

IDURSULFASA

(ELAPRASE® - Shire Human Genetic Therapies)

Descripció del fàrmac

La idursulfasa és una forma purificada de l'enzim lisosòmic humà I2S (iduronat-2-sulfatasa) obtinguda per tecnologia d'ADN recombinant. Fou aprovada el mes de gener de 2007 (procés centralitzat prèvia designació com a medicament orfe) per al tractament a llarg termini de pacients amb la síndrome de Hunter, també anomenada mucopolisacàridosi II (MPS II).

Es presenta en forma de pols estèril per a reconstitució en vials de 6 mg (PVL, IVA inclòs 3.042,2 €). La dosi recomanada és de 0,5 mg/kg a la setmana en infusió contínua.

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 12 de gener de 2010.

Necessitat terapèutica

L'MPS II és una malaltia per dipòsit lisosòmic produïda pel dèficit de l'I2S, enzim implicat en el metabolisme de glicosaminoglicans (GAG). És una malaltia rara d'herència recessiva lligada al cromosoma X.

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

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

Assaigs clínics

S'ha considerat una RSEC que inclou l'estudi pivotal, un assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble de fase II/III, i un estudi de suport de fase I/II amb escalada de dosi. La revisió destaca l'existència de dos estudis oberts d'extensió els resultats dels quals no han estat publicats en la seva totalitat i incorpora les conclusions de l'anàlisi crítica realitzada per l'All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) sobre l'estudi econòmic presentat a registre (Gal·les) per Shire Human Genetic Therapies.

L'estudi pivotal avalua els efectes de la idursulfasa en pacients amb diagnòstic clínic i bioquímic d'MPS II, capacitat vital forçada basal <80% del previst a l'entrada a l'estudi i capaços de realitzar les proves previstes per protocol (n=96; rang edat 5-31 anys). L'estudi de suport va incloure pacients ≥ 5 anys amb MPS II (n=12).



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut



Agència d'Avaluació
de Tecnologia
i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B.23221-2010

© 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 Paladio (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.

IDURSULFASA

(ELAPRASE® - Shire Human Genetic Therapies)

La dosi d'idursulfasa fou de 0,5 mg/ kg setmanal o cada dues setmanes en l'estudi pivotal, i de 0,15 mg, 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg a la setmana en l'estudi de suport. En tots els casos la idursulfasa es va administrar en infusió intravenosa de 3 hores. El temps de seguiment va ser de 53 setmanes en l'estudi pivotal i 24 setmanes en l'estudi de suport. No obstant això, les dades del segon es presenten a les 48 setmanes de tractament (hi incorporen dades de l'estudi d'extensió).

Comparadors o altres alternatives de tractament

El placebo va ser el comparador tant en l'estudi pivotal com en l'estudi de suport. Tots els pacients inclosos en els estudis oberts d'extensió van rebre tractament amb idursulfasa.

No hi ha informació que indiqui si els pacients inclosos en els estudis rebien, a més de les infusions, altres tractaments de suport.

Mesures de resultat

La variable principal de l'estudi pivotal va ser una variable combinada basada en la suma dels rangs del canvi de la puntuació del test de la marxa dels 6 minuts (TM6M) i el percentatge esperat de la capacitat vital forçada (CVF) (TM6M-CVF). Altres variables de resultat van incloure la CVF (absoluta i %), el TM6M, el volum hepàtic i esplènic, l'excreció de GAG en orina, la mobilitat articular, la massa ventricular esquerra i la seguretat. La darrera fou la variable principal de l'estudi de suport.

Eficàcia

Els pacients de l'estudi pivotal tractats amb idursulfasa van experimentar una millora significativa de la variable combinada TM6M-CVF en comparació de placebo a l'any de tractament.

Els pacients de la pauta setmanal de l'estudi pivotal van caminar, de mitjana, 37 metres més que els pacients amb placebo en el TM6M a l'any de tractament. La distància, si bé modesta, va ser estadísticament significativa. Es va observar una reducció significativa en l'excreció de GAG en orina, el volum hepàtic i el volum esplènic així com un augment del valor absolut de la CVF en els pacients tractats amb idursulfasa, però no en la resta de variables analitzades.

Seguretat

Els esdeveniments adversos més freqüents en pacients tractats amb idursulfasa en assaig clínic inclouen: febre, cefalea, tos, faringitis, infecció de vies respiratòries altes, congestió nasal, nàusees i vòmits, dolor abdominal i diarrea. En la majoria de casos són lleus o moderats. Les reaccions adverses associades amb la perfusió són els esdeveniments adversos més freqüents possiblement relacionats amb l'administració d'idursulfasa. S'han registrat dues morts en l'estudi pivotal (una en el grup placebo i l'altra en el de la pauta setmanal) no relacionades amb l'administració del fàrmac. Gairebé la meitat dels pacients tractats amb idursulfasa ha desenvolupat anticossos IgG contra el fàrmac.

Cost del tractament i avaluació econòmica

El cost del tractament amb idursulfasa augmenta a mesura que incrementa el pes dels pacients. S'estima que el cost anual oscil·la entre 292.000 € i 1.022.000 € per a pacients de 18 kg i 80 kg, respectivament.

El laboratori estima que la ràtio cost-efectivitat incremental de la idursulfasa comparada amb tractament de suport és de 564.69 lliures esterlines per any de vida ajustat per qualitat.

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 les dades.
- La representativitat de la població estudiada:

IDURSULFASA (ELAPRASE® - Shire Human Genetic Therapies)

- El fet que els pacients inclosos en l'estudi pivotal havien de ser capaços de seguir instruccions i de realitzar les proves de l'estudi suggereix que els pacients inclosos no són representatius de pacients amb formes avançades de la malaltia.
- No hi ha evidència de bona qualitat dels efectes de la idursulfasa en pacients menors de cinc anys ni en nenes.
- La interpretació controvertida dels resultats, principalment per:
 - L'ús d'una variable combinada, no validada i subrogada com a variable principal.
 - La significació clínica dels resultats.
- La manca d'evidència publicada que demostrï millores de la qualitat de vida en pacients tractats amb idursulfasa
- La manca d'evidència que demostrï la disminució de requeriments d'altres tractaments de suport en pacients que reben idursulfasa.
- Els efectes desconeguts dels anticossos antiidursulfasa en la biodisponibilitat i efectivitat de la idursulfasa.
- L'elevat cost-efectivitat de la idursulfasa en comparació del tractament de suport i l'establiment d'una sistema de finançament condicional mentre s'obtenen dades completes d'eficàcia i seguretat de la idursulfasa.
- La inclusió dels pacients tractats amb idursulfasa 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 idursulfasa 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 del CatSalut, es recomana la creació d'una comissió assessora per a la valoració individualitzada dels pacients tractats amb idursulfasa en l'àmbit públic del CatSalut sobre la base de la proposta de criteris descrits en l'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 idursulfasa.

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.

IDURSULFASA

(ELAPRASE® - Shire Human Genetic Therapies)

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

Les recomanacions següents es basen en l'evidència disponible amb data de 12 de gener 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 idursulfasa, s'ha de consultar la fitxa tècnica de la idursulfasa (Elaprase®) disponible a: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/elaprase/H-700-PI-es.pdf>

Inici tractament

Es consideren candidats a iniciar tractament amb idursulfasa:

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

No es consideren candidats a iniciar tractament amb idursulfasa:

- 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 II (especialment afectació greu del sistema nerviós central)
- pacients amb altres malalties greus que posin en risc la vida del pacient i en els quals l'administració d'idursulfasa és poc probable que modifiqui la prognosi

Discontinuació del tractament

Es considerarà la discontinuació del tractament amb idursulfasa en cas:

- d'empitjorament important de l'afectació neurològica
- d'aparició de malaltia i complicacions greus relacionades amb la idursulfasa que posin en perill la vida dels pacients
- de 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 idursulfasa 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 II.

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	•	•	•	•	•	•
Imatge SNC*	•					
Radiologia esquelètica**	•		•	•	•	•
Mobilitat articular	•	•	•	•	•	•
Estudio neurològic***	•					
Neurofisiologia (VCN)***	•		•	•	•	•
PSG***						
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.