

Tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI

AIAQS 2009/05

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
AIC
Instituto de Estudios
de la Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2009/05

Tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI / Berta Sunyer, Núria Paladio, Carí Almazán.– Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya. 68 p; 24 cm.– (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AIAQS 2009/05)

1. Enfermedades hereditarias metabólicas. Tratamiento. 2. Enzimas

I. España. Ministerio de Ciencia e Innovación II. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad III. Catalunya. Departament de Salut

Tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AIAQS Núm. 2009/05

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya, antes AATRM.

Autoría:

Berta Sunyer
Núria Paladio
Carí Almazán

Para citar este informe:

Sunyer B, Paladio N, Almazán C. Tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI. Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2011. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AIAQS núm. 2009/05.

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

Corrección: ArpiRelieve, S. A.
Fotocomposición: ArpiRelieve, S. A.
Nipo MICINN: 477-11-029-5
Nipo SANIDAD: 860-11-069-8
Depósito Legal: B-16347-2011

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.



Conflicto de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este informe.

Agradecimientos

Se agradece al Dr. Jordi Pérez López, Servicio de Medicina Interna en el Hospital Universitario Valle Hebrón, sus comentarios y aportaciones durante el proceso de elaboración del presente documento.

El contenido final de este documento es responsabilidad de la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Índice

Agradecimientos	9
Índice	11
Abreviaciones	13
Resumen	15
Abstract	17
Introducción	19
Descripción de las mucopolisacaridosis	19
Clasificación de las MPS	19
Características clínicas	20
Diagnóstico	20
Epidemiología	21
Tratamiento de las MPS	21
El tratamiento de sustitución enzimática	22
Justificación	27
Objetivos	29
Metodología	31
Resultados	33
Selección y características de los estudios	33
Calidad de los estudios	38
Eficacia del tratamiento	40
Seguridad de los estudios del TSE	45
Eficiencia de los estudios del TSE	46
Discusión	49
Conclusiones	53
Bibliografía	55
Anexos	59
Anexo 1. Escala de clasificación de la evidencia y grados de recomendación	59
Anexo 2. Tablas de evidencia científica	60

Abreviaciones

AIAQS	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
ATA	American Thoracic Society
AVAC	Coste incremental por año de vida ajustada por calidad
AWSHG:	All Wales Medicines Strategy Group
CVF	Capacidad vital forzada
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
EA	Efectos adversos
EAG	Efectos adversos graves
EC	Ensayo clínico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECnC	Ensayo clínico no comparado
EDL	Enfermedades por depósito lisosomal
FDA	Food and drug administration
EMA	Agencia europea del medicamento
GAG	Glicosaminoglicanos
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAH	Índice de apnea-hipoapnea
IAR	Efectos adversos relacionados con la perfusión del fármaco
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
ITT	Análisis por intención de tratar
MPS	Mucopolisacaridosis
MPS IH	Mucopolisacaridosis I o síndrome de Hurler
MPS IHS	Mucopolisacaridosis I o síndrome de Hurler-Scheie
MPS IS	Mucopolisacaridosis o síndrome de Scheie
RAP	Reacción adversa relacionada con la perfusión
TMO	Trasplante de médula ósea
TSE	Tratamiento de sustitución enzimática
6-12 MWT	Prueba de la marcha en 6 o 12 minutos (6-12 Minutes walking test)

Resumen

Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) I, II y VI son enfermedades metabólicas raras de carácter hereditario que se caracterizan por un amplio rango de manifestaciones clínicas. Los tratamientos disponibles son paliativos y dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de sustitución enzimática (TSE), sustituye la enzima deficitaria evitando así un mayor daño celular. El TSE con laronidasa, galsulfasa e idursulfasa fue aprobado en la Unión Europea en condiciones excepcionales para el tratamiento de MPS I, II y VI, respectivamente.

Objetivo

Evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y eficiencia del tratamiento con larodinas, idursulfasa y gasulfasa comparado con cualquier alternativa de tratamiento en pacientes con MPS I, II y VI, respectivamente.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC). Para ello se han consultado las principales bases de datos hasta julio del 2009. Asimismo, se han revisado páginas web y portales de las agencias reguladoras de fármacos y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, registros de ensayos clínicos, de grupos dedicados a la evaluación de fármacos y de sociedades y/o organizaciones relacionadas con las MPS y enfermedades raras. La valoración de la calidad metodológica de las publicaciones identificadas fue realizada por dos revisores mediante los criterios y niveles de evidencia del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. La extracción de los datos se realizó en tablas de evidencia.

Resultados

Fueron seleccionados diez ensayos clínicos, de 412 documentos identificados, que evalúan la eficacia y seguridad de los TSE para el tratamiento de las

MPS I, II y VI. De los diez estudios incluidos, tres fueron ensayos clínicos de fase III, aleatorizados y doble ciego, dos fueron ensayos clínicos de fase II aleatorizados y doble ciego, tres fueron ensayos clínicos de fase II no aleatorizados y dos fueron estudios abiertos de extensión. En todos los estudios las muestras fueron reducidas y heterogéneas. Los ensayos clínicos aleatorizados sobre larodinasas y galsulfasa tienen un alto riesgo de sesgo, mientras que los ensayos clínicos de la idursulfasa tienen un bajo riesgo de sesgo. Los resultados de los estudios incluidos muestran mejoras sintomatológicas en los tres TSE (laronidasa, idursulfasa y galsulfasa) en cuanto a la reducción de glucosaminoglicanos (GAG) en orina, la reducción de la organomegalia y la mejora de la capacidad de resistencia. No se han descrito mejoras de la calidad de vida en pacientes tratados con larodinasas e idursulfasa. En el caso de la galsulfasa, aunque los resultados son escasos, indican una mejora de aspectos relacionados con el dolor y la rigidez articular. Los TSE son tratamientos generalmente bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones adversas por transfusión. Se ha observado que un elevado número de pacientes han desarrollado anticuerpos IgG al tratamiento.

Conclusiones

El TSE se plantea como alternativa al tratamiento de la MPS I, II y VI. La larodinasas, la idursulfasa y la galsulfasa, son los fármacos de TSE –con designación huérfana– aprobados por la EMA para el tratamiento de la MPS I, II y VI, respectivamente.

Los TSE, en pacientes adultos con fenotipos leves-moderados de MPS y a corto plazo, mejoran la distancia caminada, la capacidad respiratoria y reducen la organomegalia y son bien tolerados. No obstante, dado el reducido beneficio aparente de esta mejora, así como la falta de evidencia sobre el impacto en la calidad de vida y en la evolución de enfermedad neurológica en pacientes con MPS I y II, y el elevado coste-oportunidad de estos tratamientos en un contexto de recursos limitados, se debería definir las condiciones de indicación de estos con el consenso de los profesionales y expertos.

Paralelamente, se considera necesario promover la realización de estudios que permitan evaluar el impacto del TSE en la calidad de vida y la progresión de la enfermedad. Asimismo, se debería favorecer la monitorización del tratamiento con TSE en los registros existentes para poder evaluar los efectos de dichos tratamientos a largo plazo en condiciones de práctica clínica.

Palabras clave: Galsulfasa. Idursulfasa. Laronidasa. Mucopolisacaridosis. Tratamiento de sustitución enzimática.

Abstract

Title

Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidoses I, II and VI.

Introduction

Mucopolysaccharidoses (MPS) I, II and VI are rare hereditary metabolic diseases that are characterised by a wide range of clinical manifestations. The treatments available are palliative and their aim is to improve the patients' quality of life. Enzyme replacement therapy (ERT) replaces the enzyme deficit, thus avoiding greater cellular damage.

ERT with laronidase, galsulfase and idursulfase was approved in the European Union in exceptional conditions to treat MPS I, II and VI, respectively.

Aim

To assess the scientific evidence available on the efficacy, safety and efficiency of treatment with laronidase, idursulfase and galsulfase, compared with any alternative treatment in patients with MPS I, II and VI, respectively.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence (SRSE) was carried out until 2009, searching the main databases. Likewise, a review was also carried out on the web pages and portals of the drug regulatory agencies and health technology assessment agencies, clinical trial records, of groups engaged in the assessment of drugs and of societies and/or organisations related to MPS and rare diseases. The quality of the methodology of the identified publications was assessed by two reviewers, according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria and levels of evidence. The data were extracted in evidence tables.

Results

Ten clinical trials were selected, with 412 identified documents, which assess the efficacy and safety of ERT to treat MPS I, II and VI. Of the ten studies included, three were phase II, randomised and double blind clinical trials; three were phase II, non-randomised clinical trails and two were open extension studies. In all the studies, the samples were limited and heterogeneous. The randomised clinical trials on laronidase and galsulfase have a high risk of bias, whilst the clinical trials of idursulfase have a low risk of bias. The results of the studies included show symptom improvements in the three ERT (laronidase, idursulfase and galsulfase) with respect to the reduction of glycosaminoglycans (GAGs) in urine, the reduction of organomegaly and the improvement of the resistance capacity. Improvements of the quality of life have not been described in patients treated with laronidase and idursulfase. In the case of galsulfase, although the results are limited, these indicate an improvement of aspects related to pain and joint stiffness. ERT is a treatment that is generally well tolerated. The most frequent adverse effects are adverse reactions to transfusion. It has been observed that a large number of patients have developed IgG antibodies to the treatment.

Conclusions

ERT is proposed as an alternative treatment for MPS I, II and VI. Laronidase, idursulfase and galsulfase are ERT drugs –with orphan designation– approved by the EMA to treat MPS I, II and VI, respectively. ERT, in adult patients with light-moderate MPS phenotypes and in the short term, improve the distance walked and breathing capacity, they reduce organomegaly and are well-tolerated. However, given the limited apparent benefit of this improvement, as well as the lack of evidence about the impact on quality of life and on the neurological disease evolution in patients with MPS I and II, as well as the high cost-opportunity of these treatments in a context of limited resources, their indication conditions should be defined with the consensus of professionals and experts.

In parallel, studies must be promoted to permit the assessment of the impact of ERT on the quality of life and the progression of the disease. In addition, monitoring the treatment with ERT in existing registers should be favoured to be able to assess the effects of these treatments in the long term, and in clinical practice conditions.

Key words: Galsulfase. Idursulfase. Laronidase. Mucopolysaccharidosis. Enzyme replacement therapy.

Introducción

Descripción de las mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades metabólicas hereditarias, de carácter sistémico y progresivo, causadas por el déficit de enzimas específicas implicadas en el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAG). Los GAG son cadenas largas de polisacáridos que forman una estructura resistente y flexible. Se encuentran en todas las células del organismo implicadas en la formación del hueso, cartílago, tendón, córnea, piel, tejido conectivo y, también, están presentes en el líquido sinovial de las articulaciones¹.

Como consecuencia de este déficit enzimático, los GAG no pueden ser catabolizados y se acumulan en los lisosomas de las células de diferentes órganos, principalmente, hígado, bazo, vasos sanguíneos y huesos. Esta acumulación produce daños celulares progresivos y permanentes a largo plazo que afectan al funcionamiento del organismo del individuo y en ocasiones también al desarrollo mental¹⁻⁶.

Clasificación de las MPS

Se han descrito siete tipos clínicos y distintos subtipos o síndromes de MPS según el déficit enzimático y/o de su gravedad (tabla 1). Sólo tres de estos tipos (MPS I, II, y VI) disponen en la actualidad de tratamiento de sustitución enzimática (TSE) y son objeto de esta revisión.

Tabla 1. Tipos y subtipos de MPS

Tipo	Subtipos	Déficit enzimático
MPS-I	MPS IH o síndrome de Hurler	Alfa-L-iduronidasa
	MPS IHS o síndrome de Hurler-Scheie	
	MPS IS o síndrome de Scheie	
MPS II	MPS II o síndrome de Hunter	Sulfatasa de iduronato
MPS III	Síndrome de Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatasa
	Síndrome de Sanfilippo B	Alfa-N-acetilglucosaminidasa
	Síndrome de Sanfilippo C	Acetil-CoAlfa-glucosaminida acetiltransferasa
	Síndrome de Sanfilippo D	N-acetilglucosamina 6-sulfatasa

Tabla 1. (continuación)

Tipo	Subtipos	Déficit enzimático
MPS VI	Síndrome de Morquio A	N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa
	Síndrome de Morquio B	Beta-galactosidasa
MPS VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa
MPS VII	Síndrome de Sly	Beta-glucuronidasa
MPS IX	--	Hialuronoglucosaminidasa 1

Características clínicas

Las MPS comparten muchas características clínicas. Sin embargo, hay síntomas que son más propios de un tipo de patología que otros. Se ha observado gran heterogeneidad tanto en relación a la edad de presentación de los primeros síntomas como a la gravedad de éstos, el número y tipo de órganos afectados, la velocidad de progresión de la enfermedad y la esperanza de vida⁷⁻¹².

Entre los principales signos de las MPS se encuentran rasgos faciales toscos (puente nasal plano y labios, boca y lengua gruesos), estatura baja y tronco desproporcionadamente corto, displasia y otras irregularidades esqueléticas. También se observa engrosamiento de la piel, aumento del tamaño de órganos (hígado y bazo) y aparición de hernias e hipertriosis.

Dependiendo del subtipo de MPS, los individuos afectados pueden tener un coeficiente de inteligencia normal o bien sufrir retrasos cognitivos importantes. Frecuentemente se observa pérdida de audición, hidrocefalia, y opacidad de la córnea. Asimismo, las infecciones respiratorias recurrentes son comunes, al igual que las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y la apnea del sueño. Las enfermedades cardíacas, a menudo asociadas al aumento o afección de las válvulas cardíacas suelen manifestarse en pacientes que sufren MPS.

En la tabla 2 se describen las características principales de las MPS I, II y VI incluyendo los principales signos y síntomas.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de MPS se basa en el estudio enzimático en diferentes tejidos como la piel (fibroblastos) o sangre (leucocitos y suero o plasma). Por otro lado, la cuantificación de los niveles de GAG en orina sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante la cuantificación directa de la actividad enzimática en el líquido amniótico y/o pruebas de las

vellosidades coriales para verificar si el feto es portador de dicho déficit enzimático. Sin embargo, la falta de estudios de calidad que evalúan de forma adecuada la realización de este tipo de pruebas prenatales no ha permitido su inclusión en los programas de cribado prenatal. No obstante, es recomendable la realización de pruebas diagnósticas selectivas en aquellos pacientes considerados de riesgo o que presentan manifestaciones potenciales de padecer la enfermedad en las primeras semanas o meses de vida¹³.

El asesoramiento genético también puede ayudar a los futuros padres con antecedentes de estos trastornos enzimáticos a conocer si son portadores del gen mutante de estas enfermedades¹.

A menudo, las características clínicas de las MPS pasan inadvertidas y los pacientes con las formas más moderadas de la enfermedad no son diagnosticados hasta etapas más tardías.

Epidemiología

Las MPS son enfermedades raras con una prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes¹⁴, según la definición aceptada en Europa. La tabla 2 muestra la incidencia de las MPS incluidas en esta revisión.

Tratamiento de las MPS

Actualmente, no existe tratamiento curativo para estas enfermedades. Su objetivo es paliativo, con intervenciones dirigidas a mejorar los síntomas y manifestaciones clínicas derivados de la acumulación de GAG, mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir posibles complicaciones. El abordaje terapéutico de las MPS, como el de otras enfermedades por depósito lisosomal (EDL), se basa en intervenciones multidisciplinarias. Éstas pueden incluir pediatras, cirujanos ortopédicos o neurocirujanos, neurólogos, cardiólogos, genetistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, internistas y fisioterapeutas.

Antes de que la larodinasa obtuviera la autorización de comercialización en el 2003, la única opción terapéutica y con intención curativa para pacientes con MPS era el trasplante de médula ósea (TMO) o células de cordón umbilical. A pesar de que ambas técnicas demuestran algunos efectos en la reducción de la visceromegalia, mejora de la función cardíaca, auditiva y de la opacidad de la córnea, su elevada morbimortalidad, además de la dificultad para encontrar donantes histocompatibles, limita su aplicación en la práctica clínica habitual^{1,6,12,15-18}. Por todo ello, no se consideran como tratamiento estándar en la mayoría de los pacientes.

Los avances científicos en la fisiopatología de las EDL, junto con el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y moleculares, han permitido mejorar el conocimiento de algunas de las causas bioquímicas que originan las EDL, incluidas las MPS, y desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos como el TSE^{4,15}.

El tratamiento de sustitución enzimática

El TSE consiste en la administración por vía intravenosa de las enzimas deficitarias. Su objetivo es mejorar las manifestaciones clínicas, prevenir la aparición de futuras complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por las MPS I, II y VI. El TSE es capaz de aumentar el catabolismo de los GAG evitando su posterior acumulación en la células y un mayor daño celular. Además se trata de un tratamiento no invasivo, de sustitución y a diferencia del TMO o el trasplante de células de cordón umbilical no presenta problemas de histocompatibilidad. No obstante, a pesar de las potenciales ventajas del TSE, la administración de dichos tratamientos poseen algunas limitaciones entre las que destacan^{4,15}:

1. Es un tratamiento sintomático y no curativo.
2. Es un tratamiento crónico.
3. Requiere administración periódica (semanal o bisemanal) en el ámbito hospitalario.
4. No cruza la barrera hematoencefálica y por ello no tiene capacidad de actuar sobre las potenciales manifestaciones neurológicas.
5. Las enzimas son captadas hacia el interior de las células pero no de manera uniforme, por lo que las respuestas en los distintos compartimentos puede no ser homogénea.

Tabla 2. Características principales de las MPS

MPS	Etiología	Incidencia	Clasificación	Características clínicas
MPS I (S.Hurler)	Déficit de alfa L-iduronidasa	1:100.000 nacidos vivos	MPS IH Síndrome de Hurler	Fenotipo más grave Se manifiesta antes los dos primeros años de vida Pérdida de capacidad física e intelectual, baja estatura, rasgos faciales protuberantes, rigidez articular, visceromegalia, ensanchamiento de las costillas, pérdida auditiva y visual, afectación respiratoria y cardíaca Esperanza de vida < 10 años de edad Causa principal de muerte: insuficiencia respiratoria y/o cardíaca
MPS IHS Síndrome de Hurler-Scheie				Fenotipo moderado Se manifiesta entre los 3 y 8 años de vida Pérdida de la capacidad intelectual moderada y dificultades en el aprendizaje Alteraciones esqueléticas, baja estatura, rasgos faciales protuberantes y toscos, rigidez generalizada, opacidad de la córnea, disfunciones cardíacas y respiratorias (apneas) Esperanza de vida entre los últimos años de la adolescencia y principios de la segunda década de vida
MPS IS Síndrome de Scheie				Fenotipo atenuado Se manifiesta a partir de los 5 años de edad Desarrollo mental normal o dificultades del aprendizaje moderadas Alteraciones visuales como glaucoma y opacidad de la córnea, síndrome carpiano, compresión nerviosas y de la medula espinal, rigidez en las articulaciones, manos en forma de garra, disfunción de la válvula aórtica, dificultades respiratorias (apneas) Esperanza de vida: pueden llegar a sobrevivir hasta la edad adulta

Tabla 2. (continuación)

MPS	Etiología	Incidencia	Clasificación	Características clínicas
MPS II (S. Hunter)	Déficit de sulfatasa de iduronato	1,3: 100.000 nacidos vivos	MPS II A	Fenotipo más grave asociado a la MPS IH Se manifiesta entre los 2 y 4 años de edad Pérdida de las capacidades físicas e intelectuales Alteraciones esqueléticas, baja estatura, rigidez en las articulaciones, pérdida auditiva, manchas blanquecinas en antebrazo, extremidades inferiores y espalda, visceromegalia Esperanza de vida < 15 años de edad Causa principal de muerte: insuficiencia respiratoria
			MPS II B	Fenotipo leve y de progresión más lenta con manifestaciones clínicas y físicas menos evidentes Se manifiesta en la infancia, aunque el diagnóstico se suele producir en la edad adulta Desarrollo mental y social intactos Alteraciones esqueléticas moderadas con presencia de túnel carpiano y rigidez articular. Pérdida de la audición y visión periférica y presencia de dificultades respiratorias (apneas). Estatura algo inferior a lo normal Esperanza de vida poco más de los 50 años de edad
MPS VI (S. Maroteaux-Lamy)	Déficit de N-acetilglucosaminidasa 4-sulfatasa	1: 248.000-1.300.000 nacidos vivos	N/A	Se manifiesta en los primeros meses de vida hasta los 8 años de edad Desarrollo mental intacto Alteraciones esqueléticas con presencia de tronco corto (baja estatura) y encorvamiento de la espalda, pérdida auditiva y opacidad de la córnea y dolores óseos causados por la compresión o traumatismos de las terminaciones nerviosas. Presencia de alteraciones dentales y gingivales y elevada implicación de las válvulas cardíacas Esperanza de vida entre los 20-30 años de edad

MPS IH/HA/S: Mucopolisacaridosis I o síndrome de Hurler/ Hurler-Scheie/ Scheie; N/A: No aplicable

En la actualidad existen seis TSE aprobados para su uso en pacientes con EDL tanto en Europa como en Estados Unidos (tabla 3). Tres de estos fármacos, la larodinas, idursulfasa y galsulfasa han sido autorizados en condiciones excepcionales¹ para pacientes con MPS I, II y VI, respectivamente (tabla 4). Todos ellos habían recibido previamente la designación de «medicamento huérfano» de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)^{14,19,20}.

Tabla 3. Tratamientos de sustitución enzimática en enfermedades de depósito lisosomal

EDL	Principio activo	Nombre comercial
MPS I	Larodinas	Aldurazyme®
MPS II	Idursulfasa	Elapraxe®
MPS VI	Galsulfasa	Naglazyme®
Pompe	Alglucosidasa alfa	Myozyme®
Fabry	Algasidasa alfa Algasidasa beta	Replagal® Fabrazyme®
Gaucher	Imiglucerasa	Cerezyme®

Tabla 4. Aprobación del TSE para MPS

Principio activo	Laboratorio	Designación medicamento huérfano EMA	Año comercialización (UE)	Condiciones de aprobación
Larodinas	Genzyme Europe B.V	Febrero de 2001	10 junio 2003	E
Idursulfasa	Shire Human Genetic Therapies AB	Diciembre de 2001	8 enero 2007	E
Galsulfasa	Biomarin Europe Ltd	Febrero de 2001	24 enero 2006	E

E: excepcional

Aldurazyme®, nombre comercial de la larodinas, es una forma purificada del enzima lisosomal humano α -L-iduronidasa obtenida por tecnología de ADN recombinante. Se presenta en forma de polvo estéril para su reconstitución en viales de 5,3 ml y 100 U/ml (0,58 mg/ml). Se administra en infusión continua (3-4 horas) a dosis de 0,58 mg/kg una vez por semana.

Elapraxe®, nombre comercial de la idursulfasa, es una forma purificada del enzima lisosomal humano 12S-sulfatasa de iduronato obtenido por tecnología de ADN recombinante. Se presenta en forma de polvo estéril para su reconstitución en viales de 6 mg y se administra en infusión continua (1-3 horas) a dosis de 0,5 mg/kg una vez a la semana.

Naglazine®, nombre comercial de la galsulfasa, es una forma purificada del enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa (ASB) obtenida por tecnología de ADN recombinante a partir de cultivo de células de ovario de hámster chino. Se presenta en forma de vial de 5 ml y contiene 5 mg de galsulfasa. La dosis recomendada es de 1 mg/kg por semana y se administra por perfusión continua durante 4 horas.

La descripción detallada de las características de la larodinasas, idursulfasa y galsulfasa puede consultarse en la ficha técnica²¹⁻²³ disponible en <http://www.ema.europa.eu>.

Justificación

Las MPS son enfermedades metabólicas hereditarias raras, de baja prevalencia y de carácter sistémico y progresivo. Se caracterizan por un amplio rango de manifestaciones clínicas con tratamientos considerados paliativos, principalmente para mejorar la calidad de vida del paciente.

Uno de los tratamientos disponibles para pacientes con MPS es el TMO o trasplante de células de cordón umbilical. A pesar de haberse observado efectos en la reducción de la visceromegalia, mejora de la función cardíaca y auditiva y de la opacidad de la córnea tras este tratamiento, su elevada morbimortalidad, y los problemas de histocompatibilidad, limitan su aplicación en la práctica clínica habitual. Por ello, no se considera como tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes.

La larodinasas, idursulfasa y galsulfasa fueron aprobados por la EMA en condiciones excepcionales como tratamiento para la MPS tipo I, II y VI, respectivamente. Los TSE, al sustituir la enzima deficitaria, son capaces de aumentar el catabolismo de los GAG evitando su posterior acumulación en las células, obviando así un mayor daño celular. No obstante, la evidencia científica sobre los beneficios de los TSE en la salud de los pacientes con MPS es limitada.

Tanto la larodinasas, como la idursulfasa y la galsulfasa son opciones terapéuticas crónicas, y sin capacidad para actuar sobre las potenciales manifestaciones neurológicas. Además, se desconoce su impacto en el desarrollo de la enfermedad en cuanto a la reducción de los requerimientos necesarios del tratamiento convencional.

Por todo ello y junto a su elevado coste se plantea revisar el conocimiento científico disponible sobre la eficacia, seguridad y coste-efectividad del TSE en las MPS I, II y VI. La información aportada puede ayudar al proceso de toma de decisiones para determinar las condiciones para su indicación.

Objetivos

- 1 Evaluar la evidencia científica disponible sobre eficacia, seguridad y eficiencia de la larodinasa comparada con cualquier alternativa de tratamiento en pacientes con MPS I.
- 2 Evaluar la evidencia científica disponible sobre eficacia, seguridad y eficiencia de la idursulfasa comparada con cualquier alternativa de tratamiento en pacientes con MPS II.
- 3 Evaluar la evidencia científica disponible sobre eficacia, seguridad y eficiencia de la galsulfasa comparada con cualquier alternativa de tratamiento en pacientes con MPS VI.

Metodología

Diseño

Revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC).

Identificación de los estudios

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas, sin ninguna restricción temporal, hasta julio de 2009. Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE/Pubmed, Scopus, ISI Web of Knowledge, Tripdatabase, Cochrane Library Plus en español, Health Technology Assessment Database (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effects y NHS Economic Evaluation Database.

Se consultaron también páginas webs y portales de las agencias reguladoras como la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA); agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health); registros de ensayos clínicos (US Clinical Trials), de grupos dedicados a la evaluación de fármacos (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee; Scottish Medicines Consortium; All Wales Medicines Strategy Group; Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) y de sociedades y/o organizaciones relacionadas con las MPS y enfermedades raras (Federación Española de Enfermedades Raras [FEDER], además de contactar con los laboratorios farmacéuticos responsables de la producción y comercialización de la larodinas (Genzyme Spain B.V), idursulfasa (Shire Human Genetic Therapies [Spain]) y galsulfasa Biomarin Spain/Portugal para ofrecerles la posibilidad de aportar toda información que consideraran de interés.

Por último, también se realizó una búsqueda manual a partir de la revisión del listado de referencias de los estudios seleccionados para identificar posibles estudios no incluidos en la estrategia de búsqueda.

Criterios de selección de los estudios

Se incluyeron aquellos estudios redactados en inglés o castellano, que cumplieran con los siguientes criterios:

- *Diseño del estudio:* ensayos clínicos de fase II o III, estudios casi experimentales, estudios de evaluación económica.
- *Condición clínica:* pacientes con MPS I o síndrome de Hurler, MPS II o síndrome de Hunter y MPS VI o síndrome de Maroteaux-Lamy.
- *Intervención:* laronidasa, idursulfasa y galsulfasa comparada con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo.

Se excluyeron estudios preclínicos, series de casos, revisiones, editoriales, artículos de opinión, comunicaciones a congresos o resúmenes.

Dos evaluadores independientes seleccionaron los estudios de acuerdo a los criterios definidos previamente. El proceso de selección se realizó en dos fases: primero la lectura de títulos y/o resúmenes y posteriormente lectura del texto completo en aquellos artículos seleccionados. En caso de discrepancias, se resolvió por consenso.

Extracción de datos

Dos revisores extrajeron los datos de los estudios incluidos a partir de formularios de extracción de datos estandarizados según el tipo de diseño (anexo 1).

Los datos extraídos de cada estudio incluye en términos generales: autor, año, diseño del estudio, lugar de realización, fuentes de financiación, muestra, diagnóstico, intervención (fármaco, dosis, vía y frecuencia de administración), grupo de comparación, tiempo de seguimiento, criterios de inclusión/exclusión, variables de eficacia, efectividad y seguridad, resultados y conclusiones de los autores.

Evaluación de la calidad metodológica

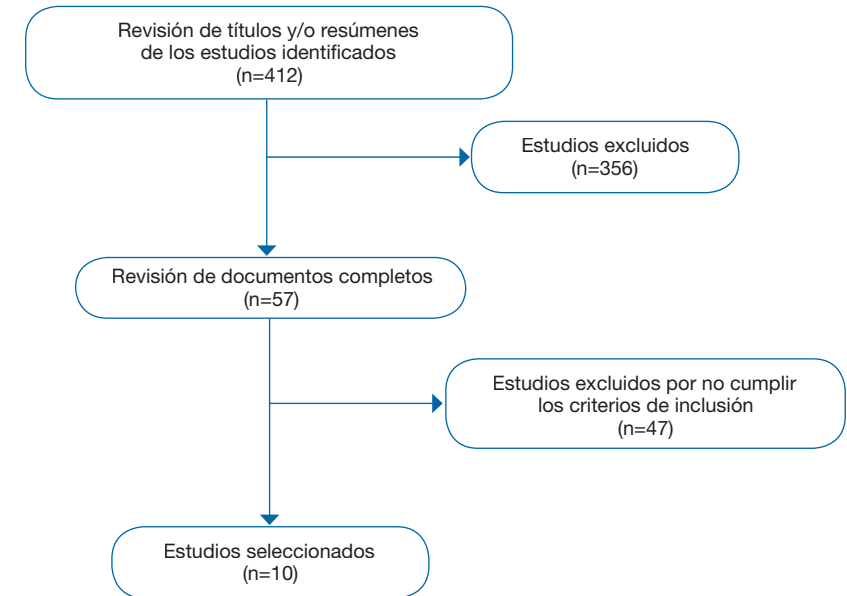
Una revisora valoró la calidad metodológica y el nivel de evidencia de los estudios incluidos a partir de los instrumentos elaborados por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* y las escalas propuestas por el SIGN, respectivamente.

Resultados

Selección y características de los estudios

Se identificaron 412 documentos mediante la búsqueda bibliográfica realizada, de los cuales se descartaron 356 documentos tras la lectura del título y resumen. Un total de 57 estudios fueron revisados a texto completo por dos revisores y diez de ellos fueron finalmente incluidos en la revisión. El proceso de selección se describe en la figura 1.

Figura 1. Proceso de selección de los estudios



Los diez estudios seleccionados son ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de los TSE en el tratamiento de pacientes con MPS I, II y VI. En concreto se han identificado cuatro estudios de laronidasa (MPS I), dos de idursulfasa (MPS II) y cuatro de la galsulfasa (MPS VI).

Los estudios principales (estudios pivotaes) seleccionados que evalúan la eficacia de la laronidasa, idursulfasa y galsulfasa son ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo que incluye-

ron entre 22 y 32 pacientes. También se encontraron dos ensayos clínicos de fase II no comparativos y no aleatorizados que evalúan la larodinasas y la galsulfasa. Asimismo, también se seleccionó un ensayo de fase I/II y un estudio de extensión sin comparador, tanto para la larodinasas como para la galsulfasa. En la tabla 5 se resumen las características principales de los estudios identificados.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de la larodinasas, idursulfasa y galsulfasa

Estudio	Diseño	Población	Intervención (n)	Comparador (n)	Seguimiento	Variable principal
Larodinasas						
Wraith 2004 ²⁴ ALID-003-99	Fase III Aleatorizado Doble ciego	MPS I: 2% H, 82% HS, 16% S	Larodinasas: 100 U/kg iv c/set (22)	Placebo (23)	26 semanas	% CVF predicha TM6M
Kakkis 2001 ²⁵ BIO7500-001	Fase I/II	MPS I (10% H; 80% HS; 10% S)	Larodinasas: 125 U/kg iv c/set (10)	No comparado	52 semanas	Volumen Hepático Excreción GAG
Wraith 2007 ²⁶	Fase II No aleatorizado	MPS I (80% SH) <5 años	Larodinasas: 100 U/kg iv c/set (20)	No comparado	52 semanas	Excreción GAG
Clarke 2009 ²⁷	Estudio de extensión	MPS I	Larodinasas: 100 U/kg iv c/set (40)	No comparado	182 semanas	Excreción GAG Volumen hepático
Idursulfasa						
Muenzer et al. 2006 ²⁸ TKT024	Fase II/III Aleatorizado Doble ciego Multicéntrico	MPS II	Idur 0,5 mg/ kg/semana (32) Idur 0,5 mg/ kg c/ 2 sema- nas (32)	Placebo (32)	53 semanas	TM6M-CVF ^b
Muenzer et al. 2006 ⁹ TKT008	Fase I/II Aleatorizado Doble ciego Unicéntrico	MPS II	Idur 0,15 mg/ kg/semana (3) ^a Idur 0,5 mg/ kg/semana (3) ^a Idur 1,5 mg/ kg/semana (3) ^a	Placebo (3)	24 semanas	Seguridad (exploración física, bioquímica sérica, hemograma, análisis de orina, constantes vitales, talla, peso y paráme- tros electrocar- diográficos)

Tabla 5. (continuación)

Estudio	Diseño	Población	Intervención (n)	Comparador (n)	Seguimiento	Variable principal
Galsulfasa						
Harmatz , 2006 ²⁹	Fase III Aleatorizado Doble ciego Multicéntrico	MPS VI	Galsulfasa 1 mg/kg/sem (19)	Placebo (20)	24 semanas	TM12M
Harmatz, 2005 ¹⁰	Fase II No Aleatorizado Abierto Multicéntrico	MPS VI	Galsulfasa 1 mg/kg/sem (10)	No comparativo	48 semanas	Seguridad
Harmatz, 2004 ³⁰	Fase I/II Aleatorizado Doble ciego*	MPS VI	Galsulfasa 0,2 mg/kg/ sem (4) Galsulfasa 1 mg/kg/sem (3)	No comparativo	48 semanas	Farmacocinética y seguridad
Harmatz , 2008 ³¹	De extensión Abierto	MPS VI	Galsulfasa 1 mg/kg/sem (53)	No comparativo	96-260 semanas	Eficacia, efectividad y seguridad

c/ cada; CVF: capacidad vital forzada; GAG: glicosaminoglicanos; H: síndrome de Hurler; HS: síndrome de Hurler-Scheie; kg: kilo; i.v: intravenosa; MPS I, II, VI: mucopolisacaridosis I, II, VII; S: síndrome de Scheie; TM6M: test de la marcha a los 6 minutos. ^a Grupos de 4 pacientes (3 con tratamiento activo y 1 placebo), ^b Variable combinada del cambio respecto al valor basal del porcentaje de la CVF (expresada como el porcentaje predicho) y la distancia recorrida en TM6M sin ayuda. El TM6M integra las funciones respiratorias, cardiovasculares y musculoesqueléticas, * el ciego se mantiene únicamente las primeras 24 semanas

Larodinasas en MPS I

El estudio más relevante sobre la eficacia y seguridad de la larodinasas es el estudio ALID-003-99²⁴. Se trata de un ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo. El estudio incluyó 45 pacientes entre 6 y 43 años (98% con formas atenuadas de MPS I) y un seguimiento de 26 semanas. La larodinasas se administró a dosis de 100 U/kg por vía intravenosa una vez a la semana. La variable principal de estudio fue el cambio en la distancia recorrida en el test de la marcha en seis minutos (TM6M) sin ayuda y la mejora en la capacidad vital forzada (CVF) predicha. Otros parámetros de resultado incluyeron la excreción urinaria de GAG, el volumen hepático, estudios del sueño, movilidad articular (flexión) y la puntuación en el componente de discapacidad de la versión adulta e infantil del Health Assessment Questionnaire (CHAQ/HAQ). Éste se basa en la puntuación (de 0 a 3) de ocho proce-

sos relacionados con la vida diaria y se puede considerar un índice indicativo de la calidad de vida. El estudio analiza también la seguridad del fármaco.

Todos los pacientes fueron posteriormente incluidos en un estudio abierto de extensión de 182 semanas de duración²⁷. Todos los pacientes recibieron laronidasa 100 U/kg semanales y se mantuvo el ciego del estudio anterior. En todos los análisis, los valores basales de referencia corresponden al momento previo a la primera dosis de larodinasasa (al principio del estudio aleatorizado o del estudio de extensión en los pacientes asignados a larodinasasa o placebo, respectivamente). El análisis de las variables de eficacia se realizó a intervalos variables de tiempo hasta completar el estudio. Se registraron cinco pérdidas (12,5%).

El estudio BIO7500-001²⁵ es un ensayo clínico no comparativo de fase I/II en el que incluyeron diez pacientes en edades comprendidas entre 5 y 22 años. El tiempo de seguimiento del estudio inicialmente fue de 26 semanas, pero posteriormente fue ampliado a 52 semanas.

Por último, se publicó un ensayo clínico de fase II, no aleatorizado, abierto y sin grupo control²⁶. A diferencia de los estudios descritos anteriormente, se incluyeron pacientes (n=20) con MPS I (80% síndrome de Hurler) menores de 5 años durante 52 semanas. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad y la farmacocinética de la larodinasasa, conocer el efecto del fármaco en la disminución de la excreción urinaria de GAG y el volumen hepático y estudiar los efectos sobre el corazón, las vías respiratorias superiores, el crecimiento, índice de discapacidad CHAQ/HAQ, el desarrollo mental y la mejora clínica según la opinión de los facultativos. El estudio no incluyó la evaluación de la CVF ni el TM6M.

Idursulfasa en MPS II

El estudio pivotal, TKT024, es un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de fase II/III, de 53 semanas de seguimiento que compara dos pautas de administración de idursulfasa (0,5 mg/kg cada semana y 0,5 mg/kg cada dos semanas) con placebo. El estudio incluyó 96 pacientes con MPS II y edad comprendida entre los 5 y 31 años. Se excluyeron pacientes con historia de traqueotomía y/o TMO o trasplante de células de cordón umbilical. El objetivo principal fue evaluar la eficacia del fármaco y como objetivo secundario la seguridad. La variable principal de resultado fue TM6M-CVF, una variable combinada del cambio respecto al valor basal del porcentaje de la CVF y la distancia recorrida en TM6M sin ayuda. Las variables secundarias utilizadas fueron la CVF (absoluta y %), el TM6M, el volumen hepático, el volumen esplénico, la excreción de GAG en orina, la movilidad articular y la masa ventricular izquierda. También se evaluó la seguridad a través de exploración física, constantes vitales, peso y talla, bioquímica sanguínea, hemograma, análisis de orina y electrocardiograma.

El estudio de soporte, TKT008, es también un estudio aleatorizado con doble ciego que incluyó doce pacientes con formas atenuadas de MPS II mayores de 5 años asignados aleatoriamente a 0,15 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg de idursulfasa o placebo cada semana. Se excluyeron los pacientes con MPS II graves con afectación importante en el sistema nervioso central. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad y el secundario evaluar la eficacia de manera exploratoria). Se realizó una exploración física, se midieron constantes vitales, peso y talla, y se realizaron análisis bioquímicos, hemograma, de orina y ECG para estudiar la seguridad. Las variables secundarias fueron la excreción de GAG en orina, volumen hepático, volumen esplénico, volumen del corazón, TM6M, función pulmonar, movilidad articular y estudio del sueño.

Galsulfasa en MPS VI

El estudio pivotal, Harmatz 2006²⁹, comparó la eficacia de la galsulfasa (1 mg/kg semanal en infusión intravenosa de cuatro horas) respecto al placebo en pacientes con MPS VI durante 24 semanas.

El estudio incluyó 39 pacientes (33% hombres, edad media 12,2 años) tratados en seis centros. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico confirmado de MPS VI, edad ≥ 7 años, caminar cinco minutos sin soporte o < 270 m en el TM6M o caminar < 400 m en el test de la marcha a los doce minutos (TM12M). Se excluyeron los pacientes con compresión medular u otras condiciones clínicas que pudiesen comprometer el seguimiento del protocolo. Únicamente 28 pacientes (72%) cumplieron los criterios de inclusión predefinidos durante el periodo de criba (semanas -2 a 0). Todos los pacientes fueron aleatorizados y participaron en el estudio. Ocho de los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión fueron asignados al grupo placebo (tres menores de 7 años y cinco por superar la distancia máxima caminada en el TM6M/TM12M) y tres al grupo de la galsulfasa (uno por trasplante previo y dos por superar la distancia máxima caminada en el TM6M/TM12M).

El objetivo del estudio fue analizar la distancia caminada en el TM12M. Las variables secundarias incluyeron el número de escalones subidos a los tres minutos (3MSC), excreción urinaria de GAG y efectos adversos. También se evaluó el dolor, la rigidez articular y parámetros clínicos de la función respiratoria, cardíaca y visual.

Se realizaron tres tipos de análisis. El primero incluyó toda la población aleatorizada (análisis por intención de tratar), el segundo pacientes que cumplían los criterios de distancia caminada al entrar en el estudio (n=32) y el tercero pacientes que caminaron ≤ 400 m de media en el TM6M y TM12M

(n=28). Los resultados principales se presentan por comparación con los valores al empezar el estudio y ajustados por la distancia caminada en el TM12M al entrar en el estudio.

Además del estudio de fase III, se dispone de dos estudios de soporte: un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de fase I/II³⁰ que compara dos pautas de galsulfasa (0,2 mg/kg/semana [n=4] y 1,0 mg/kg/semana [n=3]) y un ensayo clínico no controlado de fase II¹⁰ (n=10) con datos exploratorios de eficacia y de seguridad en pacientes con MPS VI. Las variables principales de eficacia comunes en ambos estudios fueron el rango de movimiento de la espalda (RME), la resistencia (medida a partir del TM6M³⁰ o el TM12M¹⁰), la concentración de GAG en orina, calidad de vida (CHAQ/HAQ) y la CVF. El estudio de fase II también evaluó el 3MSC. En ambos casos dos centros reclutaron pacientes y el seguimiento fue de 48 semanas. El 70% de los pacientes del estudio de fase II presentaban formas de progresión rápida de la enfermedad.

Los pacientes que finalizaron los tres ensayos clínicos fueron incluidos en estudios abiertos de extensión (n=53), el resultado de los cuales se presentan en una misma publicación³¹. Los resultados se presentan a las 240 y 144 semanas de seguimiento para el estudio de fase I/II y fase II, respectivamente. Las variables de eficacia del estudio de fase III se evaluaron hasta la semana 96 y las de seguridad hasta la semana 159. Todos los pacientes recibieron galsulfasa 1 mg/kg/semana.

Calidad de los estudios

Los estudios pivotaes de la larodinas (Wraith et al. 2004²⁴), idursulfasa (TKT024²⁸) y galsulfasa (Hartzman et al 2006²⁹) son estudios aleatorizados con doble ciego y comparados (comparador: placebo). En los tres estudios la descripción sobre el método de aleatorización y las medidas para mantener oculta la secuencia de asignación no se describen, las muestras son relativamente pequeñas y no poseen datos de pacientes menores de 5 años, factores que comprometen la validez interna y externa del estudio.

Los estudios pivotaes de la larodinas y galsulfasa, Wraith et al. 2004²⁴ y Hartzman et al. 2006²⁹, respectivamente, son ensayos clínicos de fase III y se considera que poseen un riesgo de sesgo alto con un nivel de evidencia en la escala SIGN de 1-. Por otro lado, el estudio de fase II/III, TKT024²⁸, de la idursulfasa, posee un riesgo moderado de sesgo con un nivel de evidencia de 1+. En este último no se hace un cálculo formal del tamaño muestral, por lo que se desconoce la magnitud del error alfa, el poder del estudio y la diferencia entre los dos tratamientos que se prevé encontrar en el estudio. Además, la estratificación de pacientes en función de la gravedad de la enfermedad utili-

zada en el estudio se basa en un sistema de valoración no validado. El hecho de que los pacientes incluidos debían ser capaces de seguir instrucciones y de realizar las pruebas del estudio sugiere que los pacientes incluidos no son representativos de pacientes con formas avanzadas de la enfermedad.

En el estudio pivotal de la galsulfasa las características basales no fueron distribuidas de manera uniforme entre grupos en relación a la distancia caminada en el TM12M. Al principio del estudio, los pacientes del grupo galsulfasa caminaban una media de 154 m más que los pacientes del grupo placebo (227 m frente a 381). Un paciente fue excluido de todos los análisis de eficacia por no disponer de datos en la primera ni en las posteriores visitas de seguimiento. Por otro lado, once pacientes (20%) fueron excluidos del análisis de subgrupos.

La calidad del estudio de la idursulfasa, TKT008⁹, se considera buena al ser comparado y doble ciego. No obstante, se trata de un ensayo clínico de fase I/II. El objetivo fundamental de los estudios de fase I es demostrar la seguridad y tolerabilidad de las moléculas ensayadas y, en condiciones normales, sólo se incluyen voluntarios sanos. En este caso la población incluida es población enferma e incluye un análisis exploratorio de la eficacia. El estudio es experimental y analítico, pero incluye sólo doce pacientes y los resultados combinan la etapa aleatorizada y la abierta. Por ese motivo la información únicamente puede considerarse adicional a los estudios posteriores.

El estudio de la galsulfasa de fase I/II es un estudio aleatorizado, doble ciego, que compara dos pautas de galsulfasa. El estudio aporta datos exploratorios de la eficacia. A pesar de ser un estudio aleatorizado, no se disponen de datos comparativos con otras alternativas terapéuticas. Un paciente del grupo 0,2 mg/kg abandonó el estudio en la semana 3 por razones no relacionadas con el fármaco, y otro paciente abandonó el estudio en la semana 32 por falta de percepción de beneficio. Padres o tutores hicieron las valoraciones del cuestionario de calidad de vida (también en el estudio de fase II). El estudio de la galsulfasa de fase II y los estudios de extensión son estudios abiertos no comparativos.

La mayoría de los estudios de soporte y de extensión incluidos son abiertos y no comparativos, exceptuando el estudio de fase I/II⁹ de la idursulfasa (comparado y doble ciego) y el estudio de fase II de la galsulfasa (comparado)¹⁰, y se consideran que poseen un muy elevado riesgo de sesgo. Por todo ello, sus resultados deben considerarse únicamente adicionales a los estudios pivotaes.

Eficacia del tratamiento

Laronidasa en MPS I

Los datos principales de la eficacia de la larodinasasa provienen del estudio de fase III de Wraith²⁴ (ALID-003-99) (ver tabla 6).

Se observó una diferencia significativa en el porcentaje de la CVF predicha entre los pacientes tratados con larodinasasa y placebo de 5,6 puntos (mediana 3,0; p=0,009) (ver tabla 6). El cambio medio entre los valores de CVF al inicio y al final del estudio en el grupo larodinasasa fue de 4,9%. Este valor es inferior al umbral del 11% de significación clínica establecido por la American Thoracic Society, tal y como comentan los autores. No obstante, el número de pacientes que sobrepasaron la diferencia del 11% fue superior en el grupo larodinasasa comparado con el placebo (41% vs 9%; p=0,06).

En cuanto a las variables secundarias, la laronidasa disminuyó significativamente la hepatomegalia y la excreción urinaria de los GAG. En pacientes más graves se observó una mejora del índice de la apnea/hipoapnea del sueño (IAH) y de la amplitud de flexión de la espalda. Las puntuaciones del índice de discapacidad CHAQ/HAQ no presentaron diferencias entre grupos.

Tabla 6. Resumen de resultados* del estudio pivotal de fase III de la larodinasasa

Variable	Laronidasa n=22	Placebo n=23	p-valor
TM6M (m) (DE)	+ 19,7 (68,6)	-18,4 (67,5)	0,066
IAH (episodios/h)	-2,9	+0,4	0,145
% cambio volumen hígado	-18,9%	+1,3%	0,001
Índice de discapacidad CHAQ/HAQ	N.E.	N.E.	0,145
Flexión de espaldas	-1,5	-4,9	0,987
Excreción urinaria de GAG	-54,1%	+47,3%	<0,001

CHAQ/HAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire; CVF: capacidad vital forzada; DE: desviación estándar; IAH: Índice Apnea/Hipoapnea; N.E.: no especificado; TM6M: test de la marcha a los seis minutos.

*Todos los valores son medianas del cambio respecto al valor basal (+ indica aumento; - indica disminución)

En el estudio de extensión (ALID 006-01), la mejora en las variables principales de eficacia (% de la CVF predicha, TM6M, IAH, flexión de la

espalda y corrección de la agudeza visual) se observó en combinaciones variables. El 87,5% de los pacientes presentaron mejoras en una variable como mínimo y el 55% presentó mejoras en dos o tres variables. Contrariamente, el 48% empeoró como mínimo en una variable y el 18% en dos o tres variables (tabla 7). Se observó una disminución gradual en las puntuaciones del índice CHAQ/HAQ (disminución mediana de 0,31 puntos). Al final del periodo de seguimiento las puntuaciones mejoraron o se mantuvieron estables en un 77% de los pacientes.

Los resultados del estudio BIO7500-001²⁵ se han de considerar orientativos. De los datos publicados se observó: 1) una disminución significativa de la hepatoesplenomegalia en todos los pacientes en comparación con los valores basales; 2) un aumento del 131% y del 85% de la talla y peso, respectivamente, en la semana 52 del estudio y en seis niños en edad pre-pubertad; 3) una mejora significativa de la amplitud de flexión de la espalda y de los codos; 4) una disminución del 61% en el número de episodios de apnea/hipoapnea durante el sueño; 5) una disminución mediana de la excreción urinaria de GAG del 63%, y 6) un aumento de dos o tres clases en la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA).

Tabla 7. Resumen de resultados del estudio de extensión de la larodinasasa

Variable	Cambio medio ± EEM (n)*	Respuesta (%)		
		Mejoría	Estabilización	Empeoramiento
Mejoras clínicas				
% CVF predichas	-0,78 ± 0,32 (45)	18	55	28
TM6M (M)	+17,1 ± 16,8 (45)	50	28	23
IAH, episodios por hora	-4,4 ± 2,3 (32)	31	63	6
Flexión de espalda	+17,4 ± 3,6 (37)	46	49	5
Agudeza visual corregida	0,03 ± 0,03 (39)	24	66	10
Índice de discapacidad CHAQ/HAQ	-0,31 ± 0,11 (35)	57	20	23
Acumulación de substratos				
Volumen hígado	-38% ± 2%	—	—	0
Excreción urinaria de GAG creatinina	+72% ± 3%	100	—	—

EEM: error estándar de la media; * + indica aumento; - indica disminución. No se dispone de valores estadísticos de significancia del cambio (p-valor).

En el estudio no comparativo en <5 años²⁶ se observó de manera general una mejoría de todas las variables del estudio. Ante la progresión rápida de la MPS I, el estudio destaca que el inicio del TSE en estadios precoces de la enfermedad es de elevada importancia para prevenir y/o minimizar los síntomas irreversibles de la MPS I.

Idursulfasa en MPS II

Los datos principales de eficacia provienen del estudio pivotal (TKT024)²⁸. De acuerdo con este ensayo, el cambio de la puntuación de la variable principal combinada, basada en la suma de los rangos del cambio de la puntuación del TM6M y el porcentaje esperado de la CVF (TM6M-CVF), fue superior en los pacientes tratados con la idursulfasa comparado con placebo. La diferencia del cambio medio fue de 18,9 (\pm 6,47) entre la idursulfasa semanal frente al placebo ($p=0,0049$), y de 12,86 (\pm 6,17) entre la idursulfasa bisemanal frente al placebo ($p=0,0416$). El factor de estratificación por edad no modificó el efecto del tratamiento. No se observaron diferencias entre los dos grupos idursulfasa ($p=0,13$) (tabla 8).

En las variables secundarias, se observó un aumento de 44,3 m (\pm 12,3) en la distancia media caminada en el TM6M a los doce meses de tratamiento en la pauta semanal de idursulfasa comparado con 7,3 m (\pm 9,5 m) del grupo placebo (diferencia absoluta: 36,7 m; $p=0,0131$ y valores basales 392 m [\pm 19] en ambos grupos). La diferencia del cambio no fue significativa con la pauta dada cada dos semanas (cambio medio de 30,3 m frente a 7,3 m; $p=0,0732$). No se observaron mejoras significativas en el porcentaje predicho de CVF ni en la pauta semanal ni en la pauta administrada cada dos semanas comparado con placebo ($p=0,065$ y $p=0,95$, respectivamente). Sí se observaron mejoras significativas en el cambio absoluto de la CVF en la pauta semanal (0,22L frente a 0,06L; $p=0,0001$) (tabla 8). Se debe tener presente que la CVF, en términos absolutos, no es directamente comparable entre pacientes ya que depende de factores extra pulmonares como la edad, altura y sexo.

Comparado con el placebo, la idursulfasa redujo el volumen hepático (reducción del 25,3%, 24% y 0,8% en la pauta semanal, bisemanal y placebo respectivamente; [$p<0,0001$]); y esplénico (reducción del 19,8%, 25,1% en la pauta semanal y bisemanal respectivamente; y un aumento de 3,6% en el placebo [$p<0,0001$]). Se observó una disminución estadísticamente significativa de la excreción urinaria de GAG frente a placebo (reducción del 44,7% y el 52,5% en la pauta semanal y bisemanal, respectivamente, frente a un aumento del 21,4% en el grupo placebo; $p<0,0001$). La reducción fue más importante en la pauta semanal que en la pauta bisemanal ($p=0,0394$).

No se documentaron mejoras significativas de la movilidad articular con idursulfasa excepto en la articulación del codo ($p=0,046$).

No se publicaron resultados de los estudios ecocardiográficos. No obstante, según el informe de evaluación de la EMA, al entrar en el estudio, dieciséis, seis y nueve pacientes incluidos en la pauta de idursulfasa semanal, cada 2 semanas o placebo, respectivamente, sufrían hipertrofia ventricular izquierda (HVE). De los dieciséis, seis y nueve pacientes anteriores, seis, cuatro y dos pacientes, respectivamente, presentaron masa ventricular izquierda (MVE) normal a las 53 semanas. No se ha definido el grado de reducción de la MVE con significación clínica en pacientes con MPS II.

Tabla 8. Resumen del cambio en las variables principales y secundarias a las 53 semanas en pacientes tratados con Idursulfasa

Variable	Placebo n=32	Idursulfasa semanal n=32	Idursulfasa c/2 semanas n=32
TM6M-CVF	55,5 \pm 4,5	74,5 \pm 4,5 \pm 4,5 ^a	42,6 [†]
TM6M (m)	7,3 \pm 9,5	44,3 \pm 12,3 ^a	30,3 \pm 10,3 ^a
% CVF predicho	0,75 \pm 1,71	3,45 \pm 1,77	0,004 \pm 1,32
Volumen absoluto CVF (cc)	0,06 \pm 0,03	0,22 \pm 0,05	0,07 \pm 0,03 ^a
% cambio volumen del hígado	-0,8 \pm 1,6	-25,3 \pm 1,6 ^b	-24,0 \pm 1,7 ^b
% cambio volumen bazo	7,2 \pm 4,2	-25,1 \pm 2,4 ^b	-19,8 \pm 3,2 ^b
Niveles GAG en orina (μ g GAG/mg creatinina)	18,2 \pm 29,9	-189,2 \pm 25,8 ^b	-155,0 \pm 17,2 ^b
Niveles GAG en orina % cambio	21,4 \pm 11,6	-52,5 \pm 5,3 ^b	-44,7 \pm 4,0 ^b

Abreviaturas: CVF: capacidad vital pulmonar forzada; GAG: glicosaminoglicanos; m: metros; TM6M: test de la marcha a los seis minutos.

Todos los valores son medias del cambio \pm error estándar de la media (ESM). Significación estadística obtenida por comparación con placebo.

^a $p<0,05$; ^b $p<0,0001$.

[†] Datos no publicado calculado a partir de los resultados disponibles. Se desconoce el error estándar.

Galsulfasa en MPS VI

Los datos principales de eficacia provienen del estudio de fase III de Hartatz (2006)²⁹ de 24 semanas de seguimiento.

La diferencia estimada de la media de la distancia caminada en el TM12M y 3MSC fue favorable al tratamiento con galsulfasa (92 m \pm 40 y 5,7 \pm 2,9, respectivamente). Sólo el TM12M fue estadísticamente significativo ($p=0,025$ y $p=0,042$) (tabla 9).

Tabla 9. Resumen de resultados del estudio pivotal de fase III con galsulfasa

Observado	Galsulfasa		Placebo		Diferencia del cambio	p-valor
	n	Media	n	Media		
TM12M						
ITT	19	336 (DE ± 227) ^a	20	399 (DE ± 217) ^b	-63 (DE ± 72)	NE
Subgrupo 1	17	311 (DE ± 199)	15	347 (DE ± 212)	-36 (DE ± 77)	NE
Subgrupo 2	16	298 (DE ± 225)	12	283 (DE ± 160)	15 (DE ± 73)	NE
Ajustado						
TM12M						
ITT	19	424 (IC95 368-480)	20	332 (IC95 280-385)	92 (IC95 11-172)	0,025
Subgrupo 1	17	NE	15	NE	115 (DE ± 47)	0,016
Subgrupo 2	16	NE	12	NE	118 (DE ± 51)	0,024
3MSC	19	33,7 (IC95 29,6-37,7)	20	27,9 (24,0-31,8)	5,7 (IC95 -0,1-11,5)	0,053

DE: desviación estándar; IC95: intervalo de confianza del 95%; ITT: análisis para intención de tratar; TM12M: test de la marcha a los doce minutos, 3MSC: número de escalones subidos en tres minutos.

Subgrupo 1: Incluye los pacientes que cumplieron los criterios de distancia caminada al entrar en el estudio

Subgrupo 2: Incluye los pacientes que caminaron ≤400m de media en el TM6M y TM12M

^a mediana 316 m; ^b mediana 373 m

La disminución de la concentración de GAG en orina fue superior en el grupo galsulfasa comparado con placebo con una diferencia media estimada de -227 ± 18 µg/mg de creatinina ($p < 0,001$). En el 89,5% (17/19) y el 0% de los pacientes del grupo galsulfasa y placebo, respectivamente, se observó una disminución de la concentración de GAG $\geq 50\%$ comparado con los valores basales.

No se documentaron mejoras significativas en el resto de las variables estudiadas.

En el estudio de fase I³⁰ y fase II¹⁰ se aportó información adicional sobre la eficacia de la galsulfasa en términos de calidad de vida no analizados en el estudio pivotal.

En el estudio de fase I se observó mejoras del estado funcional según la opinión de los médicos y en algunos ítems del CHAQ/HAQ relacionado con el dolor y la artritis a las 48 semanas ($p=0,04$). El dolor disminuyó una media del $63\% \pm 41\%$ ($p=0,002$) en la semana 24 y la rigidez articular un $55\% \pm 24\%$ ($p < 0,001$).

Los análisis del periodo de extensión del estudio de fase III muestran que la distancia caminada en el TM12M siguió mejorando hasta la semana 48²⁹ y la semana 96³¹ hasta llegar a los $183 \text{ m} \pm 26 \text{ m}$ en el grupo galsulfasa comparado con el valor basal. Los pacientes inicialmente asignados al grupo placebo caminaron una media de $117 \text{ m} \pm 25 \text{ m}$ a partir de la entrada en la fase en extensión (semanas 24 a 96).

Seguridad de los estudios del TSE

Los TSE son tratamientos en general bien tolerados. Los efectos adversos (EA) más frecuentes notificados en los estudios incluidos (larodinas, idursulfasa y galsulfasa) fueron las reacciones adversas relacionadas con la perfusión (RAP) que se observaron también en pacientes del grupo placebo y que incluyeron: cefalea, pirexia, artralgia, mialgia, rubor, dolor abdominal, tos, dolor de oído, rinitis y temblor. Estas RAP fueron leves en la mayoría de los casos y se pudieron controlar con una disminución de la velocidad de la infusión y la administración de antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides.

No obstante, en los estudios también se observaron algunos efectos adversos graves (EAG). Durante el estudio pivotal de la larodinas, ALID-003-99, tres pacientes presentaron siete EAG que no se relacionaron con la administración del fármaco²⁴. En el estudio de extensión²⁷ se observaron catorce EAG (once en seis pacientes del grupo placebo/larodinas y tres en tres pacientes del grupo larodinas/larodinas). Un paciente presentó una reacción anafiláctica pero se recuperó sin secuelas. Otro paciente del grupo placebo/larodinas murió por infección respiratoria (semana 16), que no se relacionó con la larodinas. En el estudio fase I/II de la larodinas, BIO7500-00²⁵, se registraron dos muertes durante las 152 semanas de seguimiento, una por infección sistémica vírica y otra por complicaciones post-quirúrgicas. Ninguna de las muertes se relacionó con la administración del fármaco estudiado. De acuerdo con el informe de la EMA, se registraron tres casos de angioedema durante el estudio. Por último, en el estudio no comparativo fase II en < 5 años²⁶ se observaron 54 EAG en quince pacientes y únicamente tres fueron relacionados con la administración de larodinas. En este estudio murieron dos pacientes como consecuencia a efectos relacionados con la patología basal.

Durante el estudio pivotal de la idursulfasa (TKT024)²⁸ se presentaron 49 EAG en un total de 26 pacientes: nueve (28%) del grupo placebo sufrieron dieciocho EAG, ocho pacientes (25%) del grupo idursulfasa cada dos semanas presentaron dieciocho EAG, y nueve pacientes (28%) del grupo idursulfasa semanal presentaron trece EAG. Dos pacientes (2,1%) sufrieron un EAG mortal durante el estudio por una infección respiratoria e insuficiencia respiratoria, con parada cardiorespiratoria cinco días después de recibir la primera infusión del fármaco y otro debido a una neumonía después de la dosis 34 del tratamiento. Ninguna de las muertes se relacionó con la administración del fármaco según los investigadores locales.

Los efectos adversos (EA) del estudio de fase III (24 semanas) y fase I con galsulfasa se combinaron y presentaron conjuntamente ($n=46$, 56% tratados con galsulfasa a cualquier dosis)³². En total se registraron 39 (2,6%) EAG, todos ellos relacionados con la galsulfasa. El EAG más frecuente fue neumonía. Un paciente del estudio de fase I murió como consecuencia de

glioma cerebral y carcinoma de colon veinte meses después de finalizar el tratamiento. Además, se describieron reacciones anafilactoides en ocho pacientes tratados (que se repitieron en sucesivas infusiones).

En los estudios se ha observado que un elevado número de pacientes desarrollaron anticuerpos IgG anti-larodinasas, anti-idursulfasa y anti-galsulfasa. Durante el estudio pivotal, ALID-003-99²⁴, de la larodinasas detectaron la presencia de anticuerpos (IgG) anti-larodinasas en la mayoría de los pacientes del grupo larodinasas (90%). En el 91% de los pacientes la seroconversión se produjo en un periodo de 51 ± 41 días. En los tres estudios de soporte, (el estudio de extensión²⁷, estudio fase I/II BIO7500-00²⁵ y el estudio no comparativo en <5 años²⁶) prácticamente todos los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-larodinasas²¹. En el estudio no comparativo en <5 años²⁶ se observó también una relación inversamente proporcional entre los niveles de GAG en orina y los niveles de IgG plasmáticos.

Asimismo, los pacientes tratados con idursulfasa en el estudio pivotal (TKT024)²⁸ se observó que un 47% de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa (no IgE), con una frecuencia máxima a la semana 27 de tratamiento. En el estudio de soporte TKT008⁹ se detectaron anticuerpos IgG anti-idursulfasa en seis pacientes (50%) sin consecuencia aparente de acuerdo con los investigadores locales.

El 98% de los pacientes tratados con galsulfasa en el estudio de fase I y fase III (24 semanas) desarrollaron anticuerpos anti-galsulfasa.

Eficiencia de los estudios del TSE

No se han identificado evaluaciones económicas de la larodinasas, idursulfasa y galsulfasa en pacientes con MPS I, II y VI, respectivamente.

Se ha encontrado un informe de All Wales Medicines Strategy Group (AWSMG) que hace un análisis crítico del modelo económico del tratamiento con idursulfasa presentado por Shire Human Genetic Therapies a Gales³³.

Los resultados del estudio muestran que el coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) de la idursulfasa comparado con el tratamiento paliativo es de 564.692 libras esterlinas/AVAC. Este cálculo se basa en un coste incremental de 3.366.000 libras esterlinas y una ganancia de 5,96 AVAC por paciente hipotético. El informe de AWSMG cuestiona el estudio, ya que el modelo utilizado no se describe y se sospecha que se trata de un modelo de decisión simple. También se destaca que únicamente se ha considerado los costes de adquisición del fármaco y no los costes de administración, ni los costes derivados de tratamiento paliativo.

En cuanto a la larodinasas y la galsulfasa, a pesar de poseer datos de coste-efectividad, se espera que el ratio coste-efectividad incremental sea muy superior al umbral de coste-efectividad de 30.000 libras por año de vida ajustado por calidad como en otras MPS.

Impacto presupuestario

El coste anual estimado del TSE para un paciente de 5 años (18 kg) oscila entre los 153.660 y los 292.000 euros. Este coste se incrementa con los años, a medida que los pacientes aumentan de peso requieren un mayor número de viales por dosis (tabla 10).

Tabla 10. Coste anual estimado del TSE en pacientes según peso

Principio activo	Posología	Precio vial (PVL, IVA incluido)	Coste anual paciente 18 kg	Coste anual paciente 30 kg	Coste anual paciente 50 kg	Coste anual paciente 80 kg
Laronidasa	100U/kg c/1 semana	738,9 €	153.660 €	230.536 €	384.228 €	576.342 €
Idursulfasa	0,5 mg/kg c/1 semana	3.042,2 €	292.000 €	438.000 €	730.000 €	1.022.000 €
Galsulfasa	1 mg/kg c/1 semana	1.446,24 €	234.000 €	468.000 €	780.000 €	1.248.000 €

PVL: Precio venta laboratorio.

Fuente precios: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Discusión

La evidencia científica disponible en los estudios incluidos sobre el TSE en MPS I, II y VI es limitada debido al reducido número de estudios realizados de fase III y al riesgo de sesgo de dichos estudios.

El TSE en las enfermedades lisosomales, como MPS I, II y VI, se ha desarrollado especialmente en las dos últimas décadas. La EMA aprobó, en circunstancias excepcionales, el uso de la laronidasa en el año 2003, la idursulfasa en el año 2007 y la galsulfasa en el 2006 para el tratamiento a largo plazo de MPS I, II y VI, respectivamente. Esta modalidad de aprobación se concede a fármacos cuando, en el momento de la solicitud de comercialización, no es posible aportar datos completos de eficacia y seguridad en la población a la cual van dirigidos debido a la rareza de la indicación estudiada, el conocimiento limitado disponible sobre la enfermedad o por problemas éticos a la hora de recoger datos.

Los resultados principales del TSE se obtienen de ensayos clínicos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Las variables estudiadas son variables principales motoras (TM12M, TM6M y 3MSC) y variables secundarias basadas en pruebas funcionales (CVF) y pruebas bioquímicas (GAG). Los estudios incluidos muestran mejoras en los tres TSE (laronidasa, idursulfasa y galsulfasa) en la capacidad de resistencia (TM6M, TM12M y CVF)^{15,34,35} y mejoras sintomatológicas en cuanto a la reducción de GAG en orina y la reducción de la organomegalia.

No obstante, los estudios incluidos en la revisión presentan limitaciones. Las más destacadas incluyen el uso de pruebas diagnósticas para evaluar la capacidad de resistencia (12MWT y 3MSC) no estandarizadas y el hecho que estas variables se consideran subrogadas o indirectas. Asimismo, en el estudio pivotal de la idursulfasa se utiliza la variable combinada, TM6M-CVF, como variable principal, lo que complica la valoración del resultado ya que no permite determinar a cuál de los componentes es debida la mejora (TM6M o CVF). Por otro lado, en el estudio de laronidasa únicamente se incluyeron pacientes con MPS capaces de realizar las pruebas evaluadas (TM6M y CVF), excluyendo así los fenotipos más graves, hecho que podría introducir un sesgo de selección en el estudio que debe tenerse en cuenta al evaluar los resultados. Además, estas variables no se han relacionado con una mejora en la calidad de vida de los pacientes y no se ha observado una mejora en la supervivencia de los pacientes tratados con TSE¹. Los datos sobre la calidad de vida de la galsulfasa indican una mejora de aspectos relacionados con el dolor y la rigidez articular, pero dichos resultados se consideran muy limitados.

En cuanto a los beneficios bioquímicos y funcionales observados durante el tratamiento con TSE, no han sido relacionados con la obtención de resultados clínicos, especialmente si se tiene en cuenta que la reducción de depósitos de los GAG no se ha correlacionado con la reversión de efectos biológicos secundarios.

En general, las muestras de los estudios incluidos son pequeñas y heterogéneas, limitando así la evidencia de los resultados obtenidos. Se ha observado que los TSE actúan principalmente sobre los fenotipos moderados de las MPS I, II y VI, pero las muestras de los estudios incluidos son poco representativas del conjunto de fenotipos de las MPS. En el caso de la larodinasas y galsulfasa no se disponen de datos de pacientes con formas graves de la enfermedad en menores de 5 años. La muestra de pacientes tratados con idursulfasa también es limitada debido a la baja prevalencia de la enfermedad y el tiempo de exposición estudiado es corto, aumentando así las limitaciones del estudio. El 58,3% de los estudios incluidos están financiados por el laboratorio farmacéutico responsable de la comercialización del fármaco, factor que puede incrementar el riesgo de sesgo y debe tenerse en cuenta.

No se ha encontrado evidencia de que el tratamiento con galsulfasa, laronidasa e idursulfasa disminuya los requerimientos de otros tratamientos de soporte, ya que no se ha estudiado el impacto de los beneficios del TSE en el uso de recursos.

El trasplante de médula ósea en esta población no ha demostrado resultados concluyentes; su uso podría ser muy restringido. No obstante, se podría haber utilizado como comparador en pacientes MPS I (larodinasas). Aún así, el uso de placebo como comparador se considera adecuado en este contexto al tratarse de enfermedades raras que no poseen otra alternativa terapéutica farmacológica.

Los TSE son tratamientos generalmente bien tolerados. Se observaron varios efectos adversos, sobre todo RAP, que mejoraron tras disminuir la velocidad de la perfusión o tras la administración de antihistamínicos, anti-piréticos y/o corticoides. Los pacientes del grupo placebo también sufrieron RAP, por lo que no se asoció al tratamiento de la laronidasa, idursulfasa o galsulfasa. El 22% de los pacientes tratados con galsulfasa sufrieron reacciones anafilactoides durante la perfusión, por lo que se recomienda que haya un seguimiento de los pacientes durante la infusión.

En los estudios se observó que un elevado número de pacientes desarrolló anticuerpos IgG al tratamiento. No se ha encontrado evidencia científica sobre los efectos de los anticuerpos en la farmacodinámica y la seguridad de los TSE, por lo que se necesitarían estudios que relacionen la aparición de anticuerpos con su eficacia y seguridad. El número de RAP fue superior en pacientes con IgG positivos comparados con pacientes IgG negativos en los primeros seis meses de tratamiento con idursulfasa (no se conoce la significación clínica

y se analizará con los datos recogidos en el Hunter Outcomes Survey). En un estudio de extensión de la laronidasa²⁷ se observó que durante el periodo de seroconversión coincide con la máxima frecuencia de aparición de las RAP. En el tratamiento de la galsulfasa, también se observó seroconversión pero no fue relacionado con ningún efecto adverso.

Entre las limitaciones de la presente revisión sistemática destaca el posible sesgo de selección y publicación. El sesgo de selección aparece por un error sistemático en el proceso de identificación y selección de los estudios. Por este motivo se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las principales bases de datos biomédicas y otras fuentes de información relacionadas con las MPS y/o TSE. El sesgo de publicación se conoce como el sesgo que puede producirse entre la compleción de un estudio y su edición. Suele originarse cuando lo que se publica no es representativo de lo que se investiga. En esta revisión no ha sido posible contactar con los autores de los estudios para obtener información sobre posibles resultados no publicados; aún así se han incorporado los datos publicados por la EMA, los cuales en ocasiones incluyen resultados de los estudios no publicados.

Tal y como se recomienda en otras RSEC sobre el TSE, se debería promover estudios con muestras más grandes e incluyendo los diferentes fenotipos³⁶ de la enfermedad. No obstante, se debe recordar que las MPS son enfermedades raras y de baja prevalencia con un fenotipo muy heterogéneo, lo que dificulta la realización de ensayos clínicos con mayor número de pacientes por fenotipo.

Varios autores han sugerido que la administración de los TSE en estadios precoces de la enfermedad podría prevenir las complicaciones posteriores observadas en los estadios más avanzados de la enfermedad^{34,37}, aunque no existe evidencia sobre la eficacia o seguridad de los TSE en pacientes menores de 5 años. Tampoco se ha demostrado la capacidad de los TSE para cruzar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, que puedan actuar sobre las manifestaciones del SNC, características de los fenotipos más graves de la MPS I y II^{15,34,35,37}.

Los TSE son caros y su coste aumenta a medida que incrementa el peso de los pacientes. Se estima que el coste anual de un paciente tratado con TSE varía entre 153.000 y 292.000 euros para pacientes de 18 kg (5 años de edad). No se han encontrado datos primarios sobre el coste-efectividad de la laronidasa y de la galsulfasa en el tratamiento de MPS I y VI respectivamente. No obstante, se prevee que la razón coste-efectividad incremental pueda ser superior al umbral de coste-efectividad de 30.000 libras esterlinas por AVAC aceptado en algunos países². El coste elevado de dichos tratamientos debe tenerse presente, aunque podría considerarse en un segundo plano al tratarse del único tratamiento farmacológico actualmente aprobado para una enfermedad crónica, degenerativa y de baja prevalencia.

Las enfermedades poco comunes, como la MPS, constituyen un problema importante en la salud pública, ya que su baja prevalencia condiciona el desarrollo de tratamientos farmacológicos por parte de los laboratorios farmacéuticos. Para paliar esta situación, estas enfermedades se han considerado una prioridad en los programas de salud e investigación de la UE. La legislación de la UE y la financiación dedicada a los proyectos de I+D persiguen la puesta a punto de medicamentos huérfanos para pacientes con enfermedades poco comunes³⁸. En el plano internacional se debate la necesidad de financiar los fármacos huérfanos, como los TSE, en los cuales la evidencia científica disponible es limitada y de poca calidad. Algunos países consideran la evidencia científica suficiente para financiarlos y otros no. Varios autores argumentan que no existe razón que justifique un trato especial para medicamentos orientados al tratamiento de las enfermedades raras, ya que al financiar tratamientos de elevado coste para estas enfermedades de baja prevalencia se deja de invertir en las enfermedades comunes, ya que los recursos son limitados³⁹. De ahí la necesidad de priorizar las intervenciones sanitarias en un modelo sanitario de cobertura universal cuyo objetivo es la mejora de la salud de la población en general. La estrategia de financiación y el estudio del coste de oportunidad podría ayudar a lograrlo.

Conclusiones

El TSE se plantea como alternativa al tratamiento convencional de la MPS I, II y VI. La larodinasas, la idursulfasa y la galsulfasa, son los fármacos de TSE –con designación huérfana– aprobados por la EMA para el tratamiento de la MPS I, II y VI, respectivamente.

Los TSE, en pacientes adultos con fenotipos leves-moderados de MPS y a corto plazo, mejoran la distancia caminada, la capacidad respiratoria y reducen la organomegalia y son bien tolerados. No obstante, dado el reducido beneficio aparente de esta mejora, así como la falta de evidencia sobre el impacto en la calidad de vida y en la evolución de enfermedad neurológica en pacientes con MPS I y II, y el elevado coste-oportunidad de estos tratamientos en un contexto de recursos limitados se debería definir las condiciones de indicación de estos con el consenso de los profesionales y expertos.

Paralelamente, se considera necesario promover la realización de estudios que permitan evaluar el impacto del TSE en la calidad de vida y la progresión de la enfermedad. Asimismo, se debería favorecer la monitorización del tratamiento con TSE en los registros existentes para poder evaluar los efectos de dichos tratamientos a largo plazo en condiciones de práctica clínica.

Bibliografía

- 1 Las mucopolisacaridosis. Bethesda, MD (EUA): National Institute of Neurological Disorders and Stroke; 2009.
- 2 Parkinson-Lawrence E, Fuller M, Hopwood JJ, Meikle PJ, Brooks DA. Immunochemistry of lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2006 Sep;52(9):1660-8.
- 3 Werber Y. Lysosomal storage diseases market. *Nat Rev Drug Discov* 2004 Jan;3(1):9-10.
- 4 Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs* 2005;19(1):1-7.
- 5 del Toro-Riera M. Seguimiento de pacientes con síndrome de Hunter: el registro HOS (Hunter Outcome Survey). *Rev Neurol* 2007;44(Supl 1):S13-S17.
- 6 Heese BA. Current strategies in the management of lysosomal storage diseases. *Semin Pediatr Neurol* 2008 Sep;15(3):119-26.
- 7 Paladio N. Laronidasa en el tractament de la mucopolisacaridosis I. *Comité d'Avaluació de medicaments d'utilització hospitalària*; 2008.
- 8 Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008 Feb;121(2):e377-e386.
- 9 Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007 Mar;90(3):329-37.
- 10 Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005 Jun;115(6):e681-e689.
- 11 Mut M, Cila A, Varli K, Akalan N. Multilevel myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2005 Apr;107(3):230-5.
- 12 Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007 Aug;120(2):405-18.
- 13 Detección precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el periodo neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática. Early detection of mucopolysaccharidosis and oligosaccharidosis by population screening in the newborn period. Systematic review. Madrid: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- 14 Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramon JR. [Rare Diseases: chronic diseases that need a new approach]. *An Sist Sanit Navar* 2007 May;30(2):177-90.
- 15 Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007;67(18):2697-716.
- 16 Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M, Bembi B, Ciana G, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A25-A36.

- 17 Somaraju UR, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006974. DOI: 10.1002/14651858.CD006974.pub2. *Cochrane Database Syst Rev* [4], CD006974. 2008. Ref Type: Personal Communication.
- 18 Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):19-29.
- 19 Working with patients and consumers [página a internet]. London, UK. European Medicines Agency;2008 [citad 18 Feb 2009]. Disponible a: www.emea.europa.eu/Patients/authorised.htm. 2008. Ref Type: Personal Communication.
- 20 Torrent-Farnell J, Le Cam Y. Orphan medicinal product designation in the European Union. London (UK): EMEA Scientific Advice & Orphan drugs sector; 2009.
- 21 European Medicines Agency (EMA). Aldurazyme. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2004 [citad Agost 2008]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.htm>. EMA, 1-26. 2004. Ref Type: Personal Communication.
- 22 European Medicines Agency (EMA). Elapraxe. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a internet]. London (UK): European Medicines Agency (EMA); 2008 [citad Maig 2008]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/elapraxe/elapraxe.htm>. 2008. Ref Type: Personal Communication.
- 23 European Medicines Agency (EMA). Naglazyme. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultad setembre 2010]. London (UK): EMA; 2010. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf. 2010. Ref Type: Personal Communication.
- 24 Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004 May;144(5):581-8.
- 25 Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001 Jan 18;344(3):182-8.
- 26 Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007 Jul;120(1):e37-e46.
- 27 Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):229-40.
- 28 Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006 Aug;8(8):465-73.
- 29 Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006 Apr;148(4):533-9.
- 30 Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004 May;144(5):574-80.
- 31 Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2008 Aug;94(4):469-75.
- 32 Law JD. Targeting a spinal stimulator to treat the 'failed back surgery syndrome'. *Appl Neurophysiol* 1987;50(1-6):437-8.
- 33 Final Appraisal Report: Idursulfase (Elapraxe®) Shire Human Genetic Therapies. Cardiff (UK): All Wales Medicines Strategy Group; 2007.
- 34 Pastores GM. Laronidase (Aldurazyme): enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Expert Opin Biol Ther* 2008 Jul;8(7):1003-9.
- 35 Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother* 2008 Feb;9(2):311-7.
- 36 Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* 2006 Jun;10(20):iii-113.
- 37 Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De ML, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008 Mar;167(3):267-77.
- 38 Rare Diseases [página a Internet]. Brussels (Belgium): Health EU. The Public Health Portal of the European Union. [citad setembre 2010]. Disponible a: http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_en.htm. 2010. Ref Type: Personal Communication.
- 39 McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005 Oct 29;331(7523):1016-9.

Anexos

Anexo 1. Escala de clasificación de la evidencia y grados de recomendación

Tabla 1. Niveles de evidencia científica de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
1 ⁺⁺	Metanálisis de elevada calidad, revisiones sistemáticas de ECA o EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1 ⁺	Metanálisis bien realizado, revisiones sistemáticas de ECA o ECA bien realizado con poco riesgo de sesgos
1 ⁻	Metanálisis, revisiones sistemáticas de EC o EC con alto riesgo de sesgo
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de elevada calidad, de estudios de casos y controles o de cohortes. Estudios de casos y controles o de cohortes de elevada calidad con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y elevada probabilidad de establecer una relación causal
2 ⁺	Estudios de casos y controles o de cohortes bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y con probabilidad moderada de establecer una relación causal
2 ⁻	Estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y con una probabilidad importante que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos como informes, estudios de casos, series de casos o estudios descriptivos
4	Opinión de expertos, conferencia de de consenso

ECA: ensayo clínico aleatorizado

Anexo 2. Tablas de evidencia científica

Estudio	Diseño	Población	Intervención (n)	Comparador (n)	Seguimiento	Variable principal	Variable secundaria	Resultados	
Larodinasas								Variables principales	Variables secundarias
Wraith 2004 ²¹ ALID-003-99	Fase III Aleatorizado Doble ciego	MPS I: 2% H, 82% HS, 16% S	Larodinasas: 100 U/kg iv c/semana (22)	Placebo (23)	26 semanas	% CVF predicha TM6M	IAH, % cambio volumen hígado, índice de discapacidad CHAQ/HAQ, flexión de espaldas, excreción urinaria de GAG	% CVF(DE): L: +4,9(8,7) vs P: -0,7(5,9)** TM6M: no dif significativa	% cambio volumen hígado: L: -19,7(68,6) vs P: -18,4(67,5)*** Excreción GAG orina: L: -54,1% vs P: +47,3%*** IAH, índice de discapacidad CHAQ/HAQ, flexión espaldas: no dif. significativa
Kakkis 2001 ²² BIO7500-001	Fase I/II	MPS I (10% H; 80% HS; 10% S)	Larodinasas: 125 U/kg iv c/semana (10)	No comparado	52 semanas	Volumen Hepático Excreción GAG	IAH, movilidad articular, función cardiaca, afección ocular	Disminución significativa hepatosplenomegalia vs valores basales, disminución 63% excreción urinaria GAG	Mejora flexión espalda y codo (articular), disminución del 61% IAH, aumento de 2 o 3 clases en la clasificación funcional cardiaca
Wraith 2007 ²³	Fase II No aleatorizado	MPS I (80% SH) <5 años	Larodinasas: 100 U/kg iv c/semana (20)	No comparado	52 semanas	Exploración física, constantes vitales, bioquímica sanguínea, ECG, análisis de orina y anticuerpos IgG	excreción GAG en orina, % volumen hepático, apnea del sueño, desarrollo mental, función cardiaca, peso y talla, estado general	EA más frecuentes >50%: pirexia, diarrea, vómitos, tos, rinorrea, erupción cutánea 100% desarrollaron IgG (anti-larodinasas) en 25,8 días Dos muertes debido a EAG, no relacionados con larodinasas	Mejora de GAG en orina, µg/mg creatinina [¥] (G1: -59,1% ± 13* G2: -67,7% ± 14,2), Distancia margen hepático-margen costal derecho, Función cardiaca, Apnea del sueño (33%), Crecimiento
Clarke 2009 ²⁴	Estudio de extensión	MPS I	Larodinasas: 100 U/kg iv c/semana (40)	No comparado	182 semanas	Excreción urinaria GAG, volumen hepático, IAH, CVF, TM6M, movilidad	EA y anticuerpos IgG	Disminución hepatosplenomegalia, excreción urinaria GAG y episodios IAH.	93% pacientes desarrollaron anticuerpos IgG. Una muerte por EAG, por neumonía no relacionado con larodinasas

C/cada: capacidad vital forzada, CHAQ/HAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire, dif.: diferencia, EA: efectos adversos, ECG: electrocardiograma, GAG: glicosaminoglicanos, IAH: Index Apnea-hipoapnea, IgG: inmunoglobulina G, i.v.: intravenoso, kg: kilogramos, L: larodinasas, P: placebo, TM6M: test de la marcha a los seis minutos. Símbolos: ¥ Resultados expresados como cambio medio desde la entrada al estudio hasta la semana 52. * p≤0,05, **p≤0,01, ***p≤0,001

Estudio	Diseño	Población	Intervención (n)	Comparador (n)	Seguimiento	Variable principal	Variable secundaria	Resultados		
								Variabes principales	Variabes secundarias	
Idursulfasa										
Muenzer et al. 2006 ²⁵ TKT024	Fase II/III Aleatorizado Doble ciego Multicéntrico	MPS II	Idur 0,5 mg/kg/ semana (32) Idur 0,5 mg/kg c/ dos semanas (32)	Placebo (32)	53 semanas		TM6M-CVF ^b	CVF (absoluta y %) TM6M-CVF Volumen hepático ^d Volumen esplénico ^d Excreción GAG en orina Movilidad articular Masa ventricular izq. ^e Seguridad (exploración física, constantes vitales, peso y talla, bioquímica sanguínea, hemograma, análisis de orina y ECG)	Idur semanal vs placebo 18,96 (±6,47)** Idur bisemanal vs placebo 12,86 (±6,17)*	Aumento de 44,3 m (±12,3 m) en TM6M vs placebo CVF idurs. semanal 0,22L vs 0,06L placebo *** Idur. semanal y bisemanal disminución volumen esplénico y hepático Disminución excreción GAG orina: placebo 21,4±11,6****; idur semanal -52,5±5,3****
Muenzer et al. 2006 ⁹ TKT008	Fase I/II Aleatorizado Doble ciego Unicéntrico	MPS II	Idur 0,15 mg/ kg/semana (3) ^a Idur 0,5 mg/kg/ semana (3) ^a Idur 1,5 mg/kg/ semana (3) ^a	Placebo (3)	24 semanas		Seguridad (exploración física, bioquímica sérica, hemograma, análisis de orina, constantes vitales, talla, peso y parámetros electrocardiográficos)	TM6M Volumen hepático Volumen esplénico Excreción GAG en orina Volumen del corazón Función pulmonar Movilidad articular Estudio del sueño	Quince EAG en siete pacientes 50% pacientes IgG Ag anti-idursulfasa	TM6M: incremento % en dosis 0,5 y 1,5 mg/kg idur*** Reducción volumen hepático en dosis 0,5 Idur y 1,5 Idur a los seis y doce meses *** Reducción bazo en conjunto todas las dosis de idur. a los seis y doce meses***

c/: cada; CVF: capacidad vital pulmonar forzada; GAG: glicosaminoglicanos; Idur: idursulfasa; IS2: iduronato-2-sulfatasa; ITT: Por intención de tratamiento; ITTm: por intención de tratamiento modificado; PP: por protocolo; TM6M: test de la marcha a los seis minutos

^a Grupos de cuatro pacientes (tres con tratamiento activo y uno con placebo), ^b Variable combinada del cambio respecto al valor basal del porcentaje de la CVF (expresada como el porcentaje previsto) y la distancia recorrida en TM6M sin ayuda. El TM6M integra las funciones respiratorias, cardiovasculares y musculoesquelética, ^c Medido por RMN (evaluación centralizada), ^d La masa ventricular izquierda (ecocardiografía) no se describe como variable de resultado en el estudio publicado pero sí que se encuentra en el informe de evaluación de la EMA³⁷, ^e a los doce meses de tratamiento en pauta semanal. Símbolos: * p≤0,05, **p≤0,01, ***p≤0,001, ****p≤0,0001

Estudio	Diseño	Población	Intervención (n)	Comparador (n)	Seguimiento		Variable principal	Variable secundaria	Resultados	
Galsulfasa										
									Variables principales	Variables secundarias
Harmatz, 2006 ²⁶	Fase III Aleatorizado Doble ciego Multicéntrico	MPS VI	Galsulfasa 1 mg/kg/ semana (19)	Placebo (20)	24 semanas		TM12M	3MSC Excreción urinaria de GAG EA Dolor y rigidez articular Función respiratoria cardiaca y visual	TM12M: diferencia del cambio mejora tras Gal. 92 m±40*	3MSC: 5,7 escalones ± 2,9* Disminución GAG en orina: mayor en Gal vs placebo: diferencia media -227 ± 18 µg/mg de creatinina***
Harmatz, 2005 ¹⁰	Fase II No Aleatorizado Abierto Multicéntrico	MPS VI	Galsulfasa 1 mg/kg/ semana (10)	No comparativo	48 semanas		Seguridad	Eficacia: GAG en orina TM6M TM12M 3MSC Dolor articular	EAG n=6 -5 no relacionados con perfusión - 1 relacionado con la perfusión Anticuerpos IgG: n=8/ 10 desarrollan anti- cuerpos IgG en las seis primeras semanas de TSE	GAG en orina: Semana 24 -71% y Semana 48 -76% 6MWT Semana 48: 243 ± 103,28; Semana 48-Basal: 91,21 ± 64,19 *** 12MWT Semana 48: 475,1 ± 206,9; Semana 48-Basal: 211,2 ± 151,5 ** Subir escaleras Semana 48: 110,8 ± 65,2; Semana 48-Basal: 60,8 ± 51,4 ** Dolor articular medido con el CHAQ/HAQ***. Semana 48 -55 ± 54% (dolor) y -63 ± 22% (rigidez articular)****
Harmatz, 2004 ²⁷	Fase I/II Aleatorizado Doble ciego*	MPS VI	Galsulfasa 0,2 mg/kg/ semana (4) Galsulfasa 1 mg/kg/ semana (3)	No comparativo	48 semanas		Farmacocinética y seguridad	Eficacia	EA: -50 en el grupo de dosis-baja y 76 en el de dosis- elevada EAG n=3 Anticuerpos IgG: los seis participantes desarrollan anticuerpos IgG a la semana 30 de TSE.	GAG en orina, µg/mg creatinina (media ± DE) Semana 48 - dosis elevada -63% vs. Dosis baja -51% * 6MWT (n=5) - mejora estadísticamente significativa* - máxima mejoría en los niños con capacidad basal <100 m: +43% Movilidad (n=5) - mejora en movilidad de los hombros* y de la flexión en rodillas y codos

(continuación)

Estudio	Diseño	Población	Intervención (n)	Comparador (n)	Seguimiento	Variable principal	Variable secundaria	Resultados	
								Variables principales	Variables secundarias
Harmatz, 2008 ²⁸	De extensión Abierto	MPS VI	Galsulfasa 1 mg/kg/ semana (53)	No comparativo	96-260 semanas	Eficacia, efectividad y seguridad		TN6M (m) – ECA II: 119 ± 82** semana 144 – ECA III: 80 ± 13*** semana 97 – ECA II: g 61 ± 12 vs p:65 ± 12*** semana 96 12MWT (m) – ECA II: 255 ± 19** semanas 144 – ECA III: 117 ± 25*** semana 96 TSE/TSE 183 ± 26 *** semana 96 3MSC – ECA II: 71.2 ± 57.7** semana 144 – Fase III: 11 ± 1.7 *** semana 96 Grupo placebo/TSE 13,1 ± 2 vs 11,0±1,7 *** semana 96 Grupo TSE/TSE 13,1 ± 2*** GAG en orina Reducción global -76% – Fase II: 45-84% *** semana 114 – Fase III: 42-87% semana 96 Grupo Placebo/TSE 52-87% *** semana 96 EA de carácter leve-moderado n=53 (100%) – 14% se relacionan con la perfusión del fármaco – n=5 pacientes a reacción anafiláctica recurrente ECA I/II n=1/5 (20%); ACA II n=2/10 (20%); ECA III n=6/38 (16%) EAG: 2% – Un paciente con antecedentes de episodios de apneas experimenta un episodio que requiere soporte pulmonar por intubación – Un paciente con antecedentes de reacciones al fármaco presenta edema de laringe después de la perfusión del fármaco en la semana 167	

Abreviaciones: GAG: Glicosaminoglicabos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; TM6M/TM12M: Prueba de la marcha en seis y doce minutos; EA: Efectos adversos; EAG: Efectos adversos graves, g: galsulfasa, p: placebo. 3MSC: número de escalones subidos en tres minutos. Símbolos: * p≤0,05, **p≤0,01, ***p≤0,001, ****p≤0,0001

