



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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LARONIDASA EN EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MUCOPOLISACARIDOSIS I**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

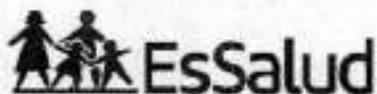
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Junio, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Paula Alejandra Burela Prado- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD
6. Antonio Marty Quispe Gutiérrez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
7. Milagros Mariasela Dueñas Roque – Médico Genetista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de laronidasa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis I. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
	CHAQ/HAQ	Child Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire
	CVF	Capacidad vital forzada
	CEDAC	Comité Canadiense de Expertos en Drogas
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
	ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
	FDA	Agencia de Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
	GAG	Glicosaminoglicanos
	GPC	Guías de Práctica Clínica
	IC	Intervalo de confianza
	IDUA	α -L-iduronidasa
	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
	MPS 1	Mucopolisacaridosis I
	OR	Odds Ratio
	RS	Revisión Sistemática
	SMC	Consortio Escocés de Medicinas

CONTENIDO



- I. RESUMEN EJECUTIVO 5**
- II. INTRODUCCIÓN..... 7**
 - A. ANTECEDENTES 7
 - B. ASPECTOS GENERALES 8
 - C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS 10
- III. METODOLOGIA 12**
 - A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 12
 - B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA..... 12
 - C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD 13
- IV. RESULTADOS 14**
 - A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA 15
 - B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA 15
 - i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 15
 - ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA..... 17
 - iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS..... 20
 - iv. ENSAYOS CLÍNICOS 23
- V. DISCUSIÓN 31**
- VI. CONCLUSIONES..... 36**
- VII. RECOMENDACIONES 38**
- VIII. BIBLIOGRAFÍA..... 39**



I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- La mucopolisacaridosis I (MPS 1) es una enfermedad rara que pertenece al grupo de desórdenes de depósito lisosomal, siendo el síndrome Hurler el más grave, el de Scheie el más leve, y el de Hurler-Scheie el intermedio. La MPS 1 es una enfermedad heterogénea y multisistémica que se caracteriza por presentar alteraciones esqueléticas y articulares, retraso del desarrollo motor e intelectual, opacidad corneal, visceromegalia, enfermedad cardíaca, estatura baja, hernias, dismorfismo facial e hirsutismo. La esperanza de vida en los pacientes con el síndrome Hurler es generalmente hasta la adolescencia.

 - El manejo de la MPS 1 se basa en brindar tratamiento de soporte y tratar las complicaciones específicas que puedan ir surgiendo en el transcurso natural de la enfermedad con un abordaje multidisciplinario; sin embargo, en la última década se han venido postulando nuevas alternativas de tratamiento como el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia de reemplazo enzimático con laronidasa. Laronidasa (Aldurazyme®) es una variante polimórfica de la enzima humana α -L-iduronidasa que se produce mediante tecnología de ADN recombinante.

 - El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático con laronidasa en comparación a la mejor terapia de soporte o placebo en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis I.

 - Así, a la fecha se ha publicado un único ensayo clínico de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de laronidasa en MPS tipo I. En este ensayo; doble ciego, aleatorizado, y controlado con placebo; se reportó un efecto moderado en algunos desenlaces como la capacidad vital forzada, el volumen del hígado, y excreción urinaria de glicosaminoglicanos. Es de notar que, en relación a la CVF, esta consideró la diferencia entre los grupos en relación a los cambios desde la línea de base hasta la semana 26. Sin embargo, dado el diseño aleatorizado del ensayo, (el cual, como mencionan los autores, aseguró que no hubiera diferencias basales entre los grupos), lo óptimo debió ser evaluar las diferencias de los valores finales, y no de los cambios. Por otro lado, no se encontraron efectos de laronidasa en relación a la calidad de vida, y otros desenlaces como el índice de apnea/hipopnea, y la amplitud de movimiento de flexión del hombro. En relación a la prueba de caminata de seis minutos, las dos pruebas estadísticas realizadas no fueron consistentes entre sí; mientras en una se observó significancia estadística marginal ($p=0.039$), en la otra prueba se perdió dicha significancia ($p=0.066$). Adicionalmente, se desconoce el efecto neto atribuible a este medicamento respecto a desenlaces finales que serían considerados de alta relevancia para los pacientes con MPS 1, tales como la supervivencia global, la tasa de crecimiento (peso y talla), el nivel de desarrollo, y

variables cardiacas. Por lo tanto, no es claro que los efectos moderados de algunos de los desenlaces evaluados en este ensayo se traduzcan en un beneficio clinico perceptible por el paciente en la evolución de la enfermedad.



- En cuanto a la seguridad, si bien el ensayo clínico ALID-003 no reportó eventos adversos serios (EAS) en un periodo de 26 semanas, la extensión no controlada de este estudio (el ALID-006) con un periodo de seguimiento de 3.5 años reportó EAS en 3 de los 45 (7%) pacientes del estudio, incluyendo desorden venoso y reacciones serias asociadas a la infusión (e.g., una reacción anafiláctica severa). Por otro lado, el uso de laronidasa como alternativa de tratamiento para MPS 1, también ha sido evaluada por otras dos agencias (Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de la Salud y el Consorcio Médico de Escocia-SMC. La evidencia utilizada por ambas agencias también consideró los resultados del ensayo ALID-003, concluyendo que a la fecha no se podía plantear una recomendación favorable en relación al uso de laronidasa para MPS 1.



- Adicionalmente, se incluyen dos consensos de expertos, y dos GPC sugeridas por la médica especialista autora del presente dictamen. Ambos consensos de expertos y ambas GPC sugeridas, a diferencia de las conclusiones de las ETS mencionadas previamente, concluyen que laronidasa es una alternativa de tratamiento recomendable basados en los resultados del ensayo ALID-003. Es de notar que las producciones de las dos iniciativas de conceso de expertos fueron financiadas por el fabricante de laronidasa, con lo cual existiría un riesgo de sesgo importante en torno a dichas recomendaciones. Por otro lado, en relación a las recomendaciones realizada por las guías, es de notar que si bien recomienzan el uso de laronidasa las fuerzas de recomendación no son las más altas debido a que estas se basan de forma directa en la calidad de la evidencia, la cual no es gradada con el mayor nivel de calidad.



- Finalmente, laronidasa tiene un alto impacto presupuestario (el costo anual de la medicación para un paciente pediátrico de 20 kilogramos supera el medio millón de soles), lo que se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para el sistema de salud, ya que la inversión de recursos en esta tecnología (sin un claro beneficio en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente) significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías costo-efectivas para la población. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto al beneficio del uso de laronidasa en pacientes con MPS I, el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que respalden el uso de laronidasa con respecto a la mejor terapia de soporte.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) no aprueba el uso de laronidasa para pacientes con MPS I.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de laronidasa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS 1). Así, la médica endocrinóloga pediatra María Elena Calderón Vargas del Hospital Nacional Carlos Segura Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de productos farmacéuticos, a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:



P	Pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1
I	Terapia de reemplazo enzimático con laronidasa mejora la visceromegalia, motilidad articular, función cardiopulmonar y disminuye las afecciones otorrinolaringología
C	Comparado con no recibir la terapia de reemplazo enzimático
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría en la calidad de vida. • Mejoría capacidad vital pulmonar • Mejoría en el crecimiento • Mejoría en el rango de movilidad de las articulaciones • Mejoría en la deambulacion (test de marcha de los 6 minutos) • Estabilización de la opacidad corneal en algunos casos • Disminución de la opacidad corneal en algunos casos • Mejoría o estabilización de la apnea del sueño • Disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y • Disminución de los GAG urinarios



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médica genetista Milagros Dueñas Roque del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, miembro del Grupo de Expertos del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Paciente con mucopolisacaridosis I*
I	Terapia de reemplazo enzimático con laronidasa
C	Mejor terapia de soporte o placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Mejora en la función cardiorrespiratoria • Tasa de crecimiento • Disminución del volumen hepático y esplénico • Mejora en rango articular • Eventos adversos

*Independiente del fenotipo



B. ASPECTOS GENERALES

La mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS 1) es una enfermedad genética rara perteneciente al grupo de los desórdenes del almacenamiento lisosomal cuya prevalencia estimada a nivel mundial es de un caso por cada 100,000 habitantes ("Orphanet: Mucopolisacaridosis tipo 1," n.d.; Terlato & Cox, 2003). Como tal, se trasmite mediante herencia autosómica recesiva y sus diferentes fenotipos se deben a la variabilidad de las mutaciones alélicas del gen de la α -L-iduronidasa (IDUA) localizado en el cromosoma 4p16.3 (Terlato & Cox, 2003). La deficiencia de esta enzima causa que las células no puedan degradar los glicosaminoglicanos dermatán sulfato y heparán sulfato lo cual conlleva al acúmulo de estos glicosaminoglicanos en los lisosomas y a un daño multisistémico progresivo. Históricamente la MPS 1 se ha clasificado en tres variantes no diferenciables objetivamente: el síndrome de Hurler, el síndrome de Scheie y el síndrome de Hurler-Scheie (Pastores et al., 2007). El síndrome de Hurler, que es la forma más grave y más frecuente (~47%) de las MPS 1, se caracteriza clínicamente por deformaciones esqueléticas, hidrocefalia, retraso del desarrollo motor e intelectual, opacidad corneal, visceromegalia, cardiopatía congénita, estatura baja, hernias, dismorfismo facial e hirsutismo. Estos síntomas suelen manifestarse a los 6-8 meses después del nacimiento y al examen radiológico suele presentar un patrón característico de disostosis múltiple. La hidrocefalia en cambio suele observarse a los dos años del nacimiento. Por otro lado, el síndrome de Scheie, que es la forma más leve y menos frecuente de la enfermedad (~13%), suele manifestarse en la edad adulta sin afectar significativamente la estatura o el desarrollo intelectual, siendo sus síntomas característicos: rigidez en las articulaciones, opacidad corneal, síndrome del túnel carpiano, alteraciones esqueléticas menores, afectación de las válvulas aórticas



y paraparesia espástica por compresión medular a nivel cervical debido a infiltración de glicosaminoglicanos en la duramadre. La tercera variante de esta enfermedad, que es el síndrome de Hurler-Scheie es la forma de MPS 1 con gravedad y frecuencia intermedia (~25%). Como tal se caracteriza clínicamente por un grado variable de discapacidad física e intelectual, con síntomas inespecíficos comunes a los síndromes de Hurler y Scheie. Más recientemente, los términos MPS 1 severa y MPS 1 atenuado vienen siendo utilizados para diferenciar al síndrome de Hurler de los síndromes de Scheie y Hurler-Scheie (Pastores et al., 2007). La esperanza de vida en los pacientes con el síndrome Hurler es generalmente hasta la adolescencia, siendo las principales causas de mortalidad las complicaciones cardiovasculares y respiratorias ("Orphanet: Mucopolisacaridosis tipo 1," n.d.).



El diagnóstico de la MPS 1 se basa en la sospecha clínica acompañada un dosaje positivo de glicosaminoglicanos en orina y la demostración del déficit enzimático de la IDUA (en plasma, leucocitos, fibroblastos, trofoblastos o amniocitos) (D'Aco et al., 2012). Entre sus diagnósticos diferenciales resaltan la mucopolisacaridosis tipo VI o síndrome de Maroteaux-Lamy que se parece a la MPS 1 en varios aspectos, pero los pacientes no presentan déficit intelectual (Connock et al., 2006); y la mucopolisacaridosis tipo II (una enfermedad recesiva ligada al X), que también se parece clínicamente a la MPS 1, pero se distingue de ésta por la presencia de contracturas articulares graves (Giugliani et al., 2010). Para distinguir una de otra MPS es importante caracterizar el genotipo del paciente en el momento del diagnóstico ya que este determina el enfoque terapéutico (Bitencourt et al., 2015).



El tratamiento de la MPS 1 es multidisciplinario y básicamente de soporte, pues no se dispone de un tratamiento curativo. Su manejo incluye tratamientos específicos para cada una de las complicaciones de la enfermedad: derivación ventrículo-peritoneal para los casos de hidrocefalia moderada o severa, tubos de ventilación y audífonos para las deficiencias auditivas, ejercicios de rango de movimiento para los casos con paraparesia, reemplazo valvular para pacientes con defecto de válvula mitral o aórtica, entre otros (Muenzer, Wraith, Clarke, & International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I, 2009). Adicionalmente, se han postulado otras alternativas de tratamiento como el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia enzimática sustitutiva, aunque como se ha podido observar ambas alternativas de tratamiento se han asociado con altas tasas de enfermedad residual (Langereis, van Vlies, & Wijburg, 2015) o desenlaces clínicos subóptimos (D'Aco et al., 2012). Precisamente, con el objeto de evaluar la utilidad de la terapia enzimática con laronidasa en el manejo de los pacientes con MPS 1 es que se ha realizado la presente evaluación de tecnología sanitaria.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS



Laronidasa (Aldurazyme®) es una variante polimórfica de la enzima humana α -L-iduronidasa que se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo de células mamíferas de ovario de hámster chino. El objetivo de este medicamento es el de sustituir la α -L-iduronidasa ausente en los pacientes afectados por la MPS 1 y reestablecer un nivel suficiente de actividad enzimática para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar una acumulación adicional. Laronidasa no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, razón por la cual no está indicada para tratar las manifestaciones del sistema nervioso central de los pacientes con MPS 1 (FDA, 2013).



El producto farmacéutico laronidasa es elaborado por *Biomarin Pharmaceutical Inc* (Novato, Caldornia) y comercializado por *Genzyme Corp* (Cambridge, Maryland) en viales de 5 ml conteniendo 500 U de laronidasa (cada 1 ml contiene 100 U o 0,58 mg de laronidasa). La Agencia de Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos aprobó la licencia de comercialización de laronidasa en abril del año 2003, específicamente para el manejo de las manifestaciones no neurológicas de la MPS I (FDA, 2017). Adicionalmente, laronidasa cuenta con licencia de comercialización en Europa para la misma indicación (EMA, 2017). La dosis recomendada por ambas agencias es de 100 U (aproximadamente 0.58 mg) de laronidasa por kg de peso corporal, administrado una vez por semana, vía infusión intravenosa.



En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos e Insumos (DIGEMID) a dosis de 2.9 mg/ml x 5 ml (100U/ml) hasta el 25 de junio del 2018, con número de registro BE00911, y hasta el 30 de abril del 2020, con número de registro BE00977 (DIGEMID - MINSa, n.d.). Si bien, laronidasa cuenta con un registro sanitario vigente en el Perú, según el Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID, este medicamento no se pueda adquirir en ninguna de las farmacias y boticas registradas a nivel nacional.

El costo de adquisición de laronidasa en el mercado americano es de aproximadamente S/. 2,890.00 por un vial de 5 ml (500U) ("Aldurazyme Prices - Drugs.com," 2017). Considerando el precio de adquisición de cada vial y una dosis de 100U/kg de peso por semana, se estima que el costo del tratamiento anual de un paciente pediátrico de 20 kilos ascendería a S/. 554,880.00, equivalente a 192 viales al año. Notar que esta estimación no incluye el costo de la importación del medicamento.

Food and Drug Administration, FDA (FDA, 2003): Si bien la primera solicitud de aprobación de laronidasa fue solicitada a la FDA en el año 1997 su licencia de comercialización como una alternativa para terapia de reemplazo enzimático en pacientes MPS 1 fue otorgada en abril del año 2003. Dicha aprobación se planteó en



base a los resultados preliminares del ensayo clínico de fase III ALID-003 (James E Wraith et al., 2004) y dos ensayos clínicos fase I/II, los estudios BIO7500 (Kakkis et al., 2001) y ALID-007 (resultados no publicados en revistas indizadas). Pese a ello la calidad de la evidencia producida por estos estudios fue criticada por los revisores de la FDA, quienes en sus documentos de aprobación destacaron el hecho que los desenlaces de interés seleccionados por estos estudios no caracterizan apropiadamente la complejidad de las manifestaciones clínicas de la MPS 1. Dado que, de estos tres estudios, el ensayo clínico fase III sigue siendo la mejor evidencia disponible, dicho estudio será revisado en la sección de ensayos clínicos de este dictamen.



Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2004): Laronidasa está indicado para el tratamiento de la MPS 1 desde junio del año 2003. Dicha decisión fue tomada, luego de evaluar los estudios ALID-003, ALID-006 (extensión no controlada del estudio ALID-003), BIO7500 y ALID-007, que fueron los mismos utilizados por la FDA para su aprobación. Inicialmente este fármaco fue aprobado como medicina huérfana; sin embargo, a la fecha ya no se encuentra bajo esa designación.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de laronidasa en el tratamiento de pacientes con MPS 1 en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL, COCHRANE y TRIP DATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos libres:

- Mucopolysaccharidosis Is
- Mucopolysaccharidosis Type I
- Mucopolysaccharidosis 1
- Lipochoondrodystrophy
- Lipochoondrodystrophies
- Hurler Syndrome
- Hurler's Disease
- Disease, Hurler's
- Hurler's Syndrome
- Syndrome, Hurler's
- Gargoylism
- Gargoylisms
- Gargoylism, Hurler Syndrome
- Hurler Syndrome Gargoylism
- Mucopolysaccharidosis Type Ih
- Mucopolysaccharidosis Type Ihs
- Type Ih, Mucopolysaccharidosis
- Type Ihs, Mucopolysaccharidosis
- Hurler Disease
- Pfaundler-Hurler Syndrome
- Scheie Syndrome
- Scheie's Syndrome
- Syndrome, Scheie's
- Mucopolysaccharidosis Type Is



- Mucopolysaccharidosis I-S
- Mucopolysaccharidosis I S
- Mucopolysaccharidosis V
- Mucopolysaccharidosis 5
- alpha-L-Iduronidase Deficiency
- alpha L Iduronidase Deficiency
- alpha-L-Iduronidase Deficiencies
- Hurler-Scheie Syndrome
- Hurler Scheie Syndrome
- Mucopolysaccharidosis Type Ih S
- Laronidase
- Aldurazyme
- Clinical Trial
- Clinical Trial, Phase III
- Clinical Trial, Phase IV
- Controlled Clinical Trial
- Randomized Controlled Trial



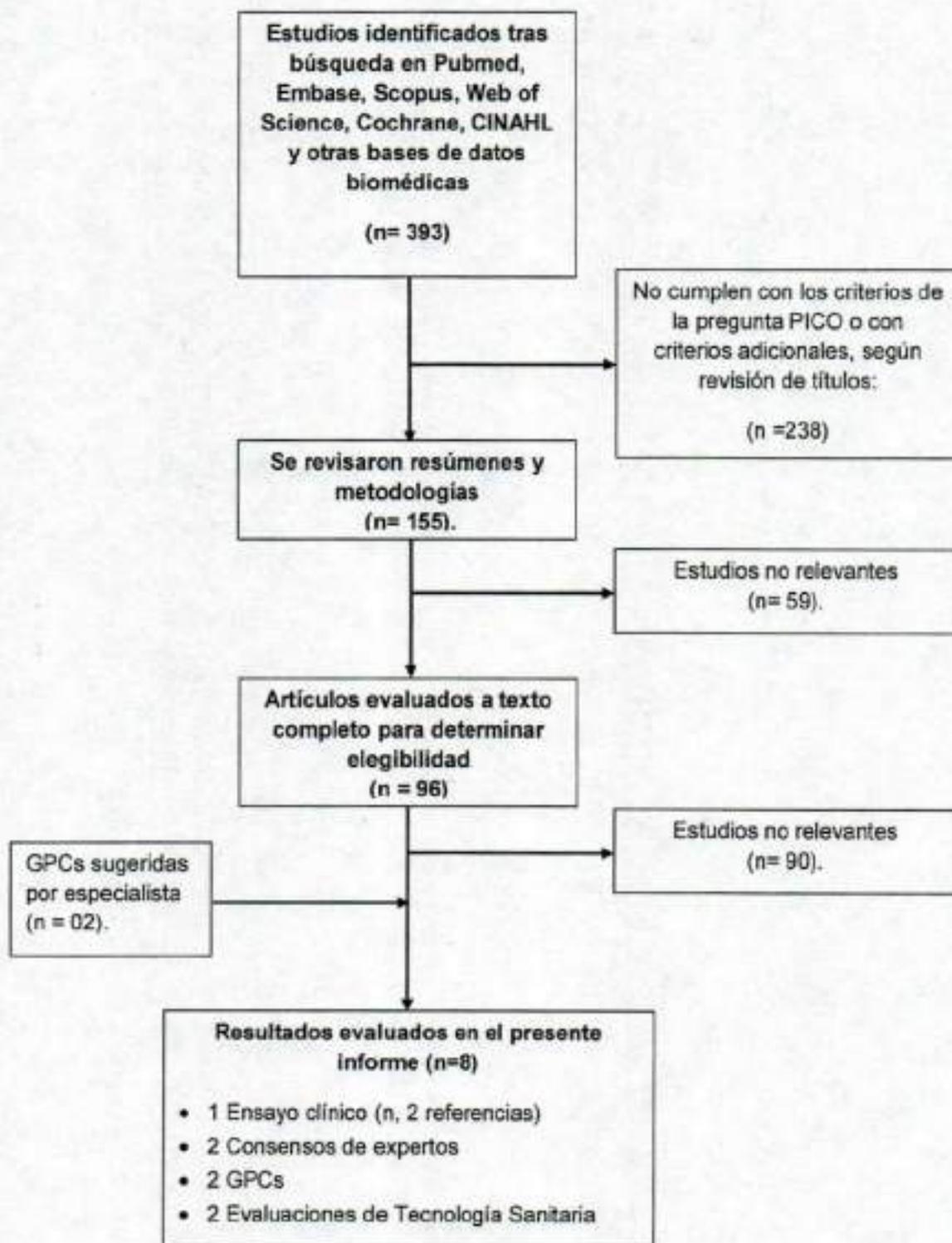
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que hayan evaluado los efectos de laronidasa en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de MPS 1. Además, se incluyeron guías clínicas o consensos de expertos publicadas en los últimos 10 años.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de laronidasa en el tratamiento de la MPS 1 según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías de Práctica Clínica (GPC): No se identificaron GPCs, no obstante, se incluyeron dos consensos de expertos, ambos elaborados por paneles auspiciados por el fabricante, que plantearon recomendaciones favorables a laronidasa en el manejo de pacientes con MPS 1. Adicionalmente, se incluyeron dos GPCs sugeridas por médico especialista.



Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): Se identificaron dos ETS que evaluaron laronidasa en el marco de una pregunta PICO similar a la pregunta de nuestro interés y fueron considerados como antecedentes importantes. Una ETS realizada por CADTH y un SMC advice¹.

Revisiones sistemáticas (RS): Se encontraron dos revisiones sistemáticas actualizadas, una elaborada por la CADTH en el 2011 (CADTH, 2011) y la otra realizada por la colaboración Cochrane en el 2016 (Jameson, Jones, & Wraith, 2016), ambas identificando al ensayo ALID-003 como el único ensayo que responde de manera directa a la pregunta PICO de interés de este dictamen.



Ensayos clínicos: Se encontró que el ensayo de fase III ALID-003 (James E Wraith et al., 2004) y su extensión no controlada ALID-006 (Clarke et al., 2009) representa el único ensayo clínico disponible a la fecha, la misma que consistentemente fue reconocida como tal por las dos GPC y ETS seleccionadas.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Panel de Consenso Internacional para el manejo y tratamiento de mucopolisacaridosis 1 –“Mucopolisacaridosis 1: Guía de manejo y tratamiento” (Muenzer et al., 2009).

En el algoritmo terapéutico de este consenso se incluye a laronidasa para el manejo de todos los pacientes con MPS 1 excepto en el caso de pacientes con 2 años de edad o menores con MPS 1 severa o fenotipo desconocido con un cociente de

¹ Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

desarrollo ≥ 70 (i.e., cognitivamente intacto), en quienes se recomienda el trasplante de células madres hematopoyéticas. Se menciona, además, que el beneficio de laronidasa en los pacientes trasplantados ya sea total o parcialmente no está claro debido a la limitada experiencia clínica.

De acuerdo con este consenso, la mejor evidencia disponible para soportar la eficacia y seguridad de laronidasa en el manejo de pacientes con MPS 1 proviene del ensayo clínico de fase III ALID-003 (James E Wraith et al., 2004), su extensión no controlada el estudio ALID-006 (Clarke et al., 2009), el ensayo clínico de fase I/II BIO7500 (Kakkis et al., 2001), la extensión del estudio BIO7500 (Sifuentes et al., 2007), un estudio de cohortes en niños menores de 5 años (J. E. Wraith et al., 2007) y un estudio de optimización de la dosis (Giugliani et al., 2009). Al respecto, cabe precisar que el único estudio que permite estimar la eficacia de laronidasa en comparación al placebo en pacientes con MPS 1 es el estudio ALID-003, el cual será evaluado en detalle en la sección de ensayos clínicos.

Adicionalmente, es importante tomar en consideración que esta guía fue auspiciada por el laboratorio fabricante de laronidasa y que los autores de la misma declararon sus conflictos de interés, debido a ello, las recomendaciones de este consenso deben ser tomadas con precaución.

Panel de Consenso Europeo – “Terapia de reemplazo enzimático y/o trasplante de células madre hematopoyéticas post diagnóstico de pacientes con mucopolisacaridosis tipo 1: resultados de procedimiento de consenso Europeo” (de Ru et al., 2011).

Este panel de expertos, que incluyó a ocho especialistas en desórdenes metabólicos y siete especialistas en trasplantes de células madres hematopoyéticas, recomendó que los pacientes con MPS I, incluyendo aquellos que no han sido trasplantados o que fracasaron al mismo, pueden beneficiarse significativamente de la terapia de reemplazo enzimático, la cual debe iniciarse al momento del diagnóstico y puede ser de utilidad en pacientes en espera de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Al igual que el consenso internacional de Muetzer et al. previamente descrito, de Ru et al., recomendaron que el trasplante de células madres hematopoyéticas sea la terapia preferida para los pacientes con 2.5 años de edad o menores y MPS 1 severa.

Al respecto cabe precisar que para sustentar sus recomendaciones relativas a laronidasa, este consenso de expertos citó como evidencia el ensayo clínico de fase III ALID-003 (James E Wraith et al., 2004), su extensión no controlada el estudio ALID-006 (Clarke et al., 2009), el ensayo clínico de fase I/II BIO7500 (Kakkis et al., 2001), la extensión del estudio BIO7500 (Sifuentes et al., 2007), un estudio de cohortes en niños menores de 5 años (J. E. Wraith et al., 2007) así como un ensayo clínico realizado en animales (Kakkis et al., 1996). Este último fue utilizado para sustentar la

hipótesis de que laronidasa podría tener algún efecto a nivel central pues en un modelo animal se detectaron niveles de laronidasa en tejido cerebral (Kakkis et al., 1996).



Vale la pena resaltar que contrario a la guía del Panel de Consenso Internacional, previamente descrita, este panel recomienda la terapia de reemplazo enzimático para todos los pacientes con MPS 1, independientemente o no de ser candidatos a recibir un trasplante de células madres hematopoyéticas, recomendación que se basa fundamentalmente en la opinión del panel de expertos.

Finalmente, es importante mencionar que esta guía fue desarrollada bajo el auspicio del fabricante de laronidasa.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA



Consortio Médico Escocés (SMC) – SMC advice "Laronidasa (Aldurazyme) para mucopolisacaridosis I" ("Scottish Medicines Consortium Laronidase (Aldurazyme®)," 2004).

El Consortio Médico Escocés concluye no recomendar el uso de laronidasa para el tratamiento de MPS I dentro del servicio de salud de Escocia. Se menciona que esta recomendación se realizó tomando en consideración que la EMA, basándose en evidencia que incluye los resultados del ensayo ALID-003, había aprobado este medicamento como tratamiento para MPS I. Al momento, en que este SMC advice es publicado laronidasa aún seguía bajo la designación de medicamento huérfano por la EMA. Así, SMC concluye que la evidencia detrás de la eficacia de laronidasa es limitada. Adicionalmente, se menciona que la empresa que desarrolla el fármaco no presentó información que permitiera apoyar que laronidasa era una alternativa costo efectiva. Por lo tanto, si bien la última recomendación del SMC en relación a laronidasa es de diciembre del 2004. Esta recomendación de no aprobación se encuentra vigente en la página web de la institución hasta la fecha.



Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías (CADTH) – "Laronidasa: Recomendaciones finales del pERC y razones para la recomendación" (CADTH, 2005).

Basado en la evidencia disponible hasta el 2005, incluyendo el estudio ALID-003, y como parte del proceso de la revisión de medicamentos del CADTH, el Comité Canadiense de Expertos en Drogas (pERC, por sus siglas en inglés) concluyó que laronidasa no es un medicamento que haya mostrado producir un beneficio clínico

sobre desenlaces relevantes y que su administración puede producir eventos adversos que ponen en riesgo la vida del paciente. Además, mencionó que laronidasa no es costo-efectivo y que su reembolso para el tratamiento de la MPS 1 podría ocasionar cuestionamientos en relación a la equidad, pues generalmente los medicamentos no costo-efectivos para otras enfermedades (no raras) no son reembolsados. Así, el CEDAC recomendó que laronidasa no sea financiada para el tratamiento de la MPS I en el contexto del Sistema de Salud de Canadá. Aquí es importante resaltar que después del 2005 la única evidencia adicional disponible para sustentar la eficacia de laronidasa fue el estudio de seguimiento del ALID-003, el ALID-006; no obstante, esta no representó evidencia sólida que respaldará el uso de laronidasa en el tratamiento de pacientes con MPS 1, como se describirá más adelante, en la sección de ensayos clínicos.

Guías incluidas sugeridas por la especialista miembro del equipo redactor:

La Dra. Dueñas, médico asistente del Servicio de Genética y autora del presente dictamen considera que, en la actualidad, la Terapia de Reemplazo Enzimático con Laronidasa es la única opción terapéutica para pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I no tributarios a trasplante de médula ósea, con la cual se degradarían los glicosaminoglicanos, previniendo su acúmulo y la progresión de la enfermedad cuando se inicia de forma temprana". Así, sugiere que se incluyan dos Guías de Práctica Clínica para ser consideradas dentro de la evaluación del presente dictamen, las cuales se presentan a continuación:

Instituto Mexicano del Seguro Social- Diagnósticos y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I, actualización 2017(Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017)

En relación al tratamiento se menciona dentro de las recomendaciones la valoración del uso de laronidasa en pacientes con Hurler-Scheie por haber sido la variante más frecuente evaluada en el estudio de extensión del ensayo de fase III. Sin embargo, se menciona la necesidad de estudios de seguimiento con un número mayor de participantes y metodología adecuada que permita establecer la seguridad, eficacia, y calidad de vida del paciente con MPS I que es tratado con laronidasa. Esta recomendación es gradada como C. Es decir, que esta recomendación se basa en evidencia que incluye estudios de tipo cohortes o casos-contróles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de causalidad, que es directamente aplicable a la población blanco con consistencia en sus resultados; o bien se basa en evidencia extrapolada de estudios de tipo revisión sistemática de alta calidad, de estudios de tipo cohortes o casos-contróles con muy bajo riesgo de sesgo y alta probabilidad de causalidad. Adicionalmente, como punto de buena práctica se



menciona que al momento con la evidencia disponible no es posible recomendar la administración de TRE (i.e., laronidasa) antes de la presencia de los síntomas.

Dentro de la metodología de realización de la guía se menciona que su evidencia y recomendaciones se basan en la escala utilizada por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Incluye la estrategia de búsqueda, así como una metodología de actualización basada en el instrumento AGREEII. La evidencia utilizada en relación al uso del TRE (laronidasa) proviene de otras guías (e.g., Martins et al., 2009) que dentro de su evidencia incluyen el ensayo (ALID-003) publicados por Wraith et al., 2004 y su estudio de extensión publicado por Clarke et al., 2009. Adicionalmente, también proviene de la publicación de Wraith et al., 2014 en la cual se hace una revisión de la Mucopolisacaridosis y en la cual se menciona los resultados del ensayo publicado por el mismo autor en el 2004. Así, es de notar que la evidencia utilizada para las recomendaciones de esta GPC proviene finalmente de los resultados del ensayo de fase III ALID-003 así como del estudio de extensión. Estos resultados también son la evidencia principal presente dictamen. Por lo tanto, se describen a detalle en la sección de ensayo clínico y se discuten como evidencia principal en la sección de discusión.

Centro Nacional de Excelencia de Tecnología en Salud CENETEC- Detección oportuna, diagnóstico, y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I en edad pediátrica, 2010(Centro Nacional de Excelencia de Tecnología en Salud CENETEC, 2010)

Esta guía divide el tratamiento médico del no médico. En relación al tratamiento médico se menciona el uso de terapia de reemplazo enzimático (TRE), el cual hace referencia a la administración de Iduronidasa humana recombinante conocida con el nombre de laronidasa. Se menciona que la TRE es el tratamiento de elección para MPS I. La recomendación de este tipo de tratamiento tiene el objetivo de evitar a largo plazo la progresión de la enfermedad. Se menciona que, a pesar de ello, "las alteraciones oftalmológicas son irreversibles", y que esta terapia "no previene la progresión de cambios corneales o del disco óptico y la pérdida de la función visual". Asimismo, se menciona que no existe evidencia suficiente en torno a un efecto en el desarrollo neurocognitivo; y, por lo tanto, se recomienda para niños con MPS I sin enfermedad neurológica (Hurler Scheie); niños con comorbilidad quirúrgica o médica que no comprometa la respuesta al tratamiento; niños con Hurler Scheie que sean candidatos a trasplante de médula ósea; y, además, se menciona que este es el tratamiento de elección para los pacientes con MPS I severo. Por último, se recomienda el TRE a largo plazo con la finalidad de mejorar función osteoarticular para así finalmente evitar contracturas progresivas. Las evidencias detrás de las recomendaciones mencionada previamente presentan una gradación IV. Es decir, que la evidencia proviene de "comité de expertos, reportes opciones, experiencia clínica de autoridades en la materia de ambas". Asimismo, la fuerza de todas las

recomendaciones esta gradada como D. Es decir que las recomendaciones provienen "directamente de evidencia de categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencia de categoría II, III",

Dentro de la metodología de realización de esta guía se menciona que esta utilizó la escala Shekelle modificada para gradar la evidencia y las recomendaciones presentada. La evidencia fue adoptada de otras guías de práctica clínica internacionales. En caso de no haber una GPC internacional que ayudara a responder una pregunta de interés de esta guía, el grupo elaborador de esta guía realizó un análisis de la evidencia obtenida de revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, y estudios observacionales. La evidencia detrás de las recomendaciones de laronidasa no incluyen los resultados del ensayo clínico de fase III publicado por Wraith et al., 2004, ni la publicación de los resultados del estudio de extensión de dicho ensayo de Clarke et al., 2009. Sin embargo, incluyen la guía publicada por Martins et al., 2009, la cual dentro de su evidencia sí incluye los resultados del ensayo (ALID-003) publicados por Wraith et al., 2004 y su estudio de extensión publicado por Clarke et al., 2009. Adicionalmente, incluyen dos publicaciones posteriores de Wraith et al., 2004 (Wraith et al., 2005 y 2007). La primera reporta los resultados de experiencia de cinco años de uso de laronidasa y la segunda reporta los resultados de un estudio de etiqueta abierta in comparador que incluyó un total de 20 pacientes, todos menores a 5 años de edad. Así, es de notar que esta GPC también incluye como parte de su evidencia los resultados del ensayo de fase III ALID-003 así como del estudio de extensión. Estos resultados son considerados como la evidencia principal de presente dictamen. Por lo tanto, se describen a detalle en la sección de ensayo clínico y se discuten como evidencia principal en la sección de discusión.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías (CADTH)– "Terapia de Reemplazo Enzimático Revisión de enfermedades raras: Una revisión de su eficacia clínica" (CADTH, 2011).

Según esta RS, luego de revisar todas las evidencias disponibles para las diferentes alternativas terapéuticas de reemplazo enzimático para el manejo de pacientes con enfermedades de depósito liposomal, incluyendo laronidasa para la MPS 1, se encontró, en general, una limitada evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de estas tecnologías. Cabe resaltar que esta revisión de CADTH evidenció que hasta el año 2011 solo se disponía del estudio ALID-003 como el único estudio aleatorizado controlado de laronidasa versus placebo en pacientes con MPS 1 cuyos desenlaces primarios fueron la capacidad vital forzada (CVF) y la distancia recorrida en la prueba

de la caminata. De hecho, debido a la relevancia de dicho estudio el mismo será evaluado en detalle en la sección de ensayos clínicos.

Los autores de esta revisión concluyeron que laronidasa tuvo un efecto en la degradación de glicosaminoglicanos y la función pulmonar en la MPS 1 de acuerdo a los resultados del porcentaje predicho normal de la CVF.



Análisis crítico

Al respecto, y tal como se detalla en el análisis crítico del ensayo ALID-003 descrito en la sección correspondiente del presente dictamen, el efecto observado en la capacidad vital forzada consistió en un pequeño incremento en el puntaje de la mediana de 3% (promedio de 4.8%) a las 26 semanas de tratamiento en una escala que va del 0 al 100%, una diferencia no considerada clínicamente relevante, más aun si consideramos que en la extensión del estudio este desenlace empeoró progresivamente con una disminución del puntaje promedio de aproximadamente 0.78% por año. Por otro lado, la degradación de glicosaminoglicanos es un desenlace intermedio cuya traducción clínica en un beneficio neto desde la perspectiva del paciente no está claramente determinada con evidencia empírica, por ejemplo, en lo que se refiere a su correspondencia con la morbilidad (incluyendo, insuficiencia respiratoria, junto con el compromiso cardíaco y articular) y mortalidad en la MPS.



Jameson et al., 2016 – “Terapia de Reemplazo enzimático con laronidasa (Aldurazyme®) para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I (Revisión)” (Jameson et al., 2016).

Esta revisión sistemática fue elaborada por la Colaboración Cochrane y representa la evidencia científica de mayor calidad metodológica disponible en la actualidad. El objetivo de la revisión fue evaluar la efectividad y seguridad de laronidasa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I. La búsqueda de literatura fue realizada en octubre del 2015 y se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y cuasi-aleatorizados que compararan la terapia con laronidasa versus placebo. Jameson et al., identificaron como única evidencia disponible al ensayo clínico ALID-003, el cual será analizado en detalle en la sección de ensayos clínicos.



Los autores de esta revisión sistemática concluyeron que la terapia con laronidasa tuvo un efecto a favor, en comparación al placebo, con respecto a parámetros bioquímicos (reducción en la excreción de glicosaminoglicanos en orina), el volumen del hígado, la función respiratoria (evaluada mediante el porcentaje predicho normal de la CVF) y el rendimiento en la prueba de la caminata de 6 minutos. Además, los autores de esta revisión concluyeron que laronidasa pareció ser una terapia segura. El ensayo ALID-003 fue valorado por estos autores como un estudio de alta calidad metodológica, con la limitación de tener un tamaño de muestra pequeño y falta de información con respecto a la selección de los pacientes en cada grupo y el

ocultamiento de las intervenciones. Adicionalmente, los autores concluyeron que se requieren de estudios que permitan determinar la efectividad y seguridad de laronidasa a largo plazo y evaluar su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Análisis crítico

Si bien esta revisión sistemática concluyó que laronidasa era un tratamiento eficaz en relación al porcentaje predicho normal de la CVF y la prueba de la caminata de 6 minutos, el tamaño del efecto para ambos desenlaces fue muy limitado: la diferencia entre laronidasa y el placebo en el cambio del porcentaje predicho normal de la CVF fue de 3% ($p=0.009$) y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a la distancia recorrida en la prueba de la caminata ($p=0.066$).

Por otro lado, si bien la revisión sostuvo que estos efectos positivos fueron consistentes con los resultados de la extensión del estudio (ALID-006), con respecto a la CVF, no hubo una ganancia mayor en el tamaño del efecto, por el contrario, se observó una disminución progresiva de aproximadamente 0.78% por año. La evaluación completa de la extensión del estudio será descrita en la sección de ensayos clínicos.

Esta revisión tampoco criticó el hecho de que no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la calidad de vida entre laronidasa y el placebo, evaluada mediante el índice de discapacidad CHAQ/HAQ. Con respecto al índice de apnea/hipopnea y la amplitud de movimiento de flexión del hombro, si bien estos mostraron un efecto a favor de laronidasa en el grupo de pacientes con sintomatología más severa (análisis de subgrupos), en la totalidad de pacientes, estos no mostraron diferir significativamente respecto al placebo. Finalmente, cabe señalar que la degradación de glicosaminoglicanos y la reducción del volumen son desenlaces que solo reflejan la actividad del producto más no corresponden a desenlaces finales relevantes.

Con todo lo mencionado se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco respecto a los desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como la supervivencia global, la función pulmonar, cardíaca y de calidad de vida. Futuros ensayos son necesarios para esclarecer la incertidumbre del efecto de laronidasa, aun frente a placebo, con respecto a la eficacia y seguridad.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III ALID-003 ClinicalTrials.gov ID: NCT00912925

Wraith et al., 2004 – “Terapia de reemplazo enzimático para mucopolisacaridosis 1: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multinacional de α -L-irudonidasa (laronidasa)” (James E Wraith et al., 2004).

Este estudio que fue diseñado como un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado (1:1), controlado, doble ciego, multicéntrico, responde directamente a la pregunta PICO de interés de esta evaluación dado que comparó laronidasa (100 U/kg EV; n, 22) con placebo (n, 23), y porque el mismo fue realizado en una población de pacientes MPS 1. De acuerdo con el protocolo, el objetivo primario de este estudio era demostrar diferencias entre el grupo tratado con laronidasa y el grupo tratado con placebo en el cambio desde la línea de base hasta la semana 26 en las medianas del porcentaje predicho normal de la capacidad vital forzada (CVF) y la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos, con un alfa de 0.05 en una prueba de rankings de Wilcoxon de dos colas con un poder de estudio del 80%. Los desenlaces secundarios fueron las diferencias de los cambios en los promedios desde la línea de base hasta la semana 26 entre laronidasa y el placebo en el volumen del hígado (cc/g), la excreción de glicosaminoglicanos en orina (μ g/mg creatinina), el índice de apnea/hipopnea (número de eventos por hora de sueño), la amplitud de movimiento de flexión del hombro (promedio de grados de movimiento de ambos hombros) y la calidad de vida medida mediante el Índice Child Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire (CHAQ/HAQ).

Se define como capacidad vital forzada (CVF) a la prueba funcional pulmonar que mide el volumen total que expulsa el paciente desde la inspiración máxima hasta la espiración máxima. Su valor normal es mayor del 80% del valor predicho. Por otro lado, la prueba de la caminata de los 6 minutos es una prueba de rendimiento que mide la capacidad de caminar o el rendimiento y consiste en medir la distancia máxima que puede recorrer un sujeto durante 6 minutos. Su valor normal en la población no tiene una referencia óptima.

El Índice CHAQ/HAQ es un cuestionario que mide la capacidad funcional de los pacientes en las actividades cotidianas. El índice HAQ es un instrumento validado para su uso en población adulta, mientras que el CHAQ es una modificación del HAQ validada para su uso en niños con artritis reumatoide. La puntuación total del CHAQ/HAQ se basa en ocho categorías (vestirse/asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, prensión, y otras actividades diarias) y oscila entre 0 (no discapacidad) y 3 (máxima discapacidad).

Resultados

De los 47 participantes enclados en el estudio, dos fueron excluidos del análisis de intención a tratar porque no pudieron ser evaluados mediante la espirometría (criterio de exclusión). Todos los 45 pacientes completaron el estudio y fueron incluidos en las evaluaciones de eficacia y seguridad.

Las características basales de los participantes resultaron ser comparables en términos de edad, tiempo al inicio de los síntomas y tiempo desde el diagnóstico. Es de notar que, si bien la asignación fue aleatoria, el grupo tratado con laronidasa tuvo un valor basal del porcentaje predicho de la CVF y de la prueba de la caminata con una tendencia menos favorable con respecto al grupo placebo (48.4% restricción pulmonar severa vs 54.2% restricción pulmonar moderada, y 319.1 metros vs 366.7 metros, respectivamente), aunque estas diferencias no alcanzaron a ser estadísticamente significativas.

Eficacia:

En cuanto a la eficacia del tratamiento, este estudio reportó una diferencia estadísticamente significativa entre laronidasa y el placebo en el cambio desde la línea de base hasta la semana 26 del porcentaje predicho normal de la CVF (medianas 3.0% vs 0.0%; diferencia de 3.02; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.9 a 8.6; $p=0.009$). Este resultado debe ser interpretado con cautela como se discutirá más adelante en esta sección y en la sección de Discusión. No hubo diferencia entre laronidasa y el placebo con respecto a la distancia recorrida en la prueba de la caminata (medianas 27.5 metros vs. -11.0 metros; diferencia de 38.5; IC al 95%, -2.0 a 79.0; $p=0.066$).

Por otra parte, este estudio reportó diferencias estadísticamente significativas entre laronidasa comparado con placebo en variables intermedias, como los niveles de excreción de glicosaminoglicanos en orina (reducción promedio del 54.1% vs. aumento promedio del 47.3%; $p<0.001$) y el volumen promedio del hígado (reducción promedio de 18.9% vs. un aumento promedio de 1.3%; $p=0.001$). Estos resultados serán valorados críticamente más adelante en la sección de Discusión.

Con respecto al índice de apnea/hipopnea, la amplitud de movimiento de flexión del hombro y la calidad de vida medida mediante el cuestionario CHAQ/HAQ este ensayo clínico no encontró diferencias entre laronidasa y el placebo. Adicionalmente, el análisis de subgrupos pos hoc mostró potenciales diferencias en las medidas de apnea-hipoapnea del sueño en el grupo de laronidasa con respecto al placebo (reducción promedio de 6 eventos por hora de sueño vs incremento promedio de 3.0

² Un cambio en el porcentaje predicho normal de la capacidad vital forzada de 3% es considerado clínicamente no relevante según lo propuesto por la Sociedad Americana Torácica para la fibrosis pulmonar idiopática, quienes consideran como "clínicamente relevante" a un incremento absoluto en la CVF de 10% desde la línea de base (American Thoracic Society, 2000).

eventos por hora de sueño; $p=0.014$) en los pacientes afectados más severamente ($AHI \geq 10$ para pacientes con 15 años o menos, $AHI \geq 15$ para mayores de 15 años), y un cambio en el promedio del grado de flexión del hombro a favor de laronidasa (incremento de 9.6° vs reducción de 4.8° ; valor p no reportado) en los pacientes con una flexión inicial por debajo de la mediana del estudio de 90.5° .

El estudio ALID-003 no evaluó el efecto de laronidasa sobre desenlaces de alta relevancia para la MPS 1 como lo son la sobrevida, la tasa de crecimiento (peso/talla), el desarrollo mental, y las complicaciones cardio-respiratorias y neurológicas.

Seguridad:

En términos de seguridad, este estudio encontró que, con la excepción de un caso, todos los participantes del estudio presentaron eventos adversos, encontrándose una incidencia similar de eventos adversos secundarios a la administración del tratamiento en los grupos laronidasa y placebo (32% vs. 48%, valor p no reportado). La mayoría de los eventos adversos fueron reportados como de gravedad leve y ninguno requirió la suspensión del tratamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos laronidasa y placebo (odds ratio [OR], 0.51; Intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.15 a 1.71). En el estudio, los eventos adversos más frecuentes (<5%) en los grupos laronidasa y placebo fueron ruboración o flushing (23% vs. 17%), fiebre (5% vs. 13%), cefalea (9% vs. 9%), rash (5% vs. 9%), y dolor de espalda (5% vs. 9%). Adicionalmente, este estudio reportó que el 91% de los pacientes tratados se encontraron anticuerpos IgG para laronidasa, con un tiempo promedio a la seroconversión de 52.6 días.

Análisis crítico

Como se mencionó previamente, la MPS 1 es una enfermedad heterogénea y multisistémica, cuya mayor causa de morbilidad y mortalidad es la insuficiencia respiratoria, junto con el compromiso cardíaco y articular. Los desenlaces con mayor relevancia desde la perspectiva del paciente no fueron evaluados (mortalidad) o no fueron diferentes respecto al placebo (calidad de vida). En ese contexto, destaca el hecho de que se hayan considerado como desenlaces primarios a la capacidad vital forzada y el rendimiento en la prueba de la caminata dado que su relevancia clínica es incierta. De hecho, el porcentaje predicho de la CVF por sí solo no refleja adecuadamente todo el espectro del deterioro de la función pulmonar de los pacientes con MPS 1.

Cabe resaltar que el potencial beneficio observado en la capacidad vital forzada, en realidad corresponde a un incremento en el puntaje de la mediana de 3% (promedio de 4.8%) en una escala que va del 0 al 100%, una diferencia que no es considerada



clínicamente relevante. De hecho, un cambio en el porcentaje predicho normal de la capacidad vital forzada de 3% es considerado clínicamente no relevante según lo propuesto por la Sociedad Americana Torácica para patologías pulmonares, quienes consideran como "clínicamente relevante" a un incremento absoluto en la CVF de 10% desde la línea de base (American Thoracic Society, 2000).

Por otro lado, la distancia recorrida en metros mediante la prueba de la caminata no difirió entre el grupo que recibió laronidasa y el que recibió placebo mediante la prueba de Wilcoxon ($p=0.066$), el cual fue el análisis primario del estudio.

Con respecto al volumen del hígado y el nivel de GAG en orina, la FDA, en su revisión sobre laronidasa, los catalogó como desenlaces intermedios o marcadores clínicos de la actividad en la MPS 1, cuyo rol como sustitutos de desenlaces clínicos finales relevantes aún no había sido establecido. Además, los revisores de la FDA manifestaron que la función hepática en individuos con hepatomegalia generalmente es normal y que, de existir efectos negativos, estos generalmente se relacionan con la restricción respiratoria y el malestar (FDA, 2003).

Es importante mencionar que los resultados obtenidos mediante análisis de subgrupos con respecto al índice de apnea/hipopnea o el grado de flexión del hombro pueden estar sesgados, pues los análisis post hoc repercuten sobre la aleatorización de la asignación y tienen la desventaja de ser conducidos después de que se ha perdido el ciego del estudio. Estos resultados deben ser confirmados en futuros estudios.

Además, el estudio ALID-003 no evaluó el efecto de laronidasa sobre desenlaces de alta relevancia para la MPS 1 como lo son la sobrevida, la tasa de crecimiento (peso/talla), el desarrollo mental, y las complicaciones cardio-respiratorias y neurológicas. A la fecha no existe información que demuestre que laronidasa ofrezca un beneficio en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, lo cual es de esperarse ya que el tamaño molecular del medicamento no permite que este atraviese la barrera hematoencefálica.

Otras limitaciones del estudio fueron el pequeño tamaño muestral, la corta duración del estudio (24 semanas) y la falta de información con respecto a la selección de los pacientes en cada grupo y al ocultamiento de las intervenciones de todos los involucrados en el estudio. Asimismo, los resultados de este ensayo deben ser tomados con precaución considerando que este fue financiado por la empresa farmacéutica que produce laronidasa (Genzyme, una compañía de Sanofi), factor que incrementa el riesgo de sesgo a favor del fármaco del patrocinador (Lundh, Lexchin, Mintzes, Schroll, & Bero, 2017).

De igual manera, el método de análisis de los resultados del estudio tiene la limitación de haber considerado como medida directa de eficacia a la diferencia de los cambios desde la línea de base hasta la semana 26 de los desenlaces evaluados entre el grupo en laronidasa y el grupo en placebo. Esto no es lo óptimo si se trata de un ensayo clínico aleatorizado, en donde no existen diferencias estadísticamente significativas





entre los valores basales de los desenlaces en los grupos comparados. En otras palabras, si la aleatorización de un ensayo es realizada de manera adecuada y genera grupos balanceados y los valores basales de las variables medidas resultan similares, lo óptimo es evaluar las diferencias comparando estadísticamente directamente los valores finales entre ambos grupos. En los casos en que sí haya diferencias basales entre los grupos, lo óptimo es utilizar métodos estadísticos que ajusten por dichas diferencias, como por ejemplo usar los modelos de ecuaciones de estimación generalizada o modelos lineales mixtos. En el estudio ALID-003, los valores basales no difirieron estadísticamente entre laronidasa y el placebo, en consecuencia, el análisis estadístico tendría que haber evaluado las diferencias entre grupos de los valores finales, y no las diferencias entre los grupos de comparación de los cambios basal-final para las variables de eficacia. De haberse realizado estos análisis estadísticos, que son los que corresponderían dado que no hubieron diferencias en los valores basales en la variables medidas, la diferencias observadas al final del estudio entre laronidasa y el placebo para los desenlaces primarios hubieran sido de 53.3% vs 53.5% para la capacidad vital forzada ($p=0.989$ para prueba t de Student, valor calculado por el IETSI) y de 338.8m vs 348.3m para la distancia caminada ($p=0.805$ para prueba t de Student, valor calculado por el IETSI). Estos resultados, contrarios a los reportados en el ensayo, sugerirían una ausencia de beneficios a las 26 semanas de tratamiento que se pueda atribuir a laronidasa con respecto a la capacidad vital forzada y la capacidad de caminar.

Así, teniendo en cuenta un análisis estadístico acorde con su diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado, el IETSI encuentra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre laronidasa y placebo en los desenlaces primarios del estudio ALID-003, como el CVF y el rendimiento en la prueba de caminata de 6 minutos.

Estudio ALID-006, estudio de extensión del ALID-003 ClinicalTrials.gov ID: NCT00146770

Clarke et al., 2009 – “La eficacia a largo plazo y la seguridad de la laronidasa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis I” (Clarke et al., 2009).

Este estudio constituye la extensión del ensayo clínico de fase 3 ALID-003 en el cual los 45 pacientes que completaron las 26 semanas de tratamiento en el estudio madre (ALID-003) fueron enrolados para recibir tratamiento con laronidasa por 3.5 años. En el mismo todos los participantes padecían de MPS 1 atenuada (84% el fenotipo Hurler-Scheie y el 16% el fenotipo Scheie). En el caso de los que fueron aleatorizados a un grupo distinto al tratamiento original sus valores basales fueron actualizados al momento de iniciar este estudio, mientras que para los demás los valores basales utilizados fueron los del estudio madre.

Los cambios desde la línea de base hasta el final de la semana 182 en los promedios de los parámetros clínicos y de laboratorio fueron calculados para todos los pacientes que completaron el ensayo después de 3.5 años de tratamiento para los pacientes que recibieron tratamiento cruzado placebo - laronidasa y 4 años de tratamiento para los pacientes que continuaron recibieron laronidasa.



Resultados

Todos los pacientes que participaron en el ensayo clínico ALID-003 de 26 semanas, entraron a este estudio de extensión de etiqueta abierta, 22 habían recibido inicialmente laronidasa y 23 placebo. De los 45 participantes, cinco (11%) no completaron el estudio, incluyendo dos que renunciaron voluntariamente, uno que abandono por embarazo, uno que falleció por causas secundarias a su enfermedad.



Eficacia:

En cuanto al efecto que los autores del estudio atribuyeron al tratamiento al mediano plazo en pacientes con MPS 1, se reportó un cambio desde la línea de base hasta los 3.5 años en la mediana del porcentaje predicho normal de la CVF (disminución de 0.78 puntos porcentuales por año; de 49.9 ± 13.9 a 48.3 ± 13.7 puntos porcentuales), la distancia recorrida mediante la prueba de la caminata (incremento de 31.7 metros; de 334.0 ± 129.5 a 373.3 ± 133.0), los niveles de glicosaminoglicanos en orina (disminución en 72%; de 220.9 ± 90.3 a 54.3 ± 31.1 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina), el volumen del hígado (disminución en aprox. 38%; de 3.54 ± 1.02 a 2.04 ± 0.36 cc/g), la amplitud de movimiento de flexión del hombro (incremento en 17.1° ; de 90.1 ± 31.7 a $108.1 \pm 20.8^\circ$), el índice apnea/hipoapnea (disminución de 4.4 eventos por hora; de 17.5 ± 15.5 a 12.1 ± 16.6) y el índice de discapacidad CHAQ/HAQ (disminución de 0.31; de 1.91 ± 0.61 a 1.53 ± 0.77). No se reportan comparaciones estadísticas de los valores basales con los obtenidos al final del estudio de las variables clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente (CVF, caminata en 6 minutos, calidad de vida, movilidad articular, Índice apnea/hipoapnea), solo se reportan las estimaciones de los cambios netos sin que se pueda establecer si las mejoras que se reportan llegan a tener significancia estadística con respecto a los valores obtenidos en la línea base. Esto en adición a la limitación que se tienen en estudios no controlados, donde cualquier cambio en valores de las variables no puede ser atribuible de manera consistente al tratamiento de interés dado que los pacientes generalmente reciben otros tratamientos concomitantes que pueden tener beneficio clínico relevante también.



Seguridad:

En cuando a la seguridad del tratamiento este estudio reportó que laronidasa fue en general bien tolerada, aunque un paciente experimentó una reacción anafiláctica severa y un paciente falleció como consecuencia de una infección respiratoria no asociado el tratamiento. Al terminar el estudio el 99% de los participantes reportaron al menos una reacción adversa, siendo la mayoría de gravedad leve y clínicamente manejables. Se reportaron eventos adversos asociados al tratamiento en el 67% de los participantes, con la peculiaridad de que un solo participante experimentó 414 de los 682 eventos adversos observados en este estudio. Los eventos adversos más frecuentes (>10%) fueron los siguientes: erupción cutánea o rash (22%), artralgia (20%), cefalea (18%), ruboración o flushing (16%), reacción en el sitio de la inyección (13%), artropatía (11%), dolor abdominal (11%), dolor de espalda (11%), fiebre (13%), dolor esquelético (11%) y náuseas (11%). De los 682 eventos adversos observados en este estudio, 9 fueron reportados como eventos adversos serios (EAS) asociados al tratamiento presentándose éstos en 3 de los 45 participantes (7%). Siete EAS fueron definidos como reacciones asociadas a la infusión (2 pacientes), incluyendo una reacción anafiláctica severa; los dos EAS restantes fueron un dolor severo de espalda (1 paciente), y un desorden venoso severo (1 paciente). En el 93% de los pacientes tratados se encontraron anticuerpos IgG para laronidasa, resultando un 29% de los pacientes seronegativos en su última evaluación.

Análisis crítico

Como se ha mencionado antes, una de las principales limitaciones del estudio es su diseño sin grupo control (antes-después), el cual puede estar sesgado por múltiples factores de confusión no controlados (por ejemplo, manejos clínicos concomitantes), por lo que los resultados observados en los desenlaces clínicos evaluados no pueden ser atribuibles de manera confiable al tratamiento con laronidasa. La información proporcionada en estos estudios también podría estar asociada a la naturaleza de la enfermedad, específicamente si consideramos que, en la MPS I, la progresión de la enfermedad es muy variable según los casos (Connock et al., 2006).

Con respecto al desenlace de la CVF y contrario al efecto moderado observado en el ensayo clínico ALID-003, en la extensión del estudio se observó que ésta se mantiene en general estable, sin deterioro apreciable. La interpretación de este resultado se hace incierta si se mira el resultado de no diferencia en el estudio ALID-003 inicial entre el placebo y laronidasa cuando se realiza el análisis estadístico acorde al diseño del ensayo clínico (p=0.989 con la prueba T-Test calculado por el IETSI). Con ello, al no haber diferencias con el grupo en placebo, no se muestra un efecto beneficioso atribuible a laronidasa en los primeros 6 meses de tratamiento, y con resultados que sugieren se mantuvo relativamente estable, o con cambios muy pequeños, dicho indicador durante dicho lapso de tiempo tanto para el grupo en laronidasa (i.e., cambio



de 3%) y para el grupo en placebo (aproximadamente, 0% de cambio), la estabilidad observada en el estudio de extensión puede deberse al mismo patrón de evolución visto en los primeros 6 meses, en el que incluso los que recibieron placebo no se deterioraron.



Con respecto a las otras variables evaluadas en este estudio que son de alta relevancia clínica tomando como centro de referencia al paciente (i.e. caminata en 6 minutos, flexión articular, índice apnea/hipoapnea, calidad de vida), éstas variables no fueron analizadas comparando los valores basales con aquellos obtenidos al final del tiempo de seguimiento a las 3.5 años o más. Con ello, es difícil interpretar el cambio que el estudio reporta como efecto del medicamento, puesto que sin conocer si hubo diferencias estadísticamente significativas, no se puede determinar si dichos cambios reportados significan una mejora tangible. Esta limitación se adiciona a aquella que, como se ha mencionado antes, surge de no contar con un grupo control, por lo que es difícil atribuir cualquier beneficio a la terapia de interés.



Ante la incertidumbre acerca de cualquier efecto que pueda tener la laronidasa en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, es difícil interpretar el efecto que este medicamento mostró en desenlaces intermedios, como son los niveles de GAG en orina y el volumen del hígado. Futuros estudios se deben realizar para determinar la fuerza de predicción de estos desenlaces intermedios con respecto a desenlaces clínicos en el mediano o largo plazo, como son supervivencia, calidad de vida, funcionalidad pulmonar, articular, entre otros.



En cuanto a la seguridad, si bien el ensayo clínico ALID-003 no reportó eventos adversos serios en un periodo de 26 semanas, la extensión de este estudio mostró un gran porcentaje de eventos adversos relacionados al tratamiento, incluyendo 9 eventos adversos serios en 3 de los 45 (7%) pacientes del estudio. Dichos EAS consistieron principalmente en reacciones serias asociadas a la infusión, incluyendo la ocurrencia de una reacción anafiláctica seria que requirió una traqueotomía de emergencia. Todo ello pone en evidencia que la terapia de reemplazo enzimático con laronidasa es una intervención asociada a un potencial riesgo de daño. De hecho, esta advertencia ha sido considerada en la etiqueta del producto, en donde se señala que las infusiones de laronidasa pueden provocar reacciones anafilácticas que ponen en riesgo la vida de los pacientes. Por ello, es necesario que cuando el fármaco sea administrado, se cuente con el soporte médico apropiado.

V. DISCUSIÓN

En el Seguro Social del Perú, el manejo de pacientes con MPS 1 se realiza mediante la mejor terapia de soporte con un abordaje multidisciplinario. En consecuencia, para recomendar laronidasa se requiere que ésta demuestre ser una alternativa de tratamiento superior a la mejor terapia de soporte en términos de eficacia y seguridad. Precisamente, con el objeto de evaluar si laronidasa supone una alternativa superior a la mejor terapia de soporte 1, se buscó evidencia directa que compare la eficacia clínica y seguridad de laronidasa con el mejor tratamiento de soporte o placebo en pacientes con MPS 1. Así, si bien no se identificaron guías de práctica clínica propiamente dichas, se identificaron dos documentos de consenso de expertos en relación al tratamiento de MPS 1; dos evaluaciones de tecnología sanitaria (i.e., CADTH y un SMC advice), dos revisiones sistemáticas y un ensayo de fase III ALID-003. Los resultados del ensayo ALID-003 se utilizaron como evidencia principal en todos los documentos previamente mencionados. Por lo tanto, su metodología y resultados serán el punto de discusión de mayor relevancia en la presente sección. Los resultados finales de este ensayo han sido publicados por Wraith et al., 2004 (James E Wraith et al., 2004), adicionalmente se encontró una publicación de Clarke et al., 2009 donde se reportan los resultados de la extensión de dicho ensayo, cuyo objetivo fue evaluar la respuesta clínica de laronidasa luego de un periodo de aproximadamente cuatro años de tratamiento (Clarke et al., 2009). Es de notar que esta extensión a diferencia del ensayo de fase III inicial, no presenta un grupo control, solo los resultados de todos los pacientes, que luego de que finalizara el ensayo de fase III tuvieron la opción de empezar (pacientes asignados al grupo placebo) o continuar (paciente asignados al grupo de laronidasa) con el tratamiento de laronidasa.

Con respecto a los documentos de consenso de expertos y a las GPCs, laronidasa es recomendada como una alternativa de tratamiento (de Ru et al., 2011; Muenzer et al., 2009). La evidencia detrás de dichas recomendaciones proviene de los resultados del único ensayo de fase III ALID-003 que se encargó de evaluar el uso de laronidasa en pacientes con MPS I, y de los resultados de la extensión de dicho ensayo. En forma contraria a las recomendaciones dadas por los consensos de expertos, las ETS de CADTH y el SMC advice de manera homogénea concluyen en no recomendar el uso de laronidasa como opción de tratamiento para pacientes con MPS I. Es de notar que estas evaluaciones también toman en consideración los resultados del ensayo ALID-003. La inconsistencia entre los consensos de expertos y las ETS podría deberse a que los consensos basaron sus recomendaciones en una evaluación menos rígida de las evidencias disponibles y que ambas fueron financiadas por el fabricante de laronidasa, incremento su riesgo de sesgo, a diferencia de CADTH y SMC que son agencias que evalúan sus tecnologías sanitarias de manera independiente en función a los intereses de su servicio de salud. En relación a las GPCs, es de notar que si bien recomienzan el uso de laronidasa las fuerzas de recomendación no son las más altas debido a que estas se basan de forma directa en la calidad de la evidencia la



cual no es gradada con el mayor nivel de calidad. Asimismo, haciendo una revisión de la bibliografía incluida esta se basa en estudios que reportan los resultados de las publicaciones del ensayo de fase III ALID-003 y su estudio de extensión, o bien en las publicaciones originales de los mismos. Debido a que esta evidencia es la evidencia central tanto de las GPCs y de los consensos de expertos, como de las ETS, a continuación, en el presente dictamen, se discute a mayor detalle la metodología, análisis, y resultados de este ensayo y su estudio de extensión.

En relación al ensayo de fase III ALID-003, este fue aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo. El cual responde de manera directa la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Este ensayo como se menciona a lo largo del presente documento ha sido utilizado como la evidencia principal detrás de toda la evidencia encontrada en relación al uso de laronidasa en el tratamiento de MPS I. Así, los desenlaces principales evaluados en este ensayo fueron la CVF y la prueba de caminata de seis minutos.

En relación al porcentaje de valor normal predicho de la CVF, se reportó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de laronidasa y el grupo placebo con respecto a la diferencia en los cambios desde la línea de base hasta la semana 26 para cada grupo (medias de las diferencias: 4.9 DS 8.7 y -0.7 DS 5.9; resta de las medias de las diferencias de 5.6, no se reporta DS; valor p de prueba de ANCOVA 0.007; medianas de las diferencias: 3.0 y 0.0; resta de las medianas de la diferencias de 3.0, IC 95%: 0.9 a 8.6; valor p de prueba de Wilcoxon Rank sum =0.009).

Es de notar que si bien los resultados del estudio ALID-003 fueron aparentemente favorables para para la capacidad vital forzada, el tamaño del efecto fue muy limitado: la diferencia entre laronidasa y el placebo en el cambio del porcentaje predicho normal de la CVF fue de 3%. Cabe resaltar que el supuesto beneficio observado en la capacidad vital forzada, en realidad correspondería a un incremento en el puntaje de la mediana de 3% (promedio de 4.8%) en una escala que va del 0 al 100%, una diferencia que no es considerada clínicamente relevante, según lo propuesto por la Sociedad Americana Torácica para patologías pulmonares. Quienes consideran como "clínicamente relevante" ,a un incremento absoluto en la CVF de 10% desde la línea de base (American Thoracic Society, 2000). Adicionalmente, los expertos de la FDA opinaron que los criterios de inclusión sobre la función pulmonar pudieron haber sesgado los resultados del estudio pues este estuvo restringido a pacientes con deterioro de la función pulmonar ($\leq 80\%$ predicho normal de la CVF). Este hecho pudo haber aumentado las probabilidades de demostrar un efecto clínico mayor, en comparación a un efecto de tratamiento disminuido de haberse incluido sujetos con un deterioro menos severo (FDA, 2003).

De igual manera, el ensayo tiene la limitación de haber considerado como medida directa de eficacia a la diferencia de los cambios desde la línea de base hasta la semana 26 de los desenlaces evaluados. Dado su diseño aleatorizado, en donde los valores basales entre ambos grupos fueron similares, lo óptimo debió ser el evaluar las



diferencias de los valores finales, y no de los cambios. De ser así, las diferencias observadas entre laronidasa y el placebo para la capacidad vital forzada hubiera sido de 53.3% vs 53.5% ($p=0.989$ para prueba t de Student, valor calculado por el IETSI), resultados que muestran más bien una ausencia de beneficios a las 26 semanas de tratamiento con laronidasa. Esta inconsistencia con los resultados presentados por Wraith et al., (2004) con los resultados estimados por el IETSI utilizando un análisis estadístico que toma en cuenta el diseño del ensayo clínico, genera incertidumbre acerca del beneficio neto (si alguno) que pueda tener laronidasa frente a placebo en este desenlace clínico.



Con respecto a la prueba de caminata de los seis minutos, los resultados reportados de esta prueba mostraron una alta variabilidad, observándose un amplio intervalo de confianza conteniendo el cero de la no diferencia entre ambos grupos. Se observó inconsistencia entre los resultados de las dos pruebas realizadas, así, la distancia recorrida en metros no difirió entre el grupo que recibió laronidasa y el que recibió placebo mediante la prueba de Wilcoxon ($p=0.066$), el cual fue el análisis primario del estudio. Además, esta diferencia resultó ser marginalmente significativa mediante la prueba de ANCOVA ($p=0.039$), análisis secundario que reportó una medida de asociación ajustada por potenciales diferencias basales entre los grupos (no explicitas en el artículo de Wraith et al., (2004)), y que pudo haberse visto afectado por un error tipo 1. De hecho, al realizar un análisis estadístico acorde con su diseño de ensayo clínico aleatorizado, que compara las medidas finales para cada grupo laronidasa y placebo (i.e., de 338.8m vs 348.3m para la distancia caminada en 6 minutos) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0.805$ para prueba t de Student, valor calculado por el IETSI). Los resultados reportados en la extensión del estudio fueron similares a los del ensayo principal, no aportando mayor evidencia a este último. De este modo, no existen argumentos técnicos que sustenten que laronidasa suponga un beneficio sobre la capacidad de caminar en comparación al placebo o mejor tratamiento de soporte.



En relación a otros desenlaces se reporta una reducción del volumen del hígado (reducción promedio de 18.9% con laronidasa vs. aumento de 1.3% con placebo, $p=0.001$) y de la excreción de glicosaminoglicanos en orina (reducción promedio de 54.1% con laronidasa vs. aumento de 47.3% con placebo, $p<0.001$). Sin embargo, en relación al índice de apnea/hipopnea, y la amplitud de movimiento de flexión del hombro, no se encontraron diferencias entre laronidasa y placebo en el análisis en la población de intención a tratar.

Por otro lado, la reducción del volumen del hígado y de los niveles de GAG no corresponde a desenlaces finales relevantes, considerando que la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la MPS I es la insuficiencia respiratoria, junto con el compromiso cardíaco y articular. De hecho, los resultados reportados en la extensión del estudio ALID-003 sugieren que el tratamiento con laronidasa tendría un efecto inicial hasta antes de los 6 meses en la reducción del volumen del hígado y de los niveles de GAG, a partir del cual se observaría una fase estacional hasta los 3.5 o 4

años que duró el seguimiento. Lo cierto es que estos desenlaces podrían ser considerados marcadores clínicos de la actividad en la MPS 1, pero su rol como sustitutos para desenlaces clínicos significativos no ha sido establecido con data empírica a la fecha. Es importante notar que la función hepática en individuos con hepatomegalia es normal, no obstante, el principal efecto negativo, si existiese, podría estar relacionado con la restricción respiratoria y el malestar. Por otro lado, la hepatomegalia relacionada con la acumulación de glicosaminoglicanos en la MPS 1 puede no tener implicaciones clínicas.

Si bien en un análisis por subgrupo realizado en relación a los desenlaces de flexión del hombro y el índice de apnea/hipoapnea se observó un beneficio por parte de laronidasa en comparación a placebo. Es importante mencionar que los resultados obtenidos mediante los análisis post hoc pueden estar sesgados, pues estos pierden la ventaja que tiene la aleatorización de la asignación de balancear por potenciales variables de confusión que pueden llevar a resultados espurios y además tienen la desventaja de ser conducidos después de que se ha perdido el ciego del estudio.

Adicionalmente, el estudio ALID-003 no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la calidad de vida medida mediante el cuestionario CHAQ/HAQ entre los pacientes tratados con laronidasa y los tratados con placebo. Dado que el índice CHAQ/HAQ mide la capacidad funcional de los pacientes en las actividades cotidianas, sus resultados se condicen con lo reportado para la capacidad vital forzada y la prueba de la caminata, en donde no existió una diferencia clínicamente relevante entre el grupo laronidasa y el grupo placebo.

Por último, se desconoce el efecto neto atribuible a este medicamento respecto a desenlaces finales que serían considerados de alta relevancia para los pacientes con MPS 1; tales como la supervivencia global, la tasa de crecimiento (peso y talla), el neurodesarrollo, y las complicaciones cardíacas. De hecho, la FDA, observó que los desenlaces seleccionados en este estudio, ya que consideraron que estos no caracterizaban apropiadamente la complejidad de las manifestaciones clínicas de la MPS 1. De igual manera CADTH en sus conclusiones menciona que laronidasa no prueba ser eficaz en relación a desenlaces relevantes.

En relación a la extensión del ensayo ALID-003, como se menciona previamente, este no fue controlado. Por lo tanto, sus resultados no permiten inferir mayores conclusiones con respecto a la eficacia y seguridad de laronidasa en pacientes con MPS 1. El hecho de que no exista un grupo control y, por lo tanto, no haya aleatorización ni un posible cegamiento, ocasiona que se aumente el riesgo de sesgo por factores de confusión y sesgo de información, respectivamente. Asimismo, los resultados de este ensayo deben ser tomados con precaución considerando que este fue financiado por la empresa farmacéutica que produce laronidasa (Genzyme, una compañía de Sanofi), factor que incrementa el riesgo de sesgo a favor del fármaco del patrocinador (Lundh et al., 2017).

En cuanto a la seguridad, si bien el ensayo clínico ALID-003 no reportó eventos adversos serios (EAS) en un periodo de 26 semanas, la extensión no controlada de este estudio (el ALID-006) con un periodo de seguimiento de 3.5 años reportó EAS en 3 de los 45 (7%) pacientes del estudio, incluyendo un desorden venoso y reacciones serias asociadas a la infusión (e.g., una reacción anafiláctica severa).

Con todo ello, el estudio ALID-003 demuestra que, comparado con placebo, laronidasa produce un efecto moderado en algunos desenlaces clínicos intermedios o marcadores de la enfermedad como lo son la capacidad vital forzada, el volumen del hígado y el nivel de excreción de glicosaminoglicanos en orina, no obstante, se desconoce si estos efectos moderados en variables intermedias, se traducirían a un beneficio clínico perceptible por el paciente en la evolución de la enfermedad.

Así, la evidencia generada por el ensayo clínico ALID-003 y en su estudio de extensión, analizado de manera integral, no permite concluir consistentemente que laronidasa represente una alternativa de tratamiento superior a mejor tratamiento de soporte o placebo en el manejo de los pacientes con MPS 1. Además, dado el potencial riesgo de daño relacionado al tratamiento (e.g., reacciones anafilácticas que ponen en riesgo la vida), existe mucha incertidumbre con respecto al beneficio neto de esta tecnología de alto costo.

Se tomó en cuenta la opinión brindada por la especialista, autora del presente dictamen, Dra. Dueñas; en la cual ella considera que "en la actualidad, la Terapia de Reemplazo Enzimático con Laronidasa es la única opción terapéutica para pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I no tributarios a trasplante de médula ósea, con la cual se degradarían los glicosaminoglicanos, previniendo su acúmulo y la progresión de la enfermedad cuando se inicia de forma temprana". Sin embargo, a pesar de tomar en cuenta la opinión de la especialista y evaluar la evidencia sugerida e incluida en el presente dictamen, se concluye que a la fecha no se ha encontrado evidencia consistente para sustentar dicha opinión.

Finalmente, laronidasa tiene un alto impacto presupuestario (el costo anual de la medicación para un paciente pediátrico de 20 kilogramos supera el medio millón de soles), lo que se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para el sistema de salud, ya que la inversión de recursos en esta tecnología (sin un claro beneficio en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente) significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías costo-efectivas para la población. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto al beneficio del uso de laronidasa en pacientes con MPS I, el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que respalden el uso de laronidasa con respecto a la mejor terapia de soporte.



VI. CONCLUSIONES

- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático con laronidasa en comparación a la mejor terapia de soporte o placebo en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis I.
- Así, a la fecha se ha publicado un único ensayo clínico de fase III (ALID-003) que reportó un efecto moderado en algunos desenlaces como la CVF, el volumen del hígado, y excreción urinaria de glicosaminoglicanos, aunque usando modelos estadísticos que no se condicen con su diseño de ensayo clínico. Por otro lado, no se encontraron efectos consistentes de laronidasa en relación a la prueba de caminata en los 6 minutos, calidad de vida, y otros desenlaces como el índice de apnea/hipopnea, y la amplitud de movimiento de flexión del hombro. Adicionalmente, se desconoce el efecto neto atribuible a este medicamento respecto a desenlaces finales que serían considerados de alta relevancia para los pacientes con MPS 1, tales como la supervivencia global, la tasa de crecimiento (peso y talla), el nivel de desarrollo, y variables cardíacas. Por lo tanto, no es claro que los efectos moderados de algunos de los desenlaces evaluados en este ensayo se traduzcan en un beneficio clínico perceptible por el paciente en la evolución de la enfermedad.
- En cuanto a la seguridad, si bien el ensayo clínico ALID-003 no reportó eventos adversos serios (EAS) en un periodo de 26 semanas, la extensión no controlada de este estudio (el ALID-006) con un periodo de seguimiento de 3.5 años reportó EAS en 3 de los 45 (7%) pacientes del estudio, incluyendo un desorden venoso y reacciones serias asociadas a la infusión (e.g., una reacción anafiláctica severa).
- Por otro lado, el uso de laronidasa como alternativa de tratamiento para MPS 1, también ha sido evaluada por otras dos agencias (Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de la Salud y el Consorcio Médico de Escocia-SMC. La evidencia utilizada por ambas agencias también consideró los resultados del ensayo ALID-003, concluyendo que a la fecha no se podía plantear una recomendación favorable en relación al uso de laronidasa para MPS 1.
- Adicionalmente, se incluyen dos guías de práctica clínica sugeridas por la médica especialista autora del presente dictamen y dos consensos de expertos, los cuales publicaron recomendaciones específicas para el manejo de pacientes con MPS 1. Las GPCs y los consensos de expertos, a diferencia de las conclusiones de las ETS mencionadas previamente, concluyen que laronidasa es una alternativa de tratamiento recomendable. Es de notar que las producciones de las dos iniciativas de conceso de expertos fueron financiadas por el fabricante de laronidasa, con lo cual existiría un riesgo de sesgo



importante en torno a dichas recomendaciones. Por otro lado, en relación a las recomendaciones realizada por las guías, es de notar que si bien recomienzan el uso de laronidasa las fuerzas de recomendación no son las más altas debido a que estas se basan de forma directa en la calidad de la evidencia, la cual no es gradada con el mayor nivel de calidad.

- Finalmente, laronidasa tiene un alto impacto presupuestario (el costo anual de la medicación para un paciente pediátrico de 20 kilogramos supera el medio millón de soles), lo que se traduce en un perfil de costo-oportunidad poco ventajoso para el sistema de salud, ya que la inversión de recursos en esta tecnología (sin un claro beneficio en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente) significaría que la institución deje de invertir en otras tecnologías costo-efectivas para la población. En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto al beneficio del uso de laronidasa en pacientes con MPS I, el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que respalden el uso de laronidasa con respecto a la mejor terapia de soporte.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de laronidasa para pacientes con MPS I.



VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda realizar estudios del tipo ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que permitan evidenciar la eficacia clínica de laronidasa en el tratamiento de pacientes con mucopolisacaridosis de tipo 1 con respecto al mejor tratamiento de soporte o placebo, en términos de calidad y esperanza de vida.

Asimismo, se exhorta a realizar el monitoreo de pacientes y tratamiento de soporte con un manejo multidisciplinario de las complicaciones propias de la condición clínica.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

Aldurazyme Prices - Drugs.com. (2017). Retrieved May 21, 2017, from <https://www.drugs.com/price-guide/aldurazyme>

American Thoracic Society. (2000). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 646–664.

Bitencourt, F. H. de, Vieira, T. A., Steiner, C. E., Neto, J. C., Boy, R., & Schwartz, I. V. D. (2015). Medical Costs Related to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI in Brazil: A Multicenter Study. *Value in Health Regional Issues*, 8, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.08.002>

CADTH. (2005). *CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Laronidase*. Toronto, Canada.

CADTH. (2011). *Enzyme Replacement Therapy for Rare Diseases: A Review of Clinical Efficacy*. Toronto, Canada.

Centro Nacional de Excelencia de Tecnología en Salud CENETEC. (2010). Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I en Edad Pediátrica. Retrieved from file:///C:/Users/paula.burela/Downloads/CENETEC%202010.pdf

Clarke, L. A., Wraith, J. E., Beck, M., Kolodny, E. H., Pastores, G. M., Muenzer, J., ... Cox, G. F. (2009). Long-term Efficacy and Safety of Laronidase in the Treatment of Mucopolysaccharidosis I. *PEDIATRICS*, 123(1), 229–240. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3847>

Connock, M., Juarez-Garcia, A., Frew, E., Mans, A., Dretzke, J., Fry-Smith, A., & Moore, D. (2006). A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 10(20), iii–iv, ix–113.

D'Aco, K., Underhill, L., Rangachari, L., Am, P., Cox, G. F., Glugliani, R., ... Kaplan, P. (2012). Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *European Journal of Pediatrics*, 171(6), 911–919. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1644-x>

de Ru, M. H., Boelens, J. J., Das, A. M., Jones, S. A., van der Lee, J. H., Mahlaoui, N., ... Wijburg, F. A. (2011). Enzyme Replacement Therapy and/or Hematopoietic Stem Cell Transplantation at diagnosis in patients with Mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55>

DIGEMID - MINSA. (n.d.). Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Retrieved May 21, 2017, from <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

EMA. (2004). *Aldurazyme: EPAR - Scientific Discussion*.

EMA. (2017). Find medicines. Retrieved May 21, 2017, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp

FDA. (2003). *Laronidase For the Treatment of Mucopolysaccharidosis I*. BLA STN 125058/0. Rockville, MD.

FDA. (2013). *Aldurazyme (Laronidase)*.

FDA. (2017). FDA approved drug products. Retrieved May 21, 2017, from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

Giugliani, R., Federhen, A., Muñoz Rojas, M. V., Vieira, T., Artigalás, O., Lapagesse Pinto, L., ... Martins, A. M. (2010). Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology*, 33(4), 589–604. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572010005000093>

Giugliani, R., Rojas, V. M., Martins, A. M., Valadares, E. R., Clarke, J. T. R., Góes, J. E. C., ... Cox, G. F. (2009). A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Molecular Genetics and Metabolism*, 96(1), 13–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.10.009>

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2017). Diagnósticos y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I. Retrieved from file:///C:/Users/paula.burela/Downloads/338GRR.pdf

Jameson, E., Jones, S., & Wraith, J. E. (2016). Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme) for treating mucopolysaccharidosis type I. In E. Jameson (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD009354). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009354.pub2>

Kakkis, E. D., McEntee, M. F., Schmidtchen, A., Neufeld, E. F., Ward, D. A., Gompf, R. E., ... Shull, R. M. (1996). Long-Term and High-Dose Trials of Enzyme Replacement Therapy in the Canine Model of Mucopolysaccharidosis I. *Biochemical and Molecular Medicine*, 58(2), 156–167. <https://doi.org/10.1006/bmme.1996.0044>

Kakkis, E. D., Muenzer, J., Tiller, G. E., Waber, L., Belmont, J., Passage, M., ... Neufeld, E. F. (2001). Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *New England Journal of Medicine*, 344(3), 182–186. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101183440304>

Langerels, E. J., van Vlies, N., & Wijburg, F. A. (2015). Diagnosis, classification and treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 3(3), 307–320. <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1016908>



Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. In A. Lundh (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>



Muenzer, J., Wraith, J. E., Clarke, L. A., & International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. (2009). Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *PEDIATRICS*, 123(1), 19–29. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0416>

Orphanet. Mucopolisacaridosis tipo 1. (n.d.). Retrieved May 21, 2017, from www.orpha.net

Pastores, G. M., Arn, P., Beck, M., Clarke, J. T. R., Guffon, N., Kaplan, P., ... Wraith, J. E. (2007). The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Molecular Genetics and Metabolism*, 91(1), 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.01.011>

Scottish Medicines Consortium Laronidase (Aldurazyme®). (2004). Retrieved May 21, 2017, from http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Laronidase__Aldurazyme__174__Resubmission_/Laronidase__Aldurazyme__

Sifuentes, M., Doroshov, R., Hof, R., Mason, G., Walot, I., Diamant, M., ... Kakkis, E. D. (2007). A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Molecular Genetics and Metabolism*, 90(2), 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.08.007>

Terlato, N. J., & Cox, G. F. (2003). Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genetics in Medicine*, 5(4), 286–294. <https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000078027.83236.49>

Wraith, J. E., Beck, M., Lane, R., van der Ploeg, A., Shapiro, E., Xue, Y., ... Guffon, N. (2007). Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human α -L-Iduronidase (Laronidase). *PEDIATRICS*, 120(1), e37–e46. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2156>

Wraith, James E, Clarke, L. A., Beck, M., Kolodny, E. H., Pastores, G. M., Muenzer, J., ... Cox, G. F. (2004). Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *The Journal of Pediatrics*, 144(5), 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.01.048>

