

Idursulfasa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo II o Síndrome de Hunter

PREGUNTA
¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento de sustitución enzimático con idursulfasa para la mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter?

CONTEXTO	Mucopolisacaridosis tipo II o Síndrome de Hunter
<p>La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) o Síndrome de Hunter es una enfermedad por depósito lisosómico de glucosaminoglicanos (GAG). Se trata de una enfermedad rara de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causada por el déficit del enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), implicado en el metabolismo de los GAG. Aunque afecta principalmente a hombres, también se han descrito casos en mujeres. Se trata de una enfermedad variable, progresiva y multisistémica que debe considerarse como un continuo entre dos extremos (grave y atenuado). En la forma más grave, con afectación del sistema nervioso central, debuta entre los 2 y 4 años de edad, cursa con retraso mental y los afectados fallecen en las primeras dos décadas de la vida por insuficiencia cardíaca o respiratoria. La forma más leve cursa con características menos manifiestas, progresa más lentamente y los afectados pueden llegar a los 50 años, aunque con una calidad de vida comprometida por problemas esqueléticos, respiratorios y cardíacos.</p> <p>El tratamiento de la MPS II es paliativo. La idursulfasa (IS) (Elaprase®) es una forma purificada de la enzima humana I2S obtenida por tecnología de DNA recombinante. Este fármaco fue aprobado por los EEUU y la UE para el tratamiento de la MPS II. Su administración es endovenosa.</p>	

INTERVENCIÓN	Idursulfasa (IS)
<p>Distancia media caminada¹</p> <p>La IS administrada semanalmente, en comparación a placebo, mejora la distancia media caminada en el TM6M a las 53 semanas. <i>Calidad de la evidencia moderada.</i></p> <p>La IS administrada quincenalmente, comparada con placebo, no muestra diferencias en la distancia media caminada en el TM6M a las 53 semanas. <i>Calidad de la evidencia moderada.</i></p>	
<p>Capacidad vital forzada (CVF)</p> <p>La IS administrada semanalmente, en comparación a placebo, no mejora el porcentaje de CVF respecto al valor teórico, aunque aumenta en 160 ml la CVF absoluta. <i>Calidad de la evidencia moderada</i></p> <p>La IS administrada quincenalmente, en comparación a placebo, no mejora la CVF. <i>Calidad de la evidencia moderada</i></p>	
<p>Volumen hepático</p> <p>La IS administrada tanto semanalmente como quincenalmente reduce el volumen hepático en comparación al placebo. <i>Calidad de la evidencia moderada</i></p>	
<p>Volumen esplénico</p> <p>La IS administrada tanto semanalmente como quincenalmente reduce el volumen esplénico en comparación al placebo. <i>Calidad de la evidencia moderada</i></p>	
<p>Efectos adversos</p> <p>La IS administrada tanto semanalmente como quincenalmente no presentó diferencias en la ocurrencia de efectos adversos relacionados con la infusión en comparación al placebo. <i>Calidad de la evidencia moderada</i></p>	
Resumen de la evidencia	
Beneficios	Se localizó una RS ² [1] (1 ECA ³ , 96 participantes) que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de sustitución enzimático con IS comparado con placebo en pacientes afectados de MPS II durante 53 semanas. Los 96 pacientes

¹ Distancia caminada en el test de la marcha en 6 minutos (TM6M)

² RS: Revisión Sistemática.

³ ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

	<p>(varones de entre 4,9 y 30,9 años) se aleatorizaron a tres grupos de estudio: IS 0,5 mg/kg semanal (n=32), IS 0,5mg/kg quincenal (n=32), placebo (n=32).</p> <p>A las 53 semanas, la IS administrada semanalmente, comparada con placebo, mejoró de forma significativa la distancia caminada en el TM6M (44,3 m vs 7,3 m; DM 37m, IC95% 6,52 a 67,48). Aunque la administración de IS quincenalmente también mostró una mejoría respecto placebo, esta no llegó a la significación estadística (DM 23m, IC 95% -4,49 a 50,49).</p> <p>La IS semanal comparada con placebo no presentó diferencias en el porcentaje de la CVF respecto a su valor teórico (DM 2,70, IC95% -2,12 a 7,52) pero sí aumentó la CVF absoluta (DM 0,16 litros, IC95% 0,05 a 0,27). En cambio, la IS administrada quincenalmente comparada con placebo no presentó diferencias ni en el porcentaje de la CVF respecto al valor teórico (DM -0,75, IC 95% -4,98 a 3,49) ni en la CVF absoluta (DM 0,01 L, IC 95% -0,07 a 0,009).</p> <p>El volumen hepático medido por RNM⁴ se redujo significativamente en ambos grupos tratados con IS en comparación a placebo: IS semanal (DM -24,05%, IC95% -28,94 a -20,06), IS quincenal (DM: -23,20%, IC95% -27,78 a -18,62).</p> <p>El volumen esplénico medido por RNM también se redujo significativamente en ambos grupos tratados con IS en comparación a placebo: IS semanal (DM -32,30%, IC95% -41,79 a -22,81), IS quincenal (DM: -27,00%, IC95% -37,35 a -16,65).</p> <p>Los pacientes que completaron las 53 semanas de tratamiento se incluyeron en un estudio abierto de extensión donde todos fueron tratados con IS 0,5mg/kg semanalmente durante 2 años. No hubo mejorías en el porcentaje de la CVF respecto al valor teórico. Sólo mejoró la CVF absoluta en los menores de 18 años. Los incrementos en el TM6M y las reducciones del volumen hepático y esplénico se mantuvieron estables</p>
Riesgos - Daños	<p>La incidencia de eventos adversos fue similar en los tres grupos de estudio, siendo éstos leves o moderados. No hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos relacionados con la infusión en los grupos tratados con IS en comparación al placebo (IS semanal, RR 1,05 IC 95% 0,74 a 1,48; IS quincenal, RR 1,05, IC95% 0,74 a 1,48). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos graves en los tres grupos de estudio y la mayoría se consideraron no relacionados con la medicación.</p> <p>En el estudio de extensión, el 59,6% de los pacientes experimentó al menos un evento adverso relacionado con el fármaco, un 53% un evento adverso relacionado con la infusión y un 28,7% al menos un evento adverso grave.</p>
Aplicabilidad	<p>La evidencia disponible es limitada. A pesar de que el tratamiento de reemplazo enzimático con IS ha mostrado ser en general bien tolerado y tener efectos biológicos pudiendo mejorar la capacidad funcional en pacientes con MPSII, la significación clínica de estos efectos es incierta. El tratamiento mejora el porcentaje de CVF respecto al valor teórico y la distancia caminada en 6 minutos, pero el aumento es pequeño y con intervalos de confianza amplios. La IS no ha mostrado mejorar resultados clínicamente relevantes como la calidad de vida, el dolor, la tasa de hospitalización y la mortalidad.</p>
Comentario	<p>La evidencia disponible procede de un solo ECA con 96 pacientes que muestra beneficios clínicos a corto plazo (53 semanas) del tratamiento de reemplazo enzimático con IS comparado con placebo. Los pacientes incluidos en el ECA pueden no ser representativos de aquellos con formas avanzadas de la enfermedad, ya que para ser incluidos debían poder seguir instrucciones y realizar las pruebas requeridas para las variables de resultado. Además, el ECA no valora algunas variables importantes como la puntuación de peso y altura, el índice de masa del ventrículo izquierdo y el índice de apnea-hipopnea durante la noche.</p>

⁴ RNM: Resonancia Nuclear Magnética

Estudios de Costes	<p>Se localizó un informe de evaluación de tecnologías [2] que comenta un informe de All Wales Medicines Strategy Group (AWSMG)[3] que realiza un análisis crítico del modelo económico del tratamiento con IS presentado por Shire Human Genetic Therapies a Gal.les. El estudio muestra que el coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) de la IS comparado con el tratamiento paliativo es de 564.492 libras esterlinas/AVAC (cálculo basado en un coste incremental de 3.360.000 libras esterlinas y una ganancia de 5,96 AVAC por paciente hipotético. El informe AWSMG cuestiona el estudio porque no se describe el modelo utilizado, se sospecha que se trata de un modelo de decisión simple, sólo se consideraron los costes de adquisición del fármaco y no los costes de administración ni los derivados del tratamiento paliativo.</p>
---------------------------	---

[1] da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD008185. DOI: 10.1002/14651858.CD008185.pub2.

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

[3] Final appraisal Report: Idursulfase (Elaprase ®) Shire Human Genetic Therapies. Cardiff (UK): All Wales Medicines Strategy Group: 2007.

TABLA		Evaluación GRADE de las variables clínicas							
Número de estudios (N)	Variable	Comparación	Tipo de evidencia	Calidad	Consistencia	Evidencia directa	Tamaño del efecto	GRADE	Comentario
1 (96)	Distancia media caminada en el TM6M	IS semanal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	Tamaño de la muestra pequeño, lo que deriva en estimaciones del efecto poco precisas (intervalos de confianza amplios)(*)
		IS quincenal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	(*)
1 (96)	CVF: % sobre el valor teórico	IS semanal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	(*)
		IS quincenal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	(*)
1 (96)	CVF absoluta	IS semanal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	(*)
		IS quincenal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	(*)
1 (96)	Volumen hepático	IS semanal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	Tamaño de la muestra pequeño, los resultados deberían confirmarse en futuros estudios.
		IS quincenal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	Tamaño de la muestra pequeño, los resultados deberían confirmarse en futuros estudios.
1 (96)	Volumen esplénico	IS semanal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	(*)
		IS quincenal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	(*)
1 (43 eventos)	Efectos adversos relacionados con la infusión	IS semanal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	Bajo número de eventos
		IS quincenal Placebo	4	0	0	0	-1	Moderada	Bajo número de eventos

Tipo de evidencia: 4 = ECA; 2 = Observacional; 1 = no analítico / opinión de expertos