



EXPERIENCIA DE LA GALSULFASA EN EL SDR DE MAROTEAUX-LAMY (MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI)

Dra Teresa Bosch Rovira
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

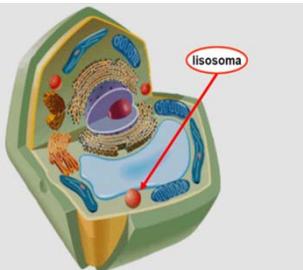
EXPERIENCIA DE LA GALSULFASA EN EL SDR DE MAROTEAUX-LAMY (MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI)

- INTRODUCCIÓN
- TRATAMIENTO CON GALSULFASA (EXPERIENCIA)
- REACCIONES ADVERSAS GALSULFASA
- CONCLUSIONES

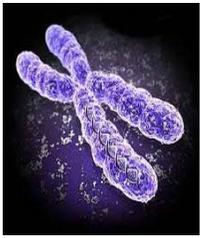


MUCOPOLISACARIDOSIS

Las Mucopolisacaridosis son trastornos de depósito lisosomal **crónicos**, **multisistémicos** y **progresivos** causados por deficiencia de las enzimas que degradan los mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos (GAGs) → dermatán sulfato, heparán sulfato o queratán sulfato.



TIPO		EPÓNIMO	ENZYMA DEFICIENTE	GAG AFECTADO	LOCUS CROMOSÓMICO
MPS I	IH	Hurler	α -1-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	4p16.3
	IS	Scheie			
	IH/S	Hurler-Scheie			
MPS II		Hunter	Iduronato sulfatase	Dermatán y heparán sulfato	Xq28
MPS III	A	SanFilippo	Heparan N-sulfatas	Heparan sulfato	17q25.3
	B		α -N-Acetil α -glucosaminidasa		17q21
	C		α -glucosaminida acetiltransferasa		8p11.1
	D		N-Acetilglucosamina 6-sulfatasa		12q14
MPS IV	A	Morquio	Galactosa 6-sulfatasa	Keratan sulfato, condroitin 6-sulfato	16q24.3
	B		α -Galactosidasa	Keratan sulfato	3p21.33
MPS VI		Maroteaux-Lamy	Arylsulfatasa B	Dermatan sulfato	5q13-q14
MPS VII		Sly	α -Glucuronidasa	Dermatan y heparan sulfato, condroitin 4 y 6 sulfato	7q21.11
MPS IX			α -Hialuronidasa	Ác. Hialurónico	3p21.2 – p21.3

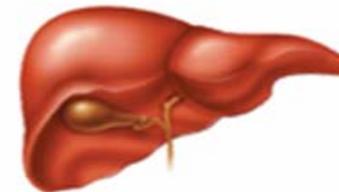


MUCOPOLISACARIDOSIS



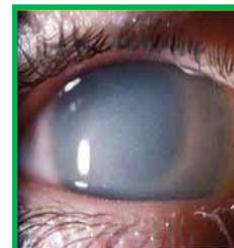
Lisosoma

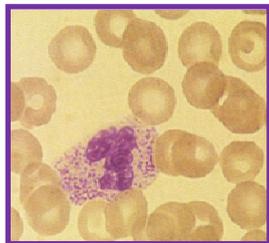
↑GAGs



MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI

- Déficit de N-acetilgalactosamina-4-sulfato (arilsulfatasa B). Acúmulo Dermatan Sulfato.
- Herencia autosómica recesiva.
- Producción urinaria excesiva de dermatán sulfato.
- **Formas clínicas:** severa clásica, tipo intermedio y leve. Gran variabilidad en la gravedad de la expresión clínica.
- Retraso de crecimiento. Rasgos toscos.
- Alteraciones óseas (disostosis múltiple): macrocefalia, deformidad torácica, pelvis, columna vertebral, huesos largos.
- Afectación oftalmológica.
- Compresión medular cervical, hidrocefalia, sdr túnel carpiano.
- Afectación pulmonar, patrón restrictivo, SAHOS, otitis.
- Hepato-esplenomegalia.
- Afectación cardíaca: disfunción valvular, miocardiopatía.





MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI (diagnóstico)

- Sospecha clínica
- Análisis cuantitativo de GAGs en orina. Estudios han demostrado asociación entre niveles de GAGs en orina y morbilidad:
 - Pacientes con niveles de **GAGs en orina > 200 µg/mg** creatinina generalmente se asocian a **fenotipo rápidamente progresivo**.
 - Pacientes con niveles de **GAGs en orina < 100 µg/mg** creatinina se asocian a **fenotipo lentamente progresivo**.
- Estudio actividad enzimática específica para cada forma de MPS utilizando tejidos como piel (fibroblastos) o leucocitos.
- Diagnóstico prenatal (células del líquido amniótico similar al método utilizado en fibroblastos).
- Análisis mutacional para la detección de portadores.
- Consejo genético.

Swiedler SJ, Beck M et al. Am J Med Genet A 2005; 134: 144-150
Karageorgos L, Brooks D et al, Hum Mutat. 2007

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI (tratamiento)

- **Tratamiento sintomático no específico**
- **Tratamiento específico**
 - Trasplante de médula ósea (1981) lactante de 1 año con **MPS I** con mejoría física y bioquímica. Se recomienda realizar antes de que exista afectación grave. En otros tipos de MPS los resultados no han sido tan prometedores y con alta morbi-mortalidad. En pacientes con **MPS VI** el trasplante de médula ósea resuelve las visceromegalias, estabiliza la función cardiopulmonar, la agudeza visual y movilidad articular, aunque en el momento actual se prefiere la terapia enzimática sustitutiva (galsulfasa) que parece segura y eficaz.
 - Tratamiento enzimático sustitutivo (2005) iniciado en **MPS I, II y VI**. En mucopolisacaridosis VI (galsulfasa)

Herskhovitz E, Young E et al. J Inherit Metab Dis. 1999; 22:50-62
Malatack JJ, Consolini DM et al. Pediatr Neurol 2003; 29: 391-403
Giugliani R, Harmatz P et al. Pediatrics 2007; 120: 405-18
Valayannopoulos V et al. Rheumatology 2011; 50:v49-v59

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI (seguimiento)

- La determinación de GAGs orina
- El carácter progresivo de las MPS exige una evaluación continuada multidisciplinar de su situación clínica: visión, audición, movilidad articular, función cardiopulmonar, neurológica, capacidad intelectual.
- Rehabilitación (rigidez articular).
- Procedimientos anestésicos tienen elevado riesgo (inestabilidad atlanto-axoidea), evitar hiperextensión cervical. La intubación puede ser complicada (anestelistas experimentados).

Harmatz P, Giugliani R et al. J Pediatr. 2006; 148: 533-539

Giugliani R et al. Current Pharmaceutical Biotechnology 2011; 12: 956-962

Hendriksz C, Giugliani R et al. J Inherit Metab Dis. 2013 Mar; 36(2): 373-84

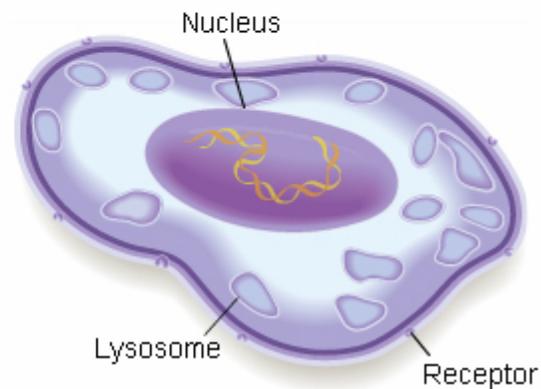
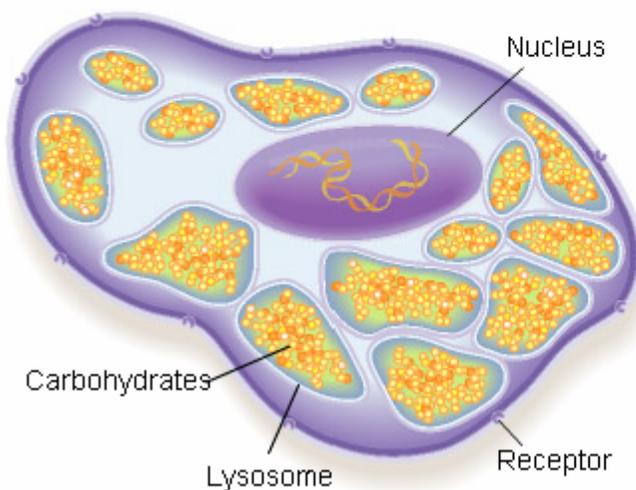
GALSULFASA

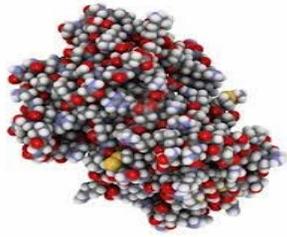
Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases (LSD)

Untreated Cell

Treated Cell

The difference in appearance between a Normal and LSD cell is readily visible under light microscopy, as depicted here





GALSULFASA

- Es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hámster.
- Está indicada para el tratamiento enzimático sustitutivo a largo plazo en pacientes con MPS VI.
- Se intenta restablecer un nivel de actividad enzimática suficiente para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar más depósito.
- Tras la perfusión ev, la galsulfasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células y transportada a los lisosomas. (Tejidos poco vascularizados).
- Se recomienda iniciar el tratamiento de **forma precoz** antes de la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles de la enfermedad.
- Es fundamental iniciar el tratamiento en pacientes **menores de 5 años** con una forma grave de la enfermedad, a pesar que no se incluyera a pacientes menores de 5 años en el ensayo pivotal de fase 3.
- Dosis 1 mgr/kg de peso corporal administrada una vez a la semana perfusión ev durante 4 horas.



Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures

Paul Harmatz

Children's Hospital and Research Center Oakland, Oakland, CA, USA

SUMMARY: Harmatz P. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures. Turk J Pediatr 2010; 52: 443-449.

Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI) is an inheritable, clinically heterogeneous lysosomal storage disorder that develops due to a deficiency in the arylsulfatase B (ASB) enzyme. This deficiency impairs the stepwise degradation of glycosaminoglycans (GAGs) resulting in the accumulation of partially degraded GAGs in tissues and organs throughout the body. A relatively novel therapy for MPS VI is enzyme replacement therapy (ERT) with human recombinant ASB (galsulfase).

This manuscript gives an overview of all clinical trials that have evaluated the efficacy and safety of ERT with galsulfase in patients with MPS VI to date and discusses the outcome of these trials.

Key words: clinical trial, enzyme replacement therapy, mucopolysaccharidosis VI, review, treatment outcome.

Table I. Overview of Clinical Trials with Galsulfase⁸⁻¹¹

	Study design	Number of patients enrolled/completed	Galsulfase dose (mg/kg)	Duration of therapy (weeks)	Duration of follow-up (weeks; efficacy/safety) ¹¹	Mean age (range)	Sex (male/female)	Endurance tests
Harmatz 2004 ⁸	Phase 1/2 randomized, double-blind, two dose trial*	7/5	0.2/1.0	48	240/260	12.0 (7-16)	4/3	6MWT
Harmatz 2006 ⁹	Phase 2 open-label trial	10	1.0	48	144/214	12.7 (6-22)	7/3	12MWT 3MSC
Harmatz 2006 ¹⁰	Phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled trial with open-label extension	39**/38	1.0	24†/24‡	96/159	13.7 (5-29)	13/26	12MWT 3MSC

6MWT: 6-minute walk test. 12MWT: 12-minute walk test. 3MSC: 3-minute stair climb.

*Study blind was removed after 24 weeks

**19 of these patients received galsulfase 1.0 mg/kg and 20 received placebo during the double-blind phase of the study (†). During the open-label phase (‡), all patients received galsulfase 1.0 mg/kg.

Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures

Paul Harmatz

- Los 3 ensayos clínicos con Galsulfasa (Naglazyme®) se centraron en la evaluación de las manifestaciones sistémicas de la MPS VI: resistencia, movilidad articular, dolor y rigidez articulares, obstrucción respiratoria superior, destreza manual y agudeza visual.
- El ensayo clínico fase 1/2 concluyó que pacientes que recibían 1 mgr/kg de galsulfasa semanal mostraron un descenso más rápido y mantenido de GAGs en orina que los que recibían 0,2 mgr/kg.

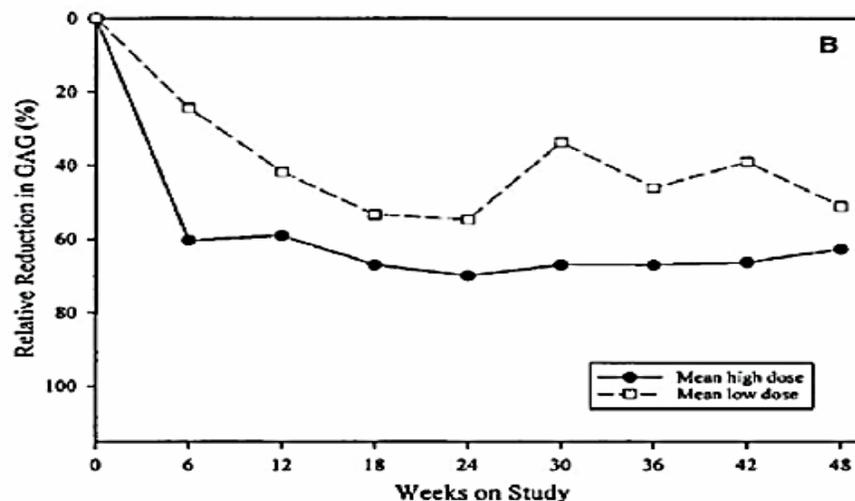


Fig. 1. Weekly infusions with galsulfase significantly reduced urinary glycosaminoglycan (GAG) excretion, with the effect being larger in patients receiving a high dose (1.0 mg/kg) of galsulfase than in those receiving a low dose (0.2 mg/kg). Reprinted from Harmatz P, et al.¹¹, with permission from Elsevier.

Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures

Paul Harmatz

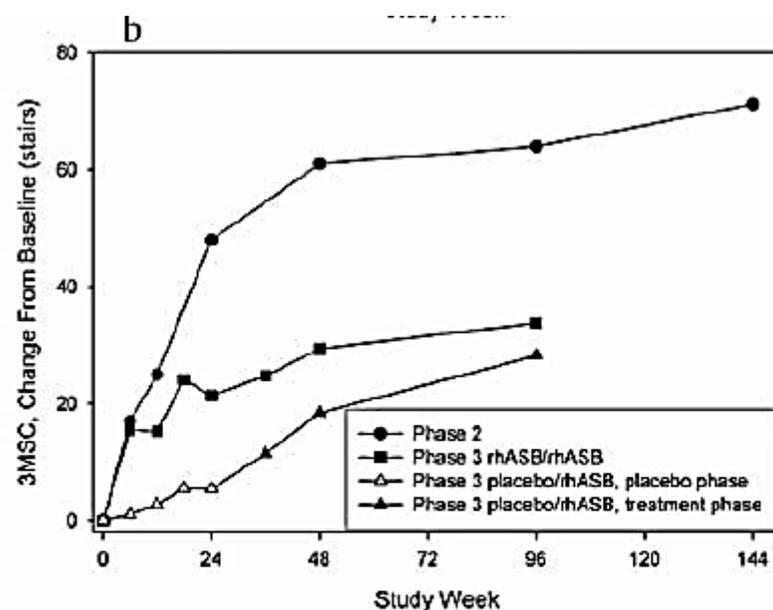
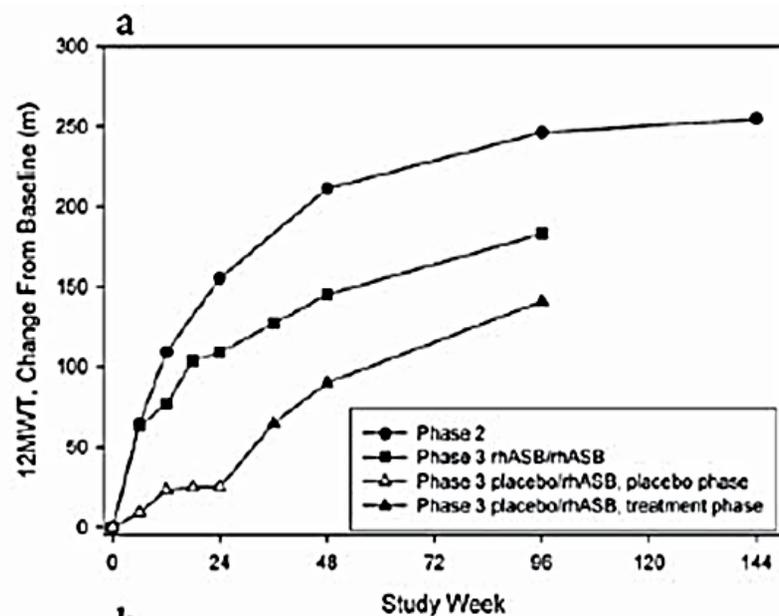


Fig. 2. Weekly infusions with galsulfase caused a sustained increase in (a) the distance walked in a 12-minute walk test (12MWT) and (b) the number of stairs climbed in a 3-minute stair climb (3MSC) test. Reprinted from Harmatz P, et al.¹¹, with permission from Elsevier.

Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures

Paul Harmatz

- ❑ La **seguridad y eficacia** de galsulfasa se evaluaron con un ensayo en **fase 3**, randomizado, doble ciego, multicéntrico, multinacional, controlado con placebo en **39 pacientes** con MPS VI de **5 a 29 años** de edad. La mayoría de pacientes presentaban baja estatura, deterioro de la resistencia y síntomas músculoesqueléticos.
- ❑ Se incluyeron en el ensayo clínico a los pacientes que al inicio del ensayo podían andar más de 5 metros pero menos de 250 metros en 6 minutos en la prueba de la caminata de 12 minutos (**12 Minute Walk Test**) o menos de 400 metros a los 12 minutos.
- ❑ Los pacientes recibieron **1 mgr/kg galsulfasa o placebo** cada semana durante un total de **24 semanas**.
- ❑ La **variable principal de eficacia** fue el número de **metros caminados en 12 minutos (12MWT)** a la **semana 24** en comparación con el **número de metros caminado al inicio del ensayo**.
- ❑ Las **variables secundarias de eficacia** fueron el **número de peldaños por minuto en 3 minutos** en la prueba de subir escaleras (**3 Minutes Stair Climb**) y la **excreción urinaria de GAGS** en pacientes tratados con **galsulfasa** en comparación con **placebo en la semana 24**. Posteriormente **38 pacientes** participaron en una extensión abierta del ensayo en la que recibieron 1 mgr/kg de galsulfasa a la semana.

Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures

Paul Harmatz

A las 24 semanas de tratamiento se concluyó:

- ❑ Los pacientes en tratamiento con galsulfasa experimentaron una mejoría de 92 ± 40 m de la distancia caminada en 12 minutos (**12MWT**) respecto a los pacientes tratados con placebo.
- ❑ Los pacientes tratados con galsulfasa experimentaron una mejoría de 5,7 peldaños por minuto en la prueba (**3 Minute Stair Climb**) respecto a los pacientes tratados con placebo.
- ❑ Los pacientes tratados con galsulfasa experimentaron una reducción en la excreción urinaria de GAGS de $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina tras 24 semanas de tratamiento en comparación con el grupo placebo.

Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures

Paul Harmatz

CONCLUSIONES 3 ENSAYOS CLÍNICOS (TTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO):

- Se objetiva una **disminución significativa de GAGs en orina** en el grupo tratado con galsulfasa sugiriendo una mejor degradación.
- A las **24 semanas** de tratamiento enzimático sustitutivo se observa una **mejoría en los tests de resistencia 12MWT y 3MSCT** en el grupo tratado con galsulfasa.
- La terapia enzimática sustitutiva tiene **un perfil aceptable de seguridad**.
- La terapia enzimática sustitutiva a largo plazo mejora la capacidad pulmonar (FVC y FEV1).
- Los ensayos clínicos en fase 1 y 2 en los pacientes tratados con galsulfasa se objetiva una mejoría en la rigidez articular, test de recoger monedas y movilidad aunque no se observan diferencias significativas con el grupo placebo en ensayo clínico en fase 3.
- Ensayo clínico en fase 2 detecta reducciones en el tamaño hepático y esplénico aunque se precisan más estudios.
- La dismorfia facial y las alteraciones óseas no regresan con el tratamiento enzimático sustitutivo.
- El tratamiento con galsulfasa tiene efectos muy limitados a nivel óseo, oftalmológico, cardíaco y SNC (barrera HE).
- Se aconseja inicio precoz del tratamiento enzimático sustitutivo.

ORIGINAL ARTICLE

Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme[®]) therapy

E. Braunlin • H. Rosenfeld • C. Kampmann • J. Johnson •
M. Beck • R. Giugliani • N. Guffon • D. Ketteridge •
C. M. Sá Miranda • M. Scarpa • I. V. Schwartz •
E. Leão Teles • J. E. Wraith • P. Barrios •
E. Dias da Silva • G. Kurio • M. Richardson •
G. Gildengorin • J. J. Hopwood • M. Imperiale •
A. Schatz • C. Decker • P. Harnatz • MPS VI Study Group

- Pacientes con MPS VI presentan: engrosamiento de válvulas mitral y aórtica provocando insuficiencia y/o estenosis y hipertrofia ventricular.
- Estudio realizado a **54** pacientes (edad: 6 y 29 años). Se valora hipertrofia ventricular y válvulas cardíacas antes de iniciar tto enzimático sustitutivo y a las 96 semanas de tratamiento (galsulfasa 1 mgr/kg peso).
- **Conclusiones:** la afectación valvular cardíaca en MPS VI por acúmulo de GAGS es pobremente reversible y iniciar precozmente el tratamiento enzimático sustitutivo puede ser beneficioso. Los resultados sugieren que el tratamiento enzimático sustitutivo es efectivo para reducir la hipertrofia septal ventricular, no se observaron cambios en la afectación valvular.

Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis

Stefano Ferrari,¹ Diego Ponzin,¹ Jane L Ashworth,² Kristina Teär Fahnehjelm,^{3,4}
C Gail Summers,⁵ Paul R Harmatz,⁶ Maurizio Scarpa⁷

Br J Ophthalmol (2010).

Table 1 Classification of different mucopolysaccharidosis (MPS) types according to enzyme deficiency and with indication of the severity of ocular pathologies

MPS type (eponym)	Enzyme deficiency	Involved GAG	Eye diseases			
			Corneal clouding	Glaucoma	Retinopathy	Optic nerve abnormalities
MPS I H (Hurler)	α -L-Iduronidase	DS, HS	+++	++	++	++
MPS I H/S (Hurler–Scheie)	α -L-Iduronidase	DS, HS	++	++	++	++
MPS I S (Scheie)	α -L-Iduronidase	DS, HS	+	+	++	+
MPS II (Hunter)	Iduronate-2-sulfatase	DS, HS	+	+	++	++
MPS III (Sanfilippo) A–B–C–D	Heparan sulfamidase (A)	HS	+	+	+++	+
	<i>N</i> -acetyl- α -D-glucosaminidase (B)					
	Acetyl-CoA- α -glucosaminidase <i>N</i> -acetyltransferase (C)					
	<i>N</i> -acetylglucosamine-6-sulfatase (D)					
MPS IV A (Morquio A)	<i>N</i> -acetylgalactosamine-6-sulfatase	KS	+	+	++	+
<u>MPS VI (Maroteaux–Lamy)</u>	<i>N</i> -acetylgalactosamine-4-sulfatase	DS	+++	++	Unknown	++
MPS VII (Sly)	β -D-Glucuronidase	DS, HS, CS	++	Unknown	Unknown	++
MPS IX (Natowicz)	Hyaluronidase	CS	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown

+: mild; ++: moderate; +++: severe.

Adapted from Ashworth *et al*² with permission from Elsevier.

Note that there are inter-patient variations.

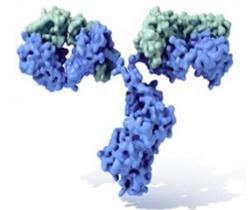
CS, chondroitin sulfate; DS, dermatan sulfate; GAG, glycosaminoglycan; HS, heparan sulfate; KS, keratan sulfate.



REACCIONES ADVERSAS DE LA GALSULFASA

- Son en general leves, moderadas siendo infrecuentes las graves, con una incidencia similar a la observada con el placebo.
- **Frecuentes:** fiebre, artralgias, rash, temblores, disnea, HTA, congestión nasal, malestar general, cefalea, dolor abdominal, otalgia, vómitos, tos, conjuntivitis, edema facial.
- En los 3 ensayos clínicos sólo se han descrito **3 efectos adversos graves** potencialmente relacionados con el tratamiento: apnea, urticaria y asma (los 2 primeros durante el proceso de administración ev del fármaco).
- Se recomienda administración pretratamiento (60 minutos antes de administrar la infusión): antihistamínicos con o sin antipiréticos para minimizar la aparición de reacciones adversas.
- En caso de **reacción adversa leve o moderada** se considerará el tto con antihistamínicos y paracetamol y/o reducción de la velocidad de perfusión a la mitad.
- En caso de **reacción adversa grave** se recomienda detener la perfusión, tratar los síntomas y administrar antihistamínicos, paracetamol, corticoides. Posteriormente se aconseja siempre pretratamiento y la perfusión se reiniciará al 25% de la velocidad inicial en la próxima administración.
- Se han detectado **Ig G específicos anti-galsulfasa** en la mayoría de pacientes (aparecen en las primeras 4-8 semanas de tratamiento) aunque no está clara su incidencia en las características farmacocinéticas de la galsulfasa ni en la aparición de cuadros anafilactoides.

*H. Kim K., Decker C et al. Pediatrics 2008; 121 e714
Harmatz P, Giugliani R et al. J Pediatr. 2006; 148: 533-539*



CONCLUSIONES TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO CON GALSULFASA EN MPS VI

- La introducción del tratamiento enzimático sustitutivo con galsulfasa ha supuesto un gran avance en el tratamiento de MPS VI. Actualmente se recomienda como tratamiento de primera línea.
- Provoca un enlentecimiento en el curso de la enfermedad y mejora en la calidad de vida.
- El tratamiento enzimático sustitutivo debe iniciarse de forma precoz antes de que existan daños irreversibles.
- La galsulfasa es bien tolerada (efectos adversos graves) provocando mejoría en las **pruebas de resistencia** de estos pacientes (**12 Minute Walk Test, 3 Minutes Stair Climb**) y disminución significativa de GAGs en orina.
- La terapia enzimática sustitutiva a largo plazo mejora la capacidad pulmonar (FVC y FEV1).
- Es preciso el manejo multidisciplinar de estos pacientes e individualizar cada caso.
- El tratamiento con galsulfasa tiene efectos muy limitados a nivel cartílago articular, oftalmológico, cardíaco y SNC (barrera HE).
- Se está valorando la administración de galsulfasa a nivel intratecal e intraarticular.
- Se han detectado Ig G específicos anti-galsulfasa en la mayoría de pacientes (aparecen en las primeras 4-8 semanas de tratamiento) aunque no está clara su incidencia en las características farmacocinéticas de la galsulfasa ni en la aparición de cuadros anafilactoides.

