


Miglustat (Zavesca®) per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I

CT14/2011
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Els doctors Gascón i García-Bragado declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Miglustat (Zavesca®) per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, maig 2011, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B. 25589-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Miglustat (Zavesca®) per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer

Cari Almazán


Experts clínics

Dr. Jordi Gascón, Servei de Neurologia,
Hospital Universitari de Bellvitge

Dr. Ferran García-Bragado, Servei de Medicina Interna,
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Resum.....	5
Resumen.....	7
English abstract.....	9
Introducció.....	11
Objectius.....	15
Metodologia.....	15
Resultats.....	16
Avaluació comparada.....	22
Conclusions.....	26
Annex 1. La tecnologia.....	27
Annex 2. Metodologia.....	33
Annex 3. Taules d'evidència.....	37
Abreviacions.....	45
Bibliografia.....	46

RESUM

Antecedents

La malaltia de Gaucher (MG) és una malaltia lisosòmica rara d'herència autosòmica recessiva. Està causada per mutacions del gen beta-glucosidasa àcida que donen lloc a l'acumulació de glucocerebròsid als lisosomes dels macròfags que causa, entre d'altres, hepatosplenomegàlia, anèmia, trombocitopènia i lesions òssies. Es defineixen tres tipus d'MG segons la presència o absència i gravetat de l'afectació neurològica, el tipus I és la forma més freqüent (90%) i no sol presentar afectació neurològica. A Catalunya hi ha 51 pacients amb MG.

El miglustat (Zavesca®) és un inhibidor reversible de la glucosilceramida sintasa que redueix la síntesi de glucocerebròsid. Està aprovat per a pacients amb MG tipus I lleu o moderada que no desitgin o no puguin rebre tractament de substitució enzimàtica (TSE) i per a pacients pediàtrics i adults amb malaltia de Niemann-Pick tipus C.

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del miglustat en pacients amb diagnòstic confirmat d'MG tipus I.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins al setembre de 2010.

Resultats

Les dades principals d'eficàcia i seguretat del miglustat en pacients amb MG tipus I provenen de tres estudis amb fases d'extensió. En concret, dos estudis no comparatius i un estudi obert aleatoritzat que compara el miglustat sol enfront de TSE sol o combinat amb miglustat, tots ells amb risc elevat de biaix.

Els resultats de l'estudi pivotal (n=22) mostren que el miglustat disminueix l'organomegàlia i augmenta la concentració d'hemoglobina i el recompte de plaquetes a la dosi de 100 mg tres cops al dia (via oral) després de dotze mesos de tractament. Comparativament, s'obtenen millors resultats amb la dosi aprovada de 100 mg tres cops al dia que amb dosis de 50 mg tres cops al dia.

Els beneficis del miglustat com a tractament de manteniment en pacients amb TSE previ (n=36) són molt limitats. D'acord amb aquests, el miglustat contribuiria a disminuir l'organomegàlia però no mostraria efectes sobre el recompte de plaquetes i l'activitat de la quitotriosidasa. Les dades del mateix estudi suggeririen també que el tractament amb miglustat en monoteràpia seria menys eficaç que el tractament amb TSE segons els revisors de l'Agència Europea del Medicament.

S'han observat esdeveniments adversos de tipus neurològic, incloent-hi neuropatia perifèrica, alteracions cognitives i tremolors en pacients tractats amb miglustat. Així mateix,

és freqüent l'aparició de diarrea i altres problemes gastrointestinals relacionats amb l'estructura molecular del miglustat. Aquests són controlables amb el control de la dieta.

No es disposa de dades de cost-efectivitat del miglustat en la població d'estudi. El cost del tractament amb miglustat és inferior al del TSE.

Conclusions

El miglustat va ser aprovat en condicions excepcionals en pacients que no poden o no desitgen rebre TSE. Aquest fet reconeix que les dades disponibles, si bé indicatives d'activitat en el context analitzat, són també molt limitades en el moment de l'aprovació. Actualment s'estan realitzant estudis per completar les dades.

RESUMEN

Título

Miglustat (Zavesca®) para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I.

Antecedentes

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad lisosomal rara de herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones del gen beta-glucosidasa ácida que dan lugar a la acumulación de glucocerebrósido en los lisosomas de los macrófagos que causa, entre otras, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas. Se definen tres tipos de EG según la presencia o ausencia y gravedad de la afectación neurológica, el tipo I es la forma más frecuente (90%) y no suele presentar afectación neurológica. En Cataluña hay 51 pacientes con EG.

El miglustat (Zavesca®) es un inhibidor reversible de la glucosilceramida sintasa que reduce la síntesis de glucocerebrósido. Está aprobado para pacientes con EG tipo I leve o moderada que no deseen o no puedan recibir tratamiento de sustitución enzimática (TSE) y para pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y eficiencia del miglustat en pacientes con diagnóstico confirmado de EG tipo I.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010.

Resultados

Los datos principales de eficacia y seguridad del miglustat en pacientes con EG tipo I proceden de tres estudios con fases de extensión. En concreto, dos estudios no comparativos y un estudio abierto aleatorizado que compara el miglustat solo frente a TSE solo o combinado con miglustat, todos ellos con riesgo elevado de sesgo.

Los resultados del estudio pivotal (n=22) muestran que el miglustat disminuye la organomegalia y aumenta la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas en la dosis de 100 mg tres veces al día (vía oral) después de doce meses de tratamiento. Comparativamente, se obtienen mejores resultados con la dosis aprobada de 100 mg tres veces al día que con dosis de 50 mg tres veces al día.

Los beneficios del miglustat como tratamiento de mantenimiento en pacientes con TSE previo (n=36) son muy limitados. De acuerdo con éstos, el miglustat contribuiría a disminuir la organomegalia pero no mostraría efectos sobre el recuento de plaquetas y la actividad de la quitotriosidasa. Los datos del mismo estudio sugerirían también que el tratamiento con miglustat en monoterapia sería menos eficaz que el tratamiento con TSE según los revisores de la Agencia Europea del Medicamento.

Se han observado eventos adversos de tipo neurológico, incluyendo neuropatía periférica,

alteraciones cognitivas y temblores en pacientes tratados con miglustat. Asimismo, es frecuente la aparición de diarrea y otros problemas gastrointestinales relacionados con la estructura molecular del miglustat. Estos son controlables con el control de la dieta. No se dispone de datos de coste-efectividad del miglustat en la población de estudio. El coste del tratamiento con miglustat es inferior al del TSE.

Conclusiones

El miglustat fue aprobado en condiciones excepcionales en pacientes que no pueden o no desean recibir TSE. Este hecho reconoce que los datos disponibles, si bien indicativas de actividad en el contexto analizado, son también muy limitados en el momento de la aprobación. Actualmente se están realizando estudios para completar los datos.

ENGLISH ABSTRACT

Title

Miglustat (Zavesca®) for patients with type 1 Gaucher's disease.

Background

Gaucher's disease (GD) is an inherited rare autosomal recessive lysosomal disease. It is caused by mutations of the acid beta-glucosidase gene that gives rise to the accumulation of glucocerebroside in the lysosomal compartment of macrophages that causes, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia and bone lesions. There are three types of GD, depending on the presence or absence and severity of neurological involvement. Type 1 is by far the most common category (90%) and there is usually no neurological involvement. In Catalonia there are 51 patients with GD.

Miglustat (Zavesca®) is a reversible inhibitor of glucosylceramide synthase, which reduces glucocerebroside synthesis. It is approved for use in patients with mild to moderate type 1 GD that do not wish or cannot receive enzyme replacement therapy (ERT) and in paediatric and adult patients with type C Niemann-Pick disease.

Objectives

To analyse the available scientific evidence available on the efficacy, safety and efficiency of miglustat in patients with a confirmed diagnosis of type 1 GD.

Methodology

A systematic review of the available scientific evidence as of September 2010 was conducted.

Results

The main data on the efficacy and safety of miglustat in patients with type 1 GD come from three studies with extension phases. To be precise, two non-comparative studies and one randomised open study that compares miglustat alone versus ERT alone or in combination with miglustat, the three with a high risk of bias.

The results yielded by the pivotal study (n=22) show that miglustat decreases visceral enlargement and increases haemoglobin concentration and platelet count at a dose of 100 mg three times a day (oral route) after twelve months of treatment. Comparatively, better results are achieved with the approved dose of 100 mg three times a day than with a dose of 50 mg three times a day.

The benefits of miglustat as maintenance treatment in patients previously receiving ERT (n=36) are limited. In accordance with these benefits, miglustat would contribute to decrease organomegaly but would not exert any effect on the platelet count or the activity of chitotriosidase. Data from the same study would also suggest that treatment with miglustat in monotherapy would be less effective than treatment with ERT, according to reviewers from the European Medicines Agency.

Adverse events of a neurological character have been observed, including peripheral neuropathy, cognitive alterations and tremors in patients treated with miglustat. In addition, the development of diarrhoea and other gastrointestinal alterations are common in relation to the molecular structure of miglustat. These alterations are controllable by diet.

No data are available on the cost-effectiveness of miglustat in the study population. The cost of treatment with miglustat is lower than that of ERT.

Conclusions

Miglustat was approved under exceptional conditions in patients who cannot or do not wish to receive ERT. This fact recognises that the data available at the time of approval. At present further studies are being conducted to complete the data.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia de Gaucher

La malaltia de Gaucher (MG) és la malaltia per dipòsit lisosòmic més freqüent. Està causada per mutacions del gen beta-glucosidasa àcida (GBA) i la conseqüent acumulació de glucocerebròsid (esfingolípids) als lisosomes dels macròfags. L'acumulació de glucocerebròsid pot produir-se en qualsevol teixit però afecta, principalment, la melsa, el fetge, la medul·la òssia i els ossos. En grau menor pot afectar també els pulmons, la pell, el teixit conjuntiu, els ronyons i el cor¹.

Presentació clínica

Per qüestions pràctiques l'MG es classifica, tradicionalment, en tres tipus en funció de la presència o no de neuropatia^a:

- MG tipus I

És la forma més freqüent (90%) de l'MG. Pot presentar-se a qualsevol edat però sovint es diagnostica en l'edat adulta². També s'anomena no neuronopàtica ja que habitualment no afecta el cervell ni la medul·la espinal^b. Pot ser asimptomàtica o cursar amb manifestacions de lleus a moderades en funció de l'activitat enzimàtica residual. Els principals signes i símptomes inclouen augment del volum de la melsa i el fetge (hepatosplenomegalia), disminució del recompte d'eritròcits (anèmia), hematomes per disminució del recompte de plaquetes (trombocitopènia), dolor ossi, fractures i artritis. La malaltia pulmonar no és freqüent però pot ser greu, especialment en pacients esplenectomitzats i afectació hepàtica⁴. La supervivència és similar a la de la població general però depenent de la gravetat de les complicacions pot veure's reduïda en nou anys^{1,5}. Les principals causes de mort són el càncer i les malalties cardiovasculars⁵. La manifestació precoç de la malaltia és un factor pronòstic d'agressivitat⁶ i els casos greus solen morir abans dels 30 anys.

- MG tipus II i III

Aquestes dues formes es coneixen com a formes neuronopàtiques i es caracteritzen per afectació del sistema nerviós central. A més dels signes i símptomes de l'MG tipus I, pot haver-hi alteració dels moviments oculars, convulsions o dany cerebral. El tipus II (o forma neuronopàtica aguda) generalment cursa amb manifestacions molt greus des de la infància que causen la mort abans dels 2 anys de vida. El tipus III (o forma neuronopàtica crònica) també afecta el sistema nerviós central però progressa més lentament. En aquest cas els afectats solen viure fins a l'adolescència.

S'han descrit també altres tipus d'MG:

^a Tot i la classificació a dia d'avui es considera que la malaltia és un continu de fenotipus.

^b Si bé típicament s'ha considerat que l'MG tipus I no cursa amb afectació neurològica cal remarcar que, més recentment, s'ha observat que els pacients poden presentar malaltia extrapiramidal similar a la síndrome de Parkinson de causa desconeguda cap als 50 anys³.

- MG perinatal

És la forma més greu de l'MG i pot manifestar-se fins i tot abans del naixement. Es caracteritza per hidrocefàlia, ictiosi o altres alteracions dermatològiques, hepatosplenomegàlia i problemes neurològics greus. La majoria dels afectats sobreviuen només uns dies després del naixement⁷.

- MG cardiovascular

Aquesta forma afecta principalment el cor i produeix un enduriment de les vàlvules cardíques. Les persones afectades també poden presentar alteracions oculars, malaltia òssia i esplenomegàlia⁷.

Epidemiologia

L'MG és una malaltia rara amb una incidència descrita de 1:57.000 i 1,1:100.000 naixements vius a Austràlia i Holanda, respectivament⁶. Pot afectar qualsevol persona amb independència de l'ètnia però és particularment prevalent entre els jueus Ashkenazi².

D'acord amb les dades del Registre nacional espanyol d'MG, el nombre de persones afectades d'MG a Espanya oscil·laria entre els 1:200.000 i els 1:400.000 habitants⁸.

Diagnòstic

S'ha de sospitar d'MG en presència de visceromegàlia, pancitopènia o macròfags d'aspecte anormal. El diagnòstic requereix la determinació de l'activitat de la 3-glucosidasa leucocitària o bé en fibroblasts.

Durant el diagnòstic es recomana fer anàlisis genètiques per confirmar i caracteritzar la mutació del gen GBA.

Durant la fase de diagnòstic és aconsellable també determinar la concentració de biomarcadors (activitat de quitotriosidasa i CCL-18)⁹. Si bé no és possible predir el fenotipus de la malaltia a partir de la determinació de l'activitat residual de l'enzim GBA ni dels nivells de marcadors secundaris com la quitotriosidasa o la fosfatasa àcida, aquests serveixen com a indicadors de la presència d'un procés biològic que està directament relacionat amb les manifestacions clíniques i l'evolució de la malaltia².

Tractament

Sense tractament, les variants més greus de l'MG tipus I poden ser debilitants i causar morbiditat important¹⁰. L'objectiu del tractament en aquest grup de pacients és augmentar la concentració plasmàtica d'hemoglobina i el recompte de plaquetes i reduir l'hepatomegàlia, l'esplenomegàlia i el dolor ossi.

Actualment hi ha diverses opcions de tractament per a pacients amb MG tipus I:

- Tractament de substitució enzimàtica (TSE) amb glucocerebrosidasa obtinguda per enginyeria genètica que afavoreix la degradació intracel·lular de glucocerebròsid. Actualment són dos els TSE disponibles a Europa per a pacients amb MG: la

imiglucerasa i la velaglucerasa (Taula 1)^c. La primera està disponible des de l'any 1997 i fins fa poc ha estat l'únic TSE disponible per a pacients amb MG. Actualment la seva disponibilitat és limitada^d, fet que ha afavorit l'ús de la velaglucerasa en programes d'accés precoç i l'acceleració de la seva aprovació el mes d'agost de 2010. D'altra banda, la taliglucerasa alfa està en fase avançada de desenvolupament clínic en pacients amb MG tipus I.

Taula 1. Tractament de substitució enzimàtica per a la malaltia de Gaucher

Principi actiu	Indicació	Autorització de comercialització
Imiglucerasa (Cerezyme®)	TSE a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat d' <u>MG tipus I i III</u> , manifestacions clíniques significatives (anèmia, trombocitopènia, malaltia òssia, hepato- o esplenomegàlia) i sense afectació de l'SNC	1997 (EMA)
Velaglucerasa (VPRIV®)	TSE a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat d' <u>MG tipus I</u>	2010 (EMA)

EMA: Agència Europea del Medicament; TSE: tractament de substitució enzimàtica

- Tractament de reducció de substrat (TRS) amb inhibidors de la glucosilceramida sintetasa que redueixen la síntesi de glucocerebròsid. Des de l'any 2002^e està disponible el primer TRS amb miglustat (Zavesca®) per a pacients adults amb MG tipus I lleu o moderada en els quals el TSE estigui contraindicat o no es consideri adequat. També en pacients amb MG tipus I està en fase avançada de desenvolupament clínic l'eliglustat.
- Tractament de suport / tractament simptomàtic amb analgèsics, transfusions de sang, cirurgia ortopèdica o l'esplenectomia, entre d'altres.
- Trasplantament de cèl·lules hemopoètiques. És l'única opció curativa disponible però s'ha associat a una taxa de mortalitat de menys del 5% fins a més del 10% depenent de la disponibilitat de donants histocompatibles i la font de les cèl·lules hemopoètiques¹². Per aquest motiu no es considera el tractament d'elecció.

Algorisme de tractament

Hi ha disponibles diverses publicacions tant d'àmbit internacional^{1,13,14} com nacional amb recomanacions de com tractar i fer el seguiment de la resposta al tractament en pacients amb MG. Aquestes se centren en el TSE i el TRS bé en pacients amb MG tipus I i/o MG tipus III.

La guia d'actuació en pacients amb MG tipus I de la Fundació Espanyola per a l'Estudi i el Tractament de la Malaltia de Gaucher (FEETEG) recomana iniciar el tractament amb TSE en pacients amb malaltia lleu o moderada en les situacions següents:

^c El primer TSE disponible al mercat va ser l'aglucerasa (Ceredase®, Genzyme), una forma de glucocerebrosidasa d'origen placentari. Fou aprovada sobre la base dels resultats d'un assaig clínic obert sense grup comparador que va incloure 12 pacients amb MG tipus I seguits durant nou mesos¹¹. Fou retirada del mercat i en aquests moments ja no hi està disponible.

^d El mes de juny de 2009 la contaminació del reactor de la planta principal de producció va obligar a aturar-ne la producció. Avui en dia s'ha reiniciat la producció d'imiglucerasa. S'espera que els primers lots estiguin disponibles a Europa després de Setmana Santa de 2011 (comunicació personal).

^e A l'Estat espanyol està disponible des de l'any 2004.

- Diagnosticats durant el període postnatal, infància i/o adolescència
- Antecedents familiars de germans amb malaltia greu
- Visceromegàlia simptomàtica
- Trombocitopènia i sagnat o plaquetes $<20.000/\text{mm}^3$
- Anèmia simptomàtica
- Malaltia pulmonar causada per infiltració per cèl·lules de Gaucher
- Malaltia òssia clínica o radiològica
- Dones embarassades
- Dèficit de factors de la coagulació

En pacients amb MG tipus I lleu o moderada que no desitgin o no puguin rebre TSE per raons mèdiques o personals es recomana el tractament amb TRS. També es recomana el tractament amb TSR en pacients amb malaltia lleu o moderada i resposta estable durant l'administració de TSE.

En pacients que presenten simptomatologia persistent malgrat rebre TSE, es recomana augmentar-ne les dosis. Si una vegada assolida la dosi màxima la simptomatologia persisteix, pot administrar-se una combinació de TSE i TRS⁹.

Miglustat

El miglustat (Zavesca®) és un inhibidor reversible de la glucosilceramida sintasa que redueix la síntesi de glucocerebròsid i, en conseqüència, la seva acumulació i la progressió de la malaltia.

Està indicat per a pacients adults amb MG tipus I lleu o moderada que no desitgin o no puguin rebre TSE (EMA 2002, condicions excepcionals). Està també aprovat en pacients pediàtrics i adults amb malaltia de Niemann-Pick tipus C (EMA 2008). Només la primera indicació és objecte de revisió en el present document^f.

És un fàrmac orfe i d'ús hospitalari que s'administra per via oral. La dosi inicial recomanada per a pacients amb MG tipus I és de 100 mg tres cops al dia. La dosi pot reduir-se temporalment a 100 mg un o dos cops al dia en cas de diarrea. Es troba disponible en càpsules de 100 mg dispensades en capsas de 84 càpsules (CNM 7563049). El cost d'adquisició d'una capsa (medicació suficient per a 28 dies a la dosi recomanada de 100 mg tres vegades al dia) és de 6.535,62 € PVL, IVA no inclòs.

En l'Annex 1 es pot consultar la darrera versió actualitzada de la fitxa tècnica (consultada el 15 febrer de 2011)¹⁵.

^f L'informe de l'AIAQS del miglustat en pacients amb NPC pot consultar-se a: www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/miglustat_niemann_pick_aatrm2009ca.pdf.

OBJECTIUS

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del miglustat en pacients amb MG tipus I.

METODOLOGIA

La descripció detallada dels mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se en l'Annex 2.

RESULTATS

Estudis inclosos

Les dades principals d'eficàcia i seguretat del miglustat en pacients amb MG tipus I provenen de tres estudis amb fases d'extensió. En concret, dos estudis no comparatius (OGT 918-001^{16,17} i OGT 918-003¹⁸) i un estudi obert aleatoritzat que compara el miglustat sol enfront de TSE sol o combinat amb miglustat (OGT 918-004¹⁹).

Taula 2. Característiques principals dels estudis d'eficàcia del miglustat en pacients amb MG tipus I

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció	Seguiment
OGT 918-001 ^{16,17}	Assaig clínic Fase I/II Obert No comparatiu Multicèntric Multinacional	Seguretat i eficàcia de manera exploratòria	≥18 anys Diagnòstic confirmat d'MG no neuropàtica Pacients que no poden o no desitgen rebre TSE	Miglustat 100 mg tres cops/dia (n=22)	12 mesos (+ 12/24 mesos d'extensió)
OGT 918-003 ¹⁸	Assaig clínic Fase I/II Obert No comparatiu Multicèntric (2)	Eficàcia i seguretat	≥18 anys Diagnòstic confirmat d'MG tipus I Pacients que no poden o no desitgen rebre TSE	Miglustat 50 mg tres cops/dia (n=18)	6 mesos (+ 6 mesos d'extensió)
OGT 918-004 ¹⁹	Assaig clínic Fase II Aleatoritzat Obert Comparatiu	Tolerància i perfil farmacocinètic del miglustat en pacients tractats prèviament amb TSE ^a	≥18 anys Diagnòstic confirmat d'MG tipus I estable Tractament previ amb imiglicerasa No tractament previ amb miglustat	<u>Grup I:</u> miglustat 100 mg 3 cops/dia (n=12) <u>Grup II:</u> imiglicerasa ^b (n=12) <u>Grup III:</u> miglustat + imiglicerasa (n=12)	6 mesos (+ 6 mesos d'extensió)

MG: malaltia de Gaucher; TSE: tractament de substitució enzimàtica

a Es comparen els resultats entre pacients tractats amb miglustat sol enfront de TSE sol o en combinació amb miglustat

b Es manté la mateixa posologia que abans de l'entrada a l'estudi

Síntesi de la literatura

A continuació es presenta un resum dels estudis avaluats. Es descriuen primer les característiques dels estudis i resultats d'eficàcia i més endavant els resultats de seguretat. En l'Annex 3 es presenten taules descriptives amb detalls quant al disseny i risc de biaix, participants, intervencions avaluades, variables de resultat i resultats principals.

Eficàcia

ESTUDIS OGT 918-001 I OGT 918-001X

L'OGT 918-001 és un estudi obert, multicèntric i no comparatiu de fase I/II amb risc de biaix elevat (nivell d'evidència 1-). L'objectiu principal va ser analitzar el perfil de seguretat del miglustat en pacients adults amb diagnòstic confirmat d'MG tipus I amb malaltia, com a mínim, moderada i susceptibles de rebre TSE però que no podien o no desitjaven rebre'n (n=22). L'estudi va analitzar també algunes variables d'eficàcia considerades clau i, tot i que d'acord amb els revisors de l'EMA les anàlisi es consideren exploratòries, consideren també que els resultats obtinguts són els principals resultats d'eficàcia del miglustat. Tots els

pacients inclosos van finalitzar els dotze mesos de seguiment (miglustat 100 mg v.o. tres cops al dia)⁹.

Es van incloure homes i dones a parts iguals i la mitjana d'edat va ser de 44,0 anys. Set pacients havien estat esplenectomitzats prèviament. Deu pacients tenien osteonecrosi inespecífica i vuit osteoporosi inespecífica. La majoria (75%) presentaven trombocitopènia (recompte mitjà de plaquetes = $88,1 \times 10^9/L$). El volum hepàtic era d'1,1 a 2,7 vegades la grandària normal i el volum de la melsa de 5,4 a 24,8 vegades el volum normal. No presentaven anèmia (concentració mitjana d'hemoglobina = 12,3 g/dl).

Cinc pacients van abandonar l'estudi dins els primers sis mesos de l'estudi i un després de sis mesos de tractament. La meitat dels abandonaments van ser motivats per l'aparició d'esdeveniments adversos greus o inacceptables.

L'estudi OGT 918-001X és un estudi d'extensió de dotze mesos (total seguiment vint-i-quatre mesos) que va incloure els 18 pacients que van finalitzar el tractament en l'estudi pivotal. La dosi de miglustat va oscil·lar entre 100 mg/dia i 200 mg tres cops al dia, essent la pauta més freqüent la de 100 mg tres cops al dia. Les variables d'estudi van ser les mateixes que en l'estudi pivotal. En 14 pacients es disposa de dades de fins a trenta-sis mesos.

Als dotze mesos de tractament, es va observar una reducció significativa del 12,1% i del 19% del volum hepàtic i esplènic, respectivament, i taxes de resposta (segons criteris definits per protocol) del 66,6% i el 88,8% en el mateix ordre. La concentració d'hemoglobina va augmentar 0,26 g/dl de mitjana ($p > 0,05$) i el recompte de plaquetes, $8,3 \times 10^9/L$ ($p = 0,014$). Les taxes de resposta van ser baixes.

En la Taula 3 es presenten els resultats d'eficàcia més rellevants als dotze mesos i de la fase d'extensió.

⁹ Es van permetre augments mensuals de 100 mg tres cops al dia fins un màxim de 300 mg tres cops al dia o fins assolir concentracions plasmàtiques de 2 mcg/ml o toxicitat (sense considerar la toxicitat gastrointestinal grau I) o la reducció de dosis.

Taula 3. Resultats principals de l'estudi OGT 918-001 i OGT 918-001X

Variable	OGT 918-001 Canvi als 12 mesos (p-valor ^a)	OGT 918-001X Canvi als 24 mesos (p-valor ^a)	OGT 918-001X Canvi als 36 mesos (p-valor ^a)
Volum hepàtic			
Reducció mitjana	12,1% (<0,001)	14,5% (<0,001)	17,5% (<0,001)
Taxa de resposta ^b	66,6% (n.a)	--	--
Volum esplènic			
Reducció mitjana	19% (<0,001)	26,4% (<0,001)	29,6% (<0,001)
Taxa de resposta ^b	88,8% (n.a)	--	--
Concentració d'hemoglobina			
Augment mitjà	0,26 g/dl (0,095)	13% (<0,05)	13% (<0,05)
Taxa de resposta ^c	22,8% (n.a)	--	--
Recompte de plaquetes			
Augment mitjà	8,3 x 10 ⁹ /L (0,014)	13,6 x 10 ⁹ /L (<0,001)	22,2 x 10 ⁹ /L (n.d)
Taxa de resposta ^d	23% (n.a)	--	--
Paràmetres bioquímics			
Quitotriosidasa, reducció mitjana	16,4% (<0,001)	21,9%	--
Hexosaminidasa, FA, ECA	Disminució (<0,05)	--	--

ECA: enzim convertidor d'angiotensina; FA: fosfatasa àcida; n.a: no aplica; n.d: no disponible

a De la comparació dels valors als mesos de seguiment respecte als valors basals

b La resposta es va classificar com a: bona (≥30%), moderada (≥10% i <30%) o sense resposta (<10%)

c La resposta es va classificar com a: bona (augment de ≥1,5 g/dl de la concentració d'hemoglobina), moderada (augment de >0,5 i < 1,5 g/dl de la concentració d'hemoglobina) o sense resposta (<0,5 g/dl de la concentració d'hemoglobina)

d La resposta hematològica es va classificar com a: bona (augment de ≥30 x 10⁹/L del recompte de plaquetes), moderada (>15-30 x 10⁹/L del recompte de plaquetes) o sense resposta (<15-30 x 10⁹/L del recompte de plaquetes)

ESTUDI OGT 918-003

Havent-se observat millors resultats del miglustat en la reducció de l'organomegàlia comparat amb la resposta hematològica i partint de la hipòtesi que el miglustat podia suprimir la funció medul·lar, es va dissenyar un nou estudi per estudiar l'eficàcia i la seguretat del miglustat a dosis inferiors.

L'OGT 918-003 és un estudi no comparatiu de sis mesos de durada amb risc elevat de biaix (nivell d'evidència 1-). Els criteris d'inclusió i exclusió i les variables d'estudi van ser els mateixos que en l'estudi pivotal. Es va mesurar també la qualitat de vida. Es van incloure 18 pacients (72% dones) que van rebre dosis inicials de 50 mg tres cops al dia. La mitjana d'edat va ser de 42,4 anys. Dos pacients havien rebut tractament amb TSE i set havien estat esplenectomitzats abans de l'entrada a l'estudi. El 89% presentaven simptomatologia, principalment fatiga i dolor ossi i rigidesa de les articulacions. Tots els pacients van finalitzar el tractament excepte un que va abandonar l'estudi per diarrea i flatulències. Setze d'aquests van entrar en un estudi d'extensió de sis mesos de durada on la dosi de miglustat es va augmentar fins a un màxim de 100 mg tres cops al dia en la majoria de casos.

En l'estudi es va observar una menor disminució de l'organomegàlia als sis mesos comparat amb l'estudi pivotal. El volum del fetge i la melsa va disminuir un 5,9% (p=0,007) i 4,5% (p=0,025) de mitjana, respectivament. Comparat amb els valors basals, es va observar una disminució de la concentració d'hemoglobina i un augment del recompte de plaquetes (-1,2 g/dl i +3,9 x 10⁹/L, respectivament, p>0,05). L'activitat quitotriosidasa va disminuir. Els

pacients van declarar una millora de la funció física i social, de la vitalitat i en general una millor percepció de l'estat de salut.

Als dotze mesos tant el volum hepàtic com l'esplènic van seguir disminuint. La reducció mitjana va ser de 6,2% ($p=0,037$) per al fetge i de 10,1% ($p=0,025$) per a la melsa. Tant la concentració d'hemoglobina com els recomptes de plaquetes van augmentar (1,2 g/dl i $14,7 \times 10^9/L$, respectivament). L'augment no va ser estadísticament significatiu en cap cas. L'augment del recompte de plaquetes no es va considerar clínicament rellevant.

ESTUDI OGT 918-004

L'OGT 918-004 és un estudi aleatoritzat i obert que va incloure 36 pacients amb MG no neuropàtica (un únic centre) que havien rebut imiglucerasa com a mínim durant dos anys i a dosis estables en els últims sis mesos. L'objectiu principal va ser estudiar l'eficàcia del miglustat com a tractament de manteniment. Els pacients van ser aleatoritzats a suspendre el tractament amb imiglucerasa i rebre miglustat 100 mg tres cops al dia ($n=12$), a continuar en tractament amb imiglucerasa ($n=12$) o a rebre tractament combinat amb miglustat i imiglucerasa ($n=12$) durant sis mesos. Els criteris d'inclusió i exclusió van ser els mateixos de l'estudi pivotal excepte en el fet que en aquest els pacients havien d'haver rebut tractament previ per a l'MG. No es va fer cap càlcul formal d'estimació de la mostra a incloure. Tots els pacients van rebre com a mínim una dosi i van ser inclosos en les anàlisis de seguretat però només trenta-tres van ser inclosos en les anàlisis d'eficàcia. Es considera que el grau de biaix és elevat (nivell d'evidència 1-).

La mitjana d'edat va ser de 37,2 anys i el temps mitjà del tractament amb imiglucerasa de 5,8 anys. Els valors basals (organomegàlia, paràmetres hematològics i marcadors bioquímics) eren consistents amb malaltia estable.

Trenta-tres pacients van finalitzar l'estudi i vint-i-nou d'ells van entrar en un estudi d'extensió de sis mesos de durada. Tots els pacients que van entrar en la fase d'extensió van rebre miglustat sol.

Només es van observar lleugers canvis en l'organomegàlia i paràmetres hematològics als sis mesos. Es va observar una lleugera disminució del recompte de plaquetes en pacients assignats a miglustat en monoteràpia (Taula 4).

En general, la diferència entre els resultats als sis i dotze mesos va ser marginal. El canvi mitjà de l'organomegàlia va ser petit i estadísticament no significatiu. No es va observar un deteriorament de la concentració d'hemoglobina en canviar a miglustat sol però sí una reducció del recompte de plaquetes en tots tres grups. Aquesta disminució va ser més pronunciada en els pacients assignats a miglustat en la fase aleatoritzada. En els pacients assignats a imiglucerasa sola o combinada amb miglustat, el canvi a miglustat es va traduir en una disminució estadísticament significativa del recompte de plaquetes ($p=0,014$ i $p=0,024$, respectivament). L'activitat de quitotriosidasa va augmentar en tots tres grups de tractament en passar a tractament amb miglustat sol.

Taula 4. Resultats d'eficàcia en l'estudi OGT 918-004 (sis mesos)

Variable	Miglustat	Imiglucerasa	Miglustat + imiglucerasa	p-valor
Volum hepàtic	-2,9%	+3,6%	-4,9%	0,047 (imiglucerasa vs combinació)
Volum esplènic	-4,8%	-2,1%	-8,5%	n.s.
Concentració Hg	-0,31 g/dl	-0,15 g/dl	-0,10 g/dl	n.s.
Recòmpte de plaquetes	-21,6 x 10 ⁹ /L	+15,3 x 10 ⁹ /L	+2,7 x 10 ⁹ /L	0,028 (miglustat vs. imiglucerasa)
Activitat quitotriosidasa	+33,0%	-0,3%	-3,9%	0,004 (miglustat vs. imiglucerasa) 0,001 (miglustat vs. combinació)

Hg: hemoglobina; n.s.: no significatiu
+ indica augment; - indica disminució

Seguretat

Les dades principals de seguretat del miglustat provenen dels 80 pacients inclosos en els tres assaigs clínics en tractament entre dotze i vint-i-quatre mesos.

No es va descriure cap mort en els tres estudis ni en les corresponents fases d'extensió. Un total de 13 pacients van abandonar el tractament. En 9 casos l'abandonament es va relacionar amb l'administració de miglustat. Les causes van incloure: neuropatia perifèrica moderada/greu (2 pacients), diarrea (3 pacients), problemes gastrointestinals (2 pacients), tremolor i problemes gastrointestinals (1 pacient) i tremolors (1 pacient, a més, amb desig de gestar). Els abandonaments no relacionats amb el miglustat van incloure trombosi parcial de la vena porta que es va complicar amb un carcinoma hepatocel·lular no diagnosticat prèviament, preocupació per hipertensió pulmonar preexistent, pèrdua progressiva de pes i progressió de la malaltia no acceptable causada per sèpsia intraabdominal i limfoma de cèl·lules B no diagnosticat i infecció per virus d'Epstein-Barr.

Gairebé tots els pacients van experimentar com a mínim un esdeveniment advers relacionat amb el tractament, la majoria dels quals van ser d'intensitat lleu o moderada. El 86% dels pacients van experimentar com a mínim un episodi de diarrea. Altres esdeveniments adversos freqüents van ser: pèrdua de pes (64%), flatulències (43%) i dolor abdominal (40%). La incidència de diarrea va disminuir amb el temps. Les flatulència i el dolor abdominal també van disminuir però en menor grau. Es va descriure tremolor, cefalea, nàusees i mareig en el 10-20% dels pacients.

Es van registrar vuit esdeveniments adversos greus. Dos es van relacionar amb el tractament (neuropatia perifèrica).

Eficiència

No s'han localitzat dades de cost-efectivitat del miglustat en pacients amb MG tipus I.

Cost del tractament amb miglustat a Catalunya

El cost anual per pacient del tractament amb miglustat assumint dosis plenes de 300 mg/dia és de 78.420 euros (PVL IVA no inclòs).

Segons el registre nacional d'afectats per la MG⁸ des de 1993 s'han registrat un total de 343 pacients amb MG a Espanya. A Catalunya hi ha 51 pacients amb aquesta malaltia. Tenint en compte que un 90% de pacients amb MG són de tipus I es pot esperar que a Catalunya rebran tractament farmacològic específic.

En la Taula 5 es presenten diferents escenaris del cost del tractament a Catalunya en funció del nombre de pacients tractats. Aquests escenaris no contempnen l'administració combinada amb TSE, recomanada actualment en algunes guies de tractament.

Taula 5. Estimació del cost del tractament amb miglustat a Catalunya

Nombre de pacients	Cost mensual	Cost anual
12 (25%)	78.420 €	941.040 €
25 (50%)	163.375 €	1.960.500 €
37 (75%)	241.795 €	2.901.540 €
50 (100%)	326.750 €	3.921.000 €

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

El miglustat fou aprovat per l'EMA per a pacients adults amb MG tipus I no neuronopàtica. La mostra de pacients inclosa presentava formes lleus o moderades de la malaltia. El miglustat va ser aprovat per a pacients que no puguin o no desitgin rebre TSE. Es tracta, en principi, d'una alternativa de segona línia.

No es disposa de dades d'eficàcia en pacients pediàtrics, adolescents i dones embarassades.

No es disposa de dades en pacients amb formes greus de la malaltia definida per concentració d'hemoglobina <9 g/dl o recompte de plaquetes $<50 \times 10^9/L$ ni tampoc amb malaltia òssia.

No es disposa de dades d'eficàcia en pacients amb insuficiència hepàtica i/o renal. El miglustat s'excreta inalterat per via renal.

Comparador

El primer tractament específic aprovat per a pacients amb MG tipus I va ser el TSE (alglucerasa i imiglucerasa, dues formes de GBA). Aquest ha estat el tractament estàndard des de la seva aparició. Prèviament el tractament era pal·liatiu i simptomàtic. El trasplantament de moll de l'os, tot i ser un tractament potencialment curatiu, no ha demostrat eficàcia en pacients amb MG¹². Es tracta, a més, d'un tractament amb limitacions importants. El miglustat ha estat estudiat en dos estudis no comparatius i un comparatiu enfront de TSE sol o en combinació amb miglustat.

L'estudi comparatiu tenia per objectiu estudiar el paper del miglustat com a tractament de manteniment i no com a alternativa al TSE.

Les dades comparatives del miglustat enfront de TSE són molt limitades (vegeu més endavant).

Eficàcia

Les dades d'eficàcia del miglustat provenen d'estudis amb un risc elevat de biaix. Es tracta d'estudis de fase I/II no comparatius amb mostres reduïdes, l'objectiu principal dels quals és conèixer-ne el perfil farmacocinètic i de seguretat. L'eficàcia es va estudiar de manera exploratòria. Les variables analitzades van incloure les considerades clau com la reducció de l'organomegàlia i la millora de paràmetres hematològics. No es van analitzar els efectes del miglustat sobre la millora de les manifestacions òssies. Aquestes han estat analitzades posteriorment (vegeu més endavant). La millora de les manifestacions òssies juntament amb la millora de l'organomegàlia i els paràmetres hematològics són els objectius principals del tractament en pacients amb MG.

Els resultats disponibles de l'estudi principal (OGT 918-0001) indiquen que, comparat amb els valors basals, el miglustat disminueix l'organomegàlia i, en menor grau, augmenta la concentració d'hemoglobina i el recompte de plaquetes a la dosi de 100 mg tres cops al dia després de dotze mesos de tractament. L'augment és més pronunciat en el recompte de plaquetes. Cal tenir present, però, que la majoria de pacients no tenien anèmia a l'entrada a l'estudi segons es dedueix del valor mitjà d'hemoglobina al començament de l'estudi. Segons sembla, en pacients anèmics l'augment mitjà de la concentració de l'hemoglobina va ser superior a l'observat en el conjunt de la mostra. La taxa de resposta hematològica va ser baixa però va millorar durant la fase d'extensió als vint-i-quatre i trenta-sis mesos.

Els beneficis del miglustat com a tractament de manteniment han estat encara menys estudiats. Els resultats de l'estudi OGT 918-004 van mostrar una lleugera disminució de l'organomegàlia però també del recompte de plaquetes i un augment de l'activitat de la quitotriosidasa en passar del tractament amb TSE a miglustat sol. Aquest fet suggeriria que el tractament amb miglustat en monoteràpia seria menys eficaç que el tractament amb TSE. Tanmateix, l'estudi té limitacions metodològiques importants i per tant els resultats han de ser analitzats amb precaució.

El miglustat es va aprovar en condicions excepcionals. Aquest fet reconeix que les dades en el moment de l'aprovació són limitades. En situacions com aquestes l'EMA defineix condicions per obtenir-ne l'aprovació definitiva. En el cas del miglustat, l'EMA va sol·licitar al laboratori, entre d'altre coses, la realització d'un estudi per avaluar el paper del miglustat com a tractament de manteniment. A dia d'avui no hi ha dades publicades.

Addicionalment als resultats de l'assaig clínic es disposa dels resultats de l'estudi ZAGAL, un estudi prospectiu que, a l'abril de 2008, havia inclòs 28 pacients espanyols amb tractament de manteniment amb miglustat^{20,21}. Les últimes dades publicades descriuen els resultats als sis, dotze, vint-i-quatre, trenta-sis i quaranta-vuit mesos de seguiment (28, 28, 22, 18 i 9 pacients, respectivament). En l'entrada a l'estudi els pacients havien rebut tractament amb imiglucerasa una mitjana de 5,2 anys i tenien malaltia estable. Les dades suggereixen que els biomarcadors de gravetat van millorar fins als quaranta-vuit mesos mentre que la resta de variables analitzades (organomegàlia, concentració d'hemoglobina i recompte de plaquetes) es van mantenir estables.

Estudis in vitro han suggerit que els inhibidors de la síntesi de glucosfingolípid poden influir l'osteoclastogènesi. D'altra banda, les propietats fisicoquímiques del miglustat sembla que li conferirien capacitat per distribuir-se en la majoria de teixits de l'organisme, incloent-hi el teixit ossi. Tanmateix, cap dels estudis presentats a registre no va analitzar els beneficis del miglustat sobre la malaltia òssia i les crisis òssies. Pastores et al.²² han analitzat, a posteriori, les dades de 72 pacients dels tres estudis presentats a registre (57% havien rebut TSE). Segons indiquen es va observar una reducció de la incidència de dolor ossi (63% a 17% als dos anys de tractament) i una millora en les determinacions de densitat mineral òssia de la columna vertebral i el coll del fèmur. Les millores van ser més importants en pacients amb esplenectomia prèvia (28% dels pacients inclosos en les anàlisis) i/o amb osteoporosi en què el risc de malaltia òssia és més alt. D'acord amb els resultats no es va registrar cap episodi de crisis òssia, necrosi avascular o fractures òssies durant els dos anys

de seguiment. No es va descriure dolor ossi ni cap crisi òssia als quaranta-vuit mesos en l'estudi ZAGAL²¹.

Les dades de qualitat de vida relacionada amb la salut en pacients tractats amb miglustat són molt limitades i provenen de l'estudi amb dosis reduïdes. Estudis en pacients amb MG han mostrat que les dimensions físiques i de benestar general puntuen inferiorment a les de la població general, fet que es relaciona amb la morbiditat causada per l'afecció hepàtica, esplènica, hematològica i esquelètica²³. A més de les limitacions causades per l'osteonecrosi i el dolor ossi crònic que experimenten molts pacients, és habitual també que els pacients experimentin fatiga i una disminució del to vital. La freqüència i la gravetat de la fatiga sembla que és més gran de l'esperat a partir de l'anèmia i s'ha correlacionat amb un augment del metabolisme basal²⁴. En l'estudi ZAGAL, es van observar millores en tots els ítems del qüestionari genèric de qualitat de vida SF-36 als vint-i-quatre mesos²¹.

El miglustat no ha estat aprovat per a pacients amb MG tipus III però com a mínim un assaig clínic de fase II n'ha estudiat l'eficàcia i seguretat en combinació amb TSE²⁵. Els resultats indiquen que el miglustat no té efectes sobre les manifestacions neurològiques de l'MG tipus III però suggeririen que millora la funció pulmonar i redueix l'activitat quitotriosidasa.

Seguretat

Una qüestió rellevant en termes de seguretat observada amb el miglustat són els esdeveniments adversos de tipus neurològic, incloent-hi neuropatia perifèrica, alteracions cognitives i tremolors. Aquest fet és especialment rellevant si es té en compte la mostra reduïda de pacients inclosos en els estudis. Com a mínim 35 pacients van descriure tremolor, rampes a les cames o símptomes de neuropatia perifèrica. Aquests darrers es van relacionar en alguns casos amb dèficit de vitamina B12. Vuit pacients van experimentar parestèsia i 23 tremolors durant o després de finalitzar els estudis. Aquests símptomes no es consideren característics de l'MG. Tanmateix, posteriorment s'ha vist que alguns pacients amb MG tipus I presentaven també problemes neurològics.

Sembla que hi ha associació clara entre l'administració de miglustat i els tremolors tot i que se'n desconeix el mecanisme. Els tremolors van ser lleus o moderats en la majoria de casos i van respondre a la reducció o suspensió de les dosis.

D'acord amb el laboratori, la neuropatia perifèrica podria estar relacionada amb la presència de comorbiditats, incloent-hi gammapatia monoclonal, dèficit de vitamina B12, diabetis mellitus i alteracions congènites. Els revisors de l'EMA consideren que, tot i les anàlisis realitzades per relacionar la neuropatia perifèrica amb la gammapatia monoclonal i el dèficit de vitamina B12, no es pot excloure el miglustat com a possible causa dels casos apareguts durant el tractament. Addicionalment, 2 pacients van experimentar dèficits cognitius mentre rebien tractament. En un cas es va relacionar amb el dèficit de vitamina B12. No es va poder excloure la possible neurotoxicitat i per aquest motiu es recomana fer avaluacions periòdiques de la funció cognitiva en pacients que reben miglustat. Aquest també és el motiu pel qual l'EMA va sol·licitar un estudi de la història natural de la malaltia els primers resultats del qual (n=103) han estat recentment publicats²⁶. D'acord amb els autors, i després de comparar la prevalença i la incidència de polineuropatia en pacients amb MG tipus I amb

una cohort d'individus sans i de dades prèvies publicades, semblaria que aquestes són superiors a les de la població general.

Eficiència

No s'han localitzat dades de cost-efectivitat del miglustat en pacients amb MG tipus I.

Dades de cost-efectivitat del TSE (imiglucerasa) indiquen que el cost del tractament és aproximadament de 390.000 lliures per any de vida ajustat per qualitat²⁷.

Si bé és cert que el cost del tractament amb miglustat és inferior al del tractament amb TSE, les dades també suggereixen que és menys efectiu i, tot i que no requereix l'administració intravenosa –i per tant l'ús periòdic de serveis sanitaris– però a l'hora pot tenir més problemes d'adherència/compliment, s'estima que el cost-efectivitat del miglustat sigui d'un ordre similar.

CONCLUSIONS

- L'MG tipus I és una malaltia rara, multisistèmica i debilitant. El tractament ha estat pal·liatiu i simptomatològic fins a l'aparició del TSE primer i del miglustat després. S'estima que a Catalunya hi ha aproximadament 50 pacients amb MG.
- El miglustat actua reduint la síntesi de glucocerebròsids, fet que alenteix la progressió de la malaltia.
- El miglustat va ser aprovat en condicions excepcionals sobre la base d'estudis amb importants limitacions metodològiques i risc alt de biaix.
- Els resultats de l'estudi principal mostren que els efectes del miglustat són modestos però sostinguts.
- Les dades disponibles dels beneficis del miglustat en estudis clínics com a tractament de manteniment són molt limitades i suggereixen que el miglustat és menys efectiu que el TSE en el control de la malaltia.
- No hi ha estudis prospectius que hagin analitzat l'efecte del miglustat en la malaltia òssia i les crisis òssies.
- Els esdeveniments adversos més freqüents amb miglustat són la diarrea i altres alteracions del sistema gastrointestinal. La incidència de diarrea disminueix amb el temps i pot controlar-se amb modificacions de la dieta i la disminució de la dosi diària de miglustat.
- Els esdeveniments adversos neurològics durant el tractament són freqüents. Les mostres reduïdes de pacients dels assaigs clínics no permet establir la causalitat i la plausibilitat biològica dels esdeveniments adversos de tipus neurològic, però l'alta freqüència d'aquests semblaria indicar que el miglustat produiria algun tipus de neurotoxicitat.
- No hi ha dades d'eficiència del miglustat en pacients amb MG tipus I.

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica ZAVESCA®
(versión publicada 16/06/2009 y revisada 22/06/2010¹⁵)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zavesca 100 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de miglustat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas son de color blanco, llevan impreso "OGT 918" en negro en la tapa y "100" en negro en el cuerpo de la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zavesca está indicado en el tratamiento oral de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada. Zavesca se utilizará únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Zavesca está indicado para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher o de la enfermedad de Niemann-Pick C, respectivamente.

Zavesca puede tomarse con o sin comida.

Posología en enfermedad de Gaucher Tipo 1

Para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1, se recomienda una dosis inicial de 100 mg administrada tres veces al día.

Temporalmente, puede resultar necesario reducir la dosis a 100 mg una o dos veces al día en caso de producirse diarrea.

No se cuenta con experiencia del uso de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zavesca en niños o adolescentes con enfermedad de Gaucher tipo 1. No se dispone de experiencia en el uso de Zavesca en pacientes mayores de 70 años de edad.

Posología en enfermedad de Niemann-Pick C

La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con enfermedad de Niemann-Pick C es de 200 mg tres veces al día.

La dosis en pacientes menores de 12 años de edad debería ajustarse en base al área de superficie corporal, como se ilustra a continuación:

Área de superficie corporal (m ²)	Dosis recomendada
> 1.25	200 mg tres veces al día
> 0.88 - 1.25	200 mg dos veces al día
> 0.73 - 0.88	100 mg tres veces al día
> 0.47 - 0.73	100 mg dos veces al día
≤ 0.47	100 mg una vez al día

La reducción temporal de la dosis puede ser necesaria en algunos pacientes debido a la diarrea.

El beneficio para el paciente del tratamiento con Zavesca debe ser evaluado regularmente (ver sección 4.4).

Hay experiencia limitada con el uso de Zavesca en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C menores de cuatro años.

Insuficiencia Renal

Los datos farmacocinéticos indican un aumento de la exposición sistémica al miglustat en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 50-70 ml/min/1,73 m², debe iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de 100 mg dos veces al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, y a una dosis de 200 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 ml/min/1,73 m², deberá iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y una dosis de 100 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en

pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia Hepática

No se ha evaluado Zavesca en pacientes con insuficiencia hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aunque no se ha contrastado el tratamiento con Zavesca directamente con la Terapia Enzimática de Sustitución (TES) en pacientes previamente no tratados con enfermedad de Gaucher tipo 1, no existen indicios de que Zavesca tenga una eficacia y seguridad superior con respecto a TES. La TES es el tratamiento estándar para pacientes que precisan terapia para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (ver sección 5.1). No se han evaluado específicamente ni la eficacia ni la seguridad de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher grave.

Aproximadamente el 38% de los pacientes en ensayos clínicos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y el 58% de los pacientes en un ensayo clínico en enfermedad de Niemann-Pick C padecen temblor. En la enfermedad de Gaucher tipo 1, este temblor se ha descrito como un temblor fisiológico exagerado de las manos. Normalmente los temblores se presentan durante el primer mes, resolviéndose, en muchos casos durante el tratamiento, al cabo de entre uno y tres meses. La disminución de la dosis puede mejorar el temblor, por lo general en unos días, si bien a veces puede resultar necesario interrumpir el tratamiento.

Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B12 debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zavesca en presencia y ausencia de patologías concomitantes, como pueden ser el déficit en vitamina B12 y la gammopatía monoclonal. La neuropatía periférica parece ser más común en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I en comparación con la población general. Todos los pacientes deberán someterse a una evaluación neurológica basal y periódica. Los pacientes que desarrollen síntomas de entumecimiento y hormigueo deberán someterse nuevamente a una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios del tratamiento.

Se han comunicado trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea, en más del 80% de los pacientes, bien al inicio del tratamiento o de forma intermitente durante el mismo (ver sección 4.8). Probablemente el mecanismo sea la inhibición de las disacaridasas en el tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos son leves y cabe esperar que se resuelvan espontáneamente durante el tratamiento. En la práctica clínica se ha observado que la diarrea responde a modificaciones de la dieta (reducción de la ingesta de lactosa y de otros hidratos de carbono), a la administración de Zavesca entre comidas y/o al tratamiento con productos medicinales antidiarreicos como la loperamida. En algunos pacientes puede ser necesaria la reducción temporal de la dosis. De acuerdo con la práctica clínica, se deben descartar otras etiologías en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica u otros trastornos gastrointestinales persistentes que no respondan a estas medidas. No se ha evaluado el uso de Zavesca en pacientes con antecedentes de patología gastrointestinal significativa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes varones deberán mantener una anticoncepción eficaz mientras dure el tratamiento con Zavesca.

Los estudios realizados en ratas han demostrado que miglustat tiene un efecto adverso sobre la espermatogénesis y parámetros espermáticos y que disminuye la fertilidad (ver secciones 4.6 y 5.3). Hasta que no se disponga de más información, los pacientes varones deberán suspender el tratamiento con Zavesca antes de realizar intentos de concepción y mantener métodos anticonceptivos fiables durante los tres meses siguientes a la suspensión.

Teniendo en cuenta la experiencia limitada existente, Zavesca deberá emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento de miglustat, y existe un importante aumento en la exposición al miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). Actualmente no se cuenta con experiencia clínica suficiente en estos pacientes para efectuar recomendaciones de posología. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²).

Enfermedad de Niemann-Pick C

El beneficio del tratamiento con Zavesca para las manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C debe evaluarse regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de al menos un año de tratamiento con Zavesca.

Se ha informado de una reducción del crecimiento en algunos pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C en la fase temprana de tratamiento con miglustat, donde el reducido incremento de peso inicial puede acompañarse de un reducido aumento de la estatura. El crecimiento debería monitorizarse en pacientes pediátricos y adolescentes durante el tratamiento con Zavesca; el balance beneficio/riesgo debería ser reevaluado individualmente para la continuación de la terapia.

En algunos pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C tratados con Zavesca se observaron reducciones leves del recuento de plaquetas sin asociarse a hemorragias. En los pacientes incluidos en el ensayo clínico, un 40%-50% de los pacientes tenían recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior de normalidad basal. En estos pacientes se recomienda monitorizar el recuento de plaquetas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen datos limitados que sugieren que la administración simultánea de Zavesca y Cerezyme en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 puede dar lugar a una disminución de la exposición al miglustat (en un pequeño estudio en grupos paralelos se observó una reducción de aproximadamente el 22% en C_{max} y una disminución del 14% en el AUC de miglustat). Asimismo, en este estudio se constató un efecto nulo o limitado de Zavesca en la farmacocinética de Cerezyme.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida la distocia (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no debe emplearse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deberán emplear métodos anticonceptivos.

No se sabe si el miglustat se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de Zavesca durante la lactancia.

Los pacientes varones deberán emplear métodos anticonceptivos fiables mientras estén tomando Zavesca y durante los tres meses siguientes a la finalización del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Zavesca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han notificado mareos como reacción adversa frecuente, por lo que los pacientes que experimenten mareos no deberán conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En nueve ensayos clínicos en diferentes indicaciones 206 pacientes fueron tratados con Zavesca a dosis de 50-200 mg tres veces al día durante una duración media de 2.2 años. De estos, 90 pacientes tenían enfermedad de Gaucher tipo I, y 40 tenían enfermedad de Niemann-Pick C. Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve a moderada y ocurrieron con una frecuencia similar en las diferentes indicaciones y dosis probadas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron gastrointestinales, con diarrea y otras molestias abdominales, así como pérdida de peso.

A continuación se incluyen las reacciones adversas a medicamentos que se produjeron durante el tratamiento y que se consideraron relacionadas con el mismo por el investigador. Estas reacciones adversas ocurrieron en >1% de los pacientes y se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia (muy frecuentes \geq 1/10, frecuentes \geq 1/100, < 1/10). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Pérdida de peso

Frecuentes: Anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, disminución de la libido

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Temblores,

Frecuentes: Neuropatía periférica, cefalea, parestesia, mareo, ataxia, hipoestesia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, flatulencia, dolor abdominal,

Frecuentes: Náuseas, vómitos, distensión/molestia abdominal, estreñimiento, dispepsia

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Espasmos musculares

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, astenia

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Estudios de conducción nerviosa anormales,

Se ha observado una pérdida de peso en aproximadamente el 60% de los pacientes. El nivel más bajo se registró a los 12 meses con un promedio de pérdida del 6-7% del peso corporal seguida de una tendencia a recuperar el peso basal.

Se ha estudiado Zavesca en indicaciones donde ciertos eventos notificados como reacciones adversas medicamentosas, tales como síntomas/signos neurológicos y trombocitopenia, podrían ser también debidos a la condición subyacente.

Se han notificado casos aislados de disfunción cognitiva durante los ensayos clínicos con Zavesca en la enfermedad de Gaucher tipo I. No se ha establecido una relación causal con Zavesca.

Sobredosis

No se han notificado síntomas agudos de sobredosis. En ensayos clínicos en pacientes VIH positivos Zavesca se ha administrado a dosis de hasta 3000 mg/día durante periodos de hasta seis meses. Entre los efectos adversos observados se encuentran granulocitopenia, mareos y parestesia. También se ha observado leucopenia y neutropenia en un grupo similar de pacientes que recibían dosis iguales o superiores a 800 mg/día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y el metabolismo, Código ATC: A16AX06

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias Excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Enfermedad de Gaucher tipo 1

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo debido a un fallo en la degradación de la glucosilceramida, lo que provoca su acumulación en los lisosomas y produce una patología generalizada.

Miglustat inhibe la glucosilceramida sintasa, la enzima responsable de la primera fase de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos. La glucosilceramida sintetasa in vitro es inhibida por miglustat con una IC50 de 20-37 µM. Además, se ha demostrado experimentalmente in-vitro la acción inhibitoria de una glucosilceramida no lisosomal. La acción inhibitoria de la glucosilceramida sintetasa constituye la base para la terapia de reducción de sustrato en la enfermedad de Gaucher.

El ensayo fundamental de Zavesca se realizó en pacientes que no podían o no querían recibir TES. Los motivos para no recibir la TES incluían el inconveniente que suponen las infusiones intravenosas así como las dificultades de conseguir adecuado acceso venoso. En este ensayo clínico no comparativo, de 12 meses de duración, se incluyeron veintiocho pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada, de los cuales 22 completaron el estudio. A los 12 meses se observó una media de reducción del 12,1% en la hepatomegalia y del 19,0% en la esplenomegalia. Se observó una media de incremento en la concentración de hemoglobina de 0,26 g/dl, y de 8,29 x 10⁹/l en el recuento de plaquetas. Dieciocho pacientes optaron por continuar su tratamiento con Zavesca en el contexto de un protocolo de tratamiento a largo plazo.

El beneficio clínico se ha evaluado a los 24 y a los 36 meses en 13 pacientes. Tras tratamiento continuado con Zavesca durante 3 años, la reducción media de la hepato- y esplenomegalia fue del 17,5% y 29,6%, respectivamente. Se observó una media de aumento de 22,2 x 10⁹/l en el recuento de plaquetas y de 0,95 g/dl en la concentración de hemoglobina.

En otro estudio abierto controlado, 36 pacientes que habían seguido terapia enzimática de sustitución (TES) durante al menos 2 años fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: seguir con el tratamiento con Cerezyme; añadir Zavesca; o suspender el tratamiento con Cerezyme y sustituirlo por Zavesca. Este estudio aleatorizado y comparado tuvo una duración de 6 meses seguido de una extensión a 18 meses en que todos los pacientes recibieron monoterapia con Zavesca. En los 6 primeros meses, en pacientes que cambiaron a Zavesca se observó que el volumen de hígado y bazo y los niveles de hemoglobina se mantuvieron invariables. En algunos pacientes se observó un descenso en el recuento de plaquetas así como aumento en la actividad de quitotriosidasa, lo que indica que la monoterapia con Zavesca puede no mantener el mismo control de la actividad de la enfermedad en todos los pacientes. 29 pacientes continuaron en el periodo de extensión. Cuando se compararon con los registros a 6 meses, el control de la enfermedad se mantuvo sin cambios después de 18 y 24 meses de monoterapia con Zavesca (20 y 6 pacientes, respectivamente). Ningún paciente mostró rápido deterioro de la enfermedad de Gaucher tipo I tras el cambio a monoterapia con Zavesca.

En los dos estudios citados anteriormente, se utilizó una dosis total diaria de 300 mg de Zavesca repartida en tres dosis iguales. Se realizó un estudio adicional con monoterapia en 18 pacientes utilizando una dosis diaria total de 150 mg con resultados que indican una menor eficacia frente a la dosis diaria total de 300 mg.

Las manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipo I fueron evaluadas en 3 ensayos clínicos abiertos en pacientes tratados con miglustat 100 mg t.i.d. durante periodos de hasta 2 años (n = 72). En un análisis combinado de datos no controlados, el índice Z de puntuación de densidad mineral ósea en la columna lumbar y en el cuello femoral aumentó en más de 0.1 unidades respecto al basal en 27 (57%) y 28 (65%) de los pacientes con mediciones de densidad del hueso longitudinal. No hubo eventos de crisis óseas, necrosis avascular o fractura durante el periodo de tratamiento.

Enfermedad de Niemann-Pick C

La enfermedad de Niemann-Pick C es un trastorno neurodegenerativo muy raro, invariablemente progresivo y finalmente fatal, caracterizado por una alteración del transporte intracelular de lípidos. Las manifestaciones neurológicas se consideran secundarias a la acumulación anormal de glucoesfingolípidos las neuronas y células de la glía.

Los datos que apoyan la seguridad y eficacia de Zavesca en la enfermedad de Niemann-Pick C proceden de un ensayo clínico prospectivo, abierto y de una revisión retrospectiva. El ensayo clínico incluyó 29 pacientes adultos y pediátricos en un periodo de control de 12 meses, seguido de una terapia de extensión con una duración total media de 3,9 años y hasta 5,6 años. Además, 12 pacientes pediátricos fueron incluidos en un subestudio no controlado de una duración global media de 3,1 años y hasta 4,4 años. Entre los 41 pacientes incluidos en el ensayo 14 pacientes fueron tratados con Zavesca durante más de 3 años. La revisión incluyó una serie de casos de 66 pacientes tratados con Zavesca fuera del ensayo clínico durante una media de 1,5 años. Ambos conjuntos de datos incluyeron pacientes pediátricos, adolescentes y adultos con un rango de edad de 1 a 43 años. La dosis habitual de Zavesca en pacientes adultos era de 200 mg t.i.d. y fue ajustada en función del área de superficie corporal en pacientes pediátricos.

En general, los datos muestran que el tratamiento con Zavesca puede reducir la progresión de los síntomas clínicos neurológicos relevantes en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C.

El beneficio del tratamiento con Zavesca para las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick C debería ser evaluado regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de un año de tratamiento con Zavesca, (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de miglustat se evaluaron en individuos sanos, en un grupo reducido de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, enfermedad de Fabry, pacientes infectados por el VIH y adultos, adolescentes y niños con la enfermedad de Niemann-Pick C o enfermedad de Gaucher tipo 3.

La cinética de miglustat parece ser lineal con respecto a la dosis e independiente respecto al tiempo.

En individuos sanos, miglustat se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las dos horas de la toma del medicamento. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta. La ingesta simultánea de alimentos disminuye la tasa de absorción (disminución de C_{max} en un 36% y retraso de 2 horas en alcanzar t_{max}) sin efecto estadísticamente significativo en el grado de absorción de miglustat (disminución del 14% en AUC).

El volumen aparente de distribución de miglustat es de 83 l. Miglustat no se une a proteínas plasmáticas.

Miglustat se elimina principalmente vía renal, con una recuperación urinaria de fármaco no modificado del 70-80% de la dosis. El aclaramiento oral aparente (CL/F) es de 230 ± 39 ml/min. El promedio de la semivida es de 6-7 horas.

Después de la administración de una sola dosis de 100 mg de miglustat-C14 en voluntarios sanos, se recuperó el 83% de la radiactividad en la orina y el 12% en heces. Diversos metabolitos fueron identificados en heces y orina. El metabolito más abundante en la orina fue el glucurónido de miglustat, que constituía el 5% de la dosis.

La semivida terminal de la radiactividad en el plasma fue de 150 h, sugiriendo la presencia de uno o más metabolitos con una semivida larga. El metabolito considerado para esta determinación no ha sido identificado, pero puede acumular y alcanzar concentraciones que excedan las de miglustat en el estado estacionario.

La farmacocinética de miglustat es similar en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 del adulto y en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C, comparado con sujetos sanos. Los datos farmacocinéticos fueron obtenidos en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 3, con edades comprendidas entre 5-16 años. En niños, la dosis de 200 mg t.i.d ajustada a la superficie de área corporal resultó en unos valores de C_{max} y AUC_t que fueron aproximadamente el doble de aquellos alcanzados con 100 mg t.i.d. en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, consistentes con la farmacocinética dosis-lineal de miglustat. En el estado estacionario, la concentración de miglustat en el fluido cerebroespinal de seis pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3 fue 31,4–67,2% de la plasmática.

Existen datos limitados, en pacientes con enfermedad de Fabry e insuficiencia renal, que demuestran que el CL/F disminuye con el deterioro de la función renal. Si bien había el número de sujetos con insuficiencia renal leve o moderada era muy reducido, los datos sugieren una disminución aproximada del CL/F del 40% y del 60% en la insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente (ver sección 4.2). Con respecto a la insuficiencia renal grave, se dispone de datos de dos pacientes con aclaramiento de creatinina en el rango de 18–29 ml/min, no pudiendo extrapolarse los datos a rangos inferiores. Estos datos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal grave experimentan una disminución de CL/F de al menos el 70%.

En el rango de datos disponibles, no se han observado relaciones ni tendencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos de miglustat y las variables demográficas (edad, IMC, sexo o raza).

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, ni en pacientes de edad avanzada (> 70 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La pérdida de peso y la diarrea, así como, a dosis superiores, lesiones (erosiones y ulceraciones) en la mucosa gastrointestinal han sido los principales efectos comunes a todas las especies. Además, los efectos observados en animales con dosis que dan lugar a niveles de exposición similares o moderadamente superiores al nivel clínico han incluido: alteraciones en los órganos linfoides en todas las especies estudiadas, alteraciones en los niveles de transaminasas, vacuolización en tiroides y páncreas, cataratas, nefropatía y alteraciones del miocardio en ratas. Se consideró que estas alteraciones están asociadas al debilitamiento.

La administración de miglustat a ratas Sprague Dawley macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años a dosis de 30, 60 y 180 mg/kg/día, dio lugar a una mayor incidencia de hiperplasia y adenomas de células intersticiales testiculares (células de Leydig) en ratas macho a todos los niveles de dosis. La exposición sistémica con la mínima dosis fue inferior o comparable a la observada en el ser humano (en base a la AUC_{0-∞}) a las dosis recomendadas en el hombre. No se estableció el Nivel Sin Efecto Observado [No Observed Effect Level (NOEL)] y el efecto no fue dosis-dependiente. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano en ratas, ni macho ni hembra. Estudios mecanicistas revelaron un mecanismo específico en la rata que se considera de poca relevancia en el ser humano.

La administración de miglustat a ratones CD1 macho y hembra, mediante cánula gástrica durante 2 años, a dosis de 210, 420 y 840/500 mg/kg/día (con reducción de dosis después de medio año) dio lugar en ambos sexos a un aumento de la incidencia de lesiones inflamatorias e hiperplásicas en el intestino grueso. Basado en los mg/kg/día y corregido por las diferencias en la excreción fecal, las dosis correspondieron a 8, 16 y 33/19 veces la dosis más alta recomendada en el hombre (200 mg t.i.d.). De forma ocasional se encontraron carcinomas en el intestino grueso en todas las dosis, con un aumento estadísticamente significativo en el grupo de mayor dosis. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en el ser humano. No se observó un aumento asociado al fármaco en la incidencia de tumores en ningún otro órgano.

Miglustat no mostró ningún potencial para inducir efectos mutagénicos o clastogénicos en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad con dosis múltiples en ratas han demostrado efectos sobre el epitelio seminífero del testículo. Otros estudios han revelado alteraciones en los parámetros espermáticos (motilidad y morfología) congruentes con una disminución observada en la fertilidad. Estos efectos sobre la fertilidad se produjeron con niveles de exposición similares a los observados en pacientes, si bien fueron reversibles. Miglustat ha afectado la supervivencia embrionaria/fetal en la rata y el conejo; se ha observado distocia; aumento de las pérdidas post-implantación así como una mayor incidencia de anomalías vasculares en el conejo. Estos efectos pueden estar parcialmente relacionados con la toxicidad materna.

En un estudio de 1 año de duración en ratas hembras, se observaron alteraciones en la lactancia. Se desconoce el mecanismo responsable de este efecto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Almidón glicolato sódico,
Povidona (K30),
Estearato magnésico.

Cápsula:

Gelatina,
Agua,
Dióxido de titanio (E171).

Tinta de impresión:

Óxido de hierro negro (E172)
Goma laca.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas Zavesca están envasadas en tiras blíster de ACLAR/ALU y se comercializan en una caja con un total de 84 cápsulas repartidas en 4 tiras de blíster, con 21 cápsulas en cada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Actelion Registration Ltd

BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londres W4 4AL
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/238/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20 de noviembre de 2002

20 de noviembre de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins al setembre de 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en castellà, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu més endavant).

També s'han consultat llocs web i altres recursos com ara: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant-los al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que ofería cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca s'han interseccionats amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

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

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

Selecció dels estudis

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

- **Disseny d'estudi:** estudis experimentals o quasiexperimentals presentats a registre, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici.
- **Tipus de participants:** pacients adults amb MG tipus I.
- **Tipus d'intervenció:** administració de miglustat comparat amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi placebo si escau.

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

- Estudis preclínics.
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió.
- Presentacions a congressos (resums i pòsters).
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats. Un segon avaluador va fer una comprovació de l'extracció de dades per comprovar-ne l'adequació.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Taula 1)

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

PUBMED

#20 Search #17 OR #18 OR #19 Sort by: PublicationDate 04:31:13 41
#19 Search #16 AND #13 04:29:57 1
#18 Search #16 AND #12 04:29:49 4
#17 Search #16 AND #11 04:29:23 39
#16 Search #14 AND #15 04:28:54 80
#15 Search #8 OR #9 OR #10 04:28:28 3573
#14 Search #5 OR #6 OR #7 04:27:50 206
#13 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti] 04:05:54 360977
#12 Search systematic[sb] 04:05:39 142714
#11 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR OR "extension[ti] 04:05:21 2163965
#10 Search Gaucher[ti] OR GD1[ti] OR GD2[ti] OR GD3[ti] 04:04:55 1474
#9 Search "Gaucher Disease" 04:03:56 3518
#8 Search Gaucher Disease[MESH] 04:03:43 3205
#7 Search Miglustat[ti] OR Zavesca[ti] 04:03:14 51
#6 Search Miglustat OR Zavesca OR "OGT 918" 04:03:00 206
#5 Search miglustat [Substance Name] 04:02:46 165

SCOPUS

#5 #4 AND #3 39
#4 #1 AND #2 291
#3(TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multicent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*) OR TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price*)) 6.256.183
#2 (TITLE-ABS-KEY(("Gaucher Disease" OR Gaucher OR GD1 OR GD2 OR GD3) 6057
#1 TITLE-ABS-KEY(Miglustat OR Zavesca OR "OGT 918") 569

COCHRANE LIBRARY, CRD, TRIPDATABASE

Zavesca OR Miglustat OR "OGT 918"

GOOGLE

Zavesca health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

Miglustat health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

“OGT 918” health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

ANNEX 3. TAULES D'EVIDÈNCIA

Estudis OGT 918-001 i OGT 918-001X (estudi pivotal i estudi d'extensió)

Cox 2000 – N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) per la malaltia de Gaucher per reduir la biosíntesi del substrat; Elstein 2004 – Efectes terapèutics sostinguts del miglustat oral (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) en la malaltia de Gaucher I.

Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts, J, van Weelyl S, Hrebícek M et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. The Lancet. 2000; 355:1481-5. PMID: 10801168.

Elstein D, Hollak C, Aerts JMFG, Van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. J. Inher. Metab. Dis. 2004; 27:757-66. PMID: 15505381.

Disseny	Intervenció	Participants	Variables de resultat	Comentaris
<p>Autor i any (ID) Cox 2000 i Elstein 2004 (fase d'extensió de l'estudi).</p> <p>País Regne Unit, Holanda, República Txeca, Israel (Cox 2000), Holanda (Elstein 2004)</p> <p>Objectiu Avaluar la seguretat i eficàcia de l'N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) en la malaltia de Gaucher no neuropàtica.</p> <p>Finançament OGS/Cell Tech.</p> <p>Disseny Assaig clínic fase I/II (estudi obert, prospectiu, sense grup control) en 4 centres.</p> <p>Qualitat global - (vegeu risc de biaix al final de</p>	<p>Intervenció OGT 918 via oral a dosis inicials de 100 mg tres cops al dia. La concentració plasmàtica objectiu d'OGT 918 és de 2 µg/ml (10 µmol/L). Es permetia ajustar la dosi fins un màxim de 300 mg tres cops al dia (900 mg/dia). La majoria de pacients van rebre 100 mg tres cops al dia.</p> <p>Durada de l'estudi 12 mesos; 36 mesos en la fase d'extensió.</p> <p>PARTICIPANTS Edat: 22-69 anys Sexe: 50% dones Altres dades específiques de la malaltia -7 pacients (25%) esplenectomitzats. -6 pacients (21%) havien rebut tractament enzimàtic prèviament. -Rang d'engrandiment hepàtic^a: d'1,1 a 2,7 vegades la normalitat.</p>	<p>Criteris inclusió -Adults amb malaltia de Gaucher no neuropàtica (confirmada pel test leucocit àcid β-glucosidasa, anàlisi de mutació del gen glucocerebrosidasa o ambdós). -No poden o no desitgen rebre tractament enzimàtic intravenós. -Procedents de les clíniques de malaltia de Gaucher de Cambridge, Amsterdam, Praga i Jerusalem. -En els que sigui factible mesurar l'augment de volum hepàtic i esplènic. -Pacients esplenectomitzats (pes del fetge >2,5% del pes corporal). -Pacients amb melsa intacta (concentració d'hemoglobina <11,5g/dl, o recompte de plaquetes <100x10⁹/L). -Criteris d'inclusió de la fase d'extensió: si l'investigador creu que el pacient es pot beneficiar de la teràpia estesa.</p> <p>Criteris exclusió -Teràpia enzimàtica en els tres mesos previs al reclutament. -Intolerància a la lactosa. -Diarrea clínicament greu. -Gestació i lactància. -Incapacitat per utilitzar adequadament un mètode anticonceptiu.</p> <p>Nombre participants en l'estudi 28 pacients inicien l'estudi. Es disposa de dades de les variables principals de 23 pacients als sis mesos i de 22 pacients als dotze mesos. Fase extensió:</p>	<p>Principal Volum hepàtic i esplènic: mesurat amb TC o RNM^b a l'inici, sis i dotze mesos. Fase d'extensió: cada 6 mesos Variables hematològiques: nivell d'hemoglobina i recompte plaquetes mesurats a l'inici i als sis i dotze mesos. Fase d'extensió: cada tres mesos. Efectes adversos: valorats cada tres mesos. Perfil farmacocinètic^c: temps de màxima concentració plasmàtica després de la primera dosi, temps de vida mitjana, concentració màxima. Secundàries -Activitat citotriosidasa. -Concentracions de glicolípid (G_{MI} gangliòsid) en els leucòcits circulants. -Glucosacàrids N-vinculats -Concentració de glucosilceramida i de ceramida mesurades en 8 pacients a l'inici, sis i dotze mesos.</p>	<p>Autors -Els resultats reforcen la hipòtesi que reduint la taxa de biosíntesi del substrat (glicolípid) els efectes del déficit enzimàtic poden millorar. La reducció en l'expressió de G_{MI} en la superfície leucocitària confirma la capacitat de l'OGT 918 per reduir la taxa de síntesi de glicolípid. -Als dotze mesos de tractament, les organomegàlies milloren clarament, l'activitat citotriosidada disminueix progressivament, però les concentracions d'hemoglobina i els recomptes de plaquetes no augmenten significativament en tots els pacients. No hi ha una explicació clara de per què l'efecte de l'OGT 918 és més pronunciat sobre les visceromegàlies que sobre les variables hematològiques. -La magnitud de la reducció de les organomegàlies i de l'activitat citotriosidasa plasmàtica és major en comparació dels efectes de les teràpies de substitució enzimàtica intravenoses actuals^{a,b,c}. -Tret dels trastorns gastrointestinals, el fàrmac va ser ben tolerat. -Durant la fase d'extensió, l'eficàcia del miglustat sobre variables clíniques i de</p>

l'apartat de resultats).	-Rang d'engrandiment esplènic: de 5,1 a 24,8 vegades la normalitat.	participen 18 dels 22 pacients elegibles. Motius d'exclusió: no resposta al tractament (n=1), per decisió pròpia (n=2) i per no compliment (n=1).	-Dixon quantitative chemical shift imaging (Dixon QCSI) de la columna lumbar (L3-L5) en 2 pacients.	laboratori va millorar i la seguretat del fàrmac es va mantenir. Revisors (vegeu final de l'apartat de resultats)
--------------------------	---	---	---	---

Resultats

EFICÀCIA

-Volum hepàtic

Als sis mesos la reducció mitjana fou del 7% (95% IC: 3,4; 10,5), $p < 0,001$.

Als dotze mesos la reducció mitjana fou del 12% (95% IC: 7,8; 16,4), $p < 0,001$

-Volum esplènic

Als sis mesos la reducció mitjana fou del 15% (95% IC: 11,8; 18,4), $p < 0,001$.

Als dotze mesos la reducció mitjana fou del 19% (95% IC: 14,3; 23,7), $p < 0,001$

-Concentració d'hemoglobina: increment mitjà als 12 mesos: 0,26 g/dl (95% IC: -0,5; 0,57), $p = 0,095$

-Recpte de plaquetes: increment mitjà als 12 mesos: $8,3 \times 10^9/L$ (95% IC: 1,9; 14,7), $p = 0,014$.

-Activitat citotriosidasa: reducció als 12 mesos de 16,4% (95% IC: 9,4-23,5), $p < 0,001$.

-Concentració mitjana de G_{MI} en leucòcits (en 5 pacients als 12 mesos): reducció del 38,5% (95% IC: 16,6; 60,4), $p = 0,006$.

-Oligosacàrids N-vinculats: no hi va haver un increment notable durant el tractament (<0,1% del total d'oligosacàrids N-vinculats), el que mostra que no hi ha un efecte inhibitori important en l'N-glican-processadora α -glucosidasa amb les concentracions d'OGT utilitzades.

SEGURETAT

Efectes adversos: 6 pacients van abandonar l'estudi: 2 per problemes gastrointestinals (setmanes 4 i 5), 1 per hipertensió pulmonar preexistent (4 mesos), 1 per motius religiosos (dia 2), 1 per gestació (als 6 mesos) i 1 darrer per trombosi venosa hepàtica secundària a hepatocarcinoma que no va estar relacionat amb el fàrmac (dia 3).

- Diarrea: fou el més freqüent (79%). Es va presentar poc després de l'inici del tractament. Tots els casos van millorar espontàniament o amb tractament amb loperamida o codeïna fosfat. Dos dels tres pacients en què es va augmentar la dosi d'OGT 918 van presentar diarrea recurrent.
- Parestèsies: dos pacients van abandonar la fase d'extensió per parestèsies. L'electromiografia va confirmar una neuropatia perifèrica sensorial tipus axonal.

FARMACOCINÈTICA

La dosi màxima administrada fou de 200 mg tres cops al dia en 3 pacients. En 4 pacients la dosi es va reduir a 100 mg dos cops al dia.

-Temps de màxima concentració plasmàtica després de la primera dosi de 100 mg: 2,5 hores.

-Temps de vida mitjana: 6,3 hores.

-Concentració màxima: 0,86 $\mu\text{g/ml}$.

-S'assoliren concentracions estables a les 4-6 setmanes de tractament.

Resultats de la fase d'extensió (36 mesos; n=18)

Abandonaments: 2 pacients per presentar neuropatia perifèrica i 2 pacients per precaució. Per incloure les dades dels abandons, s'utilitza l'última observació realitzada (UOR) per fer l'anàlisi als 36 mesos.

EFICÀCIA

-Volum hepàtic

Als 24 mesos (n=12)

-Reducció absoluta (L): -0,36 (95% IC: -0,48; -0,24) $p < 0,001$.

-Reducció relativa: -14,46% (95% IC: -19,27; -9,65) $p < 0,001$.

-Volum esplènic

Als 24 mesos (n=10)

-Reducció absoluta (L): -0,42 (95% IC: -0,53; -0,30) $p < 0,001$.

-Reducció relativa: -26,46% (95% IC: -30,36; -22,44) $p < 0,001$.

Als 36 mesos (n=12)

-Reducció absoluta (L): -0,44 (95% IC: -0,53; -0,34) , $p < 0,001$.

-Reducció relativa: -17,51% (95% IC: -19,96; -15,06) , $p < 0,001$.

-Anàlisi d'UOR per als 36 mesos: reducció de -0,34 L (95% IC: -0,44; -0,25), $p < 0,001$.

Als 36 mesos (n=10)

-Reducció absoluta (L): -0,53 (95% IC: -0,69; -0,36) $p < 0,001$.

-Reducció relativa: -29,64% (95% IC: -34,08; -25,21) $p < 0,001$.

-Anàlisi d'UOR per als 36 mesos: reducció de -0,42 L (95% IC: -0,55; -0,29), $p < 0,001$.

-Concentració d'hemoglobina

Als 24 mesos (n=8):

-Increment mitjà absolut: 1,28 g/dl. (95% IC: 0,47; 2,10) p<0,05.
-Increment relatiu: 12,99% (95% IC: 4,45; 21,52) p<0,005.

Als 36 mesos (n=8):

-Increment mitjà absolut: 1,30 g/dl. (95% IC: 0,37; 2,22), p<0,05.
-Increment relatiu: 12,92% (95% IC :3,26; 22,59), p<0,05.
-Anàlisi d'UOR per als 36 mesos: increment de 0,74g/dl. (95% IC : 0,33; 1,14), p=0,001.

-Recopte de plaquetes

Als 24 mesos (n=13):

-Increment mitjà absolut: 13,58 x10⁹/L (95% IC : 7,72; 19,43) p<0,001.
-Increment relatiu: 26,09% (95% IC : 14,65; 37,54), p<0,001.

Als 36 mesos (n=13):

-Increment mitjà absolut: 22,15 x10⁹/L (95% IC : 12,33; 31,97) p<0,001.
-Increment relatiu: 34,31% (95% IC : 20,78; 47,85), p<0,001.
-Anàlisi d'UOR per als 36 mesos: increment de 20x10⁹/L (95% IC : 12; 27), p<0,001.

-**Activitat citotriosidasa:** l'activitat mitjana de la citotriosidasa es va reduir significativament en tots els punts en què es va avaluar (mes 12, 24, 36,42, 48, 54). No s'aporten dades.

-**Dixon QCSI:** (n=2) increment progressiu de la fracció de greix del moll de l'os durant els tres anys amb tendència cap a rang de normalitat.

-**Concentració de glucosilceramida** (n=8).

Reducció mitjana des de 14,2 nmol/ml al moment basal, a 2,2 nmol/ml als sis mesos (p=0,074) i 2,8 nmol/ml als dotze mesos (p=0,172).

-**Concentració de ceramida** (n=8): constant a l'inici, sis i dotze mesos.

SEGURETAT: efectes adversos

La majoria d'efectes adversos van ser d'intensitat moderada.

-**Diarrea:** efecte advers més freqüent. 86% dels pacients als 6 mesos, 36% als 36 mesos. Tots els casos van millorar espontàniament o amb tractament amb loperamida o fosfat de codeïna.

-**Pèrdua de pes:** 60% dels pacients van presentar una pèrdua de pes transitòria. Pèrdua de pes mitjana als 12 mesos: 6-7%. Recuperació als 24 mesos.

-**Tremolor:** 20% dels pacients durant el tractament. Tots els casos es van resoldre espontàniament o després de reduir o aturar el tractament.

-**Neuropatia perifèrica:** després de detectar 2 casos de neuropatia perifèrica durant els 12 mesos de tractament, en la fase d'extensió es va realitzar una avaluació neurològica amb electromiografia i estudi de la velocitat de conducció nerviosa en tots els pacients. No es van detectar més casos de neuropatia perifèrica.

Risc de biaix

Casos inclosos de manera prospectiva o retrospectiva

Els casos s'inclouen prospectivament des del març fins al desembre de 1998.

Representativitat de la mostra

Els participants provenen de diferents països: Regne Unit, Holanda, República Txeca i Israel. El rang d'edat va dels 22 als 69 anys i hi ha el mateix percentatge d'homes que de dones. El mètode de reclutament no està informat.

Mesura adequada de l'exposició, mesures de resultat i variables confusores

L'exposició és controlada: administració d'OGT 918 100 mg tres cops al dia subjecta a modificació de dosi.

Les mesures de resultat són objectives: volum hepàtic i esplènic mesurats per tècniques d'imatge, recopte plaquetari, nivell d'hemoglobina, activitat citotriosidasa i G_{MI} gangliòsid en els leucòcits mesurades per tècniques de laboratori. Els efectes adversos es determinen per exploracions clíniques realitzades a l'inici i als sis i dotze mesos.

Es tenen en compte altres variables que podrien influenciar en les variables resultat: genotip, percentatge de pacients esplenectomitzats, percentatge de pacients que han rebut tractament enzimàtic (tot i que no es recull els anys de tractament).

Comentaris dels revisors

-Els autors no diferencien quines son les variables de resultat principal de l'estudi i quines son les secundàries. La classificació aquí presentada l'ha realitzat el revisor.

-2 pacients van experimentar neuropatia perifèrica durant el tractament. No es va realitzar una avaluació neurològica abans d'entrar a l'estudi, pel que pot resultar difícil relacionar aquest efecte amb el fàrmac. Posteriorment, es va fer una avaluació neurològica en tots els pacients i no es van detectar nous casos de neuropatia perifèrica.

a Assumint que un fetge sa representa el 2,14% del pes corporal i una melsa sana un 0,2% del pes corporal.

b TC: Tomografia computada. RNM: ressonància nuclear magnètica.

c Es va realitzar un perfil farmacocinètic complet després de la primera dosi de 100mg i després d'un mes de tractament als 5 primers pacients reclutats. Es van determinar les concentracions pic i vall a les 2-4 setmanes i als mesos 3, 6 i 12 i després dels increments de dosi a tots els pacients.

Estudi OGT 918-003

Heitner 2002 –N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) a dosis baixes per la malaltia de Gaucher

Heitner R, Elstein D, Aerts J, van Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. Blood Cells, Molecules, and Diseases 2002; 28(2):127-133

Disseny	Intervenció	Participants	Variables de resultats	Comentaris
<p>Autor i any Heitner 2002</p> <p>Objectiu Avaluar l'eficàcia i seguretat del miglustat a dosis baixes en pacients amb MG tipus I.</p> <p>Finançament No s'hi indica.</p> <p>Disseny Assaig clínic Fase I/II (Estudi obert, prospectiu, sense grup control) en 2 centres.</p> <p>Qualitat global - (vegeu risc de biaix al final de l'apartat de resultats).</p>	<p>Intervenció OGT 918 via oral a dosis inicials de 50 mg tres cops al dia. La concentració plasmàtica objectiu d'OGT 918 és de 2 µg/ml (10 µmol/L). La dosi es va modificar a criteri clínic en la fase d'extensió. La dosi majoritària va ser 100 mg dos cops al dia.</p> <p>Durada de l'estudi 6 mesos; 12 mesos en la fase d'extensió.</p> <p>PARTICIPANTS</p> <p>Edat 22-61 anys</p> <p>Sexe 72% dones</p> <p>Altres dades específiques de la malaltia -7 pacients (39%) esplenectomitzats. -Rang d'engrandiment hepàtic^a: d'1,1 a 3,42 vegades la normalitat. -Rang d'engrandiment esplènic: de 2,77 a 29,6 vegades la normalitat.</p>	<p>Criteris inclusió -Adults amb malaltia de Gaucher no neuropàtica (confirmada pel test leucocit àcid β-glucosidada). -No poden o no desitgen rebre tractament enzimàtic intravenós. -Procedents de les clíniques de malaltia de Gaucher de Jerusalem i Johannesburg. -En els que sigui factible mesurar l'augment de volum hepàtic i esplènic. -Pacients esplenectomitzats (pes del fetge >2,5% del pes corporal). -Pacients amb melsa intacta (concentració d'hemoglobina <11,5 g/dl, o recompte de plaquetes <100 x 10⁹/L).</p> <p>Criteris exclusió No s'hi indiquen.</p> <p>Nombre participants en l'estudi 18 pacients inicien l'estudi i 17 el finalitzen. Fase extensió: 16 pacients inicien l'estudi i 12 el finalitzen.</p>	<p>Principal Volum hepàtic i esplènic: mesurat amb TC o RNM</p> <p>Variables hematològiques: nivell d'hemoglobina i recompte plaquetes</p> <p>Efectes adversos: Perfil farmacocinètic (c): Temps de màxima concentració plasmàtica després de la primera dosi, temps de vida mitjana, concentració màxima.</p> <p>Secundàries -Activitat citotriosidasa. -Qualitat de vida</p>	<p>Casos inclosos de manera prospectiva o retrospectiva Els casos s'inclouen prospectivament des de desembre 1999 fins al juliol 2000.</p> <p>Representativitat de la mostra Els participants provenen de 2 països: Israel i Sud-àfrica. El rang d'edat va dels 22 als 61 anys i el percentatge de dones és superior. El mètode de reclutament no està informat.</p> <p>Mesura adequada de l'exposició, mesures de resultat i variables confusores L'exposició és controlada: administració d'OGT 918 100 mg tres cops al dia subjecta a modificació de dosi. Les mesures de resultat són objectives: volum hepàtic i esplènic mesurat per tècniques d'imatge, recompte plaquetari, nivell d'hemoglobina, activitat citotriosidasa. Els efectes adversos es determinen per exploracions clíniques. No es tenen en compte altres variables que podrien influenciar en les variables resultat: genotip, percentatge de pacients esplenectomitzats, percentatge de pacients que han rebut tractament enzimàtic.</p>
<p>Resultats</p> <p>EFICÀCIA</p> <p>-Volum hepàtic Als sis mesos la reducció mitjana fou del 5,9% p=0,007. Als dotze mesos la reducció mitjana fou del 6,2%; p<0,037 Només es va observar una correlació entre la disminució del volum del fetge i el pes corporal (Spearman rank, r=0,54; p=0,026)</p> <p>-Volum esplènic Als sis mesos la reducció mitjana fou del 4,5%; p<0,025. Als dotze mesos la reducció mitjana fou del 10,1% (p<0,048)</p> <p>-Concentració d'hemoglobina: increment mitjà als dotze mesos no estadísticament significatiu</p> <p>-Recompte de plaquetes: increment mitjà als dotze mesos: 14x10⁹/L; p>0,005.</p> <p>-Activitat citotriosidasa: Als sis mesos la reducció mitjana fou de 6,6% p=0,039. Als dotze mesos la reducció mitjana fou de 15,3% p<0,001</p> <p>SEGURETAT Efectes adversos: 1 pacient va abandonar l'estudi per diarrea i flatulències (a les tretze setmanes) i 4 en la fase d'extensió: 1 per augment hepatosplenomegàlia i pèrdua de pes, 1 per esdeveniments adversos gastrointestinals i 2 a criteri clínic. Els esdeveniments adversos gastrointestinals van ser els més freqüents (17 pacients; 94%). Tots els pacients amb esdeveniments adversos gastrointestinals van presentar diarrea. En el 78% dels casos es va</p>				

		<p>produir durant el primer mes i es va controlar amb loperamida o amb dieta lliure de lactosa. Altres esdeveniments adversos freqüents: pèrdua de pes (66,7%), dolor abdominal (50%), flatulències (50%) i cefalea (50%), tremolors (39%), símptomes gripals (33%). Als sis mesos, el 64,7% dels pacients van romandre amb l'índex de massa corporal constant tot i les fluctuacions del pes corporal.</p> <p>Síndrome de Charcot-Marie-Tooth: es va observar 1 cas lleu</p> <p>FARMACOCINÈTICA</p> <ul style="list-style-type: none"> -Temps de màxima concentració plasmàtica després de la primera dosi de 50 mg: 2,5 hores. -Temps de vida mitjana: 5-6 hores. -Concentració màxima: 800 ng/ml. -Concentració mínima: 300-400 ng/ml -S'assoliren concentracions estables a les quatre setmanes de tractament.
--	--	--

a Assumint que un fetge sa representa el 2,14% del pes corporal i una melsa sana un 0,2% del pes corporal

Estudi OGT 918-004

Elstein 2007 – Miglustat per la malaltia de Gaucher I: canvi de o combinació amb tractament enzimàtic intravenós de reemplaçament.

Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. Blood. 2007; 110: 2296-2301. PMID: 17609429

Disseny	Intervenció	Participants	Variables de resultats d'interès	Comentaris
<p>Autor i any Elstein 2007</p> <p>País Israel, Holanda.</p> <p>Objectiu Avaluar la tolerància i el perfil farmacocinètic del miglustat en pacients amb malaltia de Gaucher tipus I tractats prèviament amb reemplaçament enzimàtic. Es comparen els resultats entre pacients tractats amb miglustat sol enfront de reemplaçament enzimàtic sol enfront de combinació dels dos anteriors.</p> <p>Finançament Oxford GlycoSciences, el fabricant original de miglustat (OGT 918).</p> <p>Disseny Assaig clínic aleatoritzat, obert, comparatiu, de grups paral·lels. Assaig de fase II.</p>	<p>Grup I: miglustat Dosi inicial d'una càpsula de 100 mg tres cops al dia (300 mg/24 h). Ajust de dosi en cas d'efectes adversos.</p> <p>Grup II: imiglucerasa (reemplaçament enzimàtic) El mateix règim que estava prescrit abans de la inclusió en l'assaig (30 unitats/kg/mes en 33 pacients, 60 unitats/kg/mes en 3 pacients). No es van permetre canvis en la dosi o freqüència.</p> <p>Grup III: miglustat + imiglucerasa combinats</p> <p>Període estudi: 6 mesos.</p> <p>Extensió del protocol: +18 mesos. Un cop finalitzat el període d'estudi (6 mesos), els pacients podien escollir rebre miglustat en monoteràpia o en combinació amb imiglucerasa durant 18 mesos més. 29 pacients van participar en la fase d'extensió i tots ells van rebre miglustat en monoteràpia.</p>	<p>Criteris d'inclusió -Pacients adults estables amb malaltia de Gaucher tipus I - Tractament previ de reemplaçament enzimàtic (imiglucerasa) (mínim durant dos anys, amb dosi constant en darrers 6 m). -Sense exposició prèvia al miglustat.</p> <p>-Criteris del Ministeri de Sanitat Israeliana per a la teràpia enzimàtica (ex. malaltia significativa i simptomàtica). -Diagnòstic confirmat (assaig bioquímic de β-glucocerebrosidasa i anàlisi de mutació).</p> <p>Criteris d'exclusió -Incapacitat per utilitzar adequadament un mètode anticonceptiu. -Diarrea clínicament significativa en els darrers sis mesos. -VIH positiu o HBAg positiu. -Antecedent o predisposició a cataractes.</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats 36 (12 en cada grup de tractament)</p> <p>Nre. pacients analitzats Població de seguretat: pacients que van rebre com a mínim 1 dosi de miglustat. Població d'eficàcia: pacients amb avaluació basal i com a mínim una avaluació de</p>	<p>Eficàcia – Volum hepàtic i esplènic mesurat amb tomografia axial computada sense contrast a l'inici i als sis mesos. – Nivell d'hemoglobina mesurat a l'inici i als sis mesos. – Recompte de plaquetes mesurat a l'inici i als sis mesos. – Activitat de citotriosidasa.</p> <p>Seguretat – Efectes adversos Qualitat de vida: qüestionari que inclou l'SF-36, una modificació del <i>Medical Outcomes Study Health Distress</i> per avaluar la frustració, el distrès i l'ansietat dels pacients amb malaltia de Gaucher I. – Síntomes i problemes relacionats amb el tractament valorats per enquesta.</p> <p>Farmacocinètica: perfil farmacocinètic estudiat en 6 pacients de cada grup. Malaltia remanent. Calculada segons una fórmula^a pels pacients que van seguir la fase d'extensió.</p>	<p>Autors -Les dades farmacocinètiques confirmen l'absència d'interaccions negatives entre els dos fàrmacs (imiglucerasa i miglustat). -La combinació amb imiglucerasa no aporta cap benefici substancial als pacients estables. -Dos pacients van experimentar dolor ossi concurrentment amb un augment dels nivells de citotriosidasa i per això van abandonar la fase d'extensió. -No hi va haver cap nou cas de neuropatia perifèrica, en contrast amb el que s'havia observat en un estudi anterior. Un quants pacients que van abandonar la fase d'extensió van experimentar símptomes de neuropatia perifèrica després de l'abandó, tot i que finalment van desaparèixer. La causa d'aquest fenomen és poc clara.</p> <p>Revisors (vegeu final de l'apartat de resultats)</p>
<p>Risc de biaix</p>				
<p>Mètode d'aleatorització Adequada: un algorisme de minimització amb component aleatori assigna els 36 pacients als tres grups d'estudi segons gravetat clínica, edat, sexe i anys de teràpia de reemplaçament enzimàtic.</p> <p>Encobriment de la seqüència d'aleatorització Dubtes: no proporciona detalls.</p> <p>Cegament Estudi obert. Avaluació no cegada. El fet que els pacients no estiguin cegats pot ocasionar un probable biaix de detecció, especialment en variables subjectives com qualitat de vida, satisfacció amb el tractament i conveniència del tractament.</p> <p>Seguiment Anàlisi per protocol. Durant els sis mesos de l'estudi van interrompre el tractament per efectes adversos (no es descriuen quins) 2 pacients del grup miglustat i 1 pacient del grup combinat. En la fase d'extensió van interrompre el tractament 6 pacients per efectes adversos i 8 pacients per altres motius (no se'n descriuen quins).</p>				

Qualitat global +/- (estudi obert; vegeu fonts de biaix de l'estudi)		seguiment del volum dels òrgans i anàlisi de sang: n no informada. En la fase d'extensió van participar 29 pacients. Edat: mitjana (rang) Grup I: 34,6 (18-49) Grup II: 40,4 (19-69) Grup III: 36,7 (17-55)	Comentaris La magnitud del canvi en el volum hepàtic i esplènic així com en els nivells d'hemoglobina i el recompte de plaquetes no s'informen numèricament i s'han d'extrapolat d'una representació gràfica (Figura 2 de l'article). Els efectes adversos s'informen de forma agregada pels pacients dels tres grups de tractament, per la qual cosa no es pot apreciar quina fou la freqüència d'efectes adversos en cadascun dels tres grups d'estudi.
--	--	---	--

Resultats

EFICÀCIA

-Volum hepàtic i esplènic

Canvi en el volum hepàtic respecte al basal: miglustat n=10, p=0,277/ imiglucerasa n=11, p=0,219/ combinat n=9, p=0,057.

Canvi en el volum esplènic respecte al basal: miglustat n=7 p=0,156/ imiglucerasa p=0,249 n=8/ combinat n=7 p=0,253.

No s'observen diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament excepte una reducció significativa del volum hepàtic del grup combinat enfront del grup imiglucerasa (p=0,047).

-Nivell d'hemoglobina

Canvi en el nivell d'hemoglobina respecte al basal: miglustat n=10, p=0,101/ imiglucerasa n=12, p=0,198/ combinat n=11, p=0,815.

No s'observen diferències estadísticament significatives entre els tres grups.

-Recompte de plaquetes

Canvi en el recompte de plaquetes respecte al nivell basal: miglustat n=10, p=0,073/ imiglucerasa n=12, p=0,059/ combinat n=11, p=0,577.

Diferències estadísticament significatives entre el grup de miglustat (reducció del recompte plaquetari) i el grup d'imiglucerasa (augment del recompte plaquetari) (p=0,035), però sense diferències amb el grup combinat.

-Activitat de la citotriosidasa: considerable variabilitat entre els pacients de tots els grups a nivell basal, essent el rang entre 1.000 i 15.000 nmol/ml/h. Els pacients en els quals l'activitat citotriosidasa no va disminuir durant l'assaig i la fase d'extensió van ser aquells que presentaven valors alts basalment (9.000 nmol/ml/h).

La comparació d'altres paràmetres de la malaltia entre pacients amb activitat basal <10.000 nmol/ml/h enfront dels pacients amb activitat >10.000 nmol/ml/h no van mostrar diferències estadísticament significatives (no es mostren dades).

SEGURETAT

-Cap pacient no va desenvolupar efectes adversos greus.

-**Als sis mesos:** Els efectes adversos es refereixen al total de 34 pacients participants en l'estudi, sense diferenciar els grups de tractament.

Pacients que van presentar com a mínim 1 efecte advers durant el període de sis mesos: 34 (100%):

- Alteracions gastrointestinals: 32/34 (94%): diarrees (88%), flatulència (41%), dolor abdominal (38%), estrenyiment (18%), nàusees (9%), vòmits (3%).
- Alteracions del sistema nerviós 12/34 (62%): tremolor (29%), marejos (24%), cefalea (24%), fatiga (15%), debilitat (21%).
- Pèrdua de pes 23/34 (68%).
- Alteracions musculoesquelètiques i del teixit connectiu 13/34 (38%).
- Alteracions respiratòries, toràciques i mediastíniques 4/34 (12%).
- Alteracions dermatològiques i del teixit subcutani 6/34 (18%).

-**Durant tot l'estudi incloent-hi la fase d'extensió (fins als 24 mesos):** La diferència respecte als percentatges dels sis mesos es deuen als pacients que van seguir el protocol d'extensió (tractament amb miglustat en monoteràpia des del mes 6 fins al 24).

- Alteracions gastrointestinals (94%): diarrees (88%), flatulència (50%), dolor abdominal (47%), estrenyiment (24%), nàusees (15%), vòmits (15%).
- Alteracions del sistema nerviós (65%): tremolor (35%), marejos (26%), cefalea (24%), fatiga (26%), debilitat (26%).
- Pèrdua de pes (82%).
- Alteracions musculoesquelètiques i del teixit connectiu (59%).

-
- Alteracions respiratòries, toràciques i mediastíniques (29%).
 - Alteracions dermatològiques i del teixit subcutani (26%).
-

QUALITAT DE VIDA

-Diferència mitjana en l'SF-36 entre la situació basal i els sis mesos: els pacients tractats amb miglustat van millorar (+8,7%) en comparació dels que rebien imiglicerasa (-8,5%) o tractament combinat (-8,1%). p=0,057.

-Conveniència del tractament informada pels pacients: el grup de miglustat va informar de millor conveniència del tractament (77,8%) en comparació del grup imiglicerasa (33,3%) i del grup combinat (30%) p=0,028.

-Satisfacció amb el tractament: més satisfacció en el grup tractat amb miglustat (77,8%) que en el grup tractat amb imiglicerasa (33,3%) i el grup tractat amb combinació (30%) p=0,053.

-La resta d'ítems no van presentar diferències estadísticament significatives en comparació de la situació basal ni entre els grups de tractament i no se n'informen en l'article.

FARMACOCINÈTICA

-La combinació del miglustat amb el reemplaçament enzimàtic no va afectar el perfil farmacocinètic de l'enzim (dades no mostrades).

-L'àrea sota la corba de la concentració plasmàtica del miglustat vs. temps va ser aproximadament un 16% superior quan el miglustat s'administrava sol comparat amb la combinació.

-C_{max} va ser 29% superior quan el miglustat s'administrava sol comparat amb la combinació.

FASE D'EXTENSIÓ (+18 mesos)

Malaltia romanent (28 pacients)

-Volum hepàtic (n=27): estable en 25 pacients (96%), milloria en 1 pacient (3%) i empitjorament en 0 pacients.

-Volum esplènic (n=20, 7 pacients esplenectomitzats abans d'entrar a l'estudi): estable en 20 pacients (71%).

-Nivells d'hemoglobina (n=28): estable en 25 pacients (89%), milloria en 2 pacients (3%), empitjorament en 1 pacient (3%).

-Recompte de plaquetes (n=28): estable en 25 pacients (89%), milloria en 2 pacients (3%), empitjorament en 1 pacient (3%).

-Valor de citotriosidasa (n=28): estable en 27 pacients (96%), milloria en 0 pacients, empitjorament en 1 pacient (3%).

Comentaris dels revisors

Els pacients tractats amb miglustat i imiglicerasa combinats van presentar una reducció estadísticament significativa del volum hepàtic en comparació del grup tractat amb imiglicerasa sola, tot i que no s'informa de la magnitud del canvi.

En canvi, no hi va haver diferències entre els tres grups pel que fa al volum esplènic ni en els nivells d'hemoglobina.

Hi va haver diferències estadísticament significatives en el recompte de plaquetes entre el grup miglustat i el grup imiglicerasa: el grup de miglustat va presentar una reducció no significativa en el recompte de plaquetes mentre que el grup d'imiglicerasa en va presentar un augment que tampoc no fou estadísticament significatiu.

El 100% dels pacients inclosos en l'anàlisi de seguretat (n=34) van patir com a mínim un efecte advers, tot i que cap no fou greu. Els efectes adversos més freqüents foren els gastrointestinals. No és possible conèixer la distribució dels efectes adversos en els tres grups d'estudi.

Als sis mesos de tractament, els pacients del grup miglustat refereixen millor qualitat de vida (SF-36), millor conveniència del tractament i més satisfacció que els pacients tractats amb imiglicerasa sola o tractament combinat.

a Malaltia romanent= [canvi total possible-canvi actual] / canvi total possible.

Objectius terapèutics acceptables: volum hepàtic 1,25 x normal (2,5% BW); esplènic 5 x normal (0,2% BW); hemoglobina home 12 g/dL, dona 11 g/dl, plaquetes 120x10⁹/mm³, citotriosidasa 1000 nmol/ml/h. Manteniment ≤5% de canvi del valor basal, milloria = 5% de canvi respecte als valors normals, empitjorament >5% de canvi dels valors normals.

ABREVIACIONS

AIAQS: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

CCL: quimiocina (C-C motif) lligand 18

EMA: European Medicines Agency

GBA: beta-glucosidasa àcida

MG: malaltia de Gaucher

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SF-36: *Short Form-36 Health Survey*

TRS: tractament de reducció de substrat

TSE: tractament de substitució enzimàtica

BIBLIOGRAFIA

1. Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato FJ, Pianovski MA, et al. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *J Pediatr.* 2009;155(4 Suppl):S10-8.
2. Pérez Calvo JI. Actualización en enfermedad de Gaucher. Madrid: Sanidad y Ediciones, SL; 2008.
3. Cox TM. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics.* 2010;4:299-313.
4. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics.* 2009;3:407-17.
5. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol.* 2008;83(12):896-900.
6. Deegan P, Hughes D, Mehta A, Cox TM. UK National guideline for adult Gaucher disease. London (United Kingdom): National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG). UK Department of Health; 2005.
7. What is Gaucher disease? [página a Internet]. Bethesda, MD (US): Genetics Home Reference. U.S. National Library of Medicine; 2010 [citad març 2011]. Disponible a: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/gaucher-disease>
8. Registro Nacional de Afectados [página a Internet]. Zaragoza: Fundación FEETEG. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher; [consultat desembre 2010]. Disponible a: www.feeteg.org/registro.php
9. Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) Tipo I. Zaragoza: Fundación FEETEG. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España; 2009.
10. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inher Metab Dis.* 2000;23(1):77-82.
11. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1464-70.
12. Somaraju U, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006974. DOI: 10.1002/14651858.CD006974.pub2.
13. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach PS, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-5.

14. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
15. Zavesca. Ficha técnica o resumen de las características del producto [página a internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad març 2011]. Disponible a:
www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000435/WC500046726.pdf
16. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebícek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000;355(9214):1481-5.
17. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(6):757-66.
18. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;28(2):127-33.
19. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood.* 2007;110(7):2296-301.
20. Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A, et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naive or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. *Haematologica.* 2006;91(5):703-6.
21. Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K, Fernández-Galan MA, Barez A, Franco R, et al. Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica.* 2009;94(12):1771-5.
22. Pastores GM, Elstein D, Hrebicek M, Zimran A. Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clin Ther.* 2007;29(8):1645-54.
23. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res.* 1999;8(3):263-8.
24. Pastores GM, Barnett NL. Substrate reduction therapy: miglustat as a remedy for symptomatic patients with Gaucher disease type 1. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12(2):273-81.
25. Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol.* 2008;64(5):514-22.
26. Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010;133(10):2909-19.

27. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006;10(24):iii-iv, ix-136.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu