

# **Criteris clínics en relació amb laronidasa en el tractament de persones malaltes diagnosticades de mucopolisacaridosi I en l'àmbit del CatSalut**

Versió 2

Grup de persones expertes en malalties lisosomals

Barcelona, març 2012



Servei Català  
de la Salut



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

L'objectiu d'aquest document és definir els críteris clínics en relació amb laronidasa en el tractament de persones malaltes diagnosticades de mucopolisacaridosi I. S'ha elaborat dins del marc del Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments d'alta complexitat (PASFTAC) del CatSalut.

La font d'informació consultada ha estat l'informe "Laronidasa (Aldurazyme®) en el tractament de la mucopolisacaridosi I"<sup>1</sup> i l'opinió de persones expertes. Totes les decisions s'han pres per consens de tot el grup de treball.

Han participat en l'elaboració d'aquest document:

- Carme Alerany, farmacèutica del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Cristina Espinosa, tècnica de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries del Servei Català de la Salut.
- Jordi Gascón, neuròleg adjunt del Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge.
- Rosa Morros, farmacòloga clínica de l'Institut Català de la Salut.
- Núria Paladio, tècnica investigadora de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.
- Jordi Pérez, metge adjunt del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Vall d'Hebron
- Alba Prat, responsable d'Atenció Farmacèutica i Ortoprotètica de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries del Servei Català de la Salut.
- Mercè Pineda, consultora del Servei de Neurologia de l'Hospital Sant Joan de Déu.
- Marta Roig, tècnica de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries del Servei Català de la Salut.
- Francesc Rubio, cap del Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge.
- Mireia del Toro, metgessa adjunta del Servei de Neurologia Pediàtrica de l'Hospital Vall d'Hebron.
- Manel Fontanet, farmacèutic de la Fundació Dr. Robert
- Josep Torrent, director de la Fundació Dr. Robert.

Els autors i autores han proporcionat una declaració formal de conflicte d'interès en relació amb l'objectiu d'aquest document.

---

<sup>1</sup> Informe CAMUH. Laronidasa (Aldurazyme®) en el tractament de la mucopolisacaridosi I. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009.

## 1. Introducció

La mucopolisacaridosi I (MPS I), també anomenada síndrome de Hurler, és una malaltia per dipòsit lisosomal produïda pel dèficit enzimàtic d'L-iduronidasa, enzim implicat en el catabolisme del dermatà sulfat i heparà sulfat. És una malaltia rara, crònica i progressiva d'herència autosòmica i recessiva. S'han descrit 3 síndromes segons la seva gravetat i velocitat de progressió de la malaltia: 1) síndrome de Hurler (MPS IH), la més greu i que cursa amb important retard mental; 2) síndrome de Scheie (MPS IS), la més lleu, i 3) síndrome de Hurler-Scheie (MPS IHS), una forma intermèdia. Alguns autors consideren que la malaltia és un continu entre la forma lleu i greu.

L'abordatge terapèutic de l'MPS I es basa en la intervenció multidisciplinària. El seu objectiu és millorar la simptomatologia i la qualitat de vida de les persones malaltes. En nens i nenes <2 anys i pacients amb coeficient intel·lectual  $\geq 70$  el transplantament de cèl·lules mare (TCM) pot ser també una alternativa de tractament. En pacients amb formes moderades i lleus de la malaltia l'elevada morbimortalitat del TPH en limita la utilització.

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

L'aprovació del fàrmac és en condicions excepcionals, modalitat d'aprovació que es concedeix als fàrmacs quan, en el moment de la sol·licitud de comercialització, no és possible aportar dades completes d'eficàcia i seguretat en la població a la qual van dirigits per causa de la raresa de la indicació estudiada, el coneixement limitat disponible sobre la malaltia d'estudi o per problemes ètics a l'hora de recollir les dades.

Així doncs, el grup d'experts en malalties lisosomals ha definit els críteris clínics d'inici i seguiment del tractament en persones diagnosticades d'MPS I en l'àmbit del CatSalut.

## 2. Recomanacions d'ús

D'acord amb l'evidència disponible i per consens en el grup d'experts, es defineix el següent criteri d'indicació de laronidasa en persones diagnosticades d'MPS I en l'àmbit del Servei Català de la Salut:

- Diagnòstic enzimàtic i/o genètic d'MPS I.

Així mateix, es recomana que l'àmbit de prescripció es restringeixi a centres hospitalaris de referència en el tractament de malalties per dipòsit lisosomal i que s'inclouin les persones tractades en un registre de seguiment.

## 3. Objectiu del tractament

L'objectiu del tractament amb laronidasa és disminuir la progressió de la malaltia i millorar la qualitat de vida dels i les pacients.

Per tal d'avaluar la resposta en el temps cal, a més de les visites rutinàries de seguiment, realitzar una avaluació basal i avaluacions de seguiment anualment. La descripció de proves a realitzar es presenten a l'annex 1.

#### 4. No es consideraran persones candidates a iniciar tractament amb laronidasa

- Pacients amb afectació greu per l'MPS I (especialment afectació greu del sistema nerviós central).
- Pacients amb altres malalties greus que posin en risc la vida del o la pacient i en qui l'administració de laronidasa és poc probable que modifiqui la prognosi.
- Pacients amb hipersensibilitat coneguda al principi actiu i a qualsevol dels excipients de la presentació farmacèutica.
- Dones embarassades o en període de lactància.

#### 5. Sol·licitud de tractament amb laronidasa per MPS I

Per a sol·licitar el tractament amb laronidasa per a persones diagnosticades d'MPS I al CatSalut, cal complimentar els formularis requerits al **registre de pacients i tractaments MHDA del CatSalut**<sup>2</sup> amb les dades personals del pacient, les dades del centre hospitalari sol·licitant, les dades de les exploracions definides en l'annex 1 i adjuntar l'informe d'avaluació clínica basal del o la pacient i el document de sol·licitud d'autorització de tractament farmacològic signat per la direcció mèdica del centre sol·licitant.

#### 6. Avaluació i seguiment de les persones malaltes amb tractament amb laronidasa

Es realitzarà una avaluació anual de tractament de totes les persones malaltes tractades amb laronidasa en l'àmbit del CatSalut. Per a sol·licitar la renovació dels tractaments amb laronidasa, caldrà complimentar els formularis requerits al **registre de pacients i tractaments MHDA del CatSalut**<sup>2</sup> amb les dades de les exploracions definides en l'annex 1 i adjuntar l'informe d'avaluació clínica del o la pacient.

Es considerarà la continuïtat del tractament amb laronidasa en el cas:

- que no s'observi un empitjorament important de l'afecció neurològica, segons l'escala de discapacitat (annex 2 o annex 3);
- que no s'observi un empitjorament important en la qualitat de vida. Per a persones adultes, segons l'escala de qualitat de vida (annex 4);
- que no aparegui malaltia i complicacions greus relacionades amb la laronidasa que posin en perill la vida dels i les pacients;
- que els i les pacients segueixin la pauta posològica, i
- que els i les pacients facin les visites i/o proves de seguiment.

---

<sup>2</sup> Les dades requerides per a la sol·licitud i renovació dels tractaments s'hauran de complimentar al **registre de pacients i tractaments MHDA** disponible via web a l'adreça electrònica següent:

<https://salut.gencat.net/pls/gsa/gsapk030.portal>

## Annex 1

### Avaluacions basals i de seguiment en persones tractades amb laronidasa

Exploracions	Basals	Seguiment
Funció pulmonar (CVF: ml i %)	✓	✓
Test 6 minuts caminant (6 MWT) (Metres recorreguts)	✓	✓
Test 6 minuts caminant (6 MWT) (Saturació O <sub>2</sub> basal i final)	✓	✓
Test 6 minuts caminant (6 MWT) (Freqüència cardíaca basal i final)	✓	✓
Test 6 minuts caminant (6 MWT) (Freqüència respiratòria basal i final)	✓	✓
Ecocardiograma	✓	✓
Ecografia abdominal	✓	✓
Neuroimatge*	✓	✓
Mobilitat articular	✓	✓
Escala de discapacitat**	✓	✓
Escala de qualitat de vida***	✓	✓
Judici clínic d'avaluació de la malaltia	✓	✓

\*Es realitzarà si l'RM prèvia és anterior a 2 anys i els controls s'adapten a l'evolució de la persona malalta.

\*\* Escala discapacitat per a persones adultes: qüestionari de d'activitat funcional (FAQ) (annex 2); escala de discapacitat per infants (annex 3).

\*\*\* Escala de qualitat de vida per a persones adultes: escala EUROQOL-5D (annex 4);

## Annex 2 Escala de discapacitat per a persones adultes

### Qüestionari d'activitat funcional (FAQ)

Marqueu segons aquesta puntuació les preguntes:

- Normal; mai ho heu fet, però podríeu fer-ho sol 0
- Amb dificultat, però us manegeu sol; mai ho va fer i si ho haguéssiu de fer ara tindríeu dificultats 1
- Necessiteu ajuda (però ho feu) 2
- Sou dependent (no podeu realitzar-ho) 3

Manegeu / administreu els vostres propis diners?	0	1	2	3
Podeu fer sol/a la compra (aliments, roba, coses de casa)?	0	1	2	3
Podeu preparar-vos sol/a el cafè o el te i després apagar el foc?	0	1	2	3
Podeu fer-vos sol el menjar?	0	1	2	3
Esteu al corrent de les notícies del vostre veïnat, de la vostra comunitat?	0	1	2	3
Podeu prestar atenció, entendre i discutir les notícies de la ràdio i els programes de TV, llibres, revistes?	0	1	2	3
Us recordeu si quedeu amb algú i de les festes familiars (aniversaris) o dels dies festius?	0	1	2	3
Sou capaç de manejar la vostra pròpia medicació?	0	1	2	3
Sou capaç de viatjar sol/a fora del vostra barri i tornar a casa?	0	1	2	3
Saludeu apropiadament les vostres amistats?	0	1	2	3
Podeu sortir al carrer sol/a sense perill?	0	1	2	3

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Jr CH, Chance JM, Filos S. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. Journal of Gerontology 1982; 37(2): 323-9.

### Annex 3 Escala de discapacitat per a infants

1. Deambulació		2. Conducta	
	Puntuació		Puntuació
Normal	0	Hiperactivitat i/o irritabilitat ocasional	1
Malaptesa motriu	1	Crisis de plors i crits diürns	2
Caminar autònom i atàxic	2	Despertaments, irritabilitat i crits nocturns	3
Caminar per l'exterior amb ajuda	3	Trastorns greus (en tractament farmacològic)	4
Caminar en interiors amb ajuda	4		
En cadira de rodes	5		
3. Comunicació		4. Deglució	
	Puntuació		Puntuació
Símptomes de retard global	1	Masticació deficitària	1
Llenguatge dislàlic i/o disàtric comprensible	2	Disfàgia ocasional	2
Llenguatge només comprensible per familiars	3	Disfàgia constant	3
Comunicació no verbal (senyes o crits)	4	Sonda nasogàstrica o botó gàstric	4
Absència de comunicació	5		
5. Epilèpsia		6. Infants < 5 anys	
	Puntuació	Desenvolupament psicomotor	Puntuació
Convulsions aïllades (sense tractament)	1	Diferència amb la normalitat	
Epilèpsia controlada amb fàrmacs antiepilèptics	2	Més de 6 mesos	1
Epilèpsia rebel	3	Més de 12 mesos	2
		Més de 18 mesos	3
		Més de 2 anys	4
		6. Infants > 6 anys	
		Nivell cognitiu	Puntuació
		Borderline, CI = 85-90 – 70-85	1
		Lleu retard mental, CI = 65-85 – 55-70	2
		Retard mental moderat, CI = 45-96 – 40-55	3
		Retard mental greu, CI = 20-45 – 25-40	4
		Retard mental profund, CI = 0-20 – <25	5

(pendent publicació Dra. Pineda)

## Annex 4

### Escala de qualitat de vida per a persones adultes

#### ESCALA EUROQOL-5D

Assenyaleu la resposta de cada apartat que millor descrigui el vostre estat de salut en el dia d'AVUI.

##### Mobilitat

- No tinc problemes per caminar  1
- Tinc alguns problemes per caminar  2
- Haig d'estar al llit  3

##### Cura personal

- No tinc problemes amb la cura personal  1
- Tinc alguns problemes per rentar-me o vestir-me  2
- Sóc incapaç de rentar-me o vestir-me  3

**Activitats quotidianes** (p. ex. treballar, estudiar, fer tasques domèstiques, activitats familiars o activitats durant el temps lliure)

- No tinc problemes per realitzar les meves activitats quotidianes  1
- Tinc alguns problemes per realitzar les meves activitats quotidianes  2
- Sóc incapaç de realitzar les meves activitats quotidianes  3

##### Dolor / malestar

- No tinc dolor ni malestar  1
- Tinc dolor o malestar moderat  2
- Tinc molt dolor o malestar  3

##### Ansietat / depressió

- No estic ansiós ni deprimat  1
- Estic moderadament ansiós o deprimat  2
- Estic molt ansiós o deprimat  3

Comparant amb el meu estat general de salut durant els darrers 12 mesos, el meu estat de salut avui és:

- Millor  1
- Igual  2
- Pitjor  3

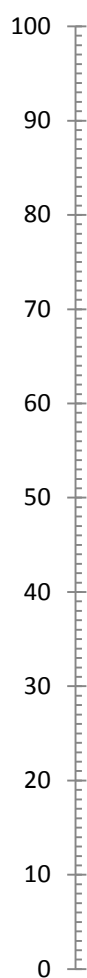
*(continua)*



Per ajudar la gent a descriure com és de bo o dolent el seu estat de salut, hem dibuixat una escala semblant a un termòmetre en el qual es marca amb un 100 el millor estat de salut que pugui imaginar-se.

Ens agradaria que ens indiquéssiu en aquesta escala, segons la vostra opinió, com és de bo o dolent el vostre estat de salut en el dia d'AVUI. Feu una creu en aquest termòmetre.

El millor estat de salut imaginable



El pitjor estat de salut imaginable

The EuroQol Group (1990). EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 16(3): 199-208.

**Annex 5**  
**Document de Sol·licitud de**  
**tractament farmacològic**

## **Sol·licitud d'autorització de tractament farmacològic**

### **Dades identificatives del/de la pacient**

Nom	1r cognom	2n cognom
CIP	Data de naixement	Sexe <input type="checkbox"/> home <input type="checkbox"/> dona

### **Dades del tractament farmacològic sol·licitat**

Nom del fàrmac
Indicació terapèutica
Data del diagnòstic

### **Dades identificatives del centre sol·licitant**

Nom de l'hospital	
Nom i cognoms del metge/essa responsable del tractament	Núm. de col·legiat/ada
Adreça electrònica del metge/essa	Telèfon de contacte del metge/essa

### **Dades del director/a mèdic/a sol·licitant**

Nom	1r cognom	2n cognom
-----	-----------	-----------

**Sol·licito** que s'avalui la idoneïtat d'aquest tractament farmacològic per al pacient esmentat.

Signatura del director/a mèdic/a

Data