alta complexitat per contribuir a l'ús racional dels medicaments i a la millora dels resultats en salut de la població de Catalunya.

Membres del CAMUH

Oriol Solà-Morales (president), Joan Albert Arnaiz, Anna Clopés, Rubén Díaz, Adolf Díez, Eduard Diògene, Pau Ferrer, M^a Antònia Mangués, Vicente Ortún (vocals), i Núria Paladío (secretària).

Conflicte d'interès

Tots els membres del CAMUH declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

GALSULFASA

(Naglazyme® - BioMarin Europe Limited)

d'inclusió predefinits pel protocol. 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 una mitjana de 154 m més que els pacients del grup galsulfasa (227 m enfront de 381 m).

Els estudis de fase II i fase I/II van incloure un total de 17 pacients. El 70% dels pacients de l'estudi de fase II presentaven formes de progressió ràpida de la malaltia.

La dosi galsulfasa fou d'1 mg/kg setmanal en l'estudi pivotal de fase III i en l'estudi de fase II i de 0,2 mg i 1,0 mg/kg a la setmana en l'estudi de fase I/II. En tots els casos la galsulfasa es va administrar en infusió intravenosa de 4 hores. El temps de seguiment va ser de 24 setmanes en l'estudi pivotal i 48 setmanes en els estudis de fase II i fase I/II.

Tots els pacients que van finalitzar els 3 assaigs clínics van ser inclosos en estudis oberts d'extensió (n=53). El període de seguiment oscil·la entre les 96 setmanes i les 240 en funció de l'estudi original i la variable mesurada.

Comparadors o altres alternatives de tractament

El placebo va ser el comparador en l'estudi pivotal. L'estudi de fase I/II és un estudi comparatiu de dosis. Tots els pacients de l'estudi de fase II i els estudis oberts d'extensió van rebre tractament amb galsulfasa.

Mesures de resultat

La variable principal de l'estudi pivotal va ser la distància caminada en el TM12M. Altres variables de resultat van incloure el nombre d'esglaons pujats en 3 minuts (3MSC), l'excreció urinària de GAG i els esdeveniments adversos, el dolor i la rigidesa articular i paràmetres clínics de la funció respiratòria, cardíaca i visual.

Els estudis de fase I/II i fase II aporten dades exploratòries d'eficàcia i de seguretat. Les variables principals d'eficàcia comunes en ambdós estudis van ser el rang de moviment de l'espatlla, la resistència (mesurada a partir del TM6M o el TM12M), la concentració de GAG en orina, la qualitat de vida (Health Assessment Questionnaire/Childhood Health Assessment Questionnaire –CHAQ–) i la capacitat vital forçada. L'estudi de fase II mesura també el nombre de 3MSC.

Eficàcia

Els pacients de l'estudi pivotal tractats amb galsulfasa van caminar 92 metres (± 40 m) més de mitjana en el TM12M i van pujar 5,7 esglaons per minut ($\pm 2,9$) més que els pacients del grup placebo a les 24 setmanes ($p=0,025$ i $p=0,053$, respectivament). Es va observar una disminució de la concentració de GAG en orina superior en el grup galsulfasa (diferència mitjana estimada del canvi de -227 ± 18 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina; $p<0,001$). No es van documentar millores significatives en la resta de variables estudiades.

En els estudis de fase I/II i fase II 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.

Els beneficis de la galsulfasa quant a distància caminada en el TM12M es van seguir observant fins a les 96 setmanes.

Seguretat

Els esdeveniments adversos més freqüents en pacients tractats amb galsulfasa en l'estudi pivotal i assaig clínic de fase I (dades combinades) inclouen pirèxia, artràlgia i cefalea, dolor abdominal, dolor d'oïda i vòmits. El patró d'esdeveniments adversos va ser similar en el grup placebo. En la majoria de casos són lleus o moderats. Les reaccions adverses associades amb la perfusió són els esdeveniments adversos més freqüents possiblement relacionats amb l'administració de galsulfasa.

L'esdeveniment advers greu més freqüent va ser la pneumònia. 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.

GALSULFASA

(Naglazyme® - BioMarin Europe Limited)

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

Cost del tractament i avaluació econòmica

No s'han localitzat dades de cost-efectivitat de la galsulfasa en pacients amb MPS VI.

El cost del tractament amb galsulfasa augmenta a mesura que incrementa el pes dels pacients. S'estima que el cost anual oscil·la entre els 234.000 € i els 780.000 € per a pacients de 18 kg i 50 kg, respectivament.

Altres aspectes considerats

- L'aprovació del fàrmac en condicions excepcionals, modalitat d'aprovació que es concedeix als fàrmacs quan, en el moment de la sol·licitud de comercialització, no és possible aportar dades completes d'eficàcia i seguretat en la població a la qual van dirigits per causa de la raresa de la indicació estudiada, el coneixement limitat disponible sobre la malaltia d'estudi o per problemes ètics a l'hora de recollir-ne les dades.
- La manca d'evidència publicada que demostrï millores de la qualitat de vida en pacients tractats amb galsulfasa.
- La manca d'evidència que demostrï la disminució de requeriments d'altres tractaments de suport en pacients que reben galsulfasa.
- Els efectes desconeguts dels anticossos antigalsulfasa en la biodisponibilitat i efectivitat de la galsulfasa.
- L'elevat cost-efectivitat esperat de la galsulfasa comparat amb el tractament de suport i l'establiment d'un sistema de finançament condicional mentre s'obtenen dades completes d'eficàcia i seguretat de la galsulfasa.
- La inclusió dels pacients tractats amb galsulfasa en un registre de pacients per a l'obtenció de dades d'efectivitat i seguretat del medicament.

Consideracions finals

El CAMUH considera que els beneficis de la galsulfasa són **marginals**.

Amb l'objectiu, d'una banda, d'estandarditzar i millorar la qualitat de l'atenció als pacients i, de l'altra, de contribuir a l'ús racional dels medicaments i promoure la prescripció cost-efectiva en l'àmbit públic, es proposen criteris d'indicació i seguiment en l'àmbit públic del CatSalut (Annex 1).

Aquest document conté un resum de la informació més rellevant considerada en la reunió del CAMUH. Aquest resum no és una acta completa de la reunió en què es va tractar la galsulfasa.

Des del web de l'AATRM (www.aatrm.net) es pot accedir a l'informe complet.

La informació d'aquest document no s'ha d'utilitzar com a substitut del judici clínic en el tractament i seguiment de pacients individuals. L'AATRM no es fa responsable dels danys que es produeixin com a conseqüència de l'ús o mal ús de la informació continguda o implícita en el present document.

Les afirmacions, conclusions i opinions expressades en aquest document no representen necessàriament les del CatSalut, el Departament de Salut i els laboratoris farmacèutics.

GALSULFASA

(Naglazyme® - BioMarin Europe Limited)

Annex 1. Criteris d'indicació i seguiment (abril 2010)

Les recomanacions següents es basen en l'evidència disponible amb data de 13 d'abril de 2010 i en l'opinió d'experts clínics. El contingut d'aquest document pot ser revisat a mesura que es publiqui nova evidència.

En cas de necessitar informació sobre dosificació i precaucions durant el tractament i seguiment de pacients tractats amb galsulfasa, consulteu la fitxa tècnica de la galsulfasa (Naglazyme®) disponible a: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/naglazyme/emea-combined-h640es.pdf>

Inici tractament

Es consideren candidats a iniciar tractament amb galsulfasa:

- pacients amb diagnòstic bioquímic i/o genètic d'MPS VI

No es consideren candidats a iniciar tractament amb galsulfasa:

- pacients amb hipersensibilitat coneguda al principi actiu o a qualsevol dels excipients de la presentació farmacèutica
- pacients embarassades o en període de lactància
- pacients amb afectació greu per l'MPS VI
- pacients amb altres malalties greus que posin en risc la vida del pacient i en els quals l'administració de galsulfasa és poc probable que modifiqui la prognosi

Discontinuació del tractament

Es considerarà la discontinuació del tractament amb galsulfasa en cas de:

- empitjorament important
- aparició de malaltia i complicacions greus relacionades amb la galsulfasa que posin en perill la vida dels pacients
- no compliment i/o adherència al tractament
- pacients que no puguin fer les visites i/o proves de seguiment

Seguiment

L'objectiu del tractament amb galsulfasa és millorar l'estat general de salut dels pacients. Per tal d'avaluar la resposta en el temps es recomana, a més de les visites rutinàries de seguiment, realitzar una avaluació basal, una avaluació semestral durant el primer any i, posteriorment, avaluacions anuals. A continuació s'enumeren les proves que cal realitzar segons les recomanacions elaborades per consens pel grup de metges que participen en el registre espanyol de pacients amb MPS VI.

Exploracions	Prèvies	6m (6m)	6m (1a)	12m (2a)	12m (3a)	12m (4a)
Analítica general	•	•	•	•	•	•
GAG en orina	•	•	•	•	•	•
ORL – audiometria	•		•	•	•	•
Oftalmologia	•		•	•	•	•
Cardiologia	•	•	•	•	•	•
Funció pulmonar (CVF)	•		•	•	•	•
6 MWT	•	•	•	•	•	•
Imatge abdominal	•	•	•	•	•	•
Radiologia esquelètica**	•		•	•	•	•
Mobilitat articular	•	•	•	•	•	•
PSC***						
Dermatologia**						

* Es realitzarà si l'RM prèvia és anterior a 2 anys i els controls s'adapten a l'evolució del pacient.

** Columna lateral, maluc i carp esquerre com a mínim. La resta, en funció del pacient.

*** Segons criteri clínic en funció de l'evolució del pacient.

Àmbit de prescripció

Centres hospitalaris de referència en el tractament i seguiment de pacients amb malalties per dipòsit lisosòmic.