



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IDURSULFASA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE HUNTER

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – EsSalud.
6. Milagros Mariasela Dueñas Roque – Médica especialista en Genética, Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 045-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|---------|--|
| ASMR | Amélioration du service médical rendu |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CVF | Capacidad vital forzada |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú |
| EA | Eventos adversos |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EMA | European Medicines Agency |
| ETS | Evaluación de Tecnologías Sanitarias |
| FDA | (US) Food and Drug Administration |
| GAG | Glicosaminoglicanos |
| GPC | Guías de práctica clínica |
| HAS | Haute Autorité Santé (Alta autoridad en Salud) |
| HOS | Hunter Outcome Survey |
| ICER | Incremental cost-effectiveness ratio |
| IDS | Iduronato-2-sulfatasa |
| MD | Media de diferencia |
| MPS II | Mucopolisacaridosis tipo II |
| 6MWT | Prueba de caminata de 6 minutos |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| RS | Revisión sistemática |
| SMC | Scottish Medicines Committee |
| SMR | Service médical rendu |
| SNC | Sistema nervioso central |

CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| <u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u> | 5 |
| <u>II. INTRODUCCIÓN</u> | 8 |
| <u>A. ANTECEDENTES</u> | 8 |
| <u>B. ASPECTOS GENERALES</u> | 9 |
| <u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IDURSULFASA</u> | 10 |
| <u>III. METODOLOGÍA</u> | 11 |
| <u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u> | 11 |
| <u>B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u> | 11 |
| <u>C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u> | 11 |
| <u>IV. RESULTADOS</u> | 12 |
| <u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u> | 13 |
| <u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u> | 14 |
| <u>i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u> | 14 |
| <u>ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS</u> | 22 |
| <u>iii. ESTUDIOS PRIMARIOS</u> | 26 |
| <u>V. DISCUSIÓN</u> | 34 |
| <u>VI. CONCLUSIONES</u> | 40 |
| <u>VII. RECOMENDACIONES</u> | 42 |
| <u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> | 43 |

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) o síndrome de Hunter es una enfermedad de depósito lisosomal. Esta se debe a la deficiencia de iduronato-2-sulfatasa, responsable de la acumulación en los lisosomas de los diferentes tejidos de glicosaminoglicanos (GAG). Dicha deficiencia es causada por mutaciones en el gen iduronato-2-sulfatasa (IDS) localizado en el cromosoma X (gen Xq28), que codifica la enzima (IDS).
- La enfermedad tiene dos formas de presentación: tempranas y tardías. Las formas tempranas (diagnóstico alrededor de 2 a 4 años) son las más graves; los pacientes tienen daño cerebral que conduce a retraso mental y muerte prematura (10 años). Las formas tardías son las más moderadas; la supervivencia es más prolongada. Las complicaciones son principalmente osteoarticulares y cardiorrespiratorias.
- El tratamiento usual de la MPS II es paliativo y multidisciplinario, enfocado en los síntomas. También, está disponible idursulfasa, administrado vía intravenosa, como el primer tratamiento de reemplazo enzimático para los pacientes. El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible respecto a los efectos de eficacia y seguridad del uso de idursulfasa en pacientes con MPS II, comparado con placebo o mejor terapia de soporte.
- La mejor evidencia disponible del uso de idursulfasa intravenoso proviene de un único ensayo clínico aleatorizado (ECA) publicado por Muenzer et al., 2006. Este fue un ECA controlado con placebo, doble ciego, realizado en 96 pacientes entre 5 y 31 años tratados por 52 semanas. El tratamiento con idursulfasa mejoró la prueba de caminata de 6 minutos o 6MWT (por sus siglas en inglés *6 minutes walking test*) en comparación con el placebo, pero la relevancia clínica de la ganancia es cuestionable. El efecto de idursulfasa en la función pulmonar no pudo establecerse claramente: no se observó diferencia en el porcentaje de capacidad vital forzada (CVF) predicha. Aunque hubo una disminución significativa en los volúmenes del hígado, bazo y excreción urinaria de GAG, estos efectos biológicos no se tradujeron en mejoras de los múltiples desenlaces clínicos de esta enfermedad (i.e apnea del sueño, masa ventricular, movilidad de las articulaciones, calidad de vida, dolor, tasa de hospitalizaciones y función auditiva). Tampoco hay datos clínicos que demuestren un beneficio en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.
- La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron el uso de idursulfasa intravenoso para pacientes con MPS II de manera excepcional. Debido a la falta de información exhaustiva en ese

momento, respecto a su eficacia y seguridad, la EMA solicitó al fabricante mayor información acerca de desenlaces clínicos relevantes a mayor plazo. En respuesta a esta solicitud el fabricante estableció en el 2005 el registro HOS (*Hunter Outcome Survey*).

- De las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) consultadas, dos organizaciones (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Scottish Medicines Committee* (SMC)), no recomendaron el uso de idursulfasa porque consideraron que las mejoras biológicas no se tradujeron en mejoras en desenlaces clínicos relevantes, por lo que no estaba justificado la inversión de recursos, además de que los análisis económicos eran inciertos por limitaciones en la evidencia. En cambio, la organización francesa (HAS, por sus siglas en francés *Haute Autorité de Santé*) si aprobó enlistar a idursulfasa como medicamento reembolsable. A pesar de que los evaluadores del HAS no pudieron utilizar los datos del registro HOS (registro que fue creado con el objetivo de recoger información de desenlaces clínicos relevantes a mayor plazo), debido al alto grado de pérdidas, los evaluadores consideraron que el beneficio médico que ofrecía idursulfasa era importante en el corto plazo. No obstante, señalaron que la magnitud de tal beneficio clínico era menor y es este un ítem clave para que se negocie el precio con el fabricante.
- Respecto al registro de HOS, este no ha sido publicado y solo tuvieron acceso los evaluadores de Francia, quienes lo descalificaron debido a la gran cantidad de cuestionarios faltantes después del primer año. De un total de 647 pacientes que recibieron idursulfasa, se obtuvo información de los cuestionarios para solo el 5% de los pacientes. Con esta limitada información era imposible determinar los efectos a largo plazo de idursulfasa. En conclusión, este estudio no logró cumplir los objetivos para los que fue concebido.
- De igual manera, el estudio de extensión de tres años con los pacientes incluidos en el ECA (Muenzer et al., 2006) padeció de limitaciones metodológicas. Hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes y el reporte de los desenlaces fue selectivo. El %CVF predicha fue superior al basal solo en un punto temporal (semana 16) y en ninguno de los otros puntos temporales. Aunque el 6WMT varió en el transcurso del tiempo con ganancias entre 20 m y 40 m, su relevancia clínica es cuestionable, ya que no existen estudios que correlacionen estas ganancias con beneficio clínico relevante desde la perspectiva del paciente o se hayan traducido en mejora de la calidad de vida. Los autores no presentaron los resultados del desenlace de masa cardiaca y la presentación fue incompleta para el movimiento articular y calidad de vida. Debido a la baja calidad metodológica, no se puede establecer con adecuada confianza los efectos de idursulfasa a mediano y largo plazo.

- Respecto a los eventos adversos observados, se observó que en el ECA se observó que una misma proporción de pacientes sufrió un evento adverso (EA) serio, de alrededor del 28 % tanto en el grupo de idursulfasa y de control. Sin embargo, en el estudio de extensión y en el que incluyó a niños menores de cinco años, este porcentaje ascendió a 40 % y 46 %, respectivamente. Asimismo, casi la mitad de los pacientes sufrieron de un EA relacionado con la infusión de idursulfasa. Este aspecto es importante ya que la FDA advierte que se han reportado algunos casos de reacciones anafilácticas. Además, permanece desconocido el rol de los anticuerpos anti-idursulfasa.
- Aunque idursulfasa ha mostrado tener efectos biológicos a corto plazo en pacientes con MPS II, estos efectos no han resultado en mejoras en desenlaces clínicamente relevantes en una enfermedad con elevado compromiso multisistémico, como la función pulmonar, función cardíaca, tasa de hospitalizaciones, dolor, calidad de vida, apneas, función auditiva, movimiento articular, recursos usados en el cuidado y desarrollo neurológico. No hay un beneficio global de acuerdo al compromiso somático y grado de progresión de esta enfermedad. Además, no se espera que idursulfasa intravenoso tenga algún efecto en el compromiso neurológico debido a su incapacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.
- A la fecha, idursulfasa es una tecnología sanitaria que tiene un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud, debido a que los beneficios biológicos observados no se han traducido en desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes con MPS II.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de idursulfasa para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter) en comparación a mejor tratamiento de soporte o placebo. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Angélica Castillo Vilela, médica pediatra del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico idursulfasa no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

| | |
|----------|--|
| P | Paciente de sexo masculino, 4 años con mucopolisacaridosis tipo II: Hunter |
| I | Idursulfasa endovenoso |
| C | No hay comparador |
| O | Mejorar la calidad de vida |

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitó la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

- P** Pacientes con diagnóstico de síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II)
- I** Idursulfasa
- C** Mejor terapia de soporte o placebo
- O** Afección visceral (compromiso hepático, cardíaco, pulmonar y/o esplénico)

¹ Se pone especial atención a lo que se refiere a eventos adversos serios (EA serios). Este tipo de EA serios se definen según la FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcrf/CFRSearch.cfm?fr=312.32>): "Acontecimiento adverso grave o sospecha de reacción adversa o sospecha de reacción adversa se considera "grave" si, a juicio del investigador o del patrocinador, produce alguno de los siguientes resultados: Muerte, evento adverso que pone en peligro la vida, hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, una incapacidad persistente o significativa o una interrupción sustancial de la capacidad para llevar a cabo funciones de la vida normal, o una anomalía congénita / defecto de nacimiento. Los eventos médicos importantes que pueden no resultar en la muerte, poner en peligro la vida o requerir hospitalización pueden considerarse graves cuando, según el criterio médico apropiado, pueden poner en peligro al paciente o al sujeto y pueden requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados en esta definición. Los ejemplos de tales eventos médicos incluyen el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en una sala de emergencias o en el

B. ASPECTOS GENERALES

La MPS II, conocida también como síndrome de Hunter, es una condición patológica rara, causada por mutaciones en el gen iduronato-2-sulfatasa (IDS) localizado en el cromosoma X (Xq28), que codifica la enzima del mismo nombre IDS (Hopwood 1993). La deficiencia de esta enzima impide el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAG), previamente conocidos como mucopolisácaridos. Los fragmentos degradados parcialmente de los GAG se acumulan en los lisosomas, resultando en disfunción celular y anomalías clínicas.

La presentación clínica de la MPS II puede ser grave o leve, siendo común a ambas presentaciones, la disostosis múltiple con disminución del rango de movimiento de las articulaciones, apariencia anormal de la facies, macroglosia, sordera, dentición anormal, obstrucción de las vías aéreas superiores con o sin apnea, enfermedad pulmonar restrictiva, hepatoesplenomegalia, cardiomiopatía, deformidades esqueléticas y estatura severamente corta (Young 1983).

La forma más severa es la forma más frecuente de la enfermedad. Los pacientes presentan compromiso del sistema nervioso central (SNC), con inicio de las manifestaciones clínicas entre los dos y cuatro años de edad. En estos casos, el compromiso del SNC es progresivo y prominente, conduciendo a una discapacidad mental grave; usualmente con el deceso del paciente en la primera o segunda década de la vida, debido principalmente a una enfermedad obstructiva de las vías aéreas o insuficiencia cardíaca (o ambos) asociado con pérdida de la función neurológica.

La forma más leve se manifiesta más tardíamente y el compromiso neurológico puede ser mínimo, pero con signos somáticos obvios y mayor sobrevida (Wraith 2008). Según el único estudio observacional de gran escala y multinacional de pacientes con MPS II, denominado "*Hunter Outcome Survey*" (HOS), los pacientes con compromiso cognitivo fallecen a una edad promedio significativamente menor que aquellos sin compromiso (11.7 vs 14.1 años; $p=0.024$) (Jones 2008).

Una de las más importantes limitaciones aparte del compromiso neurológico en individuos afectados con MPS II, es el impacto que tienen las anomalías progresivas físicas en la calidad de vida. Debido a la combinación de la enfermedad ósea, la capacidad pulmonar disminuida y la función cardíaca alterada, los pacientes padecen de un sufrimiento crónico y severo. Con la progresión de la enfermedad, los pacientes pierden la habilidad de caminar cortas distancias y eventualmente muchos pacientes necesitarán una silla de ruedas para movilizarse. En la segunda década de

hogar, discrasias sanguíneas o convulsiones que no resultan en hospitalización, o el desarrollo de la dependencia o el abuso de drogas".

Última visita a esta página: 08 de noviembre del 2018.

vida, la mayoría de los pacientes con compromiso del SNC muestran dificultades graves para el aprendizaje y son dependientes de cuidadores para todas sus actividades personales diarias. El tratamiento usual de la MPS II ha sido paliativo y se ha centrado en el tratamiento de los signos y síntomas. El cuidado de los pacientes involucra un enfoque multidisciplinario que incluye pediatras, neurólogos, ortopedistas, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, y terapeutas ocupacionales y físicos, así como genetistas y consejeros genéticos. Idursulfasa es el primer tratamiento de reemplazo enzimático disponible destinado para estos pacientes. Por ello, el objetivo del presente dictamen es evaluar la evidencia disponible respecto a los efectos de eficacia y seguridad del uso de idursulfasa en pacientes con MPS II, comparado con placebo o mejor terapia de soporte.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IDURSULFASA

El idursulfasa (Elaprase®, ShireHuman Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA) es la forma recombinante de la enzima humana lisozima, iduronato-2-sulfatasa (IDS).

En 2006 y 2007 la FDA y la EMA, respectivamente, aprobaron el uso de idursulfasa inyección (6 mg/3 mL (2 mg/mL)), para ser administrado por vía intravenosa en los pacientes con MPS II. La dosis recomendada fue 0.5 mg/ kg de peso administrado por infusión intravenosa cada semana (FDA - 2006).

La FDA señala que han ocurrido reacciones anafilácticas con amenaza de muerte en algunos pacientes durante o hasta 24 horas de recibir infusión de idursulfasa. Se ha reportado que los casos de reacción anafiláctica se han presentado como dificultad respiratoria, hipoxia, hipotensión, urticaria y/o angioedema de la garganta o lengua. Estas reacciones ocurrieron sin relación con la duración o curso del tratamiento.

Este medicamento fue aprobado por la EMA en 2007 bajo circunstancias excepcionales y ha sido designado como un medicamento para enfermedades huérfanas. Esto se debió a que el fabricante no pudo brindar información completa de su eficacia y seguridad.

Por ello, la EMA solicitó información acerca de desenlaces clínicos relevantes a mayor plazo. El fabricante accedió como obligación específica a recopilar información sobre la seguridad y eficacia a mayor plazo, comparándola con datos históricos, por medio del establecimiento de un registro de pacientes; el *Hunter Outcome Survey* (HOS) con el compromiso de continuar con el análisis por al menos los primeros diez años.

Idursulfasa (Elaprase) solución inyectable 2 mg/ml para infusión intravenosa cuenta con registro sanitario vigente hasta el 23 de mayo del 2019. Considerando el precio de adquisición en el sistema SAP-ESSALUD (consultado el 09/10/2018) por un vial de 6mg/3ml es de S/ 12,744.00, siendo la dosis recomendada de 0.5 mg/kg cada semana y el peso aproximado de un paciente de 35 kg, se requería de 3 ampollas por cada

dosis y 156 ampollas para el tratamiento de un año; ascendiendo el costo del tratamiento de un paciente por un año a S/ 1'988,064.00.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de uso de idursulfasa para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de MPS II (síndrome de Hunter) en comparación a mejor tratamiento de soporte o placebo. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-busadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *El Haute Autorité de Santé* (HAS) y *The Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de GPC, ETS, RS y ECA de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

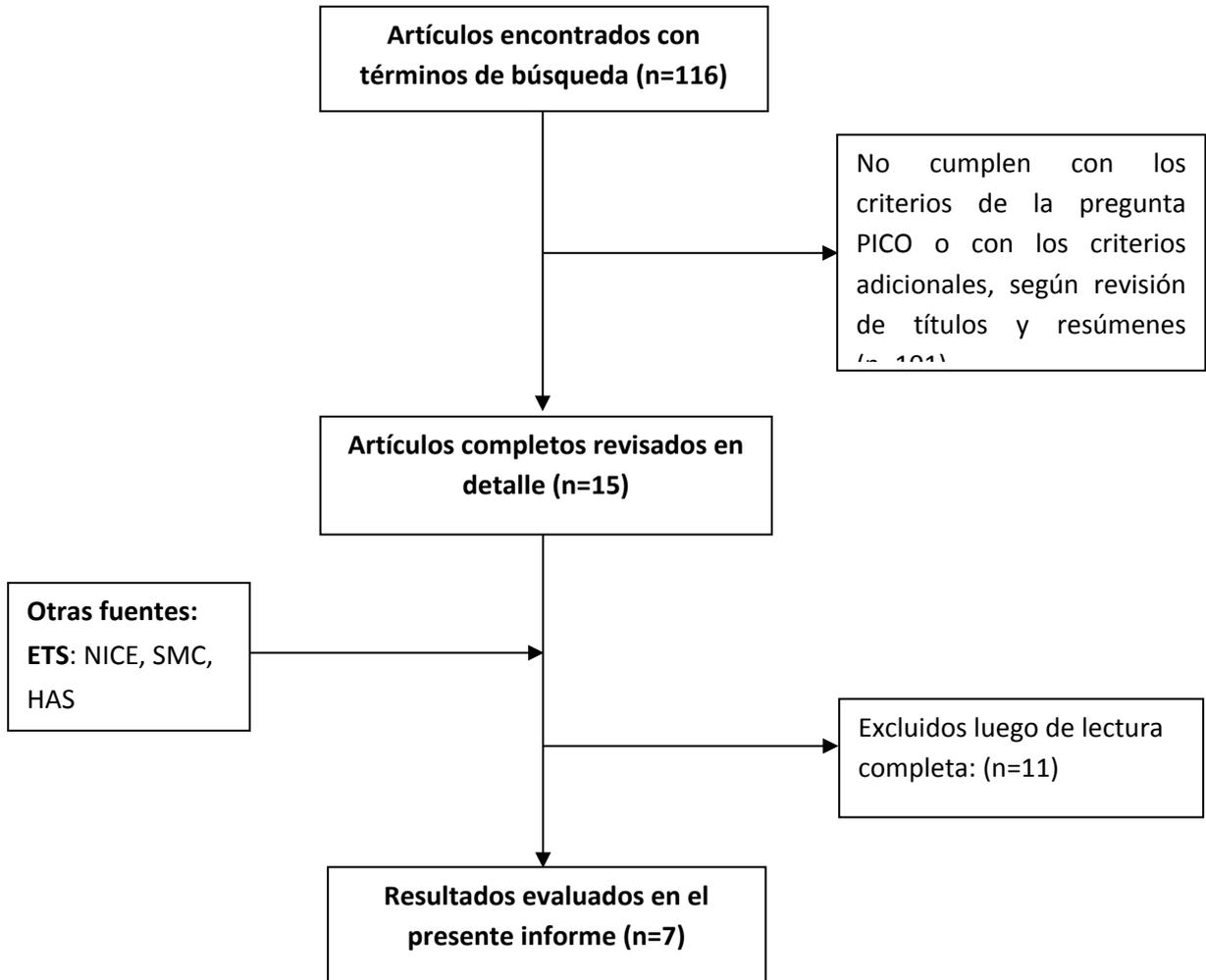
Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Idursulfasa:** Iduronate Sulfatase, Sulfoiduronate Sulfatase, Elaprase.
- **Mucopolisacaridosis tipo II:** Mucopolysaccharidosis II, Hunter Syndrome, MPS II, Mucopolysaccharidosis 2.

² Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de idursulfasa en el tratamiento de pacientes con MPS II.

Guías de práctica clínica

No se identificaron GPC para el manejo de la MPS II.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH 2007 - *Idursulfase. Final recommendations and reasons for recommendation.*
- SMC 2007 - *Idursulfase 2 mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase®) No. (391/07) Shire HGT UK Ltd.*
- HAS 2015 - *ELAPRASE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Commission de la transparence.*

Revisiones sistemáticas

Publicación incluida en la sección de descripción y evaluación:

- Da Silva 2016 - *Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome).*

Estudios primarios

Publicación incluida en la sección de descripción y evaluación:

Ensayos clínicos aleatorizados

- Muenzer et al., 2006 - *A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome).*

Ensayos no controlados

- Muenzer 2011 - *Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome.*
- Giugliani et al., 2014. *A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy*

Estudio pendiente de publicación

- *Study of Intrathecal Idursulfase-IT Administered in Conjunction With Elaprase® in Pediatric Patients with Hunter Syndrome and Early Cognitive Impairment (AIM-IT), descrito en la página de clinicaltrials.gov.*

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Canadian Agencies for Drugs and Technologies in Health (CADTH)-2007. Idursulfase. Final recommendations and reasons for recommendation

En esta evaluación el comité de la CADTH no recomendó incluir idursulfasa en el listado de medicamentos.

Para esta evaluación se consideró principalmente la información del único ECA (Muenzer 2006). En este único ensayo controlado y aleatorizado se observó que después de un año de tratamiento, los pacientes tratados con idursulfasa 0.5 mg/ semana tuvieron una mejora estadísticamente significativa en la prueba de caminata de 6 minutos (6WMT), comparado con placebo (un aumento de 35 metros, 8.9 % del valor basal de 390 metros). Asimismo, los pacientes de este grupo tuvieron una reducción estadísticamente significativa de los volúmenes del hígado y bazo, y de la excreción urinaria de GAG. Pero, no hubo mejoras significativas en la calidad de vida, dolor y movimiento articular. Después de completar este ECA, los 94 pacientes sobrevivientes se incluyeron en un estudio de extensión abierto. Para esta ETS, no estaban disponibles los resultados de este estudio observacional.

Los evaluadores de la CADTH señalaron que las reacciones a la infusión del medicamento fueron los EA más comunes, afectando al 69 % de los pacientes (22 de 32 pacientes en el grupo de idursulfasa semanal), que incluyeron reacciones anafilactoides severas con riesgo de muerte. Otros EA reportados fueron cefalea, urticaria, prurito, artralgia, dolor abdominal, ansiedad, dolor de la pared torácica, y dolor de espalda. En el ECA los EA serios que ocurrieron en el grupo de idursulfasa y no en el de placebo fueron arritmia cardíaca, embolismo pulmonar, cianosis, insuficiencia respiratoria, infección y artralgia.

Por otro lado, la CADTH evaluó también el desarrollo de anticuerpos anti-idursulfasa y su potencial efecto en la eficacia y toxicidad del medicamento. Aproximadamente, la mitad de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-idursulfasa y se desconoce su relevancia clínica. El comité del CADTH consideró que potencialmente resultaría en aumento del riesgo de reacciones anafilácticas o taquifilaxia a idursulfasa.

Aunque idursulfasa mostró tener un efecto biológico y mejorar algunos desenlaces en los pacientes con síndrome de Hunter, la significancia clínica de estos efectos no ha sido establecida. Por ejemplo, idursulfasa mejoró el 6MWT, pero el promedio de la mejora fue menor al 10 % de los valores basales. Idursulfasa no ha mostrado mejorar desenlaces clínicamente relevantes como la calidad de vida, el dolor, las tasas de hospitalización o los recursos requeridos para los cuidados en casa. El comité evaluador también consideró que idursulfasa no tenía capacidad de ingresar al SNC y por ello no se esperaba que mejore las complicaciones neurológicas de la MPS II.

El costo calculado de idursulfasa fue de \$ 4,215 (dólares canadienses) por un vial de 6mg y el costo del tratamiento de un paciente de 35 Kg era de \$ 657,000 por año (equivalente a S/ 1'670,610). El comité de la CADTH consideró que el alto costo no estaba justificado debido a la falta de evidencia de mejoras en desenlaces clínicamente relevantes.

La conclusión del comité de la CADTH fue que idursulfasa ha mostrado tener efectos biológicos en una enfermedad debilitante cuyo manejo se basa en el tratamiento de los síntomas. Sin embargo, dichos efectos no han resultado en mejoras en desenlaces clínicamente relevantes y su administración puede resultar en EA con riesgo de muerte, y no resultaba costo-efectiva.

Scottish Medicines Consortium 2007. Idursulfase 2 mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase®) No. (391/07) Shire HGT UK Ltd

En esta evaluación no se recomendó el uso de idursulfasa (Elaprase®) en Escocia para el tratamiento a largo plazo de pacientes con MPS II.

La justificación del fabricante de los costos del tratamiento contrastado con los beneficios en salud, no fueron suficientes para ser aceptados por el consorcio de medicinas de Escocia (SMC). Además, el modelo económico presentado no fue suficientemente robusto.

Para esta evaluación se tomó en cuenta el reporte de EPAR (EMA) que presentó los cambios ajustados para los desenlaces primarios. Al igual que la ETS de Canadá, no se contaba con la información del estudio de extensión. Los valores ajustados mostraron que los pacientes que recibieron idursulfasa semanal experimentaron una ganancia promedio en el 6WMT de 35 metros, comparado con placebo. Los cambios en el porcentaje de la CVF no fueron estadísticamente significativos. A continuación, se presentan estos valores ajustados, recalculados por la EMA

Tabla 1: Puntuaciones ajustadas en el ensayo de Muenzer 2006.

| | Idursulfasa semanal | | | Placebo | | | Diferencia de cambio |
|-----------------------|---------------------|-----------|----------|-----------|-----------|---------|----------------------------------|
| | Basal | Semana 53 | Cambio | Basal | Semana 53 | Cambio | |
| 6WMT (metros) | | | | | | | |
| Media±DE | 392±108 | 436±138 | 40±70 | 393±106 | 400±106 | 7±54 | 37±16* 35±14# (p=0.01) |
| % CVF predicha | | | | | | | |
| Media±DE | 55.3±15.9 | 58.7±19.3 | 3.4±10.0 | 55.6±12.3 | 56.3±15.7 | 0.8±9.6 | 2.7±2.5* 4.3±2.3# (p=0.07) |

*media ± EE observado

media ± EE del modelo ANCOVA, ajustado por gravedad de la enfermedad, región y edad

Tomado del reporte de EMA

En este reporte el EPAR señaló que aún existían preocupaciones respecto a la seguridad del medicamento y el pequeño número de pacientes incluidos en los análisis. Por ello, el fabricante se comprometió desarrollar un registro de seguimiento de los pacientes con síndrome de Hunter denominado HOS. En ese momento tampoco había experiencia de uso en menores de 5 años.

Análisis económico

El fabricante del medicamento realizó un análisis económico comparando idursulfasa con tratamiento paliativo para un horizonte de 15 años. El modelo elegido asumió que, si el paciente iniciaba el tratamiento con idursulfasa, este continuaría hasta la muerte (i.e. no se permitió discontinuaciones del tratamiento o fallas del tratamiento), implicando que durante ese tiempo el paciente mantendría un nivel consistente de beneficio en salud y superior al comparador (aspecto que no estaba sustentado con evidencia). El SMC hizo las siguientes observaciones al análisis económico. Primero, el modelo no diferenció entre los estados de salud que podrían ser relevantes (e.g. eventos cardíacos, problemas respiratorios, déficits neurológicos o problemas de movilidad), presumiblemente por razones de simplicidad y falta de disponibilidad de datos. Segundo, los valores de las utilidades fueron evaluadas en un ensayo clínico, pero en los análisis se usaron los estimados de un estudio publicado en la enfermedad de Fabry. El SMC hizo mención que estos valores publicados asignaron una calidad de vida de 0.94 para un paciente con idursulfasa y 0.60 para un paciente con cuidados paliativos. Tercero, los resultados de los modelos indicaron un costo incremental (ICER, por sus siglas en inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés *quality-adjusted life-year*) de £564,692. Los análisis de sensibilidad indicaron que en una proyección de sobrevida menos optimista el ICER era de £601,059 y si se hubiese usado los valores de utilidad recogidos en el ensayo, el ICER sería de £1'174,342.

El grupo evaluador de la SMC juzgó que los costos asignados eran muy limitados y en el caso base solo se incluyó el costo de adquisición del medicamento; asumiendo que el cuidado paliativo no se asociaba a algún costo. Esto fue considerado por a SMC como inapropiado. Otra observación que hizo la SMC fue que los costos de idursulfasa parecían asumir que el peso del paciente era constante en el periodo de 15 años (33 Kg), lo cual subestimaba el impacto en el costo por el incremento del peso durante el tiempo incluido en el modelo económico.

La SMC consideró que los ICER resultantes eran altos y había dos áreas de incertidumbre en el modelo utilizado por el fabricante para su estudio de costo-efectividad. Primero, la SMC menciona que los análisis económicos requieren un estimado de la ventaja en la sobrevida de idursulfasa comparado con cuidados paliativos por 15 años. Esto se obtuvo usando una función de sobrevida derivada de los datos del registro de la sociedad de MPS y luego asumiendo supuestos respecto al beneficio que idursulfasa podría tener en la sobrevida. Debido a limitantes en datos de seguimiento, esa ventaja en la sobrevida está sujeta a considerable incertidumbre.

Segundo, la SMC consideró que, en términos de la medición de las utilidades, el fabricante no usó los valores de utilidades recogidos en el ensayo y usó en cambio valores más favorables provenientes de un modelo en la enfermedad de Fabry. Estos modelos fueron usados debido a que el fabricante afirmó que los valores obtenidos a partir de un instrumento genérico para la calidad de vida usado en el ensayo muy probablemente hayan subestimado el cambio en la calidad de vida. Por último, la SMC señaló que los análisis de sensibilidad demostraron cuán sensibles eran los resultados del ICER a los valores que se eligieran de las utilidades.

Impacto presupuestario

El fabricante estimó que el impacto presupuestario sería de £1.55 millones en el primer año (aproximadamente S/ 6'750,000) hasta £2.17 millones. Estas cifras incluyeron a cinco pacientes en el 2007 y siete pacientes en el 2010. Esto es en base a que había cinco pacientes en Escocia que se conocía que eran candidatos al tratamiento y que habría un paciente con MPS II cada dos años y ningún muerto durante ese tiempo. Además, se asumió que el peso de los pacientes estaba entre 24.1 kg y 36 kg.

Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 - ELAPRASE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Commission de la transparence

En esta ETS realizada por un grupo evaluador de Francia, se decidió incluir a idursulfasa como medicamento reembolsable por considerar que ofrecía un beneficio importante, aunque la magnitud de tal beneficio era menor.

Para esta evaluación se incluyeron los siguientes documentos:

- El estudio de extensión (3 años) del único ECA (Muenzer 2011).
- El estudio HGT-ELA-038, cuyo principal objetivo fue evaluar la seguridad de idursulfasa en niños de 5 o menos años de edad, siendo la evaluación de la eficacia un criterio secundario (Giugliani 2014).
- Los datos del registro observacional HOS (informe provisional a los 8 años acumulados) y el subgrupo de este registro de pacientes franceses (informe provisional durante un año).
- Un análisis *post hoc* de la inmunogenicidad de los estudios Muenzer 2006 y 2011.

Evidencia de la efectividad

Para la evaluación de la efectividad se incluyó información de tres fuentes: el estudio de extensión Muenzer 2011, los datos acumulados de ocho años del registro HOS (esta información estuvo disponible para los evaluadores del HAS, no está publicada, por lo que, el equipo evaluador de IETSI no ha tenido acceso a ella), y el estudio observacional en niños menores de 5 años HGT-ELA-038.

Estudio de extensión (Muenzer 2011)

En el estudio de extensión, durante los 36 meses de tratamiento, se observó que el %CVF predicho aumentó, respecto al basal, en un solo punto temporal (a los 16 meses); en el resto de puntos temporales (18, 20, 24, 30 y 36) el %CVF era igual al basal (sin cambios) o hasta incluso menor (36 meses), lo que significa que permanece siendo incierto el efecto de idursulfasa en la función pulmonar. Respecto al 6WMT los resultados fueron variables con mejoras significativas los 16, 24 y 36 meses, pero es cuestionable la relevancia clínica de la magnitud de ganancia (20-40 metros).

Estudio abierto en menores de 5 años (Giugliani 2014)

Este estudio tuvo como principal objetivo evaluar la seguridad de idursulfasa en niños <5 años de edad, la evaluación de la eficacia fue un punto final secundario y se observó una disminución en los GAG urinarios, y del volumen hepático y esplénico hasta en un 60 %.

Registro HOS

El comité evaluador del HAS tuvo acceso a siete informes anuales de la cohorte HOS de pacientes con enfermedad de Hunter tratados con idursulfasa hasta el 23 de enero de 2013. El último informe proporcionado por el laboratorio al comité del HAS contenía los datos 678 pacientes que recibieron al menos una dosis de idursulfasa (incluyendo 68 pacientes franceses), de los cuales 647 pacientes disponían de algún dato.

El promedio de tiempo de seguimiento para los 647 pacientes fue de 39.8 meses (\pm 26 meses) con una mediana de duración de 39.7 meses. Para los 68 pacientes franceses, la duración del seguimiento fue en promedio de 40 meses (\pm 22,68) con una mediana de duración de 44.1 meses.

6MWT

La mediana de variación en la prueba de caminata de 6 minutos observada desde el inicio fue 22.5 metros [-210.0 a 130.0] en el primer año (n=30 pacientes), 21 metros [-191.0 a 316.0] a los 2 años (n=31 pacientes), 47 metros [-183.0 a 306.0] a los 3 años (n=20 pacientes), 41.5 metros [-27.0 a 184.0] a los 4 años (n=10 pacientes), 31.5 [-161.0 a 102.0] a los 5 años (n=12 pacientes).

Tasa de GAG urinaria

El cambio medio en el GAG urinario observado desde el inicio fue: -56.9 % (-81.0 %, 18.1 %) al año (n=136); -64.4 % (-84.9 %, 34.6 %) a los 2 años (n=98), -64.8 % (-87.1%, 47.4 %) a los 3 años (n=79), -60.1 % (-87.7 %, 29.4 %) a los 4 años (n=57), -75.7 % (-90.9 %, 36.0 %) a los 5 años (n=35).

Muertes

Se observaron muertes en 77/647 pacientes (11.9 %), incluidos 12/68 pacientes franceses (17.6 %).

Los evaluadores del HAS consideraron que el registro de HOS no fue exhaustivo y no podía calificarse como un registro. Asimismo, señalaron que los datos de eficacia (6MWT, función pulmonar, función cardíaca, crecimiento, volumen hepático y del bazo) no se podían explotar debido a la gran cantidad de cuestionarios de seguimiento faltantes en el primer año. Concluyendo que la calidad del seguimiento de los pacientes en este estudio era insuficiente para establecer el beneficio a largo plazo de idursulfasa. Este registro también falló en aportar información respecto al impacto de idursulfasa en las complicaciones neurológicas y el efecto de los anticuerpos anti-idursulfasa.

Estudio auxiliar de la cohorte HOS

Este estudio observacional, abierto y retrospectivo de corte transversal se creó para responder a la solicitud de la comisión del HAS, de evaluar el impacto del tratamiento con idursulfasa en la calidad de vida de los pacientes franceses y la organización de la atención. En la solicitud que hizo la comisión del HAS se incluyó evaluar la morbilidad neurológica y las consecuencias clínicas del desarrollo de anticuerpos anti-idursulfasa.

El estudio se realizó durante 12 meses, desde el 1 de febrero de 2011 hasta el 31 de enero de 2012. Se incluyeron a todos los pacientes con síndrome de Hunter tratados con idursulfasa identificados por los seis hospitales de referencia en Francia. Los datos se recogieron mediante un cuestionario. Para evaluar la calidad de vida se utilizó el cuestionario EQ-5D compuesta por cinco ítems (movilidad, autonomía, actividades actuales, dolor/malestar, ansiedad/depresión), o el instrumento KIDSCREEN-27, que fue propuesto por HAS que ha sido desarrollado y validado a nivel europeo.

De los 62 pacientes elegibles, 52 se incluyeron en el estudio, 42 de los cuales fueron de la cohorte HOS descrita anteriormente. El 98.1 % de los pacientes (n=51) completaron los cuestionarios.

La edad promedio de los pacientes fue de 12.4 ± 9.2 años. La mayoría de los pacientes tenían la enfermedad grave (con afectación cerebral: 36 pacientes (69.2 %)) y el resto, 16 pacientes (30.8 %) tenían deterioro leve o atenuado. La mitad de los pacientes tuvo los primeros síntomas de la enfermedad antes de un año de edad. Los pacientes fueron diagnosticados en promedio entre las edades de 3 y 4 años (promedio de $3.5 \text{ años} \pm 2.7$) y el promedio de tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 9.3 años, pero con diferencias entre los grupos; en promedio 14.3 años y 6.7 años para las formas atenuadas y severas, respectivamente. Las complicaciones más comunes fueron: pérdida de la audición (41/51, 78.8 %), rigidez articular incapacitante (40/52, 76.9 %) y hernia (37/52, 71.2 %). Cerca del 81 % de los pacientes se sometieron a una intervención quirúrgica.

Condiciones de manejo de la enfermedad

La duración media del tratamiento con idursulfasa fue de 3.8 años \pm 1.3 años. Una cuarta parte de los pacientes (25.5 %) pasó por un servicio de urgencias (sin hospitalización), dos veces en promedio y principalmente por infecciones respiratorias, trastornos otorrinolaringológicos, y 26 pacientes (51 %) fueron hospitalizados durante 10.4 días en promedio. Durante los últimos 12 meses, los pacientes tuvieron numerosas consultas médicas relacionadas con su enfermedad (43.1 % vieron a un dentista, 49 % a un otorrinolaringólogo, 29.4 % a un oftalmólogo, 29.8 % a ortopedista, 31.4 % otro especialista). El 84.3 % vio a un fisioterapeuta, el 40 % terapeuta del habla, el 45.7 % un psicomotor, el 32.6 % un psicólogo y el 37.3 % otro profesional paramédico.

Datos de calidad de vida

El 63.5 % de los pacientes completaron los cuestionarios (n=33). El 50 % (n=26) completó el 27-KIDSCREEN y el 9.6 % (n=5) el cuestionario EuroQol EQ-5D (adultos).

Los puntajes de KIDSCREEN-27 de pacientes con enfermedad de Hunter fueron siempre más bajos en comparación con los puntajes promedio de la población de referencia (población general del mismo sexo y edad) para las 5 dimensiones de la escala (física, psicológica, autonomía, social, escolar) independientemente del grupo de edad o encuestado (paciente o padre). De forma similar, en los 5 pacientes adultos que completaron la escala analógica visual EuroQol, se destacó una puntuación menor (50 a 70) en comparación con la población de referencia (75 a 90).

Decisión del HAS

La comisión evaluadora del HAS consideró que el estudio de seguimiento de extensión del único ensayo en este medicamento presentaba muchas deficiencias metodológicas que ponen en duda los resultados observados (Muenzer 2011). Estas limitaciones se referían a la falta de un grupo control, el número de pacientes perdidos y la relevancia clínica de los desenlaces. Por ello, no se justificaba una explotación de estos datos que tuvieron la intención de recoger información del tratamiento a largo plazo.

Respecto a la cohorte HOS, a cuyos datos tuvieron acceso y no están disponibles en alguna publicación, el comité evaluador de la HAS opinó que no se podían utilizar debido a la gran cantidad de cuestionarios de seguimiento faltantes en el primer año. La calidad del seguimiento de los pacientes en esta cohorte era insuficiente para establecer el beneficio a largo plazo de idursulfasa. Teniendo en cuenta los resultados a largo plazo y en la vida real, la comisión evaluadora de HAS, cuestionó la eficacia a largo plazo del tratamiento con idursulfasa.

La evaluación que realiza el comité evaluador de la HAS genera dos ítems: el beneficio médico (*service médical rendu*, o SMR) y la mejora del beneficio médico o

tamaño del beneficio (*amélioration du service médical rendu* o ASMR). Ambos valores son importantes en la determinación del precio y la decisión de enlistar a un medicamento en la lista de medicamentos reembolsables del sistema de salud francés. En base al nivel del SMR, la unión nacional de aseguradoras en salud (*Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie*) fija una tasa de reembolso. El ASMR es uno de los ítems claves que toma en cuenta el comité económico en productos de salud (*Comité Economique des Produits de Santé*) para negociar el precio del medicamento con el fabricante. Al final, es el ministerio de salud quien toma la última decisión respecto a agregar o no el medicamento a la lista de medicamentos reembolsables. El registro es válido por cinco años. Terminado este periodo o en cualquier momento en el que se disponga de nueva información, el comité del HAS reevalúa los niveles del SMR y ASMR.

El SMR representa el beneficio médico de un medicamento, tomando en cuenta cinco puntos: 1) la gravedad de la enfermedad; 2) la evidencia respecto a su eficacia clínica, efectividad y seguridad; 3) la posición del medicamento dentro de la estrategia terapéutica y si existen alternativas disponibles; 4) el tipo de tratamiento (preventivo, curativo o sintomático); y 5) el impacto en la salud pública (e.g., la carga de la enfermedad o su impacto en el sistema de salud). Existen cinco niveles de SMR, para los cuales se aplican diferentes tasas de reembolso.

El ASMR se basa en el grado de la mejora clínica del nuevo medicamento en comparación a un tratamiento existente (i.e., su valor clínico agregado), usualmente la próxima mejor alternativa. Existen cinco niveles del ASMR y está principalmente dirigido por el tamaño del efecto del beneficio del medicamento.

La comisión evaluadora del HAS aprobó el uso de idursulfasa para el tratamiento de los pacientes con MPS II y calificó al SMR como importante, pero con un ASMR IV, que significaba que idursulfasa ofrecía una mejora de beneficios menor. Las consideraciones que el HAS hizo para los cinco criterios del SMR fueron las siguientes: la MPS II es una enfermedad rara y grave, que conduce a un deterioro en la calidad de vida y amenaza la vida. Idursulfasa es parte de un tratamiento de sustitución y no existe una alternativa terapéutica. Los ensayos clínicos han mostrado, a corto plazo, una mejora en la marcha y compromiso respiratorio, y resultados significativos sobre el tamaño del hígado y el bazo; pero, sin mejoría del compromiso neurológico y con datos insuficientes para establecer la eficacia de idursulfasa a mediano plazo y se consideró que idursulfasa no puede tener un impacto en la salud pública. Con estas consideraciones el HAS calificó un SMR importante fijando una tasa de reembolso del 65 %. Sin embargo, la comisión del HAS consideró que idursulfasa proporciona una mejora de beneficios menor (ASMR IV) en la enfermedad de MPS II. Esto debido a la falta de datos de calidad para justificar la efectividad del tratamiento más allá del primer año.

El comité del HAS consideró que la relación eficacia/efectos adversos a corto plazo de idursulfasa era importante, aunque de poca magnitud y solo en el corto plazo; ya que

su eficacia a mediano y largo plazo no estaba establecida. Esta decisión de incluir a idursulfasa como un medicamento reembolsable también estuvo avalada porque en Francia existe un Plan Nacional de Enfermedades Raras que da prioridad al tratamiento de enfermedades huérfanas. Además, la comisión del HAS solicitó datos actualizados en un plazo máximo de dos años para evaluar el efecto terapéutico de idursulfasa después de un año de tratamiento. Se espera que esta vez se cumpla con la calidad y la exhaustividad de la recopilación de datos, especialmente para los datos de eficacia clínica y biológica y la evolución de cuidado de pacientes. Por último, la comisión del HAS está muy atenta a los resultados de un ensayo en progreso de una nueva formulación de idursulfasa que se administra vía intratecal. Esta investigación se debe a la observación de que idursulfase es una proteína de alto peso molecular incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Da Silva 2016 - Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

Este documento fue una actualización de una RS Cochrane previa (Da Silva 2014). El objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa comparado con otros tratamientos, placebo o no intervención, en pacientes con MPS II.

Luego de recibir recomendaciones del equipo editorial Cochrane de desórdenes genéticos y fibrosis quística, los revisores Cochrane modificaron el orden de los desenlaces presentados en la primera revisión. Así, los desenlaces primarios considerados para esta actualización fueron:

1. Puntuación Z de peso y altura.
2. Prueba de caminata en 6 minutos (6MWT).

Los desenlaces secundarios fueron los siguientes:

1. Función pulmonar
 - i. Volumen de espiración forzada en un segundo (FEV1).
 - ii. Capacidad vital forzada (CVF).
 - iii. Cualquier medida de función pulmonar.
2. Índice de apnea-hipopnea nocturna (AHI).
3. Índice de masa ventricular izquierda.
4. Puntuación de movilidad de las articulaciones.
5. Volumen del hígado y bazo (medido con RMN abdominal).
6. Calidad de vida (usando un sistema de puntuación validada).
7. Dolor (usando un sistema validado de puntuación como la escala visual análoga (VAS)).

8. Tasa de hospitalizaciones.
9. Recursos necesarios para cuidados en casa.
10. Cambios en la excreción urinaria de glicosaminoglicanos (GAG).
11. Puntuación del desarrollo.
12. Evaluaciones de la audición (e.g. audiograma, respuestas evocadas).
13. Edad de muerte.
14. Eventos adversos y toxicidad del tratamiento.

En este nuevo orden de desenlaces evaluados, el 6WMT pasó de ser desenlace secundario a primario, debido a que esta prueba está estandarizada y se usa frecuentemente como medida de la capacidad funcional (ATS 2002). Otros desenlaces reconsiderados en esta RS como primarios fueron las puntuaciones Z de peso y altura, debido a que un crecimiento apropiado es una característica clínica clave en los niños y se encuentra alterado en todas las formas de la MPS II (Martin 2008; Wraith 2008a).

En esta actualización no se incluyó otro estudio aparte del ya previamente evaluado en la primera publicación de esta RS (Muenzer 2006). Se excluyeron seis estudios por no cumplir con los criterios de inclusión. Uno era un resumen con reporte incompleto de los resultados de una serie de casos en progreso (Tylki-Szymanska 2008); uno se trató de un ensayo clínico fase I/II que evaluó la seguridad y varias dosis (Muenzer 2007); uno se trataba de una revisión narrativa (Gutiérrez-Solana 2007); uno era un ensayo clínico de fase I/II que evaluó la seguridad y dosis requeridas de idursulfasa intratecal y no evaluó desenlaces de interés (Muenzer 2016); un estudio era un ensayo fase I/II que comparó una nueva formulación (idursulfasa beta) con la formulación disponible de idursulfasa (Sohn 2013); un estudio no tenía grupo comparador (Sohn 2015); y otro fue un ensayo de fase I/II que comparó una nueva formulación de la enzima, idursulfasa beta, en dos dosis con la formulación de idursulfasa actualmente disponible.

La evaluación del riesgo de sesgo

La calidad del estudio incluido fue considerada buena, aunque en el manuscrito no se brindó información sobre los métodos para la generación de la asignación y su ocultamiento. Debido a que la secuencia de generación de la aleatorización no fue clara y el ocultamiento de la asignación de los pacientes no fue discutido en el estudio, se consideró que el estudio tenía un riesgo incierto de sesgo (de selección).

Los autores de esta RS también consideraron que podría existir riesgo de sesgo de reporte selectivo debido a que no se evaluaron o incluyeron desenlaces clínicamente importantes en el estudio (i.e velocidad del crecimiento, el índice de masa ventricular izquierda y el índice de apnea-hipopnea nocturna).

Resultados

| | |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| Puntuaciones Z de talla y peso | No fueron reportados en el estudio |
| Prueba de la caminata en 6 | Después de 53 semanas |

| | |
|-----------------------|---|
| minutos (6MWT) | <i>Idursulfasa 0.5 mg/kg semanal vs placebo:</i> MD 37.00 (IC 95% 6.52 - 67.48)* |
|-----------------------|---|

MD: media de diferencia; *estadísticamente significativo

Función pulmonar

| | |
|--|---|
| FEV1 | No fue reportado |
| CVF (porcentaje del valor predicho) | Después de 53 semanas: <i>Idursulfasa 0.5 mg/kg semanal vs placebo:</i> MD 2.7 (IC 95% -2.12 a 7.52) NS |
| CVF absoluta L | Después de 53 semanas <i>Idursulfasa 0.5 mg/kg semanal vs placebo:</i> MD 0.16 (IC 95% 0.05 - 0.27) |

MD: media de diferencia; NS: no significativo

Otros desenlaces

| | |
|--|--|
| Índice de apnea-hipopnea nocturna | No reportado |
| Índice de masa ventricular izquierda | No reportado |
| Puntuación de movilidad de las articulaciones | Se midieron los cambios del rango de movimiento pasivo de las articulaciones. Los autores reportaron que no hubo diferencias entre los grupos pero no se publicaron los resultados |
| Volumen del hígado | Después de 53 semanas: <i>Idursulfasa semanal vs placebo:</i> MD -24.50 (IC 95% -28.94 a -20.06)* |
| Volumen del bazo | Después de 53 semanas: <i>Idursulfasa semanal vs placebo:</i> MD -32.30 (95% IC -41.79 a -22.81)* |
| Calidad de vida | No reportado |
| Dolor | No reportado |
| Tasa de hospitalizaciones | No reportado |
| Recursos usados en cuidados en casa | No reportado |
| Excreción urinaria de GAGs | Después de 53 semanas: <i>Idursulfasa semanal vs placebo:</i> MD -207.40 (IC 95% -284.85 a -129.95)* |
| Puntuación del desarrollo | No reportado |
| Evaluación de la audición | No reportado |
| Edad de muerte | Dos muertos Un varón de 24 años en el grupo de idursulfasa semanal, desarrollo infección pulmonar, insuficiencia respiratoria y paro cardíaco, a los 5 días después de la primera infusión, 7 días después sufrió un paro cardíaco fatal. Un niño varón de 6 años del grupo placebo desarrollo |

| | |
|--|---|
| | neumonía por estreptococo después de la dosis 34 y sufrió de hemorragia pulmonar seguido de paro cardíaco 8 días después. |
|--|---|

MD: media de diferencia; *estadísticamente significativo

Eventos adversos

Ningún paciente abandonó el estudio por un EA. Se reportó una incidencia de EA similar entre los grupos comparados. Los EA más frecuentemente reportados durante el estudio en cualquier grupo de idursulfasa (0.5 mg/kg semanal y 0.5 mg/kg cada dos semanas), comparado con placebo, incluyeron cefaleas, nasofaringitis, dolor abdominal, artralgia y prurito. La mayoría de los EA fueron de gravedad leve a moderada en todos los grupos. La incidencia de EA relacionados con la infusión fue similar entre el grupo de idursulfasa semanal comparado con placebo (RR 1.05, IC95 % 0.74 - 1.48).

Se reportó un total de 49 EA serios en 26 pacientes durante el estudio (27 % de la población afectada): nueve pacientes en el grupo de placebo sufrieron 18 EA serios; ocho pacientes en el grupo de idursulfasa cada dos semanas sufrieron 18 EA serios, RR 1.00 (IC95 % 0.65 - 1.54); y nueve pacientes en el grupo de idursulfasa semanal sufrieron un total de 13 EA serios, RR 0.72 (IC95 % 0.43 - 1.21).

Se detectaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en 15 pacientes (46.9 %) del grupo de idursulfasa semanal y en 15 pacientes (46.9 %) del grupo de idursulfasa cada dos semanas. Después de 53 semanas, el 31.7 % de los pacientes de los grupos de idursulfasa permanecieron siendo positivos a los anticuerpos. La reducción de la excreción urinaria de GAG en los pacientes positivos a anticuerpos fue aproximadamente las dos terceras partes de los niveles vistos en los pacientes negativos a anticuerpos. No hubo una asociación entre la presencia de anticuerpos y EA.

Análisis de la RS

Los revisores Cochrane consideraron que la evidencia disponible se limita a un solo ensayo clínico aleatorizado (Muenzer 2006). Los resultados del estudio mostraron un beneficio clínico a corto plazo en pacientes tratados con idursulfasa comparado con placebo. Después de 53 semanas de tratamiento, los pacientes del grupo de idursulfasa 0.5 mg/kg semanal mostraron una mejora estadísticamente significativa en la distancia caminada en 6 minutos (6MWT), con una MD de 37.00 (IC95 % 6.52 - 67.48). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la capacidad vital forzada (CVF) entre los tres grupos. Cuando la CVF se midió en litros, se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a los valores basales, diferencia de 0.16 L (IC95 % 0.05 a 0.27 L), pero esto reflejaría muy probablemente el crecimiento en los pacientes menores de 18 años durante el tratamiento ya que este incremento no se observó en los pacientes mayores de 18 años. La excreción urinaria de GAG y los volúmenes del hígado y bazo se redujeron significativamente, respecto al basal,

para ambos grupos de idursulfasa. Los EA más comunes relacionados con el tratamiento fueron los asociados con la infusión. Se detectaron anticuerpos contra idursulfasa en el 31.7 % de los pacientes al final del estudio y fueron asociados con una menor reducción de la excreción urinaria de GAG.

Un aspecto importante que los revisores Cochrane resaltaron fue el rol incierto que tienen los anticuerpos anti-idursulfasa. Desde el punto de vista inmunológico, el efecto de los anticuerpos neutralizantes en la eficacia aún no está completamente evaluado; por lo tanto, no se pueden emitir conclusiones firmes acerca del efecto de la actividad neutralizante en la seguridad y eficacia de idursulfasa. Este factor debe ser evaluado cuidadosamente en otros estudios a mayor plazo.

Aunque el tratamiento de reemplazo enzimático con idursulfasa ha mostrado tener efectos biológicos y mejorar la capacidad funcional en las personas con MPS II, no es claro el significado clínico de estos efectos. El tratamiento mejora la distancia caminada en 6 minutos, pero el promedio de la mejora es pequeño con amplios intervalos de confianza. Idursulfasa no ha mostrado tener un efecto positivo en desenlaces clínicamente relevantes como la calidad de vida, dolor, la tasa de hospitalización, los recursos necesarios para los cuidados en casa y en la mortalidad.

Los revisores Cochrane concluyeron que, aunque idursulfasa puede que mejore la condición física, disminuya la organomegalia y la excreción urinaria de GAG, se debe evaluar el beneficio global de acuerdo al compromiso somático de la MPS II, la tasa general de progresión de la enfermedad en el sistema nervioso central y en variables como la extensión de la vida.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Muenzer et al., 2006 - A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)

Este fue un ECA fase II/III, doble ciego, controlado con placebo, en 96 pacientes con MPS II, de 5 a 31 años, tratados durante 53 semanas.

El diagnóstico de MPS II se basó en la documentación de la deficiencia de la actividad de la enzima IDS menor o igual al 10 % del valor mínimo normal medido en plasma, fibroblastos o leucocitos, combinado con niveles normales de actividad de otra sulfatasa. Se requería que la función pulmonar de todos los pacientes incluidos este comprometida (menor al 80 % de la CVF predicha). Se excluyeron a los pacientes que recibieron un trasplante de medula ósea o fueron traqueostomizados.

La aleatorización se estratificó según la edad (5-11, 12-18 y 19-31 años) y según la puntuación de gravedad de enfermedad, calculada según los resultados basales del 6MWT y el porcentaje del CVF predicha.

Los pacientes fueron aleatorizados a tres brazos de intervención: 1) idursulfasa 0.5 mg/kg cada dos semanas, 2) idursulfasa 0.5 mg/kg cada semana y 3) placebo. El promedio de edad de los pacientes incluidos en estos tres grupos fue: 14.4 (1.20), 15.1 (1.11) y 13.1 (1.2) años, respectivamente.

El desenlace primario de eficacia fue una variable compuesta por dos componentes: el %CVF predicha (función respiratoria) y el 6MWT (capacidad funcional física). Se calculó el cambio, respecto al basal, en la semana 53 del %CVF predicha y del 6MWT para cada paciente. Dentro de cada parámetro, los cambios se clasificaron independientemente del grupo de tratamiento, con el cambio más bajo asignado un rango de 1, el próximo más bajo, un rango 2 y así sucesivamente. La puntuación de esta variable compuesta fue calculada para cada paciente sumando los valores de los rangos de los dos componentes.

Los desenlaces secundarios fueron el movimiento de las articulaciones, el volumen del hígado y bazo, y los niveles urinarios de GAG. Los datos se analizaron usando el análisis de covarianza, siendo factores el grupo de tratamiento y la región del estudio, y como covariables la edad del paciente y la puntuación de la enfermedad al inicio del estudio.

La mayoría de los resultados de este ECA ya fueron descritos en la tabla 1. Se resumen a continuación los resultados para el grupo de idursulfasa 0.5 mg/kg semanal. Después de un año de tratamiento, se observó una mejora estadísticamente significativa en la variable principal compuesta por el %CVF predicha y la prueba de los 6 minutos, en el grupo idursulfasa 0.5 mg/kg semanal, en comparación con el placebo (diferencia de 19 ± 6.5 , $p=0.0049$).

También se observó diferencia significativa en la ganancia de la distancia caminada en 6 minutos de 37 ± 16 metros (IC95 % 6.5-67.5 metros). Pero no hubo diferencias significativas en la función pulmonar medido con %CVF predicha (2.7 % IC95 % -2.12 a 7.52). Es decir, la diferencia en el desenlace compuesto primario de este estudio se basó principalmente en los cambios del 6MWT y no del %CVF predicha. Asimismo, se observó una disminución significativa de los volúmenes del hígado y el bazo, y en la excreción urinaria de GAG.

En este único ECA, se mostró que el tratamiento con idursulfasa mejoraba 6MWT en comparación con el placebo. Sin embargo, el efecto de idursulfasa en la función pulmonar no pudo establecerse claramente: no se observó diferencia en el %CVF predicha. Aunque hubo una disminución significativa en los volúmenes del hígado, bazo y excreción urinaria de GAG, estos efectos biológicos no se tradujeron en mejoras de los múltiples desenlaces clínicos de esta enfermedad (i.e apnea del sueño, masa ventricular, movilidad de las articulaciones, calidad de vida, dolor, tasa de

hospitalizaciones y función auditiva). Tampoco hay datos clínicos que demuestren un beneficio en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

ESTUDIOS NO CONTROLADOS

A pesar de que estos estudios no tuvieron grupo de comparación, se incluyeron en este dictamen porque su objetivo era evaluar los efectos de idursulfasa a mayor plazo.

Muenzer 2011 - Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome

Todos los pacientes (n=94) que completaron el ECA (Muenzer 2006) de 53 semanas se incluyeron en la fase de seguimiento abierta en la que todos los pacientes recibieron una inyección de idursulfasa 0.5 mg/kg semanalmente.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad a largo plazo en los pacientes tratados con idursulfasa. Los desenlaces de seguridad y clínicos se evaluarían cada cuatro meses durante el primer año y luego cada seis meses. Durante los dos años de extensión del estudio, el 6MWT y la CVF fueron los desenlaces primarios. Los desenlaces secundarios incluyeron el volumen del hígado y bazo, la excreción urinaria de GAG, la masa cardíaca (medido con ecocardiograma), rango de movimiento articular (JROM, medido con goniometría), la velocidad de crecimiento lineal y el estado funcional (usando el cuestionario de evaluación de discapacidad de la salud infantil CHAQ DIS). Este cuestionario fue autoreportado en niños de 12 o más años de edad y por los padres de los menores. El cuestionario de CHAQ es un instrumento validado que evalúa ocho dominios de la función física por medio de 30 preguntas y presenta una puntuación final global, denominada índice estándar de discapacidad.

Para la medición de la goniometría, se consideró como clínicamente importante a un aumento de 10º del rango de movimiento de las articulaciones, excepto para la abducción de cadera y rotación interna y externa, flexión y extensión de rodilla, dorsiflexión del tobillo, donde se consideró clínicamente significativo el aumento de 5º. También se cuantificaron el nivel de anticuerpos anti-idursulfasa en plasma.

Aunque el objetivo de este estudio sin grupo comparador era evaluar los efectos de idursulfasa a mayor plazo (más allá del primer año, presentado por el único ECA), e incluyendo otros desenlaces clínicos de esta enfermedad con múltiples afecciones, hubo pérdida de información a lo largo del estudio, las pérdidas fueron variables y para el tercer año se contó con información para el 59 % de los pacientes. A continuación, se detalla el número de pacientes para los cuales se disponía de datos durante el seguimiento de 3 años:

- A los 16 meses: n=61 (65 %).
- A los 18 meses: n=28 (29.7 %).
- A los 20 meses: n=59 (62.7 %).
- A los 24 meses: n=85 (94 %).
- A los 30 meses: n=58 (61.7 %).
- A los 36 meses: n=56 (59.5 %).

Resultados

Mortalidad: un paciente falleció de insuficiencia respiratoria.

Función respiratoria

% CVF predicha

Durante los 36 meses que duró este estudio observacional, solo se observó una diferencia estadística del %CVF predicha en un punto temporal, a los 16 meses. Pero, no hubo ninguna mejora significativa para los otros períodos de análisis, concretamente a los 4, 8, 12, 18, 20, 24, 30 y 36 meses.

Los autores no reportaron los valores del cambio en el porcentaje de este desenlace y solo presentaron un gráfico. En base a ello, se puede asumir que, a los 16 meses, hubo una ganancia del 30% aproximadamente del %CVF predicho, respecto al valor basal. No se observaron mejoras en el resto de puntos temporales analizados el %CVF, incluso el gráfico sugiere que este podría ser menor al basal (deterioro) a los 36 meses de tratamiento.

CVF absoluto

Después de 3 años, el incremento absoluto de la CVF fue de 0.31 ± 0.06 L o $25.1 \% \pm 4.0 \%$ ($P < 0.05$). Sin embargo, se desconoce si este cambio es lo suficientemente grande como para poder traducirse en un beneficio clínicamente relevante en términos de morbimortalidad o calidad de vida del paciente. Además, estos resultados se basaron en la información disponible de una proporción de pacientes y no del total lo que puede haber introducido un sesgo de selección a favor del medicamento. Por último, no existe una correspondencia con los cambios del %CVF predicha.

Masa cardiaca

A pesar que se mencionó en la sección de métodos que se evaluaría, en el documento publicado no se reportó ningún resultado. Esto corresponde a un sesgo de selectivo de reporte.

6WMT

Los resultados de la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) fueron variables a lo largo del tiempo; se observó una mejoría estadísticamente significativa en la mayoría de los puntos temporales, pero aún permanece por ser determinado si dicha ganancia discreta de 20 a 40 m se traduce en beneficios clínicamente relevantes para el paciente, especialmente ante el hecho que no se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 18 y 30 meses.

Rango del movimiento articular

No hubo cambios significativos en las articulaciones evaluadas. Solo se observaron cambios correspondientes a la articulación del hombro, en dos puntos temporales (30 y 36 meses) pero solo el de 36 meses fue clínicamente significativo. Los autores no presentaron los resultados de las evaluaciones de este desenlace en las demás articulaciones evaluadas (cadera, rodilla, tobillo, etc.). Esto fue un claro reporte selectivo de los autores del estudio.

Calidad de vida

Los reportes de este desenlace son difíciles de interpretar, los autores señalaron que las diferencias fueron estadísticamente significativas en algunos puntos temporales, pero no fueron clínicamente significativas. Igualmente, para este desenlace, los autores no presentaron los resultados a lo largo del tiempo y detallando la tasa de respuesta y los pacientes incluidos.

Eventos adversos serios

En esta publicación, los autores no reportaron los eventos adversos serios y se limitaron a reportar eventos adversos, pero sin una clara definición de ellos. Se ha recurrido a la página de ClinicalTrials.gov para obtener esta información.

En dicha página se reportó que 38 de 94 pacientes (40.4 %) sufrieron de un EA serio. Se reportaron 82 EA serios, que divididos por los pacientes afectados resulta en aproximadamente 2 EA serios por paciente. Los más frecuentes fueron las infecciones (17 eventos), incluyendo las infecciones pulmonares (n=7) y del oído (n=5); desórdenes del sistema nervioso (14 eventos), principalmente síndrome del túnel carpiano (n=7) y compresión de la medula espinal (n=4); desórdenes gastrointestinales (13 eventos) y problemas de acceso vascular (10 eventos).

Eventos adversos relacionados con la infusión de idursulfasa

Un total de 50 pacientes (53 %) sufrieron al menos de un EA relacionado con la infusión. Según los autores los más frecuentes fueron cefalea (16 %), urticaria (11.7 %), y pirexia (8.5 %).

Anticuerpos anti-idursulfasa

Cuarenta y siete pacientes (50 %) desarrollaron anticuerpos anti-idursulfasa en algún momento. Al final del estudio, 23 de 85 pacientes (27.1 %) eran IgG positivos. Los autores de este estudio señalaron que el desarrollo de estos anticuerpos neutralizantes podría ser un factor significativo en la respuesta al medicamento a largo plazo.

En el documento sobre prescripción de idursulfasa publicado por la FDA (FDA 2006), se menciona que a partir de los ensayos clínicos se observó que la incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue mayor en los pacientes que fueron positivos para anticuerpos.

Evaluación crítica del estudio

La ausencia de un grupo control, el número de pacientes perdidos durante el seguimiento y la relevancia clínica de los resultados observados, constituyen importantes limitaciones del estudio, por lo que la información derivada es de baja calidad respecto a la eficacia a largo plazo del tratamiento con idursulfasa en la MPS II. El %CVF aumentó, respecto al basal, solo en un punto temporal (16 meses) y en ninguno de los demás puntos analizados. El aumento del 6WMT fue variable durante el seguimiento y de relevancia clínica cuestionable (ganancia entre 20 y 40 m). Este estudio presenta alto riesgo de sesgo reporte selectivo debido a la omisión del reporte de resultados de desenlaces clínicos presentados en la sección de métodos (masa cardíaca, movimiento articular, calidad de vida y eventos adversos).

Respecto a los eventos adversos, el reporte de este estudio fue incompleto. No se reportaron los EA serios y se tuvo que recurrir a la página de ClinicalTrial.gov para describirlos. Además, no hubo una definición clara de los EA denominados por los autores como severos. En esta página se reportó que el 40 % de los pacientes sufrió un EA serio, principalmente infecciones respiratorias, desórdenes gastrointestinales, problemas de acceso vascular, síndrome del túnel carpiano y compresión de la médula espinal. Por último, en este reporte de baja calidad, se reportó una importante población positiva a anticuerpos anti-idursulfasa, dentro de un contexto de incertidumbres acerca del rol de estos anticuerpos en la seguridad y eficacia de idursulfasa. Los datos de este estudio a mayor plazo no contribuyen con información sobre la eficacia de idursulfasa a mayor plazo y aumentan la incertidumbre respecto a su perfil de daños.

Giugliani et al., 2014. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy

Este estudio de fase abierta IV evaluó la seguridad (punto final primario) y la eficacia (criterio de valoración secundario) de idursulfasa 0.5 mg/kg semanalmente con un periodo de seguimiento de 53 semanas.

Se incluyeron a 28 niños de 16 meses a 7.5 años (media de 4 años), el nivel de GAG urinario medio fue de 738.3 µg/mg (431.5 - 1050.9) y después de 53 semanas de tratamiento, esta tasa se redujo a 339.6 µg/mg (157.6 - 784.3), que representa una reducción de -402.4 (-750.3 a -104.3) (análisis descriptivo, antes/después).

El tratamiento con idursulfasa por un año resultó en una reducción de hasta el 60 % del nivel de GAG urinarios. Las disminuciones observadas se describieron a partir de la semana 18 y pudieron observarse hasta la semana 53. No están disponibles otros resultados de desenlaces clínicos o de desarrollo de anticuerpos.

Según los resultados presentados en la página de ClinicalTrials.gov, en este estudio se observaron 39 EA serios en 13 pacientes (46 %, 3 eventos por paciente aproximadamente) (NCT00607386), 16 casos fueron infecciones (41 %), 6 casos de desórdenes respiratorios o del mediastino (15 %) y 6 casos de pirexia (15 %). Dieciséis pacientes (57 %) sufrieron de un EA relacionado con la infusión intravenosa de idursulfasa.

Todos los pacientes sufrieron al menos un EA, los más predominantes en frecuencia fueron las infecciones respiratorias y fueron descritas como: infección del tracto respiratorio alto (18/28, 68.3 %), infección del tracto respiratorio (12/28, 43 %), rinitis (11/28, 39 %), infecciones virales (9/28, 32 %), otitis aguda (7/28, 25 %), entre otros. Otros EA comúnmente reportados fueron la pirexia (25/28, 89.3 %), vómitos (10/28, 35.7%), hipertrofia del ventrículo izquierdo (4/28, 14.3 %), sordera (4/28, 14.3 %).

En este estudio de fase IV, se observó un importante riesgo de eventos adversos asociados al idursulfasa en los menores de 5 años, casi la mitad de los pacientes sufrieron de un EA serio, siendo las infecciones respiratorias las más predominantes. Este tipo de infecciones también fueron las más predominantes entre los EA generales con 99 eventos en 28 pacientes (3.5 infecciones del aparato respiratorio por paciente en un año de tratamiento). Respecto a la eficacia, solo se reportaron datos de la excreción de GAG urinario. No se reportaron resultados acerca del desarrollo de los anticuerpos anti-idursulfasa.

ESTUDIO PENDIENTE DE PUBLICACIÓN (identificado en la página de ClinicalTrial.gov)

Study of Intrathecal Idursulfase-IT Administered in Conjunction With Elaprase® in Pediatric Patients With Hunter Syndrome and Early Cognitive Impairment (AIM-IT)

Este fue un ECA, multicéntrico de fase II/III y de etiqueta abierta, que comparó la administración de idursulfasa vía intratecal 10 mg/mes por 12 meses, con placebo, en parámetros clínicos del desarrollo neurológico, en pacientes con síndrome de Hunter y compromiso cognitivo, y que hayan recibido y tolerado el tratamiento con idursulfasa por un mínimo de 4 meses. Aunque fue un estudio abierto se menciona que los evaluadores de los desenlaces estuvieron cegados.

Al ser idursulfasa, una proteína de gran peso molecular, se espera que no pueda cruzar la barrera hematoencefálica. Debido a esto, se ha desarrollado una formulación IT, que difiere de la formulación intravenosa, con el fin de que pueda ser administrado vía ITy se difunda en el líquido cefalorraquídeo.

Aunque este estudio se culminó en septiembre del 2017 los resultados no están disponibles en ClinicalTrials.gov. Según esta página, los resultados han sido enviados por el auspiciador o investigadores el 27 de setiembre del 2018 a ClinicalTrials.gov y estos fueron retornados el 26 de octubre del 2018 después de la revisión de calidad que realizó la *National Library of Medicine* (NLM). La revisión de calidad que hace la NLM solo se limita a detectar errores aparentes, deficiencias o inconsistencias y que no se verifica la validez científica o relevancia de la información. Como no hay fecha de envío a ClinicalTrials.gov, significa que el investigador o auspiciador están haciendo los cambios correspondientes a la revisión de calidad hecha por la NLM.

V. DISCUSIÓN

La MPS II o síndrome de Hunter es una enfermedad de sobrecarga lisosomal del grupo de mucopolisacaridosis debido a la ausencia de la enzima IDS. Existen dos formas clínicas de presentación. Las formas tempranas diagnosticadas alrededor de los 2 a 4 años, son las más graves; los pacientes tienen daño cerebral que conduce a retraso mental y muerte prematura a los 10 años. Las formas tardías son las más moderadas y la sobrevida es prolongada. En ambas formas son comunes múltiples complicaciones que aumentan la morbilidad y calidad de vida, como las disostosis con disminución del rango de movimiento de las articulaciones, sordera, dentición anormal, obstrucción de las vías aéreas superiores con o sin apnea, enfermedad pulmonar restrictiva, hepatoesplenomegalia, cardiomiopatía, deformidades esqueléticas y estatura severamente corta.

Idursulfasa administrado vía intravenosa es el primer tratamiento de reemplazo enzimático disponible para el tratamiento de la MPS II. El tratamiento usual es paliativo enfocado en los síntomas y requerimiento multidisciplinario. El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible respecto a los efectos de beneficio y daño del uso de idursulfasa en pacientes con MPS II, comparado con placebo o mejor terapia de soporte.

Se identificaron los siguientes documentos: tres ETS (CADTH 2007, SMC 2007 y HAS 2015), una RS Cochrane (Da Silva 2016), un ECA (Muenzer 2006), un estudio no controlado de extensión (Muenzer 2011), un estudio abierto, no controlado en niños menores de 5 años (Giugliani 2014) y un estudio pendiente de publicación disponibles en la página web de ClinicalTrials.gov. El único estudio de mayor calidad metodológica fue el ECA publicado por Muenzer et al., 2006. El resto de estudios corresponden a estudios de menor calidad metodológica, sin grupo de control, con pérdida de información de seguimiento y reporte selectivo de resultados. El estudio identificado en la página de ClinicalTrials.gov corresponde a un ensayo controlado que ha culminado, pero cuyos resultados no están disponibles por estar pendiente la respuesta de los investigadores a los comentarios de la revisión de calidad de la NLM. En este ensayo se ha comparado con placebo una nueva formulación de idursulfasa, administrada vía intratecal y que no cuenta aún con aprobación. La investigación de esta nueva formulación de idursulfasa se debe a que la molécula de administración intravenosa es grande y no atraviesa la barrera hematoencefálica.

El ECA publicado por Muenzer 2006 constituye la única evidencia de calidad moderada. Este estudio controlado con placebo, doble ciego y realizado en 96 pacientes con MPS II, con edades entre 5 y 31 años, tratados durante 52 semanas. En este ECA se observó que después de un año de tratamiento con idursulfasa, los pacientes con MPS II mejoraron la distancia caminada en 6 minutos, respecto al placebo, con una diferencia de 35 metros. Sin embargo, esta ganancia no representó

al menos una ganancia del 10% del valor basal, por lo que su relevancia clínica es cuestionable; además sus intervalos de confianza fueron muy amplios (entre 6.5 y 67.4 metros), implicando gran incertidumbre del estimado del efecto. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el %CVF predicha. Aunque se mostraron diferencias en el volumen de la CVF (medida en mL) del 18 %, esta variable se trató como una numérica, y se desconoce la significancia clínica de esta ganancia. Se observaron otros efectos biológicos de idursulfasa, específicamente en la disminución de los volúmenes del hígado y bazo, así como los niveles de excreción urinaria de GAG. La evidencia proveniente de este estudio muestra que idursulfasa intravenosa produce algunos efectos biológicos importantes en los pacientes con MPS II, mejorando la capacidad funcional física, pero no la capacidad pulmonar. Aunque disminuyó el volumen de órganos y los niveles de excreción urinaria de GAG, es incierto su efecto en desenlaces clínicamente relevantes de esta enfermedad con alta carga de morbilidad, como la función cardíaca, la movilidad articular, apnea del sueño, sordera, dolor, calidad de vida, desarrollo neurológico y tasa de hospitalizaciones.

Las ETS realizadas en el 2007 por CADTH y SMC, consideraron que el beneficio clínico mostrado no estaba justificado con la inversión de recursos, además de que los análisis tenían deficiencias metodológicas por falta de evidencia para construir los modelos económicos. Por otro lado, la comisión del HAS si aprobó la inclusión de idursulfasa como medicamento reembolsable en el sistema de salud de Francia. Esta decisión se basó en que se calificó un SMC de beneficio médico importante, pero el tamaño del efecto del beneficio era menor. Esto debido a la falta de datos de datos de calidad para justificar la efectividad del tratamiento más allá del primer año. Asimismo, la comisión del HAS solicitó datos actualizados en un plazo máximo de dos años para evaluar el efecto terapéutico de idursulfasa después de un año de tratamiento y esperaba que esta vez se cumpla con la calidad y la exhaustividad de la recopilación de datos, a diferencia de los datos de mala calidad del registro HOS.

Con la finalidad de evaluar los efectos a un mayor plazo (más allá del primer año) se realizó el estudio de extensión del ECA. Sin embargo, este estudio de seguimiento de 3 años presentó muchas deficiencias metodológicas que disminuyen la confianza en los resultados presentados. Además, este estudio padece de sesgo de reporte selectivo. Para los 6 puntos temporales evaluados, la población con información disponible varió entre el 94 % al 29 %, con el 61 % y 59 % a los 30 y 36 meses, respectivamente. Los autores no presentaron los resultados de la masa cardíaca, descrito en la sección de métodos. Tampoco se presentaron los resultados del movimiento de la mayoría de las articulaciones y de los cuestionarios de calidad de vida. En este estudio de extensión no se evaluaron otros desenlaces clínicos relevantes como el déficit neurológico, el dolor, la sordera, las apneas-hipopneas nocturnas y tasas de hospitalización.

Hace aproximadamente once años, las agencias reguladoras del medicamento FDA y EMA, aprobaron el uso de idursulfasa inyección, para ser administrado por vía

intravenosa, bajo circunstancias excepcionales. Debido a la falta de información exhaustiva en ese momento, respecto a su eficacia y seguridad, la EMA solicitó al fabricante mayor información acerca de desenlaces clínicos relevantes a mayor plazo. En respuesta a esta solicitud el fabricante estableció en 2005 el registro HOS. Este fue un estudio observacional, abierto y multicéntrico con el fin de obtener datos de eficacia y tolerancia a largo plazo de idursulfasa (objetivo principal). Los objetivos secundarios de este estudio incluyeron evaluar el impacto del tratamiento en la calidad de vida.

Luego de más de diez años desde su establecimiento, no se han publicado los resultados con los objetivos señalados del registro HOS. Solo el comité evaluador del HAS señaló en su evaluación que tuvo acceso al séptimo informe correspondiente hasta el año 2013. Se presentaron los resultados en 647 pacientes que recibieron tratamiento con idursulfasa intravenoso y con un periodo promedio de seguimiento de 5 años. Según los datos presentados, se observaron substanciales pérdidas de información de seguimiento después del primer año (más del 95 %). Este registro fue descalificado como tal por los evaluadores del HAS, debido a la gran cantidad de cuestionarios faltantes después del primer año. Con información de solo el 5 % de los pacientes que usaron idursulfasa era imposible establecer los efectos de idursulfasa en los pacientes con MPS II. Debido a la mala calidad de este estudio, hasta el momento no existe información respecto al uso a largo plazo de idursulfasa, a pesar que este estudio fue concebido con tal propósito.

Se ha considerado el estudio de Burton et al., 2017 proporcionado por la especialista autora del presente dictamen, en el que se reporta la sobrevida de los pacientes que usaron idursulfasa con aquellos que no lo recibieron. Este estudio, que utilizó los datos del registro HOS, padece de una limitación metodológica importante relacionado con el tiempo de seguimiento considerado por los autores y que claramente sesga los resultados a favor del grupo de intervención.

Este sesgo, conocido como “inmortal bias” es el resultado de agregar un periodo de tiempo en el grupo de intervención durante el cual el paciente no recibe aun el tratamiento. En el caso del estudio de Burton et al., 2017, los tiempos de seguimiento se han considerado desde el nacimiento y no desde el momento que empezaron a recibir idursulfasa. Es improbable que los pacientes empezaran a recibir el tratamiento al nacer, cuando aún no se había hecho ni siquiera el diagnóstico de MPS II. Este periodo durante el cual el paciente del grupo de tratados aun no recibía el tratamiento es conocido como periodo inmortal, en el que no puede ocurrir el evento de muerte de interés, el paciente tiene que sobrevivir este periodo para pertenecer al grupo de tratados. Este periodo de no tratamiento es asignado incorrectamente al grupo de tratados en vez de serlo al grupo de no tratados. Esto resulta en una baja tasa de eventos falsa en el grupo de tratados comparado con los no tratados. Es decir, se está considerando un tiempo (desde que nace hasta que realmente empieza a recibir el tratamiento) en el que el paciente no está expuesto a la intervención, excluyendo a los pacientes que fallecen y diluyendo así la tasa de mortalidad en el grupo de

intervención. Los resultados presentados por Burton et al., de un aparente beneficio en el grupo de tratados, presenta este riesgo de sesgo resultado de la asignación incorrecta del tiempo inmortal. Este efecto del sesgo inmortal ha sido reportado en estudios previos (Suissa 2008 y Lévesque 2010).

Otros sesgos identificables en este estudio son el sesgo por indicación y el ajuste insuficiente del análisis de la supervivencia. Un sesgo importante al que están expuestos en general los estudios observacionales que evalúan los efectos de drogas, es el producido por el confounding by indication, por el cual los pacientes son seleccionados a recibir el tratamiento según las percepciones de los médicos respecto al beneficio potencial en pacientes con determinada presentación de la enfermedad. El ajuste que se hizo en el modelo de Cox del estudio de Burton et al., solo incluyó tres variables, incluyendo el compromiso neurológico, lugar de residencia y edad al diagnóstico. Estas variables resultan insuficientes para realizar un ajuste a pesar que incluyendo más información estos dos grupos (tratados y no tratados) no son comparables por el diseño del estudio. Por último, los autores de este estudio presentan importantes conflictos de interés al haber recibido estipendios por parte de la compañía fabricante de idursulfasa.

La FDA hace una advertencia de riesgo de anafilaxia con la administración de idursulfasa (FDA 2006). Según este documento se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis que han ocurrido durante o hasta 24 horas después de la infusión de idursulfasa. Algunas de estas reacciones han puesto en riesgo la vida del paciente e incluyen dificultad respiratoria, hipoxia, hipotensión, urticaria y angioedema de la garganta o lengua. Estos EA ocurrieron sin relación con la duración del tratamiento. En ensayos clínicos con idursulfasa, 16 de 108 (15 %) pacientes sufrieron reacciones de hipersensibilidad durante 26 de 8,274 infusiones (0.3 %) cuya naturaleza abarcó tres sistemas: cutáneo, respiratorio o cardiovascular. De estos 16 pacientes, 11 sufrieron reacciones anafilácticas durante 19 de 8,274 infusiones (0.2 %) con síntomas de broncoespasmo, cianosis, disnea, eritema, edema (facial o periférico), flushing rash, dificultad respiratoria, urticaria, vómitos y sibilancias. En reportes postmarketing, los pacientes han sufrido reacciones anafilácticas con la administración de idursulfasa hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento con este medicamento. Algunos pacientes han reportado haber vuelto a sufrir eventos anafilácticos en un periodo de dos a cuatro meses. En este documento se señala que se debe vigilar cercanamente al paciente durante la administración de idursulfasa, tomando en consideración el tiempo de inicio de las anafilaxis observado en los ensayos clínicos (hasta las 24 horas post administración) y en los reportes postmarketing (hasta varios años después de haber iniciado el tratamiento).

Se observó que en el ECA la incidencia de EA serios fue semejante entre los grupos de idursulfasa y placebo (alrededor 28 %), pero que en el estudio de extensión y en el de niños menores de 5 años, se observó que esta cifra ascendió a 40 % y 46 % respectivamente. Los EA serios más frecuentes fueron las infecciones del aparato

respiratorio, desórdenes del SNC, y gastrointestinales, y en los niños menores también se reportaron problemas en la respiración y urticaria.

Otro punto importante que hasta el momento es incierto es el rol que tienen los anticuerpos anti-idursulfasa. Los estudios de baja calidad mostraron que cerca de 50 % de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-idursulfasa en algún momento del tratamiento. El efecto de los anticuerpos neutralizantes en la eficacia aún no está completamente evaluado y debe investigarse cuidadosamente en estudios a mayor plazo.

Actualmente, la evidencia disponible acerca de la eficacia clínica y riesgo de daño de idursulfasa intravenoso en paciente con MPS II es limitada. Aunque se identificó un ensayo clínico aleatorizado de moderada calidad, este falló en describir desenlaces importantes. Se ha demostrado que la terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa es efectiva en relación a la capacidad funcional (6MWT), volúmenes del bazo y excreción urinaria de GAG en personas con MPS II comparado con placebo, a corto plazo, pero no hubo efectos significativos en el %CVF predicha. No existe evidencia en el ECA o en los estudios de menor calidad en desenlaces como la apnea del sueño, la función cardíaca, la calidad de vida y la mortalidad.

Se requieren de mayores ensayos que incluyan un seguimiento multidominios y riguroso de los pacientes que reciben tratamiento, para determinar los efectos de idursulfasa a largo plazo. Se deben evaluar desenlaces relevantes como las mejoras en la función cardíaca, la función respiratoria, incluyendo la apnea del sueño, la estabilización de las anomalías esqueléticas, la calidad de vida, la necesidad de hospitalizaciones y la mortalidad. También se requiere estudiar más ampliamente los efectos de la inmunogenicidad en la seguridad y efectividad del tratamiento de reemplazo enzimático con idursulfasa.

En las reuniones técnicas, la especialista clínica, autora del presente dictamen, Dra. Milagros Dueñas Roque, solicitó incluir su opinión en el presente manuscrito: “Si bien es cierto la terapia de reemplazo enzimático no es curativa, en mi parecer, existe evidencia de mejoría somática expresada por la disminución del nivel de GAG urinarios y reducción de la hepatoesplenomegalia, así como, mejoría de la capacidad funcional según el test de caminata de 6 minutos. La terapia de reemplazo de inicio temprano prevendría la aparición de complicaciones de la enfermedad, lo que redundaría en una mejor calidad de vida para los pacientes. Es fundamental que el estado peruano tome medidas para atender las necesidades de salud de los pacientes con enfermedades raras y huérfanas como ésta”. Sin embargo, como se ha presentado extensamente en el presente documento, no es posible a este momento sustentar de manera consistente esta opinión respecto al posible beneficio clínico de idursulfasa con la evidencia disponible. No obstante, se espera que los resultados de estudios aún en progreso, especialmente del proyecto HOS, ayuden a esclarecer estas divergencias.

Por lo tanto, aunque idursulfasa ha mostrado tener efectos biológicos a corto plazo, en pacientes con MPS II, estos efectos no han resultado en mejoras en desenlaces clínicamente relevantes en una enfermedad con elevado compromiso multisistémico y cuya administración está asociada EA con riesgo de muerte o morbilidad grave (esto es, eventos adversos serios) y rol incierto de los anticuerpos neutralizantes. Este panorama se traduce en un balance riesgo beneficio desfavorable del uso de idursulfasa para el contexto nacional. Por lo que, la inversión de los recursos limitados en esta tecnología tiene un alto riesgo de no tener un perfil de costo oportunidad favorable, que significaría que su financiación retrasaría o limitaría el financiamiento de otras intervenciones que si tienen un claro beneficio clínico en la población.

VI. CONCLUSIONES

- La mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter es una enfermedad de depósito lisosomal del grupo de mucopolisacaridosis. Las formas tempranas de la enfermedad (diagnóstico alrededor de 2 a 4 años) son las más graves; los pacientes tienen daño cerebral que conduce a retraso mental y muerte prematura (10 años). Las formas tardías son las más moderadas; la supervivencia es prolongada y la capacidad intelectual está preservada. Las complicaciones son principalmente osteoarticulares y cardiorrespiratorias.
- El tratamiento general se enfoca a los síntomas de la enfermedad y requiere el uso de un equipo multidisciplinario. Se puede proponer el trasplante alogénico de médula ósea, aunque el beneficio clínico es limitado, ya que no previene el deterioro intelectual. Idursulfasa es la primera y única terapia de reemplazo de enzimas disponible para el tratamiento de estos pacientes.
- Idursulfasa se evaluó en un único ECA que mostró que tras de un año de tratamiento, los pacientes tratados con idursulfasa 0.5 mg/semana tuvieron una mejora estadísticamente significativa en el 6WMT (aumento del 9 % respecto al valor basal), una reducción estadísticamente significativa de los volúmenes del hígado y bazo, y excreción urinaria de GAG. Sin embargo, no hubo cambios significativos en el %CVF predicha, la calidad de vida, dolor y movimiento articular.
- Los efectos de idursulfasa observados al año de tratamiento en el único ECA, no se confirmaron en pacientes tratados en la práctica clínica a mayor plazo. Así, el estudio de extensión (3 años) solo mostró una diferencia estadística del 6WMT, respecto al basal, solo en un punto temporal y no hubo cambios en el %CVF predicha. No hubo diferencias en el resto de desenlaces evaluados.
- El registro HOS concebido con el fin de evaluar a mayor plazo (10 años) los efectos de idursulfasa y solicitado por las agencias evaluadoras del medicamento, no cumplió con su objetivo debido a la gran cantidad de cuestionarios de seguimientos faltantes a partir del primer año.
- Se han detectado anticuerpos contra idursulfasa en casi la tercera parte de los pacientes y su efecto en la eficacia y seguridad de idursulfasa aún no está completamente evaluado.
- Puede que idursulfasa mejore la condición física, disminuya la organomegalia y la excreción urinaria de GAG, pero no ha mostrado mejorar desenlaces clínicamente relevantes como la calidad de vida, el dolor, las tasas de hospitalización o los recursos requeridos para los cuidados en casa.

- A la fecha, idursulfasa es una tecnología sanitaria que tiene un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud, debido a que los beneficios biológicos observados no se han traducido en desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes con MPS II.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de idursulfasa para el tratamiento de pacientes con MPS II.

–

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando estén disponibles los resultados del reciente ECA que ha evaluado la nueva formulación de idursulfasa intratecal. Asimismo, se espera tener los resultados del registro HOS, el cual ha sido reformulado y registrado en *clinical.trial.gov* en septiembre 2017 y que tiene como objetivo recoger información de los pacientes con y sin tratamiento.

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;166(1):111–7.

Burton BK, Jegó V, Mikl J, et al. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis*. 2017 Nov;40(6):867-874

Canadian Agencies for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Idursulfase. Final recommendations and reasons for recommendation. December 19, 2007.

NCT00607386. Safety and Clinical Outcomes in Hunter Syndrome Patients 5 Years of Age and Younger Receiving Idursulfase Therapy. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00607386?sect=X301256#evnt>

da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD008185. DOI: 10.1002/14651858.CD008185.pub4.

EMA. Elaprase. Summary of Product Characteristics. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_en.pdf

FDA 2006. ELAPRASE® (idursulfase) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2006. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125151s0152lbl.pdf

Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, et al. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2014 Jun;16(6):435-41

Gutiérrez-Solana LG. Clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase. *Revista de Neurología* 2007;44 (Suppl 1):S7–S11.

Haute Autorité de Santé (HAS). ELAPRASE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Commission de la transparence. Juillet 1, 2015.

Hopwood JJ, Bunge S, Morris CP, et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: mutations in iduronate-2-sulphatase gen. *Hum Mutat* 1993; 2:435.

Jones SA, Almássy Z, Beck M, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2008;32(4):534–43.

Jones SA et al. The effects of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab* 2013; 109:41-8.

Lampe et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with severe phenotype; an international case series. *J Inher Metab Dis* 2014.

Lévesque Linda E, Hanley James A, Kezouh Abbas, Suissa Samy. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes *BMJ* 2010; 340: b5087

- Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics* 2008;121(2):e377–86.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249–54.
- Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med.* 2011 Feb;13(2):95-101.
- Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Molecular Genetics and Metabolism.* 2007;90 (3):329–37.
- Muenzer et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfate in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8:465-73
- Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genetics in Medicine* 2016;18(1):73–81.
- Scottish Medicines Consortium. Idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase®) No. (391/07) Shire HGT UK Ltd. July 6, 2007.
- Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8:42. [DOI: 10.1186/1750-1172-8-42]
- Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015;114(2): 156–60.
- Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 2008; 167:492-9.
- Tylki-Szymanska A, Giugliani R, Hwu WL. A clinical trial of idursulfase in Hunter syndrome patients 5 years old and younger [abstract]. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2008;31(Suppl 1):130.
- Tuschl K, Gal A, Paschke E, et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatric Neurology* 2005;32(4):270–2.
- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics* 2008;167(3):267–77.
- Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1983;25(4): 481–9.