

# Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

# Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

---

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Dr. Hans Vásquez Soplopucó**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD  
PÚBLICA**

---

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a las solicitudes del Instituto Nacional de Salud del Niño- Breña y por el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL).

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

---

**Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018**

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### Autor

María Calderón<sup>1</sup>

### Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 24-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **TABLA DE CONTENIDO**

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	12
III. MÉTODO .....	13
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES .....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	22
VIII. FINANCIAMIENTO .....	22
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS .....	26

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño- Breña y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL).
- La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad autosómica recesiva dentro del grupo de errores innatos del metabolismo con depósito lisosomal de diversos tipos de glucosaminoglucanos (GAG). Este cúmulo de GAG (dermatán sulfato y heparan sulfato) puede darse en cualquier órgano, y es provocado por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa, conllevando a síntomas progresivos multisistémicos y potencialmente mortales.
- Laronidasa (Aldurazyme®, BioMarin Pharmaceutical Inc) es una variante polimórfica de la enzima humana  $\alpha$ -L-iduronidasa que se produce mediante tecnología de ADN recombinante. Busca sustituir dicha enzima ausente en MPS-I proporcionando una enzima exógena para la absorción en los lisosomas. De esta forma aumenta el catabolismo de GAG y disminuye su acumulación.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de laronidasa en el tratamiento de MPS I.
- La evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de laronidasa en MPS I es escasa y de baja calidad metodológica que se basa en dos ensayos clínicos comparandola versus placebo o distintas dosis de laronidasa. Si bien se ha intentado analizar los desenlaces clínicos combinando los resultados de los ECAs y estudios observacionales, la calidad de estos resultados es cuestionable y tiene que ser tomado con precaución debido a la gran heterogeneidad de los estudios.
- Los beneficios demostrados con la evidencia disponible son moderados, sin incluir un beneficio en desenlaces primordiales como mortalidad o calidad de vida.
- La mayoría de GPC y consensos consideran el uso de laronidasa en MPS I después del trasplante de células hematopoyéticas.
- No existe consenso en las recomendaciones de las ETS seleccionadas, sólo dos de ellas consideran justificable el reembolso de laronidasa después de la evaluación de la evidencia y análisis presupuestarios. Las cinco ETS coinciden en que la evidencia disponible es de baja calidad metodológica.
- Las dos RS seleccionadas recibieron una calificación de nivel de confianza críticamente bajo debido a que no cumplían con dos criterios críticos.

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### a. Cuadro clínico

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad autosómica recesiva dentro del grupo de errores innatos del metabolismo con depósito lisosomal de diversos tipos de glucosaminoglucanos (GAG). Este cúmulo de GAG (dermatán sulfato y heparan sulfato) puede darse en cualquier órgano y es provocado por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa, conllevando a síntomas progresivos multisistémicos y potencialmente mortales.

#### b. Tecnología sanitaria

Laronidasa (Aldurazyme®, BioMarin Pharmaceutical Inc) es una variante polimórfica de la enzima humana  $\alpha$ -L-iduronidasa que se produce mediante tecnología de ADN recombinante. Su objetivo es sustituir la  $\alpha$ -L-iduronidasa ausente en MPS I proporcionando una enzima exógena para la absorción en los lisosomas. De esta forma aumenta el catabolismo de GAG y disminuye su acumulación.

### OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de laronidasa para pacientes con mucopolisacaridosis tipo I.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. En primer lugar se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y revisiones sistemáticas (RS) que evalúen la eficacia y seguridad de la tecnología. Debido a la escasez de estudios, se incluyen también estudios observacionales. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de enfermedades raras; y agencias que realizan RS, evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

### RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS, dos GPC, un consenso y cinco ETS. Una RS publicada en el año 2017, incluyó dos ECAs y siete estudios no aleatorizados que incluyeran más de cinco pacientes. El primer ECA seleccionado compara laronidasa en dosis de 100 U/kg (0,58 mg/kg) endovenosa y placebo en niños de

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

con una edad promedio de 15,5 años (rango: 6 a 43 años) teniendo como desenlaces primarios a la capacidad vital forzada (CVF) y la prueba de caminata de 6 minutos (PC6m). Los autores reportan que después de 26 semanas, los pacientes que recibieron laronidasa mostraron mejoras estadísticamente significativas en la CVF, mas no en la distancia de PC6m. También redujo significativamente la hepatomegalia y los niveles de GAG urinarios y, en pacientes más gravemente afectados, mejoró la apnea/hipopnea del sueño y la flexión del hombro. En el segundo ECA se compararon distintas dosis de laronidasa, no encontrando diferencias significativas en la reducción de la excreción urinaria de GAG o el volumen hepático. En ambos estudios laronidasa tuvo un perfil de seguridad aceptable. Debido a la heterogeneidad de estos dos ECAs, no se pudo realizar un meta-análisis.

Cuando se combinaron los resultados de los ECAs y estudios observacionales se encontró en los pacientes que recibieron laronidasa una disminución media de -65,66% (IC95%: -68,82% a -62,36%) en el promedio en la excreción de GAGs urinarios; una diferencia media de -31,04% (IC95%: -36,13 a -25,94) en el cambio promedio del volumen del hígado; y un cambio de -1,28 (IC95%: -1,81 a -0,48) en el cambio promedio en el índice de masa ventricular izquierda. No se encontró que los estudios que mostraban resultados con respecto a la calidad de vida, grado de valvulopatía y velocidad de crecimiento o altura tuvieran una buena calidad metodológica para considerar sus resultados. El único desenlace catalogado de moderada calidad según la escala de GRADE fue la capacidad de flexionar las articulaciones, en donde se observó que laronidasa mostraba beneficios en la flexión del hombro (de 17 grados a 33,5 grados).

La segunda RS seleccionada se limitó a casos que inician tratamiento después de los 18 años de edad, realizando para ello un sub-análisis de los dos ECAs incluidos en la RS previa. Los resultados fueron similares a aquellos de toda la población.

Las GPC seleccionadas recomiendan el uso de laronidasa en MPS I. La GPC de México recomienda el uso de laronidasa en pacientes con MPS I moderada (Hurler-Sheie), sólo después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). La GPC de Francia menciona que en pacientes en los cuales se considera TCMH (completa o incompleta), ésta debe ir seguida de una terapia de reemplazo enzimático (opinión de expertos). Finalmente, un Consenso de Expertos Europeo establece que la laronidasa debe iniciarse en el momento del diagnóstico y puede ser útil en pacientes que esperan un TCMH.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Se seleccionaron cinco ETS, de las cuales cuatro emiten recomendaciones. No se evidenció consenso en las recomendaciones de las ETS. A nivel local, una ETS del Seguro Social concluye que la información no es suficiente para cubrir el uso de laronidasa para pacientes con MPS I; mientras que un informe del Seguro Integral de Salud aprueba preliminarmente laronidasa con la condición de generar evidencia local debido a la limitada información disponible. Otra ETS de Brasil, después de evaluar la evidencia, recomienda la incorporación de laronidasa al listado de reembolso nacional; y una ETS canadiense recomienda que no se incorpore laronidasa debido a que no se ha demostrado que produzca una mejora en los criterios de valoración clínicos significativos y no sería rentable para el país. Finalmente, una ETS de Argentina que no emite recomendaciones, concluye que los escasos estudios encontrados hallaron resultados favorables, principalmente en términos de parámetros respiratorios y hepatomegalia. Sin embargo, la evidencia se encuentra limitada por la calidad metodológica de los estudios y la falta de seguimiento a largo plazo.

## CONCLUSIONES

- La evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de laronidasa en MPS-I es escasa y de baja calidad metodológica; se basa en dos ECAs comparando laronidasa frente a placebo o distintas dosis de laronidasa entre sí.
- Si bien se ha intentado analizar los desenlaces clínicos combinando los resultados de los ECAs y estudios observacionales, la calidad de estos resultados es cuestionable y tiene que ser tomada con precaución. Los beneficios demostrados con la evidencia disponible son moderados, sin incluir un beneficio en desenlaces primordiales como mortalidad o calidad de vida.
- La mayoría de GPC y consensos consideran el uso de laronidasa después del trasplante de células hematopoyéticas.
- No existe consenso en las recomendaciones de las ETS seleccionadas, dos de ellas consideran justificable el reembolso de laronidasa después de la evaluación de la evidencia y análisis presupuestarios. Las cinco ETS coinciden en que la evidencia disponible es de baja calidad metodológica

**PALABRAS CLAVES:** Laronidasa, Mucopolisacaridosis tipo I, Evaluación de Tecnología Sanitaria.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a las solicitudes del Instituto Nacional de Salud del Niño- Breña y por el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL). La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### 1.1 Contexto clínico

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad autosómica recesiva dentro del grupo de errores innatos del metabolismo con depósito lisosomal de diversos tipos de glucosaminoglucanos (GAG) (1). Este cúmulo de GAG (dermatán sulfato y heparan sulfato) puede darse en cualquier órgano y es provocado por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa; conllevando a síntomas progresivos multisistémicos y potencialmente mortales. Los sistemas más afectados por la enfermedad son el sistema neurológico y el sistema cardiovascular (1). Su incidencia global es de 0,99 a 1,99 por cada 100 000 nacidos vivos (2).

Se definen tres manifestaciones clínicas que varían según la intensidad de los síntomas y su edad de aparición: Hurler (grave), Hurler-Scheie (moderada) y Scheie (leve). La enfermedad de Hurler (forma más frecuente) tiene su inicio antes del año de edad, y se presenta frecuentemente con dismorfismo, organomegalia, disostosis múltiple, daño cardiorrespiratorio, estancamiento y regresión psicomotora. En ausencia de tratamiento, la muerte ocurre en la primera década. En el caso de la enfermedad de Hurler-Scheie, se observa deterioro intelectual moderado y no hay regresión psicomotora. Sin tratamiento, la esperanza de vida es inferior a 30 años. Finalmente, la enfermedad de Scheie suele tener un diagnóstico posterior y no hay deterioro intelectual. Es compatible con la supervivencia prolongada. El pronóstico vital está condicionado por el daño cardiorrespiratorio. (3)

El manejo de la MPS I es principalmente de soporte, porque no se dispone de un tratamiento curativo. Su manejo incluye tratamientos específicos para cada una de las complicaciones de la enfermedad como, por ejemplo, derivación ventrículo-peritoneal en casos de hidrocefalia. Esta enfermedad multisistémica requiere un manejo multidisciplinario e integral adaptado a cada

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

paciente. Actualmente existen otras alternativas de tratamiento para MPS I, como trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y terapia enzimática sustitutiva (TES), incluyendo laronidasa (2).

## 1.2 Descripción de la tecnología

Laronidasa (Aldurazyme®, BioMarin Pharmaceutical Inc) es una variante polimórfica de la enzima humana  $\alpha$ -L-iduronidasa que se produce mediante tecnología de ADN recombinante. La  $\alpha$ -L-iduronidasa es una hidrolasa lisosomal que cataliza la hidrólisis de los residuos de ácido  $\alpha$ -L-idurónico terminales del sulfato de dermatán y el sulfato de heparán (4). El objetivo de la laronidasa es el de sustituir la  $\alpha$ -L-iduronidasa ausente, proporcionando una enzima exógena para la absorción en los lisosomas y de esta forma aumentar el catabolismo de GAG. La captación de laronidasa por las células en los lisosomas está probablemente mediada por las cadenas de oligosacáridos terminadas en manosa-6-fosfato que se unen a los receptores de unión específica manosa-6-fosfato. Esto provoca la destrucción de GAG disminuyendo su acumulación y, por ende, disminuiría las manifestaciones de la MPS I. Laronidasa no es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica, razón por la cual no está indicada para tratar las manifestaciones del sistema nervioso central de los pacientes con MPS I (4).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) autorizó el uso de laronidasa desde el año 2013 (Aldurazyme® 2,9mg/5ml), con una vigencia hasta el año 2020 (5). Además, laronidasa ha sido aprobada en el año 2003 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América (4) y en el mismo año por la *European Medicine Academy* (EMA) de Europa.(6)

## II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de laronidasa para pacientes con mucopolisacaridosis tipo I.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### III. MÉTODO

#### 3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de laronidasa en el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I? (**Tabla 1**). La pregunta PICO y estrategia de búsqueda derivada de ésta fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP.

**Tabla 1.** Pregunta PICO.

Población	Pacientes con mucopolisacaridosis tipo I
Intervención	Laronidasa intravenosa
Comparador	Tratamiento de soporte, trasplante de células madre hematopoyéticas u otro esquema de manejo que no incluya terapia con laronidasa
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Alteración en el crecimiento</li> <li>• Rango de movilidad articular</li> <li>• Deambulación</li> <li>• Función respiratoria (capacidad vital pulmonar, entre otros)</li> <li>• Función cardiovascular (alteración en miocardio, entre otros)</li> <li>• Función ocular (alteraciones en la córnea, entre otros)</li> <li>• Disminución de los GAG urinarios.</li> <li>• Eventos adversos asociados a la tecnología</li> </ul>
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos Clínicos Aleatorizados</li> <li>• Revisiones Sistemáticas</li> <li>• Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>• Guías de Práctica Clínica</li> <li>• Evaluaciones de Tecnología Sanitaria</li> <li>• Evaluaciones económicas en la región latinoamericana</li> </ul>

#### 3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Se seleccionaron estudios comparativos que contestaran nuestra pregunta de investigación. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales mucopolisacaridosis o enfermedades raras y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2018 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 01**.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

### 3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad, en un inicio, a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), y RS de ECAs. Se seleccionó sólo RS que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por el *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) (7). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos cinco años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región. Ya que se evidenció escasez de estos estudios antes mencionados, en el presente informe se incluyeron RS que incluían estudios observacionales. Se actualizaron las fechas de búsqueda y, si fuera conveniente, se seleccionó ECAs o estudios observacionales comparativos de más de 50 pacientes.

En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo, por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reportó de acuerdo con la Declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA) para el reporte de RS (8, 9).

### 3.4 Extracción de información

Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### 3.5 Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de las RS incluidas se evaluó por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR 2 (Measurement Tool to Assess Reviews) (10). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

## IV. RESULTADOS

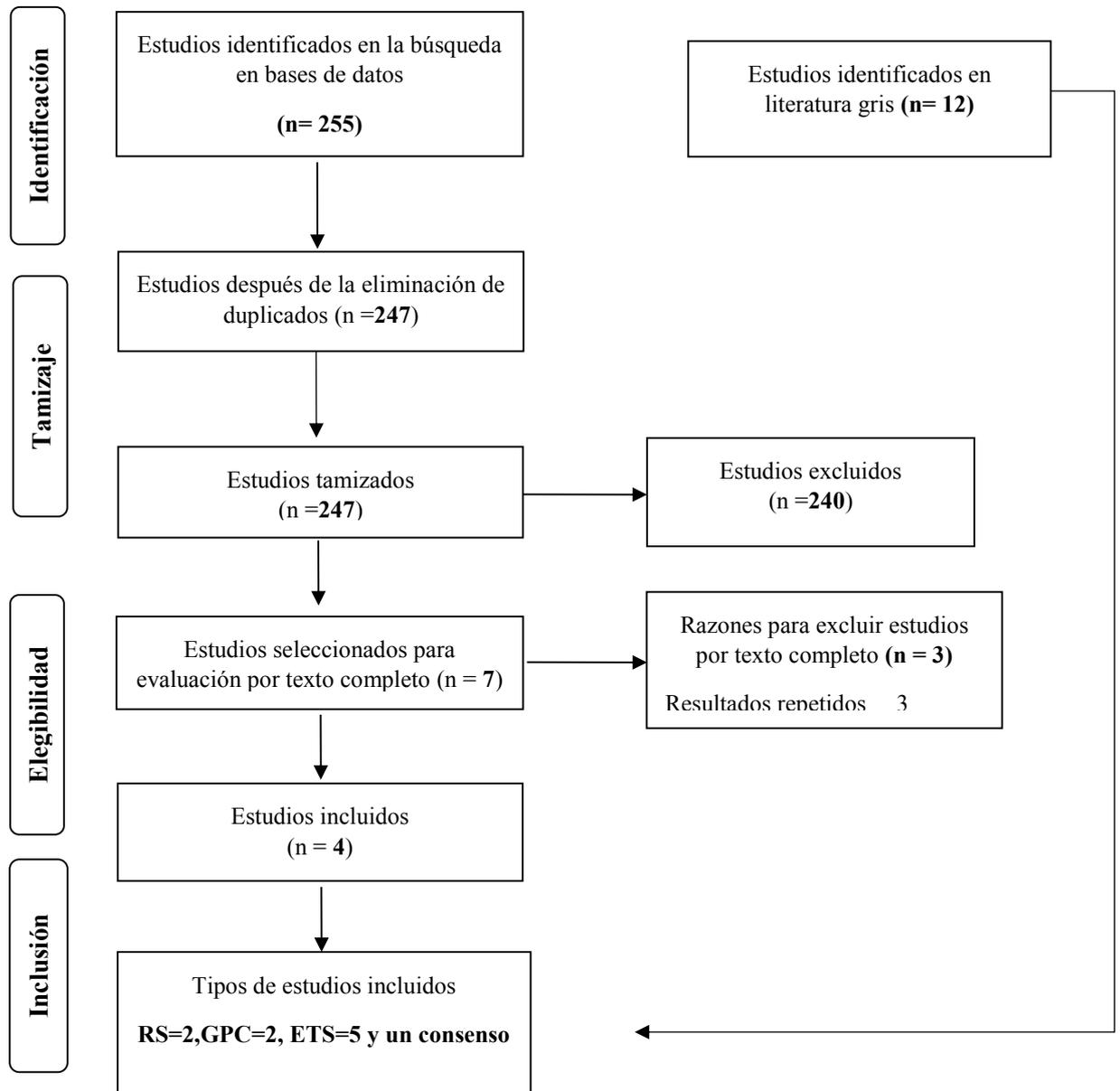
Se seleccionaron dos RS, cinco ETS, dos GPC y un consenso de expertos. El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Figura 1**.

### 4.1 Resultados de eficacia

En el año 2017, Dornelles et al., (11) publicaron una RS la cual incluyó tanto ECAs como estudios no aleatorizados de más de cinco pacientes. La búsqueda finalizó en el año 2016, y se seleccionaron nueve estudios de los cuales dos eran ECAs. A continuación se describirán los dos ECAs incluidos a detalle, para luego describir los análisis combinados.

En el primer ECA seleccionado, Wraith et al., (12) comparan laronidasa 100 U/kg (0,58 mg/kg) endovenosa (n = 22) frente a placebo (n = 23) en pacientes con MPS I, con una edad promedio de 15,5 años (rango: 6 a 43 años de edad). Los desenlaces primarios considerados fueron la capacidad vital forzada (CVF) y la prueba de caminata de 6 minutos (PC6m). Después de 26 semanas de tratamiento, se observó una mejora de 5,6 puntos en porcentaje de mejora de la CVF normal (p = 0,009) en el grupo de laronidasa comparado con placebo. Además, se observó una mejora de 38,1 metros más recorridos en la PC6m que no fue estadísticamente significativa (p = 0,066) en el grupo de laronidasa comparada con placebo. Laronidasa también presentó mejoras significativas en la presencia de hepatomegalia frente a placebo (disminución de 18,9% vs. aumento de 1,3%; p = 0,001), en los niveles de GAG urinarios (disminución de 54,3% vs. aumento del 47,4%; p < 0,01); y en los pacientes con cuadros severos, mejoró el apnea del sueño/hipopnea y la flexión del hombro.

**Figura 1:** Flujograma PRISMA de selección



Tomado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

El segundo ECA incluido de Giugliani et al., (13) compara cuatro diferentes dosis de laronidasa (0,58 mg/kg semanal, n = 8; 1,2 mg/kg cada dos semanas, n = 8; 1,2 mg/kg semanal, n = 8; y 1,8 mg/kg cada dos semanas, n = 9). La edad al reclutamiento promedio fue de 8,9 años con un rango entre 1,4 y 20,7 años. Los cuatro regímenes de tratamiento no mostraron diferencias significativas en la reducción de la excreción urinaria de GAG (reducción del 58% a dosis de 0,58mg/kg/semana) o el volumen hepático (reducción del 26%).

Debido a la heterogeneidad de estos dos ECAs, no se pudo realizar un meta-análisis. Combinando resultados de ECAs y estudios observacionales, se pudieron realizar tres meta-análisis. El primer meta-análisis fue la combinación del cambio promedio en la excreción de GAGs urinarios, donde se pudo observar que la disminución media con laronidasa fue de -65,66% (intervalo de confianza al 95% [IC95%]: -68,82% a -62,36%). El segundo meta-análisis evalúa los resultados combinados con respecto al cambio promedio del volumen del hígado, encontrándose una diferencia media de -31,04% (IC95%: -36,13 a -25,94) en el grupo que recibió laronidasa. El tercer meta-análisis evaluó el cambio promedio en el índice de masa ventricular izquierda que fue -1,28 (IC95%: -1,81 a -0,48). Además, se describieron otros desenlaces incluidos en los diferentes estudios que no pudieron ser combinados en un meta-análisis, debido a la calidad de los datos valorados con la metodología GRADE. Los estudios que mostraban resultados con respecto a la calidad de vida, grado de valvulopatía y velocidad de crecimiento o altura no tenían una buena calidad metodológica para considerar sus resultados. El único desenlace que fue de moderada calidad según la escala de GRADE, fue la capacidad de flexionar las articulaciones, en donde se observó que laronidasa mostraba beneficios en la flexión del hombro (de 17 grados a 33,5 grados) (11).

La segunda RS seleccionada (14) buscó evaluar la efectividad de laronidasa en pacientes que inician tratamiento después de los 18 años; se incluyeron tanto ECAs como estudios no aleatorizados y series de casos. La búsqueda finalizó en julio del 2016 y se seleccionaron dos ECAs, 17 estudios clínicos prospectivos y retrospectivos, y 12 reportes de casos. Los ECAs seleccionados son los mismos previamente descritos (12,13), y si bien sólo se analizan los datos de pacientes mayores de edad, los resultados fueron similares a aquellos incluyendo toda la población. Debido a la heterogeneidad de los estudios, no se realizaron meta-análisis. Se evaluó la calidad de los estudios analizando los resultados y se hizo una puntuación global de los resultados utilizando la metodología GRADE. No se encontraron estudios diseñados específicamente para pacientes mayores de 18 años, por lo que los resultados fueron de sub-análisis hechos posteriormente en los

***Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

estudios originales. De acuerdo con este análisis, se observó que laronidasa disminuyó los niveles de GAG (evidencia de alta calidad) y el volumen del hígado (evidencia de alta calidad), y mejoró la PC6m (evidencia de moderada calidad). No hubo resultados concluyentes (evidencia baja o muy baja) con respecto a la mejoría/estabilización de la función respiratoria, cambio en la flexión del hombro, mejoría/estabilización cardíaca, mejoría en los síntomas de hipoventilación nocturna y apnea del sueño, mejora en la calidad de vida, agudeza visual, densidad mineral ósea, ni efectividad de la terapia intratecal.

Es importante recalcar que, según nuestra metodología, actualizamos la fecha de búsqueda de las RS anteriores y no encontramos ECAs o estudios observacionales comparativos que no estuvieran incluidos en éstas.

#### **4.2 Resultados de seguridad**

Ambos ECAs incluidos en las RS reportan que laronidasa fue bien tolerada (12,13).

#### **4.3 Guías de práctica clínica**

El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México elaboró una GPC para el manejo de MPS I en el año 2017 (15), la cual es una actualización de una GPC publicada en el año 2010 (16). En este documento se hacen cambios de recomendación con respecto a la tecnología de interés, mencionando que se deberá valorar el uso de laronidasa en pacientes con tipo de enfermedad Hurler-Scheie debido a que se encontró nueva evidencia con respecto a éste (en especial porque este tipo tiene compromiso neurológico). Se menciona que con la evidencia disponible no es posible recomendar o no la administración temprana de la terapia de reemplazo enzimático sin saber qué tipo de MPS I tiene el paciente, y que esta decisión se debe valorar por un grupo de especialistas de acuerdo con el caso. De acuerdo con un consenso de expertos, se menciona que, en las siguientes condiciones, no se debe iniciar laronidasa: embarazo, lactancia, muerte inminente, MPS I Hurler (menores de dos años), MPS I Scheie, expectativa de vida menor de 6 meses independientemente de la causa, necesidad de ventilación mecánica o comorbilidad que ponga en riesgo la vida, y que el pronóstico a largo plazo no sea influenciado por el tratamiento de reemplazo enzimático. En otras situaciones laronidasa debe ser considerado después de la TCMH y por consenso de expertos tratantes multidisciplinarios.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) de Francia elaboró una GPC para el manejo de MPS I en el año 2010 (3). Laronidasa está indicada como una terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de MPS I para el tratamiento de los síntomas no neurológicos de la enfermedad. Se menciona que en pacientes en los cuales se considera TCMH (completa o incompleta), ésta debe ser seguida de una terapia de reemplazo enzimático (opinión de expertos). Se contempla en esta GPC, que ante un caso excepcional, no descrito previamente, siempre se tiene que conformar un foro de expertos para tomar la decisión de tratamiento.

En un Consenso de Experto Europeo del año 2011 (17) se elaboró un documento para manejo de la terapia de reemplazo enzimático y/o TCMH en el momento del diagnóstico en pacientes con MPS I. Un panel de especialistas, incluidos ocho especialistas en trastornos metabólicos y siete médicos de TCMH, con experiencia en MPS I, participó en un proceso Delphi modificado para desarrollar declaraciones basadas en el consenso sobre el tratamiento con MPS I. Se llegó a un consenso total en los siguientes puntos 1) El tratamiento preferido para los pacientes con MPS I severo (Hurler) diagnosticados después de los 2,5 años es el TCMH; 2) En pacientes individuales con MPS I fenotipo intermedio (Hurler-Scheie), el TCMH puede considerarse si hay un donante adecuado. Sin embargo, no hay datos sobre la eficacia del TCMH en pacientes con este fenotipo; 3) Todos los pacientes con MPS I, incluidos aquellos que no han sido trasplantados o en los cuales el trasplante ha fallado se beneficiarían con laronidasa; 4) Laronidasa debe iniciarse en el momento del diagnóstico y puede ser útil en pacientes que esperan un TCMH.

#### **4.4 Evaluación de tecnologías sanitarias**

Se seleccionaron cinco ETS (18-22), de las cuales una (21) no emite recomendación sobre cobertura. No existe consenso en las recomendaciones de las cuatro ETS restantes. Es así que, en el año 2017, el Instituto de Tecnología de Salud e Investigación (IETSI) elabora una ETS para evaluar la incorporación de laronidasa en la lista de cobertura del Seguro Social (EsSalud) del Perú (18). En este documento se menciona que, en el único ECA seleccionado, no se deja claro que los beneficios moderados de algunos desenlaces (CVF, volumen del hígado y GAG) se traduzcan en un beneficio clínico perceptible en el paciente en la evaluación de la enfermedad. Además, se menciona que esta terapia tiene un alto impacto presupuestario para la institución, basado en una proyección del precio del tratamiento en un año. Los autores concluyen que la información no es suficiente para aprobar el uso de laronidasa para pacientes con MPS I.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

En el año 2017, el Comité Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONCITEC) elaboró una ETS para evaluar la incorporación de laronidasa en la lista de medicamentos reembolsables en Brasil (19). En este documento se evalúa la eficacia, seguridad e impacto presupuestario de la incorporación de la tecnología y se recomienda preliminarmente la incorporación de laronidasa en el listado de medicamentos reembolsables (SUS), pero se insta a que se implemente políticas de salud que permitan el diagnóstico precoz de los pacientes (es decir, antes de los dos años de edad), a fin de posibilitar la realización de TCMH cuando indicado, el inicio precoz de la terapia de reemplazo enzimático y el asesoramiento genético. Además, se deben dar protocolos clínicos y directrices de terapia para MPS I a fin de establecer criterios claros para iniciar e interrumpir el tratamiento.

En el año 2015, el Sistema Integral de Salud (SIS) elabora un documento de ETS en el año 2015 para evaluar la seguridad y efectividad de laronidasa para MPS I (20). Se menciona que, de acuerdo a la evidencia recabada, se observó mejoras en el porcentaje de CVF, hepato/esplenomegalia, excreción urinaria de los GAG, índice de apnea/hipoapnea del sueño, amplitud de flexión de la espalda, agudeza visual, índice de discapacidad y PC6m. Además, se menciona que, de acuerdo con las medidas de eficacia reportadas, el balance de efectos probablemente favorece a la intervención. Basado en estos juicios, el SIS decide cubrir laronidasa con la condición de generar evidencia local.

En el año 2007, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina realiza una ETS para evaluar la terapia de reemplazo enzimático en MPS I (21). En este documento se concluye que los escasos estudios encontrados hallaron resultados favorables, principalmente en términos de parámetros respiratorios y hepatomegalia. Sin embargo, la evidencia se encuentra limitada por la calidad metodológica de los estudios y la falta de seguimiento a largo plazo. Por otra parte, los resultados evaluados son en su mayoría intermedios, no habiendo evidencia sobre resultados tales como mortalidad o calidad de vida. A pesar de esto, y tratándose de un tratamiento de alto costo, esta terapéutica es cubierta por algunos financiadores de salud por tratarse de una droga para una enfermedad extremadamente infrecuente sin otra alternativa terapéutica.

En el año 2005, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) elabora una ETS para evaluar la incorporación de laronidasa en el listado de medicamentos cubiertos en MPS I (22). El Comité Asesor de Medicamentos de Expertos de Canadá (CEDAC) recomienda que no

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

se incluya la laronidasa. Se menciona que laronidasa ha demostrado un efecto biológico en una enfermedad debilitante para la cual el tratamiento hasta la fecha sólo ha incluido el tratamiento sintomático. Sin embargo, no se ha demostrado que produzca una mejora en los criterios de valoración clínicos significativos y su administración puede dar lugar a eventos adversos que ponen en peligro la vida. Se menciona que la laronidasa no sería rentable (aproximadamente 50 a 100 pacientes con MPS I viven en Canadá). Además, se argumentó que el reembolso de laronidasa plantearía dudas sobre la equidad, ya que los medicamentos que no han demostrado ser rentables para otras enfermedades, generalmente no se reembolsan. La decisión de no inclusión de laronidasa, persiste hasta la fecha de la presente ETS.

#### **4.5 Evaluaciones económicas**

De acuerdo con el documento de ETS del IETSI y el SIS, el costo de la tecnología se encuentra entre 1 925 y 2 890 soles por un vial de 5ml (500U). De la misma forma se hace una estimación anual tomando en cuenta una dosis de 100U/kg y un peso promedio de un paciente pediátrico de 20kg de 554 880 soles (equivalentes a 192 viales al año) (18,20).

#### **4.6 Valoración del riesgo de sesgo**

Las dos RS seleccionadas recibieron una calificación de nivel de confianza críticamente bajo debido a que no cumplían con dos criterios críticos, no proporcionar la lista de estudios excluidos y los motivos de exclusión, y no realizar una valoración del sesgo de publicación (**Anexo 02**).

## **V. CONCLUSIONES**

- La evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de laronidasa en MPS-I es escasa y de baja calidad metodológica; se basa en dos ECAs comparando laronidasa frente a placebo o distintas dosis de laronidasa entre sí.
- Si bien se ha intentado analizar los desenlaces clínicos combinando los resultados de los ECAs y estudios observacionales, la calidad de estos resultados es cuestionable y tiene que ser tomada con precaución. Los beneficios demostrados con la evidencia disponible son moderados, sin incluir un beneficio en desenlaces primordiales como mortalidad o calidad de vida.
- La mayoría de GPC y consensos consideran el uso de laronidasa después del trasplante de células hematopoyéticas.

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

- No existe consenso en las recomendaciones de las ETS seleccionadas, dos de ellas consideran justificable el reembolso de laronidasa después de la evaluación de la evidencia y análisis presupuestarios. Las cinco ETS coinciden en que la evidencia disponible es de baja calidad metodológica

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, y seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## **IX. REFERENCIAS**

1. Pineda-Galindo L, Moranchel-García L. Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I. Med Int Méx. 2015(31):99-105.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

2. Síndrome de Hurler-Scheie ORPHA: 93476. Francia: Portal de información de enfermedades raras y medicamento huérfanos; 2011. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=93476](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=93476).
3. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS): Mucopolysaccharidose de type I. Francia: Haute Autorité de Santé; 2007. Disponible en: [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Mucopolysaccharidoses\\_de\\_type\\_1.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Mucopolysaccharidoses_de_type_1.pdf).
4. ALDURAZYME (R) (LARONIDASE): Solution for intravenous infusion only. Estados Unidos de America: Food and Drug Administration (FDA); 2003. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/125058s0186lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125058s0186lbl.pdf).
5. Aldurazyme 2,9mg/5mL. Perú: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos; 2018. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle\\_Prod\\_Farm.asp?id=BE00977%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE00977%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=).
6. Aldurazyme: laronidase. Europa: European Medicines Agency; 2003. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/aldurazyme-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/aldurazyme-epar-summary-public_en.pdf).
7. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of reviews of Effects (DARE). The University of York. 2002;6(2).
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008
11. Dornelles AD, Artigas O, da Silva AA, Ardila DLV, Alegria T, Pereira TV, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2017;12(8):e0184065.
12. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004;144(5):581-8.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

13. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Goes JE, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):13-9.
14. Perez-Lopez J, Morales-Conejo M, Lopez-Rodriguez M, Hermida-Ameijeiras A, Molto-Abad M. Efficacy of laronidase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type I who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2017;121(2):138-49.
15. Actualización: Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2017. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/338GRR.pdf>.
16. Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2010. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/338\\_IMSS\\_10\\_Mucopolisacaridosis/EyR\\_IMSS\\_338\\_10.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/338_IMSS_10_Mucopolisacaridosis/EyR_IMSS_338_10.pdf).
17. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:55.
18. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N027: Eficacia y Seguridad de Laronidasa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis I. Perú: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI); 2017. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_027\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_027_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf).
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIE. Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. 2017. Disponible en: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio\\_Laronidase\\_MucopolissacaridoseI\\_CP23\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Laronidase_MucopolissacaridoseI_CP23_2017.pdf)
20. Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad de laronidasa para mucopolisacaridosis tipo I. Perú: Sistema Integral de Salud (SIS); 2015. Disponible en: [http://plataformagets.sis.gob.pe/bitstream/SIS/336/1/7\\_IERSE-SIS%2001-2015%20Laronidasa%20mucopolisacaridosis%20tipo%20I.pdf](http://plataformagets.sis.gob.pe/bitstream/SIS/336/1/7_IERSE-SIS%2001-2015%20Laronidasa%20mucopolisacaridosis%20tipo%20I.pdf).
21. Terapia de reemplazo enzimático en Enfermedad de Mucopolisacaridosis tipo I. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 123. Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2007. Disponible en: [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

***Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018***

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

22. Laronidase (Alduryzame-Genzyme Canada Inc). Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2005. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Aldurazyme\\_2005July14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Aldurazyme_2005July14.pdf).

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **X. ANEXOS**

---

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2018*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 01

### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1.1.** Estrategias de búsqueda en bases de datos bibliográficas.

Fuentes de búsqueda	Estrategia de búsqueda	Número de documentos
PubMed	(Mucopolysaccharidosis I[MeSH] OR Mucopolysaccharidosis Type I[tiab] OR Mucopolysaccharidosis 1[tiab] OR Lipochondrodystroph*[tiab] OR Hurler Syndrome*[tiab] OR Gargoylism*[tiab] OR Scheie Syndrome*[tiab] OR alpha-L-Iduronidase Deficiency*[tiab] OR alpha-L-Iduronidase Deficienc*[tiab]) AND (laronidase[tiab] OR Aldurazyme[tiab] OR enzyme replacement therapy[tiab])	247
	Filtro: Systematic Reviews	13
	Filtro: Randomized Control Trials	20
Lilacs	tw:(Laronidase AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS"))	8
Cochrane	laronidase	1

**Tabla 1.2.** Estrategias de búsqueda en literatura gris.

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
TRIPDATABASE, GOOGLE SCHOLAR, PROYECTO DIME	“enzyme replacement therapy”, “laronidase”, “aldurazyme”, “mucopolysaccharidosis type I”, “mucopolisacaridosis tipo 1”, “Hurler Syndrome”, “Scheie Syndrome”, “health technology assessment”, “economic evaluation”, “clinical guidelines”, “health coverage”, “evaluación de tecnología sanitaria”, “guía de práctica clínica”, “cobertura de salud”

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## ANEXO 02

### RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA - AMSTAR

Criterios	Bonovas (2018)	Zhang (2016)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí
2. <b>¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	Sí	Sí
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. <b>¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?</b>	Sí	Sí
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Sí	Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí
7. <b>¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	No	No
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Sí	Sí
9. <b>¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	Sí	Sí
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí
11. <b>¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Sí	No aplicable
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí
13. <b>¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. <b>¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	No	No
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí
<b>Resumen de la evaluación</b>		
Debilidades críticas	2	2
Debilidades no críticas	0	0
<b>Nivel de confianza</b>	Críticamente baja	Críticamente baja

*Laronidasa para el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 24-2018*