



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
ESSALUD

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 034-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE GALSULFASA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
5. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - IETSI-ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS.

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-Essalud. Eficacia y seguridad de galsulfasa en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo VI. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 034-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

ASB	Ariulfatasa B
CVF	Capacidad vital forzada
CPT	Capacidad pulmonar total
DC6M	Distancia caminada en 6 minutos
DC12M	Distancia caminada en 12 minutos
DM	Diferencia de medias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GAGs	Glucosaminoglicanos
GPC	Guía de práctica clínica
INATHA	The International Network of Agencies for Health Technology Assessment
MFS-VI	Mucopolisacaridosis tipo VI
SE3M	Subir escaleras en 3 minutos
RS	Revisión sistemática
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer minuto
VEF	Volumen espiratorio forzado



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCION	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: GALSULFASA	9
III.	METODOLOGÍA.....	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV.	RESULTADOS	12
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
	B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	13
	i. Guías de práctica clínica	13
	ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria	15
	iii. Revisiones sistemáticas	16
	iv. Otros ensayos	18
	v. Estudios observacionales	19
	vi. Estudios clínicos en curso	24
V.	DISCUSIÓN	26
VI.	CONCLUSIONES.....	30
VII.	RECOMENDACIONES	32
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La mucopolisacaridosis de tipo VI es una enfermedad de almacenamiento lisosómico con afectación sistémica progresiva. Se caracteriza por presentar anomalías esqueléticas y articulares, pérdida de la audición, opacidad corneal, afectación de las válvulas cardíacas, hepato-esplenomegalia, sinusitis y otitis media. Esta enfermedad reduce la expectativa de vida, principalmente por obstrucción de las vías aéreas e hipoxia.
- La presente evaluación identificó cinco ensayos que evaluaron galsulfasa en la MPS VI y un reciente estudio transversal. El estudio de Harmatz 2006 es el único ensayo que provee información sobre la eficacia de galsulfasa por ser aleatorizado y controlado con placebo. El resto de ensayos fueron de fase I o II, todas de un solo brazo y en muestras pequeñas (≤ 10 pacientes). El estudio transversal comparó parámetros clínicos y de laboratorio de pacientes con MPS VI obtenidos en dos encuestas realizadas con diez años de diferencia, pero en la segunda medición solo se recogió información de aproximadamente la mitad de los pacientes.
- Hasta el momento, la evidencia de la eficacia de galsulfasa proviene del único ensayo de fase III (Harmatz et al., 2006). En este estudio se mostró que galsulfasa a 1 mg/kg/semana se asoció con una mejora en la DC12M y la DC6M a las 24 semanas comparado con placebo. También se observó diferencias a favor de galsulfasa en la excreción urinaria de GAGs. Sin embargo, estos resultados están afectados por limitaciones del estudio como el pequeño tamaño muestral, la corta duración del estudio y la falta de información respecto a los métodos de aleatorización y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, además que ninguno de estos desenlaces se ha traducido en desenlaces finales relevantes desde la perspectiva del paciente.
- Así, el tratamiento con galsulfasa no mostró ser diferente al placebo en otras funciones afectadas por la enfermedad, como la función pulmonar, la función cardíaca, la movilidad articular, el dolor y rigidez de las articulaciones, el nivel de energía y las afectaciones oftalmológicas. También se desconoce el efecto de galsulfasa en la talla y el peso, el índice de apnea-hipopnea nocturno, el volumen de hígado y bazo, la calidad de vida y la audición, debido a que no fueron evaluadas en el estudio primario de Harmatz 2006.
- En la actualidad, no existe evidencia que galsulfasa afecte de manera positiva a la función pulmonar ni la cardíaca, de importante relevancia clínica en enfermedades con afectación multisistémica como la MPS VI, teniendo en cuenta que las complicaciones respiratorias y probablemente las cardíacas son los determinantes claves de la mortalidad de los pacientes con MPS VI.



Galsulfasa tampoco ha mostrado tener efectos diferentes respecto al placebo en la calidad de vida de los pacientes.

- Galsulfasa es un tratamiento de alto costo y con evidencia de baja calidad de un beneficio que no se traduce en desenlaces clínicos importantes relevantes como la calidad de vida y la mortalidad de los pacientes con MPS, resultando en un balance bastante incierto entre el costo y su beneficio.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de galsulfasa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VI.



II. INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de Galsulfasa para el uso en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo VI (MPS-VI) confirmada por pruebas enzimáticas o genéticas y que presentan síntomas y signos propios de la enfermedad, indicación actualmente no contemplada en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015** y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad galsulfasa en el escenario específico descrito a continuación. La pregunta PICO originalmente propuesta por la Dra. Milagros M. Dueñas Roque, médica genetista del Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:



P	Paciente pediátrico de 4 años 10 meses de edad con diagnóstico confirmado de MPS VI (síndrome de Maroteaux Lamy). Presenta compromiso multisistémico, principalmente a nivel esquelético, cardíaco y ocular secundario al depósito de glicosaminoglicanos en los tejidos.
I	Enzima galsulfasa obtenida por técnica de ADN recombinante a dosis de 1mg/kg en infusión endovenosa semanal.
C	No existe alternativa terapéutica ni biosimilar en el mercado.
O	Prevención de la progresión de la enfermedad secundaria al depósito de glicosaminoglicanos.

Se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y similares, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. La versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con diagnóstico de MPS-VI confirmada por pruebas enzimáticas o genéticas y que presentan síntomas y signos propios de la enfermedad.
I	Galsulfasa 1 mg/kg peso semanal.
C	Tratamiento de soporte Trasplante de Medula Ósea
O	Mortalidad. Calidad de vida. Desarrollo neurológico (impacto indirecto) Compromiso osteoarticular Infecciones respiratorias (otitis media) Ceguera, hipoacusia y retardo del crecimiento. Test de caminata de 6 minutos Capacidad vital forzada. Organomegalia Valvulopatía cardíaca y cardiomiopatía



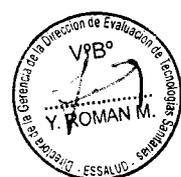
B. ASPECTOS GENERALES

La mucopolisacaridosis de tipo VI (MPS-VI) o síndrome de Maroteaux-Lamy es una enfermedad de almacenamiento lisosómico con afectación sistémica progresiva, asociada a un déficit de la enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa, conocida también como arilsulfatasa B (ASB). Este déficit enzimático provoca la acumulación de dermatán sulfato. Esta enfermedad presenta un amplio espectro de signos y síntomas. Se caracteriza por presentar displasia esquelética que incluye: estatura baja, disostosis múltiple y enfermedad articular degenerativa. La MPS-VI es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen ARSB, ubicado en el cromosoma 5. Se estima que aproximadamente 1 en 340,000 nacimientos están afectados con MPS-VI (1-4).

Existen dos tipos de enfermedad: a) enfermedad lentamente progresiva y b) enfermedad rápidamente progresiva. Las formas de progresión rápida pueden estar presentes desde el nacimiento y se caracterizan por: niveles elevados de glucosaminoglicanos (GAGs) en orina (mayores a 100 µg/mg creatinina), disostosis múltiple grave, estatura baja, y muerte antes de la segunda o tercera década de vida. La forma de progresión más lenta tiene una aparición más tardía, caracterizada por niveles ligeramente elevados de GAGs en orina (menores a 100 µg/mg creatinina), disostosis múltiple leve, y muerte en la cuarta o quinta década de vida. Otras manifestaciones clínicas que pueden asociarse a

las dos formas de enfermedad son la afectación de las válvulas cardíacas, función pulmonar reducida, hepato-esplenomegalia, sinusitis, otitis media, pérdida de audición, apnea de sueño, opacidad corneal, síndrome del túnel carpiano, y hernia inguinal o umbilical. Aunque generalmente no hay déficit intelectual, pueden presentarse manifestaciones neurológicas, como compresión medular por inestabilidad espinal cervical, engrosamiento de las meninges y/o estenosis ósea, hidrocefalia comunicante, atrofia del nervio óptico y ceguera (5,6). Una de las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes es la hipoxia por obstrucción de las vías aéreas (5).

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, en la medición de la actividad de la enzima arilsulfatasa B por debajo de los límites establecidos por el laboratorio ejecutor (menos del 10%) en cultivo de fibroblastos o en leucocitos aislados y, en la demostración de una actividad normal de otra enzima sulfatasa. El hallazgo de niveles elevados de dermatán sulfato en orina, junto con la ausencia de heparán sulfato apoya el diagnóstico. Para el diagnóstico es importante descartar otro tipo de patologías por deficiencia enzimática. Una vez hecho el diagnóstico se requiere realizar el análisis molecular del gen arilsulfatasa B, para determinar el tipo de mutación en el paciente, padres y hermanos (5,6).



El tratamiento clínico de la MPS-VI se basa en mejorar alguna de las manifestaciones más peligrosas y debilitantes de la enfermedad, por medio de la presión aérea positiva y continua para la apnea del sueño. Actualmente, el tratamiento paliativo aún tiene un rol, junto con las otras opciones terapéuticas, como el trasplante de médula ósea o de células hematopoyéticas y la terapia de reemplazo enzimático. La principal indicación del trasplante de células hematopoyéticas es la afectación cognitiva y es raramente indicado en MPS-VI.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: GALSULFASA

La galsulfasa (Naglazyme ®) es una forma recombinante de la enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa humana. Es el único tratamiento de reemplazo enzimático propuesto disponible para la MPS-VI. El fundamento y mecanismo de acción del tratamiento enzimático sustitutivo es restablecer un nivel de actividad enzimática suficiente para hidrolizar el sustrato y evitar la acumulación de dermatán sulfato. Tras la perfusión intravenosa, la galsulfasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células, probablemente por los receptores manosa-6-fosfato, y transportada a los lisosomas (7,8). Actualmente galsulfasa cuenta con la autorización sanitaria de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú, esta autorización se dio en el año 2013 (9).

Galsulfasa fue aprobado por el Organismo Regulatorio de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) en el año 2005 para su uso en MPS-VI (10). De la misma forma fue aprobado por la Agencia Regulatoria de Medicamentos de Europa (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) en el año 2006 en condiciones excepcional (11). Esto sucede cuando los aplicantes no pueden proveer información amplia sobre la eficacia y seguridad del medicamento, debido a la rareza de la condición, conocimiento científico limitado o consideraciones éticas relacionadas con la recolección de información. La dosis recomendada es de 1mg/kg/semana en infusión endovenosa (7,9).

El costo por ampolla en el Perú es de aproximadamente S/ 8,968.00, el costo mensual del tratamiento depende del peso del paciente. Para un niño de cinco años puede costar un aproximado de S/ 107,616.00 mensuales, resultando en un costo anual de S/ 1,291,392.00, siendo este un tratamiento que se aplicaría por las 4 a 5 décadas de vida de un paciente con MPS-VI.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de Galsulfasa para el tratamiento de MPS-VI en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA:

La estrategia de búsqueda para Medline fue la siguiente:

(gasulfase[AII] OR Naglazyme[tiab]) AND (Mucopolysaccharidosis VI [MeSH] OR Mucopolysaccharidosis Type 6[tiab] OR Arylsulfatase B Deficien*[tiab] OR Maroteaux Lamy Syndrome [tiab])

No se utilizaron filtros metodológicos.

Para la búsqueda en las otras bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "galsulfase", "Mucopolysaccharidosis 6", "Mucopolysaccharidosis IV", "orphan diseases treatment", "clinical guideline", "health technology assessment", "technology appraisal guidance".

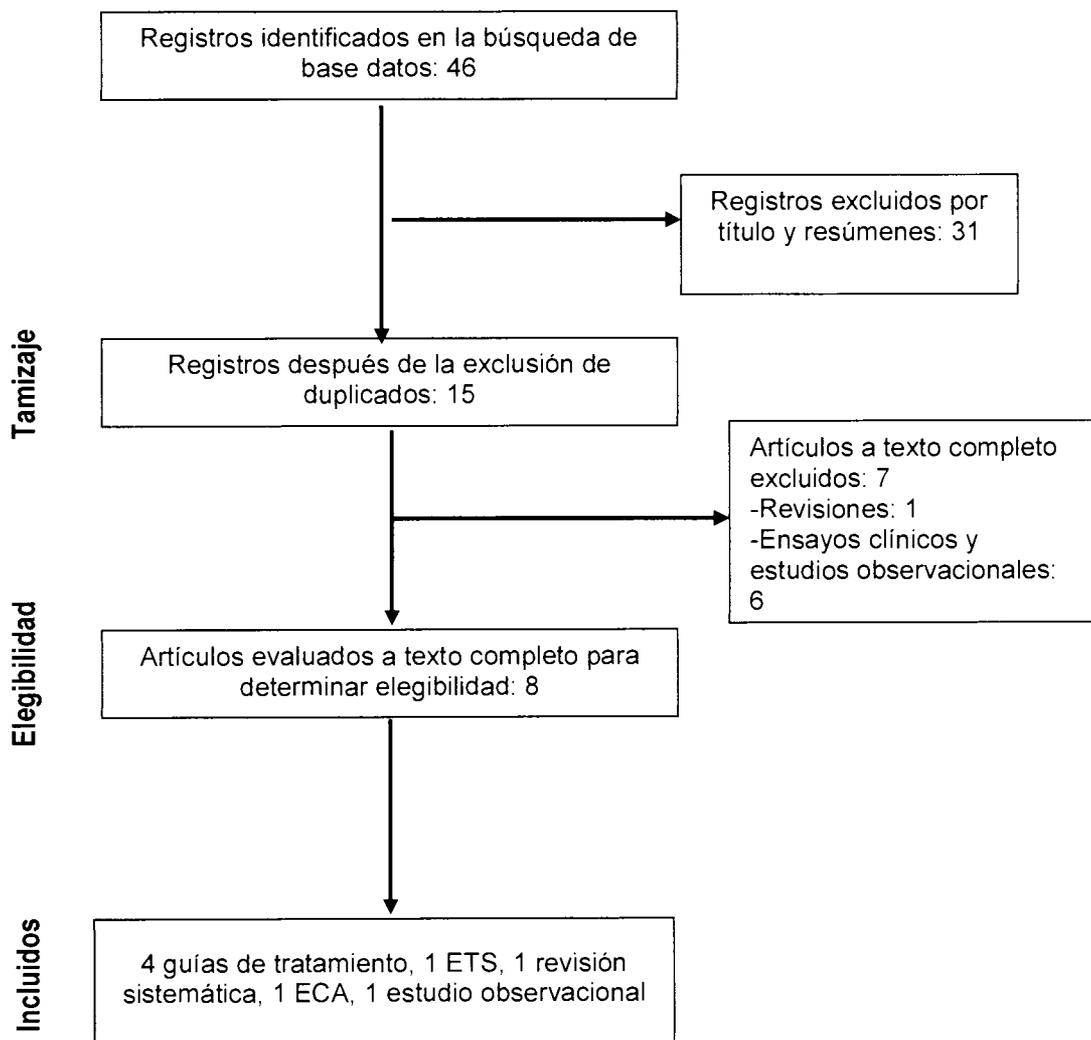
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) Además, se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que no hayan estado contenidos en las RS seleccionadas. Debido a que la enfermedad tiene una baja incidencia, no se excluyeron estudios por número de pacientes, así como también se consideraron estudios observacionales que incluyeron un grupo control, o tengan información relevante en desenlaces vitales como la calidad de vida o mortalidad. Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos diez años, aunque de ser conveniente se incluirían años anteriores.



IV. RESULTADOS

Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de galsulfasa en el tratamiento de MPS-VI según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías Clínicas: se identificaron cuatro documentos de guías de tratamiento.

Evaluaciones de tecnología sanitaria: se identificó una ETS (España). Galsulfasa no ha sido evaluado hasta el momento por las agencias de ETS de NICE o IETS, tampoco por ningunas de las agencias miembros de la INAHTA.

Revisiones sistemáticas: Se identificó una RS Cochrane.

Ensayos clínicos: se identificaron cuatro ensayos de los cuales solo uno es un ECA fase III controlado con placebo, el resto corresponden a ensayos de un solo brazo sin grupo comparador (un ensayo fase I/II, uno de fase II, uno de fase IV).

Ensayos Clínicos registrados: se encontró un estudio registrado en fase de reclutamiento.

Estudios observacionales: se identificó un estudio transversal con mediciones en dos puntos temporales.

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

En el año 2012 el **Ministerio de Salud de Malasia** (12) publicó una guía para el uso de la terapia de reemplazo enzimático de enfermedades por depósitos lisosomales. En este documento se indica los criterios de elegibilidad para recibir terapia de reemplazo enzimático con galsulfasa. Así, esta guía recomienda que el paciente debe presentar un nivel mínimo de gravedad de la enfermedad determinado por al menos uno o más de las siguientes manifestaciones clínicas: existencia de problemas para respirar al dormir, pruebas alteradas de la función respiratoria, disfunción cardiaca y contracturas de las articulaciones.

Sin embargo, la calidad de esta guía es baja principalmente por tener importantes limitaciones en la dimensión de rigurosidad metodológica. La guía carece de una sección en la que se explique la metodología del desarrollo de la misma. No se incluyeron preguntas PICO para la búsqueda sistemática de la literatura científica. No existen criterios de inclusión y exclusión para la selección de la evidencia. No existe una evaluación de la calidad de los estudios incluidos. Se desconoce cuál es la relación entre la evidencia incluida y la recomendación. No existe una descripción de cómo se formularon las recomendaciones. Al tratarse de una guía de baja calidad, las recomendaciones que contienen no están basadas en la evidencia y es incierto saber cuáles son los beneficios y daños del tratamiento con galsulfasa para los pacientes.

En el año 2010 el **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de México** (13) publicó una guía de práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de MPS VI. Esta GPC recomienda administrar terapia de reemplazo enzimático con galsulfasa lo más

tempranamente posible, cuando se confirme el diagnóstico de MPS VI y el paciente presente cualquiera de las siguientes condiciones: a) apnea del sueño: más de un evento por hora para pacientes menores de 18 años de edad o más de 5 eventos por hora para adultos, b) saturación nocturna de oxígeno < 92% en <18 años o < 85% en >18 años, c) capacidad vital forzada < 80% del valor para la talla, d) reducción en la fracción de eyección < del 56% (rango normal 56% a 78%), e) reducción de la fracción de acortamiento < del 25% (normal 25%-46%), f) restricción en la movilidad articular de más del 10% en los hombros, cuello, muñeca, rodilla, codo y manos, g) caminar menos de 350 metros en la prueba de caminata de 6 minutos.

Respecto a la rigurosidad metodológica con que se elaboró es guía de práctica clínica, se incluye en la misma una sección de métodos. Cada una de las recomendaciones cuenta con una pregunta PICO de investigación específica y una búsqueda sistemática de la literatura. Además, esta GPC cuenta con una valoración de la evidencia recabada para cada una de las recomendaciones presentada. Así, para la recomendación respecto a la decisión del inicio de tratamiento, la evidencia que la sustenta proviene de estudios observacionales. Esto hace que la calidad de la guía sea baja, lo cual implica que la confianza en los estimados del efecto del tratamiento es sustancialmente baja, lo que significa que el tratamiento podría tener efectos de beneficio o ninguno.

En el año 2010 **Giugliani et al** (14) publicaron una guía de tratamiento para MPS I, II y VI. Esta guía sitúa el uso de galsulfasa como tratamiento de primera línea sólo en casos que el paciente presente síntomas. La indicación específica consiste en el uso de galsulfasa en pacientes de cualquier edad que son sintomáticos y que tienen por lo menos algunas de las manifestaciones siguientes: a) enfermedades respiratorias como obstrucciones de las vías altas, infecciones recurrentes y enfermedad pulmonar restrictiva, b) desórdenes osteoarticulares que dificultan la locomoción provocando que el paciente sea dependiente de otra persona para realizar actividades diarias, c) apnea del sueño con una frecuencia mayor de un evento por hora en pacientes menores de 18 años y mayor de 5 eventos por hora para adultos, d) Media de saturación de oxígeno nocturna <92% en niños y <85% en adultos, e) pacientes en los que la intubación es dificultosa.

Sin embargo, esta GPC tiene fallas importantes en la rigurosidad metodológica. La GPC carece de una sección de metodología por lo que el lector no tiene conocimiento acerca del origen de las recomendaciones ni como se eligió un estudio por sobre otro. A pesar de que cada recomendación específica cuenta con una lista de referencias, no existe evaluación de la calidad de los estudios utilizados para la elaboración de esta guía, y se desconoce cuál ha sido la evidencia en la que se basa cada recomendación. Otros aspectos que no se toman en cuenta es una descripción de la aplicabilidad que tiene este documento para su población objetivo. Debido a lo anteriormente descrito, este documento tiene una baja calidad metodológica por lo que sus recomendaciones tienen que ser analizadas con precaución.

En el año 2007 **Giugliani y et al** (15) publicaron los resultados de un panel de expertos para el manejo de MPS VI con el objetivo de brindar una mirada panorámica de la evidencia disponible acerca del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. En este documento se establece como único tratamiento el uso de galsulfasa independiente de la severidad del cuadro clínico del paciente.

Es de considerar que el documento antes presentado no es una GPC, sino un consenso de expertos. Un aspecto importante de este documento es que todos los autores tienen filiación relacionada al laboratorio fabricante de galsulfasa. Estas recomendaciones deben ser tomadas con precaución debido a que la opinión de expertos no representa una evidencia robusta al momento de la toma de decisiones.

ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria

En el año 2010, el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Hospitalario (CAMUH) (16) de Cataluña elaboró un documento de ETS para evaluar la efectividad y seguridad de galsulfasa para el tratamiento de MPS-VI. Esta evaluación se hizo a través de una revisión sistemática cuya finalización de búsqueda se realizó en marzo del 2009. Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta estudios clínicos que evaluaron la seguridad y eficacia de galsulfasa para el tratamiento de MPS-VI. Se evaluó la calidad de los estudios a través de los criterios propuestos por la Red de Guías Intercolegiales de Escocia (SIGN, por sus siglas en inglés Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Esta ETS incluyó cuatro estudios: un ECA controlado con placebo (Harmatz 2006) (17), un ensayo fase II de un solo brazo (Harmatz 2005) (18), un ensayo fase I/II de dos dosis (Harmatz 2004) (19), y un estudio de extensión (17).

Esta ETS consideró que todos los estudios tenían alto riesgo de sesgo. La evaluación de la eficacia de galsulfasa proviene solo del ensayo clínico de Harmatz 2006. A pesar que este estudio mostró mejoras en la función motora medida con la prueba de la DC6M y la DC12M, no hubo mejoras en las otras variables claves como son la función pulmonar (CVF, VEF) y la función cardíaca. Además, a pesar de la disminución de los niveles de GAGs en los pacientes que recibieron galsulfasa, no se ha podido establecer la relevancia clínica de este hallazgo. En otras palabras, la disminución de los depósitos de GAG no se ha correlacionado con la reversión de los efectos biológicos secundarios, ni tampoco se le considera una variable subrogada de la mortalidad y morbilidad de los pacientes con MPS VI. Por otro lado, no hay evidencia de que galsulfasa mejore la calidad de vida o la sobrevida.

El perfil de seguridad de galsulfasa es tolerable, observándose reacciones adversas relacionadas con la perfusión intravenosa en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados. La mayoría fueron de carácter leve a moderado y respondieron a la suspensión o disminución de la velocidad de perfusión con la administración de antihistamínicos, antipiréticos o corticoides. El 22% de los pacientes experimentaron reacciones



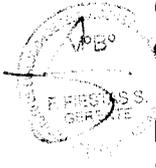
anafilactoides durante la infusión. Es debido a ello que se recomienda el seguimiento de los pacientes con MPS-VI durante la infusión, especialmente por tratarse de pacientes con alteración en la función respiratoria y cardiaca.

Se concluye en esta evaluación que los datos disponibles indican que galsulfasa mejora la resistencia medida a partir de la prueba de la DC12M y la ES3M. Sin embargo, no hubo mejoras en otras variables clave como la función pulmonar, medida con la CVF y el VEF, ni tampoco en la función cardiaca, dolor articular o parámetros oftalmológicos. Tampoco hay evidencia de que galsulfasa mejore la calidad de vida o la sobrevida. Por otro lado, aunque se observó disminución de la concentración de GAG en orina a corto plazo, no se ha establecido aun la relevancia clínica del mismo.

iii. Revisiones sistemáticas



Una reciente revisión Cochrane publicada en marzo del 2016 (20) tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento de la MPS VI con la enzima de reemplazo galsulfasa comparado con otras intervenciones, ninguna intervención o placebo, en pacientes con MPS-VI de cualquier edad y grado de severidad de la enfermedad. Los estudios de interés de esta revisión fueron los ECAs. Los desenlaces primarios de interés fueron la distancia caminada en 12 minutos (DC12M), subir escaleras en tres minutos (SE3M) y otras medidas usadas como la DC6M. Los desenlaces secundarios fueron la función pulmonar medidas con VEF, CVF y CPT, la función cardiaca evaluada con ecocardiografía, el cambio en la excreción en orina de GAG, las puntuaciones Z de talla y altura, el índice de apnea-hipopnea nocturna, la calidad de vida (evaluada con el instrumento SF-36), la movilidad articular, el volumen del hígado y bazo, audiometría, y los efectos adversos.



Esta revisión sistemática incluyó el único ECA disponible actualmente (Harmatz 2006). Después de la lectura detallada se excluyeron cinco estudios por corresponder a ensayos no comparativos de fase I o II (2 estudios), uno de fase IV (1 estudio) y series de casos (2 estudios). El estudio de Harmatz 2006 fue un ensayo de fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia de galsulfasa por 24 semanas en 39 individuos con MPS VI. Se realizó luego un estudio abierto de extensión de 24 semanas, en el que todos los participantes del ECA recibieron galsulfasa. Debido a que este estudio no fue aleatorizado los resultados no fueron incluidos en esta revisión.

No se incluyeron el resto de estudios por no corresponder a estudios comparativos de eficacia. El estudio Harmatz 2004 fue un ensayo de fase I/II que evaluó la seguridad del medicamento, el estudio de Harmatz 2005 de fase II comparó dos dosis diferentes de galsulfasa. Los estudios de Bagewadi 2008 y Pitz 2009 corresponden a series de casos; y el estudio de Harmatz 2014 fue una evaluación de la eficacia y seguridad de dos dosis sin grupo control.

El ECA de Harmatz 2006 presenta riesgo no claro de sesgo en tres dimensiones de la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane. Si no se ha reportado con suficiente detalle cómo se ha realizado el estudio, o la secuencia del proceso, el juicio usualmente será de riesgo no claro de sesgo porque la poca información no permite hacer un juicio de bajo o alto riesgo de sesgo. El estudio de Harmatz 2006 no describe los métodos de la aleatorización y del ocultamiento de la secuencia de aleatorización, tampoco se reportaron todos los desenlaces. El estudio solo describió los resultados de los desenlaces de la DC12M, SE3M, el nivel urinario de GAG y la función pulmonar. Los resultados de otros desenlaces analizados como el dolor articular, la destreza de la mano, y parámetros cardíacos y oftalmológicos, no fueron descritos y los autores solo declararon que galsulfasa no tenía efecto en esos desenlaces.

Tomando en cuentas las limitaciones del estudio de Harmatz (2006), estos autores encontraron que galsulfasa mostró beneficios respecto al placebo en la función motora y en los niveles de GAG urinario. Hubo una mejora significativa de la función motora o resistencia determinado por la prueba de la DC12M en el grupo de pacientes que recibieron la intervención comparado con placebo a las 24 semanas (diferencia media (DM) 92 metros (IC 95% 12 – 172) (p=0.03). Igualmente, se observó diferencia en la DC6M a favor del grupo de galsulfasa (DM: 53 metros, IC 95% 16-90, p=0.007). Pero, la SE3M no tuvo diferencias entre ambos grupos (diferencia de media: 5.7 (IC 95% -0.1 a 11.5), p=0.062). Por otro lado, los resultados mostraron diferencias significativas a favor del grupo de galsulfasa a la semana 24 en el nivel de GAG urinario (DM: -227.00; IC 95% -264.00 a -190.00).

Sin embargo, este estudio de Harmatz et al., 2006, no encontró cambios positivos en la función pulmonar. Específicamente, la diferencia absoluta del cambio no fue significativo de la CVF a la semana 24 para el grupo de galsulfasa (DM: -0.01, IC 95% -0.08 a 0.006). El parámetro de ventilación voluntaria máxima se evaluó para determinar algún cambio en la excursión de la caja torácica como resultado de la mejora de la flexibilidad o aumento de la fuerza, pero los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en galsulfasa y placebo (DM=1.9; IC 95% -2.05 a 5.85). Asimismo, en el manuscrito del artículo se reportó que no hubo diferencias en el VEF al minuto durante el estudio, pero no se reportaron datos ni el valor de p.

No se reportaron los resultados de los siguientes desenlaces: las puntuaciones Z para la altura y el peso, el índice de apnea-hipopnea nocturna, la calidad de vida, la movilidad articular, el volumen del hígado y bazo, la evaluación auditiva. Tampoco se reportó la función cardíaca medida con ecocardiografía.

Respecto a la seguridad, ocurrieron más reacciones relacionadas con la infusión en el grupo de galsulfasa respecto al grupo de placebo. Sin embargo, éstas fueron fácilmente manejadas con la interrupción o disminución de la velocidad de la infusión, o la



administración de antihistamínicos o corticoides. Además, no hubo ninguna muerte y no se observaron diferencias significativas entre el grupo de galsulfasa y placebo en ninguno de los subgrupos en los que fueron divididos los eventos adversos: eventos relacionados con la droga (RR: 1.93; IC 95% 0.89 a 1.17), eventos adversos serios (RR: 0.79; IC 95% 0.20 a 3.07), eventos adversos severos (RR: 1.05; IC 95% 0.31 a 3.62), eventos adversos durante la infusión (RR: 1.45; IC 95% 0.75 a 2.80) y eventos adversos durante la infusión relacionados con la droga (RR: 2.63; IC 95% 0.99 a 6.98).

En base a un solo ECA de pequeño tamaño, de corta duración y con riesgo de sesgos no claro, galsulfasa comparado al placebo mejoró la función motora de pacientes con MPS VI, evaluado con la DC6M y la DC12M. Pero galsulfasa no fue diferente a placebo en el resto de desenlaces clínicos como la función respiratoria o cardíaca. Se debe notar que, a pesar de estar descrito en la sección de métodos, el estudio de Harmatz 2006 no reportó datos de otros desenlaces como el dolor articular, la rigidez articular, el nivel de energía y los parámetros clínicos como las pruebas de monitoreo oftalmológico. Los autores indicaron que no hubo diferencias de efectos entre ambos grupos, pero no publicaron los resultados de los participantes, por lo que los autores de la revisión indican un potencial sesgo de reporte. El beneficio del uso de galsulfasa en la función motora procede de un estudio de baja calidad metodológica, sin cambios en las demás funciones comprometidas en esta enfermedad.

iv. Otros ensayos

El estudio de **Harmatz 2004** (19) fue un ensayo clínico aleatorizado de fase I/II que evaluó la farmacocinética y toxicidad de dos dosis de galsulfasa (1mg/kg y 2 mg/kg). Se incluyeron a siete pacientes (3 mujeres y 4 varones; rango de edad entre 7 y 16 años). El tiempo de seguimiento fue de 24 semanas. El diagnóstico de MPS-VI fue confirmado basado en la disminución enzimática de ASB. Este estudio evaluó la movilidad y capacidad de funcionamiento a través de la prueba de caminata por 6 minutos, el rango articular (hombro, codo y rodilla), la función pulmonar con espirometría, los niveles de GAGs y la toxicidad entre otras. Es importante recalcar que la metodología de este estudio no es clara, porque no se describe cómo se realizó el cegamiento de los investigadores y de los pacientes del estudio. Solo seis pacientes completaron el estudio hasta las 24 semanas, mostrando reducción en los niveles de GAGu y mejorías de la DC6M. Pese a ser un estudio de la droga en evaluación, no se pueden hacer inferencias respecto a la eficacia de galsulfasa por ser un ensayo de fase I/II con escasos pacientes y no tener un grupo de control contra el cual contrastar algún cambio observado. El objetivo de este estudio fase I/II fue evaluar aspectos farmacocinéticos de la droga a dosis diferentes, para determinar la dosis con mejor probabilidad de potencial eficacia con menor toxicidad, para continuar con la investigación de la droga en un ensayo fase II.

El estudio de **Harmatz et al., 2005** (18) fue un ensayo abierto fase II de un solo brazo. Se incluyeron a diez pacientes con MPS VI que recibieron galsulfasa a 1 mg/kg por 48 semanas. Nuevamente, este estudio al no tener grupo de comparación no se pueden realizar inferencias respecto al efecto de galsulfasa si no está contrastado con un escenario alternativo (placebo u otro tratamiento activo). Todos los cambios observados en este estudio no pueden ser atribuidos a galsulfasa y sirven para avanzar en la cadena de la investigación científica, propiamente en un ensayo clínico fase III.

El estudio de **Harmatz et al 2014** (21) fue un ensayo fase IV abierto aleatorizado de dos dosis de galsulfasa (1 mg/kg y 2 mg/kg) por un mínimo de 52 semanas, en infantes con diagnóstico de MPS VI. Se reclutaron cuatro niños (rango de edad 3,3 a 12,7 meses). Las dos dosis de galsulfasa (i.e. 1mg/kg y 2mg/kg) fueron bien toleradas sin presentar eventos adversos serios durante el tiempo de seguimiento. Este estudio evaluó como desenlaces la apariencia física, características radiológicas, crecimiento, GAG urinario, función motora gruesa y fina, función cardíaca, visión y audición. Se reporta que las anomalías esqueléticas propias de la enfermedad se siguieron reportando en todos los pacientes. Los niveles de GAGs urinarios disminuyeron en un 70 % (promedio 870ug/mg de creatinina en la base de línea a 22 ug/mg de creatinina a la semana 52) a pesar del desarrollo de anticuerpo anti-galsulfasa. El número limitado de pacientes y la falta de un grupo comparador impiden extraer información respecto a la eficacia. Se trata más de un estudio de serie de casos con observaciones anecdóticas en un grupo de pacientes no incluidos en el estudio pivotal de Harmatz et al., 2006 y que requieren ser comprobadas en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo.



v. Estudios observacionales

Debido a la escasez de ECAs, se incluyeron estudios observacionales identificados en la búsqueda de las bases. Fueron tres estudios observacionales identificados, de los cuales se incluyó solo uno (Giugliani 2014), los otros dos no cumplían los criterios de elegibilidad (Harmatz 2010 y Braunlin 2013). A continuación, se describen brevemente estos dos estudios excluidos, evidenciando las razones de su exclusión.

El estudio de Harmatz 2010 (22) se trató de un análisis combinado de cuatro estudios de diferente diseño (un ensayo fase I/II, un ensayo fase II, un estudio transversal y un ECA fase III) que predijo el cambio de la función pulmonar con el tratamiento de reemplazo enzimático mediante un análisis de regresión. Aunque este estudio encontró en el modelo una predicción a los dos años cambios de la VEF1 (0.06 ± 0.02 Litros) y de la CVF (0.10 ± 0.03 Litros) en el periodo post tratamiento, estos resultados carecen de robustez debido a las limitaciones de un estudio observacional sin grupo de comparación, y sobre todo cuando ya existe un ensayo aleatorizado controlado con placebo (Harmatz 2006). Los estudios observacionales son la primera fuente de información respecto a los efectos de un tratamiento, pero debido a la falta del control de la confusión solo pueden sugerirlos. Estos posibles efectos deben ser comprobados

o refutados en un ECA controlado con placebo u otro tratamiento activo, que fue uno de los criterios de inclusión. Los resultados presentados en este estudio de Harmatz 2010 no están contrastados con una condición estándar (no tratamiento o placebo) por lo que no puede estimarse el verdadero beneficio del tratamiento. Por otro lado, los análisis de regresión controlan el efecto de la confusión incluyendo variables que los investigadores consideran o creen que intervienen o modifican el efecto, pero solo se controlan las variables que se miden o están disponibles (en este estudio solo se incluyó la altura). La aleatorización es la estrategia metodológica de mayor valor debido a que se controlan las variables conocidas y no conocidas. Debido a ello, los resultados que provienen de un ECA controlado tienen mayor validez, que en este caso corresponde al estudio de Harmatz 2006 el cual ya fue descrito y en el que no se mostró cambios en la función pulmonar.

El estudio de Braunlin 2012 (23) analiza los datos conglomerados de los mismos estudios incluidos en el estudio de Harmatz 2010 para evaluar la función cardiaca. En este estudio se observa que los pacientes que recibieron el tratamiento con galsulfasa mostraron reducción en la media del valor Z para el grosor del septo interventricular, también tuvieron aumento de la regurgitación aortica. Nuevamente, este estudio es de naturaleza observacional y el único ECA controlado con placebo (Harmatz 2006) no ha mostrado cambios en la función cardiaca en los pacientes que recibieron el tratamiento con galsulfasa, ni en su estudio de extensión (17).

Giugliani et al (24) realizaron en el 2013 una encuesta internacional para obtener datos después de diez años en pacientes que participaron en una primera encuesta realizada en el 2001 (ASB-00-02, Swiedler et al., 2005). De los 121 pacientes que participaron en la primera encuesta, solo se obtuvieron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y de calidad de vida de 59 pacientes (49%) y se disponía de datos de mortalidad de 117 pacientes (97%). Fueron 103 pacientes que recibieron tratamiento con galsulfasa en algún momento dentro del periodo de diez años. En total, fallecieron 24 pacientes (17 en el grupo de galsulfasa, y 7 en el grupo sin tratamiento). Las fechas de muerte de los siete pacientes del grupo sin tratamiento fueron imputados.

Para comparar los parámetros clínicos y de laboratorio obtenidos en las dos encuestas realizadas con 10 años de diferencia, se utilizaron pruebas pareadas t de student. Los autores presentaron las curvas generadas por el análisis de Kaplan–Meier para comparar la sobrevida entre los pacientes que recibieron galsulfasa con los que no recibieron. El modelo de regresión de *hazard* proporcional de Cox se usó para determinar la asociación del tratamiento con la sobrevida de los pacientes con MPS-VI.

Para el análisis descriptivo inicial se incluyeron 55 pacientes que recibieron galsulfasa con un promedio de duración de tratamiento de $6,8 \pm 2,2$ años. En estos pacientes, la talla aumentó en $20,4 \text{ cm} \pm 12,4\text{cm}$ en los niños entre 4 y 7 años de edad y en $16,8\text{cm} \pm 6,3 \text{ cm}$ en los niños entre 8 a 12 años de edad. Con respecto a la prueba de DC6M el promedio de distancia caminada en los menores de 13 años fue de $71 \pm 108,5$ metros y

para los mayores de 13 años fue de $57,4 \pm 89,2$ metros. En los pacientes menores de 13 años se encontró una mejora de la capacidad forzada vital de 68% y una mejora de la capacidad forzada espiratoria en 1 segundo de 55%. En los mayores de 13 años se observó una mejora de la capacidad forzada vital de 12,8% y se mantuvo la capacidad forzada espiratoria en 1 segundo. No hubo cambios en las características cardiológicas observadas en la ecocardiografía. Respecto a la mortalidad se encontraron datos de 117 pacientes, de los cuales 103 habían recibido previamente galsulfasa. La mortalidad observada en pacientes que no recibieron galsulfasa fue de 50% (7/14), mientras que en el grupo que recibió la droga fue de 16,5% (17/103) (HR ajustado 0,11; IC95% 0,04 – 0,29).

Sin embargo, los resultados de este estudio están rodeados de incertidumbre debido al diseño y tipo de análisis empleado. Al no existir un grupo de comparación (paralelo o histórico), es difícil hacer inferencias a partir de este estudio del posible efecto de galsulfasa en los parámetros clínicos y de laboratorio. Además, en el análisis de la supervivencia, no se ha tomado en cuenta el carácter observacional del estudio, ni se han hecho los respectivos ajustes para limitar la confusión. A continuación, se describen en detalle las cinco limitaciones del análisis de supervivencia.

1. Comparación de grupos disimiles

En este estudio, los grupos según recibieron o no galsulfasa no son comparables. Cualquier diferencia que se observe entre ellos se puede deber a múltiples factores y no necesariamente al tratamiento con galsulfasa. Esta situación se debe a que, al no ser un ensayo clínico aleatorizado, la asignación de recibir el tratamiento está determinada por muchos factores que incluyen variables relacionadas con el riesgo de presentar desenlaces clínicos a futuro (i.e. la sobrevida, desenlace que está evaluando), como las percepciones de los médicos respecto al beneficio potencial en pacientes con determinada presentación de la enfermedad. Estas circunstancias resultan en un desbalance en el perfil de variables de pronóstico entre el grupo tratado y el no tratado. Este es un tipo de sesgo muy frecuente en estudios epidemiológicos observacionales que evalúan los efectos de drogas conocido como “*confounding by indication*” (25).

Considerando la diversidad de variables relacionadas con desenlaces clínicos que influyen en la decisión médica respecto al tipo de tratamiento que debe recibir el paciente, como la progresión de la enfermedad y la sobrevida, el control de la confusión en el estudio de Giugliani et al., 2014 resulta insuficiente. En este estudio, los autores presentan un análisis multivariado con la inclusión de solo dos variables: la edad en la primera encuesta y la categoría del nivel de GAG urinario. Sin embargo, tratándose de muchas variables medidas y no medidas relacionadas con el riesgo de progresión y muerte del paciente, y que muy probablemente intervinieron con la decisión de administrar el tratamiento, estas dos únicas variables resultan insuficientes como variables de ajuste en el modelo multivariado para el control de la confusión. Así, no se han considerado en el modelo multivariado variables clínicas importantes que traduzcan

la gravedad de la enfermedad como el tiempo de enfermedad, la función pulmonar, el uso de silla de ruedas, la función cardíaca, el grado de obstrucción de la respiración o la necesidad de apoyo ventilatorio. Creemos que el valor de GAG urinario no es suficiente para controlar la variable de gravedad de la enfermedad por tratarse de una variable bioquímica que no se ha correlacionado aun de manera sólida con la sobrevida global. Una estrategia válida para limitar el sesgo por indicación es el cálculo del "Propensity Score" que resume en una variable la probabilidad del paciente de recibir el tratamiento. En resumen, debido a que la asignación de la medicación no ha sido aleatoria, se han creado dos grupos diferentes que cualquier diferencia observada no se puede atribuir al tratamiento con galsulfasa. Es por esta misma razón que es inválido formular alguna conclusión respecto al efecto de galsulfasa en la sobrevida simplemente a partir de la inspección visual del grafico del análisis de Kaplan-Meier por tratarse éste de un análisis univariado que no toma en cuenta otras covariables.

Otro sesgo que limita los resultados del estudio proviene del "*Inmortal bias*". Es muy probable que los tiempos de duración del tratamiento con galsulfasa sean muy distintos entre los pacientes. Primero, en el estudio de Swiedler et al., 2005 que describe los resultados de la encuesta realizada en los años 2001 y 2002, ninguno de los pacientes recibía tratamiento con galsulfasa. Además, los pacientes recién habrían podido disponer de este medicamento solo a partir del año 2005, cuando galsulfasa fue autorizada por la FDA. Segundo, es altamente probable que los pacientes hayan iniciado el tratamiento con galsulfasa en diferentes momentos dentro del periodo de los diez años transcurridos desde la primera encuesta, teniendo en consideración su alto costo, la gravedad de la enfermedad, y las diferencias de accesibilidad según los diferentes sistemas de salud a los que pertenecían las sedes en donde se realizó el estudio. Por lo tanto, para poder hacer inferencias respecto al efecto de galsulfasa en la sobrevida es necesario dos tipos de información claves para el análisis de supervivencia: el tiempo durante el cual reciben el tratamiento, y el tiempo en que no lo recibieron. Sin embargo, los autores solo proveen información de la media del tiempo de duración del tratamiento de 52 pacientes, cuando fueron 103 pacientes quienes lo recibieron y fueron incluidos en el análisis multivariado de Cox. Por la información proporcionada en el manuscrito del estudio, se desconoce cuál es el tiempo de exposición o de duración del tratamiento de los 51 pacientes restantes. Al igual que el tiempo de exposición, es también importante incluir en el análisis, el tiempo en que el paciente no está expuesto o no recibió el tratamiento. El no incluirlo disminuye la validez de los resultados por estar afectado por el sesgo del "tiempo inmortal". El sesgo del tiempo inmortal se refiere al periodo del seguimiento o de la observación durante el cual la muerte no puede ocurrir, el cual, en este estudio, es el tiempo transcurrido desde la primera encuesta o de realizado el diagnostico hasta el inicio del tratamiento con galsulfasa; tiempo en el que el paciente sobrevivió hasta recibir el tratamiento. Se introduce un sesgo cuando el periodo durante el cual el paciente no recibió el tratamiento no es incluido en el análisis. El sesgo del tiempo inmortal es particularmente problemático porque necesariamente sesga los resultados a favor del tratamiento bajo investigación confiriéndole una ventaja ficticia en la sobrevida del grupo tratado (26).



Otro punto importante que se debe tener en cuenta, es la naturaleza cambiante en el tiempo de las variables. Una variable que depende del tiempo (i.e., tiempo dependiente) se define como una cuyo valor para un determinado sujeto puede diferir en el tiempo. En contraste, una variable independiente del tiempo presenta un valor constante con el tiempo, como el sexo y la raza. Considerando que la enfermedad de MPS-VI tiene una tasa variable de progresión, es relevante considerar en el análisis del efecto del tratamiento con galsulfasa, a la edad y el grado de severidad de la enfermedad, como variables tiempo dependientes. Específicamente, se debe incluir el valor de la edad y el grado de severidad de la enfermedad cuando el paciente empieza el tratamiento, los cuales serán variables entre los pacientes. Para este tipo de análisis es más apropiado el uso de análisis de Cox tiempo dependiente (27). En contraste a lo explicado el estudio de Giuliano consideró los valores basales de la edad y del nivel de GAGu, sin tomar en cuenta su variación en el tiempo y el valor alcanzado en el momento que el paciente empezó el tratamiento con galsulfasa.

2. Imputación de los datos perdidos (*missing*)

El manejo de los datos incompletos introduce un gran sesgo en los resultados de un estudio. En este estudio las fechas de muerte de todos los pacientes del grupo sin tratamiento fueron imputados. Se sabía el año del fallecimiento de tres pacientes, y para cuatro pacientes solo que la muerte ocurrió en un determinado "rango de tiempo". Considerando que el desenlace relevante es el tiempo hasta la muerte, la rigurosidad en determinar la fecha de muerte es de alta relevancia en estudios que tienen como objetivo examinar el efecto de un tratamiento en la supervivencia global. En el manuscrito del estudio se indica que los datos de todos los pacientes fallecidos fueron imputados usando el método más conservador, donde el último día, el mes y el año de muerte se estableció como la fecha de muerte de estos pacientes. Pero, sin aclarar si ese día correspondía a la última visita o contacto que se tuvo con el paciente. La descripción del método es insuficiente tratándose de imputar datos del desenlace principal final como lo es la muerte. Los métodos tales como la asignación de la última observación requieren frecuentemente fuertes asunciones irreales adicionales para asegurar la validez de este método. Además, casi todas las técnicas de imputación sufren de varias limitaciones, incluyendo que todas las técnicas no son confiables. Es difícil distinguir situaciones en las que los métodos funcionan de las que prueban ser erróneos, la imputación requiere ajustes ad hoc y los métodos fallan en proveer estimadores correctos. Por otro lado, creemos que para la asignación de la fecha de muerte en este estudio no se aplicaron estrategias sistemáticas y exhaustivas. Por ejemplo, la obtención de la información sigue un proceso de búsqueda sistemática en diferentes fuentes. La primera a consultar son los centros u hospitales de donde proceden los pacientes, seguido por los familiares y luego los registros nacionales de identificación de personas (en el Perú por ejemplo sería la RENIEC). Se entiende que los registros nacionales en los países donde se hizo el estudio son de mayor envergadura y extensión que el de Perú, permitiendo obtener con alta probabilidad información de la fecha de muerte.

3. **No hay información de la causa o causa probable de muerte**

El manuscrito del estudio reporta de manera incompleta sus resultados. Por ejemplo, el estudio no provee información de la causa o probable causa de muerte de los pacientes con MPS-VI. Creemos que esta información es relevante porque agrega información valiosa de la historia de la enfermedad y permitiría examinar el potencial efecto beneficioso del tratamiento con galsulfasa en la sobrevida de los pacientes. Asimismo, no se provee información si los pacientes descontinuaron el tratamiento y las razones para ello. Es común que los pacientes abandonen un tratamiento por reacciones adversas (por ejemplo, reacciones alérgicas), falta de eficacia, no disponibilidad u otras razones. Ante una enfermedad clínicamente compleja y de rara ocurrencia, es necesario recoger toda la información que ayude a conocer el curso de la enfermedad y a entender los posibles mecanismos por los que un tratamiento es eficaz. Igualmente, es importante recoger información relacionada a la seguridad de un tratamiento.

4. **Validación del modelo elegido**

En el manuscrito del estudio no se explica si se cumplieron los supuestos de proporcionalidad de los hazards de los modelos de Cox, utilizando cualquiera de los tres tipos comunes de evaluarla: un procedimiento gráfico, el encaje adecuado del modelo y el uso de variables tiempo dependientes. Por otro lado, no se evaluó la robustez de sus resultados mediante análisis de sensibilidad.

5. **No se ha recogido información de los eventos adversos**

A pesar de que este estudio recoge información de una muestra de pacientes después de diez años, no aporta información respecto al perfil de seguridad de galsulfasa. Los estudios observacionales bien diseñados hacen importantes contribuciones al entendimiento de los riesgos y beneficios de un medicamento. Tales estudios son con frecuencia los primeros en identificar o confirmar importantes eventos adversos serios asociados con el medicamento. Debido a la falta de información respecto a la seguridad de galsulfasa en este estudio, este estudio no puede aportar evidencia en la seguridad del medicamento, aspecto importante tratándose de un tratamiento de larga duración.

vi. Estudios clínicos en curso

El estudio de cohorte prospectivo titulado "**Mucopolysaccharidosis (MPS) VI Clinical Surveillance Program (CSP)**", que actualmente se encuentra reclutando participantes, tiene como objetivo principal caracterizar la progresión natural de la enfermedad de MPS-VI, independientemente del tratamiento recibido y evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con galsulfasa (28).



Este estudio auspiciado por BioMarin Pharmaceutical se inició en julio del 2005 y espera reclutar a 200 pacientes en varios centros de Estados Unidos y varios países de Europa, Australia, y el Reino Unido. La fecha de término está estimada en diciembre del 2020 (NCT00214773). Se están reclutando todos los pacientes de ambos sexos, con confirmación por detección de la deficiencia de la actividad de la enzima ARSB en leucocitos o fibroblastos o gota seca y/o anomalía en el gen de ARSB. Los pacientes deberán estar de acuerdo en realizarse evaluaciones basales del nivel de GAG, el nivel de proteína urinaria, nivel plasmático de anticuerpos, altura y peso. Este estudio observacional contribuirá con evidencia de calidad adecuada debido a la naturaleza prospectiva del estudio.



V. DISCUSIÓN

La MPS-VI causa un amplio espectro de síntomas que empeoran con el tiempo, incluyendo afectación de la función respiratoria, anomalías esqueléticas y articulares, pérdida de la audición, opacidad corneal, afectación de las válvulas cardíacas, hepato-esplenomegalia, sinusitis y otitis media. La pérdida progresiva de la resistencia conduce a la dependencia eventual de una silla de ruedas. Esta enfermedad reduce la expectativa de vida, principalmente por obstrucción de las vías aéreas e hipoxia. Las anomalías esqueléticas y articulares tienen un rol en el desarrollo de los síntomas respiratorios, pero otros factores incluyendo la obstrucción de las vías aéreas superiores e inferiores y la reducción de la fuerza muscular a consecuencia del depósito de glicosaminoglicanos, también tienen un significativo efecto negativo en la función respiratoria.

El manejo de la MPS-VI es multidisciplinario para tratar los síntomas y sus complicaciones. El reemplazo enzimático con galsulfasa ofrece un tratamiento dirigido al mecanismo patológico de la enfermedad. Debido a la rareza y heterogeneidad de esta condición médica, no existe un tratamiento estándar. El manejo médico incluye cirugías de los problemas esqueléticos, apoyo de la respiración, drogas para el manejo de la enfermedad cardíaca, cuidado dental y oftalmológico, alivio del dolor, dispositivos para mejorar la audición o tubos de ventilación para manejar las efusiones del oído.

La presente evaluación de tecnología sanitaria buscó la evidencia que soporta la eficacia y seguridad de la galsulfasa como tratamiento para la MPS-IV. La búsqueda de la literatura científica identificó cuatro estudios de galsulfasa en el tratamiento de la MPS-VI. Estos incluyeron un ensayo aleatorizado fase III controlado con placebo (Harmatz et al., 2006) y su extensión a largo plazo (Harmatz et al. 2006). Dos estudios correspondieron a ensayos fase I/II (Harmatz et al., 2004) o fase II (Harmatz et al., 2005) con dos dosis diferentes de galsulfasa o de un solo brazo en una muestra menor o igual a 10 pacientes, que debido a su diseño evaluaron aspectos farmacocinéticos y toxicidad del medicamento, y no eficacia. Un tercer ensayo fue un ensayo en cuatro pacientes pediátricos con dos dosis diferentes y sin grupo control, por lo que tampoco contribuye con evidencia de eficacia (Harmatz et al., 2013). Por lo tanto, el único estudio que contribuye con evidencia de eficacia es el estudio de Harmatz et al., 2006.

Así, a la fecha de realización de la presente evaluación de tecnología, la evidencia de la eficacia de galsulfasa en la MPS VI proviene del único ensayo de fase III realizado por Harmatz et al., 2006. En este estudio se mostró que galsulfasa 1 mg/kg/semana intravenosa se asoció con una mejora significativa en la DC12M y la DC6M a las 24 semanas comparado con placebo. Específicamente, los pacientes tratados con galsulfasa a 1 mg/kg/semana intravenosa tuvieron una mejora promedio respecto al basal de 109 metros en la DC12M a la semana 24, lo que equivale a una diferencia promedio entre galsulfasa y placebo de 92 metros a la semana 24 (IC 95% 12-172,



p=0.025). Igualmente, los pacientes tratados con galsulfasa tuvieron una mejora promedio respecto al basal de la DC6M, con una diferencia promedio de 53 metros a favor de galsulfasa respecto al placebo (IC 95% 14-90, p=0.007). Otro desenlace que mostró diferencia estadísticamente significativa a favor de galsulfasa a la semana 24 fue el cambio en la excreción urinaria de GAGs (DM -227.00, IC 95% -264 a -190. P<0.001).

Así, en base a un solo estudio de pequeño tamaño y de corta duración (Harmatz et al., 2006), se observó que el beneficio del tratamiento con galsulfasa en los pacientes con MPS-VI es la mejora de la función motora determinada por la DC12M y la DC6M. Sin embargo, estos desenlaces no se han traducido en desenlaces finales relevantes desde la perspectiva del paciente. Además, el tratamiento con galsulfasa no mostró ser diferente al placebo en otras funciones afectadas por la enfermedad, como la función pulmonar evaluada con la VEF en un minuto, la CVF y la CPT. Tampoco mostró beneficio respecto al placebo en lo referente a la función cardíaca evaluada mediante ecocardiografía, la movilidad articular, el dolor y rigidez de las articulaciones, el nivel de energía y las evaluaciones oftalmológicas. A pesar que estos desenlaces fueron evaluados, los autores del ECA de Harmatz et al., 2006 se limitaron a describir que los resultados no mostraron diferencias estadísticas entre galsulfasa y placebo, pero no reportaron los datos y el valor de p. Además, se desconoce el efecto de galsulfasa en la talla y el peso, el índice de apnea-hipopnea nocturno, el volumen de hígado y bazo, la calidad de vida y la audición, debido a que no fueron evaluadas en el estudio primario de Harmatz 2006.

En la actualidad, no existe evidencia que galsulfasa afecte de manera positiva a la función pulmonar, de importante relevancia clínica en enfermedades con afectación multisistémica. Es bien aceptado por especialistas en general que en una enfermedad de afectación sistema progresiva como la MPS VI, las complicaciones respiratorias y probablemente las cardíacas son los determinantes claves de la mortalidad en los pacientes con MPS-VI. Sin embargo, el tratamiento con galsulfasa no ha mostrado tener efecto beneficioso comparado con placebo de la función respiratoria o cardíaca. Aunque el estudio primario de eficacia mostró cambios en desenlaces relacionados con la resistencia o función motora respecto al placebo, no se produjo ningún cambio significativo favorable de la función respiratoria y cardíaca durante las 24 semanas que duró el ensayo. Tampoco se reportaron cambios de estos desenlaces durante la fase de extensión hasta las 48 semanas. Estos resultados han sido consistentes con otros estudios de diseño transversal, donde se ha visto que galsulfasa no ha mostrado evidencia de tener efecto en estas áreas. Todos estos resultados sugieren que galsulfasa no cambia la historia natural del deterioro que produce la MPS VI en la función respiratoria y cardíaca, con lo que se espera que no cambien la mortalidad asociada al deterioro en dichas funciones.

La presente evaluación de tecnología sanitaria consideró también los resultados del estudio de Giugliani et al., 2013, quienes reportaron datos clínicos y de mortalidad en pacientes con MPS-VI. Este estudio transversal comparó las mediciones realizadas en



dos puntos temporales con diez años de diferencia. A pesar de tratarse de información respecto a la mortalidad, debido a las limitaciones metodológicas que el grupo evaluador consideró, sus resultados se deben tomar con cautela. Un sesgo importante al que está expuesto el estudio de Giugliani et al., 2013, y al que están expuestos en general los estudios observacionales que evalúan los efectos de drogas, es el producido por el *confounding by indication*, por el cual los pacientes son seleccionados a recibir el tratamiento según las percepciones de los médicos respecto al beneficio potencial en pacientes con determinada presentación de la enfermedad. El análisis multivariado ajustado realizados por Giugliani et al., 2013 solo por dos variables en el estudio original (edad en la primera encuesta y nivel de GAG urinario) resultan insuficientes para el control de este tipo de sesgo. Una estrategia válida para limitar el sesgo por indicación es el cálculo del “Propensity Score” que resume en una variable la probabilidad del paciente de recibir el tratamiento, pero esta estrategia no fue incluida en el estudio de Giugliani et al., 2013. Tampoco queda claro si en el análisis de Cox se incluyó el tiempo en que el paciente no recibió el tratamiento, evitando el *sesgo de tiempo inmortal*, considerando que es poco probable que todos los pacientes lo hayan iniciado al mismo tiempo. Otro riesgo de sesgo tiene que ver con el hecho que los autores del estudio decidieron imputar las fechas de fallecimiento de todos los pacientes fallecidos en el grupo sin tratamiento sin esclarecer si se acudieron a todas las fuentes de información, además la descripción del método de imputación fue insuficiente por lo que no es posible valorar su riesgo de sesgo considerando que todas las técnicas de imputación sufren de varias limitaciones. Por último, se entiende bien que los determinantes claves de la mortalidad son las complicaciones respiratorias, pero el estudio de Giugliani et al., 2013 no provee información sobre la causa probable de muerte de los pacientes. Todas estas limitaciones disminuyen de manera importante la validez de los resultados presentados en el estudio.

Hasta el momento, el tratamiento con galsulfasa no ha mostrado tener algún beneficio en la calidad de vida del paciente con MPS VI. Este desenlace importante no fue evaluado en el único estudio de evaluación de eficacia (Harmatz 2006), y en el estudio de Giugliani et al., 2013 no hubo cambios en la discapacidad, o el dolor o en la artritis entre los dos puntos temporales. Por información recogida de una ETS de elosulfasa para el tratamiento de la MPS-IVa, se espera que el tratamiento no solo evite el deterioro físico para no hacerse dependiente de una silla de ruedas, sino también que pueda incrementar la energía y reduzca el dolor de tal forma que les permita trabajar y tener una vida más parecida al resto (29). La revisión realizada en esta evaluación no identificó estudios que den muestra que el tratamiento con galsulfasa aumente los niveles de energía o reduzca el dolor para aumentar el nivel de calidad de vida. Se sabe por otra ETS para otra mucopolisacaridosis como la MPS tipo IVa que lo que más importa a los pacientes con este tipo de enfermedad es la habilidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria con suficiente resistencia y sin dolor o fatiga, desenlaces que galsulfasa no ha mostrado ofrecer a la fecha de realización de la presente evaluación (29).



Está claro que recoger suficiente información para demostrar la eficacia de un tratamiento es un reto en enfermedades raras. Demostrar cambios en la supervivencia es particularmente difícil en enfermedades progresivas. Existe la oportunidad de comparar el curso natural de los pacientes con la enfermedad con el curso de la enfermedad después de iniciar el tratamiento con una tecnología nueva, por medio del uso de datos provenientes de un registro único, pero se deben tomar todas las medidas para disminuir los sesgos que invalidan los resultados. La información que brinda el estudio NCT00214773, se ha diseñado en esa dirección y se espera contribuya con la evidencia respecto a la evolución natural de la enfermedad y eficacia del tratamiento con el reemplazo enzimático.

Los evaluadores de NICE de muchas tecnologías de alto costo (p. ej. Ipilimumab para melanoma avanzado (30), elosulfasa alfa para la MPS IVa (29)) consideraron que sus altos costos no justificaban el pequeño beneficio, muchos de ellos rodeados de alta incertidumbre. Además, en varias oportunidades no se podía discernir si los beneficios del tratamiento pudieran generalizarse a todos los pacientes considerando la heterogeneidad de presentación y falta de información por la rareza de la condición. Estos aspectos aumentaban la incertidumbre respecto al verdadero valor que ofrecen los tratamientos por su alto costo a cambio. Ante esta situación los evaluadores del grupo de NICE consideraron que el incluir arreglos comerciales adicionales a un esquema de mayor acceso al paciente en base a descuentos de precio, ofrecería mayor valor al dinero que se invierte en la adquisición de estas tecnologías en el contexto de la incertidumbre de los beneficios clínicos. Al igual que las tecnologías sanitarias mencionadas antes, galsulfasa es también un tratamiento de alto costo y con escasa evidencia del beneficio en los pacientes con MPS, resultando en un balance bastante incierto entre el costo y el beneficio, el cual podría ser modificado con la introducción de descuentos sustanciales para así reducir el riesgo de gasto innecesario que se suscita cuando se invierten recursos en tecnologías que no cuentan con evidencia de consistencia razonable que permita predecir cuál es su beneficio neto en los pacientes. En estas circunstancias de incertidumbre sobre el beneficio neto que podría tener una tecnología de alto costo en una enfermedad rara, es clave buscar oportunidades de completar los vacíos de información con evidencia que pueda ser generada sin que ello signifique un desafío a la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud.

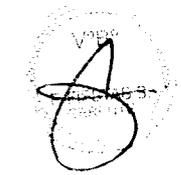


VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación identificó cinco ensayos que evaluaron galsulfasa en la MPS VI y un reciente estudio transversal. El estudio de Harmatz 2006 es el único ensayo que provee información sobre la eficacia de galsulfasa por ser aleatorizado y controlado con placebo. El resto de ensayos fueron de fase I o II de un solo brazo o comparando dos dosis diferentes, y en muestras pequeñas (≤ 10 pacientes). El estudio transversal comparó parámetros clínicos y de laboratorio de pacientes con MPS VI obtenidos en dos encuestas realizadas con diez años de diferencia, pero en la segunda medición solo se recogió información de aproximadamente la mitad de los pacientes.
- Hasta el momento, la evidencia de la eficacia de galsulfasa proviene del único ensayo de fase III (Harmatz et al., 2006). En este estudio se mostró que galsulfasa a 1 mg/kg/semana se asoció con una mejora en la DC12M y la DC6M a las 24 semanas comparado con placebo. También se observó diferencias a favor de galsulfasa en la excreción urinaria de GAGs. Sin embargo, estos resultados están afectados por limitaciones del estudio como el pequeño tamaño muestral, la corta duración y la falta de información respecto a los métodos de aleatorización y ocultamiento de la secuencia de aleatorización, además que ninguno de estos desenlaces se ha traducido en desenlaces finales relevantes desde la perspectiva del paciente.
- Así, el tratamiento con galsulfasa no mostró ser diferente al placebo en otras funciones afectadas por la enfermedad, como la función pulmonar, la función cardíaca, la movilidad articular, el dolor y rigidez de las articulaciones, el nivel de energía y las evaluaciones oftalmológicas. También se desconoce el efecto de galsulfasa en la talla y el peso, el índice de apnea-hipopnea nocturno, el volumen de hígado y bazo, la calidad de vida y la audición, debido a que no fueron evaluadas en el estudio primario de Harmatz 2006.
- En la actualidad, no existe evidencia que galsulfasa afecte de manera positiva a la función pulmonar ni la cardíaca, de importante relevancia clínica en enfermedades con afectación multisistémica como la MPS VI, teniendo en cuenta que las complicaciones respiratorias y probablemente las cardíacas son los determinantes claves de la mortalidad de los pacientes con MPS VI. Galsulfasa tampoco ha mostrado tener efectos diferentes respecto al placebo en la calidad de vida de los pacientes.
- Galsulfasa es un tratamiento de alto costo y con evidencia de baja calidad de un beneficio que no se traduce en desenlaces clínicos importantes relevantes como la calidad de vida y la mortalidad de los pacientes con MPS, resultando en un balance bastante incierto entre el costo y su beneficio.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de galsulfasa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VI.



VII. RECOMENDACIONES

Actualizar el presente dictamen con la evidencia que proceda de estudios en camino como el estudio NCT00214773, que tiene como objetivo recoger de manera sistemática y prospectiva información de la evolución de la enfermedad de MPS VI con y sin tratamiento con galsulfasa.

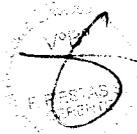


VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Human Genetics* 1990; 85(3):389–90.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3):249–54.
3. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Human Genetics* 1997; 101(3):355–8.
4. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics* 2004; 12(2):87–92.
5. Politei J, Schenone A, Blanco M, Sziago M. [Mucopolysaccharidosis type VI: clinical aspects, diagnosis and treatment with enzyme replacement therapy]. *Archivos argentinos de pediatria*. 2014; 112(3):258-262.
6. Suarez-Guerrero JL, Gomez Higuera PJ, Arias Florez JS, Contreras-Garcia GA. [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Revista chilena de pediatria*. 2015.
7. Harmatz P. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010; 52(5):443-449.
8. Naglazyme (Gasulfase). Europe: European Medicines Agency (EMA); 2009: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000640/human_med_000918.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp.
9. Autorización Galsulfasa. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú; 2013: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE00910.
10. Development History and FDA Approval Process for Naglazyme. United States of America: Food and Drug Administration; 2005: <http://www.drugs.com/history/naglazyme.html>.
11. Naglazyme (Gasulfase). Europe: European Medicines Agency (EMA); 2009: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000640/human_med_000918.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp.



12. Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy in Malasya. Malasya: Ministry of Health Malasya; 2012.
13. Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy). México: Centro Nacional de Excelencia TEcnológica en Salud; 2010
14. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and molecular biology*. 2010; 33(4):589-604.
15. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120(2):405-418.
16. Galsulfasa (Nagalazyme) para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo VI. Cataluña, España: Agencia de Evaluación de Tecnologías y Medicamentos de Catalauña; 2010: disponible en : http://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/847/galsulfasa_mucopolisacaridosivi_aatrm2010ca.pdf?sequence=1.
17. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz, 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. *Journal of Pediatrics* 2006; 148(4):533–9.
18. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. MPS VI Study Group. 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):e681-9
19. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, Kaplan P, Simon J, Butensky E, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr*. 2004 May; 144(5):574-80.
20. Brunelli MJ, Atallah AN, da Silva EM. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016; 3:Cd009806.
21. Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, et al. Galsulfase (Nagalzyme(R)) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014; 37(2):277-287.



22. Harmatz P, Yu Z-F, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 33:51–60.
23. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, Beck M, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme(1)) therapy. *J Inherit Metab Dis* 36:385–394.
24. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *American journal of medical genetics. Part A.* 2014; 164a (8):1953-1964.
25. Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, Pahor M, Furberg CD. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Jun; 47(6):749-54.
26. Lévesque Linda E, Hanley James A, Kezouh Abbas, Suissa Samy. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes *BMJ* 2010; 340:b5087
27. Fisher LD, Lin DY. Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model. *Annu Rev Public Health.* 1999; 20:145-5.
28. "Mucopolysaccharidosis (MPS) VI Clinical Surveillance Program (CSP)" Disponible https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00214773?term=mucopolysaccharidosis+type+VI&rank=10&show_locs=Y#locn
29. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type Iva. Highly specialised technologies Published: 16 December 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2>.
30. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma NICE technology appraisal guidance [TA319] Published date: 23 July 2014. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319>.

