

Document pendent de revisió final

Laronidasa en el tractament de la mucopolisacaridosi I

Agost 2008



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.

L'autora del present document declara:

- No tenir cap contracte amb la companyia farmacèutica que té registrat el medicament que s'avalua
- No beneficiar-se de cap beca o ajuda per part de la companyia
- No tenir cap altra relació comercial o professional que pugui influir en la valoració objectiva i científica del medicament

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Paladio N. Larodinaso en el tractament de la mucopolisacaridosi I. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2008.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Unitat de Comunicació i Transferència de Coneixement. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | E-mail: direccio@aatrm.catsalut.net | <http://www.aatrm.net>

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

Laronidasa en el tractament de la mucopolisacaridosi I

Núria Paladio



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

ÍNDEX

Resum.....	2
Introducció.....	4
Metodologia.....	8
Resultats	10
Eficàcia de la larodinasasa en MPS I.....	11
Seguretat de la larodinasasa en MPS I.....	14
Efectivitat de la larodinasasa en MPS I.....	16
Cost-efectivitat de la larodinasasa en MPS I.....	16
Conclusions.....	17
Recomanacions.....	18
Abreviatures	19
Bibliografia	20
Annexos	22
Annex 1. Descripció de la tecnologia	22
Annex 2. Estratègia de cerca bibliogràfica	26
Annex 3. Instrument de valoració de la qualitat dels assaigs clínics aleatoritzats.....	27
Annex 4. Graus de recomanació de l'evidència	29
Annex 5. Resum de resultats de l'estudi pivotal ALID-003-99 i de l'estudi d'extensió ALID-006-001	30

RESUM

Objectius

Revisar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia/efectivitat, seguretat i cost-efectivitat de la laronidasa en pacients amb diagnòstic confirmat de MPS I.

Disseny de l'estudi

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Metodologia

S'han consultat les principals bases de dades biomèdiques fins a 25 de juliol de 2008. S'ha utilitzat també el motor de cerca Google per localitzar altres informes d'avaluació publicats i s'ha sol·licitat informació addicional no publicada al laboratori responsable de la comercialització del fàrmac. S'han inclòs revisions sistemàtiques i assaigs clínics sense restriccions temporals. La validesa interna i el grau de recomanació han estat avaluades per un revisor utilitzant els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network. S'ha fet una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

S'ha identificat 1 estudi obert de fase I/II i un assaig clínic aleatoritzat de fase III en pacients majors de 5 anys i un assaig clínic obert de fase II en menors de 5 anys amb MPS I de qualitat moderada-baixa. Els 3 estudis inclouen una mostra petita de pacients (rang 10-45) amb un període de seguiment variable (26-53 setmanes). No s'ha identificat cap avaluació econòmica. Les dades principals d'eficàcia mostren una millora significativa de la capacitat vital forçada ($p=0,016$) i una tendència a la millora de la prova de caminar 6 minuts en els pacients tractats amb larodinasà comparat amb placebo ($p=0,06$). Els resultats mostren també que la larodinasà contribueix a disminuir el volum hepàtic ($p=0,001$) i l'excreció urinària de glicosaminoglicans ($p<0,001$). No s'han descrit millores de la qualitat de vida mesurada amb l'índex de discapacitat CHAQ/HAQ. La larodinasà és ben tolerada i encara que tots els pacients desenvolupen anticossos IgG contra la larodinasà, no sembla que aquests redueixin l'eficàcia del fàrmac.

Conclusions

La larodinasà és l'únic tractament farmacològic aprovat per a pacients amb MPS I. Els estudis disponibles fins ara, principalment realitzats en pacients amb formes moderades-lleus de la malaltia i períodes d'estudi molt curts en relació al curs natural de la malaltia,

mostren que la larodinasina millora la funció respiratòria i redueix l'excreció urinària de GAG de manera significativa. Es desconeix la transcendència clínica d'aquestes observacions.

INTRODUCCIÓ

Justificació

Aquesta consulta tècnica s'ha realitzat a petició de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries del Servei Català de la Salut-CatSalut, que sol·licita a l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) l'avaluació de l'eficàcia i seguretat de la larodinas per a ser tractada a la comissió assessora de tractaments per a malalties per dipòsit lisosomal creada dins del Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament del Tractaments d'Alta Complexitat (PASF-TAC).

Antecedents

Epidemiologia de la mucopolisacaridosis I

La mucopolisacaridosi tipus I (MPS I) és una malaltia per dipòsit lisosomal produïda per dèficit de l'enzim α -L-iduronidasa implicat en el metabolisme de glicosaminoglicans (GAG), en concret el dermatan sulfat i heparan sulfat, components dels cartílags i altres teixits¹.

És una malaltia rara d'herència autosòmica i recessiva amb una incidència de 1 cas cada 100.000 nascuts vius². És de caràcter multisistèmic i progressiu. Afecta al desenvolupament, aspecte físic i a la funció dels òrgans i teixits on s'acumulen els GAG, principalment, cervell, ulls, orelles, nas, coll, cor, pulmons, fetge, ossos i articulacions³.

S'han identificat més de 100 mutacions relacionades amb la MPS I¹, motiu que explica la gran heterogenicitat fenotípica observada. Tradicionalment, els pacients amb MPS I es classifiquen en 3 síndromes segons la gravetat dels símptomes i la progressió de la malaltia: 1) síndrome de Hurler (MPS IH), la més greu; 2) síndrome de Scheie (MPS IS), la més lleu; i 3) síndrome de Hurler-Scheie (MPS IHS), una forma intermèdia. La classificació és arbitrària i la diferència entre les 3 formes no és sempre clara. Alguns autors consideren que la malaltia és un continu entre la forma més lleu i la greu. Les formes més lleus s'han associat a funció cognitiva normal, o pràcticament normal, i a manifestacions més heterogènies que la forma greu, que cursa amb un important retard mental⁴.

El diagnòstic de la MPS I es basa en la quantificació de GAG en orina i en l'estudi de l'activitat enzimàtica a la pell (fibroblasts) i/o leucòcits juntament amb la determinació de les mutacions pròpies de la malaltia⁵.

Les principals causes de morbimortalitat són la disminució de la capacitat pulmonar i els símptomes d'obstrucció de les vies altes (síndrome d'apnea-hipoapnea del son). L'afectació cardiopulmonar i els problemes articulars són les principals causes de limitació en la realització de les activitats de la vida diària. La mediana de supervivència és de 11,6 anys però varia en funció del subtipus de MPS I³: 8-15 anys per a la forma greu, 20 anys per a la forma intermèdia i l'esperança de vida igual a la de la població sana per a pacients amb la forma lleu de la malaltia⁴.

Tractament de la MPS I

El transplantament de cèl·lules mare (TCM), de moll d'òs o de cordó umbilical, s'ha utilitzat en pacients amb la forma greu (síndrome de Hurler) des dels anys 80. El TCM disminueix els dipòsits hepàtics i esplènics, l'excreció urinària de GAG i millora la simptomatologia clínica excepte la relacionada amb l'afectació òssia, ocular i de les vàlvules cardíaques⁶. Estudis previs mostren que l'evolució post-transplantament és més favorable en nens <2 anys i coeficient intel·lectual ≥ 70 ⁴. El TCM no és el tractament d'elecció en pacients amb síndrome de Scheie i Hurler-Scheie en qui el ratio risc/benefici no és, a priori, favorable⁷. És en aquests pacients en qui la larodinasa podria ser beneficiosa.

LARODINASA

En l'actualitat, l'únic fàrmac autoritzat pel tractament de la MPS I és el tractament de substitució enzimàtica (TSE) amb laronidasa (Aldurazyme®). Es tracta d'un fàrmac amb designació de medicament orfe aprovat el mes de juliol de 2003 per l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments (EMA) sota condicions excepcionals pel tractament a llarg termini de les manifestacions no neurològiques en pacients amb diagnòstic confirmat de MPS I. La seva aprovació es va basar en els resultats d'un assaig clínic controlat i aleatoritzat de fase III² i un estudi de suport⁸.

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

S'estima que el cost anual del tractament amb Aldurazyme®, a la dosi autoritzada i preu d'adquisició (PVL, IVA inclòs) descrit, és de 38.422 € i 537.919 € per a un pacient de 5 kg i 70 kg, respectivament.

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

La MPS I a Catalunya

S'estima que el nombre d'afectats de MPS I a Catalunya és de 70 persones. A data de juny de 2008, 8 pacients amb síndrome de Hurler i Hurler-Scheie han rebut transplantament de cèl·lules mare (edat mitja al tractament: 3,26 anys) (últim cas el 2005) (Font: Organització Catalana de Transplantaments. Dades no publicades). Actualment cap nen està rebent tractament amb laronidasa a Catalunya (Font: Servei de Neurologia pediàtrica, Hospital de la Vall d'Hebron).

OBJECTIUS

L'objectiu d'aquesta consulta tècnica és respondre a les preguntes següents:

- Quina evidència hi ha disponible sobre l'eficàcia/efectivitat i seguretat de la laronidasa en pacients amb MPS I?
- Quina evidència hi ha sobre l'eficiència de la larodinasa en pacients amb MPS I?

METODOLOGIA

Disseny de l'estudi

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible.

Estratègia de cerca

S'han consultat les següents bases de dades (25 de juliol de 2008):

- Pubmed/Medline
- Scopus
- ISI Web of Knowledge
- Tripdatabase
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Database
- Cochrane Library Plus en espanyol

L'estratègia de cerca es descriu a l'**Annex 2**.

Per completar la bibliografia s'han revisat també les webs de grups dedicats a l'avaluació de fàrmacs (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee del ministeri de sanitat d'Austràlia, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group i el Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) i les webs de la European Medicines Agency (EMA) i la Food and Drug Administration (FDA).

S'ha contactat amb la seu de Genzyme a Barcelona sol·licitant informació addicional però no s'ha rebut resposta.

Críteris d'inclusió i exclusió d'estudis

Eficàcia i seguretat

S'han seleccionat els estudis que complien els següents críteris:

- Disseny de l'estudi: Revisions sistemàtiques de l'evidència científica (RSEC), assaigs clínics (aleatoritzats o no), estudis d'extensió i estudis de seguiment que incloguin pacients inclosos en estudis clínics.
- Població d'estudi: Pacients amb diagnòstic confirmat de MPS I
- Tipus de publicació: Estudis originals
- Idioma: Anglès, català i castellà

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

- Estudis preclínic
- Revisions narratives, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters) amb informació considerada incompleta

Avaluacions econòmiques

S'han seleccionat els estudis que complien els següents criteris:

- Disseny de l'estudi: Avaluacions econòmiques completes (anàlisis cost-efectivitat, anàlisis cost-utilitat, anàlisis cost-benefici)
- Població d'estudi: Pacients amb diagnòstic confirmat de MPS I
- Tipus de publicació: Estudis originals o informes d'avaluació amb avaluacions econòmiques completes
- Idioma: Anglès, català i castellà

Extracció de les dades, variables recollides i presentació dels resultats

Un revisor ha extret les característiques principals i els resultats dels estudis de manera protocol·litzada amb l'ajuda d'un formulari *ad hoc*. Les dades han estat verificades per un segon revisor.

Les variables recollides dels estudis seleccionats han estat: referència completa (autors, títol, revista i any de publicació), disseny de l'estudi, objectiu principal i secundaris, procés d'aleatorització (si n'hi ha), 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.

Les característiques i resultats dels estudis d'eficàcia i seguretat de l'estudi pivotal es presenten en taules d'evidència i de manera narrativa. Els estudis de suport i de seguiment es presenten de manera narrativa.

Avaluació qualitativa i classificació de l'evidència

La valoració de la qualitat assaigs clínics s'ha realitzat d'acord amb les plantilles de lectura crítica de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)^a (**Annex 3**). L'evidència s'ha classificat d'acord amb els graus de recomanació del SIGN (**Annex 4**).

^a L'instrument amb independència de què es tractés d'estudis aleatoritzats o no.

RESULTATS

Selecció i característiques dels estudis

S'han identificat 3 assaigs clínics que analitzen l'eficàcia i seguretat de la larodinas en MPS I: l'estudi pivotal de fase III de Wraith (2004)², un estudi de suport de fase I/II de Kakkis (2001)⁸ i un estudi de fase II en menors de 5 anys també de Wraith (2007)⁶. Els pacients dels dos primers estudis van ser inclosos també en un estudi obert d'extensió¹⁰. Cinc pacients de l'estudi de suport van ser inclosos en un estudi observacional de 6 anys de seguiment (2006)¹¹.

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

La qualitat dels assaigs clínics identificats és variable però en general es considera moderada-baixa. Les característiques i l'avaluació de la qualitat es presenten a la Taula 1.

Taula 1. Característiques dels principals assaigs clínics identificats

Característica	ALID-003-99 ² (n=45)	Estudi BIO7500-001 ⁸ (n=10)	Estudi en <5 anys ⁶ (n=20)
Autor	Wraith	Kakkis	Wraith
Any publicació	2004	2001	2007
Disseny	Assaig clínic de fase III	Assaig clínic de fase I/II	Assaig clínic de fase II
Característiques estudi	Assignació aleatòria Controlat amb placebo Doble cegament Multicèntric (5 centres) Internacional	Obert no controlat	Obert no controlat Multicèntric Internacional
Objectius	Principal: eficàcia Secundari: seguretat	Seguretat i eficàcia	Principal: seguretat Secundaris: farmacocinètica i eficàcia
Població	Pacients amb MPS I	Pacients amb MPS I	Pacients amb MPS I
Criteris inclusió	> 5 anys Diagnòstic confirmat de MPS I Capacitat per a mantenir-se dret un mínim de 6 minuts Caminar ≥5 metres en 6 minuts Capacitat per a fer una prova de CVF CVF basal <80% del previst	Diagnòstic confirmat de MPS I	< 5 anys Diagnòstic confirmat de MPS I Pacients no tractats prèviament amb laronidasa
Criteris exclusió	Història de traqueotomia i/o trasplantament de moll d'os o cèl·lules del cordó umbilical	No es descriuen	TCM previ o candidats Hidrocefàlea aguda Malaltia orgànica important no relacionada amb MPS I
Intervenció i comparador	100 U/kg laronidasa iv c/setm (n= 22) Placebo (n= 23) (pretractament amb antihistamítics i antipirètics)	125 U/kg laronidasa iv c/setm x 52 setm (pretractament amb difenhidramina)	100 U/kg laronidasa iv c/setm x 52 setm ^a
Variables principals de resultat	Millora de la CVF 6MWT	Volum hepàtic Volum esplènic Excreció urinària GAG	Exploració física, constants vitals, bioquímica sanguínia, hemograma, anàlisi d'orina i ECG, detecció d'anticossos

Característica	ALID-003-99 ² (n=45)	Estudi BIO7500-001 ⁸ (n=10)	Estudi en <5 anys ⁶ (n=20)
Variables secundàries de resultats	Índex apnea/hipoapnea Volum hepàtic Índex de discapacitat CHAQ/HAQ Flexió espatlles Excreció urinària de GAG	Índex apnea/hipoapnea Mobilitat articular Funció cardíaca Afectació ocular	Paràmetres farmacocinètics segons model no compartimental Excreció urinària GAG Volum hepàtic Volum esplènic Funció cardíaca Obstrucció pulmonar durant el son Pes i talla Estat general Desenvolupament mental
Anàlisi	Per intenció de tractament	Descriptiu	Descriptiu
Seguiment	26 setmanes	52 setmanes	52 setmanes
Pèrdues	Cap	Cap	2
Característiques dels pacients	Edat mitja: 15,5 anys (rang 6-43) 82% MPS IHS, 16% MPS IS, 2% MPS IH Característiques basals similars en tots dos grups de tractament.	Edat mitja: 12,3 anys (rang 5-22) 60% homes 80% MPS IHS, 10% MPS IH, 10% MPS IS	Edat mitja: 2,9 anys (rang 0,5-5,1) Edat mitja al diagnòstic: 1,3 anys 80% MPS IH; 20% MPS IHS 60% homes
Estudi d'extensió posterior?	Sí (Estudi <i>ALID-006-01</i> de 182 setmanes de seguiment i n=45)	Sí (152 setmanes i n=5)	Es desconeix
Qualitat de l'estudi	Moderada-baixa	Baixa	Baixa
Grau de recomanació	1-	1-/3 ^b	1-

Abreviatures: 6MWT: prova de caminar 6 minuts; c/: cada, CHAQ/HAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire;; CVF: capacitat vital forçada; ECG: electrocardiograma; GAG: glicosaminoglicans; iv: intravenosa; MPS IH: síndrome de Hurler; MPS IHS: síndrome de Hurler-Scheie; MPS IS: síndrome de Scheie; setm.: setmana/es; TCM: transplantament de cèl·lules mare.

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

^b L'estudi de suport (BIO7500-001) és un assaig clínic de fase I/II. L'objectiu fonamental dels estudis de fase I és demostrar la seguretat i la tolerabilitat de les molècules assajades. En condicions normals, només inclouen voluntaris sans. En aquest cas la població inclosa és població malalta i l'estudi inclou una anàlisi exploratòria de l'eficàcia (fase II). D'acord amb el SIGN, l'estudi tindria un grau de recomanació de 1- per tractar-se d'un assaig clínic amb una probabilitat alta de biaix o de 3 si es considera com una sèrie de casos. L'estudi és experimental però només inclou una mostra de 10 pacients i la informació només es pot considerar addicional a la d'estudis posteriors.

Eficàcia de la larodinas en MPS I

Assaig clínic de fase III (ALID-003-99)

Les dades principals d'eficàcia provenen de l'estudi de fase III de Wraith² de 26 setmanes de duració en pacients >5 anys. D'acord amb aquestes, la diferència del canvi mig en el percentatge de la capacitat vital forçada (CVF) predita entre els pacients tractats amb larodinas i placebo va ser de 5,6 punts percentuals (mediana 3,0; p=0,009). El canvi mig entre els valors de CVF a l'inici i al final de l'estudi en el grup larodinas va ser de 4,9%, inferior al llindar de l'11% de significació clínica establert per la American Thoracic Society tal i com comenten els autors. No obstant, cal remarcar que el nombre de pacients que van

sobrepasar la diferència de l'11% va ser superior en el grup laronidasa comparat amb placebo (41% vs 9%, p=0,016). Es va observar una tendència a la millora de la distància caminada als 6 minuts a favor de la laronidasa (diferència del canvi mig de 38,1 metres, mediana 38,5; p=0,06). Pel que fa a les variables secundàries, la laronidasa va disminuir significativament l'hepatomegàlia i l'excreció urinària de GAG. En pacients més greus es va observar una millora de l'índex l'apnea/hipoapnea del son i de l'amplitud de flexió de les espatlles. Les puntuacions de l'índex de discapacitat CHAQ/HAQ (índex basat en la puntuació de 8 processos relacionats amb la vida diària i que es pot considerar un índex indicatiu de la qualitat de vida) no van presentar diferències entre grups (Taula 2).

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

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

Font: Wraith et al.²

Abreviatures: 6MWT: prova de la distància caminada als 6 minuts; CHAQ/HAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire; CVF: capacitat vital forçada; DE: desviació estàndard; IAH: índex apnea/hipoapnea; N.E.: no especificat.

* Tots els valors són mitjanes del canvi respecte el valor basal (+ indica augment; - indica disminució). Significació estadística obtinguda per comparació amb placebo. Vegeu detalls dels resultats a l'**Annex 5** (Taula A3 i Taula A4).

L'estudi fou ampliat amb un estudi obert d'extensió de 182 setmanes de seguiment que va incloure tots els pacients de l'estudi previ (n=45). Només s'han publicat els resultats de les primeres 24 setmanes (36 setmanes per a les variables principals d'eficàcia) consultables a la web de GENZYME¹⁰. Tots els pacients van rebre laronidasa 100 U/kg setmanals i es va mantenir el cec de l'estudi previ. Els paràmetres d'eficàcia es van mesurar abans de l'aleatorització (estudi previ²), a l'entrada a l'estudi d'extensió i a les 12 i 24 setmanes (36 per a les variables principals d'eficàcia). A les 36 setmanes, els pacients del grup placebo/laronidasa van experimentar un augment de la CVF (2,6%, p=0,065) i de la distància caminada als 6 minuts (32,4 metres; p=0,023) (Taula 3). Els pacients del grup laronidasa/laronidasa van experimentar un lleuger augment de la CVF mitja (0,6%, p=0,732) i un augment de la distància mitja caminada als 6 minuts (23,2 metres, p=0,015). En aquest grup mateix grup el canvi mig de la CVF des de l'aleatorització va ser del 5,9% (p=0,003) i el de la distància mitja caminada als 6 minuts de 42,9 metres (p=0,005).

Taula 3. Resum de resultats* de l'estudi d'extensió ALID-006-001

Variable	Placebo + Larodinasas (n=23)	p-valor	Larodinasas + Larodinasas n=22	p-valor
% CVF				
24 setm:	- 0,4%	0,697	+ 1,0% ^a	0,551
36 setm:	+ 2,6%	0,065	+ 0,5% ^b	0,773
6WMT				
24 setm:	23,8 m	0,073	23,2 m ^c	0,015
36 setm:	32,4 m	0,023	20,3 m ^d	0,146
IAH	- 3,5	N.S.	- 1,2	N.S.
Volum fetge	-12,6%	N.S.	-3,6%	N.S.
Índex de discapacitat CHAQ/HAQ	+ 1,9	N.S.	+ 2,0	N.S.
Flexió espatlles	+ 15,2	N.S.	+ 6,6 ^e	N.S.
Excreció urinària de GAG	- 68,9%	<0,05	- 20,2% ^f	<0,05

Font: Genzyme¹⁰

Abreviatures: 6WMT: prova de la distància caminada als 6 minuts; CHAQ/HAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire; CVF: capacitat vital forçada; IAH: índex apnea/hipoapnea; N.E.: no especificat; N.S.: no significatiu

* Els resultats es presenten com la mesura del canvi des del valor a l'inici de l'estudi d'extensió fins a les 24 setmanes (o 36 per a les variables principals). Vegeu detalls dels resultats a l'**Annex 5** (Taula A3 i Taula A4).

^a Si es combina amb l'increment mig des de l'inici de l'estudi de Fase III (50 setmanes de seguiment) l'augment és del 5,9% (p=0,003); ^b Si es combina amb l'increment mig des de l'inici de l'estudi de Fase III (62 setmanes de seguiment) l'augment és del 5,4 % (p=0,001); ^c Si es combina amb l'increment mig des de l'inici de l'estudi de Fase III (50 setmanes de seguiment) l'augment és de 42,9 m (p=0,005); ^d Si es combina amb l'increment mig des de l'inici de l'estudi de Fase III (62 setmanes de seguiment) l'augment és de 40,0 m (p=0,005); ^e Si es combina amb l'increment mig des de l'inici de l'estudi de Fase III (50 setmanes de seguiment) l'augment és de 8,7; ^f Si es combina amb l'increment mig des de l'inici de l'estudi de Fase III (50 setmanes de seguiment) la disminució és del 64,8%

L'única variable secundària amb significació estadística a les 24 setmanes fou la disminució de l'excreció urinària de GAG (-20,2% en el grup larodinasas/larodinasas i -68,9% en el grup placebo/larodinasas). A l'informe d'avaluació de la EMEA⁷ hi ha una descripció parcial dels resultats de l'estudi d'extensió (Taula 4).

Taula 4. Resum de resultats* de l'estudi d'extensió ALID-006-001

Variable	Placebo + larodinasas n=23 (182 setmanes)	Larodinasas + larodinasas n=22 (208 setmanes)
% CVF ^a	- 3,3	- 1,2
6WMT (m)	+ 19,4	+ 39,2
IAH (esdeveniments/Hora)	- 4,8	- 4,0
Índex de discapacitat de CHAQ/HAQ	- 0,26	- 0,43
Flexió de les espatlles	+ 18,3	+ 13,1

Font: informe d'avaluació de la EMEA (versió en castellà)¹²

Abreviatures: 6WMT: prova de la distància caminada als 6 minuts; CHAQ/HAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire; CVF: capacitat vital forçada; IAH: índex apnea/hipoapnea

* Els resultats es presenten com la mesura del canvi des del valor inicial abans del tractament. Vegeu detalls dels resultats a l'Annex 5 (Taula A3 i Taula A4).

^a La disminució en el percentatge de la CVF prevista no és clínicament significativa en aquest període de temps i el volum pulmonar absolut va continuar augmentant en proporció als canvis de talla de la població pediàtrica en creixement.

Assaig clínic de fase I/II (BIO7500-001) ⁸

Els resultats de l'estudi de suport s'han de considerar orientatius però d'acord amb les dades publicades es va observar: 1) una disminució significativa de la hepatoesplenomegàlia en tots els pacients quan es compara amb els valors basals ; 2) un augment del 131% i del 85% de la talla i el pes, respectivament a les 52 setmanes en 6 nens en edat prepubertal; 3) una millora significativa de l'amplitud de flexió de les espatlles i el colze; 4) disminució del 61% en el número d'episodis d'apnea/hipoapnea durant el son; i 5) una disminució mitja de l'excreció urinària de GAG del 63%.

Assaig clínic de fase II no comparatiu en <5 anys⁶

L'objectiu principal de l'estudi fou avaluar la seguretat i la farmacocinètica de la larodinasina i conèixer l'efecte del fàrmac en la disminució de l'excreció urinària de GAG i el volum hepàtic i estudiar els efectes sobre el cor, les vies respiratòries altes durant el son, el creixement, l'índex de discapacitat CHAQ/HAQ, el desenvolupament mental i la millora clínica segons opinió dels facultatius. L'estudi no inclou una avaluació de la CVF ni la prova de caminar 6 minuts. La mostra va incloure majoritàriament pacients amb síndrome de Hurler (80%). En general, s'observa una millora de totes les variables d'estudi.

Seguretat de la larodinasina en MPS I

Estudi pivotal de fase III (ALID-003-99)

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

Els esdeveniments adversos més freqüents notificats el dia de la infusió en >10% dels pacients del grup larodinasina van ser: reacció local, rubor, cefalea i febre. No es van observar diferències estadísticament significatives entre grups. Els esdeveniments adversos més freqüents notificats el dia de la infusió en >20% dels pacients del grup larodinasina van ser: cefalea, febre, erupció i rinitis.

Tres pacients del grup intervenció van presentar 7 esdeveniments adversos greus però no es van relacionar amb l'administració de larodinasina.

Es va detectar la presència de d'anticossos (IgG) anti-larodinasina en la majoria dels pacients del grup larodinasina (90%).

En l'estudi obert d'extensió els esdeveniments adversos van ser similars. Un pacient del grup placebo/larodinasas va morir per infecció respiratòria (setmana 16) no relacionada amb la larodinasas. Es van registrar 14 esdeveniments adversos greus (11 en 6 pacients del grup placebo/larodinasas i 3 en 3 pacients del grup larodinasas/larodinasas). Cap es va considerar relacionat amb l'administració de larodinasas. Un pacient va presentar una reacció anafilactoide però es va recuperar sense seqüeles. Les reaccions adverses associades amb la infusió van ser lleus en la majoria de casos. Tots els pacients (100%) van presentar com a mínim 1 esdeveniment advers, la majoria d'ells els dies de no administració de tractament. El tipus i la incidència van ser similars en tots dos grups¹⁰.

Tots els pacients, excepte 2 del grup placebo/larodinasas, van desenvolupar anticossos anti-larodinasas⁷.

Assaig clínic de fase I/II (BIO7500-001)

Els 10 pacients inclosos van completar les 52 setmanes de tractament. L'estudi d'extensió permet també disposar de dades de seguretat de la larodinasas a llarg termini (9 pacients van rebre tractament durant 104 setmanes i 8 van finalitzar les 152 setmanes). Es van registrar dues morts durant les 152 setmanes de seguiment, una per infecció sistèmica vírica i una altra per complicacions post quirúrgiques. Cap de les morts es va relacionar amb l'administració del fàrmac d'estudi.

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

Segons l'informe d'avaluació de la AWMSG¹³ 3 pacients van experimentar angiodema. Aquesta dada no s'ha pogut localitzar en els estudis d'avaluació de la EMEA ni en l'estudi original però els informes de la AWMSG es realitzen a partir d'informació entregada pel propi laboratori.

Tots els pacients van presentar títols d'anticossos anti-larodinasas a les 6-12 setmanes de tractament. Aquest van disminuir progressivament amb el temps en i no van afectar a l'eficàcia del tractament⁷.

Assaig clínic no comparatiu en <5 anys

Durant l'estudi, tots els pacients van experimentar com a mínim un esdeveniment advers. Els més freqüents van ser pirèxia (100%), diarrea (85%), tos (85%) i vòmits (70%). Es van notificar 54 esdeveniments adversos greus en 15 pacients. Només 3 es van relacionar amb l'administració de larodinas. Dos pacients van morir durant l'estudi com a conseqüència d'esdeveniments relacionats amb la patologia basal. Tots els pacients van desenvolupar anticossos anti-larodinas. L'eliminació urinària de GAG va ser major en pacients amb títols d'anticossos inferiors.

Efectivitat de la larodinas en MPS I

Des de l'aprovació de la larodinas l'any 2003 es coneixen com a mínim 330 pacients d'entre algunes poques setmanes de vida i >60 anys tractats amb larodinas arreu del món⁴. S'han presentat els resultats d'alguns pocs casos a congressos. L'any 2007 Sifuentes et al. van presentar els resultats d'un estudi observacional de 6 anys de seguiment que va incloure 5 pacients inclosos en l'estudi de suport de fase I/II¹¹. Quatre dels pacients restants havien mort abans d'iniciar l'estudi i un no va firmar el consentiment informat. L'estudi, mostra una estabilització i una millora de la malaltia a llarg termini i suggereix que el tractament s'ha d'iniciar abans no es manifestin complicacions importants. La mostra és molt petita per a generalitzar els resultats.

Cost-efectivitat de la larodinas en MPS I

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

CONCLUSIONS

- La MPS I és una malaltia rara que afecta a 1/100.000 recent nascuts a Europa. Les alternatives de tractament disponibles inclouen el transplantament de cèl·lules mare, el tractament substitutiu enzimàtic amb larodinasas i el tractament pal·liatiu. Part dels símptomes són reversibles en funció del grau de progressió de la malaltia. Altres, però, són de caràcter irreversible.
- La larodinasas és un medicament orfe aprovat per la EMEA el juliol de 2003 en condicions excepcionals per al tractament a llarg termini de les manifestacions no neurològiques en pacients amb MPS I.
- Les dades principals d'eficàcia i seguretat provenen de l'estudi pivotal de fase III i un estudi de suport amb mostres molt petites de pacients majors de 5 anys (majoritàriament pacients amb MPS I Hurler-Scheie, la forma intermèdia) i temps de seguiments molt curts en relació a la història natural de la malaltia.
- L'estudi pivotal mostra que el tractament amb larodinasas durant 26 setmanes millora la capacitat vital forçada i la distància caminada als 6 minuts (variables principals d'estudi) quan es compara amb els valors basals. Només la diferència del canvi mig de la capacitat vital forçada és estadísticament significativa quan es compara entre grups de tractament.
- La larodinasas és ben tolerada. La majoria de pacients desenvolupa anticossos IgG contra la larodinasas però aquests desapareixen progressivament amb el temps i no sembla que afectin a l'eficàcia del fàrmac.
- Un estudi recent de fase II no comparatiu i seguiment a curt termini en pacients amb la forma greu de MPS I suggereix que la larodinasas és segura en les etapes inicials.
- No s'han avaluat els efectes de la larodinasas sobre el sistema nerviós però atès l'alt pes molecular de la molècula no s'espera que aquesta travessi la barrera hematoencefàlica.
- No hi ha dades per avaluar els efectes de la larodinasas en la progressió de la MPS I a llarg termini ni en pacients amb formes greus de la malaltia.
- S'estima que el cost anual per pacient és de 38.422 € i 537.919 € (PVL IVA inclòs) per a pacients de 5 kg i 70 kg, respectivament (només costos d'adquisició).

RECOMANACIONS

Donat, per una banda, la baixa incidència i prevalença, la complexitat i el pronòstic de la malaltia i, per l'altre, la significació clínica dels resultats obtinguts en assaigs clínics i l'elevat cost del tractament, que presumiblement no és cost-efectiu d'acord amb els criteris de cost-efectivitat acceptats internacionalment, es recomana l'establiment d'una comissió assessora tècnica que defineixi:

- El tipus de centres autoritzats a administrar larodinasasa.
- Els criteris d'indicació de tractament (característiques dels pacients).
- Els criteris de seguiment de pacients (proves i periodicitat).
- Els criteris de definició d'èxit clínic/resposta terapèutica.

Així mateix, es recomana l'establiment d'un sistema de registre que permeti estudiar l'efectivitat i la seguretat de la larodinasasa en pacients amb MPS I en condicions reals d'administració.

ABREVIATURES

6MWT	prova de caminar 6 minuts
AATRM	Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
ADN	Àcid desoxirribonucleic
AUC	Àrea sota la corba
AWSMG	All Wales Strategy Medicines Group
c/	cada
C _{max}	Màxima concentració sèrica
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CHAQ/HAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire
CVF	capacitat vital forçada
DE	desviació estàndard
ECG	electrocardiograma
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glicosaminoglicans
IAH	Índex apnea/hipoapnea
INAHTA	Xarxa Internacional d'Agències d'Avaluació de Tecnologia Mèdica
IVA	Impost sobre el valor afegit
MPS I	Mucopolisacaridosi I
MPS IH	Síndrome de Hurler
MPS IHS	Síndrome de Hurler-Scheie
MPS IS	Síndrome de Scheie
N.E.	No especificat
PASF-TAC	Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament del Tractaments d'Alta Complexitat
PVL	Preu de venda al laboratori
PVP	Preu de venda al públic
RSEC	Revisió sistemàtica de l'evidència científica
Setm.	Setmana/es
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TCM	Transplantament de cèl·lules mare
TSE	Tractament de substitució enzimàtica

BIBLIOGRAFIA

1. Pastores GM. Laronidase (Aldurazyme): enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(7):1003-9.
2. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004;144(5):581-8.
3. Connock M, Juárez-García A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess.* 2006;10(20):iii-113.
4. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(3):489-506.
5. Alentado Morell N, Cabo Masip T, Dalmau Serra J. Mucopolisacaridosis tipo I: evolución clínica de 2 pacientes tras 30 meses de tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp.* 2007;65(5):241-5.
6. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 2007;120(1):e37-e46.
7. European Medicines Agency (EMA). Aldurazyme. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2004 [citad Agost 2008]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.htm>
8. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med.* 2001;344(3):182-8.
9. Listado cambios precio RC 823/2008 [página a Internet]. Santander: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cantabria; 2008 [citad Agost 2008]. Disponible a: <http://www.cofcantabria.org>
10. Protocol ALID-006-001: A multicenter, multinational, open-label extension study of the safety and efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase in patients with mucopolysaccharidosis I [monografía a Internet]. Cambridge, MA (US): Genzyme Corporation; 2005 [citad Agost 2008]. Disponible a: <http://www.genzyme.com>
11. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):171-80.
12. European Medicines Agency (EMA). Aldurazyme. European Public Assessment Report (EPAR) - spanish version [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2004 [citad Agost 2008]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.html>

13. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Laronidase (Aldurazyme®) [monografia a internet]. Llandough (United Kingdom): AWMSG; 2004 [citat Agost 2008]. Disponible a: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents>

ANNEXOS

Annex 1. Descripció de la tecnologia

Identificació del fàrmac

Nom genèric: Larodinasas

Nom comercial: Aldurazyme®

Laboratori: Genzyme

Grup terapèutic: Productes pel tracte alimentari i el metabolisme-enzims (A16AB05)

Via d'administració: infusió per via intravenosa

Condicions de dispensació a Espanya: ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat

Designació medicament orfe: Sí

Presentacions comercials (Taula A1):

Taula A1. Presentacions comercials

Forma farmacèutica i dosis unitària	Vials per envàs	Codi nacional	Cost per envàs (PVL IVA inclòs)	Cost per envàs (PVP IVA inclòs)
Concentrat per a infusió, 100 U/ml (vial 5 ml)	1	8496044	738,9 €	785,62 €

Abreviatures: PVL: preu de venda al laboratori; PVP: preu de venda al públic

Activitat farmacològica

Tractament de substitució del dèficit de l'enzim alfa-L-iduronidasa que catalitza la hidròlisi dels residus α -L-idurònics terminals del dermatan sulfat i heparan sulfat. La reducció o manca de l'activitat de l'alfa-L-iduronidasa produeix una acumulació dels glicosaminoglucans (dermatan sulfat i heparan sulfat) en molts tipus de cèl·lules i teixits.

Mecanisme d'acció

La larodinasas és un anàleg purificat de la forma natural de l'enzim lisosomal humà alfa-L-iduronidasa obtingut per tecnologia de l'ADN recombinant a partir d'un cultiu de cèl·lules d'ovari de hàmsster xinès. La laronidasa és captada a nivell cel·lular pels lisosomes, on catalitza la hidròlisi de glicosaminoglicans acumulats.

Farmacocinètica

La farmacocinètica de la larodinasas s'ha estudiat en 12 pacients amb MPS I que van rebre una dosi de 0,58 mg/kg en infusió intravenosa durant 4 hores. Les determinacions es van

fer a les setmanes 1, 2 i 26. A la Taula A2 es presenten les principals característiques farmacocinètiques descrites.

Taula A2. Farmacocinètica de la larodinas

Principals característiques farmacocinètiques de la larodinas	
Absorció oral	No s'administra per via oral. S'administra per via intravenosa. S'assumeix una biodisponibilitat del 100%.
Distribució	C _{max} : 1,2-1,7 µg/ml AUC: 4,5-6,9 µg * h/ml No travessa la barrera hematoencefàlica
Metabolisme	No hi ha estudis del metabolisme del fàrmac. Es considera que hi ha captació cel·lular de la proteïna i una degradació metabòlica per via proteòlisi cel·lular.
Eliminació	Semivida d'eliminació plasmàtica d' 1,5-3,6 h.

Abreviatures: AUC: àrea sota la corba; C_{max}: màxima concentració sèrica

Indicacions aprovades

EMEA (juny 2003)

Tractament de substitució enzimàtic a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat de mucopolisacaridosis I (dèficit de alfa-L-iduronidasa) per tractar manifestacions no neurològiques de la malaltia.

FDA (abril 2003)

Tractament de pacients amb les formes Hurler i Hurler-Scheie de MPS I. En pacients amb la forma Scheie de la malaltia, la larodinas està indicada en presència de símptomes moderats i greus.

Posologia i administració

La pauta recomanada de larodinas és de 100 U/kg de pes corporal a la setmana en infusió per via intravenosa. Si es tolera, la velocitat inicial d'infusió de 2 U/kg/h pot augmentar-se gradualment cada 15 minuts, fins a un màxim de 43 U/kg/h. El volum total s'ha d'administrar aproximadament en 3-4 hores.

El metge o un altre personal sanitari amb experiència en el maneig de pacients amb MPS I o altres trastorns metabòlics hereditaris haurà de supervisar el tractament amb larodinas.

No s'ha estudiat l'eficàcia i seguretat de la larodinas en pacients > 65 anys i no pot recomanar-se cap pauta en aquesta població de pacients.

No s'ha estudiat l'eficàcia i seguretat de la larodinasna en pacients amb insuficiència renal o hepàtica i no pot recomanar-se cap pauta en aquesta població de pacients.

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Advertències i precaucions d'ús

Els pacients tractats amb larodinasna poden presentar reaccions associades amb la infusió intravenosa. Algunes d'aquestes reaccions poden ser greus. Per aquest motiu es recomana el seguiment estricte dels pacients durant la infusió.

S'han de notificar totes les reaccions associades a la infusió de larodinasna, les reaccions retardades i les possibles reaccions immunològiques. El nivell d'anticossos s'ha de controlar i notificar regularment.

S'han notificat reaccions greus associades a la infusió en pacients que presenten afectació greu preexistent de les vies respiratòries altes. Per aquest motiu aquests pacients només podran rebre tractament en centres sanitaris que disposin d'un equip de reanimació.

Els pacients amb malaltia aguda subjacent en el moment de la perfusió poden tenir més risc de reacció associada a la infusió. És necessari valorar el benefici-risc en aquests pacients.

D'acord amb els resultats de l'assaig clínic de fase III s'espera que gairebé la totalitat de pacients desenvolupi anticossos IgG contra la larodinasna durant els 3 primers mesos de tractament.

S'ha de controlar els pacients que hagin presentat alguna reacció associada a la infusió o presentin anticossos. En els estudis clínics, les reaccions associades a la infusió en general es van controlar reduint la velocitat d'infusió i administrant tractament profilàctic amb antihistamínics i/o antipirètics (paracetamol i/o ibuprofè).

Es disposa de molt poca experiència en la represa del tractament en pacients a qui s'ha hagut d'interrompre l'administració de larodinasna durant llargs períodes de temps. En aquests casos es recomana precaució pel risc de reaccions d'hipersensibilitat, teòricament superior.

En la primera administració de larodinas, o en cas de la represa del tractament després de la suspensió temporal d'aquest, es recomana l'administració de premedicació (antihistamínics i/o antipirètics) aproximadament 60 minuts abans de l'inici de la infusió, per minimitzar la possible aparició de reaccions associades aquesta. Si està clínicament indicada, haurà de considerar-se l'administració de premedicació en dosis posteriors. Si es produeix una reacció lleu o moderada associada amb la infusió haurà de considerar-se el tractament amb antihistamínics i paracetamol/ibuprofè i/o una reducció de la velocitat d'infusió a la que es va produir la reacció. En el cas en que es produeixi una única reacció greu associada amb la infusió, aquesta s'interromprà fins que els símptomes hagin remès i es valorarà el tractament amb antihistamínics i paracetamol/ibuprofè. La infusió pot reprendre's reduint la velocitat d'infusió a la 1/2 – 1/4 respecte la velocitat a la que s'ha produït la reacció. Si es produeix una reacció moderada recurrent associada amb la infusió o si reapareix després d'una única reacció greu associada amb la infusió, es valorarà l'administració de pretractament (antihistamínics y paracetamol/ibuprofè i/o corticoesteroides) i la reducció de la velocitat d'infusió a la 1/2 – 1/4 respecte a la velocitat de perfusió a la que es va produir la reacció anterior.

Per tractar-se d'un producte proteínic intravenós, poden aparèixer reaccions d'hipersensibilitat greus de tipus al·lèrgic. En cas que es produeixin es recomana la interrupció immediata del tractament amb larodinas i s'administri el tractament necessari.

La formulació conté sodi i s'administra en una solució intravenosa de clorur sòdic al 0,9%. Això haurà de tenir-se en compte en pacients amb una dieta controlada en sodi.

Interaccions

No hi ha estudis formals d'interaccions farmacològiques amb larodinas però en base al seu metabolisme no es preveu que interaccions amb fàrmacs metabolitzats a través del citocrom P450.

La larodinas no s'ha d'administrar simultàniament amb cloroquina o procaïna pel possible risc d'interferència amb la recaptació intracel·lular de larodinas.

Annex 2. Estratègia de cerca bibliogràfica

Pubmed (n=27)

#9 Search laronidase OR laronidasa OR aldurazyme

Cochrane Library Plus en espanyol

#1. (laronidase OR laronidasa OR aldurazyme)

CRD Databases (n=2)

laronidase OR laronidasa OR aldurazyme

Scopus (n=10)

((ALL(laronidase OR laronidasa OR aldurazyme)) AND (ALL(mucopolysacch*))) AND
(TITLE(random* OR controlled OR trial* OR placebo* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*
OR safety OR security OR blind OR "systematic review" OR metaanaly* OR meta-analy*))

ISI Web (n= 6)

Title=(laronidase OR laronidasa OR aldurazyme) AND Title=(random* OR controlled OR
trial* OR placebo* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR safety OR security OR blind
OR "systematic review" OR metaanaly* OR meta-analy*)

Tripdatabase (n=9)

laronidase OR laronidasa OR aldurazyme

Google

laronidase OR laronidasa OR aldurazyme AND "health technology assessment"

Annex 3. Instrument de valoració de la qualitat dels assaigs clínics aleatoritzats

Identificació del estudi (Referència): Evaluado por:	
Sección 1 VALIDEZ INTERNA	
<i>Criterios de evaluación</i>	<i>¿En qué medida se cumple este criterio?: Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente No se cumple adecuadamente No sé Comentarios</i>
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (<i>outcomes</i>)
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización
1.4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)
1.10	Si el estudio es multicéntrico: ¿Son los resultados homogéneos entre los centros donde se realiza el estudio?
Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, 0 –
2.2	En caso de + o de -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?
2.3	Desde el punto de vista clínico, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?
Sección 3 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (esta información será utilizada para completar la tabla de evidencia)	
3.1	¿Cuántos pacientes participan en el estudio en su inicio del mismo?

3.2	¿Cuáles son las características de los pacientes que se estudiarán? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	
3.3	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio?	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	
3.5	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al inicialmente planificado.	
3.6	¿Cuáles son las variables de resultado?	
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? – Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR, OR, NNT, NNH, etc.) -Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	
3.8	¿Cómo se financia el estudio?	
3.9	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	

Annex 4. Graus de recomanació de l'evidència

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1 ⁺⁺	Metanàlisi d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1 ⁺	Metanàlisi realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1 ⁻	Metanàlisi, 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

Annex 5. Resum de resultats de l'estudi pivotal ALID-003-99 i de l'estudi d'extensió ALID-006-001

Taula A3. Variables principals

Estudi pivotal ALID-003-99 ²	Basal	26 set	50 set	62 set	Canvi	p
Estudi extensió ALID-006-01 ¹⁰		Entrada	24 set	36 set		
CVF (%)						
Larodinasas	48,4	53,3			+ 4,9	0,009
Placebo	54,2	53,5			- 0,7	
Larodinasas+larodinasas		N.E.	N.E.		+ 1,0	0,551
	48,4		N.E.		+ 5,9	0,003
		N.E.		N.E.	+ 0,5	0,773
	48,4			N.E.	+ 5,4	0,001
Placebo+larodinasas		N.E.	N.E.		- 0,4	0,697
		N.E.		N.E.	+ 2,6	0,065
6WMT (m)						
Larodinasas	319,1	338,8			+ 19,7	0,066
Placebo	366,7	348,3			- 18,4	
Larodinasas+larodinasas		N.E.	N.E.		+ 23,2	0,015
	319,1		N.E.		+ 42,9	0,005
		N.E.		N.E.	+ 20,3	0,146
	319,1			N.E.	+ 40,0	0,005
Placebo+larodinasas		N.E.	N.E.		+ 23,8	0,073
		N.E.		N.E.	+ 32,4	0,023

Taula A4. Variables secundàries

Estudi pivotal ALID-003-99 ²	Basal	26 set	50 set	62 set	Canvi	p
Estudi extensió ALID-006-01 ¹⁰		Entrada	24 set	36 set		
IAH (nº events/hora)						
Larodinasas		N.E.			- 3,6	0,145
Placebo		N.E.				
Larodinasas+larodinasas		N.E.	N.E.		+ 1,2	N.E.
	N.E.		N.E.		- 2,0	N.E.
Placebo+larodinasas		N.E.	N.E.		- 3,5	N.E.
Volum fetge (%)						
Larodinasas	N.E.	N.E.			- 18,9	0,001
Placebo	N.E.	N.E.			+ 1,3	
Larodinasas+larodinasas		N.E.	N.E.		- 3,6	N.E.
	N.E.		N.E.		- 21,7	N.E.
Placebo+larodinasas		N.E.	N.E.		- 12,6	N.E.
Índex de discapacitat CHAQ/HAQ (rang 0-3, 3 com a més discapacitat)						
Larodinasas	2,0	N.E.			No	

Estudi pivotal ALID-003-99 ²	Basal	26 set	50 set	62 set	Canvi	p
Estudi extensió ALID-006-01 ¹⁰		Entrada	24 set	36 set		
Placebo	1,9	N.E.			diferències entre grups	
Larodinas+larodinas			N.E.			
Placebo+larodinas			N.E.			
Flexió espatlles (° de flexió hombro)						
Larodinas	N.E.	N.E.			No diferències entre grups	
Placebo	N.E.	N.E.				
Larodinas+larodinas		N.E.	N.E.		+ 6,6	N.E.
		N.E.	N.E.		+ 8,7	N.E.
Placebo+larodinas		N.E.	N.E.		+ 15,2	N.E.
Excreció urinària GAG (%)						
Larodinas	N.E.	N.E.			- 54,1	<0,001
Placebo					+ 47,3	
Larodinas+larodinas		N.E.	N.E.		- 20,2	<0,05
		N.E.	N.E.		- 64,8	<0,05
Placebo+larodinas		N.E.	N.E.		- 68,9	<0,05



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu