



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. ° 001–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELOSULFASA ALFA EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
MUCOPOLISACARIDOSIS IV A**



**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**

*Enero, 2018*



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

## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, 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 Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-
5. Milagros Mariasela Dueñas Roque – Médico Genetista – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico a ser evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis IV A. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

## LISTA DE ABREVIATURAS

|          |  |
|----------|--|
| AHRQ     | Agency for Healthcare Research and Quality                         |
| CADTH    | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health               |
| CDEC     | Comité de Expertos en Medicamentos del CADTH                       |
| DIGEMID  | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú         |
| EA       | Eventos adversos   |
| ECA      | Ensayo clínico aleatorizado  |
| ETS      | Evaluación de Tecnología Sanitaria                                 |
| EMA      | European Medicines Agency  |
| FDA      | (US) Food and Drug Administration                                  |
| GALNS    | Enzima N-acetylgalactosamine-6-sulfatase                           |
| GAGs     | Glicosaminoglicanos  |
| GPC      | Guías de Práctica Clínica  |
| ICER     | Incremental cost-effectiveness ratio                               |
| ITT      | Intention to treat analysis  |
| MPS IV A | Mucopolisacaridosis tipo IV A                                      |
| MTS      | Mejor terapia de soporte   |
| NHS      | National Health Service  |
| NICE     | National Institute for Health and Care Excellence                  |
| QALY D   | Quality adjusted life year   |
| RS       | Revisión Sistemática   |
| SG       | Sobrevida Global   |
| 6MWT     | 6 minute walking test (prueba de la caminata de 6 minutos)         |
| 3MSCT    | 3 minute stair climb test (prueba de subir escaleras en 3 minutos) |



## CONTENIDO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>                         | <b>5</b>  |
| <b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>                             | <b>8</b>  |
| A. ANTECEDENTES.....                                     | 8         |
| B. ASPECTOS GENERALES.....                               | 9         |
| C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: ELOSULFASA ALFA..... | 10        |
| <b>III. METODOLOGÍA.....</b>                             | <b>11</b> |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....                          | 11        |
| B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....                       | 11        |
| C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....                            | 11        |
| <b>IV. RESULTADOS.....</b>                               | <b>13</b> |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....                         | 14        |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....         | 15        |
| i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....            | 15        |
| ii. ENSAYOS CLÍNICOS .....                               | 23        |
| <b>V. DISCUSIÓN.....</b>                                 | <b>28</b> |
| <b>VI. CONCLUSIONES.....</b>                             | <b>32</b> |
| <b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>                         | <b>33</b> |
| <b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>             | <b>34</b> |
| <b>IX. ANEXOS .....</b>                                  | <b>36</b> |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La mucopolisacaridosis (MPS) tipo IVA es una enfermedad del depósito lisosomal hereditaria causada por la ausencia de la enzima N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), resultando en una deficiente degradación de los glicosaminoglicanos (GAGs), los cuales se acumulan en las células de varios tejidos y órganos, causando daño tisular progresivo. Esta enfermedad es progresiva y afecta a varios órganos. Los pacientes sufren de enfermedad respiratoria, anormalidades de las articulaciones y esqueléticas, pérdida de la audición, opacificación de la córnea y enfermedad de las válvulas cardíacas. También sufren dolor, fatiga, pérdida progresiva de la resistencia y aumento de la dependencia de sillas de ruedas. La causa de muerte principalmente es la insuficiencia respiratoria.
- Elosulfasa alfa fue comparado con placebo en pacientes con MPS IV A en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III (MOR-004) en términos de la distancia caminada en 6 minutos (6MWT) a las 24 semanas. El análisis primario del estudio MOR-004 encontró una diferencia en la 6MWT entre elosulfasa alfa (2 mg/kg/semana) y placebo de 22.5 metros promedio en la semana 24 a favor de elosulfasa alfa (IC 95 % 4.0–40.9 metros,  $p=0.017$ ). Sin embargo, no se halló ninguna diferencia en los desenlaces clínicos relevantes como la función pulmonar, la función cardíaca, la visión, audición, anormalidades óseas y calidad de vida. Estos desenlaces reflejan el progreso de la enfermedad y son determinantes de la morbimortalidad de la enfermedad.
- El estudio de extensión MOR-005 fue un estudio a mayor plazo (120 semanas) en el que los pacientes recibieron de forma abierta elosulfasa alfa. Este estudio fue incluido en la evaluación debido a su mayor duración, considerando que evaluaría desenlaces clínicos importantes que no pudieron ser captados en el estudio MOR-004 de menor duración. Sin embargo, los autores del estudio de extensión no describieron resultados en ninguno de estos desenlaces, limitándose sólo a presentar los resultados en el 6MWT y en la función respiratoria. Hasta las 120 semanas los resultados sugirieron que las diferencias en el 6MWT con el tratamiento eran sostenidas. En la población de intención a tratar (ITT), los pacientes tratados por 120 semanas con elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana, la mediana del cambio en el 6MWT respecto al basal fue  $30.7 \pm 10.2$  metros a las 72 semanas y  $32.0 \pm 11.3$  metros a las 120 semanas. Por otro lado, no se observaron cambios significativos respecto a los valores basales, en la capacidad vital forzada. Así, en el único estudio disponible de mayor duración se observó una consistencia en la mejora del 6MWT, el cual es considerado un desenlace subrogado pero que su capacidad predictiva respecto a variables clave como la prolongación de la vida y mejora de su calidad aún permanece



incierto. Con todo ello, con la información disponible a la fecha no se puede estimar el impacto de elosulfasa alfa en términos de morbilidad y calidad de vida comparada con cuidado estándar o placebo.



- Las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) consultadas de NICE y CADTH han hecho una recomendación a favor del uso de elosulfasa alfa, pero están condicionadas a importantes descuentos y acuerdos confidenciales en el precio de adquisición del medicamento con la industria fabricante de elosulfasa alfa. Ambas ETS coincidieron en señalar que la evidencia se resumía a un efecto estadísticamente significativo en la prueba de la caminata de 6 minutos a favor de elosulfasa alfa respecto al placebo, pero consideraron que se trata de un desenlace subrogado y que carece de información que lo correlacione de manera objetiva con desenlaces clínicos relevantes incluyendo la reducción del dolor, fatiga, progresión de la enfermedad, o la necesidad de intervenciones quirúrgicas; así como tampoco en desenlaces determinantes de la supervivencia del paciente, como la función pulmonar y cardíaca, ni tampoco en la calidad de vida del paciente. Por otro lado, los evaluadores de dichas ETS tuvieron acceso a información brindada por el fabricante que no está incluida en las publicaciones y que no fueron reveladas en sus ETS aduciendo que eran confidenciales o el fabricante había solicitado que se ocultaran. Así, las recomendaciones a favor del uso de elosulfasa alfa que las ETS emitieron se basaron en importantes descuentos al precio del medicamento acordados de manera confidencial, con ocultamiento de la información a la que tuvieron acceso, haciendo difícil la evaluación de toda la evidencia disponible.
- Respecto al perfil de seguridad de elosulfasa alfa comparado con placebo, se observó un incremento importante en el número de pacientes afectados con eventos adversos (EA) serios. Así, en el primer ensayo MOR-004, el 3.4 % de los pacientes del grupo placebo sufrieron un EA serios, comparado con el 15 % en los pacientes del grupo de elosulfasa alfa 2 mg/Kg/semana. Asimismo, se observó que elosulfasa alfa se asoció con discontinuación o interrupción de la infusión y con requerimiento de tratamiento médico (13 pacientes para elosulfasa alfa, 22.4 %, y ningún paciente de placebo). El estudio de mayor duración MOR-005, se observó que el número de pacientes con EA serios se incrementó aún más, hasta alrededor del 40 % y 16 pacientes (9.2 %) discontinuaron el tratamiento con elosulfasa alfa.
- En el balance riesgo beneficio del uso de elosulfasa alfa en la MPS IV A, los eventos adversos relacionados al tratamiento parecen superar a los de beneficios, siendo que estos últimos permanecen inciertos. Esto es porque, elosulfasa alfa, a pesar de mostrar aumentar el 6MWT respecto a placebo, debido a la naturaleza subrogada de esta variable, aún se desconoce en mayor

medida su efecto en desenlaces clínicos relevantes y determinantes de la progresión y mortalidad de la enfermedad. Asimismo, en el estudio de menor duración como en su extensión, se observó que los pacientes que usaron elosulfasa alfa sufrieron considerablemente más efectos adversos serios. Considerando que los efectos adversos serios se refieren a eventos que ponen en riesgo la vida del paciente o requieren hospitalización o producen incapacidad o daño permanente, una diferencia en estos eventos adversos de 3 % versus 40 % en el grupo placebo y elosulfasa alfa respectivamente, advierte un importante riesgo de daño asociado al uso de elosulfasa alfa.



- Elosulfasa alfa es un medicamento de muy alto costo que no cuenta con evidencia que ofrezca beneficio en desenlaces clínicos relevantes incluyendo la reducción del dolor, fatiga, progresión de la enfermedad, o la necesidad de intervenciones quirúrgicas; así como tampoco en desenlaces determinantes de la supervivencia del paciente, como la función pulmonar y cardíaca, ni tampoco en la calidad del paciente. Por otro lado, en los estudios realizados se observó un mayor número de pacientes afectados por efectos adversos serios en el grupo que usó elosulfasa alfa. En este contexto de alta incertidumbre en el balance riesgo/beneficio, agencias internacionales de ETS como NICE y CADTH manifiestan que no se justifica el alto costo de elosulfasa alfa. Así, elosulfasa alfa se presenta como una tecnología sanitaria con un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para sistemas públicos de servicios de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de elosulfasa alfa en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis IV A.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la eficacia y seguridad de elosulfasa alfa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis IV A. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Ruth Yabar Yabar, médico especialista en Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico elosulfasa alfa no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

#### Red Prestacional Rebagliati:

|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | Paciente pediátrico-adulto con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis IV A                 |
| <b>I</b> | Elosulfasa endovenosa   |
| <b>C</b> | No hay comparador disponible en EsSalud   |
| <b>O</b> | Aumentar la resistencia física o preservarla evitando la invalidez y necesidad de silla de ruedas |

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

|          |  |
|----------|--|
| <b>P</b> | Pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo IV A (síndrome de Morquio) |
| <b>I</b> | Elosulfasa alfa  |
| <b>C</b> | Placebo o tratamiento de soporte   |
| <b>O</b> | Calidad de vida  |

|  |
|--|
| Displasia esquelética<br>Capacidad vital forzada<br>Valvulopatía cardiaca<br>Test de la caminata a 6 minutos<br>Hipoacusia<br>Opacidad corneal |
|--|



## B. ASPECTOS GENERALES



La mucopolisacaridosis (MPS) tipo IVA, también conocida como síndrome de Morquio, es una enfermedad de depósito lisosomal hereditaria causada por la ausencia de la enzima N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), resultando en una deficiente degradación de glicosaminoglicanos (GAGs), como el queratán sulfato y condroitin 6 sulfato. Los GAGs se acumulan en las células de varios tejidos y órganos, causando daño tisular progresivo (Baker 1993).



Las manifestaciones clínicas de esta condición abarcan a un amplio espectro de síntomas que afectan a varios órganos y que van empeorando con el tiempo. El paciente con MPS IV A sufre de enfermedad respiratoria, anomalías esqueléticas y de las articulaciones, pérdida de la audición, opacificación de la córnea y enfermedad de las válvulas cardíacas. La enfermedad también puede causar dolor, fatiga, pérdida progresiva de la resistencia y aumento de la dependencia de sillas de ruedas (Northover 1996, y Holzgreve 1981). Los pacientes afectados tienen una disminución de la supervivencia, siendo la causa de muerte principalmente la insuficiencia respiratoria (63 %) y los problemas cardíacos (15 %) (NICE ETS, Wappner 2006). La insuficiencia respiratoria se desarrolla debido a múltiples alteraciones propias de esta enfermedad, que incluyen las alteraciones de articulaciones y esqueléticas, la obstrucción de las vías aéreas superiores e inferiores y la reducción de la fuerza muscular a consecuencia de los depósitos de GAGs.

Los signos y síntomas típicamente aparecen en la infancia temprana, y antes de los tres años más del 70% de los afectados ya presentan las manifestaciones clínicas. Cuando la aparición de los síntomas es temprana, la forma de la enfermedad es severa, con alta morbilidad y progresión. También existe una forma más atenuada de la enfermedad con un inicio de síntomas más tardío, aunque es menos frecuente. Pero, en general, esta enfermedad tiene una presentación muy heterogénea con distintos niveles de afectación y severidad (Mikles 1997, Nelson 1988).

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. El manejo habitual incluye un enfoque multidisciplinario con el objetivo de tratar los síntomas y las complicaciones. Estos tratamientos incluyen la cirugía de las afecciones esqueléticas, apoyo a la función respiratoria, medicamentos para manejar los problemas cardíacos, cuidado dental, alivio

del dolor y visual, y ayudas para la audición con tubos de ventilación para manejar la sordera y las efusiones del oído medio.

Con la disponibilidad del tratamiento de reemplazo enzimático en varios tipos de enfermedades hereditarias de depósito, se ha propuesto que existe un potencial de que estos nuevos agentes puedan tener un impacto importante en la progresión, el deterioro de la calidad de vida y la mortalidad de los afectados. Así, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de elosulfasa alfa en la MPS IV A.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: ELOSULFASA ALFA

Elosulfasa alfa (Vimizim, BioMarin) es una forma recombinante de la enzima N-acetylgalactosamine-6-sulfatase. El objetivo de su administración es el reemplazo de la enzima faltante en casos de MPS tipo IV A.

La agencia de Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) aprobó en febrero del 2014 su uso como tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con MPS IV A. La dosis recomendada es 2 mg/Kg cada semana vía infusión endovenosa en 4 horas (FDA).

La Agencia Regulatoria de Medicamentos de Europa (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) aprobó en abril del 2014 el uso de elosulfasa alfa en el tratamiento de la MPS IV A. Este medicamento está bajo monitoreo adicional, esto significa que elosulfasa alfa se está monitoreando más intensamente que otros medicamentos debido a su aprobación en ausencia de evidencia estándar solicitada para una aprobación regular. Este medicamento tiene la denominación de "huérfano", el cual significa que es utilizado para tratar condiciones debilitantes crónicas o que ponen en riesgo la vida, y que afectan a menos de cinco por cada 10,000 personas en la unión europea, o son medicamentos que, debido a motivos económicos, tienen baja probabilidad de desarrollarse sin incentivos (EMA).

Según el resumen de su ficha técnica, tiene los siguientes efectos adversos: anafilaxia, hipersensibilidad, cefaleas, mareos, problemas al respirar, diarreas, vómitos, dolor de garganta, dolor abdominal, dolor muscular, escalofríos y fiebre.

En el Perú se encuentra disponible elosulfasa alfa del fabricante Vetter Pharma-Fertigung GMBH & CO. Kg en viales de 5ml (5 mg) cuenta con registro sanitario hasta el 04 de diciembre del 2020. No se encuentra registrado en el catálogo de precios de la página del observatorio de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú (DIGEMID).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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

#### B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

- **Mucopolisacaridosis tipo IV A:** Morquio Disease  
Mucopolysaccharidosis Type IV  
Morquio's Syndrome  
Mucopolysaccharidosis  
Mucopolysaccharidosis Type IV A  
MPS IV A  
Galactosamine-6-Sulfatase Deficiency

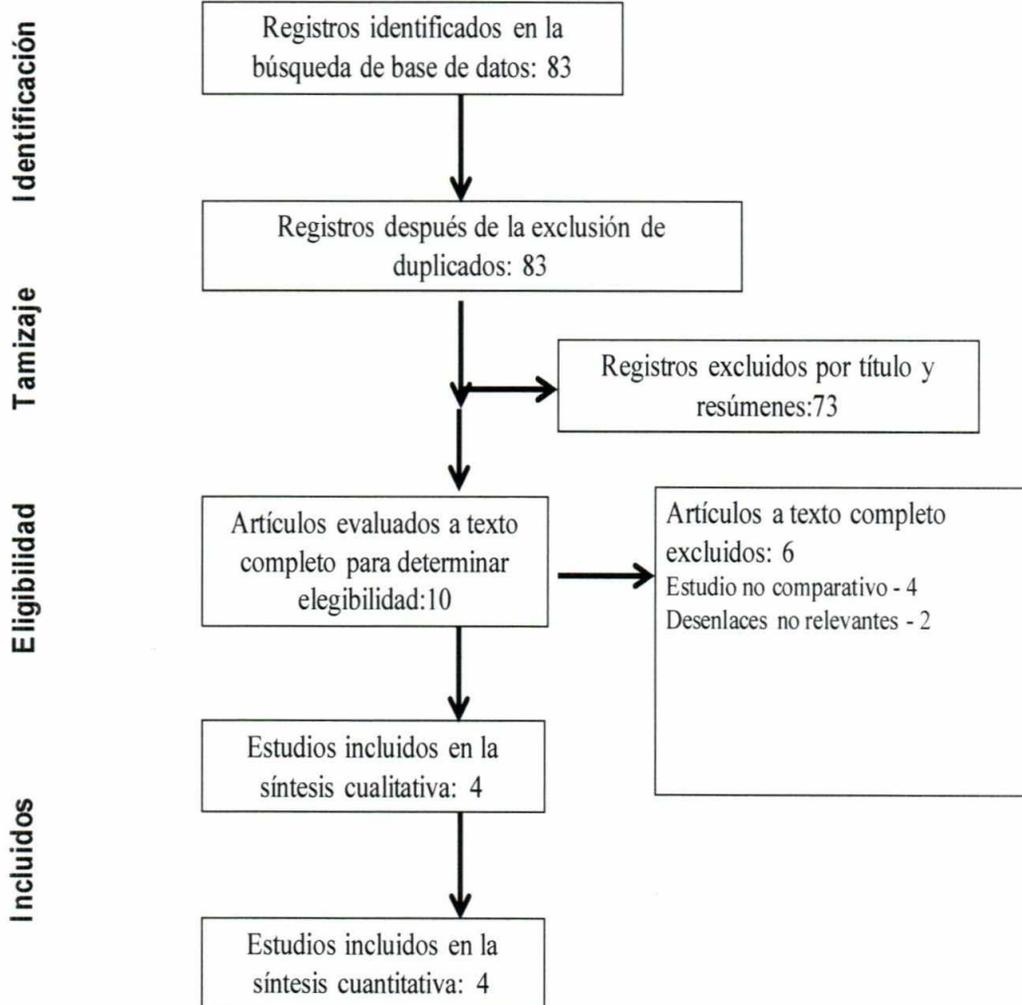
Deficiencias, GALNS

- **Elosulfasa alfa:** Elosulfase alfa  
N-acetylgalactosamine-6-sulfatase, human  
Vimizim  
BMN-100



#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de elosulfasa alfa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis IV A. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

### Guías de práctica clínica (GPC):

No se identificó ninguna guía de práctica clínica sobre el manejo de la mucopolisacaridosis tipo IV A.

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE 2015- "Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVA"- Highly specialised technologies guidance.
- CADTH 2016 – "ELOSULFASE ALFA RESUBMISSION (Vimizim — BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.) Indication: Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome)".

### Revisiones sistemáticas (RS):

No se identificó ninguna revisión sistemática sobre los efectos del uso de elosulfasa alfa en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo IV A.

### Estudios primarios:

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Hendriksz et al 2014 - "Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A síndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study", MOR-004.
- Hendriksz et al 2016 – "Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A síndrome" (MOR-005).

#### Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Los siguientes estudios no han sido incluidos debido a que se tratan de estudios de menor calidad metodológica. Son estudios con pequeña muestra, sin grupo comparador y de fase I/II. Aunque se presentan en la sección de anexos sus principales características y resultados.

- Hendriksz C, Vellodi A, Jones S, et al., Long term outcomes of a phase 1/2, multicenter, open-label, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability,

and efficacy of BMN 110 in patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) [abstract]. *Mol Genet Metab.* 2012; 105 (2): S35. (MOR-002).

- Harmatz PR, Mengel E, Geberhiwot T, et al. Impact of elosulfase alfa in patients with Morquio A syndrome who have limited ambulation: an open-label, phase 2 study. *Am J Med Genet A.* 2016 Oct 24. (MOR-006).
- Jones SA, Bialer M, Parini R, Martin K, Wang H, Yang K et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res.* 2015 Dec;78(6):717-22. (MOR-007).
- Burton BK, Berger KI, Lewis GD, Tarnopolsky M, Treadwell M, Mitchell JJ, et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *Am J Med Genet A.* 2015 Oct;167A (10):2272-81(MOR-008).



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**National Institute for Health and Care Excellence- “Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVA”- Highly specialised technologies guidance. Published: 16 December 2015**

En esta ETS se hace una recomendación condicionada del uso de elosulfasa alfa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV A. Esto quiere decir que luego de la revisión de la evidencia, la decisión final de su aprobación se basó en la aplicación de un descuento importante en el precio del medicamento y que fue acordada de manera confidencial entre el sistema de salud de Inglaterra y el fabricante.

#### **Análisis de la eficacia clínica**

Se consideraron siete estudios presentados por el fabricante en un total de 255 pacientes con MPS IV A. De los siete estudios, solo uno era un ECA de fase III, doble ciego, controlado con placebo (MOR-004). Este estudio, por ser el de mayor calidad metodológica, será descrito más adelante en el presente documento en la sección de estudios primarios. Del resto de estudios, uno incluía la extensión del estudio MOR-004 (MOR-005), otro era un estudio abierto con dosis ascendentes (MOR-002) y su extensión (MOR-100), un ensayo de fase II (MOR-008), y dos ensayos de un solo brazo en poblaciones específicas (menores de cinco años y personas con movilidad limitada: MOR-006 y MOR-007, respectivamente). El estudio MOR-005 es un estudio de extensión de los pacientes participantes del estudio MOR-004 que aún está en progreso,

se describe más adelante. El resto de los estudios son pequeños (10-25 pacientes) no controlados y se describen sucintamente en la sección de anexos.

Los estudios MOR-004 y MOR-005 fueron considerados como evidencia principal de la eficacia clínica de elosulfasa alfa. El desenlace primario evaluado fue la distancia caminada en 6 minutos (6MWT). También se midieron la prueba de subir escaleras en 3 minutos (3MSCT), la concentración de sulfato queratán en orina (uKS), la función pulmonar y cardíaca, las medidas antropométricas, la visión, la audición y la calidad de vida.

El estudio MOR-004 incluyó a 176 pacientes aleatorizados en tres grupos: 1) elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana (n=58), 2) elosulfasa alfa 2 mg/kg/cada 15 días (n=59) o 3) placebo (n=59); todos por 24 semanas. Después de estas 24 semanas, 173 pacientes entraron a la fase de extensión (MOR-005) en el cual los pacientes recibieron de manera abierta elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana.

El análisis primario de eficacia del estudio MOR-004 mostró que elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana estaba asociado con una diferencia estadísticamente significativa en el 6MWT a las 24 semanas comparado con placebo. La diferencia promedio del 6MWT entre elosulfasa alfa y placebo, respecto a sus valores basales, fue 22.5 metros a la semana 24 a favor de elosulfasa alfa (IC 95 % 4.0 - 40.9 metros, p=0.017).

Los análisis a largo plazo de la resistencia fueron presentados en los estudios MOR-005, MOR-002 y MOR-100, aunque ninguno de ellos tuvo un grupo control con el cual comparar los resultados. El análisis interino del estudio MOR-005 a la semana 72 mostró que el tratamiento continuo con elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana estuvo asociado con un incremento sostenido respecto al valor basal, en la distancia de 6MWT (semana 72: 30.1 metros en el análisis ITT). En los estudios MOR-002 y MOR-100, elosulfasa alfa parece estar asociada con mejoras en la distancia del 6MWT, aunque los análisis se basaron en un pequeño número de pacientes que conllevaron a obtener amplios intervalos de confianza.

El fabricante presentó los análisis de otros desenlaces incluidos como objetivos secundarios y terciarios en los estudios MOR-004, MOR-005, MOR-100, MOR-007 y MOR-008. Los resultados del estudio MOR-004 no mostraron ninguna diferencia significativa entre elosulfasa alfa y placebo respecto a la otra medida de resistencia 3MSCT, ni tampoco en las variables determinantes de la enfermedad como la función pulmonar, la función cardíaca; así como tampoco en las medidas antropométricas y la calidad de vida. En los niños menores de 5 años (MOR-007), la media del valor z-score de la talla no mostró cambios significativos respecto al valor basal en la semana 52 (-2.0 basal y -2.2 en la semana 52). Aunque el estudio MOR-008 recogió información respecto al apnea del sueño, no encontró diferencias en el cambio respecto al basal en la semana 24.



El fabricante presentó información adicional al grupo evaluador de NICE respecto al uso de silla de ruedas de los pacientes incluidos en los estudios, la cual se describe a continuación tal como aparece en el documento de ETS que desarrolló NICE. En el estudio MOR-004, el número de personas que usaban silla de ruedas en la semana 24 se incrementó en cinco en el grupo de placebo, pero no se incrementó en el grupo de elosulfasa alfa, aunque menos personas en el grupo placebo usaban una silla de ruedas al inicio del estudio respecto al grupo de elosulfasa alfa. En el estudio MOR-005, hubo una reducción de la dependencia de la silla de ruedas en la semana 72 con elosulfasa alfa comparado con el basal. Sin embargo, debido a que esta información solo fue facilitada al grupo evaluador de NICE y no se encuentra disponible en los artículos publicados, no es posible realizar una evaluación crítica de estos desenlaces o incorporarlos en nuestra discusión.

Los evaluadores de NICE concluyeron que nos existía evidencia disponible de algún beneficio del uso de elosulfasa alfa respecto a placebo, en desenlaces clínicos relevantes y determinantes de la morbimortalidad en los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo IV A. La evidencia principal provenía de un ECA en el que el desenlace principal fue la prueba de la caminata en 6 minutos (6MWT), y que mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de elosulfasa alfa respecto al placebo. Pero este es un desenlace subrogado y que carece de información que lo correlacione de manera objetiva con desenlaces clínicos relevantes. Los resultados del único ECA de fase III no mostraron algún beneficio del uso de elosulfasa alfa en comparación a placebo, en la funciones respiratoria y cardíaca, la necesidad de cirugía ortopédica, la calidad de vida, la hipoacusia y la opacidad corneal. El estudio de extensión sugirió que los pacientes podrían tener una mejora continuada en el 6MWT hasta la semana 72, para luego empezar a disminuir hasta valores basales. Ninguno de los otros ensayos pequeños y de menor calidad metodológica mostraron algún beneficio en los desenlaces clínicos relevantes mencionados. Los efectos en la dependencia de silla de ruedas solo fueron brindados de manera exclusiva a los evaluadores de NICE, quienes los describieron de manera incompleta, por no describir la definición de necesidad de silla de ruedas, ni tampoco presentar los números basal y final de pacientes con necesidad de uso de silla de ruedas. Los evaluadores de NICE concluyeron que, aunque el uso de elosulfasa alfa haya mostrado ofrecer un beneficio en la distancia caminada en 6 minutos, respecto al placebo, su efecto en desenlaces clínicos determinantes de la morbimortalidad de la enfermedad permanece inciertos.

### Análisis económico

El Comité Evaluador de NICE reconoció incertidumbres en las asunciones y parámetros ingresados en el modelo económico y en el análisis de impacto presupuestario que el fabricante presentó; ya que no estaban sustentadas por la evidencia disponible. El fabricante del medicamento asumió que elosulfasa alfa podría retrasar el inicio de los síntomas por cinco años y estabilizar la enfermedad establecida (es decir, prevenir

cualquier progresión) en los respondedores “multi-domininos” (bajo esta denominación se reagruparon a los pacientes que tenían cualquier mejora, respecto al basal, en la resistencia medida con 6MWT o 3MSCT y cualquier mejora, respecto al basal, en la función respiratoria). Además de esta inexactitud, el modelo del fabricante contó doblemente el potencial beneficio de elosulfasa alfa en la mortalidad, tanto a través del retraso de la progresión de la enfermedad como en el menor riesgo relativo de muerte. Estas asunciones se consideraron optimistas y sin base a alguna evidencia directa por el Comité Evaluador de NICE, con las que se predijo un incremento implausible de los beneficios clínicos en el modelo. Otra incertidumbre se relacionó con la progresión en el estado de salud, basado en evidencia procedente del estudio MOR-005, el cual fue considerado de baja calidad metodológica debido a la naturaleza no aleatorizada del estudio y el tamaño pequeño de la muestra. Además, hay que tomar en cuenta que la progresión de la enfermedad varía ampliamente entre los pacientes, y que sería difícil modelar esto con exactitud razonable.

Respecto a la incorporación de los beneficios en la calidad de vida, el Comité Evaluador de NICE consideró que la evidencia sobre la calidad de vida era limitada y que los supuestos que se habían sintetizado, se hicieron usando diversos métodos indirectos que no habían sido completamente desarrollados o validados. Por tales motivos, el Comité Evaluador de NICE concluyó que la evidencia existente respecto a elosulfasa alfa en desenlaces clínicos relevantes como la calidad de vida, no permitía estimar de manera robusta la utilidad del beneficio asociada con elosulfasa alfa. Además, se debe mencionar que la información respecto a la dependencia de silla de ruedas, solo fue ofrecida al grupo evaluador de NICE. Por tanto, las asunciones que se hicieron para este estado de salud (usar o no usar silla de ruedas) son aún más inciertas.

### Acuerdos de descuentos

El grupo evaluador de NICE resaltó que el alto costo de elosulfasa alfa no había sido completamente justificado. Tomando en conjunto estos aspectos, al grupo evaluador de NICE le preocupaba saber cuál era el verdadero valor que ofrecía elosulfasa alfa a cambio de su alto precio de adquisición, y no podía comprobar si los beneficios del tratamiento podrían ser generalizados a los pacientes promedio.

En base a la evidencia disponible del beneficio general de elosulfasa alfa, el grupo evaluador consideró que el costo de elosulfasa alfa aun incorporándolo al esquema de acceso al paciente, que ya implica un descuento en el precio del medicamento, era demasiado alto para ser recomendado de manera rutinaria para todos los pacientes afectados. En el documento publicado de esta ETS, se describe que los análisis que incorporan el esquema de acceso al paciente son confidenciales y no se reportaron en el documento publicado.



Con respecto a las incertidumbres de los beneficios clínicos de elosulfasa alfa, el grupo evaluador de NICE no estuvo satisfecho con el alto costo de elosulfasa alfa y consideró que no estaba completamente justificado, y manifestó que se requerían de mayores garantías para asegurar que el costo de elosulfasa alfa para el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés *National Health Service*) esté completamente justificado antes de ser usado de manera rutinaria en los pacientes con MPS IV A. En este contexto, se consideró pertinente agregar un acuerdo de acceso gestionado para el paciente, el cual incluye mayores arreglos comerciales que el esquema de acceso a pacientes, entre la compañía fabricante de elosulfasa alfa y el sistema de salud de Inglaterra, Escocia y Wales.



Con la aplicación de estos mayores descuentos al precio del medicamento de elosulfasa alfa, los cuales no fueron revelados en el documento y se describieron como confidenciales, el Comité Evaluador de NICE concluyó que el valor de la inversión en elosulfasa alfa para la evidencia disponible de su beneficio estaba satisfecha. Los mayores descuentos acordados confidencialmente entre la compañía fabricante disminuyeron los costos totales de elosulfasa alfa, con lo cual el Comité Evaluador de NICE hizo la recomendación a favor del uso de elosulfasa alfa. Asimismo, esta recomendación tendría una vigencia de cinco años, tiempo durante el cual se recogería información clínica para realizar una nueva evaluación del medicamento.



**The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016. ELOSULFASE ALFA RESUBMISSION (Vimizim — BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.) Indication: Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome)**

El Comité de Expertos en Medicamentos (CDEC) de la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomienda el uso de elosulfasa alfa en el tratamiento de la MPS IVA (confirmado con estudio enzimático), solo si las siguientes condiciones se cumplen:

- Una reducción substancial del precio de elosulfasa alfa (97 % de su costo).
- El tratamiento es provisto por un especialista con experiencia en el diagnóstico y manejo de MPS IVA.
- Los objetivos del tratamiento se deben desarrollar de manera individualizada antes de iniciar el tratamiento. Si no se alcanzan estos objetivos planteados después de un año de tratamiento, el tratamiento no debe continuarse. Los objetivos deben estar claramente documentados y ser medibles. La evaluación de la respuesta será completada anualmente y será una condición para continuar el tratamiento.

En marzo del 2015 luego de la revisión del ensayo MOR-004, el CDEC emitió su decisión de no recomendar elosulfasa alfa. Las principales razones de esta decisión incluyeron

la incertidumbre de la relevancia clínica de la mejora en el 6MWT y la falta de mejora en otros desenlaces clínicos relevantes como la función pulmonar, reducción del dolor y la fatiga. Además, no se evaluó la progresión de la enfermedad, que incluye el tiempo hasta la dependencia de silla de ruedas, el requerimiento de asistencia respiratoria; ni tampoco se estudió la necesidad de intervenciones quirúrgicas ortopédicas correctivas.

Luego de esta respuesta negativa, la compañía fabricante envió otra petición incluyendo nueva información clínica. Se debe aclarar que, en el documento de esta ETS, se ha tachado una parte de la descripción de esta nueva información al que se hace referencia. Solo se puede leer que dentro de esta nueva información se incluye un análisis *post-hoc* de respondedores “multi-dominio” en base al estudio MOR-004, los resultados a largo plazo (120 semanas) para la resistencia y la función pulmonar del estudio de extensión MOR-005; y los resultados del estudio MOR-007, que evaluó el uso de elosulfasa alfa en niños menores de cinco años. El CDEC revisó esta nueva información provista por la compañía fabricante, resaltando que solo se había agregado un nuevo estudio observacional en una pequeña población pediátrica y a continuación se describen la evaluación que hizo el CDEC a la información entregada por el fabricante de elosulfasa alfa. A pesar de esta conclusión a la que llegaron los del CDEC, el equipo evaluador del IETSI no puede hacer alguna evaluación crítica al respecto, debido a que, por petición del fabricante (cuyas razones se desconocen), se ha ocultado información en este documento.

Respecto al análisis de los respondedores “multi-dominio” que presentó el fabricante, el CDEC resaltó que se trataba de un análisis *post-hoc*, en base a resultados en la población por protocolo del estudio MOR-005 a la semana 72. El fabricante reportó que todos los pacientes en la población por protocolo eran respondedores de un dominio o de varios dominios en la semana 72 (Hughes et al., 2017). Sin embargo, una limitación importante en este análisis fue la definición de respondedores. Para el fabricante bastaba que los pacientes obtuvieran cualquier cambio en los parámetros medidos para ser considerados como respondedores, sin especificar una determinada magnitud. Otra limitación fue que se excluyeron a pacientes que no recibieron algunas dosis o tuvieron cirugías. El fabricante no proveyó información acerca de estos pacientes excluidos que podrían haber sido considerados como no respondedores.

El fabricante entregó información hasta la semana 120 (96 semanas del estudio MOR-005) del efecto de elosulfasa alfa en la resistencia y la función pulmonar. Los pacientes tratados con elosulfasa alfa continuaron mostrando mejora en el 6MWT en la semana 72; después de este punto temporal, el 6MWT parecía declinar hasta valores semejantes a los basales en el estudio MOR-005. Aunque se lee que los revisores describieron las medianas del cambio del 6MWT respecto al basal, en la semana 36, 72 y 120, estas fueron tachadas en el documento por indicación del fabricante. No conocemos las razones de esta censura de información en el documento de la CADTH que afecta su transparencia, por lo que IETSI no puede interpretar el análisis realizado por la agencia canadiense.



La media y error estándar de la capacidad vital forzada a la semana 24 fueron 0.02 L (0.01) y a la semana 120 se incrementaron a 0.08 L (0.02). Sin embargo, Este cambio no fue estadísticamente significativo comparado con los valores basales al inicio del estudio de extensión MOR-005. En el estudio MOR-005, los autores presentaron una tabla de los valores, de las medias y respectivos errores estándar, pero no agregaron información de los intervalos de confianza ni los valores p de significancia estadística. Por tanto, respecto al efecto a mayor plazo de elosulfasa alfa en la resistencia física y la función pulmonar, solo la medición de la distancia caminada en 6 minutos mantuvo incrementándose modestamente hasta la semana 72 para luego empezar a disminuir hasta valores basales. Los cambios en la función pulmonar no fueron diferentes comparados con el valor basal. Es decir, en este estudio de extensión observacional MOR-005, elosulfasa alfa no produjo ningún incremento significativo de la función pulmonar hasta la semana 120 respecto a sus valores iniciales.

Respecto a la eficacia de elosulfasa alfa en pacientes menores de cinco años, el fabricante reportó resultados en 15 niños menores de cinco años incluidos en un estudio abierto de un solo brazo (MOR-007). Todos los pacientes reportaron al menos un evento adverso (EA), de los cuales, 13 (87 %) pacientes fueron reportados como EA asociados con el tratamiento con elosulfasa alfa, que incluyeron fiebre (53 %), vómitos (40 %), y dolor abdominal (27 %). Siete pacientes sufrieron EA serios, pero ninguno discontinuó el tratamiento debido al evento y no hubo muertes. La tasa acumulada de la velocidad del crecimiento permaneció positiva en el subgrupo de pacientes  $\geq 2$  años. La mediana de la talla del subgrupo de pacientes  $\geq 2$  años se incrementó en 5.3 ( $\pm 2.1$ ) cm respecto al basal hasta la semana 52, y posteriormente se incrementó en 7.6 ( $\pm 4.0$ ) en la semana 104.

Dentro de la nueva información aportada por el fabricante se incluyeron los resultados a largo plazo (120 semanas) de un estudio abierto y sin grupo de comparación, un estudio pequeño en niños menores de cinco años no controlado y un análisis secundario del estudio de extensión. Respecto al análisis secundario en que se reclasificaron a los pacientes en respondedores “un dominio” o “multi-dominio”, existen varias limitaciones que aumentan la incertidumbre de sus resultados. Los autores del estudio MOR-005 no especificaron cual era la magnitud de cambio que el paciente debía alcanzar para ser considerado como respondedor, además están afectados por un sesgo de selección por haber excluido a pacientes. Por otro lado, en este estudio se repitieron los análisis en la misma base de datos, pero usando desenlaces compuestos. Se denominó como multi-respondedor si el paciente presentaba algún cambio respecto al basal en cualquier medida de resistencia física (6WMT o 3MSC) y en la función pulmonar. Al introducir un desenlace compuesto se incrementa la probabilidad de encontrar alguna diferencia estadísticamente significativa, debido a que aumenta el número de eventos. Por último, en esta ETS también se ha ocultado información de este análisis. Así, no se muestran el total de pacientes incluidos en el análisis, tampoco cuantos pacientes fueron clasificados como respondedores un dominio y respondedores multi-dominio, ni el



número de pacientes excluidos. Igualmente, no sabemos las razones de censura de información solicitada por el fabricante y que afecta la transparencia y limita el análisis público de la evidencia. El estudio en niños incluyó a 15 pacientes, no había comparador, por lo que resulta difícil su interpretación excepto la toxicidad asociada con el medicamento.



Respecto a los efectos a mayor plazo, aunque se observó que el 6MWT parecía seguir aumentando, después de la semana 72 empezaron a disminuir. En este mismo plazo no se observó ningún incremento significativo de la función pulmonar respecto a sus valores basales. Por otro lado, en este estudio no se reportaron los desenlaces clínicos relevantes que reflejan el grado de progresión de la enfermedad y bienestar general de paciente, como son la función cardíaca, la calidad de vida, el dolor, el requerimiento de asistencia ventilatoria, de silla de ruedas o de cirugías ortopédicas. A partir del estudio MOR-004, solo existía evidencia de una mejora en el 6MWT con elosulfasa alfa respecto a placebo, pero su relevancia y validez en pacientes con MPS IVA son aún inciertos. No existe hasta el momento información que correlacione la mejora del 6MWT con los desenlaces clínicos mencionados. Además, se desconoce cuál es el valor de la diferencia mínima clínicamente importante del 6MWT en los pacientes con MPS IVA. Por lo tanto, se desconoce si el tratamiento con elosulfasa alfa puede ofrecer un beneficio clínico relevante que impacte la mortalidad y calidad de vida del paciente.



El fabricante también presentó una evaluación de costo efectividad de elosulfasa alfa comparado con mejor tratamiento de soporte. Ante la falta de información clínica, el fabricante del medicamento hizo asunciones respecto a la eficacia a largo plazo de elosulfasa alfa, particularmente en pacientes que mostraron una respuesta a uno o más de los dominios clínicos (i.e., 6MWT, función pulmonar) en los ensayos clínicos. Se reportó una razón incremental de costo-utilidad de \$1,720,127 por cada año de vida ajustada por calidad de vida (QALY, por sus siglas en inglés *quality adjusted life year*). Sin embargo, el CDEC identificó un número de limitaciones en esta evaluación económica relacionadas con varias incertidumbres en el modelamiento. Existía incertidumbre respecto a la validez del 6MWT para modelar la progresión de la enfermedad, debido a la falta de información que correlacione los cambios en esta medida con los desenlaces clínicamente relevantes para el paciente. La asunción que los respondedores multi-dominio podrían mantener una duradera estabilización de la enfermedad tenía alto nivel de incertidumbre. Asimismo, había incertidumbre respecto a la eficacia a largo plazo de elosulfasa alfa, específicamente en la proporción de pacientes que mantendrían su estatus de respondedor más allá de las 72 semanas, el punto temporal más largo en el cual este desenlace se ha reportado en los ensayos MOR-004 y MOR-005. El uso inapropiado de los valores de riesgo relativo de mortalidad, dependiente del tratamiento, en vez de riesgos de mortalidad basados en la historia natural de MPS IVA y, por último, la asunción inapropiada de que los pacientes no suben de peso con el transcurso del tiempo, resultando en una infraestimación de las dosis y costo promedio de elosulfasa alfa.

El comité evaluador rehízo el análisis de costo-efectividad tomando en cuenta las limitaciones en los valores de las utilidades, los riesgos de mortalidad y el peso del paciente, resultando una razón incremental de costo-efectividad (ICER, por sus siglas en inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) de \$3.18 millones por cada QALY con el tratamiento de elosulfasa alfa versus mejor terapia de soporte (MTS) (casi el doble del calculado por el fabricante). El comité concluyó entonces que se requería una reducción en el precio de elosulfasa alfa del 97 % para que el ICER se aproxime a \$100,000 per QALY. Sin embargo, debido a los supuestos inherentes en el análisis respecto al beneficio clínico a largo plazo de elosulfasa alfa comparado con MTS, permanece aún considerable incertidumbre respecto a la costo-efectividad verdadera del tratamiento con elosulfasa alfa. El análisis realizado por el grupo evaluador de CADTH, resaltó que la costo-efectividad de elosulfasa alfa dependía en gran medida de su precio de adquisición, el cual debería ser solo el 3 % de su precio original. No obstante, debido a que estos modelos económicos se basaron en muchos supuestos debido a la falta de información robusta de la eficacia de elosulfasa alfa, no es posible determinar con certeza la real costo-efectividad de elosulfasa alfa respecto al tratamiento de soporte en la MPS IV A.

En general, esta evaluación del CADTH a elosulfasa alfa concluyó que existen aún incertidumbres respecto a la significancia clínica de los desenlaces subrogados evaluados en los ensayos con elosulfasa alfa en MPS IVA, y que se requería mayor investigación para entender el impacto que el medicamento tiene en los desenlaces identificados como importantes en los pacientes. A pesar de estas limitaciones, el grupo evaluador de CADTH decidió emitir una recomendación a favor de su uso, pero condicionada a una reducción del 97 % en su costo. Además, fue explícito que el mantenimiento de su uso estaría sujeto al cumplimiento de objetivos predeterminados. Al igual que la recomendación condicionada realizada por NICE, también se requiere recoger información del paciente en un registro internacional sobre sus desenlaces clínicos de manera periódica, sin especificar en qué momento o la frecuencia con la que se evaluará la información.

## ii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Hendriksz et al 2014 - "Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A síndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study", MOR-004**

Este fue un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego y de corta duración (24 semanas) que tuvo como objetivo evaluar los efectos de beneficio y daño del tratamiento de reemplazo enzimático con elosulfasa alfa en pacientes con mucopolisacaridosis IVA.

Se aleatorizaron a 176 pacientes  $\geq 5$  años en tres grupos de tratamiento: elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana (n=58), elosulfasa alfa 2 mg/kg/cada 2 semanas (n=59) o placebo (n=59), por 24 semanas. La aleatorización se estratificó por edad (5-11, 12-18,  $\geq 19$  años) y resistencia medida con 6MWT ( $\leq 200$  y  $> 200$  m).

El desenlace principal fue la distancia caminada en 6 minutos (6MWT), el cual es considerado como una medida de resistencia. Los desenlaces secundarios fueron el 3MSCT, otra medida de resistencia que consiste en contar los escalones que se pueden subir en 3 minutos y el nivel de queratán sulfato en orina. Los desenlaces terciarios incluyeron medidas de la función pulmonar como la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la ventilación voluntaria máxima (MVV). Adicionalmente, se incluyeron otras medidas con fines exploratorios tales como las medidas antropométricas, la audición, la función de las válvulas cardíacas, opacidad corneal y exámenes radiográficos de la columna lumbar y cervical. También se evaluó la calidad de vida usando el Health Assessment Questionnaire (HAQ).

El análisis primario de eficacia del estudio mostró que elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana estaba asociado con una diferencia estadísticamente significativa en el 6MWT a las 24 semanas comparado con placebo. Los pacientes tratados con elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana tuvieron un valor superior, respecto al valor basal, en el 6MWT de 36.5 metros en la semana 24, equivalente a una diferencia promedio entre elosulfasa alfa y placebo de 22.5 metros en la semana 24 (IC 95 % 4.0 - 40.9 metros,  $p=0.017$ ).

No se observaron diferencias entre elosulfasa alfa y placebo en el otro desenlace de resistencia 3MSCT. Tampoco hubo alguna diferencia entre elosulfasa alfa y placebo en los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva de paciente, que incluyen las funciones pulmonares y cardíacas, las medidas antropométricas y la calidad de vida.

La calidad metodológica de este ECA se reduce debido a la falta de información respecto a los métodos de asignación de los pacientes y del cegamiento del estudio. Sin esta información disponible el estudio tiene riesgo alto o incierto de múltiples sesgos. Así, por ejemplo, sin información no se puede evaluar si el método utilizado generó una secuencia aleatoria adecuada para producir grupos comparables, ni tampoco se puede determinar si hubo un adecuado ocultamiento de la secuencia de aleatorización, que asegure que la posibilidad de saber de antemano el grupo de asignación era bastante baja o nula. La adecuada generación de la secuencia de aleatorización y su ocultamiento disminuyen notablemente el riesgo de sesgo de selección. Métodos inadecuados de cegamiento pueden acarrear los siguientes sesgos: 1) sesgo de "performance" debido al conocimiento de la intervención por parte de los pacientes y del personal y 2) sesgo de detección debido al conocimiento de la intervención asignada por parte de los evaluadores de los desenlaces. Estos potenciales e imprecisos riesgos de sesgos, afectan la validez de los resultados presentados, traduciéndose en una baja confianza de los mismos. Por otro lado, la mayoría de los autores tienen serios conflictos



de interés con el fabricante del medicamento estudiado. Ellos han trabajado como consultores o investigadores de BioMarin Pharmaceutical Inc. Además, BioMarin auspició el estudio y apoyó el proceso del desarrollo del manuscrito. Debido a esto, junto a los sesgos de selección, de performance y de información, existen otros riesgos de sesgo potenciales asociados al conflicto de intereses.

Respecto a los efectos adversos (EA), el 71 % de los pacientes que recibió elosulfasa alfa sufrió al menos un EA relacionado con el medicamento. En el estudio MOR-004 la mayoría de los EA fueron catalogados como leves (48 %) o moderados (45 %). Los EA más frecuentes fueron vómitos (35 %), fiebre (34 %) y cefalea (34 %).

Además, se reportaron EA serios (i.e., eventos que ponen en riesgo la vida del paciente, requieren tratamiento médico para ser controlados o producen daño permanente) en el 3.4 % (2 de 59) de los pacientes del grupo placebo, 6.8 % del grupo de elosulfasa alfa cada dos semanas (4 de 59) y 15.5 % del grupo de elosulfasa alfa semanal (9 de 58). Ningún EA condujo a la interrupción permanente del tratamiento y no hubo muertes durante el desarrollo del estudio. Los investigadores solo asociaron al tratamiento tres casos de EA serios: una reacción anafiláctica que requirió tratamiento y reducción de la velocidad de infusión, una reacción de hipersensibilidad que también requirió tratamiento y discontinuación de la infusión, y un caso de vómitos severos que se resolvió sin medicación. Esto significa que los autores determinaron una asociación con el medicamento solo en la quinta parte de todos los casos con EA serios, lo cual resulta poco claro, considerando que se trató de un ECA de fase III en el que la intervención es lo único diferente entre los grupos estudiados. Por otro lado, hubo discontinuación o interrupción de la infusión solo con elosulfasa alfa y ninguna con placebo. Trece pacientes (22.4 %) del grupo de elosulfasa alfa cada semana y nueve (15.3 %) pacientes del grupo de elosulfasa alfa cada dos semanas necesitaron interrupción o discontinuar la infusión de elosulfasa alfa. La gran mayoría de los pacientes que discontinuaron o interrumpieron la infusión de elosulfasa alfa necesitaron de tratamiento médico, once de trece pacientes del grupo de elosulfasa alfa cada semana y seis de nueve pacientes del grupo de elosulfasa alfa cada 2 semanas.

#### **Hendriksz et al 2016 – “Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A síndrome” (MOR-005)**

Después de las 24 semanas que duró el estudio MOR-004, se invitó a los pacientes que quisieran, a participar en un estudio de extensión abierto MOR-005. Así, de 176 pacientes en el estudio previo, se incluyeron a 173 pacientes (98 %) en el estudio MOR-005. Este estudio presentó dos fases. En la primera, los pacientes del grupo placebo fueron aleatorizados a recibir elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana o 2 mg/kg/cada 2 semanas; los pacientes que estaban recibiendo elosulfasa alfa continuaron con sus dosis originales. Se desconoce la duración de esta fase. Después de completar el

análisis de eficacia primaria del estudio MOR-004, se pasó a la segunda fase del estudio MOR-005, en la que todos los pacientes pasaron a recibir elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana por el resto del estudio (se planea hasta 240 semanas).

A pesar de que se trata de un estudio observacional, abierto y sin grupo comparador, se ha considerado incluir el estudio MOR-005 debido a su mayor duración. Creemos que la información a mayor plazo de seguimiento era relevante en términos de los efectos adversos y en desenlaces clínicos importantes que no son captados en ensayos de duración más corta. Sin embargo, se encontró que, tanto en el resumen como en sus resultados, los autores del estudio MOR-005 describen como el desenlace primario de eficacia al 6MWT y como desenlaces secundarios al 3MSCT, y queratán sulfato en orina. No se menciona nada respecto a los desenlaces clínicos relevantes que son determinantes de la morbimortalidad de la MPS IVA, tales como la displasia ósea, enfermedad de las válvulas cardíacas (mitral y/o aórtica) y enfermedad pulmonar obstructiva. Tampoco se describen las anomalías óseas que incluyen la cifoescoliosis, deformidades del tórax, genu valgum y una talla corta, responsables del dolor, compresión de la médula espinal y riesgo de parálisis respiratoria.

En el manuscrito de este estudio los autores señalan que se presentan los resultados hasta la semana 120. Sin embargo, no proporcionan información detallada del cambio de las medias respecto al basal de las 6MWT por semanas, hasta la semana 120, a fin de conocer la magnitud del cambio y sus respectivos intervalos de confianza, así como su variación en el tiempo. En todo el documento, se hace una comparación entre las dos dosis diferentes de elosulfasa alfa que los pacientes recibieron y en subgrupos de pacientes. Esta comparación no resulta relevante para derivar información del probable beneficio clínico de elosulfasa alfa. La relevancia de un estudio a mayor plazo radica en que su potencial de poder observar los desenlaces clínicos desde la perspectiva del paciente que inciden directamente en ganancia en duración y calidad de vida respecto al tratamiento de soporte convencional, pero los autores de este estudio no lo han considerado así, y no incluyeron la evaluación de estos desenlaces.

Respecto a los efectos de daño, todos los pacientes sufrieron algún EA, con un promedio de 36 EA por paciente. Los EA más comúnmente reportados fueron los vómitos, la pirexia, la cefalea. Los investigadores asociaron al tratamiento con elosulfasa alfa el 70 % de los EA. Cuatro pacientes (2.3 %) descontinuaron de forma permanente el medicamento de elosulfasa alfa. Se reportaron EA serios en el 40 % de pacientes. Los autores señalan que la mayoría de los EA serios se relacionaron con procedimientos quirúrgicos planeados, pero no los describen en números. Según los autores del estudio MOR 005, hubo dos casos de EA serios relacionados con el medicamento elosulfasa alfa que ocurrieron en dos pacientes separados, anafilaxis (de grado 4), y hematuria (grado 2). Se reportó un fallecido, que los autores del estudio determinaron que no estaba relacionado con elosulfasa alfa y se debió a complicaciones pulmonares post-operatorias. En este estudio de mayor duración, todos los pacientes sufrieron algún EA, cuya intensidad de gravedad se desconoce por falta de reporte. Una mayor proporción



de pacientes, respecto al estudio MOR-004, sufrió un EA serio, (3.4 % en el grupo placebo versus 40 % en los pacientes que recibieron elosulfasa alfa), dentro de los cuales estaba la anafilaxia y la hematuria. Aunque los autores no describieron de manera completa todos los EA serios, en este estudio se observó mayor incidencia de daño serio asociado a un mayor tiempo de uso de elosulfasa alfa.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta septiembre 2017 respecto al uso de elosulfasa alfa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis IV A. Se identificaron dos ETS realizadas por NICE (2015) y por la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud CADTH (2016), el estudio MOR-004 y su estudio de extensión MOR-005. No se identificaron guías de práctica clínica para esta condición médica.

En base al mismo cuerpo de evidencia, ambas ETS consultadas recomendaron el uso de elosulfasa alfa, pero dejaron en claro que en un contexto de muchas incertidumbres respecto a los beneficios clínicos de elosulfasa alfa, la decisión se inclinó a favor debido a la aplicación de un importante descuento en el precio del medicamento otorgado por el fabricante. La ETS realizada por NICE encontró dificultades en la interpretación de la información proveniente de los ensayos clínicos presentados, señalando varias limitaciones como un número limitado de estudios, limitación de los desenlaces medidos, que incluyen a desenlaces subrogados, y la corta duración que no permite conocer el impacto de los desenlaces subrogados en desenlaces clínicos relevantes para los pacientes. Los evaluadores de NICE concluyeron en su evaluación de ETS que, aunque hubo diferencias en el 6MWT a favor de elosulfasa alfa, no existe evidencia empírica que apoye que este desenlace se traduzca en prolongación de la vida o mejora de su calidad. En un contexto de incertidumbres respecto a los beneficios clínicos de elosulfasa alfa, el grupo evaluador de NICE consideró que no estaba completamente justificado el alto costo de elosulfasa alfa por lo que se requerían de mayores garantías de beneficio. Luego de la aplicación de mayores descuentos confidenciales al precio del medicamento de elosulfasa alfa, los cuales se mantuvieron confidenciales, el comité evaluador de NICE concluyó que el valor de la inversión en elosulfasa alfa para la evidencia disponible de su beneficio estaba satisfecha.

De manera similar, la ETS realizada por CADTH decidió no recomendar elosulfasa alfa en una primera evaluación. Las principales razones de esta decisión incluyeron la incertidumbre de la relevancia clínica de la mejora en el 6MWT y la falta de mejora en desenlaces clínicos relevantes como la reducción del dolor, la fatiga, la progresión de la enfermedad, tiempo hasta la dependencia de silla de ruedas, requerimiento de asistencia respiratoria, y la necesidad de intervenciones quirúrgicas. En una nueva petición de evaluación, el CDEC, al igual que NICE encontró limitaciones en la evidencia presentada. Los resultados a mayor plazo, solo incluían los cambios sostenidos del desenlace subrogado, el 6MWT, por un periodo corto para luego descender, pero sin ningún cambio en los desenlaces clínicos relevantes mencionados. El análisis secundario tenía alto riesgo de sesgo de selección y no había una definición clara de "multi-respondedores". Existía incertidumbre respecto a la validez del 6MWT para modelar la progresión de la enfermedad, debido a la falta de información que



correlacione los cambios en esta medida con los desenlaces clínicamente relevantes para el paciente. Asimismo, había incertidumbre respecto al efecto a largo plazo de elosulfasa alfa en el 6MWT, más allá de las 72 semanas, el punto temporal más largo en el cual este desenlace se ha reportado en los ensayos. En base a la evidencia disponible en el beneficio en general, el CDEC consideró que el costo de elosulfasa alfa era demasiado alto y concluyó que la costo-efectividad de elosulfasa alfa dependía en gran medida de su precio de adquisición, el cual debería ser solo el 3 % de su precio original.

Por otro lado, aparte de los importantes acuerdos comerciales confidenciales, se debe resaltar que estas agencias desarrolladoras de ETS tuvieron acceso a información brindada por el fabricante de manera confidencial, que no está descrita en los artículos publicados, pero que tampoco fue revelada en los documentos de ETS. Por ejemplo, NICE conocía el número de respondedores de un dominio y multi-dominio, así como el número de pacientes que requirieron sillas de ruedas una reducción de la dependencia de la silla de ruedas respecto al basal, pero no reveló los números de los mismos, por lo que no es posible realizar una evaluación crítica de estos desenlaces o incorporarlos en nuestra discusión del presente dictamen. La segunda petición del fabricante para una segunda evaluación por el CDEC de la CADTH resalta que existía nueva información clínica, no incluida en la primera evaluación en la que decidió no recomendar elosulfasa alfa. Sin embargo, en el documento de esta segunda ETS de la CADTH, se ha tachado una parte de la descripción de esta nueva información al que se hace referencia a petición del fabricante. Esta información que fue ocultada es clave para entender el cambio de decisión por parte del CDEC después de una primera negociación a recomendar el uso de elosulfasa alfa en la MPS IV A. Además, no se ofrecen las razones técnicas para ocultar esta información en ambas ETS consultadas, sobre todo en la ETS desarrollada por la agencia canadiense, considerando que esta nueva información, según el CDEC, ayudó a posicionar a este medicamento como una alternativa al paciente, cambiando su decisión de no recomendar a recomendarla.

Las recomendaciones condicionadas a una reducción importante en el precio de elosulfasa alfa que emitieron las dos ETS son comprensibles dado que elosulfasa alfa fue evaluado en un solo ECA de fase III y de corta duración, en el que el análisis primario de eficacia mostró que elosulfasa alfa 2 mg/kg/semana estaba asociado con una diferencia estadísticamente significativa en el 6MWT a las 24 semanas, comparado con placebo de 22.5 metros (IC 95 % 4.0–40.9 metros,  $p=0.017$ ). Sin embargo, este desenlace subrogado (6MWT) carece de información que lo correlacione con desenlaces clínicos relevantes como la función pulmonar y cardíaca, la dependencia de silla de ruedas, necesidad de asistencia ventilatoria, el dolor, necesidad de cirugías ortopédicas; desenlaces que traducen directamente la progresión de la enfermedad e impactan la calidad de vida del paciente. El estudio de extensión observacional, abierto y de mayor duración, estudio MOR-005, mostró que la diferencia en el mismo desenlace subrogado, 6MWT, a favor de elosulfasa alfa se mantenía por varias semanas, para



luego ir disipándose. A pesar que este estudio fue el de mayor duración, no se encontraron diferencias respecto a placebo en los desenlaces clínicos relevantes desde la perspectiva del paciente (sobrevida global, dolor, función pulmonar, calidad de vida, entre otras).

Elosulfasa alfa ha sido evaluado en pacientes con MPS IV A en un único ECA de fase III controlado con placebo. Sin embargo, aunque este estudio se describe como aleatorizado y doble ciego, según la evaluación de riesgo de sesgo con la herramienta de Cochrane, tiene un sesgo incierto de sesgos. Los autores no proporcionaron información acerca de los métodos para generar una secuencia aleatoria de asignación, así como el ocultamiento de la misma. Sin esta información, no es posible determinar que el estudio este afectado por un sesgo de selección. De igual manera, los autores no incluyeron información de los métodos para mantener el doble ciego, por tanto, no se puede descartar que el estudio este afectado por los sesgos de "performance" y el sesgo de detección. Estos riesgos de sesgos mencionados y aquellos derivados del conflicto de intereses del estudio, son importantes limitaciones que disminuyen la confianza en los resultados publicados, incluyendo la diferencia estadística encontrada en el 6MWT.

Respecto a los efectos adversos (EA), la información proviene de los 235 pacientes que recibieron elosulfasa alfa, de los cuales 222 recibieron la dosis autorizada de 2mg/kg/semana. En este grupo de pacientes, el 77 % reportó al menos un EA; los más frecuentes fueron vómitos (35 %), fiebre (34 %) y cefalea (34 %). El estudio de mayor duración (MOR-005) reportó por su parte un alto porcentaje de pacientes con EA serios (que incluyen eventos que ponen en riesgo la vida del paciente, requieren tratamiento médico para ser controlados o producen daño permanente). Específicamente, este estudio encontró que 40 % de los pacientes que recibieron elosulfasa alfa a cualquier dosis tuvieron EA serios, porcentaje que contrasta con el 3.5 % entre los que recibieron placebo. El fabricante reportó que la mayoría de los EA serios se relacionaron con la enfermedad o la administración endovenosa de elosulfasa alfa. Sin embargo, los autores no detallaron los casos de EA serios y solo adscribieron al medicamento dos casos de los 77 (3 %), argumentando que el resto de los eventos adversos serios se debieron a la progresión de la enfermedad. Esto resulta incongruente considerando que, en el contexto de un ECA, la aleatorización permite balancear muchas variables relacionados con los desenlaces incluyendo los factores de pronóstico, con el fin de obtener grupos comparables y cualquier diferencia debe ser atribuida a la intervención. Además, cerca del 20 % de los pacientes que recibían elosulfasa alfa presentaron una reacción de hipersensibilidad y el 71 % tuvieron una reacción asociada con la infusión, las más comunes incluyeron fiebre, vómitos y cefalea. Estas reacciones disminuyeron en frecuencia con mayor duración del tratamiento. Tres infusiones fueron interrumpidas o suspendidas debido a las reacciones de hipersensibilidad, y el 14 % de los pacientes interrumpieron sus infusiones o la suspendieron debido a reacciones asociadas con la infusión.



Así, hasta el momento, existe evidencia solo para un desenlace subrogado, la distancia caminada a los 6 minutos medido con el 6MWT a las 24 semanas; sin embargo, se desconoce cuál es la significancia clínica de este desenlace subrogado en desenlaces clínicos relevantes, determinantes de la morbimortalidad de la enfermedad, tales como función respiratoria, cardíaca, necesidad de cirugía ortopédica, dolor, fatiga y calidad de vida. Tampoco hubo diferencias en la otra medida de resistencia el 3MSCT. El estudio abierto de extensión, sugirió que el beneficio en el 6MWT permanecía observándose con elosulfasa alta hasta la semana 120, para después declinar hasta valores semejantes a los basales en el estudio MOR-005. El resto de estudios son de baja calidad metodológica debido, en su mayoría, a falta de un grupo control y el número pequeño de participantes.

Se tomó en cuenta la opinión de la especialista clínica, autora del presente dictamen, Dra. Milagros Dueñas Roque, en la cual ella considera que "La mucopolisacaridosis IVA es una enfermedad progresiva y degenerativa con afección multisistémica producida por la deficiencia de la enzima N-acetil galactosamina 6 sulfatasa, que ocasiona displasia esquelética severa, dolor articular, talla corta, limitación funcional, alteración de la calidad de vida, problemas respiratorios, valvulopatía cardíaca, opacidad corneal y pérdida de la audición, mientras que la inteligencia es normal. La terapia de reemplazo con la enzima recombinante elosulfasa alfa iniciada precozmente evitaría el daño por acúmulo y prevendría la aparición de las complicaciones mencionadas. Así pues, las guías NICE y HTA de Canadá recomiendan su uso al encontrar algún beneficio en el uso del medicamento, recalcando que son necesarias mayores investigaciones". Sin embargo, en el momento de contrastar esta opinión con la evidencia disponible, no fue posible identificar puntos de concordancia, concluyéndose que hasta la fecha que no existe evidencia para sustentar dicha opinión. No obstante, se espera que los resultados de estudios aún en progreso ayuden a esclarecer estas divergencias.

Con ello, la evidencia disponible muestra que existen incertidumbres respecto a los beneficios clínicos de elosulfasa alfa, comparado con placebo. Frente a estas incertidumbres, por su parte, se dispone de evidencia de un aumento importante de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron elosulfasa alfa comparados con los que recibieron placebo. Con esto, el balance neto riesgo-beneficio de este medicamento no es claro, quedando más bien una preocupación razonable que este balance no sea favorable para el paciente. A esto se añade el hecho que elosulfasa alfa es de muy alto costo, lo cual, ante la ausencia de claridad de si realmente es de beneficio para los pacientes, la inversión de un sistema público de salud en dicho producto farmacéutico tiene un alto riesgo de no tener un perfil de costo-oportunidad favorable, lo que significa que su financiación causaría más bien la dificultad de financiar otras intervenciones que sí maximizan el beneficio que, con los recursos con los que cuenta una institución pública, se pueda dar a la población.



## VI. CONCLUSIONES

- La eficacia clínica de elosulfasa alfa en pacientes con MPS IV A ha sido evaluado en un solo ECA de fase III, doble ciego y comparado con placebo (MOR-004). El desenlace principal fue la distancia caminada en 6 minutos (6MWT) después de 24 semanas de tratamiento con elosulfasa alfa. La función pulmonar, cardíaca, la visión, audición y calidad de vida se midieron de manera exploratoria.
- El estudio pivotal MOR-004 mostró que elosulfasa alfa es superior a placebo en una prueba de resistencia, 6MWT. Sin embargo, existe incertidumbre sobre la relevancia clínica de la mejoría del 6MWT puesto que no se cuenta con evidencia empírica de su capacidad predictiva respecto a desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente (como es sobrevida, calidad de vida, función respiratoria, función cardíaca, entre otras).
- El estudio abierto de extensión, sugirió que el beneficio en el 6MWT permanecía observándose con elosulfasa alta hasta la semana 72; para después declinar hasta valores semejantes a los basales en el estudio MOR-005. Sin embargo, debido al carácter abierto del estudio MOR-005, los resultados deben interpretarse con cautela debido a un posible efecto placebo.
- No se ha encontrado evidencia de alguna mejoría en desenlaces clínicos relevantes incluyendo la reducción del dolor, fatiga, progresión de la enfermedad, o la necesidad de intervenciones quirúrgicas; así como tampoco en desenlaces determinantes de la sobrevida del paciente, como la función pulmonar y cardíaca, ni tampoco en la calidad de vida del paciente.
- Las recomendaciones a favor del uso de elosulfasa alfa que emitieron dos ETS consultadas (NICE y CADTH) estuvieron condicionadas a un descuento confidencial del precio del medicamento. Ambas evaluaciones coincidieron en señalar que existen aún incertidumbres respecto a la significancia clínica de los desenlaces subrogados evaluados en los ensayos con elosulfasa alfa en MPS IVA, y que se requería mayor investigación para entender el impacto que el medicamento tiene en los desenlaces identificados como importantes en los pacientes.
- Dado que el balance neto riesgo-beneficio de este medicamento no es claro, quedando más bien una preocupación razonable que este balance no sea favorable para el paciente, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de elosulfasa alfa en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis IV A.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda actualizar la presente evaluación de tecnología sanitaria con la aparición de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego que comparen la efectividad relativa del uso de elosulfasa alfa con mejor tratamiento de soporte, en términos de desenlaces clínicos relevantes y determinantes de la morbimortalidad de la enfermedad, como las funciones respiratoria, cardiaca y calidad de vida, y su seguridad.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62: 617-627.

Elosulfase Alfa (Vimizim) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 May. CDEC FINAL RECOMMENDATION. Available from:

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456\\_complete\\_Vimizim\\_May-26\\_16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456_complete_Vimizim_May-26_16.pdf)

Hendriksz C, Vellodi A, Jones S, et al. Long term outcomes of a phase 1/2, multicenter, open-label, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of BMN 110 in patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) [abstract]. *Mol Genet Metab*. 2012;105(2): S35. (MOR-002).

Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(6):979–990. (MOR-004).

Hendriksz CJ, Parini R, Al-Sayed MD, et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1–2):131–143. (MOR-005).

Harmatz PR, Mengel E, Geberhiwot T, et al. Impact of elosulfase alfa in patients with Morquio A syndrome who have limited ambulation: an open-label, phase 2 study. *Am J Med Genet A*. 2016 Oct 24. (MOR-006).

Jones SA, Bialer M, Parini R, Martin K, Wang H, Yang K et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res*. 2015 Dec;78(6):717-22. (MOR-007).

Burton BK, Berger KI, Lewis GD, Tarnopolsky M, Treadwell M, Mitchell JJ, et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *Am J Med Genet A*. 2015 Oct;167A (10):2272-81(MOR-008).

Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Mengel E, Guffon N, Valayannopoulos V, et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab*. 2015 Feb;114(2):178-85.

Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. 2014 Nov;37(6):979-90.



Hughes D, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel KE, Parini R, et al. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 May 23;12(1):98.

Lavery C, Crofts A First treatment for Morquio disease (MPS IVA) receives marketing approval for European medicines agency. [cited 2016 July 12]. Available from: [http://www.mpssociety.org.uk/media/filer\\_public/9d/c6/9dc67f5b-c146-4c06-9c93-d5f7901560d3/fabry-disease-in-family.pdf](http://www.mpssociety.org.uk/media/filer_public/9d/c6/9dc67f5b-c146-4c06-9c93-d5f7901560d3/fabry-disease-in-family.pdf)

EMA. Vimizim Elosulfase alfa. Authorization details. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002779/human\\_med\\_001759.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002779/human_med_001759.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

FDA. Vimizim Elosulfase alfa. Center for Drug Evaluation and Research. Application number:125460orig1s000. Summary Review. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125460Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000SumR.pdf)

Baker E, Guo XH, Orsborn AM, et al. The morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet* 1993; 52:96.

Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:357.

Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1997; 26:533.

Nelson J, Broadhead D, Mossman J. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease). Further evidence for heterogeneity. Part I: Clinical and biochemical findings. *Clin Genet* 1988; 33:111.

Holzgreve W, Gröbe H, von Figura K, et al. Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB. *Hum Genet* 1981; 57:360.

Wappner RS. Lysosomal storage disorders. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.2199.



## IX. ANEXOS

Tabla 1: Resumen de las características principales de los ensayos de elosulfasa alfa

| Estudio   | n                            | Objetivo  | Resultados  | Comentarios  |
|---|------------------------------|---|---|--|
| MOR-002<br>(dosis escalonadas), abierto, no comparativo | 20                           | Evaluar la tolerancia de dosis escalonadas de elosulfasa  | fiebre (70%), náusea y tos (65% cada una), dolor en las extremidades (55%) y cefalea (45%).<br>3 casos con EA serios: dos con reacciones de hipersensibilidad, uno con peligro de muerte; otro con infección de catéter. Se suspendieron/interrumpieron 25 infusiones debido a EA | Tiene un estudio de extensión  |
| MOR-100<br>estudio abierto de extensión de MOR-002      | Hasta el primer análisis :17 | Evaluar la seguridad a largo plazo y la eficacia de elosulfasa 2.0 mg/kg.                                 | 17 pacientes con una duración $82.9 \pm 3.5$ semanas. todos los pacientes presentaron un EA. Cinco pacientes (29.4%) tuvieron un EA serio que incluyeron fiebre y reacción en el lugar de la infusión.  | En progreso. Se planea incluir a todos los pacientes que participaron en otros ensayos con elosulfasa, excepto el estudio MOR-004. La duración planeada es de 240 semanas              |
| MOR-006<br>Abierto, fase II                             | 16                           | Evaluar los efectos de elosulfasa en pacientes $\geq 5$ años con incapacidad de caminar $\geq 30$ metros. | Todos los pacientes presentaron un EA, de los cuales, el 87% (13) se asociaron a elosulfasa. Dos pacientes presentaron un EA serios.  |  |
| MOR-007<br>abierto                                      | 15                           | Evaluar los efectos de daño a mediano y largo plazo en niños menores de 5 años                            | El 73% presentó EA asociados al tratamiento. un paciente (7%) con EA serio (anormalidad del sistema inmune). Las infusiones se interrumpieron en 5 pacientes (33.3%) y se discontinuaron en 4 pacientes (26.7%).  | Duración 52 semanas y la fase de extensión de 156 semanas  |
| MOR-008<br>Doble ciego, aleatorizado                    | 25                           | Evaluar los efectos de daño de elosulfasa alfa de 2 dosis: 2mg/kg/semana 4mg/kg/semana                    | Se observaron EA en 14 pacientes (93.3%), 13 (86.7%) de los cuales se consideraron estar relacionados con el tratamiento.   | Ninguno de los 25 pacientes ha completado la primera fase 1 del estudio. Los resultados presentados corresponden a la dosis de 2mg/kg/semana con una duración promedio de 11.7 semanas |

