

Velmanasa alfa en el tratamiento de la alfa-manosidosis

Eficacia y seguridad

Acosta García, Héctor

Velmanasa alfa en el tratamiento de la alfa-manosidosis.
Héctor Acosta García. – Sevilla: Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias, 2018.

22 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-17163-20-4

1. alfa-Manosidosis / Farmacoterapia. 2. Terapia de
reemplazo enzimática 3. Síntesis de la evidencia I. Andalucía.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-1763-20-4

Cita sugerida: Acosta García, Héctor. Velmanasa alfa en el tratamiento de la alfamanosidosis. Sevilla:
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2018.

Autoría

Héctor Acosta García. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Conflicto de interés:

El autor declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada..... | 6 |
| 2. Descripción de la enfermedad..... | 7 |
| 3. Tratamiento de referencia de la patología..... | 8 |
| 4. Evaluación de la eficacia y seguridad..... | 9 |
| 4.1. Metodología..... | 9 |
| 4.2. Resultados de eficacia y seguridad..... | 10 |
| 4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia..... | 16 |
| 5. Puntos clave..... | 20 |
| 6. Referencias..... | 21 |
| 7. Anexos..... | 22 |
| Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios..... | 22 |

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada

En abril de 2018 velmanasa alfa recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de pacientes con manifestaciones no neurológicas de la alfa-manosidosis leve a moderada.

| Tabla 1. Características del medicamento evaluado ² | |
|---|--|
| Nombre genérico | Velmanasa alfa. |
| Nombre comercial | Lamzede®. |
| Código ATC | A16AB15. |
| Mecanismo de acción | Actúa complementando o sustituyendo a la alfa-manosidasa natural, una enzima que cataliza la degradación secuencial de los oligosacáridos híbridos y complejos con alto contenido de manosa en los lisosomas, reduciendo la cantidad de oligosacáridos ricos en manosa acumulados. |
| Indicación aprobada (nombre de la agencia reguladora, fecha autorización) | Terapia de reemplazo enzimática para el tratamiento de pacientes con manifestaciones no neurológicas de la alfa-manosidosis leve a moderada. |
| Posología recomendada | 1 mg/Kg una vez por semana. |
| Vía de administración | Perfusión intravenosa. |
| Presentación | Viales de 10 mg/10 ml para perfusión intravenosa. |
| Titular de la autorización de comercialización | Chiesi Farmaceutici S. p. A |

2. Descripción de la enfermedad

La alfa-manosidosis es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva que se encuadra dentro de las llamadas enfermedades de depósito lisosomal. La patología es causada por una mutación en el gen *MAN2B1*, ubicado en el cromosoma 19, que codifica para la enzima alfa-manosidasa lisosomal. Dicha enzima tiene como función la degradación de ciertas glicoproteínas, en particular aquellas que contienen manosa. La deficiencia de la misma produce la acumulación de estas glicoproteínas en las células, lo que conduce a un mal funcionamiento y, eventualmente, a la muerte de las mismas³.

Los individuos afectados presentan comúnmente discapacidad intelectual, características faciales particulares y anomalías esqueléticas. Además, según el grado de afectación y de evolución de la enfermedad, también pueden presentar ataxia, miopatías, dificultades motoras (a la hora de caminar, sentarse...), dificultad en el habla, riesgo de infecciones incrementado, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, pérdida de audición, cataratas y, en algunos casos, síntomas psiquiátricos⁴.

Se han establecido 3 formas de la enfermedad dependiendo del grado de afectación del paciente⁵:

- ▶ **Forme leve:** se detecta cuando el paciente ha cumplido ya los 10 años, se caracteriza por una progresión muy lenta sin afectación esquelética.
- ▶ **Forma moderada:** se detecta antes de los 10 años de edad, la evolución es lenta y se observa afectación esquelética. La mayoría de los pacientes se clasifican dentro de este grupo.
- ▶ **Forma grave:** con progresión evidente, dando lugar al fallecimiento temprano por afectación del sistema nervioso central o por causa infecciosa.

Se trata de una enfermedad muy poco común, con una prevalencia estimada de 1 por cada 500 000 nacidos vivos³. En España se han comunicado 6 casos de la enfermedad en fuentes no oficiales.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Para identificar el tratamiento de la alfa-manosidosis, se realizó una búsqueda (2 de mayo de 2018), de guías de práctica clínica (GPC) publicadas en los últimos 5 años, en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN), así como en los siguientes portales de ámbito nacional e internacional. En todos los casos se utilizaron términos libres.

- ▶ GuiaSalud (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>)
- ▶ Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>)
- ▶ *European Organization for Rare Diseases* (www.eurordis.org/)
- ▶ *National Organization for Rare Disorders* (<http://nordphysicianguides.org>)
- ▶ *NIH Office for Rare Diseases* (<http://rarediseases.info.nih.gov>)
- ▶ *Canadian Organization for Rare Diseases* (<http://www.raredisorders.ca>)

No se localizó ninguna GPC que abordara el tratamiento de la patología, por lo que se realizó una búsqueda en MEDLINE a través de Pubmed, para localizar documentos que trataran su manejo terapéutico. En el documento más reciente localizado³, en el que se aborda el manejo de la patología, se dan las siguientes pautas de tratamiento:

- ▶ Medidas sintomáticas, encaminadas a paliar algunas de las manifestaciones de la enfermedad. Se pueden dividir en:
 - Medidas médicas, como el uso precoz de antibióticos para combatir mejor las infecciones bacterianas, o el uso de dispositivos de ayuda a la audición y a la visión; así como intervenciones quirúrgicas, fisioterapia, intervenciones ortopédicas, o la colocación de una válvula ventricular en caso de hidrocefalia.
 - Medidas educacionales/sociales, como una intervención temprana para paliar la discapacidad intelectual, uso del lenguaje de signos en pacientes con gran pérdida de audición, o educación especial para la mejora del lenguaje y del aprendizaje.
- ▶ Medidas de prevención primaria y secundaria, como el *screening* a los recién nacidos, el cuidado dental para evitar infecciones o el tratamiento fisioterápico para mejorar el estado muscular.
- ▶ Medidas encaminadas a mejorar la supervivencia, que consisten básicamente en mantener un control exhaustivo del estado del paciente.
- ▶ Tratamientos en investigación, entre los que destacan el tratamiento de reemplazo enzimático y el trasplante de progenitores hematopoyéticos procedentes de médula ósea, o de sangre periférica en los casos más graves. Esta última medida ha sido ensayada en algunos pacientes con resultados dispares.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para la elaboración de este informe se siguieron las recomendaciones metodológicas descritas en la “Guía para la elaboración de informes de síntesis de evidencia: medicamentos⁶”, basada en el documento “*Health Technology Assessment (HTA) Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*”⁷ y en el resto de guías metodológicas de la *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de velmanasa alfa, se realizó una búsqueda manual (fecha de búsqueda: 02 de mayo de 2018) en el siguiente orden:

En primer lugar, se buscó en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) el *European Public Assessment Report (EPAR)* sobre velmanasa alfa.

Posteriormente, se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las siguientes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS)*, *French National Authority for Health (HAS)*, *Ludwig Boltzmann Institut (LBI)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *National Health Care Institute (ZIN)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, *Norwegian Knowledge Center for the Health Services (NIPHNO)*, *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)* y *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*. También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA, INAHTA*). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Adicionalmente, se exploró la base de datos *Planned and Ongoing Projects (POP database)* que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y publicados en los tres últimos meses por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea EUnetHTA).

En último lugar, tras no localizar ningún informe, escrito en inglés o español, para su adopción, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)-HTA Database*, *International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan International Network)*, y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: “*Velmanase alpha*” AND “*mannosidosis*”.

Finalmente, se buscaron, en el registro de estudios en desarrollo según la base de datos del *U.S. National Institutes of Health*, estudios que pudiesen responder a las lagunas de conocimiento originadas.

Un evaluador realizó la selección de los artículos, y llevó a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane⁸.

(Ver Anexo I).

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar mediante la utilización del modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

| Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design</i>) | |
|--|---|
| Población | Pacientes con alfa-manosidosis grado leve a moderado. |
| Intervención | Velmasa-alfa 1 mg/Kg semanal. |
| Comparador/es más apropiado/s | Mejor terapia de soporte. |
| Resultados de eficacia | Mortalidad. Función motora. Función respiratoria. Calidad de vida relacionada con la salud. Actividad biológica de alfa-manosidasa. |
| Resultados de seguridad | Eventos adversos asociados al tratamiento. |
| Diseño | Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o estudios de intervención no aleatorizados (EINA) en su defecto. |

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

No se ha localizado ningún informe de evaluación para su adopción. NICE está elaborando actualmente un informe cuya finalización está prevista para septiembre de 2018.

Se localizaron un total de 2 artículos (2 en *The Cochrane Library*, 0 en CRD y 0 en MEDLINE). Ninguno de los estudios localizados cumplió los criterios de selección, por tanto la información empleada para la valoración de la eficacia y seguridad de velmanasa alfa se ha extraído del informe EPAR⁹, en el que figuran los datos referentes al estudio pivotal del fármaco.

El estudio pivotal que apoya la autorización de velmanasa alfa es el ECA rhLAMAN05. Las características del estudio rhLAMAN05 se muestran en la tabla 3 y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 4 y 5). Los datos de seguridad descritos corresponden, en primer lugar, a todos los pacientes que han sido tratados con velmanasa alfa durante el desarrollo del fármaco (33 pacientes), y en segundo lugar, a los pacientes pertenecientes al estudio rhLAMAN05 (25 pacientes) (tabla 6).

ECA pivotal

| Tabla 3. Principales características del estudio rhLAMAN05⁹ | |
|---|---|
| Estudio | rhLAMAN05. Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, para investigar la eficacia y seguridad del tratamiento con dosis repetidas de velmanasa-alfa en sujetos con alfa-manosidosis. |

| Tabla 3. Principales características del estudio rhLAMANO5⁹ | |
|---|---|
| Diseño | <p>Ensayo clínico fase 3, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.</p> <p>Se aleatorizó a los pacientes 3:2 a recibir velmanasa alfa o placebo durante 52 semanas, realizándose una evaluación en la semana 26 y otra en la 52. En caso de que en el análisis de la semana 26 se observasen diferencias significativas en las dos variables principales, los pacientes asignados al grupo de placebo cambiarían al tratamiento activo, pero los datos posteriores solo se emplearían en el análisis de seguridad.</p> <p>La población fue estratificada en función de la edad.</p> |
| Duración | Agosto 2012-Mayo 2014. |
| Hipótesis | <p>El fármaco demostrará su actividad biológica y una mejora funcional en comparación con placebo. El fármaco se consideraría eficaz si conseguía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una mejora estadísticamente significativa en las dos variables primarias [niveles de significación estadística de 0,025 y 0,05 en la reducción de oligosacáridos y el test de los escalones subidos en 3 minutos (3MSCT) respectivamente] en el análisis de las 26 semanas. <p>O bien</p> <ul style="list-style-type: none"> - una reducción estadísticamente significativa en los niveles séricos de oligosacáridos con un nivel de significación de 0,025 y además, una tendencia a la mejora en el test 3MSCT y en una de las variables secundarias definidas como prioritarias [(Test de la marcha de los 6 minutos (6MWT) o capacidad vital forzada (CVF)], en el análisis de las 52 semanas. |
| Grupo tratamiento (n =15) | Velmanasa alfa 10 mg/Kg en perfusión intravenosa una vez por semana. |
| Grupo control (n = 10) | Placebo. |
| VARIABLES EVALUADAS | <p>VARIABLES PRINCIPALES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la cantidad de oligosacáridos en sangre en la semana 52. - Cambio en el test de escalones subidos en 3 minutos (3MSCT) en la semana 52. <p>VARIABLES SECUNDARIAS PRIORITARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en el test de la marcha de los 6 minutos (6MWT) en la semana 52. - Cambio en la capacidad vital forzada (CVF) en la semana 52. <p>Otras variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio de puntuación en los test EuroQol-5D, <i>Childhood health assessment questionnaire-Dissability Index</i> (CHAQ-ID), <i>Childhood health assessment questionnaire-Visual Analogic Scal</i> (CHAQ-VAS), <i>Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency</i> (BOT2) y Leiter R, desde el estado basal. - Cambio en la cantidad de oligosacáridos y marcadores de daño cerebral (Tau, NFL y GFAP), desde el estado basal. - Cambio en la puntuación de diversos test de función pulmonar |

Tabla 3. Principales características del estudio rhLAMANO5⁹

| | |
|--|---|
| | <p>[FEV1 (l), FEV1 (%), FVC (l) and PEF (l/s)], desde el estado basal.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en la puntuación de la audiometría de tono puro desde el estado basal. - Eventos adversos. - Desarrollo de anticuerpos anti velmanasa alfa. |
| Descripción del tipo de análisis | <p>No se ha realizado cálculo de tamaño de muestra dada la baja prevalencia de la patología.</p> <p>Se utilizó un análisis de covarianza (ANCOVA) para estudiar la variación de las variables principales y las secundarias prioritarias a lo largo del tiempo de duración del estudio. Se consideró que el fármaco era eficaz si se daban los supuestos mencionados anteriormente.</p> |
| Criterios de inclusión | <p>Diagnóstico confirmado de alfa-manosidosis (definido como actividad de alfa-manosidasa < 10 % de la actividad normal), edad entre 5 y 35 años ambos inclusive, ecografía sin anomalías.</p> |
| Criterios de exclusión | <p>Incapacidad de caminar sin apoyo, presencia de otra anomalía genética diferente a la alfa-manosidosis que afecte al desarrollo psicomotriz, historia de trasplante de médula, embarazo, enfermedad psicótica incluso en remisión, cualquier condición o enfermedad que en opinión del investigador imposibilitase la participación del paciente, IgE total > 800 UI/ml, alergia conocida al fármaco o a alguno de sus excipientes.</p> |
| Características basales (grupo velmanasa alfa vs. control) | <p>Edad (mediana) (años): 18,5 vs. 19,7.</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 12 años (%): 26,7 vs. 20. - 12-18 años (%): 20 vs. 30. - > 18 años (%): 53,3 vs. 50. <p>Sexo (mujeres) (%): 40 vs. 50.</p> <p>Test 3MSCT (media) (pasos/minuto): 52,9 vs. 55,5.</p> <p>Test 6MWT (media) (metros): 460 vs. 466.</p> <p>CVF (media) (% previsto): 81,7 vs. 90,4.</p> <p>Oligosacáridos séricos (media) ($\mu\text{mol/l}$): 6,8 vs. 6,6.</p> <p>Puntuación test BOT2 (media): 94,93 vs. 109,2.</p> <p>Puntuación test CHAQ <i>Dissability Index</i> (media): 1,37 vs. 1,59.</p> <p>Puntuación test EuroQol (media): 0,61 vs. 0,61.</p> |
| Seguimiento del tratamiento | <p>56 semanas, pasado ese tiempo los pacientes pasarían a formar parte del estudio rhLAMANO10 en el que se seguirá a los pacientes hasta un máximo de 4 años.</p> |

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio rhLAMANO5

| Variables | Velmanasa alfa (n = 15) | Placebo (n = 10) | Diferencia (IC 95 %); p |
|---|-------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Oligosacáridos séricos en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) (IC 95 %) | -77,6 (-81,6 — -72,8) | -24,1 (-40,3 — -3,6) | -70,5 (-78,4 — -59,7); p < 0,001 |
| Oligosacáridos séricos en la semana 52 (µmol/L) (Media) (IC 95 %) | -5,1 (-5,7 — -4,6) | -1,6 (-2,3 — 0,9) | -3, (-4,4 — 2,6); p < 0,001 |
| Test 3MSCT en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) (IC 95 %) | -1,1 (-9,1 — 7,6) | -4 (-13,4 — -6,5) | -3 (-9,9 — -17,7); p = ns |
| Test 3MSCT en la semana 52 (metros/minuto) (Media) (IC 95 %) | 0,5 (-3,6 — 4,5) | -2,2 (-7,12 — 2,8) | 2,6 (-3,8 — 9,1); p = ns |
| Oligosacáridos séricos en la semana 26 (% de cambio relativo) (IC 95 %) | -65,9 (-72,1 — -58,3) | -7,9 (-27,9 — 17,7) | -62,9 (-73 — -49,1); p < 0,001 |
| Test 3MSCT en la semana 26 (% de cambio relativo) (IC 95 %) | -0,9 (-7,2 — 5,7) | -3,8 (-11,2 — 4,2) | 3 (-7,1 — 14,1); p = ns |
| Test 6MWT en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) (IC 95 %) | 0,7 (-4,7 — 6,3) | -1,2 (-7,6 — 5,7) | 1,9 (-6,6 — 11,1); p = ns |
| CVF en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) (IC 95 %) | 10,1 (1,3 — 19,7) | 1,6 (-9,5 — 14) | -3 (-9,9 — -17,7); p = ns |

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. ns: no significativo. 3MSCT: test de escalones subidos en 3 minutos. 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos. CVF: capacidad vital forzada

No se observaron diferencias en el resto de variables secundarias medidas. En los test de valoración de la calidad de vida EuroQol-5D, CHAQ-ID y CHAQ-VAS no se realizó comparación, por lo que no se sabe si había diferencias.

Los autores del estudio consideraron que el fármaco demostró su eficacia en base al cumplimiento del segundo supuesto expuesto en la tabla 3: Conseguir una reducción estadísticamente significativa en los niveles séricos de oligosacáridos con un nivel de significación de 0,025 y además, una tendencia a la mejora en la escala 3MSCT y en una de las variables secundarias definidas como prioritarias (cambio con respecto al valor basal en el test 6MWT o en la CVF, en el análisis de las 52 semanas).

Se realizó un análisis de subgrupos *post hoc* en función de la edad (< 18 años y ≥ 18 años). Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Principales resultados de eficacia del estudio rhLAMANO5 por subgrupos de edad

| Variables | Velmanasa alfa (n = 15) | | Placebo (n = 10) | |
|-----------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | < 18 años (n = 7) | ≥ 18 años (n = 8) | < 18 años (n = 5) | ≥ 18 años (n = 5) |

| Oligosacáridos séricos en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) | -70,6 | -80,3 | -7,2 | -33,4 |
|--|-------|-------|------|-------|
| Test 3MSCT en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) | 5,8 | -4,1 | -4,4 | -2,8 |
| Oligosacáridos séricos en la semana 26 (% de cambio relativo) (Media) | -61,2 | -65,6 | 10,3 | -13,5 |
| Test 3MSCT en la semana 26 (% de cambio relativo) (Media) | -2,3 | 1 | -3,6 | -2,1 |
| Test 6MWT en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) | 2 | 0,4 | 1,2 | -2,8 |
| CVF en la semana 52 (% de cambio relativo) (Media) | 20,5 | 2,3 | 9,5 | -4,1 |

IC: intervalo de confianza. ns: no significativo. 3MSCT: test de escalones subidos en 3 minutos. 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos. CVF: capacidad vital forzada

Los resultados en las variables funcionales (3MSCT, 6MWT y CVF), con una mayor relevancia clínica, parecen ser mejores en el subgrupo de pacientes de menos de 18 años.

| Variable | Velmanasa alfa (n = 3) | | | |
|--|-------------------------|------|------------------|----|
| | n | % | | |
| Pacientes tratados con velmanasa alfa de todos los estudios | | | | |
| Cualquier evento adverso | 29 | 87,9 | | |
| Evento adverso grave | 12 | 36,4 | | |
| Evento adverso grave relacionado con el tratamiento | 2 | 6,1 | | |
| Evento adverso fatal | 0 | 0 | | |
| Discontinúaciones debidas a evento adverso | 0 | 0 | | |
| Pacientes del estudio rhLAMANO5 | | | | |
| Variable | Velmanasa alfa (n = 15) | | Placebo (n = 10) | |
| | n | % | n | % |
| Nasofaringitis | 10 | 66 | 7 | 70 |
| Pirexia | 6 | 40 | 5 | 50 |
| Dolor de cabeza | 5 | 30 | 3 | 30 |
| Eventos adversos leves | 5 | 30 | 4 | 40 |
| Eventos adversos moderados | 4 | 26 | 1 | 10 |

En los 33 pacientes tratados con velmanasa alfa se comunicaron reacciones de hipersensibilidad en 9 ocasiones (4 pacientes), 3 casos de reacciones relacionadas con la perfusión, un caso de insuficiencia renal aguda y otro de pérdida de conciencia, ambos considerados graves, pero que se resolvieron satisfactoriamente con tratamiento de soporte. 8 de los 33 pacientes tratados (24 %) desarrollaron anticuerpos IgG anti-velmanasa alfa, pero no se observó una disminución de la eficacia ni reacciones de anafilaxia o hipersensibilidad graves.

Calidad del ensayo

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el estudio pivotal rhLAMAN05 presenta riesgo de sesgo bajo en todos sus dominios. Ver Anexo I.

Otros estudios

Además del estudio pivotal rhLAMAN05, se realizó un estudio de un solo brazo (rhLAMAN10) para estudiar la eficacia y seguridad a largo plazo de velmanasa alfa. Tanto los objetivos como las covariables primarias fueron las mismas. Se muestran a continuación los resultados de las covariables primarias (Tabla 7).

| Tabla 7. Principales resultados de eficacia del estudio rhLAMAN10 (n = 33) | | | | |
|--|-------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Variables | Valor basal | Última observación | | |
| | | Valor actual | Cambio Actual vs. Basal; <i>p</i> | |
| | | | Absoluto | Relativo (%) |
| Oligosacáridos séricos (valor absoluto, $\mu\text{mol/L}$) (Media) | 6,9 | 2,3 | - 4,6; <i>p</i> < 0,001 | - 62,8; <i>p</i> < 0,001 |
| Test 3MSCT (valor absoluto, pasos/min) (Media) | 53,6 | 59,9 | 6,4; <i>p</i> < 0,001 | 13,8; <i>p</i> = 0,004 |

3MSCT: test de escalones subidos en 3 minutos.

Con el objetivo de estudiar la relevancia clínica del fármaco, el titular de comercialización analizó los datos de los pacientes de los estudios rhLAMAN05 y rhLAMAN10, basándose en unos criterios de respuesta. Estos criterios se elaboraron en base a las diferencias mínimas clínicamente relevantes para cada variable analizada, que a su vez se definieron a partir de la literatura disponible sobre la misma patología o patología similares, y de opiniones de expertos en caso de que no se dispusiese de literatura. Los criterios de respuesta se muestran en la tabla 8, y los resultados resumidos de ambos estudios en la tabla 9.

| Tabla 8. Criterios de respuesta en base a las diferencias mínimas clínicamente relevantes | | |
|---|------------------------|--|
| Domino | Criterio | Descripción |
| Farmacodinámico | Oligosacáridos séricos | Último valor sérico $\leq 4 \mu\text{mol/L}$. |
| Funcional | 3MSCT | Cambio absoluto ≥ 7 pasos/min. |
| | 6MWT | Cambio absoluto ≥ 30 metros. |
| | CVF | Cambio absoluto $\geq 10 \%$. |
| Calidad de vida | CHAQ-DI | Cambio absoluto $\leq - 0,130$. |
| | CHAQ-VAS | Cambio absoluto $\leq - 0,246$. |

3MSCT: test de escalones subidos en 3 minutos. 6MWT: test de la marcha de los 6 minutos. CVF: capacidad vital forzada. CHAQ-DI: *Childhood health assessment questionnaire-Dissability Index*. CHAQ-VAS: *Childhood health assessment questionnaire-Visual Analog Scale*.

| Tabla 9. Principales resultados del análisis de relevancia clínica de los estudios rhLAMAN05 y rhLAMAN10 | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Variables | rhLAMAN05 | | rhLAMAN10 (n = 33) |
| | Velmanasa alfa (n = 15) | Placebo (n = 10) | |
| Respuesta en al menos 2 dominios (%) a los 12 meses | 87 | 30 | 79 (88)* |
| Respuesta en los 3 dominios (%) a los 12 meses | 13 | 0 | 24 (45)* |

*Entre paréntesis la respuesta a la finalización del estudio rhLAMAN10 de cada paciente, que podía llegar a ser hasta 4 años tras el inicio del estudio.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Velmanasa alfa ha sido ensayado en pacientes con alfa-manosidosis leve a moderada, como tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad, en un ensayo clínico con un diseño adecuado aunque con un escaso número de pacientes. Sin embargo, dada la baja prevalencia de la enfermedad, es muy poco probable que se pueda realizar un ensayo con una muestra adecuada.

Los datos del estudio pivotal se han complementado con los del estudio rhLAMAN10, que ha aportado evidencia sobre el efecto de velmanasa alfa y su seguridad a más largo plazo. Sin embargo este estudio no era comparativo, por lo que no es difícil conocer la acción real del fármaco a largo plazo.

No existe actualmente un tratamiento de la patología en sí, salvo cuidados de soporte, por tanto la elección de placebo como comparador en el estudio pivotal resulta válida.

En cuanto a las variables más importantes (las dos covariables principales y las secundarias prioritarias), son subrogadas. Sin embargo, y teniendo en cuenta la lenta evolución y la rareza de la enfermedad, es difícil poder utilizar variables finales o más específicas. Las de mayor relevancia clínica serían aquellas vinculadas a la funcionalidad del paciente (test 3MSCT, test 6MWT y CVF), mientras que la variable, nivel de oligosacáridos plasmáticos, serviría para probar la actividad enzimática del fármaco, aunque tiene poca utilidad a la hora de ver la repercusión real en la enfermedad. Al no atravesar el fármaco la barrera hematoencefálica, no se espera que tenga acción sobre las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, por tanto es lógico que no se hayan incluido variables que midan la funcionalidad neurológica de los pacientes.

Según el titular de comercialización de velmanasa alfa, la eficacia del fármaco fue demostrada en base al cumplimiento del segundo de los supuestos expuestos en la tabla 3, una reducción significativa en el nivel de oligosacáridos plasmáticos y una tendencia a la mejora en la otra covariable primaria y, al menos, 1 de las 2 variables secundarias prioritarias. Sin embargo, la mejora funcional resulta dudosa y la tendencia a la mejora es un término algo inespecífico, por lo que es necesaria una evidencia más sólida para afirmar que el fármaco es eficaz e influye de forma importante sobre el curso de la enfermedad.

El análisis de subgrupos principal llevado a cabo parece mostrar que el fármaco tiene un efecto más relevante, a nivel funcional, en los pacientes más jóvenes. Esto podría ser debido a que en estos pacientes aún no se ha establecido el daño tan profundamente como en los más mayores. De ese modo el efecto biológico del fármaco, que se puede ver a través de la reducción de oligosacáridos plasmáticos, tiene una repercusión mayor. Los datos que aporta este análisis deben ser interpretados con precaución, ya que se realizó *post hoc*, con las limitaciones metodológicas que ello conlleva, se dispuso de datos de un número muy bajo de pacientes de cada subgrupo (5 pacientes en algunos casos), y carecía de fiabilidad estadística.

El seguimiento de 1 año del estudio parece insuficiente para una enfermedad crónica con una evolución relativamente lenta, especialmente en los pacientes con formas menos graves. Para paliar en parte esta deficiencia los investigadores realizaron el estudio rhLAMAN10. El carácter no comparativo de este estudio no permite tener una referencia con pacientes no tratados, aunque los resultados pueden resultar útiles para ver la acción a largo plazo del fármaco y su seguridad. Actualmente están en marcha los estudios rhLAMAN07 y rhLAMAN09, cuyos resultados se esperan para 2020, y que también aportarán datos a largo plazo (3 años) de la eficacia y seguridad del fármaco, aunque no datos comparativos.

En cuanto a la validez interna, el estudio pivotal es doble ciego, multicéntrico y sin graves deficiencias metodológicas.

Aunque, en base al diseño del estudio pivotal, la validez externa no debería verse comprometida, es posible que, debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la variabilidad clínica que presentan los pacientes, esta si pueda verse afectada en algunos casos.

A continuación, en las Tablas 10 y 11 se indican la aplicabilidad de la evidencia disponible y las lagunas de conocimiento detectadas a partir de la información evaluada sobre el fármaco.

| Tabla 10. Aplicabilidad de la evidencia | |
|---|--|
| Dominio | Descripción de la aplicabilidad de la evidencia |
| Población | El fármaco no ha sido probado en pacientes menores de 5 años, sin embargo la EMA ha concedido al titular de la comercialización del fármaco, un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos en uno o más grupos de la población pediátrica. Del ECA pivotal se excluyó a aquellos pacientes que habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos, con dificultades para caminar sin ayuda y con psicosis. Sin embargo, esto no tiene por qué afectar a la población diana, ya que estos serían los pacientes <i>a priori</i> con formas más severas de la enfermedad, y por tanto no candidatos a ser tratados con velmanasa alfa. |
| Intervención | La dosis y régimen de velmanasa alfa empleada en el ensayo pivotal son los que han sido autorizados en ficha técnica. |
| Comparadores | Actualmente no hay ningún fármaco activo en la indicación autorizada, por tanto la comparación con placebo es adecuada. |
| Resultados | Los resultados medidos intentan reflejar la actividad biológica y el efecto sobre la capacidad funcional no neurológica que tiene el fármaco sobre los pacientes. Los test empleados son escalas validadas para la medición de la funcionalidad en otras patologías que afectan a la función motora y respiratoria, por lo que se pueden considerar aceptables. |

| Tabla 10. Aplicabilidad de la evidencia | |
|---|---|
| | <p>No se ha medido la mortalidad que sería la variable final con más relevancia y que sería complementaria a la calidad de vida, aunque se entiende que en una patología crónica de evolución lenta, se necesitaría un estudio de demasiados años para medirla.</p> <p>La calidad de vida se ha medido, pero no se ha realizado comparación con un grupo control.</p> <p>El seguimiento de un año del estudio pivotal se antoja insuficiente para una patología de larga evolución.</p> |
| Entorno | No hay razones para pensar que el entorno geográfico y clínico del ensayo pivotal no refleje las condiciones en las que será utilizado el fármaco. Sin embargo, tratándose de una enfermedad con una prevalencia tan baja, lo que implica un pequeño tamaño de muestra, y con unas características fenotípicas variables, no sería de extrañar que existan casos atípicos en los que los resultados sean menos aplicables. |

En la tabla 11, a continuación, se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de velmanasa alfa en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICO (D) indican la existencia de lagunas de conocimiento.

| Tabla 11. Gaps de evidencia | | | | |
|--|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Pregunta de investigación | | | | |
| Justificación para el uso del fármaco | | | | |
| Velmanasa alfa ha sido autorizado como tratamiento de pacientes con manifestaciones no neurológicas de la alfa-manosidosis leve a moderada. | | | | |
| Actualmente no existe ninguna alternativa para estos pacientes salvo medidas de soporte, por tanto el fármaco supondría una aportación relevante para el manejo de estos pacientes. | | | | |
| Población | Intervención | | Comparador/es | |
| Pacientes con alfa-manosidosis leve a moderada | Velmanasa alfa 1 mg/Kg una vez por semana en perfusión intravenosa | | Mejores cuidados de soporte | |
| Diseños de los estudios | | | | |
| Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto | | | | |
| Variable Resultado - 1 | Variable Resultado - 2 | Variable Resultado - 3 | Variable Resultado - 4 | Variable Resultado - 5 |
| Mortalidad | Función motora | Función respiratoria | Calidad de vida | Eventos adversos |
| Estado actual de la evidencia disponible | | | | |

| Tabla 11. Gaps de evidencia | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| Variable Resultado - 1 | Variable Resultado - 2 | Variable Resultado - 3 | Variable Resultado - 4 | Variable Resultado - 5 |
| - | 1 ECA | 1 ECA | 1 ECA | 1 ECA |
| Gaps de evidencia | | | | |
| Población | Intervención | Comparador | Resultados | Diseño |
| Pacientes menores de 5 años | - | - | Mortalidad Resultados comparativos de calidad de vida Resultados comparativos a más largo plazo | Estudios con una muestra más amplia |

Se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con velmanasa alfa en la indicación autorizada y que resultan de interés por cubrir los *gaps* de evidencia son:

- ▶ NCT02998879¹⁰. Trial on Safety and Efficacy of Velmanase Alfa Treatment in Pediatric Patients With Alpha-Mannosidosis (rhLaman-08): Ensayo clínico fase 2, multicéntrico, no controlado para evaluar la seguridad y tolerabilidad y, en segundo término eficacia, de velmanasa alfa en pacientes pediátricos (menos de 6 años).

5. Puntos clave

Velmanasa alfa es el primer fármaco autorizado para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la alfa-manosidosis, una enfermedad rara con una prevalencia muy baja. El fármaco ha demostrado en un ensayo clínico doble ciego (rhLAMAN05), una mejora estadísticamente significativa frente a placebo, solo en una de las covariables principales del estudio (reducción de oligosacáridos plasmáticos), no siendo así en la otra covariable principal (test 3MSCT), ni en las dos variables secundarias definidas como prioritarias (test 6MWT y CVF). Basándonos en la reducción de oligosacáridos plasmáticos, se puede considerar la actividad bioquímica del fármaco probada. En cuanto a la actividad clínica o funcional, a pesar de apreciarse una tendencia más favorable en los pacientes tratados con velmanasa alfa, no se puede afirmar que produzca más beneficios que placebo. En este sentido, es posible que el fármaco se haya visto perjudicado por el pequeño tamaño de muestra del estudio, fruto de la extrema rareza de la enfermedad, y la corta duración del mismo.

Además del análisis principal de eficacia, se han presentado datos de un análisis de subgrupos en el que se sugiere un mayor beneficio funcional del fármaco en los pacientes más jóvenes, en los que el daño tisular aún no ha sido establecido. Sin embargo este análisis tiene múltiples deficiencias metodológicas (realización *post-hoc*, pequeño tamaño de muestra, ausencia de tratamiento estadístico), así que sus resultados deben ser confirmados.

Los datos a largo plazo son muy escasos y provienen de un estudio no comparativo (rhLAMAN10). Además no se tienen datos en niños menores de 6 años que, como se ha mencionado antes, podrían ser de los más beneficiados. Actualmente hay un estudio en marcha que nos ayudará a esclarecer las dudas en esta población.

El perfil de seguridad de velmanasa alfa es aceptable, cabe destacar las reacciones de hipersensibilidad y las asociadas a la perfusión, que son las más probablemente relacionadas con el fármaco.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Lamzede® (velmanasa alfa) [Internet]. Londres: EMA; Apr 2018. Procedure number: EMEA/H/C/003922/0000 [consultado 01.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003922/WC500247292.pdf
2. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto. Lamzede® (velmanasa alfa) [Internet]. Londres: EMA; Apr 2018 [consultado 01.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003922/WC500247289.pdf
3. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis. 2001 Oct 11 [Updated 2012 May 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/>
4. Genetics Home Reference. Alpha-Mannosidosis. [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2014 [consultado 01.05.2018]. URL: <http://www.ghr.nlm.nih.gov/condition/alpha-mannosidosis>.
5. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. 2008 Jul 23;3:21.
6. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Galván Banqueri M, Vega Coca MD, García Estepa R, Alfaro Lara ER, et al. Guía para la elaboración de Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos. Documento Metodológico. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2016.
7. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments. Final version 4.2. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Noviembre 2015. [consultado 07/05/2018]. URL: http://mekat.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf
8. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado 03.2011, consultado 07.05.18]. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Lamzede® (velmanasa alfa) [Internet]. Londres: EMA; Apr 2018. Procedure number: EMEA/H/C/003922/0000. [consultado 13.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf
10. Chiesi Farmaceutici S.p.A. NCT02998879. Trial on Safety and Efficacy of Velmanase Alfa Treatment in Pediatric Patients With Alpha-Mannosidosis (rhLaman-08). En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 25.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537?cond=nusinersén&draw=1&rank=5.NLM> Identifier: NCT02998879.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane⁸

| Dominios | ECA rhLAMAN05 ⁹ |
|---|----------------------------|
| Generación adecuada de la secuencia de aleatorización | Riesgo bajo |
| Ocultamiento adecuado de la asignación | Riesgo bajo |
| Cegamiento de los pacientes y del personal | Riesgo bajo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Riesgo bajo |
| Datos de resultado incompletos | Riesgo bajo |
| Notificación selectiva de los resultados | Riesgo bajo |
| Otras fuentes de sesgo | Riesgo bajo |

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones⁸.