



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN METODOLÓGICO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
VALIDEZ DE LA DISTANCIA CAMINADA EN 6 MINUTOS (DC6M)
COMO VARIABLE SUBROGADA DE DESENLACES CLÍNICOS
RELEVANTES DESDE LA PERSPECTIVA DEL PACIENTE EN
PERSONAS CON 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
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Validez de la distancia caminada en 6 minutos (DC6M) como variable subrogada de desenlaces clínicos relevantes desde la perspectiva del paciente en personas con mucopolisacaridosis tipo VI. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 .Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASB	Arilsulfatasa B
DC6M	Distancia caminada en 6 minutos
DC12M	Distancia caminada en 12 minutos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
IC	Intervalo de confianza
MA	Meta-análisis
MPS-VI	Mucopolisacaridosis de tipo VI
PICO	Población, Intervención, Comparación, Desenlaces
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
TRE	Terapia de reemplazo enzimático



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGÍA	8
A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
C. TERMINOS DE BÚSQUEDA	8
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	9
E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR DESENLACE SUBROGADO	9
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	13
V. DISCUSIÓN	14
VI. CONCLUSIONES.....	16
VII. RECOMENDACIONES	17
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	20



I. RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES: La mucopolisacaridosis de tipo VI (MPS-VI) o síndrome de Maroteaux-Lamy es una enfermedad rara, donde la deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa o arilsulfatasa B (ASB) resulta en la acumulación del glicosaminoglicano dermatán sulfato en lisosomas de varios tejidos. Clínicamente se caracteriza por retardo en el crecimiento, displasia esquelética, facies tosca, sinusitis y otitis recurrente, pérdida de la audición, apnea-sueño, opacidad corneal, enfermedad articular, enfermedad cardiopulmonar, entre otros. El objetivo del presente documento fue valorar la evidencia sobre la validez de la DC6M como variable subrogada de la supervivencia global (SG) o calidad de vida en pacientes con MPS-VI.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia con respecto a la validez de DC6M como variable subrogada de los desenlaces clínicamente relevantes. La metodología usada para la evaluación de la validez de un desenlace subrogado fue la descrita por Ciani y colaboradores (Ciani et al. 2017), que considera tres aspectos fundamentales como el nivel de evidencia, la fuerza de la asociación y la cuantificación de la relación entre el desenlace subrogado y el resultado final.

RESULTADOS: Luego de realizar una búsqueda sistemática de la literatura, no se identificaron estudios que evaluaran la validez de DC6M como desenlace subrogado de SG, calidad de vida o de otros desenlaces críticos o clínicamente importantes para el paciente con MPS-VI.

CONCLUSIONES: En consecuencia, no se halló evidencia sólida que permita establecer la validez del uso de la DC6M o de la DC12M como un desenlace subrogado de desenlaces clínicamente significativos de la MPS-VI.



II. INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis de tipo VI (MPS-VI) o síndrome de Maroteaux-Lamy es una enfermedad rara con gran impacto en la salud de quienes la padecen. La MPS-VI es ocasionada por la deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa, conocida también como arilsulfatasa B (ASB). Este déficit enzimático resulta en la acumulación de glucosaminoglicano dermatán sulfato en los lisosomas de una amplia variedad de tejidos (Maroteaux et al., 1963). Las manifestaciones clínicas, progresión e intensidad de la enfermedad son heterogéneas. Típicamente incluyen retardo en el crecimiento, displasia esquelética (por ejemplo, baja estatura y enfermedad articular degenerativa), facies tosca, entre otras como enfermedad cardíaca valvular, reducción de la función pulmonar, hepatoesplenomegalia, sinusitis, otitis, pérdida de la audición, apnea-sueño, opacidad corneal, hernia inguinal o umbilical y enfermedad de túnel del carpo (Giugliani, Harmatz and Wraith, 2007). De manera, que a largo plazo las personas con MPS-VI pueden complicarse con infecciones, requerir cirugía o presentar falla cardiopulmonar, además de presentar limitaciones físicas importantes que afectan su desarrollo.



La terapia de reemplazo enzimático (TRE), que corresponde a una de las opciones de tratamiento de la MPS-VI, consiste en la infusión de una enzima recombinante de la ASB. El mecanismo de acción de la enzima recombinante teóricamente busca reemplazar la deficiencia de ASB, logrando limitar, detener o revertir la progresión de la enfermedad y mejorar los síntomas relacionados a la función pulmonar. Así, el único ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase 3, encontró diferencias marginales en variables como resistencia medida mediante la distancia caminada a los 12 minutos (DC12M) y en el número de escalones por minuto en la prueba de subir escaleras en 3 minutos (Harmatz et al., 2006). Sin embargo, el estudio no encontró cambios en relación con la función pulmonar ni en la mejoría de la flexibilidad o aumento de la fuerza en relación con la caja torácica. Entonces, la relevancia clínica (por ejemplo, impacto en las actividades de la vida diaria) de la distancia caminada en 6 minutos (DC6M) en estudios de MPS-VI actualmente no está clara.

En los ECAs que evalúan nuevos tratamientos en pacientes con enfermedades raras, las variables resultado finales para evaluar el beneficio clínico deberían medir directamente el efecto de un tratamiento (i.e. eficacia y seguridad) y deberían ser clínicamente interpretables ("Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry - UCM458485.Pdf" n.d.). Es decir, deberían ser desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como son aquellos cuyos cambios afectarán severamente la sobrevida y bienestar del paciente, y que por tanto deberían representar el objetivo final del tratamiento de la condición (Rawlins, 2011). Existen dos factores clave para la evaluación de la eficacia de una intervención durante ECAs que son la relevancia clínica de los "endpoints" o medidas del resultado (i.e. los puntos de corte pre determinados para medir eficacia) y una clara comprensión de los que implica una diferencia mínima clínicamente importante (MCID,

por sus siglas en inglés) de dichos “endpoints” (Lachmann and Schoser, 2013). En el contexto de la MPS-VI, tanto los objetivos del tratamiento como los desenlaces finales durante la evaluación, deberían corresponder a las complicaciones más relevantes de la condición, incluyendo función pulmonar. Sin embargo, es frecuente que durante el desarrollo y medición de eficacia de terapias para tratar enfermedades raras se usen desenlaces subrogados que midan los beneficios y daños de una intervención a corto plazo, y de manera más factible que los otros resultados finales. Ello se debe a que la progresión de una enfermedad rara es lenta y la prevalencia es baja, por lo que, podría tomar años o décadas medir las diferencias en desenlaces clínicamente relevantes o resultados finales, como la sobrevida o el tiempo hasta algún evento. No obstante, la aceptabilidad del uso de desenlaces subrogados de desenlaces clínicos finales requiere que éstos estén validados, es decir, que demuestren que pueden predecir el efecto de una intervención en el resultado clínico final (Rawlins 2011). En consecuencia, los estudios deberían usar desenlaces subrogados sólo si éstos sustituyen de manera válida a un resultado final clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente.

En ese sentido, se requiere una evaluación rigurosa de la validez del desenlace subrogado. Para ello, se debe tener en cuenta una comprensión clara de la fisiopatología de la condición y una representación significativa de los cambios del desenlace subrogado en el proceso específico de la enfermedad (Bai et al., 2013). Contrariamente, la falta de rigurosidad en la evaluación de desenlaces subrogados, podría conducir a la comercialización de terapias con menor efecto o seguridad para pacientes con enfermedades raras. En el contexto de la MPS-VI, el objetivo del tratamiento y los resultados finales durante la evaluación de la TRE en ECAs debería corresponder a las complicaciones más importantes para el paciente, incluyendo la función cardiopulmonar, la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes. Así, dado que durante el ECA pivotal se han encontrado cambios marginales en el desenlace subrogado DC12M, pero que no se condicen con cambios en la función pulmonar, es necesario demostrar que este desenlace realmente predice de manera válida el efecto de una intervención en resultados clínicos finales a largo plazo. Por ello, este dictamen busca realizar una búsqueda de la literatura que nos permita exponer la evidencia con respecto a la validez de la DC12M o la DC6M como desenlace subrogado de los desenlaces clínicamente relevantes en personas con mucopolisacaridosis tipo VI.



III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la capacidad predictiva de la DC6M de función pulmonar, calidad de vida y SG, es decir de resultados clínicamente relevantes en pacientes con MPS-VI. La pregunta de investigación fue la siguiente:

Pregunta de investigación: ¿Es la DC6M una variable subrogada válida de función pulmonar, calidad de vida y sobrevida global en calidad de resultados clínicamente relevantes en pacientes con la MPS-VI?

B. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática rápida de la literatura en la base de datos PubMed-MEDLINE bajos las pautas expuestas en la estrategia de búsqueda presentada en el Anexo N° 01.

C. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO (Población, Intervención, Comparación, Desenlaces), se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y el desenlace subrogado. La estrategia de búsqueda se limitó a estos componentes de la pregunta de investigación con el objetivo de realizar una búsqueda más sensible.

Términos de búsqueda:

Población de interés: Maroteaux-Lamy syndrome; Mucopolysaccharidosis type VI; "Mucopolysaccharidosis VI"[Mesh]; Mucopolysaccharidosis Type 6); "Mucopolysaccharidosis 6"; "Mucopolysaccharidosis IV".

Desenlace subrogado: 6MWT; 6MWD; Six-Minute Walking Test; 6-minute walk test; mean increase in distance walked, 6-min walk test; 12MWT; 12MWD; Twelve-Minute Walking Test; 12-minute walk test; mean increase in distance walked; 12-min walk test.



D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para ser elegible, un estudio tenía que: *i)* evaluar la correlación entre la DC6M y, función pulmonar, resistencia; calidad de vida y/o sobrevida con datos provenientes de estudios primarios en pacientes con MPS-VI y *ii)* reportar estimaciones de medidas de asociación obtenidos de estudios primarios.

Se consideró la evidencia proveniente de ECAs y de estudios observacionales o epidemiológicos. La inclusión de estudios no aleatorizados se debe principalmente a que la MPS-VI es una enfermedad rara (i.e. muy baja prevalencia) y por ello la información proveniente de ECAs podría ser escasa en comparación con otras condiciones. Sin embargo, se tiene muy en cuenta que sólo los ECAs pueden medir el efecto del tratamiento sobre un desenlace clínico de interés (al comparar el brazo de estudio con el brazo control) y que para que un subrogado sea validado exitosamente, la mejor evidencia disponible proviene de información obtenida a nivel de ECAs (i.e. meta-análisis de ECAs). La evidencia que proviene de estudios observacionales se considera de menor nivel de evidencia comparado con resultados de meta-análisis de ECAs.



La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes por dos evaluadores, que permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se revisaron los estudios a texto completo y se seleccionaron los que cumplían con los criterios de elegibilidad (Ver Flujograma de selección).

E. METODOLOGÍA PARA VALIDAR DESENLACE SUBROGADO

La metodología utilizada para validación de desenlaces subrogados se basa en la descrita por Ciani y colaboradores et al..(Ciani et al.. 2017). Se escogió esta metodología por considerarse como la herramienta más apropiada para la evaluación de la validez de desenlaces subrogados en el contexto de enfermedades raras. Esta metodología es pragmática, pues es simple y ha sido diseñada para que sea de utilidad para elaboradores de políticas públicas y para la toma de decisiones en salud. De acuerdo con dicha metodología se deben evaluar tres aspectos:

1. JERARQUÍA DE LA EVIDENCIA

Tras realizar una revisión sistemática de la evidencia disponible para evaluar la validez del desenlace subrogado con respecto al desenlace, ésta debe clasificarse de acuerdo con una jerarquía previamente determinada de manera explícita.

- Nivel 1: El efecto del tratamiento en el subrogado corresponde al efecto del tratamiento en el resultado final y la evidencia proviene de ECAs o de RS-MA de ECAs donde se demuestra que el desenlace subrogado y esta asociado a los cambios en el resultado final.
- Nivel 2: Se observa una asociación consistente entre los desenlaces subrogados y el resultado final en análisis realizados en una cohorte (i.e. pre-post) o entre dos o más cohortes, es decir, que la evidencia proviene de estudios epidemiológicos y observacionales. No obstante, cabe resaltar que, las asociaciones obtenidas con este nivel de evidencia no validan directamente a un desenlace subrogado, aunque sí permiten identificar bien a las variables de pronóstico, ello se condice con lo dicho por Flemming y DeMets “una correlación no hace un subrogado” (Fleming and DeMets, 1996).
- Nivel 3: Existe plausibilidad biológica en la relación entre el desenlace subrogado y el resultado final, la evidencia de esta relación proviene de estudios fisiopatológicos y de una comprensión del proceso de la enfermedad.

2. EVALUACIÓN DE LA FUERZA DE LA ASOCIACIÓN

Este componente responde a la pregunta ¿el desenlace subrogado está asociado y es predictivo del resultado final?

Para la evaluación de la fuerza de asociación entre el desenlace subrogado y el resultado final existen varias estrategias, donde las más reconocidas son las estrategias basadas en una regresión y en meta-análisis de ensayos clínicos. La estrategia más acertada consiste en realizar un meta-análisis usando información a nivel de paciente (i.e. *patient-level data*) proveniente de los ECAs, donde dos niveles de asociación: la asociación entre el desenlace subrogado y el resultado final y la asociación entre el efecto del tratamiento en el subrogado y el resultado final. Ciani y colaboradores et al. no establecen los puntos de corte para clasificar los niveles de asociación, no obstante comentan que si la fuerza de asociación se estima a través del coeficiente de correlación o el coeficiente de determinación (i.e. el cuadrado del coeficiente de correlación), los umbrales determinados para identificarlos como buenos subrogados deberían ser igual o mayores a 0.8 para los coeficientes de correlación de Spearman y Pearson (r ó ρ) ó 0.65 para los coeficientes de determinación (R^2) (Ciani et al. 2014). Adicionalmente, mencionan que los puntos de corte de los niveles de asociación están descritos por otros autores, incluyendo al Esquema de Evaluación y de Biomarcadores- Subrogados (BSES, por sus siglas en inglés), que usaremos para el presente dictamen (Lassere et al. 2012).



De acuerdo con BSES, la evaluación estadística de la asociación biomarcador y resultado final puede clasificarse en cuatro categorías que incluyen:

Tabla 1. Evaluación estadística de la asociación biomarcador y resultado final.

0	Pobre	No existe plausibilidad biológica o estudios de baja calidad para el resultado final
1	Regular	RCT R^2 a nivel ECAs ≥ 0.2 ; y proporción del rango total de subrogado que es igual o mayor al “efecto umbral del subrogado” (STE, por sus siglas en inglés) ≥ 0.1 ; y R^2 individual ≥ 0.2 ó cuando la información proviene de una cohorte R^2 individual ≥ 0.4
2	Bueno	RCT R^2 a nivel ECAs ≥ 0.4 y STE ≥ 0.2 y R^2 individual ≥ 0.4
3	Excelente	RCT R^2 a nivel ECAs ≥ 0.6 y STE ≥ 0.3 y R^2 individual ≥ 0.6

Fuente: Lassere et al. 2012.

STE: Surrogate threshold effect; RCT: Randomised controlled trial



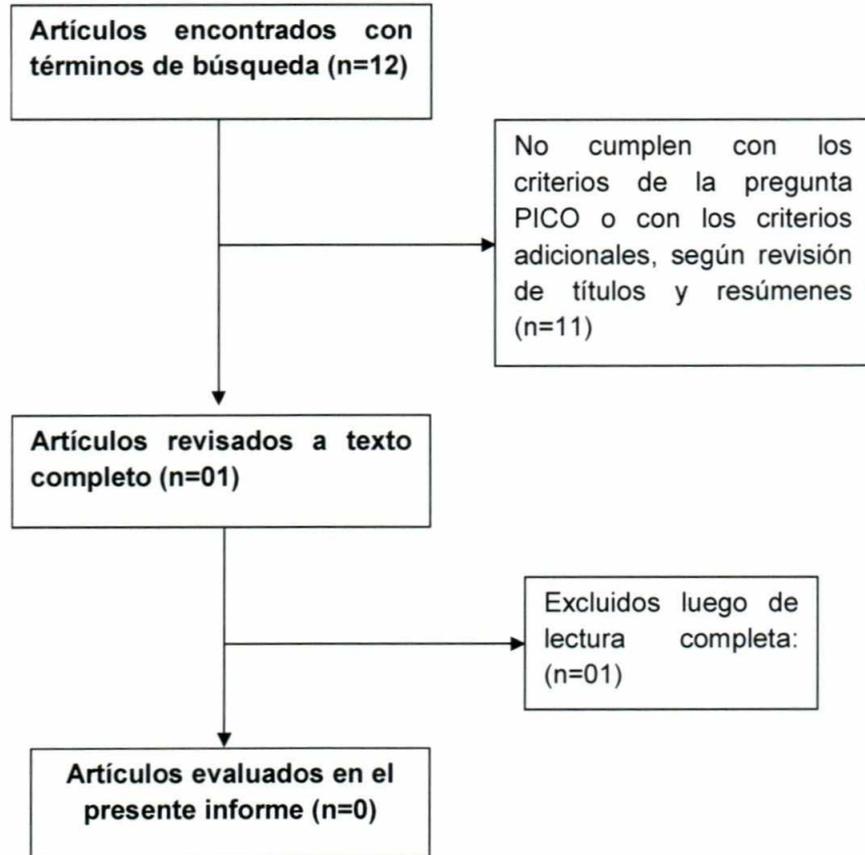
3. Cuantificación de la relación entre el desenlace subrogado y el resultado final

Este componente responde a la pregunta: dado el efecto observado en el desenlace subrogado, ¿cuál es el efecto esperado en el resultado final?

Ello se encuentra en relación con la predicción y cuantificación de la asociación entre el subrogado y el resultado final, y entre el efecto observado en el subrogado y el efecto esperado en el resultado final. Para ello existe una metodología para estimar el “efecto umbral del subrogado” (STE) que consiste en estimar la magnitud del efecto del tratamiento en subrogado que podría predecir un efecto estadísticamente significativo del tratamiento en el resultado final. Estimar el efecto esperado del resultado final es útil para poder decidir si el desenlace subrogado es de interés práctico.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN (Pubmed)



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica sistemática que sustente la validez de la DC6M como desenlace subrogado de desenlaces clínicamente relevantes para pacientes con EPIT. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Swiedler SJ et al. 2005 - "Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome)" (Swiedler et al., 2005). No cumple con criterios de elegibilidad.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

La búsqueda en PubMed permitió identificar 12 posibles estudios para su inclusión, tal como se detalló en el flujograma de los estudios identificados en la búsqueda. Ningún estudio evidenció la validez y el valor predictivo de DC6M respecto a la SG y calidad de vida en pacientes con MPS-VI.

Asociación entre la DC6M o la DC12M con la función pulmonar

No se encontraron estudios que evalúe esta correlación en la población de la pregunta PICO de interés.

Asociación entre la DC6M o la DC12M con SG

No se encontraron estudios que evalúe esta correlación en la población de la pregunta PICO de interés.

Asociación entre la DC6M con la calidad de vida

No se encontraron estudios que evalúe esta correlación en la población de la pregunta PICO de interés.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia que evalúa la validez y los aspectos predictivos de la DC6M como desenlace subrogado de resultados finales clínicamente relevantes en personas con MPS-VI. En el contexto de la MPS-VI, se consideran resultados clínicos finales a la sobrevivencia o la calidad de vida. Adicionalmente, se consideraron otros desenlaces a largo plazo clínicamente importantes para el paciente y que están en relación con lo que se busca medir con la DC6M, tales como la función muscular, la capacidad funcional, la función pulmonar y la capacidad de deambulación.

En el presente dictamen se usó la metodología propuesta por Ciani y colaboradores et al. para evaluar la validez de la DC6M/DC12M como marcador subrogado (Ciani et al., 2017), de acuerdo con la cual se deben abordar tres aspectos (i.e. nivel de evidencia, fuerza de la asociación y cuantificación de la relación entre el desenlace subrogado y el resultado final) para poder considerar un desenlace subrogado como válido. Así, a la fecha no se identificaron estudios de validación de la DC6M como desenlace subrogado de los resultados finales en el tratamiento de MPS-VI.

Teóricamente, la DC6M/DC12M se plantea como un desenlace subrogado porque sería razonable que pronostique un resultado clínico relevante como la función pulmonar o la capacidad funcional. La DC6M fue una medida desarrollada originalmente como una evaluación integrada de la capacidad cardíaca, pulmonar, circulatoria y muscular en pacientes con enfermedad pulmonar moderada o grave y proporciona una medida del nivel de ejercicio funcional requerido para realizar actividades físicas diarias (Lachmann and Schoser, 2013). Los estudios reportan cambios absolutos o relativos en la distancia caminada a los 6 minutos como variables resultado. Además, la DC6M permite a los pacientes descansar cuando sea necesario y, por lo tanto, proporciona una medida de la capacidad de ejercicio submáxima, diseñada para reflejar el esfuerzo físico utilizado en actividades de la vida diaria. Existe cierta información sobre la relevancia clínica de estas medidas de resultado para otras enfermedades crónicas, incluidas enfermedades respiratorias como Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (Lachmann and Schoser, 2013). Sin embargo, durante el ECA pivotal los efectos marginales observados en la DC12M no se condicen con cambios en la función pulmonar, por lo que, existe incertidumbre sobre el uso de la DC6M como desenlace en la evaluación del tratamiento para la MPS-VI.

Así, existen varios factores que podrían limitar la validez de la DC6M/DC12M como desenlace subrogado. Así, como se mencionó anteriormente, el uso de desenlaces subrogados implica que se conozca la historia natural de la enfermedad, lo cual no es el caso en la MPS-VI (Swiedler et al., 2005). Además, la MPS-VI es un trastorno heterogéneo en términos de presentación clínica, de manera que la disminución de la habilidad para caminar varía entre los individuos, ello dificulta el uso de la DC6M/DC12M como desenlaces subrogados que logren predecir resultados finales



generalizables a toda la población afectada. Por otro lado, aunque es una medida funcional valiosa y ampliamente utilizada, la DC6M se asocia con una considerable variabilidad inter e intrainvestigador y no dilucida los mecanismos detrás de la función física comprometida que mide. Finalmente, la distancia recorrida puede verse afectada por factores tales como la motivación del paciente, la edad, el sexo, la altura y el peso, así como los problemas esqueléticos, que pueden afectar la marcha y, por lo tanto, influir en la distancia caminada.

En conclusión, a la fecha no se ha demostrado que la DC6M sea un marcador subrogado válido para resultados finales en la MPS-VI como la supervivencia o la calidad de vida, ni la función pulmonar o capacidad funcional. Es decir, que no se ha demostrado que la DC6M pueda predecir los desenlaces clínicamente relevantes para el paciente. Por lo que, los ensayos clínicos futuros que evalúen el tratamiento para la MPS-VI deben incluir desenlaces en los que se mida directamente la respuesta clínica a un tratamiento como, por ejemplo, la supervivencia global y la calidad de vida, además de la función pulmonar, etc. Por otro lado, si se requiere el uso de desenlaces subrogados, éstos deben validarse a través de estudios que logren medir su trayectoria en el tiempo y como este afecta la supervivencia y bienestar de los pacientes.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen expone la evidencia relación a la a la validación DC6M como variable subrogada de desenlaces clínicamente relevantes en el tratamiento de la MPS-VI. No se halló evidencia sólida que evaluara la validez el uso la DC6M o a la DC12M como un desenlace subrogado de desenlaces clínicamente significativos de la MPS-VI. Subsecuentemente, no habría evidencia para calificar a la DC6M o a la DC12M como un desenlace subrogado válido de desenlaces clínicamente relevantes de la MPS-VI.



VII. RECOMENDACIONES

La comunidad asistencial de EsSalud puede proponer la revisión de este dictamen de encontrarse nueva evidencia que pueda surgir en relación a la validez de los desenlaces subrogados con respecto a la sobrevida global o calidad de vida en estudios que evalúen a pacientes con MPS-VI.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bai, Jane P. F. Jeffrey S. Barrett, Gibert J. Burckart, Bernd Meibohm, Hari Cheryl Sachs, and Lynne Yao. 2013. "Strategic Biomarkers for Drug Development in Treating Rare Diseases and Diseases in Neonates and Infants." *The AAPS Journal* 15 (2):447–54. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9452-z>.

Ciani, Oriana, Marc Buyse, Michael Drummond, Guido Rasi, Everardo D. Saad, and Rod S. Taylor. 2017. "Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward." *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 20 (3):487–95. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.10.011>.

Ciani, Oriana, Sarah Davis, Paul Tappenden, Ruth Garside, Ken Stein, Anna Cantrell, Everardo D. Saad, Marc Buyse, and Rod S. Taylor. 2014. "Validation of Surrogate Endpoints in Advanced Solid Tumors: Systematic Review of Statistical Methods, Results, and Implications for Policy Makers." *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 30 (3):312–24. <https://doi.org/10.1017/S0266462314000300>.

Fleming, T. R. and D. L. DeMets. 1996. "Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled?" *Annals of Internal Medicine* 125 (7):605–13.

Giugliani, Roberto, Paul Harmatz, and James E. Wraith. 2007. "Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI." *Pediatrics* 120 (2):405–18. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2184>.

Harmatz, Paul, Roberto Giugliani, Ida Schwartz, Nathalie Guffon, Elisa Leão Teles, M. Clara Sá Miranda, J. Edmond Wraith, et al.. 2006. "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." *The Journal of Pediatrics* 148 (4):533–39. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.014>.

Lachmann, Robin, and Benedikt Schoser. 2013. "The Clinical Relevance of Outcomes Used in Late-Onset Pompe Disease: Can We Do Better?" *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (October):160. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-160>.

Maroteaux, P. B. Leveque, J. Marie, and M. Lamy. 1963. "[A NEW DYSOSTOSIS WITH URINARY ELIMINATION OF CHONDROITIN SULFATE B]." *La Presse Medicale* 71 (September):1849–52.

Prentice, R. L. 1989. "Surrogate Endpoints in Clinical Trials: Definition and Operational Criteria." *Statistics in Medicine* 8 (4):431–40.

"Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry - UCM458485.Pdf." n.d. Accessed November 14, 2017. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf>.

Rawlins, Michael D. 2011. *Therapeutics, Evidence and Decision-Making*. CRC Press.



Swiedler, Stuart J. Michael Beck, Manal Bajbouj, Roberto Giugliani, Ida Schwartz, Paul Harmatz, James E. Wraith, et al.. 2005. "Threshold Effect of Urinary Glycosaminoglycans and the Walk Test as Indicators of Disease Progression in a Survey of Subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome)." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 134A (2):144–50. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30579>.



IX. ANEXO N° 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Search	PubMed Fecha: 12/12/2017	Items found
#1	(((((Maroteaux-Lamy syndrome) OR ((Mucopolysaccharidosis type VI) OR "Mucopolysaccharidosis VI"[Mesh])) OR Mucopolysaccharidosis Type 6) OR "Mucopolysaccharidosis 6") OR "Mucopolysaccharidosis IV")	1752
#2	(((((6MWT) OR 6MWD) OR Six-Minute Walking Test) OR 6-minute walk test) OR mean increase in distance walked) OR 6-min walk test	11394
#3	correlat*[tiab]	1598555
#4	validat*[tiab]	393905
#5	surrogat*[tiab]	44485
#6	Endpoint*[tiab] OR end point*[tiab] OR end-point*[tiab]	132518
#7	predict*[tiab]	1282388
#8	relation*[tiab]	1561708
#9	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4150763
#10	#1 AND #2 AND #9	12

