



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:38:22 -05:00



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 010-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IDURSULFASA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE HUNTER (ACTUALIZACIÓN)

Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:49:10 -05:00

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Veronica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos – IETSI – EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
6. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:38:36 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:29:08 -05:00

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter (actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

6MWD	Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos
AGREE-II	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II
CVF	Capacidad vital forzada
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DM	Diferencia de medias
FDA	Food and Administration Drugs
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GAG	Glucosaminoglicanos
GPC	Guía de práctica clínica
IC 95 %	Intervalo de confianza del 95%
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
MPS II	Mucopolisacaridosis tipo II
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisión sistemática
VEF1	Volumen espiratorio forzado durante un segundo



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:38:48 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:29:16 -05:00

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IDURSULFASA	11
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
D. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EVIDENCIA	16
IV. RESULTADOS	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	24
i. Evaluaciones de tecnología sanitaria.....	24
C. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA SUGERIDA POR LOS SOLICITANTES (NO INCLUIDA EN LA TOMA DE DECISIÓN)	28
i. Documentos de recomendación	28
ii. Estudios observacionales	31
V. DISCUSIÓN	41
VI. CONCLUSIONES	47
VII. RECOMENDACIONES	48
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	55



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:38:59 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:29:25 -05:00

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) o síndrome de Hunter es un trastorno genético raro vinculado al cromosoma X (Xq28) causado por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa. La incidencia estimada en Europa es de 1 en 166,000 nacidos vivos, mientras que en Brasil y Colombia la incidencia varía entre 1.04 y 1.98 casos reportados por cada 100,000 nacidos vivos.
- La MPS II se clasifica en una forma severa y atenuada. La forma severa suele presentarse como una enfermedad multisistémica de rápida progresión; conllevando a un deceso en la adolescencia. Los pacientes con la forma atenuada presentan una progresión más lenta y síntomas menos severos; no obstante, también pueden tener una morbilidad y discapacidad que afecte su calidad de vida.
- Se ha postulado la terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de esta enfermedad, siendo la idursulfasa la primera opción disponible. La idursulfasa (Elaprase®) recibió la autorización de comercialización de la EMA en 2007 para el tratamiento de personas con síndrome de Hunter (MPS II). Esta autorización fue brindada bajo circunstancias excepcionales ya que la industria farmacéutica no pudo brindar resultados de seguridad y eficacia a largo plazo por tratarse de una enfermedad rara. La FDA le brindó su autorización de comercialización en 2006 con una indicación similar. Sin embargo, la FDA ha ido reportando reacciones de anafilaxia potencialmente mortales luego de las 24 horas de haber administrado idursulfasa, provocando dificultad respiratoria, hipoxia, hipotensión, urticaria, y angioedema.
- En el Perú, la DIGEMID le otorgó su autorización de comercialización contando con una vigencia hasta el 23 de mayo del 2024, encontrándose disponible como una solución para perfusión (2 mg/ml).
- La idursulfasa ha sido previamente evaluado para la población objetivo mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 en el que no se aprobó el uso de idursulfasa. Esto fue debido a que la eficacia atribuida al uso de idursulfasa fue considerada cuestionable dado que el resultado en la prueba 6MWD no fue clínicamente relevante, los resultados para las medidas de capacidad pulmonar no fueron estadísticamente significativos o fueron atribuidos al crecimiento de los pacientes, y la disminución del volumen hepático y esplénico no se tradujo en mejorías de desenlaces finales de relevancia clínica como la mortalidad o calidad de vida de los pacientes. En cuanto a la seguridad de idursulfasa, el dictamen preliminar anterior evidenció que la FDA emitió una advertencia de riesgo de anafilaxia durante o hasta 24 horas después de la



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:39:08 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:29:34 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:39:17 -05:00

infusión de idursulfasa. Además, se observó que la ocurrencia de eventos adversos serios alcanzó el 46% en los estudios de extensión del ECA de fase 2/3. De esta manera, el dictamen preliminar previo concluyó que el uso de idursulfasa no había demostrado ser más eficaz o segura en desenlaces clínicamente relevantes para el tratamiento los pacientes con MPS II. Adicional a la falta de beneficio adicional en términos de eficacia y seguridad, el alto costo del medicamento resultaba en costo de oportunidad desfavorable para el tratamiento con idursulfasa¹.

- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 "Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter", publicado en noviembre del 2018. Además, se consideró lo solicitado en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023.
- La búsqueda de la literatura permitió identificar una ETS realizada por CONITEC de Brasil. No se encontraron nuevos ECA o estudios observacionales comparativos que ayudasen a responder la PICO del presente dictamen.
- La ETS de CONITEC decidió incorporar idursulfasa como opción terapéutica de pacientes con MPS II, limitando su uso a pacientes con MPS II atenuada o que tuvieron el diagnóstico antes de los 12 meses de edad. Debe considerarse que las diferencias estadísticamente significativas observadas por CONITEC ocurrieron en desenlaces intermedios que no han demostrado ser subrogados válidos de desenlaces finales (como la mortalidad o la calidad de vida) o que se traduzcan beneficios claramente identificables.
- La decisión de la ETS de CONITEC se agrega a la previamente reportada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, teniendo cuatro instituciones con decisiones diferentes. El CADTH y el SMC no incorporaron o no aceptaron el reembolso de idursulfasa y no presentan una nueva evaluación que modifique su decisión. La HAS sí aprobó su reembolso considerando un beneficio menor, una negociación sobre el precio del medicamento, y esperando que el fabricante envíe nuevos datos de mejor calidad en los años posteriores a su decisión; lo cual muestra la incertidumbre de la HAS sobre los beneficios clínicos del tratamiento con idursulfasa. No obstante, no se encontró información pública adicional sobre nuevos estudios o datos evaluados por la HAS. Aunque las decisiones fueron diferentes; debe tomarse en cuenta que la ETS de CONITEC aprobó la incorporación de idursulfasa para un pequeño

¹ El costo de idursulfasa estimado en el contexto de EsSalud para el tratamiento anual de un paciente de 12 kg y 30 kg fue de S/ 662 688 y S/ 1 656 720, respectivamente.

subgrupo; sin embargo, la ETS tampoco mostró evidencia de beneficios adicionales en desenlaces finales de relevancia clínica para este grupo de pacientes.

- Respecto a la evidencia sugerida por los especialistas (ie. dos consensos de expertos y tres estudios observacionales), ninguno de los documentos cumplió con los criterios de elegibilidad para ser incluidos en la presente actualización de dictamen preliminar. Además, todos ellos presentaron múltiples limitaciones que reducen la confianza sobre la robustez de las recomendaciones (eg. los consensos de expertos no contaron con un balance del beneficio y seguridad que sustente la recomendación) y la validez de los resultados para demostrar beneficios adicionales con el uso de idursulfasa (eg. estudios sin grupo control que permitan demostrar causalidad).
- Con base en la evidencia disponible, los argumentos de decisión sobre el uso de idursulfasa en la institución son los siguientes: i) Actualmente, los pacientes con MPS II reciben un tratamiento de soporte conformado por un manejo multidisciplinario de los síntomas y de las complicaciones que se encuentran disponibles en el contexto de EsSalud. ii) El dictamen preliminar que antecedió a esta actualización concluyó que la evidencia disponible hasta ese momento no demostraba que el tratamiento con idursulfasa fuese más eficaz que el tratamiento de soporte en el tratamiento de los pacientes con MPS II. Por el contrario, reportó una elevada ocurrencia de eventos adversos serios, así como una advertencia de la FDA sobre la ocurrencia de anafilaxia durante o hasta 24 horas después de la infusión de idursulfasa. iii) La presente actualización de dictamen preliminar solo identificó un documento (una ETS elaborada por CONITEC) que cumplía con los criterios de elegibilidad para la presente actualización de dictamen preliminar. Aunque la CONITEC aprobó la incorporación de idursulfasa para un pequeño subgrupo de pacientes con MPS II; debe tenerse en cuenta que antes de la consulta pública, la CONITEC había recomendado no aprobar idursulfasa. Luego de la consulta pública, la CONITEC aprobó idursulfasa para un subgrupo de pacientes con MPS II; sin embargo, no mostró los beneficios adicionales en desenlaces de relevancia clínica para este subgrupo de pacientes. iv) La evidencia sugerida por los especialistas (ie. dos consensos de expertos y tres estudios observacionales) no cumplió con los criterios de elegibilidad para ser incluidos en la presente actualización de dictamen preliminar. Así, los dos consensos de expertos presentaron limitaciones metodológicas y no mostraron evidencia de un balance de eficacia y seguridad que sustentara las recomendaciones. Los tres estudios observacionales no permiten atribuir un efecto causal a los resultados observados con el uso de idursulfasa debido a la ausencia de un grupo control.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:39:25 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:29:56 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:39:34 -05:00

- A la luz de la evidencia actualmente disponible, la idursulfasa aún no ha demostrado ser más eficaz o segura que la mejor terapia de soporte o el placebo. Si además se toma en cuenta el elevado costo de idursulfasa, el costo de oportunidad no se puede asumir como favorable para EsSalud. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con MPS II se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:30:09 -05:00

- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de idursulfasa en pacientes menores de 18 años con síndrome de Hunter (MPS II).

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 "Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter" (IETSI-EsSalud, 2018), además de lo solicitado en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023.

El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, publicado en noviembre de 2018, concluyó que, en el momento de la evaluación, no existía evidencia de adecuada calidad metodológica de que el tratamiento con idursulfasa proporcionara algún beneficio clínicamente relevante, en comparación con la mejor terapia de soporte o el placebo, en pacientes con síndrome de Hunter (IETSI-EsSalud, 2018). En aquel dictamen, la evidencia incluyó tres evaluaciones de tecnologías sanitarias, dos de las cuales (CADTH, 2007; SMC, 2007) decidieron no recomendar el uso de idursulfasa y la tercera (HAS, 2015) sí aprobó el reembolso de idursulfasa a pesar de haber considerado un beneficio clínico menor que debía negociarse con la industria farmacéutica. Además, se incluyó una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (E. M. da Silva et al., 2016), un ensayo clínico aleatorizado de fase 2/3 (Muenzer et al., 2006) y dos estudios sin grupo control (Giugliani, Hwu, et al., 2014; Muenzer et al., 2011) llegando a la conclusión de que los beneficios a corto plazo no fueron observados en desenlaces clínicamente relevantes como la tasa de hospitalizaciones, calidad de vida, desarrollo neurológico, y la mortalidad, con un resultado en la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos (6MWD, su sigla del inglés *6-minute walking distance*) que tuvo una relevancia clínica cuestionable. Asimismo, la evidencia proveniente de los estudios sin grupo control presentó limitaciones metodológicas como pérdidas importantes en el seguimiento de los pacientes y reporte selectivo de resultados, por lo que fue considerado de baja calidad metodológica para los efectos a mediano y largo plazo. Por lo mencionado, el dictamen señaló que idursulfasa tenía un perfil de costo-oportunidad desfavorable lo que conllevó a no aprobar su uso para el tratamiento de la MPS II en el contexto de EsSalud.

Considerando que desde noviembre de 2018 a la fecha se ha publicado evidencia adicional que podría abordar la pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, así como la solicitud recibida en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023, el IETSI llevó a cabo una actualización de la evidencia considerando la pregunta PICO presentada en la Tabla 1.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:39:44 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:30:25 -05:00

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II)
Intervención	Idursulfasa 0.5 mg/kg una vez a la semana por vía endovenosa
Comparador	Mejor terapia de soporte* o placebo
Outcome	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa de hospitalizaciones • Afección visceral** (compromiso hepático, cardíaco, pulmonar y/o esplénico) • Función cognitiva*** • Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos**** <p>Calidad de vida</p>

*Tratamiento multidisciplinario con medicamentos para el manejo de síntomas y complicaciones.

**Puede ser expresada como organomegalia de cualquiera o la combinación de los órganos mencionados.

***Evaluado con las Escalas de Habilidad Diferencial (del inglés *Differential Ability Scales-II*).

****Se pone especial atención a lo que se refiere a eventos adversos serios (EA serios).

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) o síndrome de Hunter se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 (IETSI-EsSalud, 2018). Brevemente, la MPS II es un trastorno genético raro vinculado al cromosoma X (Xq28) causado por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa. La incidencia estimada es de 1 en 166,000 nacidos vivos en Europa (Sousa Martins et al., 2022), mientras que en Brasil y Colombia se ha reportado una incidencia entre 1.04 a 1.98 por cada 100,000 nacidos vivos (Celik et al., 2021). Esta condición también ha sido reportada esporádicamente en mujeres; a pesar de ser una condición vinculada al cromosoma X (Hashmi & Gupta, 2024). No se cuentan con datos de estudios epidemiológicos sobre MPS II en el Perú.

La fisiopatología de la MPS II implica la acumulación progresiva de glucosaminoglicanos (GAG), principalmente dermatán sulfato y heparán sulfato, debido a la actividad insuficiente de la enzima iduronato-2-sulfatasa (Wraith et al., 2008). Esta acumulación provoca daño celular y funcional en múltiples órganos y sistemas tales como el sistema cardiovascular, hígado, bazo, sistema nervioso, entre otros.



Firmado digitalmente por ZAVALA
 LOAYZA Jose Alfredo FAU
 20131257750 soft
 Motivo: Doy V° B°
 Fecha: 28.06.2024 18:39:52 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
 AGUILAR Verónica Victoria FAU
 20131257750 soft
 Motivo: Doy V° B°
 Fecha: 28.06.2024 19:30:38 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:40:02 -05:00

La MPS II se clasifica en una forma severa (aproximadamente el 60% de los casos) y atenuada, dependiendo de la rapidez y severidad de la progresión de los síntomas (Hashmi & Gupta, 2024). Los pacientes con la forma severa suelen presentar una apariencia facial anormal, hepatoesplenomegalia, enfermedad cardiovascular, disostosis con enanismo, retraso en el desarrollo neurológico, pérdida auditiva, entre otras manifestaciones multisistémicas; además, su deceso suele ocurrir en la adolescencia (Hahn, 2024; Wraith et al., 2008). Los pacientes con la forma atenuada presentan rasgos faciales toscos y una progresión más lenta y síntomas menos severos, con una función cognitiva normal o cercana a lo normal, y suelen tener una esperanza de vida hasta la adultez; no obstante, también pueden tener una morbilidad y discapacidad que afecte su calidad de vida (Wraith et al., 2008).



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:30:50 -05:00

Es importante resaltar que las anomalías neurológicas y físicas progresivas afectan la calidad de vida de las personas que sufren de MPS II. Esta afección multisistémica implica una enfermedad ósea, capacidad pulmonar disminuida, y enfermedad cardiovascular que crónicamente condicionan a que los pacientes pierdan la capacidad de caminar y presenten dificultades para el aprendizaje, llegando a depender de sus cuidadores para sus actividades diarias. Actualmente, las opciones terapéuticas para el síndrome de Hunter incluyen un manejo multidisciplinario con medicamentos para el manejo de síntomas, así como el manejo de las complicaciones. Además, se ha postulado la terapia de reemplazo enzimático, siendo la idursulfasa la primera opción disponible para este grupo de pacientes.

De esta manera, el objetivo de la presente actualización de dictamen preliminar fue evaluar la nueva evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de idursulfasa en pacientes con síndrome de Hunter (MPS II).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IDURSULFASA

La tecnología sanitaria idursulfasa se ha descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Brevemente, idursulfasa es una terapia de reemplazo enzimático utilizada en el tratamiento de la MPS II, específicamente diseñada para suplir la deficiencia de iduronato-2-sulfatasa en estos pacientes. El mecanismo de acción de idursulfasa implica la hidrólisis de mucopolisacáridos dermatán sulfato y heparán sulfato (GAG), lo que ayudaría a reducir su acumulación en los lisosomas y, en consecuencia, podría mejorar la función celular y tisular.

La idursulfasa es comercializada con el nombre de Elapraxe®. Este medicamento recibió la autorización de comercialización en Europa por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas del inglés *European Medicines Agency*) en enero del 2007 (EMA, 2022) con la indicación de uso para el tratamiento de personas con síndrome de



Hunter (MPS II). Esta autorización fue brindada bajo circunstancias excepcionales ya que la industria farmacéutica no pudo brindar resultados de seguridad y eficacia a largo plazo debido a tratarse de una enfermedad rara en la que la recolección de datos puede ser limitada o no ética. Por estos motivos, el medicamento continúa bajo un monitoreo intensivo, mayor al que se realiza con otros medicamentos. Asimismo, la EMA consideró a idursulfasa como un medicamento huérfano en diciembre del 2001, no obstante, en enero del 2017 fue retirada del listado de medicamentos huérfanos al terminar los diez años de comercialización exclusiva (EMA, 2022).

Por otra parte, la Administración de Alimentación y Medicamentos (FDA, sus siglas del inglés *Food and Administration Drugs*) le brindó su autorización de comercialización en julio de 2006 con la indicación de tratamiento de personas con síndrome de Hunter (MPS II) y la designó como un medicamento huérfano en 2001 (DailyMed, 2022; FDA, 2013). Sin embargo, ha ido reportando reacciones de anafilaxia potencialmente mortales luego de las 24 horas de haber administrado idursulfasa, provocando dificultad respiratoria, hipoxia, hipotensión, urticaria, y angioedema. Por este motivo recomienda un observación detenida de los pacientes que reciben el tratamiento (DailyMed, 2022).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) le otorgó su aprobación de comercialización, contando con una vigencia hasta el 23 de mayo del 2024, encontrándose actualmente en proceso de reinscripción (DIGEMID, 2022, 2024). Este medicamento se encuentra disponible en la presentación de solución para perfusión (2 mg/ml) que puede ser administrados mediante vía intravenosa. En la tabla 2 se presenta el detalle del registro sanitario de idursulfasa (Elaprase ®) en el Perú.

Tabla 2. Idursulfasa (Elaprase ®) registrado en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Nombre	Presentación	Registro sanitario	Titular del registro	Fabricante	País	Vigencia
ELAPRASE 2 mg/ml	Caja de cartón x 1, 4 y 10 viales de vidrio tipo I incoloro x 3 ml cada uno.	BE00942	TAKEDA S.R.L	CANGENE BIOPHARMA, INC	Estados Unidos de América	23-05-2024

Fuente: consulta de Registro Sanitario de Dispositivos Médicos (DIGEMID) realizada el 27 de mayo de 2023.

Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>

La dosis recomendada de idursulfasa es de 0.5 mg/kg administrados una vez cada semana por vía intravenosa (DailyMed, 2022; EMA, 2022). Según la EMA, la administración debe ser brindada por un médico u otro profesional de salud con experiencia en el manejo de pacientes con MPS II. Además, la infusión debería ser realizada durante al menos tres

horas, la que podría ir reduciéndose hasta una hora siempre y cuando el paciente no desarrolle alguna reacción anafiláctica (EMA, 2022).

El costo de idursulfasa en el contexto de EsSalud se muestra en la tabla 3. Estos montos fueron estimados a partir de la información obtenida del registro SAP/R3, consultado el 19 de junio de 2024, considerando a elapraxe ® 2 mg/ml, una dosis de 6 mg por semana (0.5 mg/kg para un niño de 12 kg), 15 mg por semana (0.5 mg/kg para un niño de 30 kg), durante un año de duración (52 semanas). Estos costos fueron estimados para el tratamiento de un paciente.

Tabla 3. Estimación de costos de adquisición de idursulfasa (Elapraxe ®) en EsSalud para el tratamiento de un paciente con MPS II

Ítem	Precio unitario	Dosis requerida a la semana	Costo por semana	Costo anual
Elapraxe ®* 2 mg/ml	S/ 12 744	6 mg (paciente de 12 kg)	S/ 12 744	S/ 662 688
Elapraxe ®* 2 mg/ml	S/ 12 744	15 mg (paciente de 30 kg)	S/ 31 860	S/ 1 656 720

*Identificado en la presentación de 2 mg/ml por 3 ml, es decir, un total de 6 mg/3 ml

Fuente: SAP/R3. Consultado el 19 de junio de 2024



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:40:19 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:31:16 -05:00

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 "Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter" (IETSI-EsSalud, 2018). Para ello, se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. No se utilizó restricción de fecha de búsqueda.

Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo mucopolisacaridosis, tales como: *American College of Medical Genetics and Genomics*, *European Society of Human Genetics*, y la *American Academy of Pediatrics*. Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en la página web de *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov>) y del International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>) para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

Por otra parte, se consideraron los estudios presentados por el especialista en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH² y términos en lenguaje libre, junto

² Término MeSH (acrónimo de Medical Subject Headings): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:40:28 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:31:30 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:40:37 -05:00

con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ECA se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario. Dado que se amplió la búsqueda a estudios observacionales comparativos, se utilizó la estrategia de búsqueda en PubMed sin considerar los filtros metodológicos de diseños de estudios.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, RS con metaanálisis de ECA y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, dada la ausencia de nuevos ECA que evaluaran la pregunta PICO de interés y los nuevos desenlaces considerados, la búsqueda se amplió para incluir estudios observacionales comparativos. No se consideró alguna restricción de idioma. Por otra parte, se excluyeron los ensayos clínicos sin grupo control, estudios observacionales no comparativos, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos³.

En cuanto a las GPC u otros documentos de recomendación, se incluyeron aquellos que: elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia y utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1). Los motivos de exclusión de los estudios preseleccionados son presentados en el apartado IV. Resultados, sección A. Sinopsis de la evidencia.

Además, se incluyeron los estudios presentados por el especialista en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023 para realizar su respectivo análisis crítico.

³ Los resúmenes de congresos presentan resultados preliminares de estudios, no obstante, estos no han sido sometidos a una revista científica con un proceso de revisión por pares. Este proceso es considerado el procedimiento estándar de revisión de los resultados de estudios científicos que permiten asegurar su calidad y validez antes de su publicación y difusión.

D. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EVIDENCIA

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA, y Newcastle Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:40:49 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:33:23 -05:00

IV. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica se realizó el 17 de mayo de 2023 y se incluyó luego de la fase de lectura a texto completo una ETS que evaluó la tecnología sanitaria y población objetivo del presente dictamen (CONITEC, 2017). No se identificaron GPC, RS, ni ECA que cumplan los criterios de elegibilidad del presente dictamen. Tampoco se identificaron estudios observacionales comparativos elegibles al realizar la ampliación de búsqueda. Por otra parte, los estudios presentados por el especialista en la solicitud de evaluación: dos consensos de expertos con metodología Delphi (González-Gutiérrez-Solana et al., 2018; McBride et al., 2020), y tres estudios observacionales no comparativos (Muenzer et al., 2021; Racoma et al., 2021; Ueda & Hokugo, 2020) fueron incluidos en el presente dictamen preliminar para su respectivo análisis crítico; pero ninguno de ellos fue incluido como evidencia para la toma de decisión; dado que no cumplieron con los criterios de elegibilidad descritos en la sección II: MÉTODOS.

Las razones de exclusión de aquellos que fueron preseleccionados, es decir, evaluados a texto completo, se muestran en la sección A. Sinopsis de la evidencia de este apartado.

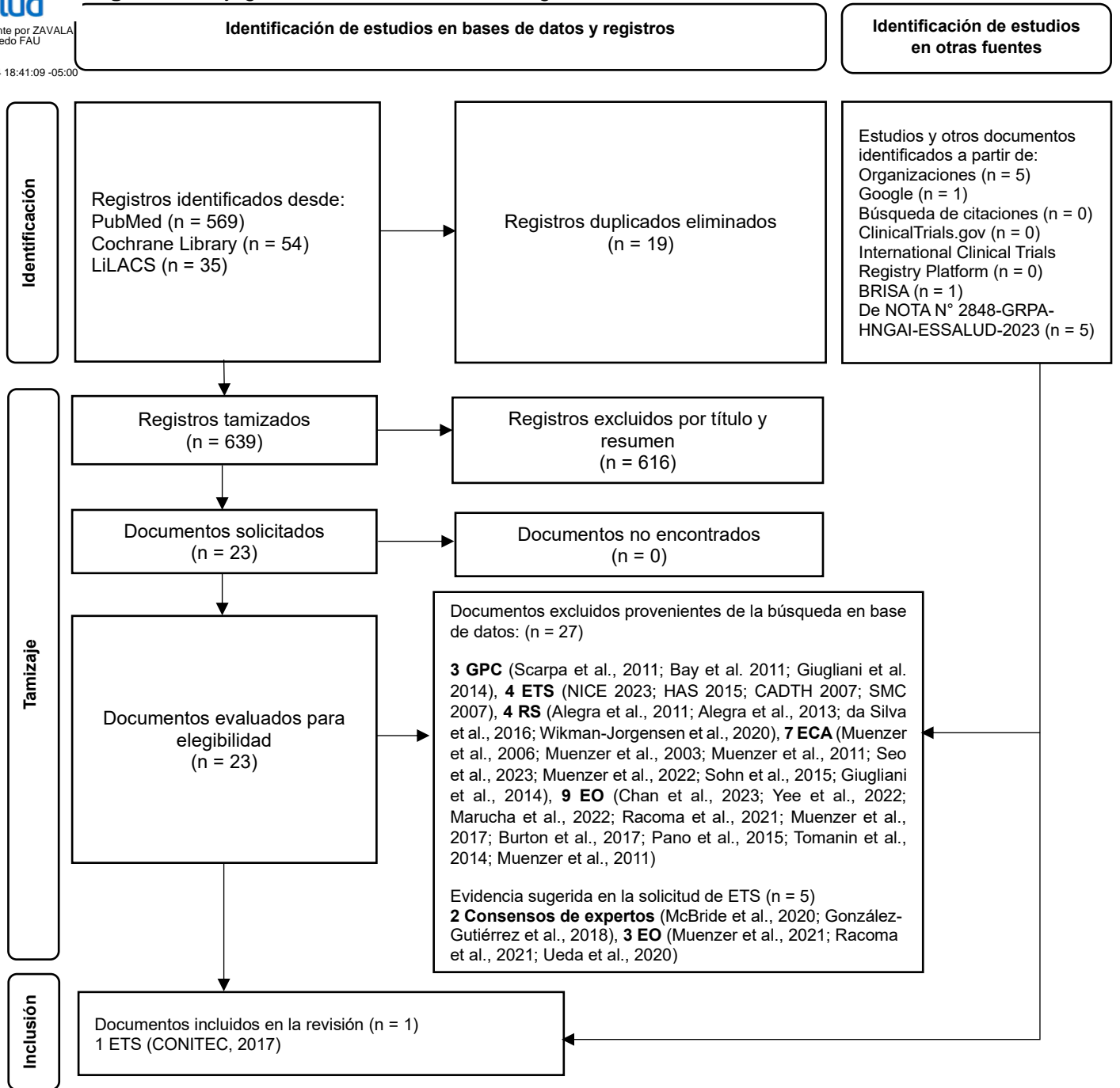


Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:41:00 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:34:46 -05:00

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA: ensayos clínicos aleatorizados; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; HAS: Haute Autorité de Santé; CADTH: Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; SMC: Scottish Medicines Consortium; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁴, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America (Giugliani, Villarreal, et al., 2014).
 - Motivo: No se encuentra una declaración de haber realizado una búsqueda y revisión sistemática de la evidencia científica, ni que hayan utilizado un sistema de gradación para formular las recomendaciones y evaluar el nivel de evidencia.
- Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o enfermedad de hunter (Bay, 2011).
 - Motivo: No se encuentra una declaración de haber realizado una búsqueda y revisión sistemática de la evidencia científica, ni que hayan utilizado un sistema de gradación para formular las recomendaciones y evaluar el nivel de evidencia.
- Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter (Guillén-Navarro et al., 2013).
 - Motivo: No se encuentran los niveles de evidencia ni los grados de recomendación para cada enunciado brindado.
- Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease (Scarpa et al., 2011).
 - Motivo: No define ni explicita su sistema de gradación de la evidencia para emitir sus recomendaciones y evaluar el nivel de evidencia.

Publicaciones **incluidas** en la evaluación de la evidencia:

Ninguna.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- NICE 2023. Intrathecal idursulfase for treating Mucopolysaccharidosis type II ID1223 (NICE, 2023).

⁴ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) Sistemas, 2) Sumarios como guías de práctica clínica, 3) Sinopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) Síntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) Sinopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (Studies por sus siglas en inglés).



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:41:28 -05:00

- Motivo: Evaluación descontinuada y no completada, además de haber tenido por objetivo evaluar la administración intratecal de idursulfasa, la que no se encuentra aprobada por DIGEMID y no es la vía de administración descrita en la PICO de la presente actualización de dictamen preliminar.
- HAS 2015. ELAPRASE (idursulfase), enzyme replacement (HAS, 2015).
 - Motivo: Documento incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.
- CADTH 2007. Idursulfase (CADTH, 2007)
 - Motivo: Documento incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.
- SMC 2007. Idursulfase 2 mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase) (SMC, 2007).
 - Motivo: Documento incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:35:32 -05:00

Publicaciones **incluidas** en la evaluación de la evidencia:

- CONITEC 2017. Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II (CONITEC, 2017).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Enzyme replacement therapy for the treatment of Hunter disease: A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis (Wikman-Jorgensen et al., 2020).
 - Motivo: Incluye ECA considerado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Además, considera ECA que evaluaron la administración intratecal de idursulfasa, la que a la fecha no se encuentra aprobada, así como haber incluido en su análisis estudios observacionales no comparativos y series de casos.
- Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) (E. M. da Silva et al., 2016).
 - Motivo: Estudio incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA José Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:41:36 -05:00

- Eficácia e segurança da terapia com idursulfase em pacientes com mucopolissacaridose tipo II, com e sem comparação com placebo: revisão sistemática e metanálise (Alegra et al., 2013).
 - Motivo: Incluye ECA considerados previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Además, considera estudios no aleatorios, sin grupo control, y observacionales no comparativos.
- A systematic literature review: enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Alegra, 2011).
 - Motivo: Resumen de congreso, no se encuentra disponible el texto completo o su publicación en una revista científica revisada por pares.

Publicaciones **incluidas** en la evaluación de la evidencia:

Ninguna.

Ensayos clínicos

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study (Seo et al., 2023).
 - Motivo: No contó con un grupo control.
- Long-term open-label phase I/II extension study of intrathecal idursulfase-IT in the treatment of neuronopathic mucopolysaccharidosis II (Muenzer et al., 2022).
 - Motivo: Evaluó la administración intratecal, la que a la fecha no se encuentra aprobada.
- Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome (Sohn et al., 2015).
 - Motivo: No contó con un grupo control.
- A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy (Giugliani, Villarreal, et al., 2014).
 - Motivo: No contó con un grupo control.
- Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome (Muenzer et al., 2011).
 - Motivo: ECA incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.
- A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) (Muenzer et al., 2006).



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:41:46 -05:00

- Motivo: ECA incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.
- Iduronate-2-sulfatase Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II (MPS II) (Shire, 2021).
 - Motivo: Registro en clinicaltrials.gov que cuenta con resultados publicados incluidos y analizados previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.

Publicaciones **incluidas** en la evaluación de la evidencia:

Ninguna.

Estudios observacionales

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Long-term experience with idursulfase beta (Hunterase) in two adolescent patients with MPS II: A case series (Chan et al., 2023).
 - Motivo: Estudio de serie de casos, sin grupo control.
- Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review (Yee et al., 2022).
 - Motivo: Estudio observacional, no comparativo, sin grupo control.
- Efficacy of Enzyme Replacement Therapy on the range of motion of the upper and lower extremities in 16 Polish patients with mucopolysaccharidosis type II: A long-term follow-up study (Marucha et al., 2022).
 - Motivo: Estudio observacional, no comparativo, sin grupo control, y que evalúa otros desenlaces.
- A review of the clinical outcomes in idursulfase-treated and untreated Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the local lysosomal storage disease registry (Racoma et al., 2021).
 - Motivo: Estudio observacional, no comparativo, sin grupo control.
- Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS) (Muenzer et al., 2017).
 - Motivo: Estudio observacional, no comparativo, sin grupo control.
- Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) (Pano et al., 2015).
 - Motivo: Estudio observacional, no comparativo, sin grupo control.
- Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years (Tomanin et al., 2014).



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:35:58 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA José Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:41:54 -05:00

- Motivo: Estudio observacional, no comparativo, sin grupo control.
- Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey (Muenzer et al., 2011).
 - Motivo: Estudio observacional, no comparativo, sin grupo control.
- Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS) (Burton et al., 2017).
 - Motivo: Estudio observacional incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.

Publicaciones **incluidas** en la evaluación de la evidencia:

Ninguna.

Evidencia sugerida por los solicitantes:

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia:



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:36:06 -05:00

- Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (McBride et al., 2020).
- Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus (González-Gutiérrez-Solana et al., 2018).
- Evaluation of the long-term treatment effects of intravenous idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) using statistical modeling: data from the Hunter Outcome Survey (HOS) (Muenzer et al., 2021).
- A review of the clinical outcomes in idursulfase-treated and untreated Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the local lysosomal storage disease registry (Racoma et al., 2021).
- Safety and efficacy of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome): a post-marketing study in Japan (Ueda & Hokugo, 2020).

*Aunque esta evidencia no fue incluida en la presente actualización de dictamen por no cumplir con los criterios de elegibilidad, se realizó el análisis crítico de la misma para describir los motivos de la exclusión.

Publicaciones **incluidas** en la evaluación de la evidencia:

Ninguna.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Evaluaciones de tecnología sanitaria

CONITEC 2017. “Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II” (CONITEC, 2017)

La CONITEC de Brasil publicó en diciembre del 2017 una evaluación de tecnología sanitaria en la que decide incorporar a idursulfasa como terapia de reemplazo enzimático para personas con MPS II considerando los siguientes criterios para recibir e interrumpir el tratamiento:

- Diagnóstico bioquímico y/o genético (mutación genética del gen IDS) de MPS II y presentar MPS II atenuada.
- Diagnóstico bioquímico y/o genético de MPS II con un diagnóstico en menores de 12 meses de edad.
- Excluir a quienes presentan la forma severa de MPS II (asociada a retraso del desarrollo neurológico).
- Interrumpir el tratamiento si no presentan un desarrollo normal neurológico, ausencia de beneficio clínico (reducción de hepatomegalia, esplenomegalia, excreción urinaria de GAG), ausencia de mejoría de la calidad de vida, falta de adherencia al tratamiento, o presentar alguna reacción grave al medicamento.

Evidencia de eficacia y seguridad

Para llegar a esta recomendación, el CONITEC consideró la evidencia proveniente de 17 estudios:

- Un ECA de fase 2/3 y su seguimiento abierto (Muenzer et al., 2006, 2011), ambos que fueron previamente evaluados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.
- Un análisis *post hoc* de los dos estudios de Muenzer et al. que evaluó un desenlace no elegible para el presente dictamen (anticuerpos anti-idursulfasa) (Barbier et al., 2013).
- Un ECA de fase dos sin grupo control (Muenzer et al., 2007).
- Un ensayo clínico no aleatorizado, abierto, sin grupo control (Okuyama et al., 2010).
- Cuatro estudios cuasi experimentales (Brands et al., 2013; Giugliani, Hwu, et al., 2014; Kim et al., 2013; Žuber et al., 2014) y un estudio *post hoc* de uno de ellos (Pano et al., 2015), todos sin grupo control.
- Tres cohortes prospectivas sin grupo control o que evaluaron desenlaces no considerados en la presente PICO (anticuerpos anti-idursulfasa) (Giugliani et al., 2017; Parini et al., 2015; Tomanin et al., 2014).
- Tres RS de la Colaboración Cochrane (E. M. da Silva et al., 2011, 2016; E. M. K. da Silva et al., 2014), de la que la última versión actualizada fue previamente



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:42:18 -05:00

evaluada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.

- Una RS (Alegra et al., 2013) que incluyó en su análisis ECA de fase uno/dos, EC no aleatorizado, abierto, sin grupo control, y estudios cuasi experimentales, por lo que no fue considerada en el presente dictamen.

Con estos estudios, CONITEC llevó a cabo una valoración con la metodología *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE) para los desenlaces que su equipo técnico definió como más relevantes⁵. De ellos, los que son pertinentes para la presente ETS son la calidad de vida y los eventos adversos. El nivel de evidencia fue muy bajo para la calidad de vida considerando limitaciones metodológicas, inconsistencia, imprecisión, y sesgo de publicación. En cuanto a calidad de vida, CONITEC reconoció que aún se requieren estudios que evalúen este desenlace con instrumentos estandarizados, mostrando que los pacientes con MPS II grave empeoran en una mayor cantidad de ítems del cuestionario (32 de 52 ítems) mejorando en un número pequeño de ellos (9 de 52 ítems) sin presentar comparaciones estadísticas, además de que la mejora se observó principalmente en quienes tenían el fenotipo atenuado (mejoraron en 23 de 52 ítems y empeoraron en 3 de 52 ítems). Por otra parte, no se evaluó el desenlace de sobrevida por no contar con estudios que respondan a este desenlace. En cuanto a los eventos adversos, CONITEC consideró un nivel de evidencia moderada con una amplia magnitud del efecto, aunque con la presencia de limitaciones metodológicas (no mencionadas en el informe) y sesgo de publicación. La amplia magnitud del efecto fue considerada debido a que el 63% de pacientes que recibieron idursulfasa experimentaron al menos un evento adverso, mientras que el 11.8% presentaron urticaria o angioedema y el 8.8% presentan anafilaxia. No obstante, CONITEC consideró que estos podrían prevenirse al brindar una premedicación de antihistamínicos o corticoesteroides.

CONITEC consideró a la enfermedad pulmonar evaluada con la capacidad vital forzada (CVF), la distancia recorrida en la prueba de 6MWD, el volumen hepático y esplénico, así como las manifestaciones neurológicas (regresión neurológica) como desenlaces con menor relevancia. En cuanto a la CVF, CONITEC encontró resultados inconsistentes dado que un estudio abierto no reportó diferencias al recibir idursulfasa, mientras que una RS evidenció un cambio medio de 0.229 L (IC 95%: 0.028 a 0.429) en la CVF absoluta, y de 10.8% (IC 95%: 6.3 a 15.3) para el porcentaje de cambio de CVF. Algo similar fue observado por CONITEC para el desenlace de la prueba 6MWD dado que un estudio no encontró diferencias entre los grupos, mientras que otro estudio reportó un aumento promedio de 44.3 m ± 12.3 m en el grupo de idursulfasa comparado con 7.3 m ± 9.5 m en el grupo de

⁵ CONITEC consideró como desenlaces de mayor relevancia a los siguientes: supervivencia, calidad de vida, número de infecciones del tracto respiratorio, manifestaciones cardiológicas, eventos adversos, convulsiones, enfermedad osteoarticular y enfermedad ocular.



placebo ($p = 0.001$), y el metaanálisis de una RS mostró un aumento promedio de 43.5 m (IC 95%: 25.1 a 61.9 m) al recibir idursulfasa, aunque el número de estudios incluidos fue limitado (dos estudios) para realizar inferencia. Para el volumen hepático y esplénico, CONITEC consideró evidencia de ensayos clínicos que reportaron una reducción estadísticamente significativa del volumen hepático (placebo: $-0.8\% \pm 1.6\%$ e idursulfasa: $-25.3\% \pm 1.6\%$, $p < 0.0001$) y esplénico (placebo: $+7.2 \pm 4.2\%$ e idursulfasa: $-25.1 \pm 2.4\%$, $p < 0.0001$). No obstante, estos resultados provinieron de estudios que compararon el régimen de idursulfasa semanal vs. quincenal vs. placebo, sin existir evidencia que compare el régimen semanal vs. placebo de forma directa, siendo la frecuencia de administración semanal aprobada para su comercialización. Además, CONITEC reportó que no se encontraron diferencias en cuanto al deterioro cognitivo o hitos en el desarrollo en ensayos clínicos antes y después de recibir idursulfasa, aunque no se identificaron análisis estadísticos para ello, lo que conllevó a que no pudieran emitir conclusiones al respecto.

Análisis de impacto presupuestario

Adicionalmente, CONITEC realizó un análisis de impacto presupuestario a los cinco años de uso de idursulfasa considerando los siguientes criterios: el total de pacientes diagnosticados de MPS II en Brasil hasta ese momento, las estimaciones de cuántos nuevos pacientes serían diagnosticados de MPS II durante el tiempo horizonte planteado, la dosis de 0.5 mg/kg/semana para un paciente de 35.9 kg, y un costo de BRL 5410.67 (equivalente a PEN 3787, tasa de cambio al 21 de junio del 2024) por frasco-ampolla de 3 ml. De esta manera, estimaron un impacto presupuestario entre BRL 132 millones y BRL 208 millones (equivalente a PEN 92.4 millones y PEN 145 millones, tasa de cambio al 21 de junio del 2024) durante el primer año, y entre BRL 848 millones y BRL 1 192 millones (equivalente a PEN 593.6 millones y PEN 834.4 millones, tasa de cambio al 21 de junio del 2024) para los primeros cinco años luego de su incorporación.

Decisión de CONITEC

CONITEC reconoció que los desenlaces evaluados provenían de evidencia de baja y muy baja calidad, mientras que los resultados favorables en los desenlaces de menor relevancia (6MWD, CVF) no fueron considerados clínicamente relevantes. Además, señaló que es probable que los pacientes se beneficien solo si reciben el tratamiento de forma temprana (antes de los 12 meses de edad) ya que quienes fueron menores tuvieron una progresión lenta de la enfermedad en comparación de las personas mayores. Asimismo, señalaron que la evidencia estaba conformada principalmente por pacientes con MPS II de forma atenuada, y que los pacientes con la forma severa no se encontraban representados en ella. De esta manera, considerando el escenario de una enfermedad huérfana, realizaron una recomendación débil en contra de la inclusión de idursulfasa señalando que aún se necesitan más estudios para establecer la eficacia de idursulfasa. Al ser sometida a la consulta pública con otros actores del proceso de toma de decisiones, CONITEC decidió





incorporar idursulfasa como terapia de reemplazo enzimático en personas con MPS II debido a los comentarios de los pacientes, industria farmacéutica, expertos clínicos, representantes gubernamentales y reconociendo la incertidumbre del análisis de impacto presupuestario realizado. Cabe resaltar que esta decisión a favor se limitó a los pacientes con MPS II atenuada y menores de 12 meses diagnosticados con MPS II.

Análisis crítico

Es importante notar que la evidencia de la cual se valió CONITEC para emitir su recomendación fue principalmente de baja y muy baja calidad proveniente de diversos estudios no comparativos, basándose principalmente en desenlaces de menor relevancia clínica que no obtuvieron resultados clínicamente relevantes. Esto también se refleja en que su recomendación inicial haya sido débil y en contra para la incorporación de idursulfasa. No obstante, es importante notar que no se encontró un juicio explícito con respecto a la relevancia clínica de cada resultado evidenciado en los estudios para cada desenlace (eg. prueba de 6MWD, medidas de capacidades pulmonares, hepatomegalia, esplenomegalia), así como no haber reportado comparaciones estadísticas para desenlaces como el deterioro cognitivo.

Cabe resaltar que CONITEC decidió coberturar idursulfasa luego del proceso de consulta pública, en el que incorporó comentarios de expertos, sociedades de pacientes, la industria farmacéutica, entre otros y no porque idursulfasa haya demostrado ser más eficaz o segura que el placebo según la evidencia. También, cabe resaltar que su decisión solo brinda cobertura a los pacientes con MPS II con forma atenuada, grupo con menor prevalencia dentro del espectro de la enfermedad, y que hayan sido diagnosticados antes de sus 12 meses de edad debido a que estos fueron representados en la evidencia identificada. Sin embargo, solo se encontró este raciocinio para el desenlace de calidad de vida, aunque sin mostrar comparaciones estadísticas, mientras que para el resto de los desenlaces presentados no se encontraron resultados diferenciados para estos subgrupos, con lo que su decisión no estaría completamente representada en la evidencia. Asimismo, no debe perderse de vista que las diferencias estadísticamente significativas ocurrieron en desenlaces intermedios que no han demostrado ser subrogados válidos de desenlaces finales (como la mortalidad) o que se traduzcan beneficios claramente identificables en la salud de los pacientes. Además, la observación de que los resultados del tratamiento podrían ser más favorables en los pacientes menores de 12 meses no viene acompañado de evidencia comparativa; por lo que podría deberse al inicio temprano de los otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

De igual forma, es importante notar que esta decisión proviene de un país de altos ingresos económicos que se consideró capaz de asumir el impacto presupuestario de más de BRL 848 millones y BRL 1 192 millones (equivalente a PEN 593.6 millones y PEN 834.4 millones,



Firmado digitalmente por PERALTA AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:36:47 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:42:47 -05:00

tasa de cambio al 21 de junio del 2024) tras cinco años de su incorporación, y que no se reportó de forma explícita si la industria farmacéutica realizó algún descuento confidencial al costo del medicamento. Es preciso señalar que, además de las limitaciones señaladas, los múltiples factores como el contexto sanitario, regulatorio, económico, y epidemiológico de cada país, no hacen posible extrapolar la decisión de CONITEC al contexto de EsSalud.

C. DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA SUGERIDA POR LOS SOLICITANTES (NO INCLUIDA EN LA TOMA DE DECISIÓN)

i. Documentos de recomendación

Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (McBride et al., 2020)

El Colegio Americano de Medicina Genética y Genómica (ACMG, sus siglas del inglés *American College of Medical Genetics and Genomics*) publicó en 2020 un consenso de expertos con recomendaciones para el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático en pacientes con MPS II. En él, recomiendan la terapia de reemplazo enzimático en las personas con signos o síntomas de MPS II atenuada o severa, y en aquellas con enfermedad severa predicha de acuerdo con un examen genotípico antes de mostrar signos o síntomas. Asimismo, recomiendan que el juicio de la efectividad clínica del tratamiento se puede guiar con la evaluación clínica del volumen hepático, esplénico, y cognitivo, así como que la utilidad de la prueba 6MWD no es aceptada.

La ACMG llevó a cabo una metodología Delphi, conformando un grupo compuesto por diez expertos clínicos, un proceso de dos rondas, con una tercera opcional, para lograr consenso sobre las recomendaciones a partir de una revisión sistemática llevada a cabo hasta diciembre de 2018. Los expertos tuvieron acceso a los artículos a través de un almacenamiento compartido en línea y utilizaron esta información para calificar las recomendaciones usando una escala Likert de nueve puntos. Una puntuación de siete o más indicaba acuerdo definitivo y tres o menos desacuerdo definitivo utilizando un umbral predefinido para determinar el consenso del 75% de acuerdo o desacuerdo. Los expertos debían proporcionar comentarios si no estaban de acuerdo con una declaración. Las declaraciones que no alcanzaron consenso en la primera ronda fueron revisadas y, si era necesario, modificadas o divididas para mayor claridad antes de la segunda ronda. Finalmente, tras el análisis de las respuestas y la preparación del manuscrito, el documento resultante fue revisado y aprobado por la Junta Directiva de ACMG.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:42:23 -05:00

Análisis crítico

Este consenso de expertos fue sugerido por el especialista en la NOTA N.º 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023. Es importante señalar que este documento fue excluido de la presente actualización de dictamen preliminar por no cumplir con criterios de elegibilidad.

La búsqueda de su revisión sistemática se limitó a una base de datos (PubMed) y tuvo restricción del idioma inglés. Además, no explicitan los diseños de estudios incluidos en su revisión sistemática, así como no encontrarse una declaración explícita de los estudios incluidos y excluidos. Esto pudo haber conducido a la selección de estudios con bajo nivel de evidencia o la exclusión de aquellos que no brinden resultados estadísticamente significativos para la terapia de reemplazo enzimático conduciendo a un sesgo de publicación. Por otra parte, no se mencionan las fortalezas y limitaciones de la evidencia considerada, no se identifica un balance de eficacia y seguridad ni su relación con las recomendaciones emitidas. Esto es relevante dado que una recomendación debería garantizar brindar mayores beneficios que riesgos a los pacientes tras un raciocinio explícito de la evidencia identificada. Adicionalmente, no se describe un procedimiento de evaluación externa ni un plan de actualización.

Si bien los autores describen un método para llegar al consenso de las recomendaciones, este no representa lo establecido por las orientaciones metodológicas actualmente aceptadas y estandarizadas para el desarrollo de GPC. Estas guías metodológicas establecen el uso de un sistema de gradación y evaluación de la calidad de la evidencia que posteriormente debería de ser evaluada por el grupo elaborador realizando un balance explícito de riesgos y beneficios, valores y preferencias de los pacientes, uso de recursos, entre otras consideraciones (WHO, 2014). Además, orientan en la selección del grupo elaborador, el que no debería ser dominado por expertos clínicos médicos, si no buscando un balance entre metodólogos, otros profesionales además de médicos, miembros de entidades gubernamentales, pacientes con la condición, entre otros (Schünemann et al., 2013; WHO, 2014). En este punto, el consenso de expertos de ACMG fue principalmente conformado por expertos clínicos médicos sin haber considerado a otros actores relevantes para formular las recomendaciones.

Por los motivos mencionados, este consenso de expertos no puede ser considerado como base de evidencia para la toma de decisión en la presente ETS.

Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus (González-Gutiérrez-Solana et al., 2018)

El grupo de trabajo español Hunter publicó en 2018 un consenso de expertos con recomendaciones para el tratamiento de reemplazo enzimático de pacientes con MPS II.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:42:57 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:36:59 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:43:08 -05:00

Los autores de este consenso de expertos mencionan que la terapia de reemplazo enzimático puede cambiar el curso de la enfermedad y recomiendan su inicio en pacientes con MPS II atenuada y severa. Además, recomiendan no iniciar la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con MPS II que presenten una afección neurológica muy severa debido a que la terapia no mejorará la enfermedad, así como brindar consejería genética y tamizaje de la enfermedad a los familiares femeninos de los pacientes con riesgo de ser portadores de MPS II. Por otra parte, realizan recomendaciones para el seguimiento de los pacientes mencionando que no se debería discontinuar el tratamiento de reemplazo enzimático de pacientes con enfermedad leve, llevar a cabo reevaluaciones periódicas de los pacientes con una enfermedad severa, y que comités de expertos regionales o nacionales evalúen las indicaciones y el seguimiento del uso de esta terapia.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:37:13 -05:00

El grupo de trabajo español Hunter utilizó una metodología Delphi modificada para llegar al consenso de expertos y brindar sus recomendaciones. El panel asesor estaba compuesto por cinco miembros del grupo de trabajo español Hunter, quienes fueron un equipo español multidisciplinario compuesto por médicos expertos en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con MPS II. Inicialmente, se realizó una revisión bibliográfica para identificar los temas relevantes, utilizando como base las guías de práctica clínica publicadas en 2013 y estudios publicados posteriormente. Luego, se reunieron para seleccionar los ítems del cuestionario y elaborar la encuesta en línea. Se invitó a pediatras españoles con experiencia en MPS II a participar en el estudio, seleccionados por su conocimiento de MPS II (según sus publicaciones y participación en congresos científicos), experiencia clínica y nivel de influencia científica. Las respuestas al cuestionario se estructuraron en una escala de cuatro puntos (desde completamente en desacuerdo hasta completamente de acuerdo). La encuesta se distribuyó mediante una plataforma web, enviando recordatorios semanales a 85 expertos. Tras la fecha límite, se analizaron las medianas de las respuestas realizando una equivalencia con un grado de recomendación (1 punto: no recomendado, 2 y 3 puntos: algo recomendado o a ser llevado a cabo en centros de referencia, 4 puntos: altamente recomendado). Los miembros del panel asesor revisaron las respuestas y se reunieron para discutir los resultados y alcanzar un consenso en las recomendaciones, realizándose una segunda ronda Delphi si las respuestas iniciales no eran concluyentes.

Análisis crítico

Este consenso de expertos fue sugerido por el especialista en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023. Cabe resaltar que este documento fue excluido de la presente actualización de dictamen preliminar por el equipo técnico del IETSI dado que no llevó a cabo un procedimiento de gradación de la evidencia o la fuerza de recomendación ni evaluó la calidad de la evidencia. Por otra parte, no utilizaron una metodología para formular recomendaciones de acuerdo con su fuerza y dirección, procedimiento importante dado que



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:43:18 -05:00

permite evaluar diferentes criterios al formular una recomendación, tales como los valores y preferencias de los pacientes, uso de recursos, impacto en la equidad, entre otros.

Además, no declaran haber realizado una búsqueda sistemática de la evidencia, no adjuntan la estrategia de búsqueda con la que la llevaron a cabo, ni declaran criterios explícitos para la elegibilidad de los estudios. Esto pudo haber incurrido en una inclusión selectiva de estudios obviando a los que no reporten resultados a favor de la terapia de reemplazo enzimático o incluyendo estudios de baja calidad metodológica. Además, no se encuentra un juicio explícito sobre el balance de beneficios y riesgos del uso de la terapia de reemplazo enzimático ni una relación de lo identificado en la evidencia con las recomendaciones emitidas. Estos puntos son relevantes dado que garantizan un raciocinio de los resultados recomendando intervenciones que brinden mayores beneficios que riesgos.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:37:21 -05:00

Por otra parte, los autores realizaron una gradación de sus recomendaciones basándose únicamente en la mediana del puntaje obtenido para cada recomendación, no obstante, no consideraron la calidad de la evidencia ni su certeza. Adicionalmente, los autores no describen un proceso de revisión externa de sus recomendaciones ni un procedimiento para su actualización. El grupo elaborador estuvo conformado por médicos expertos en el diagnóstico y manejo de pacientes con MPS II. De esta manera, los autores no mencionan si participaron metodólogos, otros profesionales de la salud que atienden pacientes con MPS II, decisores gubernamentales, grupos de pacientes, entre otros, considerando que su participación permite contextualizar y reflejar los requerimientos de quienes implementarían las recomendaciones o recibirían las intervenciones (WHO, 2014).

Por los motivos mencionados, este consenso de expertos no puede ser considerado como base de evidencia para la toma de decisión en la presente ETS.

ii. Estudios observacionales

Evaluation of the long-term treatment effects of intravenous idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) using statistical modeling: data from the Hunter Outcome Survey (HOS) (Muenzer et al., 2021)

Muenzer et al. tuvieron por objetivo construir un modelo estadístico con el objetivo de evaluar y predecir la eficacia de idursulfasa en pacientes con MPS II durante ocho años de tratamiento. Para ello, utilizaron los datos del registro observacional multicéntrico HOS (sus siglas del inglés *The Hunter Outcome Survey*), que recolecta datos de la historia natural de pacientes con MPS II y del tratamiento con idursulfasa administrada por vía endovenosa.

El modelo estuvo conformado por pacientes que hayan recibido idursulfasa durante al menos cinco años, y que tengan información de al menos dos momentos durante el



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:43:27 -05:00

seguimiento, siendo uno de ellos luego del inicio de terapia de reemplazo enzimático. Los parámetros medidos fueron los niveles urinarios de GAG, el índice de la masa ventricular izquierda cardíaca, la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado durante un segundo (VEF1), la prueba 6MWD, y el tamaño hepático. Los autores utilizaron la medición más reciente de los parámetros antes de la terapia de reemplazo enzimático considerándola como la medición basal, y mencionaron que las diferencias entre los valores antes y hasta ocho años después de la terapia de reemplazo enzimático muestran solo la tendencia de los valores de los parámetros del modelo. Para el análisis, utilizaron un modelo mixto de coeficientes aleatorios que consideró la edad al inicio de tratamiento (0 a < 18 meses, 18 meses a 5 años, y ≥ 5 años). Además, llevaron a cabo una validación interna del modelo con información de pacientes que tuvieron más de cinco mediciones durante el tiempo de seguimiento.

Resultados

Los autores seleccionaron 481 participantes varones para el modelo estadístico que tengan información para al menos un parámetro, quienes tuvieron una mediana de edad de inicio de síntomas de 1.5 años, 3.3 años de diagnóstico, y 5.5 años de inicio de tratamiento con idursulfasa. Además, la mayoría fue de Europa (57.6%), con un 11.6% de Latinoamérica, y el 66.6% tuvo un retraso cognitivo. Los autores reportaron los siguientes resultados:

- **Índice de la masa ventricular izquierda cardíaca:** Se incluyeron 250 pacientes prediciendo que la media del índice de la masa ventricular izquierda cardíaca era similar al inicio (0 a < 18 meses: 68.1 g/m², IC 95%: 53.9 a 82.3; 18 meses a 5 años: 75.3 g/m², IC 95%: 69.2 a 81.4; y ≥ 5 años: 89 g/m², IC 95%: 84.1 a 94.0) y luego de ocho años de tratamiento (0 a < 18 meses: 67.0 g/m², IC 95%: 52.6 a 81.5; 18 meses a 5 años: 74.3 g/m², IC 95%: 67.4 a 81.1; y ≥ 5 años: 88 g/m², IC 95%: 82 a 94) con idursulfasa en los tres grupos según edad al inicio de tratamiento. Al realizar el análisis en quienes tuvieron hipertrofia de ventrículo izquierdo, la reducción fue mayor a 40 g/m² (18 meses a 5 años: de 123.6 g/m² a 79.7 g/m²; y ≥ 5 años: de 120.1 g/m² a 76.3 g/m²), aunque esta medición solo fue llevada a cabo en 19 pacientes y no se pudo realizar para el subgrupo de quienes tuvieron cero a 18 meses de edad al inicio de tratamiento.
- **CVF:** Se incluyeron 84 pacientes sin deterioro cognitivo que recibieron idursulfasa prediciendo una disminución de 4.3% de la CVF en el grupo que inició tratamiento al cumplir más de cinco años de edad (antes: 75.2%, IC 95%: 70.4 a 80.1; después: 70.9%, IC 95%: 66.2 a 75.6). No se realizó el análisis en los otros grupos etarios ya que no tenían la edad suficiente para cursar por la prueba para la CVF.
- **VEF1:** Se incluyeron 83 pacientes sin deterioro cognitivo que recibieron idursulfasa prediciendo una disminución de 8.7% de la VEF1 en el grupo que inició tratamiento al cumplir más de cinco años de edad (antes: 68.9%, IC 95%: 64.2 a 73.7; después:



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:37:31 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:43:36 -05:00

60.2%, IC 95%: 54.9 a 65.4). No se realizó el análisis en los otros grupos etarios ya que no tenían la edad suficiente para cursar por la prueba para la VEF1.

- **6MWD:** Se incluyeron 76 pacientes sin deterioro cognitivo que recibieron idursulfasa prediciendo un incremento de 57.8 m en la prueba 6MWD en el grupo que inició tratamiento al cumplir más de cinco años de edad (antes: 416.1 m, IC 95%: 391.2 a 440.9; después: 473.9 m, IC 95%: 439.4 a 508.4). No se realizó el análisis en los otros grupos etarios ya que, según los autores, no tenían la edad suficiente para cursar por la prueba de 6MWD.
- **Tamaño hepático:** Evaluado por palpación durante el examen físico considerando la distancia por debajo del margen costal derecho. Se incluyeron 413 pacientes que recibieron idursulfasa prediciendo una reducción de más de 2 cm desde la medición basal (0 a < 18 meses: 1.5 cm, IC 95%: 0.9 a 2.2; 18 meses a 5 años: 1.9 cm, IC 95%: 1.6 a 2.3; y ≥ 5 años: 2.2 cm, IC 95%: 1.9 a 2.5) hasta los ocho años de tratamiento (0 a < 18 meses: -0.6 cm, IC 95%: -1.3 a 0; 18 meses a 5 años: -0.2 cm, IC 95%: -0.5 a 0.2; y ≥ 5 años: 0 cm, IC 95%: -0.3 a 0.4) en los tres grupos según la edad al inicio de tratamiento. El hígado no palpable fue considerado como 0 cm, así como los resultados con valores negativos.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:37:39 -05:00

Análisis crítico

Este estudio fue sugerido por el especialista en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023. Cabe resaltar que este estudio fue excluido de la presente actualización de dictamen preliminar por el equipo técnico del IETSI ya que es un estudio de modelamiento estadístico que predice los resultados clínicos a partir de un registro de pacientes y no representa mediciones in situ o reales luego del periodo de seguimiento que plantea (ocho años). De esta manera, sus resultados podrían ser considerados exploratorios y generadores de nuevas hipótesis que deberían de probarse en estudios que realicen mediciones reales de los desenlaces clínicos evaluados. Además, no cuenta con un grupo control con el que se pueda realizar comparaciones estadísticas con relación a cada desenlace clínico para determinar la magnitud del beneficio de idursulfasa en pacientes con MPS II comparado contra el tratamiento actualmente brindado.

Asimismo, al utilizar datos de un registro de pacientes, el estudio puede incurrir en un sesgo de información dado que los investigadores no controlaron la recolección de datos ni ésta fue llevada a cabo de forma estandarizada en todos los centros de investigación, habiendo sido recolectada como resultado de la práctica clínica de rutina de cada institución. De esta manera, los desenlaces evaluados pudieron haber sido medidos de diferentes formas entre todas las instituciones siendo posible que algunos no representen las mediciones reales de los participantes debido a ser mediciones incorrectas. Por otra parte, el modelo no consideró cuestiones de adherencia al tratamiento asumiendo que todos los pacientes lo cumplen en su totalidad ni tampoco consideraron la presencia de eventos adversos o



complicaciones agudas que los pacientes pueden presentar. Estas cuestiones son relevantes dado que no considerarlas podría sobreestimar los resultados alejándolos de un escenario real.

Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:43:46 -05:00

Adicionalmente, no se realizó un análisis según la severidad de la enfermedad siendo un aspecto relevante dado que la respuesta al medicamento puede ser diferente entre los pacientes con MPS II atenuada y severa. Además, la evaluación de ciertos desenlaces (CVF, VEF1, y 6MWD) excluyó a pacientes con deterioro cognitivo, mientras que para el desenlace de 6MWD se excluyeron pacientes menores de cinco años limitando la representatividad de los resultados dado que para brindar idursulfasa se requiere una selección minuciosa del paciente. Por otra parte, la medición del tamaño hepático fue llevado a cabo por la palpación durante el examen clínico lo que pudo haber incurrido en un sesgo de información. Esto debido a que conllevaría a una medición subjetiva dependiente de la experiencia clínica del profesional a cargo, alejándose de una medición objetiva que pudo haberse obtenido con exámenes de imágenes.

Por los motivos mencionados, este estudio no puede ser considerado como base de evidencia para la toma de decisión en la presente ETS.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:37:49 -05:00

A review of the clinical outcomes in idursulfase-treated and untreated Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the local lysosomal storage disease registry (Racoma et al., 2021)

Racoma et al. tuvieron por objetivo evaluar los efectos y seguridad de idursulfasa en pacientes con MPS II de Filipinas que recibieron y que no recibieron el tratamiento. Los pacientes formaron parte del registro LSD (sus siglas del inglés *Lysosomal Storage Disease*) de un instituto de genética de Filipinas que recolectó información desde enero de 1999 hasta diciembre de 2019.

De esta manera, los autores realizaron un estudio descriptivo retrospectivo considerando dos grupos: pacientes que recibieron idursulfasa 0.5 mg/kg una vez a la semana durante al menos seis meses, y pacientes que no recibieron idursulfasa o que la recibieron durante menos de seis meses. Se evaluaron los siguientes desenlaces relevantes para la presente ETS: hipertrofia ventricular izquierda, tamaño del hígado y bazo, prueba de 6MWD, mortalidad, y seguridad. Estas variables fueron recolectadas durante la medición basal y durante el primer y segundo año de tratamiento, considerando la medición seis meses antes o después de la fecha de cada momento del seguimiento.

Resultados

Se incluyeron un total de 40 pacientes varones que tuvieron una media de edad de inicio de síntomas de 2.28 ± 1.7 años, una media de edad al momento del diagnóstico de 6.99 ± 4.15 años, un tiempo hasta el diagnóstico de 0.75 hasta 20 años luego del inicio de síntomas, una media de edad de inicio de tratamiento de 14.03 ± 7.1 años (rango: 4 a 21.5), una media de 9 ± 6.68 años de retraso desde el diagnóstico hasta el inicio de idursulfasa, y una media de tiempo de tratamiento de 21.12 ± 8.7 meses (rango: 10 a 32 meses). Según la valoración neurocognitiva, 32 (80%) pacientes se encontraron en un estado progresivo temprano, mientras que 8 (20%) fueron considerado como un estado progresivo lento. Los autores reportaron los siguientes resultados:

- **Hipertrofia ventricular izquierda:** La media del índice de la masa ventricular izquierda cardíaca fue de 92 ± 26 g/m² en la medición basal (aproximadamente 90 g/m² en quienes recibieron idursulfasa y 100 g/m² en quienes no recibieron idursulfasa) que aumentó hasta 115.17 ± 26 g/m² tras dos años de seguimiento. El incremento fue mayor en quienes no recibieron idursulfasa (147.33 ± 56.15 g/m²), mientras que fue menor en quienes recibieron idursulfasa (83 ± 12 g/m²). Cabe resaltar que al final de los dos años de seguimiento solo se reportaron datos de tres participantes en cada grupo. No se reportaron comparaciones entre ambos grupos ni el valor exacto de la medición basal en cada grupo.
- **Hepatomegalia:** El tamaño hepático basal fue en promedio de 4.79 ± 2.4 cm por debajo del margen costal derecho (n=36). El 87.5% de los pacientes que recibieron idursulfasa (7 de 8) tuvieron hepatomegalia con una media de 4.43 cm por debajo del margen costal derecho, mientras que el 50% (14 de 28) de quienes no recibieron idursulfasa tuvieron hepatomegalia con una media de 4.96 cm por debajo del margen costal derecho. No se identificó hepatomegalia en el 100% de los pacientes que recibieron idursulfasa tras dos años de tratamiento, mientras que el 93.75% (15 de 16) de quienes no recibieron idursulfasa persistieron con hepatomegalia, con una media de 4.78 cm por debajo del margen costal derecho. No se reportaron comparaciones entre ambos grupos.
- **Esplenomegalia:** El tamaño del bazo en la medición basal fue en promedio de 4.44 cm por debajo del margen costal izquierdo (n=34), con 23.53% presentando esplenomegalia. El 25% de los pacientes que recibieron idursulfasa (2 de 8) tuvieron esplenomegalia, mientras que el 23% (6 de 26) de quienes no recibieron idursulfasa tuvieron esplenomegalia. No se identificó esplenomegalia en el 100% de los pacientes que recibieron idursulfasa tras dos años de tratamiento, mientras que el 50% tuvieron un bazo palpable por más de 6.67 cm debajo del margen costal izquierdo. No se reportaron comparaciones entre ambos grupos ni el número de pacientes que tuvieron mediciones a los dos años de tratamiento.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:43:56 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:38:00 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:44:05 -05:00

- **Prueba 6MWD:** Solo dos pacientes con la capacidad de caminar que recibieron idursulfasa contaron con datos hasta el final de los dos años de seguimiento. Uno de ellos disminuyó la distancia recorrida en la prueba 6MWD en 91.44 cm, mientras que el otro mejoró 172 m luego de los dos años de tratamiento. Además, los autores mencionan que quienes no recibieron idursulfasa tuvieron una menor distancia recorrida, no obstante, no brindan estos resultados. No se reportaron comparaciones entre ambos grupos ni el número de pacientes que no recibieron idursulfasa que tuvieron mediciones a los dos años de tratamiento.
- **Mortalidad:** De los 40 pacientes enrolados, el 32.5% (13 de 40) falleció hasta los dos años de seguimiento. Todos los que fallecieron pertenecieron al grupo que no recibió el tratamiento (13 de 32, 40.6%). El 92.3% tenía una disfunción cognitiva moderada o severa, y la media de edad de muerte fue de 15.22 ± 2.72 años. Uno de los fallecidos tuvo una enfermedad atenuada, mientras que el resto tuvieron una enfermedad severa. No se reportaron comparaciones entre las características basales de potenciales confusores para este desenlace entre ambos grupos.
- **Seguridad:** De nueve pacientes que recibieron idursulfasa, el 44.4% (4 de 9) presentaron reacciones relacionadas a la infusión del medicamento, 11.11% anafilaxia (1 de 9), y el 33.3% (3 de 9) presentó rash cutáneo.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:38:10 -05:00

Análisis crítico

Este estudio fue sugerido por el especialista en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023. Cabe resaltar que este estudio fue excluido de la presente actualización de dictamen preliminar por el equipo técnico del IETSI ya que es un estudio observacional que tuvo por objetivo describir los resultados clínicos en pacientes con MPS II que recibieron y no recibieron idursulfasa en Filipinas. Si bien brinda un resultado aparentemente a favor de idursulfasa en el desenlace de mortalidad, se debe considerar que los autores no realizaron comparaciones entre las características basales de ambos grupos para identificar si estas estuvieron balanceadas o desbalanceadas ni realizaron alguna metodología para controlar la confusión (aleatorización, puntajes de propensión, estratificación, entre otros). Esto es relevante dado que el efecto sobre la mortalidad podría atribuirse a características diferentes entre ambos grupos, como por ejemplo que el 50% (4 de 8) del grupo que recibió idursulfasa estuvo compuesto en su mayoría por pacientes con MPS II severa, mientras que el 87.5% (28 de 32) del grupo que no recibió idursulfasa estuvo conformado por pacientes con MPS II severa, con una diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de ambos grupos ($p=0.037^6$). Esto es relevante porque la diferencia observada en el resultado podría deberse a la menor proporción de pacientes con enfermedad severa en el grupo que recibió idursulfasa y no a algún efecto de medicamento.

⁶ Cálculo realizado por el equipo técnico de IETSI en Stata v14 con el comando: tabi 4 4 \ 28 4, exact



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:44:13 -05:00

Además de estos factores, existen otros que podrían afectar los resultados observados (confusión); tales como déficit cognitivo, edad de inicio de síntomas, demora en el inicio de diagnóstico luego del inicio de síntomas, entre otros. No obstante, los autores no brindan datos suficientes que permitan interpretar los resultados teniendo en cuenta estos y otros potenciales confusores. Asimismo, existe la posibilidad de confusión residual debido a factores desconocidos que no pudieron haber sido controlados debido al diseño observacional del estudio. Por otra parte, el escaso tamaño de muestra para diferentes mediciones a los dos años de seguimiento (hipertrofia ventricular izquierda, hepatomegalia, esplenomegalia, prueba 6MWD) disminuyen la representatividad de la muestra, su poder estadístico para realizar inferencia estadística, y la validez de los resultados.

Adicionalmente, el estudio también incurre en sesgo de desgaste dado que las mediciones a los dos años de seguimiento tuvieron una pérdida de más de 20% de los pacientes, siendo posible que quienes fueron perdidos durante el seguimiento pudieron haber presentado un mejor resultado a pesar de no haber recibido idursulfasa, conllevando a una sobreestimación de los resultados. Además, la medición pudo haber sido diferente entre los centros de investigación participantes incurriendo en un sesgo de información dado que los datos provienen de un registro de pacientes. Asimismo, la evaluación pudo haber sido más minuciosa en el grupo de pacientes que recibieron idursulfasa debido a que los evaluadores de los desenlaces no se encontraron ciegos a si los participantes recibieron o no este tratamiento, conllevando a un sesgo de detección. Por todo lo mencionado, este estudio no permite establecer causalidad dado que no realizó algún tipo de aleatorización, no controló por algún factor confundidor, ni controló la influencia de otros sesgos que pudieron alejar los resultados de lo que ocurriría en la realidad. Por ello, este estudio no puede ser considerado como base de evidencia para la toma de decisión en la presente ETS.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:38:20 -05:00

Safety and efficacy of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome): a post-marketing study in Japan (Ueda & Hokugo, 2020)

Ueda et al. tuvieron por objetivo evaluar la seguridad y eficacia de idursulfasa en pacientes con MPS II en Japón llevando a cabo un estudio observacional post-marketing. Para ello, los autores incluyeron a todos los pacientes con MPS II que recibieron idursulfasa desde el 17 de octubre de 2007 hasta el 16 de octubre del 2015 durante ocho años de seguimiento, sin algún criterio de exclusión predefinido. Idursulfasa fue brindado a dosis de 0.5 mg/kg una vez a la semana mediante infusión endovenosa. Los desenlaces de seguridad evaluados relevantes para la presente ETS fueron los eventos adversos serios y no serios, mientras que los desenlaces de eficacia fueron la prueba de 6MWD, función pulmonar, VEF1, muerte, y sobrevida.

Resultados

De 248 pacientes registrados inicialmente, se consideraron 145 pacientes en el análisis de seguridad y 143 pacientes en el análisis de eficacia. Se perdieron 40 pacientes, de los que 18 fallecieron, 12 fueron referidos a otros hospitales, cinco abandonaron debido a eventos adversos, y nueve por otros motivos. Solo una paciente fue del sexo femenino (0.7%), asimismo, las medianas de edad del inicio de enfermedad, inicio del diagnóstico, e inicio del tratamiento fueron de 1 año (rango: 0 a 12), 4 años (rango: 0 a 53), y 10 años (rango: 0 a 54), respectivamente. Además, la media de tiempo de enfermedad desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento fue de 94.32 meses, mientras que del diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de 58.68 meses. El 51.1% de los pacientes tuvieron MPS II severa y el 48.9% una forma atenuada, mientras que el 13.4% tuvieron un tratamiento previo con idursulfasa. Inicialmente, 53.1% de los pacientes usaban algún medicamento concomitante antes de recibir idursulfasa, lo que aumentó a 90.3% durante el periodo de seguimiento. Todos los pacientes recibieron una terapia concomitante (54.5% terapia física, 31.2% oxígeno suplementario, 28.6% terapia ocupacional, 19.5% uso de ventilador, 15.6% terapia del lenguaje, 13% terapia respiratoria con presión positiva continua). La media del tiempo de uso de idursulfasa fue de 64.4 ± 33 meses.

- **Seguridad**

- **Eventos adversos serios:** El 42.8% (62 de 145) de los pacientes que recibieron idursulfasa presentaron algún evento adverso serio, siendo los más frecuentes de tipo respiratorio, torácico y mediastinal (16.6%). El 3.4% tuvo una falla respiratoria aguda, y 6.2% un evento gastrointestinal serio.

- **Eficacia**

- **Hepatoesplenomegalia:** De 139 pacientes que recibieron idursulfasa, los autores observaron que no hubo algún cambio en el 46.8% de la hepatoesplenomegalia hasta el final del seguimiento, mientras que el 18% tuvo una ligera mejoría y el 16.5% una mayor mejoría. No presentan los valores cuantitativos de las mediciones de la hepatoesplenomegalia y mencionan que el grado de mejoría fue evaluado de acuerdo con el juicio clínico de los médicos tratantes.
- **CVF:** La CVF fue evaluada en 21 pacientes que recibieron idursulfasa al final del seguimiento, obteniendo una media de cambio no estadísticamente significativa en comparación con la medida basal de $+0,258 \pm 0.759$ L (IC 95%: -0.088 a +0.603). En cinco pacientes menores de 15 años con enfermedad atenuada el resultado fue estadísticamente significativo ($+1.29 \pm 0.659$ L, IC 95%: +0.472 a +2.108), mientras que en los pacientes mayores de 15 años con enfermedad atenuada no hubo diferencias, y no pudo ser evaluado en quienes tuvieron una enfermedad severa dado que solo fueron dos pacientes (uno mayor de 15 años y uno menor de 15 años).





Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:44:30 -05:00

- **VEF1:** La VEF1 fue evaluada en 21 pacientes que recibieron idursulfasa al final del seguimiento, obteniendo una media de cambio no estadísticamente significativa en comparación con la medida basal de $+0,211 \pm 0.665$ L (IC 95%: -0.091 a $+0.514$). En cinco pacientes menores de 15 años con enfermedad atenuada el resultado fue estadísticamente significativo ($+1.174 \pm 0.63$ L, IC 95%: $+0.391$ a $+1.957$), mientras que en los pacientes mayores de 15 años con enfermedad atenuada no hubo diferencias, y no pudo ser evaluado en quienes tuvieron una enfermedad severa dado que solo fueron dos pacientes (uno mayor de 15 años y uno menor de 15 años).
- **Prueba 6MWD:** La prueba de 6MWD fue evaluada en 27 pacientes que recibieron idursulfasa al final del seguimiento, obteniendo una media de cambio no estadísticamente significativa en comparación con la medida basal de $+31.8 \pm 90.6$ m (IC 95%: -4.1 a $+67.7$). En siete pacientes menores de 15 años con enfermedad atenuada el resultado fue estadísticamente significativo ($+89 \pm 83$ m, IC 95%: $+12.3$ a $+165.7$), así como en los pacientes mayores de 15 años con enfermedad atenuada ($+27.9 \pm 31.2$ m, IC 95%: $+1.9$ a $+54$). No obstante, no hubo diferencias en los pacientes menores de 15 años con enfermedad severa (-22.3 ± 100.5 m, IC 95%: -94.1 a $+49.6$), y no pudo ser evaluado en quienes tuvieron más de 15 años y enfermedad severa dado que solo fue un paciente.
- **Sobrevida y mortalidad:** La tasa de sobrevida a los 7 años fue de 82.7%, con un 91.2% en los pacientes con MPS II atenuada y 76.7% en los pacientes con MPS II severa. Dieciocho pacientes murieron (12.4%), de los que 12 tuvieron una enfermedad severa, cuatro una enfermedad atenuada, y dos una clasificación desconocida. Las causas no fueron atribuidas al uso de idursulfasa.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:38:42 -05:00

Análisis crítico

Este estudio fue sugerido por el especialista en la NOTA N° 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023. Cabe resaltar que este estudio fue excluido de la presente actualización de dictamen preliminar por el equipo técnico del IETSI ya que es un estudio observacional sin un grupo control; por lo que no es posible determinar efecto comparativo del uso de idursulfasa. Al ser un estudio observacional y no tener un grupo de comparación, no es posible establecer una relación causal entre el uso de idursulfasa y los resultados observados después de su uso. Además, al realizar comparaciones con la medición basal no permite comparar idursulfasa con el tratamiento de soporte brindado actualmente o placebo.

Por otra parte, los resultados no tuvieron algún ajuste o evaluación de la confusión de otros factores relevantes que puedan sobreestimar o subestimar los resultados, como por ejemplo la severidad de la enfermedad, edad de inicio de síntomas, deterioro cognitivo,



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:44:38 -05:00

entre otras características. Además, es probable que existan otras características que no pudieron ser evaluadas y que son desconocidas que también conlleven a resultados erróneos que no fueron controlados por los investigadores. Por otra parte, se pudo haber incurrido en sesgo de información al hacer uso de datos provenientes de un registro debido a que las mediciones de los diferentes desenlaces pudieron haber sido diferentes entre las instituciones participantes. Por ello, es probable que el registro de los resultados no haya sido estandarizado entre todos los evaluadores de los desenlaces conllevando a diferentes tipos de medición. Adicionalmente, se incurrió en una considerable pérdida mayor al 80% de pacientes para la evaluación de desenlaces como la prueba 6MWD, CVF, y VEF1 al final del seguimiento incurriendo en un sesgo de desgaste. Por este motivo, es probable que se hayan perdido pacientes con mejores o peores resultados, lo que conllevaría a que los resultados reportados podrían haber sido sobreestimados o subestimados. Además, las diferencias estadísticamente significativas observadas en ciertos subgrupos de pacientes, como en los menores y mayores de 15 años con enfermedad atenuada para la prueba 6MWD, fueron obtenidas en un número pequeño de ellos (menor de 9 pacientes) lo que conlleva a una baja certeza del estimado reportado; así como a una alta imprecisión de los resultados, lo cual se ve reflejado en el amplio intervalo de confianza (desde una diferencia de 1.9 m hasta 165.7 m), por lo que no se conocería con precisión la magnitud del beneficio obtenido. Asimismo, este estudio sería considerado representativo de la población japonesa y difícilmente extrapolable a la población del contexto de EsSalud por diferencias fenotípicas y genotípicas.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:38:54 -05:00

V. DISCUSIÓN

Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 "Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter", publicado en noviembre del 2018 (IETSI-EsSalud, 2018). Además, se consideró lo solicitado en la NOTA N.º 2848-GRPA-HNGAI-ESSALUD-2023. Tomando en cuenta el dictamen preliminar previo y la nota mencionada, se definió como población objetivo a los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de síndrome de Hunter (MPS II), como intervención a idursulfasa 0.5 mg/kg una vez a la semana por vía endovenosa, como comparador a la mejor terapia de soporte o placebo, y como desenlaces a la mortalidad, la tasa de hospitalizaciones, la afección visceral (considerado como el compromiso hepático, cardíaco, pulmonar y/o esplénico), la función cognitiva, la distancia recorrida en la prueba de 6MWD, los eventos adversos, y la calidad de vida.

Previamente, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 "Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter" concluyó que no existía evidencia de adecuada calidad metodológica de que le tratamiento con idursulfasa brinde algún beneficio clínicamente relevante en comparación con la mejor terapia de soporte o placebo en pacientes con MPS II (IETSI-EsSalud, 2018). El dictamen previo incluyó tres ETS que presentaron decisiones diferentes. Dos de ellas (CADTH, 2007; SMC, 2007) no recomendaron el uso de idursulfasa en la población de interés al evidenciar limitaciones metodológicas de los estudios, mientras que la tercera (HAS, 2015) sí aprobó su reembolso considerando un beneficio menor, una negociación sobre el precio del medicamento, y esperando que el fabricante envíe nuevos datos de mejor calidad en los años posteriores a su decisión.

La evidencia considerada en el dictamen preliminar previo incluyó una RS de la colaboración Cochrane (E. M. da Silva et al., 2016), un ECA de fase 2/3 (Muenzer et al., 2006) incluido en dicha RS, y dos estudios sin grupo control (Giugliani, Hwu, et al., 2014; Muenzer et al., 2011). Según el juicio crítico realizado en el dictamen preliminar previo, la RS, que solo incluyó el ECA de fase 2/3, reportó una mejora la distancia recorrida en la prueba de 6MWD con idursulfasa en comparación con placebo, pero con un resultado considerado pequeño, con amplios intervalos de confianza (DM: +37 m, IC 95%: 6.54 a 67.48), y que no fue clínicamente relevante debido a que no representó una ganancia de al menos el 10% del valor basal.

Además, se concluyó que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en otros desenlaces, como el porcentaje del valor predicho de CVF (DM: +2.7%, IC 95%: -2.12 a 7.52), aunque sí se observó una mejora en la CVF medida en litros (DM: +0.16 L, IC 95%: +0.05 a +0.27). No obstante, esta diferencia en la CVF en litros se atribuyó al crecimiento



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:44:48 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:39:06 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:45:03 -05:00

de los pacientes menores de 18 años. Por otra parte, en el dictamen preliminar anterior se consideró que a pesar de que se evidenciaba una disminución significativa de los volúmenes del hígado (DM: -24.50%, IC 95%: -28.94 a -20.06) y el bazo (DM: -32.30%, IC 95%: -41.79 a -22.81), estos no se tradujeron en mejorías en desenlaces clínicos finales como la mortalidad, calidad de vida, manifestaciones neurológicas, entre otros.

La evidencia proveniente de los estudios no controlados padecía de limitaciones metodológicas importantes como reporte selectivo de los resultados y sesgo de desgaste. Por estos motivos, la eficacia atribuida al uso de idursulfasa fue considerada cuestionable dado que el resultado en la prueba 6MWD no fue clínicamente relevante, los resultados para las medidas de capacidad pulmonar no fueron estadísticamente significativos o fueron atribuidos al crecimiento de los pacientes, y la disminución del volumen hepático y esplénico no se tradujo en mejorías de desenlaces finales de relevancia clínica como la mortalidad o calidad de vida de los pacientes.

En cuanto a la seguridad de idursulfasa, el dictamen preliminar anterior evidenció que la FDA emitió una advertencia de riesgo de anafilaxia durante o hasta 24 horas después de la infusión de idursulfasa. Además, se observó que la ocurrencia de eventos adversos serios alcanzó el 46% en los estudios de extensión del ECA de fase 2/3. De esta manera, el dictamen preliminar previo concluyó que el uso de idursulfasa tenía un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso ya que mostró efectos biológicos a corto plazo que no fueron clínicamente relevantes en pacientes con MPS II considerando el elevado costo del medicamento.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:39:21 -05:00

Para realizar la presente actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. La búsqueda no tuvo una restricción de fecha dado que se buscaron estudios que pudieron haber reportado resultados para los nuevos desenlaces considerados en la PICO del presente documento. Siguiendo los criterios de elegibilidad expuestos previamente, se incluyó una ETS elaborada por la CONITEC (CONITEC, 2017), mientras que no se identificaron GPC, RS, ECA ni estudios observacionales comparativos potencialmente elegibles.

La ETS de CONITEC decidió incorporar idursulfasa como terapia de reemplazo enzimático para personas con MPS II bajo ciertos criterios: diagnóstico bioquímico/genético de MPS II atenuada o cuando el diagnóstico fue en menores de 12 meses, excluyendo formas severas con retraso neurológico. Asimismo, el tratamiento se interrumpiría si no hubiera desarrollo neurológico normal, falta de beneficio clínico, ausencia de mejoría en calidad de vida, falta de adherencia, o reacciones graves al medicamento. CONITEC emitió una recomendación inicial débil en contra de la incorporación de idursulfasa reconociendo que los desenlaces



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:45:12 -05:00

evaluados provenían de evidencia de baja y muy baja calidad, sin obtener resultados clínicamente relevantes en la prueba de 6MWD y CVF. No obstante, tras el proceso de consulta pública y con la participación de otros actores para su toma de decisión que consideró los valores y preferencias de los pacientes, comentarios de expertos clínicos, la industria farmacéutica, y representantes gubernamentales, se decidió la incorporación de idursulfasa bajo los criterios previamente mencionados.

Debe considerarse que las diferencias estadísticamente significativas observadas por CONITEC ocurrieron en desenlaces intermedios que no han demostrado ser subrogados válidos de desenlaces crudos (como la mortalidad) o que se traduzcan beneficios claramente identificables en la salud de los pacientes. Además, los resultados no vienen acompañados de evidencia comparativa, por lo que podría deberse al inicio temprano de los otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, y no aportaría en demostrar que los resultados observados son causados por el uso de idursulfasa. Por otra parte, no se identificó un juicio explícito en cuanto a la relevancia clínica de los desenlaces que evaluaron ni una relación de la evidencia con la decisión de incorporar idursulfasa para los subgrupos de pacientes mencionados.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:39:33 -05:00

La decisión de la ETS de CONITEC se agrega a la previamente reportada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. De esta manera, se tendrían cuatro instituciones con decisiones diferentes. CADTH y SMC no incorporaron o aceptaron el reembolso de idursulfasa, mientras que HAS y CONITEC sí la incorporaron. Es preciso señalar que al realizar la actualización en el presente dictamen no se encontraron nuevas evaluaciones por parte de CADTH y SMC. Estas instituciones aún mantienen la decisión inicial de no incorporar idursulfasa como parte de su cobertura de medicamentos ya que no consideraron justificable la inversión de recursos para el beneficio clínico mostrado, que estuvo sujeto a deficiencias metodológicas. Por otro lado, no se encontró información pública adicional sobre nuevos estudios o datos evaluados por HAS sabido que esta institución solicitó que la información disponible hasta la evaluación inicial se complementa con datos actualizados y de mayor calidad para evaluar el efecto terapéutico de idursulfasa.

Es preciso señalar que las ETS de otras instituciones deben de ser tomadas como informativas, ya que la decisión depende del contexto en donde se realizan (Brasil, Francia, Escocia, y Canadá, países de elevados ingresos económicos) y está influenciada por múltiples factores como el contexto sanitario, regulatorio, económico, y epidemiológico de cada país. De esta manera, no es posible extrapolar las decisiones de estas ETS al contexto de EsSalud.

La evidencia sugerida por el especialista: dos consensos de expertos (González-Gutiérrez-Solana et al., 2018; McBride et al., 2020) y tres estudios observacionales (Muenzer et al.,



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:45:21 -05:00

2021; Racoma et al., 2021; Ueda & Hokugo, 2020) no cumplió con los criterios de elegibilidad para ser incluidas en el cuerpo de evidencia de la presente actualización del dictamen. El análisis crítico de estos estudios se llevó a cabo con el objetivo de clarificar los motivos por los que la evidencia sugerida no responde a la pregunta de la presente ETS.

Los dos consensos de expertos presentan diferentes limitaciones metodológicas propias de la metodología utilizada que no contempló realizar un proceso formal de gradación o evaluación del nivel de calidad de la evidencia, utilizando una metodología estandarizada para la elaboración de GPC (WHO, 2014). Además, incurrieron en no explicitar la revisión sistemática realizada, criterios de elegibilidad de los estudios, fortalezas y limitaciones de los estudios incluidos, ni una relación entre las recomendaciones y la evidencia seleccionada. De esta manera, se observa que las recomendaciones tuvieron una fuerte influencia de los comentarios de los expertos sin encontrar una relación explícita con la evidencia, así como que su grupo elaborador estuvo constituido únicamente por expertos clínicos médicos y no contempló incluir a otro tipo de miembros para emitir las recomendaciones (metodólogos, decisores gubernamentales, grupos de pacientes, entre otros). Por estos motivos, los consensos de expertos evaluados no pueden ser considerados como base de evidencia para la toma de decisión en la presente ETS dado que basaron sus recomendaciones principalmente en la opinión de expertos sin encontrarse un balance de eficacia y seguridad.



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:39:44 -05:00

En cuanto a los estudios observacionales, un estudio fue modelamiento estadístico que tuvo por objetivo predecir la eficacia de idursulfasa en pacientes con MPS II, mientras que los otros dos fueron estudios observacionales no comparativos.

El estudio de modelamiento no podría ser considerado como base de evidencia para la toma de decisión de la presente ETS dado que sus resultados serían considerados exploratorios y generadores de nuevas hipótesis que deberían de ser probadas en estudios que realicen mediciones reales para el periodo de seguimiento planteado. Asimismo, el modelo no considera todas las aristas de un escenario real, como la adherencia al tratamiento, eventos adversos o complicaciones que los pacientes podrían presentar. Sabido que la incorporación de un medicamento en un contexto de salud enfrentaría la falta de adherencia al tratamiento, presencia de eventos adversos o complicaciones agudas o crónicas de los pacientes, esto alejaría lo presentado en el modelo de un escenario real orientando a que sus resultados serían hipotéticos.

Los otros dos estudios observacionales no comparativos estuvieron sujetos a diferentes limitaciones metodológicas propias del diseño del estudio, por lo que no podrían ser considerados en la toma de decisión. Brevemente, estos diseños de estudio no podrían demostrar causalidad al no tener un grupo control que permita realizar una comparación de los resultados y aleatorización u otro método que considere el control de confusores.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:45:31 -05:00

Además, estos estudios utilizaron registros retrospectivos de pacientes que provinieron de diferentes centros de investigación, con lo que no les fue posible controlar o estandarizar la recolección y medición de los desenlaces clínicos. Si bien uno de ellos reporta una menor mortalidad en los pacientes que recibieron idursulfasa, la diferencia observada en el resultado podría deberse a la menor proporción de pacientes con enfermedad severa en el grupo que recibió idursulfasa y no a algún efecto de medicamento, lo que no permite emitir una conclusión objetiva sobre la eficacia de idursulfasa.

Es importante notar que el estudio de Ueda et al. reportó una frecuencia de eventos adversos serios elevada del 42.8% predominando los de tipo respiratorio, torácico, y mediastinal (Ueda & Hokugo, 2020). Esto también fue previamente observado en el dictamen preliminar anterior, en el que se observó un 46% de eventos adversos serios relacionados con el uso de idursulfasa (IETSI-EsSalud, 2018). Además, aún persiste la advertencia de la FDA sobre la ocurrencia de reacciones de anafilaxia potencialmente mortales luego de las 24 horas de haber administrado idursulfasa, provocando dificultad respiratoria, hipoxia, hipotensión, urticaria, y angioedema (DailyMed, 2022).

En suma, la evidencia actual no contribuye en ampliar la evidencia identificada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, manteniéndose la decisión considerada en aquel momento y considerando que la evidencia provista por el especialista no cumple los criterios de elegibilidad ni rigurosidad metodológica para ser tomada en cuenta para el proceso de toma de decisión.

Con base al cuerpo de la evidencia disponible, los argumentos de decisión sobre el uso de idursulfasa en la institución son los siguientes: i) Actualmente, los pacientes con MPS II reciben un tratamiento de soporte conformado por un manejo multidisciplinario de los síntomas y de las complicaciones que se encuentran disponibles en el contexto de EsSalud. ii) El dictamen preliminar que antecedió a esta actualización concluyó que la evidencia disponible hasta ese momento no demostraba que el tratamiento con idursulfasa fuese más eficaz que el tratamiento de soporte en el tratamiento de los pacientes con MPS II. Por el contrario, reportó una elevada ocurrencia de eventos adversos serios, así como una advertencia de la FDA sobre la ocurrencia de anafilaxia durante o hasta 24 horas después de la infusión de idursulfasa. iii) La presente actualización de dictamen preliminar solo identificó un documento (una ETS elaborada por CONITEC) que cumplía con los criterios de elegibilidad para la presente actualización de dictamen preliminar. Aunque la CONITEC aprobó la incorporación de idursulfasa para un pequeño subgrupo de pacientes con MPS II; debe tenerse en cuenta que antes de la consulta pública, la CONITEC había recomendado no aprobar idursulfasa. Luego de la consulta pública, la CONITEC aprobó idursulfasa para un subgrupo de pacientes con MPS II; sin embargo, no mostró los beneficios adicionales en desenlaces de relevancia clínica para este subgrupo de



pacientes. iv) La evidencia sugerida por los especialistas (ie. dos consensos de expertos y tres estudios observacionales) no cumplió con los criterios de elegibilidad para ser incluidos en la presente actualización de dictamen preliminar. Así, los dos consensos de expertos presentaron limitaciones metodológicas y no mostraron evidencia de un balance de eficacia y seguridad que sustentara las recomendaciones. Los tres estudios observacionales no permiten atribuir un efecto causal a los resultados observados con el uso de idursulfasa debido a la ausencia de un grupo control.

A la luz de la evidencia actualmente disponible, idursulfasa aún no ha demostrado ser más eficaz o segura que la mejor terapia de soporte o el placebo. Si además se toma en cuenta el elevado costo de idursulfasa, el costo de oportunidad no se puede asumir como favorable para EsSalud. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con MPS II se traduciría en una inversión que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.

VI. CONCLUSIONES



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:45:53 -05:00

- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 "Eficacia y seguridad de idursulfasa en el tratamiento del síndrome de Hunter", publicado en noviembre del 2018.
- El dictamen preliminar previo concluyó que la eficacia de idursulfasa era cuestionable, destacando la falta de resultados con relevancia clínica en la prueba 6MWD, resultados pulmonares no significativos estadísticamente, y reducción hepática y esplénica que no se tradujeron en mejorar la mortalidad o calidad de vida de los pacientes. Además, reportó una elevada ocurrencia de eventos adversos graves y una advertencia de la FDA de riesgo de anafilaxia.
- La búsqueda de la literatura permitió identificar una ETS realizada por CONITEC de Brasil. No se encontró nuevos ECA o estudios observacionales comparativos.
- La ETS de CONITEC decidió incorporar idursulfasa como opción terapéutica de pacientes con MPS II, limitando su uso a pacientes con MPS II atenuada o que tuvieron el diagnóstico antes de los 12 meses de edad. No obstante, no se encontró relación entre la evidencia y la decisión tomada como sustento científico.
- La evidencia sugerida por los especialistas (ie. dos consensos de expertos y tres estudios observacionales) no cumplieron con los criterios de elegibilidad y además presentaron múltiples limitaciones que impiden su inclusión para la toma de decisión dentro del presente dictamen preliminar.
- Según la evidencia actualmente disponible, la idursulfasa aún no ha demostrado ser más eficaz o segura que la mejor terapia de soporte o el placebo. Si además se toma en cuenta el elevado costo de idursulfasa, el costo de oportunidad no se puede asumir como favorable para EsSalud, lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.
- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de idursulfasa en pacientes menores de 18 años con síndrome de Hunter (MPS II).

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda no utilizar idursulfasa para el tratamiento de pacientes con síndrome de Hunter (MPS II).

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para el tratamiento de los pacientes con MSP II, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:46:13 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:40:46 -05:00

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alegria. (2011). Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(S3), 49. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9371-z>
- Alegria, T., Eizerik, D. P., Cerqueira, C. C. S. de, Pereira, T. V., Dornelles, A. D., & Schwartz, I. V. D. (2013). Eficácia e segurança da terapia com idursulfase em pacientes com mucopolissacaridose tipo II, com e sem comparação com placebo: Revisão sistemática e metanálise. *Cadernos de Saúde Pública*, 29, s45-s58. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00017613>
- Barbier, A. J., Bielefeld, B., Whiteman, D. a. H., Natarajan, M., Pano, A., & Amato, D. A. (2013). The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110(3), 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.002>
- Bay, L. (2011). Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. *Archivos argentinos de pediatría*, 109(2), 175-181. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-00752011000200021&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Brands, M. M. M. G., Frohn-Mulder, I. M., Hagemans, M. L. C., Hop, W. C. J., Oussoren, E., Helbing, W. A., & van der Ploeg, A. T. (2013). Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(2), 227-234. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9444-z>
- Burton, B. K., Jago, V., Mikl, J., & Jones, S. A. (2017). Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 40(6), 867-874. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0075-x>
- CADTH. (2007). *Idursulfase* | CDA-AMC. <https://www.cadth.ca/idursulfase>
- Celik, B., Tomatsu, S. C., Tomatsu, S., & Khan, S. A. (2021). Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics*, 11(2), 273. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020273>
- Chan, M.-Y., Nelson, A. J., & Ngu, L.-H. (2023). Long-term experience with idursulfase beta (Hunterase) in two adolescent patients with MPS II: A case series. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 36, 100991. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100991>
- CONITEC. (2017). *Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II*. http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Idursulfase_MPS_II_final.pdf
- da Silva, E. M. K., Strufaldi, M. W. L., Andriolo, R. B., & Silva, L. A. (2014). Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:46:33 -05:00

- syndrome). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD008185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008185.pub3>
- da Silva, E. M., Strufaldi, M. W. L., Andriolo, R. B., & Silva, L. A. (2011). Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD008185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008185.pub2>
- da Silva, E. M., Strufaldi, M. W. L., Andriolo, R. B., & Silva, L. A. (2016). Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(2), CD008185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008185.pub4>
- DailyMed. (2022). *ELAPRASE- idursulfase solution, concentrate*. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=60cba843-5aab-4dd7-96dc-66648d413be3>
- DIGEMID. (2022). *R.D. N° 12151-2022-DIGEMID/DPF/EPB/MINSA*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2022/RD_DPF_0012151_2022.pdf
- DIGEMID. (2024). *Registro Sanitario Productos Farmacéuticos*. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
- EMA. (2022). *Elaprase | European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elaprase>
- FDA. (2013). *Search Orphan Drug Designations and Approvals*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=147301>
- Giugliani, R., Harmatz, P., Jones, S. A., Mendelsohn, N. J., Vellodi, A., Qiu, Y., Hendriksz, C. J., Vijayaraghavan, S., Whiteman, D. a. H., & Pano, A. (2017). Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 12, 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.01.014>
- Giugliani, R., Hwu, W.-L., Tyki-Szymanska, A., Whiteman, D. A. H., & Pano, A. (2014). A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(6), 435-441. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.162>
- Giugliani, R., Villarreal, M. L. S., Valdez, C. A. A., Hawilou, A. M., Guelbert, N., Garzón, L. N. C., Martins, A. M., Acosta, A., Cabello, J. F., Lemes, A., Santos, M. L. S. F., & Amartino, H. (2014). Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genetics and Molecular Biology*, 37(2), 315-329. <https://doi.org/10.1590/s1415-47572014000300003>
- González-Gutiérrez-Solana, L., Guillén-Navarro, E., Del Toro, M., Dalmau, J., González-Meneses, A., & Couce, M. L. (2018). Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus. *Medicine*, 97(29), e11246. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011246>
- Guillén-Navarro, E., Blasco, A. J., Gutierrez-Solana, L. G., Couce, M. L., Cancho-Candela, R., & Lázaro, P. (2013). Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:40:19 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA José Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:46:45 -05:00

- Hunter. *Medicina Clínica*, 141(10), 453.e1-453.e13.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.07.010>
- Hahn, S. (2024). *Mucopolysaccharidoses: Clinical features and diagnosis*.
https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-clinical-features-and-diagnosis?search=sindrome%20de%20hunter&source=search_result&selectedTitle=1%7E93&usage_type=default&display_rank=1#H8
- HAS. (2015). *Haute Autorité de Santé—ELAPRASE (idursulfase), enzyme replacement*.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048976/en/elapraxe-idursulfase-enzyme-replacement
- Hashmi, M. S., & Gupta, V. (2024). Mucopolysaccharidosis Type II. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560829/>
- IETSI-EsSalud. (2018). *DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 045-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IDURSULFASA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE HUNTER*.
https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_045_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018_compressed.pdf
- Kim, J., Park, M. R., Kim, D. S., Lee, J. O., Maeng, S. H., Cho, S. Y., Han, Y., Ahn, K., & Jin, D. K. (2013). IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy*, 68(6), 796-802.
<https://doi.org/10.1111/all.12155>
- Marucha, J., Lipinski, P., & Tylki-Szymańska, A. (2022). *Efficacy of Enzyme Replacement Therapy on the range of motion of the upper and lower extremities in 16 Polish patients with mucopolysaccharidosis type II: A long-term follow-up study—PubMed*. 28(69), 251-255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35226799/>
- McBride, K. L., Berry, S. A., Braverman, N., & ACMG Therapeutics Committee. (2020). Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 22(11), 1735-1742. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0909-z>
- Muenzer, J., Beck, M., Eng, C. M., Giugliani, R., Harmatz, P., Martin, R., Ramaswami, U., Vellodi, A., Wraith, J. E., Cleary, M., Guzsavas-Calikoglu, M., Puga, A. C., Shinawi, M., Ulbrich, B., Vijayaraghavan, S., Wendt, S., Conway, A. M., Rossi, A., Whiteman, D. A. H., & Kimura, A. (2011). Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genetics in Medicine*, 13(2), 95-101.
<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fea459>
- Muenzer, J., Botha, J., Harmatz, P., Giugliani, R., Kampmann, C., & Burton, B. K. (2021). Evaluation of the long-term treatment effects of intravenous idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) using statistical modeling: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 456.
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-02052-4>
- Muenzer, J., Giugliani, R., Scarpa, M., Tylki-Szymańska, A., Jegou, V., & Beck, M. (2017). Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II:



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Verónica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:32:43 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:46:55 -05:00

3-year data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0712-3>

Muenzer, J., Gucsavas-Calikoglu, M., McCandless, S. E., Schuetz, T. J., & Kimura, A. (2007). A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Molecular Genetics and Metabolism*, 90(3), 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.09.001>

Muenzer, J., Vijayaraghavan, S., Stein, M., Kearney, S., Wu, Y., & Alexanderian, D. (2022). Long-term open-label phase I/II extension study of intrathecal idursulfase-IT in the treatment of neuronopathic mucopolysaccharidosis II. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 24(7), 1437-1448. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.04.002>

Muenzer, J., Wraith, J. E., Beck, M., Giugliani, R., Harmatz, P., Eng, C. M., Vellodi, A., Martin, R., Ramaswami, U., Gucsavas-Calikoglu, M., Vijayaraghavan, S., Wendt, S., Puga, A. C., Ulbrich, B., Shinawi, M., Cleary, M., Piper, D., Conway, A. M., & Kimura, A. (2006). A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 8(8), 465-473. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb>



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:40:04 -05:00

NICE. (2023). *Project information | Intrathecal idursulfase for treating Mucopolysaccharidosis type II ID1223 | Guidance | NICE*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-hst10019>

Okuyama, T., Tanaka, A., Suzuki, Y., Ida, H., Tanaka, T., Cox, G. F., Eto, Y., & Orii, T. (2010). Japan Elaprased Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Molecular Genetics and Metabolism*, 99(1), 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.08.006>

Pano, A., Barbier, A. J., Bielefeld, B., Whiteman, D. A. H., & Amato, D. A. (2015). Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 50. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0265-2>

Parini, R., Rigoldi, M., Tedesco, L., Boffi, L., Brambilla, A., Bertoletti, S., Boncimino, A., Del Longo, A., De Lorenzo, P., Gaini, R., Gallone, D., Gasperini, S., Giussani, C., Grimaldi, M., Grioni, D., Meregalli, P., Messinesi, G., Nichelli, F., Romagnoli, M., ... Biondi, A. (2015). Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 3, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.03.011>

Racoma, M. J. C., Calibag, M. K. K. B., Cordero, C. P., Abacan, M. A. R., & Chiong, M. A. D. (2021). A review of the clinical outcomes in idursulfase-treated and untreated Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the local lysosomal storage disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 323. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01875-5>

Scarpa, M., Almássy, Z., Beck, M., Bodamer, O., Bruce, I. A., De Meirleir, L., Guffon, N., Guillén-Navarro, E., Hensman, P., Jones, S., Kamin, W., Kampmann, C., Lampe, C., Lavery, C. A., Teles, E. L., Link, B., Lund, A. M., Malm, G., Pitz, S., ... Hunter



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:47:07 -05:00

- Syndrome Europea Expert Council. (2011). Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 72. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-72>
- Schünemann, H., Brožek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). *GRADE handbook*. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- Seo, J.-H., Kosuga, M., Hamazaki, T., Shintaku, H., & Okuyama, T. (2023). Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 140(4), 107709. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107709>
- Shire. (2021). *A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Weekly and Every Other Week Dosing Regimens of Iduronate-2-Sulfatase Enzyme Replacement Therapy in Patients With MPS II* (Clinical trial registration NCT00069641). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00069641>
- SMC. (2007). *Idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase)*. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/idursulfase-2mgml-concentrate-for-solution-for-infusion-elaprase-fullsubmission-39107/>
- Sohn, Y. B., Cho, S. Y., Lee, J., Kwun, Y., Huh, R., & Jin, D.-K. (2015). Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 114(2), 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.009>
- Sousa Martins, R., Rocha, S., Guimas, A., & Ribeiro, R. (2022). Hunter Syndrome: The Phenotype of a Rare Storage Disease. *Cureus*, 14(2), e21985. <https://doi.org/10.7759/cureus.21985>
- Tomanin, R., Zanetti, A., D'Avanzo, F., Rampazzo, A., Gasparotto, N., Parini, R., Pascarella, A., Concolino, D., Procopio, E., Fiumara, A., Borgo, A., Frigo, A. C., & Scarpa, M. (2014). Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 129. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0129-1>
- Ueda, K., & Hokugo, J. (2020). Safety and efficacy of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome): A post-marketing study in Japan. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(7), 891-901. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1751120>
- WHO. (2014). *WHO handbook for guideline development, 2nd Edition*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>
- Wikman-Jorgensen, P. E., López Amorós, A., Peris García, J., Esteve Atienzar, P. J., Cañizares Navarro, R., Asensio Tomás, M. L., Seguí Ripoll, J. M., Bonet, D., Esteban-Giner, M. J., Robert, J., & Giner-Galvañ, V. (2020). Enzyme replacement therapy for the treatment of Hunter disease: A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 131(1-2), 206-210. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.005>



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:32:23 -05:00



Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 18:47:16 -05:00

Wraith, J. E., Scarpa, M., Beck, M., Bodamer, O. A., De Meirleir, L., Guffon, N., Meldgaard Lund, A., Malm, G., Van der Ploeg, A. T., & Zeman, J. (2008). Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics*, 167(3), 267-277. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0635-4>

Yee, K. S., Alexanderian, D., Feng, Y., Ren, X., Schweikert, B., & Ayodele, O. (2022). Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 9(2), 67-76. <https://doi.org/10.36469/001c.36540>



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy Vº Bº
Fecha: 28.06.2024 19:32:11 -05:00

Žuber, Z., Rózdżyńska-Świątkowska, A., Jurecka, A., & Tylki-Szymańska, A. (2014). The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (Idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. *PloS One*, 9(1), e85074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085074>

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO



ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS

Firmado digitalmente por ZAVALA
LOAYZA Jose Alfredo FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 18:55:03 -05:00

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 17 de mayo de 2024	
Estrategia	#1 (Mucopolysaccharidosis II[Mesh] OR Mucopolysaccharidosis-II[tiab] OR Mucopolysaccharidosis Type-II[tiab] OR Mucopolysaccharidosis Type-2[tiab] OR Mucopolysaccharidosis-2[tiab] OR MPS-II[tiab] OR MPS-2[tiab] OR Hunter[tiab] OR I2S Deficienc*[tiab] OR "Iduronate Sulfatase Deficiency"[tiab:~2]) AND (Idursulfase[Supplementary Concept] OR Idursulfas*[tiab] OR Elaprasediprifosfrato[tiab] OR Iduronate-2 Sulfatase[tiab] OR IDS[tiab])	569



Firmado digitalmente por PERALTA
AGUILAR Veronica Victoria FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.06.2024 19:32:03 -05:00

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 17 de mayo de 2024	
Estrategia	#1 MH Mucopolysaccharidosis II	3
	#2 Mucopolysaccharidosis-II:ti,ab,kw	51
	#3 (Mucopolysaccharidosis NEAR/1 Type-II):ti,ab,kw	18
	#4 Mucopolysaccharidosis-2:ti,ab,kw	0
	#5 (Mucopolysaccharidosis NEAR/1 Type-2):ti,ab,kw	1
	#6 MPS-II:ti,ab,kw	47
	#7 MPS-2:ti,ab,kw	17
	#8 Hunter:ti,ab,kw	464
	#9 (I2S NEAR/1 Deficienc*):ti,ab,kw	0
	#10 (Iduronate NEAR/2 Sulfatase NEAR/2 Deficiency):ti,ab,kw	10
	#11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	501
	#12 Idursulfas*:ti,ab,kw	46
	#13 Elaprasediprifosfrato:ti,ab,kw	10
	#14 (Iduronate-2 NEAR/1 Sulfatase):ti,ab,kw	28
	#15 IDS:ti,ab,kw	909
	#16 #12 OR #13 OR #14 OR #15	949
	#17 #11 AND #16	54

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (iAHx) Fecha de búsqueda: 17 de mayo de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(MH:(Mucopolysaccharidosis II) OR (Mucopolisacaridosis II) OR (Mucopolysaccharidosis II) OR (Mucopolysaccharidosis Type II) OR (Mucopolysaccharidosis Type 2) OR (Mucopolisacaridosis II) OR (Mucopolysaccharidosis 2) OR (Mucopolisacaridosis 2) OR (Mucopolisacaridosis Tipo II) OR (Mucopolisacaridosis Tipo 2) OR (MPS-II) OR (MPS-2) OR (Hunter) OR (I2S Defic*)) AND ((Idursulfas*) OR (Elaprased) OR (Iduronate-2 Sulfatase) OR (IDS) OR (Iduronato-2 Sulfatasa))	35



Firmado digitalmente por ZAVALA
 LOAYZA Jose Alfredo FAU
 20131257750 soft
 Motivo: Doy Vº Bº
 Fecha: 28.06.2024 18:55:25 -05:00



Firmado digitalmente por PERALTA
 AGUILAR Veronica Victoria FAU
 20131257750 soft
 Motivo: Doy Vº Bº
 Fecha: 28.06.2024 19:31:51 -05:00