

# LARONIDASA

## (ALDURAZYME® - Genzyme Europe)

### Descripció del fàrmac

La laronidasa és una forma purificada de l'enzim lisosòmic humà  $\alpha$ -L-iduronidasa obtinguda per tecnologia d'ADN recombinant. Fou aprovada en condicions excepcionals el mes de juny de 2003 (procés centralitzat prèvia designació com a medicament orfe). Està indicada per al tractament a llarg termini de les manifestacions no neurològiques de pacients amb diagnòstic confirmat de mucopolisacàridosi I (MPS I).

Es presenta en forma de pols estèril per a reconstitució en vials de 5,3 ml i 0,58 mg/ml (PVL 738,9€, IVA inclòs). S'administra en infusió contínua (3-4 hores) a dosis de 0,58 mg/kg (100 U/kg) una vegada a la setmana.

### 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 I és una malaltia per dipòsit lisosòmic produïda pel dèficit enzimàtic d' $\alpha$ -L-iduronidasa, enzim implicat en el catabolisme del dermatan sulfat i heparan sulfat.

És una malaltia rara, crònica i progressiva d'herència autosòmica i recessiva. S'han descrit 3 síndromes segons la gravetat i velocitat de progressió de la malaltia: 1) síndrome de Hurler (MPS IH), la més greu i que cursa amb important retard mental; 2) síndrome de Scheie (MPS IS), la més lleu; i 3) síndrome de Hurler-Scheie (MPS IHS), una forma intermèdia. Alguns autors consideren que la malaltia és un continu entre la forma lleu i greu.

L'abordatge terapèutic de l'MPS I es basa en la intervenció multidisciplinària. El seu objectiu és millorar la simptomatologia i la qualitat de vida dels pacients. En nens <2 anys i pacients amb coeficient intel·lectual  $\geq 70$  el transplantament de cèl·lules mare (TCM) pot ser també una alternativa de tractament. En pacients amb formes moderades i lleus de la malaltia l'elevada morbiditat-mortalitat del TPH en limita la seva utilització. La laronidasa és el primer fàrmac aprovat específicament per a pacients amb MPS I.

No es disposa de dades de prevalença d'MPS I a Catalunya. A data de juny de 2008, 8 pacients amb síndrome de Hurler i Hurler-Scheie havien rebut TCM. No es té constància de cap pacient en tractament amb laronidasa a Catalunya a l'actualitat.

### Assaigs clínics

S'ha considerat una RSEC que va incloure 1 estudi obert de fase I/II i un assaig clínic aleatoritzat de fase III -amb període d'extensió- en pacients majors de 5 anys i un assaig clínic obert de fase II en



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut



Agència d'Avaluació  
de Tecnologia  
i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B.27763-2010

© 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<sup>a</sup> 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.

# LARONIDASA

## (ALDURAZYME® - Genzyme Europe)

menors de 5 anys amb MPS I. Els 3 estudis van incloure una mostra petita de pacients (rang 10-45) i període de seguiment de com a màxim un any. El període d'extensió de l'estudi principal proporciona dades de fins a 3,5 anys de seguiment. El 98% dels pacients de l'estudi de fase III presentaven formes lleus i intermèdies d' MPS I.

La dosi de laronidasa va ser de 100 U/kg a la setmana en tots els estudis excepte en l'estudi de fase I/II (125 U/kg a la setmana). L'administració va ser, en tots els casos, per infusió contínua.

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 5-31anys). L'estudi de suport va incloure pacients ≥ 5 anys amb MPS II (n=12).

### Comparadors o altres alternatives de tractament

El placebo va ser el comparador en l'estudi pivotal de fase III. Tots els pacients inclosos en l'estudi obert d'extensió van rebre tractament amb laronidasa.

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 de fase III va ser el canvi en la distància recorreguda en el test de la marxa en sis minuts (TM6M) i la millora en la capacitat vital forçada (CVF) predita. Altres mesures de resultat van incloure l'excreció urinària de GAG, el volum hepàtic, estudis del son, mobilitat articular (flexió), la puntuació en el component de discapacitat de la versió adulta i infantil del Health Assessment Questionnaire (CHAQ/HAQ) i la seguretat. La darrera fou la variable principal de l'estudi de fase I/II i de l'estudi en pacients menors de 5 anys.

### Eficàcia

En pacients majors de 5 anys, la laronidasa va demostrar una millora estadísticament significativa de la CVF comparat amb placebo a curt termini. El canvi mitjà en el grup laronidasa va ser inferior al llindar de significació clínica establert per l'American Thoracic Society. Es va observar una tendència a la millora en el TM6M així com una disminució del volum hepàtic i l'excreció urinària de glicosaminoglicans. No s'han descrit millores de la qualitat de vida mesurada amb l'índex de discapacitat CHAQ/HAQ a curt termini. Les dades disponibles d'eficàcia a llarg termini suggereixen que els efectes de la laronidasa es mantenen en el temps.

En pacients ≤5 anys es va observar una millora generalitzada de les variables d'eficàcia analitzades, però aquestes no són objectiu principal de l'estudi.

### Seguretat

L'esdeveniment advers més freqüent són les reaccions immunitàries associades a l'administració del fàrmac. Un percentatge elevat de pacients desenvolupen anticossos antilaronidasa. S'han descrit alguns casos de reaccions d'hipersensibilitat que cursen amb urticària i angioedema.

### Cost del tractament i avaluació econòmica

El cost del tractament amb laronidasa augmenta a mesura que incrementa el pes dels pacients. S'estima que el cost anual del fàrmac oscil·la entre els 138.000 € i els 614.000 € per a pacients de 18 kg i 80 kg, respectivament.

No hi ha dades publicades del cost-efectivitat de la laronidasa comparat amb el tractament de suport.

### 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

# LARONIDASA

## (ALDURAZYME® - Genzyme Europe)

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:
  - No hi ha evidència de bona qualitat dels efectes de la laronidasa en pacients menors de cinc anys.
  - No hi ha dades de bona qualitat dels efectes de la laronidasa en pacients amb formes avançades de MPS I.
- La interpretació controvertida dels resultats, principalment per:
  - L'ús d'una variable subrogada com a variable principal.
  - La significació clínica dels resultats.
- La manca d'evidència publicada que demostrï millores de la qualitat de vida a curt i llarg termini en pacients tractats amb laronidasa.
- La manca d'evidència que demostrï la disminució de requeriments d'altres tractaments de suport en pacients que reben laronidasa.
- La incertesa al voltant del moment més idoni per començar el tractament amb laronidasa.
- Els efectes desconeguts dels anticossos antilaronidasa en la biodisponibilitat i efectivitat de la laronidasa.
- L'elevat cost-efectivitat estimat a partir de dades disponibles per a altres tractaments de substitució enzimàtica
- Consideracions ètiques arrel dels punts referits anteriorment.
- La inclusió dels pacients tractats amb laronidasa en un registre de pacients per a l'obtenció de dades d'efectivitat i seguretat del medicament.

### Consideracions finals

El Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH) considera que els beneficis de la laronidasa són **marginals**.

Amb l'objectiu, per una banda, d'estandarditzar i millorar la qualitat de l'atenció als pacients i, per l'altra, de contribuir a l'ús racional dels medicaments i promoure la prescripció cost-efectiva en l'àmbit públic del CatSalut recomana la creació d'una comissió assessora encarregada de l'autorització i seguiment dels tractaments amb laronidasa en l'àmbit públic del CatSalut en base als criteris descrits a 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](http://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.*

# LARONIDASA

## (ALDURAZYME® - Genzyme Europe)

### 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 laronidasa, consulteu la fitxa tècnica de la laronidasa (Aldurazyme®) disponible a: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aldurazyme/emea-combined-h477es.pdf>

#### Inici tractament

Es consideren candidats a iniciar tractament amb laronidasa:

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

No es consideren candidats a iniciar tractament amb laronidasa:

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

#### Discontinuació del tractament

Es considerarà la discontinuació del tractament amb laronidasa en cas:

- d'empitjorament important de l'afectació neurològica
- d'aparició de malaltia i complicacions greus relacionades amb la laronidasa que posin en perill la vida dels pacients
- que els pacients no segueixin la pauta posològica (pacients no adherents)
- pacients que no puguin fer les visites i/o proves de seguiment

#### Seguiment

L'objectiu del tractament amb laronidasa 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 a realitzar segons els experts clínics consultats.

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.