



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 020-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IMIGLUCERASA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

**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

Mayo, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD.
5. Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.
6. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – 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 imiglucerasa para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAC	Año de vida ajustado por calidad
β -GA	Enzima β -glucocerebrosidasa ácida
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
DMO	Densidad mineral ósea
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EDL	Enfermedad de depósito lisosomal
EG	Enfermedad de Gaucher
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EQ-5D	EuroQol-5D
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MN	Múltiples de lo normal
NIHR	National Institute for Health Research
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RCEI	Relación de costo-efectividad incremental
RS	Revisión sistemática
SF-36	Short Form-36 Health Survey
TCC	Tomografía computarizada cuantitativa
TRE	Terapia de reemplazo enzimática
TRS	Terapia de reducción de sustrato

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	10
A.	<u>ANTECEDENTES</u>	10
B.	<u>ASPECTOS GENERALES</u>	11
C.	<u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IMIGLUCERASA</u>	15
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	17
A.	<u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	17
B.	<u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	17
C.	<u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	18
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	19
A.	<u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	20
B.	<u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	23
i.	<u>GUIAS CLINICAS</u>	23
ii.	<u>EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA</u>	27
iii.	<u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	36
iv.	<u>ESTUDIOS OBSERVACIONES</u>	41
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	48
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	56
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	58
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	61
<u>IX.</u>	<u>ANEXOS</u>	67
<u>X.</u>	<u>MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	70

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad rara que afecta a 1 de cada 100,000 personas a nivel mundial. Es causada por una deficiencia de la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa ácida (β -GA), y se clasifica en tres tipos de acuerdo a sus características clínicas: EG tipo 1, tipo 2 y tipo 3.
- La EG tipo 1 es la forma más común y representa el 95% de los casos. La edad promedio de diagnóstico de la EG tipo 1 es de 20 años y se caracteriza por la asociación de organomegalia (bazo, hígado), osteopatías (dolor, infartos óseos, osteonecrosis) y citopenias (trombocitopenia y anemia).
- El tratamiento de elección para la EG tipo 1 es la terapia de reemplazo enzimática (TRE). A nivel internacional, existen tres TRE disponibles: imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa. Actualmente, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se encuentra imiglucerasa. No obstante, este medicamento no se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) vigente.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria surge a raíz de una solicitud de evaluación del producto farmacéutico Abcertin® (imiglucerasa 200UI) por parte del Centro de Abastecimiento de Bienes Estratégicos (CEABE) de EsSalud, que comunica al IETSI la necesidad de evaluar la pertinencia de uso de esta nueva forma de imiglucerasa¹ en la institución, con el fin de promover un mercado competitivo para acceder a mejores precios. Además, imiglucerasa se encuentra dentro del “Plan de Armonización del Petitorio Farmacológico de EsSalud al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)”, por lo tanto, el IETSI procedió a evaluar la mejor evidencia científica disponible hasta abril de 2019 con respecto a la eficacia y seguridad de imiglucerasa (de manera general), en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes con EG tipo 1.
- La evidencia considerada en el presente dictamen incluye una guía de práctica clínica (GPC): la guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 desarrollado por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (CENETEC 2013); tres evaluaciones de tecnología sanitaria

¹ Abcertin® (imiglucerasa 200UI) ha sido autorizado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para su uso como terapia de reemplazo enzimática en pacientes con EG tipo 1, con fecha 27 de noviembre del 2018.

(ETS), dos elaboradas por el *National Institute for Health Research* (NIHR) del Reino Unido (Connock et al. 2006; Wyatt et al. 2012) y una por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH 2011a); un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) (Schiffmann et al. 2002), que responde de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés; y tres estudios observacionales grandes con información a largo plazo: dos basados en el Registro de Gaucher del ICGG con alglucerasa/imiglucerasa (Weinreb et al. 2013; Andersson et al. 2008) y uno en un programa de farmacovigilancia con imiglucerasa (Starzyk et al. 2007).

- Con respecto a la GPC, el CENETEC menciona que la TRE (imiglucerasa o velaglucerasa) es el tratamiento de elección en los pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico confirmado de EG tipo 1. En cuanto a la evidencia para sustentar el uso de la TRE se cita una ETS del NIHR (Connock et al. 2006), que fue incluida y evaluada al detalle en la sección de ETS del presente dictamen.
- La ETS de CADTH concluye que, la evidencia disponible, a pesar de ser limitada, respalda la eficacia de la TRE (imiglucerasa o velaglucerasa) en el manejo de los síntomas hematológicos y viscerales de la EG tipo 1, sin embargo, se menciona que su efecto en las manifestaciones óseas aún requiere estudios futuros.
- El NIHR en su ETS realizada por Connock et al., concluyó que la TRE (imiglucerasa) es una intervención beneficiosa para los pacientes con EG tipo 1, pero que la magnitud y duración del beneficio son inciertos. Señalaron que la TRE tiene efectos sobre marcadores relacionados con los síntomas de la enfermedad (i.e., cambios en los niveles de hemoglobina y plaquetas, y volumen de órganos), pero que en la actualidad se desconoce cómo estos cambios se traducen en una mejor sobrevida global o calidad de vida. Asimismo, indicaron que la evidencia en relación con las manifestaciones óseas fue muy débil, existiendo preocupación con respecto a la exacerbación de la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con el uso de la TRE. Al mismo tiempo, Connock et al., manifestaron que la TRE no es una intervención costo-efectiva, pero que, dada su condición de medicamento huérfano, el sistema de salud del Reino Unido decide brindarlo a sus pacientes.
- La ETS de Wyatt et al, evaluó la efectividad de la TRE (imiglucerasa) en la EG tipo 1 utilizando información prospectiva y retrospectiva de siete centros de tratamiento en Inglaterra. Sus resultados fueron consistentes con los reportados por Connock et al. En comparación con los pacientes no tratados, los modelos sugirieron que los pacientes tratados con TRE experimentan un aumento estadísticamente significativo en el recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina en niños y adultos, así como una disminución estadísticamente significativa del volumen del

hígado y bazo en adultos, a los tres años o más de tratamiento. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el uso de la TRE y una mejora en el dolor de huesos y la calidad de vida en niños y adultos. Además, no se observó eventos adversos en la población del estudio.

- El estudio de Schiffmann et al., es el único ECA que dentro de su diseño incluyó una comparación entre pacientes adultos con EG tipo 1, esplenectomizados, tratados con TRE *versus* no tratados con TRE. Durante los primeros seis meses del estudio, los pacientes asignados al grupo no tratado con TRE (n=9) recibieron únicamente calcitriol, mientras que los pacientes tratados con TRE (n=10) recibieron alglucerasa² o imiglucerasa a 60 UI/kg de peso corporal cada 2 semanas. Luego de este periodo de tiempo, todos los pacientes recibieron TRE. Schiffmann et al., no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con TRE y los no tratados con TRE en el cambio de la DMO, el volumen del hígado y los niveles de hemoglobina. Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el recuento de plaquetas y una mejora que no alcanzó la significancia estadística en los niveles de hemoglobina y en la variación del volumen del hígado, a favor de la TRE. No se reportó eventos adversos debido a la TRE.
- Aunque la principal limitación del estudio de Schiffmann et al., fue su pequeño tamaño de muestra sus resultados son consistentes con los reportados en la literatura respecto a las mejoras que la TRE ofrece sobre los marcadores hematológicos y la visceromegalia. Sin embargo, en relación con los cambios observados en la DMO, los resultados indicarían que la TRE no contribuiría a la mejora de la enfermedad ósea en la EG tipo 1, característica clínica que ha sido asociada con una reducción en la calidad de vida, especialmente en los pacientes esplenectomizados, quienes son reconocidos como el subgrupo de pacientes con manifestaciones óseas más severas.
- En relación a los estudios observacionales, Weinreb et al., concluyeron que la terapia con alglucerasa/imiglucerasa durante 10 años tuvo efectos sostenibles a largo plazo en las principales manifestaciones de la EG tipo 1 en pacientes no esplenectomizados (n=557) y esplenectomizados (n=200), como los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas, la visceromegalia, el dolor óseo y la crisis ósea. Por su parte, Andersson et al., concluyeron que el tratamiento con alglucerasa/imiglucerasa durante 8 a 12 años en niños con EG tipo 1 (n=884) tuvo

² Alglucerasa fue la primera TRE aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la EG tipo 1 (1991); sin embargo, en la actualidad este medicamento ya no se encuentra disponible. Es considerado el equivalente terapéutico de imiglucerasa, compartiendo el mismo efecto de clase (U.S. Food and Drug Administration 2003; Connock et al. 2006; Grabowski et al. 1995).

efectos sobre la normalidad de la mayoría de parámetros clínicos de la enfermedad, incluyendo la altura, los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas, la visceromegalia, la DMO y la crisis ósea. En cuanto al estudio de Starzyk et al., que representó el estudio de seguridad con imiglucerasa con mayor tamaño de muestra y periodo de seguimiento (1994-2004), se concluye que imiglucerasa es una terapia segura para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher con una tasa estable y baja de eventos adversos notificados y de seroconversión.

- Esta evidencia de baja calidad respalda los efectos a largo plazo con imiglucerasa en la reducción del tamaño del bazo y el hígado, y la mejora o normalización de la trombocitopenia y la anemia en niños y adultos, esplenectomizados y no esplenectomizados. Además, sugiere que el uso de imiglucerasa podría mejorar o normalizar la DMO y reducir o eliminar el dolor óseo y las crisis óseas. Sin embargo, es importante resaltar, que estos estudios observacionales, con diseño pre-post como los descritos previamente, tienen la limitación de no poder evaluar causalidad, es decir, no se pueden atribuir los efectos observados a largo plazo al uso de imiglucerasa, sino que los resultados podrían estar influenciados por diversos factores de confusión como la historia natural de la enfermedad o el uso de terapias de soporte.
- En reuniones con los especialistas clínicos de EsSalud, parte del equipo de redacción del presente dictamen, se manifestó que, si bien la evidencia científica sobre los efectos de imiglucerasa en desenlaces clínicos es limitada, los efectos demostrados en los principales parámetros hematológicos y viscerales de la enfermedad indican un potencial beneficio en determinados tipos de pacientes con EG tipo 1. Al respecto, manifestaron que su uso solo estaría justificado en casos sintomáticos con el fin de evitar las complicaciones de la enfermedad. También se consideró el contexto de vacío terapéutico y la amplia experiencia de uso de imiglucerasa en la institución, pues en la actualidad esta TRE es la única medicación específica disponible para tratar la EG tipo 1.
- Así, teniendo en cuenta que la EG tipo 1 es causada por la deficiencia de la enzima β -GA, y siendo que imiglucerasa compensa esta actividad enzimática deficiente, y ha demostrado tener efectos positivos en marcadores relacionados con los principales síntomas de la enfermedad (cambios hematológicos y en el volumen de los órganos), es razonable pensar que la TRE podría ofrecer un beneficio en los casos moderados o severos que presenten síntomas funcionales debido a las alteraciones hematológicas y la visceromegalia. Este juicio clínico es consistente con las recomendaciones hechas por consenso de expertos internacionales como el protocolo nacional de Francia para el diagnóstico y

tratamiento de la enfermedad de Gaucher (Haute Autorité de Santé 2007), que limita el uso de imiglucerasa exclusivamente a la forma severa de la enfermedad. En ese sentido, en el Anexo N° 1 del presente dictamen, se establecen los nuevos criterios de inicio de la TRE en EsSalud, en base a la evidencia científica disponible y siguiendo las recomendaciones de expertos internacionales.

- Por otro lado, debe considerarse que en la actualidad existen dos formas de imiglucerasa con registro sanitario vigente en el país: Cerezyme® (imiglucerasa 400UI), aprobado por la *Food and Drug Administration* [FDA] en 1994, y Abcertin® (imiglucerasa 200UI), aprobado por la *Korea Food & Drug Administration* [KFDA] en 2012. Por lo tanto, teniendo en cuenta que Abcertin® tiene una aprobación más reciente, se realizó una búsqueda adicional de la evidencia para esta tecnología, con la finalidad de evaluar su eficacia y seguridad en los pacientes con EG tipo 1 y su potencial intercambiabilidad con la forma de imiglucerasa actualmente disponible en EsSalud (Cerezyme®).
- La información procedente de un ensayo clínico de fase II y un ensayo clínico de fase III indica que Abcertin® logra los mismos efectos que Cerezyme® en las principales manifestaciones de la EG tipo 1, en base a evidencia con limitaciones similares a las identificadas para Cerezyme®. Así, en base a estos hallazgos, y teniendo en cuenta que Abcertin® tiene características estructurales, fisicoquímicas y biológicas comparables a las de Cerezyme®, y que ha sido aprobado en un país de alta vigilancia sanitaria como lo es República de Corea, cumpliendo todas las exigencias establecidas por el ente regulador del país, se recomienda que Abcertin® sea considerado como una alternativa de tratamiento en pacientes con EG tipo 1.
- De este modo, a pesar de que la evidencia que respalda un beneficio clínico con imiglucerasa en pacientes con EG tipo1 es generalmente limitada, imiglucerasa puede ser considerado una alternativa terapéutica debido a su efecto sobre marcadores relacionados con los síntomas de la enfermedad que podrían reflejar razonablemente el bienestar del paciente. Por otro lado, dada la gran heterogeneidad de la enfermedad, desde formas asintomáticas hasta formas viscerales y esqueléticas sintomáticas, el uso de imiglucerasa no se justifica en todos los pacientes con EG tipo 1.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso del producto farmacéutico imiglucerasa para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación

estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en dicho periodo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En el Perú, la enfermedad de Gaucher es considerada una enfermedad rara de Alta Prioridad según el Listado de Enfermedades Raras y Huérfanas, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 151-2014/MINSA, en el marco de la Ley N° 29698 que declaró de interés nacional la prevención, el diagnóstico, la atención integral de salud y la rehabilitación de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.

EsSalud cuenta con imiglucerasa como terapia de reemplazo enzimático para tratar la enfermedad de Gaucher. Este medicamento forma parte del 20% de los productos farmacéuticos que, en conjunto, generan el 80% del gasto anual en productos farmacéuticos dentro de EsSalud, por lo que ha sido clasificado como un medicamento de alto costo y su uso se encuentra supervisado según disposiciones específicas descritas en la Directiva N° 01-IETSI-ESSALUD-2017 “Normativa para la Autorización y Uso de Medicamentos de Alto Costo Supervisados”.

La presente evaluación de tecnología sanitaria responde a una solicitud de evaluación del producto farmacéutico Abcertin® (imiglucerasa 200UI) por parte del Centro de Abastecimiento de Bienes Estratégicos (CEABE) de EsSalud, que comunica al IETSI la existencia desde el 27 de noviembre del 2018 el Registro Sanitario de Abcertin® emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), con lo cual se generaría cambios en la condición actual de postor único de la empresa Genzyme del Perú SAC con el producto farmacéutico Cerezyme® (imiglucerasa 400UI). Por consiguiente, se solicita al IETSI la evaluación técnica correspondiente para evaluar la pertinencia de la inclusión y/o modificación de la relación de medicamentos y sus presentaciones autorizadas para su uso en la Institución.

Al mismo tiempo, es conveniente anotar que imiglucerasa es un medicamento que se encuentra actualmente disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, pero que no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud, aprobado con Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA (MINSA 2018). En ese sentido, la evaluación de imiglucerasa forma parte del “Plan de Armonización del Petitorio Farmacológico de EsSalud al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)”, descrita en la Resolución del IETSI N° 50-IETSI-ESSALUD-2018, que busca asegurar la disponibilidad de los medicamentos con eficacia y seguridad demostrada, que a su vez proporcionen un beneficio indiscutible para la salud de los asegurados.

Atendiendo a estas consideraciones, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica disponible en relación a la eficacia y seguridad de imiglucerasa (de manera general), en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, teniendo en cuenta la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

P	Pacientes (niños y adultos) con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1
I	Imiglucerasa vía intravenosa una vez cada dos semanas (dosis 60U/Kg)
C	Mejor terapia de soporte*
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentración de hemoglobina • Recuento de plaquetas • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Desenlaces esqueléticos: dolor óseo, frecuencia de crisis ósea, densidad ósea • Crecimiento y desarrollo (en niños) • Calidad de vida <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

*Tratamiento sintomático de las complicaciones desde un abordaje multidisciplinario.

B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal causada por una deficiencia de la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa ácida (β -GA), responsable de la hidrolización de la glucosilceramida (glucocerebrósido) a glucosa y ceramida, y cuyo *locus* se ubica en el gen 1q21. Es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico recesivo, lo que significa que tanto el padre como la madre aportan un gen anormal (Colquicocha-Murillo et al. 2015; Nagral 2014).

La deficiencia enzimática favorece la acumulación de la glucosilceramida en las células del sistema monocito-macrófago (denominadas “células de Gaucher”) en el hígado, bazo y medula ósea, llevando a un amplio espectro de manifestaciones fenotípicas. Las manifestaciones de la enfermedad pueden incluir anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y complicaciones esqueléticas, incluyendo osteonecrosis y osteopenia con fracturas patológicas secundarias (Nagral 2014; EMA 2017).

La frecuencia de la EG difiere entre las diversas poblaciones, siendo más prevalente en los individuos de descendencia judía-ashkenazi (10 por cada 100,000 nacimientos) (Zimran et al. 1991). No obstante, se estima que la prevalencia a nivel mundial es mucho menor, ocurriendo en un rango de 1.16 a 1.75 por cada 100,000 nacimientos, de acuerdo a resultados de estudios en Holanda (periodo 1970 a 1996) (Poorthuis et al. 1999) y Australia (periodo 1980 a 1996) (Meikle et al. 1999), respectivamente. Debido a su escasa frecuencia, la EG es considerada una enfermedad rara.

La EG se clasifica en tres tipos de acuerdo a sus características clínicas (Nagral 2014; Orphanet 2019; Haute Autorité de Santé 2007):

- Tipo 1 (variante crónica y no neuropática). Es el tipo más común y representa el 95% de los casos. Se puede presentar en cualquier edad (edad promedio de diagnóstico: 20 años) y se caracteriza por la asociación de organomegalia (bazo, hígado), osteopatías (dolor, infartos óseos, osteonecrosis) y citopenias (trombocitopenia, anemia y, más raramente, neutropenia).
- Tipo 2 (variante neuropática aguda). Se caracteriza por la aparición temprana (durante el primer año de vida), la disfunción del tronco cerebral, la progresión rápida y organomegalia asociada. Suele ser mortal a los 2 años de edad.
- Tipo 3 (variante neuropática crónica y compromiso visceral). Se presenta durante la infancia o adolescencia, y se caracteriza por la encefalopatía progresiva asociada a manifestaciones de la enfermedad tipo 1.

EG tipo 1

Epidemiología. Se estima que la incidencia anual de la EG tipo 1 es de 0.02 por cada 100,000 habitantes (Connock et al. 2006).

Presentación clínica. Las manifestaciones óseas se presentan en el 70-100% de los pacientes y varía desde la osteopenia asintomática hasta las lesiones escleróticas y líticas focales, y la osteonecrosis. La calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1 se ve principalmente afectada por el compromiso óseo, el cual puede conllevar a dolor agudo manifestado como “crisis de huesos” o episodios de dolor profundo de huesos que usualmente están limitados a una extremidad o articulación, dolor de huesos crónico, fracturas patológicas y colapso subcondral de las articulaciones con artritis degenerativa secundaria (Pastores and Hughes 2018).

El agrandamiento del bazo resulta en hiperesplenismo asociado con pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia); el infarto del bazo puede resultar en dolor abdominal agudo. El agrandamiento del hígado es común, aunque la cirrosis e insuficiencia hepática son raras. La organomegalia resulta en una rápida saciedad y pobre ingesta oral. La tendencia a hemorragias en estos pacientes está relacionada con la trombocitopenia y

las alteraciones de la coagulación y la función plaquetaria. Algunos individuos permanecen asintomáticos durante toda la vida; sin embargo, incluso los “asintomáticos” por lo general tienen organomegalia y citopenia. Los niños con enfermedad severa presentan retardo en el crecimiento. Asimismo, se han asociado los siguientes problemas pulmonares: enfermedad pulmonar intersticial alveolar, consolidación lobular/alveolar e hipertensión alveolar (Pastores and Hughes 2018; Nagral 2014).

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio, y se confirma por un análisis de sangre que demuestra la insuficiencia en la actividad de la β -GA y los estudios de mutación génica cuando el diagnóstico es dudoso. Otras ayudas diagnósticas muy útiles son las imágenes radiológicas de huesos y vísceras afectadas. La historia de consanguinidad y los antecedentes familiares de EG también apoyan el diagnóstico. El diagnóstico diferencial se asocia con la esplenomegalia y la citopenia e incluye enfermedades malignas hematológicas y trastornos de almacenamiento (Nagral 2014).

Tratamiento. El manejo de la EG tipo 1 incluye la terapia de reemplazo enzimática (TRE), la terapia de reducción de sustrato (TRS) y la mejor terapia de soporte. Actualmente, a nivel internacional, existen diferentes TRE disponibles para uso endovenoso como imiglucerasa (Cerezyme®, aprobado por la *Food and Drug Administration* [FDA] en 1994; Abcertin®, aprobado por la *Korea Food & Drug Administration* [KFDA] en 2012)³, velaglucerasa alfa (Vpriv®, aprobado por la FDA en 2010) y taliglucerasa alfa (Elelyso®, aprobado por la FDA en 2012). La TRS es un tratamiento alternativo cuando la TRE no es una opción. El tratamiento de soporte puede incluir las transfusiones sanguíneas para la anemia severa o hemorragias, analgésicos para el dolor de huesos, la cirugía de reemplazo articular para el alivio del dolor crónico, los bifosfonatos orales y calcio para la osteopenia y la vitamina D si el paciente tiene deficiencia (Shawky and Elsayed 2016; Pastores and Hughes 2018).

Objetivos terapéuticos. Los objetivos básicos del tratamiento son la eliminación o mejora de los síntomas, la prevención de complicaciones irreversibles, así como la mejora de la salud general y de la calidad de vida. Un objetivo adicional en los niños es la optimización del crecimiento. Los objetivos terapéuticos deben ser monitoreados regularmente. Además, se debe garantizar el mantenimiento de los objetivos alcanzados y el ajuste de los mismos en caso que no se cumplan. Otro posible objetivo del tratamiento es minimizar la actividad de la enfermedad, basada en los tres dominios sistémicos principales (hematológicos, viscerales y esqueléticos). La frecuencia de la reevaluación depende de la gravedad de la enfermedad y debe evaluarse de forma individual (Hughes 2019). Los objetivos terapéuticos más comúnmente utilizados son los que fueron establecidos en el

³ En Perú, ambos medicamentos cuentan con registro sanitario otorgado por DIGEMID-MINSA.

Global Experts Meeting on Therapeutic Goals for the Treatment of Gaucher Disease por un panel internacional de clínicos con amplia experiencia en EG, con base en los datos del Registro del *International Collaborative Gaucher Group* (Pastores et al. 2004).

Manejo de la EG tipo 1 en EsSalud. En el contexto del Seguro Social de Salud del Perú, los pacientes con EG tipo 1 son tratados con imiglucerasa y la mejor terapia de soporte. Es importante mencionar que imiglucerasa es un medicamento de alto costo que forma parte del 20% de productos farmacéuticos que, en conjunto, generan el 80% del gasto anual en productos farmacéuticos dentro de la institución, por lo que su uso se encuentra supervisado y requiere del cumplimiento de las siguientes condiciones descritas en la Directiva N°01-IETSI-ESSALUD-2017, “Normativa para la autorización y uso de Medicamentos de Alto Costo Supervisados”:

Diagnóstico:

- Test enzimático: actividad de enzima beta glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos.
- Análisis genético: mutación del gen glucocerebrosidasa.

Criterios de inicio de imiglucerasa (uno o más de los siguientes criterios)

- Anemia < 10gr/dl al menos 2 mediciones realizadas con 1 mes de diferencia y que se hayan excluido otras causas de anemia.
- Plaquetas <100x10⁹/l al menos en dos mediciones realizadas con un mes de diferencia.
- Hepatomegalia moderada a severa.
- Esplenomegalia moderada a severa.
- Esplenectomía previa.
- Enfermedad ósea (osteopenia, osteoartrosis, osteoesclerosis, osteoporosis, fracturas patológicas, necrosis aséptica, osteólisis, infiltración medular, prótesis articulares, dolor y crisis ósea).
- Afectación pulmonar (neumopatía intersticial, fibrosis)

Criterios de suspensión de imiglucerasa

- No respuesta clínica (metas terapéuticas) en un periodo de 12 meses de tratamiento.

Dado, que dentro de las funciones del IETSI se encuentra la evaluación y la actualización de los medicamentos incluidos dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, y en especial, de aquellos medicamentos de alto costo, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de

Imiglucerasa, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IMIGLUCERASA

Imiglucerasa es un análogo de la enzima humana β -GA, producido por tecnología de ADN recombinante utilizando cultivo celular de mamífero procedente de ovario de hámster chino, con modificación para que la cadena de oligosacáridos en el sitio de glicosilación termine en manosa. Estas terminaciones de manosa son específicamente reconocidas por los receptores de carbohidrato endocíticos de los macrófagos, siendo estas células las que acumulan los lípidos en la EG (U.S. Food and Drug Administration 2003).

Imiglucerasa cataliza la hidrólisis de la glucocerebrosida glicolípida en glucosa y ceramida, evitando la acumulación de glucocerebrosida en los macrófagos típicamente encontrados en el hígado, bazo, y médula ósea. En ensayos clínicos, imiglucerasa redujo el tamaño del bazo e hígado, y registró mejoría en anemia y trombocitopenia (U.S. Food and Drug Administration 2003).

Imiglucerasa es administrada por infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis mayormente utilizada es de 60U/Kg del peso del cuerpo una vez cada dos semanas, pero el tratamiento puede ser individualizado de acuerdo a la evaluación de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad (U.S. Food and Drug Administration 2003; Shawky and Elsayed 2016).

Imiglucerasa (Cerezyme®) ha sido aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) en 1994 y la Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) en 1997 para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico confirmado de la EG tipo 1, enfermedad que resulta en uno o más de las siguientes condiciones: anemia tras la exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro; trombocitopenia; enfermedad ósea tras la exclusión de otras causas, tales como déficit de vitamina D; y/o hepatomegalia o esplenomegalia (U.S. Food and Drug Administration 2003; EMA 2017). Adicionalmente, la EMA la ha aprobado para los pacientes con diagnóstico confirmado de la EG tipo 3. Este medicamento ha sido designado como “medicamento huérfano” por la FDA (U.S. Food and Drug Administration 2019). Imiglucerasa (Cerezyme®) es manufacturado por Genzyme Corporation (Estados Unidos).

De la misma manera, a nivel internacional, existe otra forma de imiglucerasa (Abcertin®), que ha sido aprobada por la agencia reguladora de medicamentos de Corea, *Korea Food & Drug Administration* (KFDA) en 2012, para su uso como TRE a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que muestran síntomas

en una o más de las siguientes afecciones: anemia tras la exclusión de otras causas; trombocitopenia; enfermedad ósea tras la exclusión de otras causas; y/o hepatomegalia o esplenomegalia. Este medicamento también ha sido designado como “medicamento huérfano” por la KFDA. Imiglucerasa (Abcertin®) es manufacturado por ISU Abxis Co. (República de Corea) (ISU Abxis 2014).

En cuanto a la seguridad de imiglucerasa en general, se han observado síntomas de hipersensibilidad en aproximadamente el 6.6% de los pacientes, los cuales ocurrieron poco después o durante las infusiones, incluyendo prurito, enrojecimiento facial, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis, hipotensión y reacción anafiláctica. Otras reacciones adversas adicionales han sido reportadas en el 6.5% de los pacientes tratados, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, erupciones cutáneas, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda, y taquicardia. Cada uno de estos eventos adversos ocurre en una frecuencia menor al 1.5% de la población total de pacientes (U.S. Food and Drug Administration 2003).

Imiglucerasa está incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, autorizado para la especialidad de hematología e indicado para la Enfermedad de Gaucher tipo 1. Este medicamento no se encuentra en el PNUME para el Sector Salud 2018, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA (MINSA 2018), ni tampoco en la lista de medicinas esenciales de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization 2017b; World Health Organization 2017a).

En el mercado peruano, imiglucerasa cuenta con los siguientes registros sanitarios vigentes:

Tabla 2. Registro sanitario de imiglucerasa (DIGEMID - MINSA 2019)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
BE01103	ABCERTIN 200 U	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Tecnofarma S.A.	26/11/2023
BE00728	CEREZYME 400 Unidades	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Genzyme del Perú S.A.C.	08/06/2020
BE00976	CEREZYME 400 Unidades	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Genzyme del Perú S.A.C.	17/04/2020

Costos de imiglucerasa

Según los datos del Sistema Informático de EsSalud (Sistema SAP - EsSalud 2019), el costo de imiglucerasa (Cerezyme®) es de S/ 6,291.14 por vial de 400U/10 ml. Asimismo, para el 2018 se estimó un gasto anual de S/ 21'905,749.48, considerando solo la adquisición del medicamento.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de imiglucerasa comparado con la mejor terapia de soporte en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, *PubMed*, *LILACS* y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o meta-análisis de) ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH⁴, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la

⁴ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 27 de febrero de 2019.

Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las tablas 1 a 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Dada la escasa evidencia científica identificada, se optó por ampliar los criterios de elegibilidad e incluir ECA que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la TRE (alglucerasa/imiglucerasa) vs no TRE en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Esto teniendo en cuenta que alglucerasa es considerada el equivalente terapéutico de imiglucerasa, compartiendo el mismo efecto de clase (U.S. Food and Drug Administration 2003; Connock et al. 2006; Grabowski et al. 1995). Asimismo, se hizo una búsqueda adicional de estudios observacionales grandes que proporcionen información sobre los efectos de alglucerasa/imiglucerasa a largo plazo.

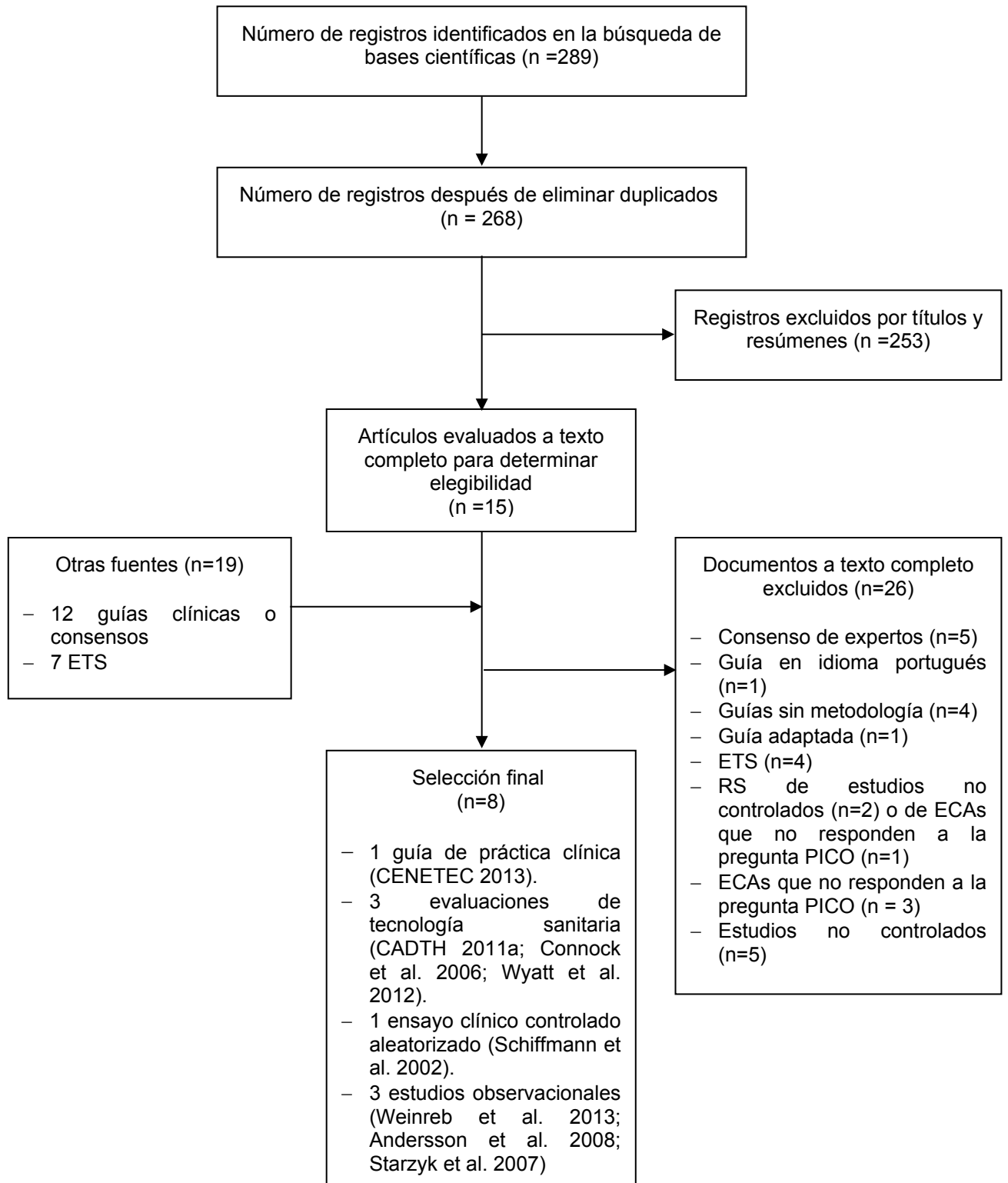
La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías *de novo* que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas.

No se estableció un límite de antigüedad en la búsqueda. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de imiglucerasa comparadas con la mejor terapia de soporte en pacientes con diagnóstico de EG tipo 1. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁵, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyó la guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 desarrollado por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México (CENETEC 2013).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron 11 documentos debido a las siguientes razones: i) ser un consenso (Mistry et al. 2011; Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board et al. 2012; The Belgian Working Group on Gaucher's disease 2016; Puri et al. 2018; Hughes et al. 2007), 2) ser un documento en portugués (Ministério da Saúde do Brasil 2017), 3) no describir una metodología para brindar sus recomendaciones (Martins et al. 2009; Franco-Ornelas and Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher 2010; Giraldo and Grupo de Trabajo de las Guías de Actuación 2011; Ministerio de Salud de Chile 2016; Haute Autorité de Santé 2007; FEETEG 2011; Ontario Ministry of Health 2011), y 4) ser una guía adaptada de la guía *de novo* elaborada por la CENETEC (Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2013).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se encontraron tres evaluaciones de tecnologías sanitarias cuyos objetivos fueron o incluyeron la evaluación de la eficacia y/o seguridad de imiglucerasa en pacientes con enfermedad de Gaucher elaboradas por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y el *National Institute for Health Research* (NIHR) del Reino Unido (CADTH 2011a; Connock et al. 2006; Wyatt et al. 2012).

⁵ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* en inglés).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron dos ETS elaboradas por la CADTH. La primera (CADTH 2011b) debido a que su objetivo no era específico para la pregunta PICO de interés y, además porque las referencias citadas en el documento estuvieron comprendidas en la ETS de CADTH incluida en el presente dictamen, y la segunda (CADTH 2017) porque se basó en una revisión de resúmenes (no se evaluaron los documentos a texto completo ni se llevó a cabo un análisis crítico) y porque la búsqueda de literatura publicada entre el 2012 y el 2017, no identificó evidencia que respondiera a nuestra pregunta PICO de interés.

También se excluyeron dos ETS elaboradas por el Ministerio de Salud del Perú. La primera (Seguro Integral de Salud del Perú 2013) debido a que no se describió una metodología y la segunda porque no evaluó la pregunta PICO de interés (Instituto Nacional de Salud del Perú 2018).

Revisiones sistemáticas (RS)

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron las siguientes RS que evaluaron los efectos de imiglucerasa o TRE en pacientes con EG:

La RS de Piran (Piran and Amato 2010), que evaluó los efectos de la TRE en la infiltración de la médula ósea y a densidad mineral ósea, para lo cual se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible hasta Julio de 2008, no identificándose estudios del tipo ECA que permitieran responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés.

La RS de Doneda (Doneda et al. 2013), que evaluó los efectos de imiglucerasa en el crecimiento y el metabolismo, para lo cual se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia disponible hasta Octubre de 2012, no identificándose estudios del tipo ECA que permitieran responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés.

La RS de la *Cochrane Collaboration* (Shemesh et al. 2015), que si bien planteó una pregunta PICO que comprendía nuestra intervención y comparador de interés (TRE vs. no TRE), su búsqueda de literatura hasta octubre de 2014 solo identificó ECA que compararon diferentes medicamentos o diferentes dosis para un mismo medicamento. En ese sentido, no se identificaron ECA que respondieran directa o indirectamente a nuestra pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se encontró un ensayo clínico controlado aleatorizado cuyo diseño incluyó la comparación de la TRE (alglucerasa/imiglucerasa) *versus* no TRE en pacientes con EG tipo 1 (Schiffmann et al. 2002).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Los siguientes 8 estudios fueron excluidos por: *i*) ser un estudio prospectivo de un solo brazo (Elstein et al. 1998; Grigorescu et al. 2007; Weinreb et al. 2007; Sims et al. 2008; Mitrovic et al. 2012) y *ii*) ser un ECA cuyo objetivo fue comparar diferentes dosis de imiglucerasa (Zimran et al. 1995; De Fost et al. 2007; Kishnani et al. 2009).

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron tres estudios observacionales retrospectivos realizados con información procedente del Registro de Gaucher del ICGG (Weinreb et al. 2013; Andersson et al. 2008) y de un programa de farmacovigilancia con imiglucerasa (Cerezyme®) (Starzyk et al. 2007). El Registro de Gaucher consiste en una base de datos internacional de características clínicas, demográficas y bioquímicas, así como de resultados de tratamiento con alglucerasa/imiglucerasa (Ceredase®/Cerezyme®, Genzyme) para pacientes con EG tipo 1. Estos estudios fueron seleccionados por tener el mayor número de pacientes tratados con imiglucerasa y el periodo más largo de seguimiento.

El estudio de Weinreb et al. 2013 evalúa los efectos de imiglucerasa a largo plazo (10 años) sobre los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas, la visceromegalia, el dolor óseo y la crisis ósea, en pacientes con EG tipo 1, esplenectomizados y no esplenectomizados. El estudio de Andersson et al. es el estudio más grande realizado en niños no esplenectomizados con EG tipo 1, donde se evaluó los efectos de imiglucerasa con un seguimiento de 8 a 12 años, en la altura, los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas, la visceromegalia, la DMO y la crisis ósea. El estudio de Starzyk et al. 2007, es el estudio más grande sobre seguridad con imiglucerasa, en donde se evaluaron los EA reportados durante el periodo 1994 - 2004.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontró ensayo clínico en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

D. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUIAS CLINICAS

Secretaría de Salud de México 2013. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo 1 (CENETEC 2013)

Es una guía para el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 realizado por el CENETEC. La guía utilizó la escala modificada de Shekelle para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida de A a D, y la calidad de la evidencia que soporta la recomendación de I a IV. Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener conflicto de interés.

La metodología incluyó una revisión sistemática de la literatura, evaluación de la calidad y utilidad de las fuentes, selección de la evidencia con mayor nivel de acuerdo con la escala utilizada, y elaboración de recomendaciones con mayor nivel de acuerdo con la escala utilizada.

Sobre la evidencia

En relación con la evidencia que responde de manera indirecta a nuestra pregunta PICO, se menciona que una revisión sistemática (Connock et al. 2006) identificó un solo ECA (Schiffmann et al. 2002) que evaluó la eficacia de la TRE *versus* no TRE en pacientes con enfermedad de Gaucher. Al respecto, se señala que el ensayo clínico mostró efectos potencialmente benéficos en parámetros hematológicos y un efecto modesto en la hepatomegalia (Nivel de evidencia Ib: evidencia de al menos un ECA). La RS, que también incluyó una evaluación económica, concluyó que la TRE es benéfica pero que la costo-efectividad y el beneficio que se obtiene a largo plazo son inciertos. La RS citada fue evaluada en la sección de ETS del presente dictamen.

En cuanto a la enfermedad ósea, se citó un estudio prospectivo (Sims et al. 2008) en 33 pacientes adultos con EG tipo 1 que presentaban una o más manifestaciones óseas. Al respecto se describió una mejoría sustancial con el uso de la TRE en términos de dolor óseo, crisis óseas y densidad mineral ósea, con un seguimiento de 48 meses (Nivel de evidencia IIb: al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte). Este estudio no fue incluido como parte de la evidencia a evaluar en el presente dictamen, debido a su diseño antes-después⁶.

Adicionalmente, en la guía se menciona que la mayoría de la evidencia apunta a que la mayoría de los síntomas de la EG por sí solos no causan un deterioro en la calidad de vida, y que los síntomas viscerales (hepatoesplenomegalia) tienen un pequeño impacto en ella. Por otro lado, se refiere que los síntomas esqueléticos, especialmente el dolor óseo, tienen un gran impacto en la calidad de vida (Nivel de evidencia Ib). La evidencia citada para sustentar este enunciado también fue la RS de Connock, evaluada en el presente dictamen.

Por último, se cita una revisión sistemática en relación al crecimiento y metabolismo de los pacientes con EG tipo 1 (Doneda et al. 2013) que concluye que si bien la información disponible es muy heterogénea, esta muestra que la TRE tiende a normalizar el peso y la talla de los niños y adolescentes. Sin embargo, menciona que la TRE también puede ocasionar cambios metabólicos en pacientes adultos (i.e. ganancia de peso, resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2), aunque se requieren más estudios al respecto (Nivel de evidencia III: evidencia de un estudio descriptivo no experimental). La RS citada para formular dicho enunciado fue excluida del presente dictamen por analizar estudios con diseño antes-después⁶.

Sobre las recomendaciones

Esta guía recomienda el uso de la TRE en niños y adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 cuando se cumpla con los criterios 1 y 2:

1. Diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 mediante la determinación de la actividad de β -GA en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o en cultivo de fibroblastos.
2. Una o más de las siguientes manifestaciones:
 - a) Hemoglobina 2.0 gr/dl por debajo del límite normal para la edad y sexo en al menos dos mediciones realizadas con un mes de diferencia y que se hayan excluido otras causas de anemia.
 - b) Plaquetas menores de 100 000 mm³ en al menos dos mediciones realizadas con un mes de diferencia.
 - c) Hígado ≥ 1.25 veces de incremento en el tamaño normal (por tomografía computarizada).
 - d) Bazo ≥ 10 veces de incremento en el tamaño normal (por tomografía computarizada)
 - e) Esplenectomía previa.

⁶ Los estudios antes-después no permiten atribuir causalidad. Es decir, no es posible atribuir los efectos observados al uso de la TRE al no existir un grupo control.

- f) Enfermedad ósea demostrada por cualquiera de las siguientes alteraciones: necrosis avascular, enfermedad lítica, fractura patológica, falla de la remodelación ósea, infiltración medular, osteopenia u osteoesclerosis.
- g) Afección pulmonar.
- h) Niños con retardo de crecimiento en peso y estatura en un periodo de 6-12 meses no atribuible a otras causas. (Fuerza de la recomendación D: directamente basado en evidencia de reportes de comités de expertos, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas).

Al respecto señala que no existen datos estandarizados a nivel mundial para decidir el inicio de la TRE.

Además, señala que existen dos formas de TRE: Imiglucerasa y velaglucerasa, las cuales son igualmente eficaces, y recomienda iniciar TRE con 60 UI/Kg cada dos semanas tanto en niños como en adultos.

Además, la guía recomienda que tanto en niños como en adultos los objetivos terapéuticos se deben de evaluar anualmente y que de acuerdo con los resultados se deberá decidir la dosis de TRE:

1. Si se cumplen 4 de los 6 objetivos se disminuirá la dosis de TRE al 50%. En el caso de los niños el seguimiento posterior a la reducción deberá realizarse cada 6 meses con la finalidad de mantener o incrementar la dosis de TRE.
2. Si no se cumplen 4 de los 6 objetivos se recomienda lo siguiente:
 - Si se alcanzaron los objetivos hematológicos se mantendrá con 60 UI/kg un año más, si después del segundo año de TRE no se alcanzan 4 de los 6 objetivos, la dosis de TRE se decidirá de acuerdo a la evaluación integral del caso por un comité de expertos en enfermedad de Gaucher.
 - Si no se alcanzaron los objetivos hematológicos, la dosis de TRE se decidirá de acuerdo a la evaluación integral del caso por un comité de expertos en enfermedad de Gaucher.

Al respecto, cabe mencionar que los objetivos terapéuticos recomendados para el paciente con enfermedad de Gaucher tipo 1 que reciben TRE son:

1. Anemia: incremento del nivel de hemoglobina en los primeros 12-24 meses y mantener estos valores durante este período:
 - 11 g/dl en mujeres y niños
 - 12 g/dl para hombres > 12 años
2. Trombocitopenia:

- Pacientes esplenectomizados: normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento.
 - Pacientes con bazo intacto: incremento del recuento plaquetario 1.5 a 2 veces del reporte basal en el primer año y aproximación al nivel normal a partir del segundo año de tratamiento.
3. Hígado: Reducción y mantenimiento del volumen 1.5 veces del valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción en el tamaño en un 20% a 30% antes de 2 años de tratamiento, entre el 30% y 50% antes de 5 años.
 4. Bazo: Reducción y mantenimiento del volumen de 2 a 8 veces el valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción en el tamaño del bazo en un 30% a 50% antes de 1 año de tratamiento y entre el 50% a 60% antes de 5 años.
 5. Alteraciones óseas:
 - Disminución o eliminación del dolor óseo en 12 a 24 meses.
 - Mejoría de la mineralización ósea valorada a través de resonancia magnética de columna vertebral y fémures después de un año de TRE o mejoría de densidad ósea entre 3 y 5 años.
 - No presentar crisis óseas, osteonecrosis ni aplastamientos subcondrales articulares.
 6. Biomarcadores: disminución de la quitotriosidasa del 40 al 70 % en los primeros 12 a 24 meses de TRE.

Asimismo, la guía indica la suspensión de la TRE bajo las siguientes circunstancias:

1. Efectos adversos intolerables de la TRE.
2. Enfermedades intercurrentes en donde se afecte la calidad o la esperanza de vida de tal manera que el paciente no obtiene beneficio ni ganancia significativa con la administración de TRE.
3. A solicitud del paciente adulto en pleno uso de sus facultades mentales.

La evidencia que usaron para sustentar estas recomendaciones fueron mayoritariamente documentos basados en consensos de expertos (fuerza de recomendación D) como la guía nacional de Reino Unido para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher en adultos (Deegan, Hughes, and Cox 2005), la guía de Ontario para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher (Ontario Ministry of Health 2011), el Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher (Franco-Ornelas and Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher 2010), la Guía de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher (FEETEG 2011), la Guía sudafricana para el manejo de la enfermedad de Gaucher (Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board et al. 2012) y los Objetivos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher (Pastores et al. 2004). Otros consensos o documentos utilizados no pudieron ser ubicados o se encontraban desactualizados.

En conclusión, la guía de la CENETEC recomienda el uso de la TRE, que incluye imiglucerasa, en los pacientes pediátricos y adultos con EG tipo 1, señalando que esta tiene efectos en la normalización de las alteraciones hematológicas y en la disminución de la organomegalia en base a la evidencia de un ECA. Además, en base a un estudio antes-después, sugiere que la TRE tendría efectos en la disminución del dolor óseo y las crisis óseas, así como también en la mejoraría de la DMO. Sin embargo, como ya se ha mencionado previamente, los estudios antes-después no permiten atribuir causalidad, por lo que no es posible atribuir los efectos observados en las manifestaciones óseas al uso de la TRE. Por otro lado, se observa que, en general, las recomendaciones en relación a los criterios para iniciar la TRE, los objetivos terapéuticos y los criterios para suspender la TRE están basadas en evidencia de baja calidad o consensos de expertos.

Dentro de las fortalezas de esta guía está el uso de un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, la descripción de los métodos utilizados para seleccionar la evidencia y relacionarla con las recomendaciones, así como la consideración de la actualización de la guía. Entre sus limitaciones se encuentra la falta de una revisión externa previa a la publicación.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Wyatt et al. 2012 - *The effectiveness and cost of enzyme replacement and substrate reduction therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders* (Wyatt et al. 2012)

Se trata de una ETS llevada a cabo por el *Health Technology Assessment Programme* del NIHR del Reino Unido, con el fin de evaluar la efectividad y costo-efectividad de la TRE y la TRS en pacientes con enfermedad de depósito lisosomal (EDL), incluyendo la EG. Para dicho fin se llevó a cabo un estudio observacional longitudinal con información retrospectiva y prospectiva procedente de siete centros de tratamiento de EDL en Inglaterra y se realizó un análisis estadístico que incluyó proyecciones bayesianas⁷ en relación a la historia natural de los pacientes con EDL no tratados con TRE (historia natural de la enfermedad).

Las siguientes medidas fueron identificadas como marcadores clave de la progresión de la enfermedad: recuento de plaquetas, hemoglobina, ausencia o presencia de dolor en los huesos, volumen o tamaño del bazo, volumen o tamaño del hígado, y pruebas de función hepática. La calidad de vida fue medida mediante el cuestionario *Short Form-36 Health*

⁷ Se aplicó el enfoque bayesiano para proyectar los cambios en los marcadores clave de la progresión de la enfermedad a través del tiempo. La proyección bayesiana permite predecir una distribución empírica de probabilidad para la variable que se desea proyectar.

Survey (SF-36), el instrumento europeo de calidad de vida-5 dimensiones o *EuroQol-5D* (EQ-5D) en adultos y el inventario de calidad de vida pediátrico o *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) en niños.

Los efectos del tratamiento se estimaron utilizando un modelo mixto lineal generalizado, en donde los pacientes tratados proporcionaron información antes y durante el tratamiento, y los pacientes no tratados contribuyeron a la historia natural de la enfermedad. El análisis primario evaluó los efectos del tratamiento en el tiempo, ajustados por la edad, el género y, en algunos casos, otras covariables clave.

Resultados

Se incluyeron 175 pacientes con EG tipo 1 ó 3 (150 adultos y 25 niños), de los cuales 159 (91%) tenían la EG tipo 1 (adultos: 97%, 145/150; niños: 56%, 14/25) y 142 (81%) se encontraban recibiendo imiglucerasa al momento del reclutamiento (adultos: 80%, 120/150; niños: 88%, 22/25). Además, 86% (155/175) se encontraban recibiendo TRE por una mediana de tiempo de 10.8 años (rango 0-17.8) para adultos y 6.27 años (rango 0-13.7) para niños.

Recuento de plaquetas

Se observó una asociación entre el tiempo en TRE y el recuento de plaquetas en adultos esplenectomizados ($p < 0.002$), adultos no esplenectomizados ($p < 0.001$) y niños no esplenectomizados ($p < 0.001$). En comparación con los pacientes no tratados, los modelos estadísticos sugirieron un aumento de 68.2, 74.3 y 94.2 x 10⁹/l en el recuento de plaquetas en los adultos esplenectomizados, adultos no esplenectomizados y niños no esplenectomizados tratados por un tiempo ≥ 3 años, respectivamente. Además, la proyección bayesiana sugirió que los pacientes adultos no esplenectomizados y no tratados presentarían una disminución progresiva en el número de plaquetas equivalente a 1.0 x 10⁹/l/año, siendo esta tan lenta que difícilmente podría conllevar a un sangrado espontáneo ($< 20 \times 10^9/l$).

Niveles de hemoglobina

Se observó una asociación entre el tiempo en TRE y los niveles de hemoglobina en adultos y en niños ($p < 0.001$, respectivamente). En comparación con los pacientes no tratados, los modelos estadísticos sugirieron un aumento de 1.19g/dl y 1.14g/dl en el nivel de hemoglobina en los adultos y niños tratados por un tiempo ≥ 3 años, respectivamente. Además, la proyección bayesiana sugirió que los niveles de hemoglobina en adultos no tratados no variarían en el tiempo.

Esplenomegalia

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo en TRE y el volumen del bazo. El modelo estadístico sugirió una disminución de 972.2 ml en el volumen del bazo en los adultos tratados por un tiempo ≥ 3 años, en comparación con los no tratados. También se reportó que los pacientes adultos no tratados, en general, tenían un volumen promedio de 1500 ml, que es aproximadamente tres a cuatro veces el volumen de un bazo normal (esplenomegalia leve⁸). Además, la proyección bayesiana sugirió que el volumen del bazo en los pacientes adultos no tratados no variaría sustancialmente a través del tiempo. No se reportaron resultados para pacientes pediátricos.

Hepatomegalia

Del mismo modo, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo en TRE y el volumen del hígado, con el modelo estadístico sugiriendo una disminución de 801.9 ml en el volumen del hígado en los adultos tratados por un tiempo ≥ 3 años, en comparación con los no tratados. También se reportó que los pacientes adultos no tratados, en general, tenían un volumen promedio mayor de 2500 ml, que es aproximadamente dos veces el volumen de un hígado normal⁹ (hepatomegalia moderada). Además, la proyección bayesiana sugirió que los pacientes adultos no tratados presentarían una mejoría modesta en la hepatomegalia a través del tiempo. No se reportan resultados para pacientes pediátricos.

En todos los análisis previamente descritos, los datos sugieren mejoras sustanciales durante los primeros años de tratamiento (entre 5 a 10 años) y luego una estabilización del efecto. Sin embargo, estas estimaciones deben interpretarse con cautela debido a la gran incertidumbre observada en los amplios intervalos de confianza.

Dolor de huesos

Tanto en adultos como en niños, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo en TRE y el dolor de huesos.

Calidad de vida

⁸ De acuerdo con la clasificación de Weinreb et al. (2002) en pacientes con EG tipo 1, la esplenomegalia se divide en: esplenomegalia leve (<5 veces el valor normal), esplenomegalia moderada (5-15 veces el valor normal) y esplenomegalia severa (>15 veces el valor normal), mientras que la hepatomegalia se divide en: hepatomegalia leve (<1.25 veces el valor normal), hepatomegalia moderada (1.25-2.5 veces el valor normal) y hepatomegalia severa (>2.5 veces el valor normal) (Weinreb et al. 2002).

⁹ De acuerdo con la evaluación realizada por Wyatt et al. (2012), el volumen de un hígado normal es de aproximadamente 1660 ml (Wyatt et al. 2012).

No se encontró asociación entre la TRE y la calidad de vida reportada por el paciente, medidos por los cuestionarios SF-36, EQ-5D, EQ-5D *Visual Analogue Scale* (VAS) y PedsQL. La TRE tampoco mostró tener efectos sobre la fatiga.

Eventos adversos

No se reportaron eventos adversos en ninguno de los 175 participantes. En el curso del estudio ningún paciente falleció por complicaciones relacionadas a la enfermedad.

Costos

Sobre la base del uso de los servicios de salud y la asistencia social de los pacientes, el costo anual del cuidado de las personas con EG, excluyendo el costo de compra de la TRE, se estimó en £ 3000 para un adulto y £ 2900 para un niño. Por su parte, los costos promedios anuales de la adquisición de imiglucerasa se estimaron en £ 126,300 para un adulto y en £ 107,400 para un niño. Los autores refieren que no se realizaron análisis de costo-efectividad debido a la incertidumbre que existen en relación a la efectividad de la TRE basada en los resultados de la calidad de vida.

De este modo, los autores concluyeron que su estudio adiciona evidencia sobre la efectividad de la TRE en pacientes con la EG, pero que sus resultados tienen que ser interpretados con precaución dado el diseño observacional del estudio.

La principal limitación del estudio fue su diseño observacional, lo que podría llevar a que los resultados se encuentren influenciados por diversos factores de confusión o sesgos relacionados al uso de tratamientos adicionales, la asistencia de las citas, la severidad de la enfermedad, la falta de información en las variables de interés y el manejo del paciente en el tiempo.

La importancia de este estudio radica en la estimación de los probables efectos de la TRE durante el curso de la condición clínica, información que es de crucial importancia para enfermedades como estas en las que no se cuenta con estudios de eficacia a largo plazo *versus* la mejor terapia de soporte. De acuerdo con lo referido por los autores, los resultados del estudio refuerzan las conclusiones de las investigaciones disponibles en la literatura (mayoritariamente de estudios no controlados) en relación a la eficacia de la TRE para mejorar las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad, según los cambios observados en la hemoglobina, el recuento de plaquetas y la hepatoesplenomegalia. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, en este estudio, la TRE no mostró efectos en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como el dolor óseo, la fatiga y la calidad de vida.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2011) - “*Eliglustat Tartrate, Miglustat, Imiglucerase, Velaglucerase or a Combination of these for the treatment of Gaucher Disease: A Review of Clinical Effectiveness and Safety*” (CADTH 2011a)

El objetivo de esta ETS fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de la TRE y la TRS para la EG. La población de interés estuvo conformada por individuos con enfermedad de Gaucher tipo 1 ó 3, la intervención incluyó el uso de imiglucerasa, y los diseños de estudios fueron las ETS, RS, meta-análisis, ECA y estudios no aleatorizados (en ausencia de ECA). La búsqueda sistemática de la literatura incluyó documentos publicados (incluida literatura gris¹⁰) entre enero de 1996 y noviembre de 2011.

Tras la búsqueda de literatura se identificaron trece publicaciones, dos de los cuales responden o brindan información de relevancia en relación a la pregunta PICO de interés: la ETS de Connock et al. (Connock et al. 2006) y el ECA de Schiffmann et al. (Schiffmann et al. 2002). Ambas publicaciones fueron incluidas en el cuerpo de la evidencia y son evaluadas más adelante en la sección de ETS y de ECA, respectivamente.

Respecto a la ETS de Connock et al., se menciona que esta tuvo como objetivo evaluar la efectividad clínica y la costo-efectividad de la TRE en el tratamiento de la EG sintomática y que las únicas formas de TRE consideradas fueron imiglucerasa y alglucerasa. Además, se señala que la ETS incluyó una RS de alta calidad metodológica. Sobre los resultados, se menciona que, a pesar de la baja calidad de la evidencia, esta sugirió que la TRE es eficaz en el tratamiento de los síntomas viscerales, pero que sigue existiendo incertidumbre con respecto a su eficacia en la prevención de las manifestaciones esqueléticas de la EG tipo 1. En general, los estudios sugirieron que la TRE era beneficiosa para los pacientes con EG.

Sobre el ECA de Schiffmann et al., se menciona que este fue un ensayo de etiqueta abierta de tres brazos, que comparó el uso de solo TRE, TRE en combinación con calcitriol, y solo calcitriol, en adultos esplenectomizados con EG tipo 1 (n=29), por un periodo de seis meses. En relación con el grupo de tratamiento con calcitriol solo, los pacientes tratados con TRE demostraron mejoras estadísticamente significativas en los recuentos de plaquetas (grupo TRE solo) y la hemoglobina (TRE con grupo de calcitriol).

De acuerdo con los autores, las principales limitaciones del ECA de Schiffmann et al. fueron el diseño de etiqueta abierta, el pequeño tamaño de muestra, la información poco esclarecida sobre los métodos de asignación, y la corta duración del estudio. Además, se

¹⁰ La literatura gris es cualquier tipo de documento que no se difunde por los canales ordinarios de publicación comercial, y que por tanto plantea problemas de acceso.

menciona que, en general, existió una considerable heterogeneidad en la literatura relacionada con la enfermedad de Gaucher (diferentes diseños, intervenciones, desenlaces y características de los pacientes).

De este modo, los autores concluyeron que el uso de la TRE (imiglucerasa o velaglucerasa) para la EG tipo 1 se basa en evidencia muy limitada. Además, mencionaron que los estudios aleatorizados y no aleatorizados revisados respaldan la eficacia de la TRE en el manejo de los síntomas hematológicos y viscerales de la EG tipo 1, sin embargo, la evidencia sugiere que se necesitan más estudios para evaluar los efectos de la TRE en las manifestaciones óseas de la EG tipo 1.

Dentro de las ventajas metodológicas de esta ETS se encuentran la búsqueda exhaustiva de literatura en diferentes bases de datos, la inclusión de literatura gris, la descripción de las características y resultados de los estudios incluidos, y la evaluación de la calidad de la evidencia. Entre las limitaciones metodológicas se tiene que no refirió términos de búsqueda ni lista de estudios excluidos, ni realizó una selección y extracción de la evidencia por pares.

Connock et al. 2006 - The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review (Connock et al. 2006)

Connock et al. llevaron a cabo una ETS para evaluar la efectividad clínica y costo-efectividad de la TRE en el tratamiento de la EG sintomática. La evaluación incluyó estudios primarios de cualquier diseño que evaluaran la efectividad de la TRE en al menos 10 pacientes diagnosticados con EG tipo 1 o 3. La última búsqueda de literatura se llevó a cabo en agosto de 2004 y la selección y extracción de la evidencia se llevó a cabo por pares.

Se incluyeron un total 63 estudios (58 series de casos, 2 estudios "similar a una cohorte", 1 estudio "similar a un caso-control" y 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados). De los cuales, solo el ECA de Schiffmann (Schiffmann et al. 2002) respondía de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés. La mayoría de estudios incluyó población adulta.

Si bien los desenlaces primarios de interés fueron la mortalidad y la calidad de vida del paciente, los autores mencionaron que la mayoría de estudios midió marcadores relacionados con los síntomas de la enfermedad que podrían razonablemente reflejar el bienestar del paciente, como cambios en el volumen de los órganos y cambios hematológicos (niveles de hemoglobina y plaquetas).

Resultados

Efectividad clínica

La evidencia procedente del ECA de Schiffmann et al. mostró un efecto potencialmente beneficioso en dos desenlaces hematológicos (hemoglobina y niveles de plaquetas) y, en menor medida, en la hepatomegalia. Los demás estudios mostraron mejoras consistentes en los parámetros hematológicos, la hepatomegalia y la esplenomegalia. La mayoría de los parámetros en promedio mostraron una tendencia hacia la normalidad después de aproximadamente un año o más de tratamiento. El efecto de la TRE en la afectación esquelética también pareció ser positivo en términos de dolor y crisis óseas, pero la evidencia cuantitativa de estos beneficios fue extremadamente débil. Por otro lado, dado que hubo evidencia de que la TRE podría exacerbar la disminución de la DMO, los autores recomendaron realizar un control cuidadoso de este parámetro durante la TRE.

A continuación, se reportan los resultados para los desenlaces de interés del presente dictamen, teniendo en cuenta que la evaluación de la información consideró un diseño antes-después.

Severidad de la enfermedad

Dos estudios evaluaron la severidad de la enfermedad utilizando el Índice de Puntaje de Severidad de Zimran (Zimran SSI, por sus siglas en inglés), observándose una enfermedad moderada al inicio del tratamiento (puntaje 11-14) y una enfermedad leve a los 12 a 18 meses del tratamiento (puntaje 8-9) en ambos estudios. Los autores concluyeron que los resultados evidenciaron una mejora en el puntaje global de la severidad después de la TRE.

Hepatomegalia

Catorce estudios evaluaron los cambios de la TRE en el volumen hepático en términos de agrandamiento por encima de lo normal o proporcionaron datos suficientes para calcularlo. El agrandamiento promedio basal varió de 1.74 veces a 3.3 veces. Luego de la TRE, el agrandamiento promedio se aproximó al tamaño normal en varios estudios, siendo los estudios de más larga duración los que alcanzaron los valores más bajos.

De acuerdo con el análisis del estudio retrospectivo de Weinreb, que incluyó 496 pacientes del registro de Gaucher del *International Collaborative Gaucher Group* (ICGG) (EG tipo 1) (Weinreb et al. 2002), el agrandamiento promedio del hígado antes del tratamiento fue de 1.93 múltiplos de lo normal (MN), siendo los pacientes esplenectomizados los que tuvieron un mayor agrandamiento (promedio 2.43 MN) con

respecto a los pacientes con bazo intacto (promedio 1.78 MN). Asimismo, Weinreb reportó que la proporción de pacientes con agrandamiento del hígado (>1.25 MN) se redujo de 80% a 45% después de 2 años de TRE, resultados que concuerdan con los reportados en los estudios de menor población.

Esplenomegalia

Once estudios evaluaron los cambios de la TRE en el volumen del bazo en términos de agrandamiento por encima de lo normal o proporcionaron datos suficientes para calcularlo. El agrandamiento promedio basal varió de 15 a 50 MN. Luego de la TRE, el agrandamiento promedio se acercó a 5 MN en la mayoría de estudios, con una reducción de aproximadamente 50% después de 6 a 12 meses de TRE. Weinreb reportó que la proporción de pacientes con bazo agrandado (> 5 MN) se redujo de 88% a 66% después de 2 años de TRE.

Niveles de hemoglobina

Dieciséis estudios proporcionaron información sobre los cambios de la TRE en la concentración de la hemoglobina. La concentración promedio basal varió de 8.6 - 12.8 g dl⁻¹, lo que significa que los pacientes, en general, se encontraban anémicos. Después de un año de tratamiento, se observó que la concentración promedio se acercó al límite mínimo del rango normal (12 g dl⁻¹). Los autores mencionaron que el tratamiento después de un año no mostró un aumento significativo en la concentración de la hemoglobina.

Recuento de plaquetas

Dieciséis estudios proporcionaron información sobre los cambios de la TRE en el recuento de plaquetas. Los niveles basales variaron de 71.4 a 252 x 10³ mm⁻³, siendo los pacientes esplenectomizados los que tuvieron un mayor nivel con respecto a los no esplenectomizados. Los autores mencionaron que en la mayoría de estudios los niveles se encontraban por debajo del rango normal (límite menor 150 x 10³ mm⁻³). La TRE incrementó el recuento de plaquetas promedio en todos los estudios. La respuesta fue aparentemente más lenta que la observada para la hemoglobina.

Compromiso esquelético

Los principales desenlaces reportados en relación a las manifestaciones esqueléticas de la EG fueron el estado de la medula ósea, el dolor de huesos o las crisis óseas y la DMO. Respecto a los cambios en la medula ósea, los autores concluyeron que su relación con las manifestaciones esqueléticas de la enfermedad o el bienestar del paciente es incierta. Sobre los cambios en la DMO, mencionaron que la TRE puede ir acompañada de una reducción en la densidad ósea, pero que en los niños este efecto podría estar

enmascarado por los cambios en el crecimiento. En cuanto al dolor óseo y las crisis óseas, indicaron que estos síntomas parecen disminuir en frecuencia e intensidad en muchos pacientes que reciben TRE. El estudio de Weinreb mostró una reducción en la proporción de dolor crónico de huesos y crisis óseas de 59% a 30% y de 29% a 5% a los dos años de tratamiento, respectivamente.

Eventos adversos

La mayoría de estudios no reportó eventos adversos o reportó que no ocurrieron eventos adversos serios.

Calidad de vida

Los estudios basados en el cuestionario SF-36 mostraron que los pacientes tratados con TRE continúan teniendo una calidad de vida reducida comparada con la población general. La evidencia también sugirió que la gran mayoría de las características clínicas de la EG tipo 1 tienen poco impacto en la calidad de vida y que, por lo tanto, para la mayoría de los pacientes, esta no sería una condición severa. Se menciona además que los síntomas óseos y esqueléticos son los que más contribuyen a la morbilidad de la enfermedad y pueden provocar dolor intenso e inmovilidad.

Historia natural de la enfermedad

Los autores también revisaron la evidencia disponible sobre la historia natural de la EG tipo 1, con el propósito de evaluar la progresión de la enfermedad en pacientes no tratados. La información provino de estudios realizados antes de la disponibilidad de la TRE (principios de los años noventa), cuando los pacientes solo recibían la mejor terapia de soporte. Sobre la presentación clínica, se menciona que esta fue muy heterogénea, observándose formas asintomáticas como formas sintomáticas viscerales (bazo e hígado) y esqueléticas (médula ósea, osteopenia, osteoporosis, dolor óseo, crisis ósea u osteonecrosis). Asimismo, sus modelos estadísticos sugirieron que la severidad de la enfermedad disminuiría con la edad adulta (a partir de los 55 años), sería mayor en los pacientes esplenectomizados y estaría relacionada con el genotipo, observándose un mayor riesgo de severidad con los genotipos 1226G/otro, 1448C/otro y otros (raros o desconocidos) con respecto al genotipo 1226G/1226G (M370S/N370S). Con ello, los autores manifestaron que la EG tipo 1 sería una enfermedad severa en la infancia, pero con una reducción sustancial de la progresión en la adultez.

Análisis de costo-efectividad

Basado en los costos de Inglaterra y Gales; se estimó un costo anual de £ 86,000 por paciente tratado. El costo por paciente varió considerablemente según la dosis. Se encontraron cuatro evaluaciones económicas existentes, todas las cuales calcularon un costo muy alto por año de vida ajustado por calidad (AVAC). Utilizando el modelo de decisión de Markov, y asumiendo que la TRE restablecía la salud de los pacientes en el caso base, se estimó un costo incremental por AVAC [relación de costo-efectividad incremental (RCEI)] de £380,000 a £476,000 por AVAC, dependiendo del genotipo.

Mediante los análisis de sensibilidad se examinaron tres escenarios adicionales: i) no recuperar la salud completa con la TRE, ii) una mayor severidad de la progresión en la cohorte no tratada, y iii) tratar sólo a los pacientes más severamente afectados. Estos produjeron una RCEI de aproximadamente £1.4 millones, £296,000 y £275,000 por AVAC, respectivamente. Al respecto, los autores manifestaron que dada la baja calidad de la evidencia que sustenta la efectividad de la TRE hubo una alta incertidumbre sobre las estimaciones de costo-efectividad presentadas, pero que difícilmente la evidencia disponible contribuiría a desestimar la RCEI. En otras palabras, dado sus diseños no robustos, los estudios disponibles estarían sobreestimando los efectos de la TRE, lo que sugiere que los costos por AVAC serían incluso más altos que los estimados.

De este modo, los autores concluyeron que la TRE es una intervención beneficiosa para los pacientes con EG tipo 1; sin embargo, afirmaron que la magnitud del beneficio y su duración son inciertos. Adicionalmente, señalaron que en la actualidad se desconoce cómo los efectos de la TRE se traducen en bienestar y sobrevida global o en la necesidad de servicios y recursos sanitarios. Con respecto a la costo-efectividad de la TRE, argumentaron que, aunque esta supera en más de diez veces el umbral de costo-efectividad establecido en el sistema de salud del Reino Unido (NHS, por sus siglas en inglés), dada su condición de enfermedad rara, el NHS no tiene más opción que ofrecerla a pesar de su alto costo.

Con respecto a la calidad metodológica, la ETS de Connock et al. incluyó una revisión sistemática preparada de acuerdo con el protocolo preestablecido, y una búsqueda de información con múltiples bases de datos, sin restricciones de idioma. Asimismo, incluyó una apropiada evaluación de la calidad de la evidencia, y proporcionó una lista de documentos incluidos y excluidos, así como también una descripción detallada de la evidencia seleccionada.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase II ClinicalTrials.gov ID: NCT00001416

Schiffmann et al. 2002 - “Decreased Bone Density in Splenectomized Gaucher Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy” (Schiffmann et al. 2002)

El estudio de Schiffmann et al. aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen debido a que no evaluó específicamente el uso de imiglucerasa, sino que consideró como intervención a la TRE con imiglucerasa o alglucerasa¹¹, este último considerado el equivalente terapéutico de imiglucerasa por compartir el mismo efecto de clase (U.S. Food and Drug Administration 2003; Connock et al. 2006; Grabowski et al. 1995).

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado, abierto, de 24 meses y con tres grupos de tratamiento fue investigar los efectos de la TRE en las anomalías óseas de la EG en pacientes adultos esplenectomizados. Este estudio fue el único ECA identificado que comparó la respuesta clínica de los pacientes tratados con TRE *versus* los pacientes no tratados con TRE como parte de su diseño, por un periodo de seis meses. Los autores del estudio reportaron su afiliación con el *National Institutes of Health Clinical Center* y el financiamiento por parte del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, entre los 18 y 60 años de edad, sin TRE previa, quienes se habían sometido a una esplenectomía antes de 1993 (aproximadamente 1 año antes del inicio del estudio). Los pacientes fueron reclutados por un periodo de 3 años. Todos los pacientes tenían que ser ambulatorios al momento de ingresar al estudio. La DMO trabecular de la columna lumbar fue medida por tomografía computarizada cuantitativa (TCC) y tenía que presentar valores entre 101 y 200 mg/cm³ (el rango normal \pm una desviación estándar es 180 ± 20 mg/cm³). El grado relativo del agrandamiento hepático medido por resonancia magnética (RM) cuantitativa no podía exceder 5 veces el valor normal, de acuerdo con la siguiente fórmula: Volumen hepático en cm³/ (peso corporal en kilogramos x 25). Todos los pacientes que ingresaron al estudio tenían que tener acceso a la TRE (*Ceredase* [alglucerasa] o posteriormente *Cerezyme* [imiglucerasa], Genzyme Corp., Cambridge, MA) a través de su seguro de salud.

Se excluyeron los pacientes que estuvieron en cama o en silla de ruedas durante dos o más meses consecutivos en el año anterior al estudio; pacientes con deficiencia de estrógeno o testosterona como consecuencia de una falla gonadal prematura; pacientes que tomaron medicamentos que modificaron el metabolismo del calcio y los huesos dentro de los 6 meses anteriores al estudio, como anticonvulsivantes, bifosfonatos, calcitonina, colestiramina, corticosteroides, diuréticos, insulina, litio, estrógeno, fluoruro y suplementos de vitamina D; pacientes con patologías asociadas como acromegalia,

¹¹ Alglucerasa fue la primera TRE aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la EG tipo 1 (1991); sin embargo, en la actualidad este medicamento ya no se encuentra disponible.

alcoholismo, cirrosis (sintomática), síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes mellitus dependiente de insulina, neoplasia maligna o enfermedad progresiva crónica cardiopulmonar, renal o infecciosa; y pacientes con antecedentes de abuso de drogas o cálculos renales recurrentes.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir una de las siguientes tres intervenciones:

- Grupo 1 (n=9). Solo calcitriol (0.25–3.0 µg/día y contenido de calcio en la dieta ajustado a 600 mg/día) durante los primeros 6 meses con la adición de alglucerasa/imiglucerasa a dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas durante los meses 7–12. La dosis se redujo a 30 UI/kg cada 2 semanas durante los meses 13-24.
- Grupo 2 (n=10). Calcitriol (0.25-3.0 µg/día y contenido de calcio en la dieta ajustado a 600 mg/día) tomados junto con alglucerasa/imiglucerasa a dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas durante los meses 1–6. La dosis se redujo a 30 UI/kg cada 2 semanas durante los meses 7-24.
- Grupo 3 (n=10). Solo enzima a 60 UI/kg de peso corporal cada 2 semanas durante los primeros 6 meses y luego a la mitad de la dosis (30 UI/kg de peso corporal cada 2 semanas; durante los meses 7- 24). Los pacientes en ese grupo se mantuvieron con una dieta de 1000 mg de calcio/día.

De este modo, las dosis acumulativas de la TRE a los 24 meses serían las mismas en cada brazo. Las dosis de calcitriol se ajustaron para lograr una excreción urinaria de calcio en el límite superior de lo normal (4 mg/kg/día).

Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio fueron asignados a uno de los tres grupos de tratamiento mediante la asignación al azar por bloques. La asignación al azar se estratificó por sexo, tamaño del hígado (1.1 a 3.0 veces más grande *versus* 3.1 a 5.0 veces más grande) y DMO de la columna lumbar (101 a 145 mg/cm³ *versus* 146 a 200 mg/cm³), y se generó por computadora antes del inicio del estudio.

El desenlace primario fue la DMO de la columna lumbar medida por TCC de energía única. Otros desenlaces evaluados fueron la densidad mineral ósea medida por TCC de energía dual, el volumen hepático, la hemoglobina y los niveles de plaquetas.

Resultados

Se reclutaron un total de 29 pacientes en el estudio. Las características clínicas de los pacientes en los tres grupos de tratamiento estuvieron balanceadas. Todos los pacientes tenían niveles normales de 25-dihidroxitamina D3, 1.25-dihidroxitamina D3 y

paratohormona en sangre en todos los puntos evaluados en el tiempo. El rango de edad promedio fue de 34.8 a 38.3 años.

A los 24 meses, seis pacientes habían descontinuado el tratamiento: cuatro en el primer año, debido a hipertensión pulmonar (n=2, uno en el grupo 1 y otro en el grupo 3), problemas del seguro de salud (uno en el grupo 1), y gestación (uno en el grupo 1); y dos en el segundo año debido a pérdidas del seguimiento después de los 18 meses (uno en el grupo 2 y otro en el grupo 3).

A continuación, se reportan los resultados comparativos entre el grupo 3 (TRE: con alglucerasa/imiglucerasa) y el grupo 1 (no TRE: sin alglucerasa/imiglucerasa) a los 6 meses de tratamiento, por ser los que responden a la pregunta PICO establecida. Esta información se extrajo de una ETS de la CADTH, que a su vez utilizó información de la ETS de Connock et al. (ambas descritas en la sección de ETS), donde se realizó un análisis estadístico a partir de los gráficos publicados por Schiffmann et al.

Tabla 3. Resumen de resultados de Schiffmann et al., 2002.

Desenlace	Cambio desde la línea de base hasta los 6 meses		Significancia estadística
	TRE: Con Alglucerasa/imiglucerasa (grupo 3) n=10	No TRE: Sin alglucerasa/imiglucerasa (grupo 1) n=9	
Volumen del hígado (%)	-24.9%	-5.6%	No diferencia significativa
Hemoglobina (g/dl)	2.76%	-3.5%	No diferencia significativa
Recuento de plaquetas (x10 ⁹ /L)	34%	-4%	p<0.05
DMO TCC energía única	-6.2%	-2%	No diferencia significativa
DMO TCC energía dual	-6%	0%	No diferencia significativa

TRE=terapia de reemplazo enzimática; DMO=densidad mineral ósea; TCC=tomografía computarizada cuantitativa

Fuente: Extraído y adaptado del documento *“The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher’s disease: a systematic review”* elaborado por el NIHR (Connock et al. 2006).

A los 6 meses del estudio y en comparación con el grupo no tratado, se observó una mejora estadísticamente significativa en el recuento de plaquetas en el grupo tratado con TRE. Aunque no se informaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina y la hepatomegalia, los datos numéricos favorecieron el uso de la TRE. Por otro lado, en ambos brazos se observó una disminución de la DMO, que fue mayor en

el grupo tratado con TRE, lo que generó preocupación con respecto a una posible exacerbación de la disminución de la DMO con el uso de la TRE.

A los 24 meses del estudio, cuando todos los grupos de tratamiento recibían TRE, se registró una reducción progresiva de la DMO en todos los grupos ($p=0.001$). Esto llevó a los autores a formular dos conclusiones en relación al desenlace primario del estudio. Primero, que la TRE no pudo reparar la composición ósea en los adultos esplenectomizados con EG. Y segundo, que la DMO trabecular puede no ser un marcador adecuado de eficacia clínica para tratar la afectación ósea en la EG.

Sobre las complicaciones reportadas, un paciente en el Grupo 3 y otro en el Grupo 1 desarrollaron hipertensión pulmonar. El último paciente y un tercer paciente (en el Grupo 3) sufrieron osteonecrosis de la cadera mientras tomaban Cerezyme® a una dosis de 30 UI/kg cada 2 semanas. Un paciente desarrolló deficiencia de la vitamina B12. Siete pacientes tuvieron de una a tres crisis óseas (3 en el Grupo 1; 2 en el Grupo 2 y 2 en el Grupo 3). Ningún paciente se fracturó un hueso durante el período de estudio (2 años), pero dos pacientes desarrollaron fracturas durante el período posterior al estudio.

En relación a la importancia clínica de los resultados para los desenlaces secundarios (marcadores hematológicos y la hepatomegalia), es importante tener en cuenta que los pacientes al inicio del estudio, en general, no estaban anémicos (12.38 ± 0.37 g dl⁻¹) y tenían un recuento de plaquetas dentro del rango normal ($249 \pm 33 \times 10^3$ mm⁻³), por lo que surge la incertidumbre con respecto a la relevancia clínica de los cambios observados en los parámetros hematológicos con la TRE en pacientes adultos esplenectomizados con EG tipo 1. Con respecto a los cambios observados en la hepatomegalia, si bien el grupo tratado con TRE mostró una reducción en el tamaño del hígado, los datos proporcionados para el grupo no tratado con TRE muestran una tendencia hacia la mejoría de la hepatomegalia independientemente del uso de la TRE (consistente con lo reportado por Wyatt et al. 2012), lo que sumado al hecho de que esta manifestación moderada¹² (3500 ± 280 ml o aproximadamente 2.1 veces el valor normal¹³) por sí sola no afecta la calidad de vida de los pacientes, crea incertidumbre con respecto a la significancia clínica de los cambios observados en el volumen del hígado con la TRE en pacientes adultos esplenectomizados con EG tipo 1.

De acuerdo con los autores, la importancia de evaluar si la TRE ofrece beneficios en las afectaciones óseas en los pacientes adultos esplenectomizados (objetivo del estudio),

¹² De acuerdo con la clasificación de Weinreb et al. (2002) en pacientes con EG tipo 1, la hepatomegalia se divide en: hepatomegalia leve (<1.25 veces el valor normal), hepatomegalia moderada (1.25-2.5 veces el valor normal) y hepatomegalia severa (>2.5 veces el valor normal) (Weinreb et al. 2002).

¹³ De acuerdo con la evaluación realizada por Wyatt et al. (2012), el volumen de un hígado normal es de aproximadamente 1660 ml (Wyatt et al. 2012).

está relacionada con el mayor riesgo de complicaciones óseas que este grupo presenta en comparación con los pacientes no esplenectomizados, por lo que se esperaba que la TRE tenga efectos positivos en la DMO para ser considerada como beneficiosa para este grupo de pacientes. Sin embargo, los hallazgos no demostraron que la TRE ofrezca beneficios en términos de una mejora en la DMO en los pacientes adultos esplenectomizados, con 24 meses de seguimiento.

En cuanto a la información de importancia para responder nuestra pregunta PICO, el ECA de Schiffmann et al. muestra que la TRE (alglucerasa/imiglucerasa), comparada con la mejor terapia de soporte (no TRE), conlleva a un aumento estadísticamente significativo en el recuento de plaquetas en pacientes adultos esplenectomizados con EG tipo 1. Sin embargo, la relevancia clínica de este cambio es cuestionable, ya que los pacientes incluidos en el estudio presentaban valores hematológicos normales, y dado que los cambios en los parámetros hematológicos, hasta la fecha, no han demostrado predecir una mejor supervivencia global o calidad de vida en este grupo de pacientes. Por otro lado, en relación con los cambios observados en la DMO, los resultados sugieren que la TRE no contribuiría a la mejora de las manifestaciones óseas en la EG tipo 1, características clínicas que han sido asociadas con una reducción en la calidad de vida, especialmente en los pacientes esplenectomizados, quienes son reconocidos como el subgrupo de pacientes con manifestaciones óseas más severas.

La mayor limitación metodológica de este estudio fue el pequeño tamaño de muestra, lo que podría llevar a errores de tipo II, es decir, no encontrar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina y la hepatomegalia cuando en realidad si las hay. Adicionalmente, el diseño de etiqueta abierta podría introducir sesgos de información sobre los resultados, no obstante, la consistencia con los resultados de la literatura disponible y la financiación del estudio por parte de una institución pública, desestima esta probabilidad. Otra limitación es el corto periodo de tiempo del estudio, lo que restringe la extrapolación de los resultados a plazos mayores, que es de suma importancia dado el uso crónico de la TRE y su alto costo.

iv. ESTUDIOS OBSERVACIONES

En vista de la limitada evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados, se optó por incluir estudios observacionales grandes que proporcionen información sobre los efectos de alglucerasa/imiglucerasa a largo plazo.

A continuación se describen tres estudios retrospectivos, dos realizados con información procedente del Registro de Gaucher del ICGG (Weinreb et al. 2013; Andersson et al. 2008) y uno con datos de un programa de farmacovigilancia con imiglucerasa

(Cerezyme®) (Starzyk et al. 2007). El Registro de Gaucher consiste en una base de datos internacional de características clínicas, demográficas y bioquímicas y resultados de tratamiento con alglucerasa/imiglucerasa (Ceredase®/Cerezyme®, Genzyme) para pacientes con EG, independientemente de la gravedad de la enfermedad y el estado del tratamiento. El registro se inició en 1991 y es administrado por un grupo de médicos expertos internacionales en EG con el soporte operacional de Genzyme Corp., una compañía de Sanofi (Cambridge, MA, EE.UU.). Esta base contiene la información de más de 6000 pacientes procedentes de 62 países, la cual es reunida de manera anónima y enviada por médicos después de obtener la aprobación de la Junta de Revisión Institucional o del Comité de Ética y el consentimiento informado del paciente.

Weinreb et al. 2013) - “Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of Imiglucerase treatment” (Weinreb et al. 2013)

Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos a largo plazo (10 años) del tratamiento con alglucerasa/imiglucerasa en las manifestaciones hematológicas, viscerales y óseas de la EG tipo 1. Se seleccionaron los pacientes que contaban con información clínica y de dosis en la primera infusión (línea de base) y después de 10 años de seguimiento. Se excluyeron del análisis los datos de los pacientes que cambiaron a una forma alternativa de TRE. Con información disponible hasta octubre de 2011, se incluyeron un total de 557 pacientes esplenectomizados y 200 pacientes no esplenectomizados. Los volúmenes de los órganos fueron medidos por imagen de resonancia magnética (RM).

Pacientes no esplenectomizados

La mayoría de pacientes tuvo un diagnóstico temprano (mediana de edad: 11 años). La mediana de edad para la primera infusión fue de 24 años. Antes de iniciar el tratamiento, el 42.8% de los pacientes estaba anémico, el 76.3% tenía trombocitopenia moderada o severa, el 86.9% tenía esplenomegalia moderada o severa, y el 80.0% tenía hepatomegalia moderada a severa. El 52.4% informó dolor óseo y el 16.0% informó crisis ósea.

A los 10 años de tratamiento, el 6.7% de los pacientes se encontraba anémico, el 22.7% tenía trombocitopenia moderada o severa, el 38.3% tenía esplenomegalia moderada o severa, y el 14.3% tenía hepatomegalia moderada a severa. El 29.9% informó dolor óseo y el 1.2% informó crisis ósea. Los pacientes mostraron un incremento estadísticamente significativo en los niveles promedio de hemoglobina de 11.2 a 13.6 g/dl ($p < 0.0001$), y en el recuento promedio de plaquetas de 95.3×10^3 a 166.6×10^3 ($p < 0.0001$). De manera similar, la visceromegalia demostró una mejoría estadísticamente significativa, equivalente

a una reducción de 19.4 MN a 5.2 MN ($p < 0.0001$) en el volumen del bazo y de 1.8 MN a 1.0 MN ($p < 0.0001$) en el volumen del hígado.

Pacientes esplenectomizados

Al igual que los pacientes no esplenectomizados, la mayoría de pacientes esplenectomizados tuvo un diagnóstico temprano (mediana de edad: 10 años). La mediana de edad para la primera infusión fue de 38 años. Antes de iniciar el tratamiento, el 26% de los pacientes estaba anémico, el 14.2% tenía trombocitopenia moderada o severa y el 81.2% tenía hepatomegalia moderada a severa. El 88.9% informó dolor óseo y el 38.3% informó crisis ósea.

A los 10 años de tratamiento, el 4.6% de los pacientes se encontraba anémico, el 0.7% tenía trombocitopenia moderada o severa, y el 18.8% tenía hepatomegalia moderada a severa. El 61.1% informó dolor óseo y el 6.4% informó crisis ósea. Los pacientes mostraron un incremento estadísticamente significativo en los niveles promedio de hemoglobina de 11.9 a 13.4 g/dl ($p < 0.0001$), y en el recuento promedio de plaquetas de 237.8×10^3 a 311.2×10^3 ($p < 0.0001$). De manera similar, la hepatomegalia demostró una mejoría estadísticamente significativa, equivalente a una reducción de 2.2 MN a 1.0 MN ($p < 0.0001$).

En base a estos resultados, los autores concluyeron que la terapia con alglucerasa/imiglucerasa muestra mejoras sostenibles a largo plazo en las principales manifestaciones de la EG tipo 1.

Andersson et al. 2008 - “Eighth-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher Disease Type 1” (Andersson et al. 2008)

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la terapia a largo plazo (8 años) con imiglucerasa o alglucerasa en 884 niños con EG tipo 1, en base a la información del registro de Gaucher del ICGG. Se excluyeron del análisis a los pacientes pediátricos que habían sido sometidos a una esplenectomía parcial o total (aproximadamente 3% de la población pediátrica del registro), esto porque, de acuerdo a los autores, la esplenectomía es una variable de confusión del tratamiento.

La información incluyó un seguimiento de 8 años después de la primera infusión de la TRE o los 18 años de edad, con la excepción de la información de la DMO que fue analizada hasta 12 años después de la primera infusión. Los volúmenes de los órganos

fueron medidos por IRM, tomografía computarizada, o ultrasonografía. La DMO fue medida mediante DXA dual de espina lumbar.

Puntuación z de altura

Los pacientes demostraron una mejora significativa en la puntuación z de altura durante el período de tratamiento de 8 años. Al inicio del estudio, 298 (42%) de 702 pacientes estaban por debajo del percentil 5. La mediana de la puntuación z de altura para la población del estudio fue de -1.4 al inicio y mejoró a -0.3 después de 8 años de TRE ($p < 0.0001$). Después de 8 años de tratamiento, la mediana de altura de los pacientes no difirió sustancialmente de la mediana de la población normal.

Niveles de hemoglobina

Los pacientes demostraron una mejoría significativa en los niveles de hemoglobina durante el primer año de tratamiento, que continuó durante el período de 8 años. La mediana del nivel de hemoglobina normalizada fue de -0.3 g/dL al inicio y mejoró a +1.7 g/dL después de 8 años de TRE ($p < 0.0001$). Después de 8 años de tratamiento, la mediana del nivel de hemoglobina de los pacientes no difirió sustancialmente de la mediana de la población normal.

Recuento de plaquetas

Los pacientes demostraron una mejoría significativa en los recuentos de plaquetas a lo largo de 8 años de TRE. La mediana del recuento de plaquetas fue de 98×10^3 por μL al inicio y mejoró a 171×10^3 por μL después de 8 años de TRE ($p < 0.0001$).

Volúmenes de hígado

Los pacientes demostraron reducciones significativas en el tamaño del volumen del hígado. La mediana del volumen hepático fue de 2.0 MN al inicio del estudio y de 1.1 MN después de 8 años de TRE ($p < 0.0001$). Aproximadamente la mitad del efecto del tratamiento se logró después de 1 año de TRE, con una reducción continua en el tamaño del hígado hasta 8 años.

Volúmenes de bazo

Los pacientes demostraron reducciones significativas en el tamaño del bazo durante 8 años de tratamiento. La mediana del volumen del bazo al inicio fue de 23 MN y mejoró a 4.8 MN después de 8 años de TRE ($p < 0.0001$). Aproximadamente la mitad del efecto del tratamiento se logró después de 1 año de TRE, con una reducción continua en el tamaño del bazo hasta 8 años.

Puntajes z de DMO

Los pacientes demostraron una mejora en las puntuaciones z de la DMO a lo largo de los 8 años de tratamiento. La mediana de la puntuación z de la DMO fue de -0.35 al inicio y de 0.29 después de 12 años de TRE, en relación con la población normal. Después de 6.6 años de TRE con imiglucerasa, la mediana de la puntuación z no fue sustancialmente diferente de la mediana para la población normal.

Crisis óseas

De los 532 pacientes para los que se presentaron datos de crisis óseas, 440 pacientes (83%) no informaron crisis óseas antes del inicio de la TRE y 90 pacientes (17%) informaron crisis óseas antes del inicio de la TRE. Entre los 440 pacientes sin crisis óseas informadas antes del inicio de la TRE, el 2.5% (11 pacientes) informó una crisis ósea durante el período de seguimiento. De los 90 pacientes que informaron una crisis ósea antes del inicio de la TRE, el 16.3% (15 pacientes) informó una crisis ósea durante el seguimiento del tratamiento. Después de 2 años de TRE, no hubo nuevas crisis óseas entre los pacientes que informaron un evento antes del inicio de la ERT.

De este modo, los autores concluyeron que la información analizada cuantifica los beneficios de la TRE continua con alglucerasa/imiglucerasa en niños con EG tipo 1. Al respecto, manifestaron que después de 8 años de tratamiento, la mayoría de los parámetros clínicos de la enfermedad se volvieron normales o casi normales.

Starzyk et al. 2007 - “The long-term international safety experience of Imiglucerase therapy for Gaucher disease” (Starzyk et al. 2007)

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de imiglucerasa (Cerezyme®) a largo plazo en pacientes con EG. Para este fin, se analizaron todos los informes de eventos adversos espontáneos disponibles en la base de datos de farmacovigilancia para imiglucerasa desde 1994 hasta 2004. Todos los eventos adversos se clasificaron utilizando el Diccionario Médico para Actividades Reglamentarias (MedDRA) y la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC). Adicionalmente, se evaluó el desarrollo de anticuerpos contra imiglucerasa en pacientes sin tratamiento previo, mediante ensayos de inmunoabsorción y radioinmunoprecipitación ligados a enzimas. El estudio fue realizado por representantes de *Genzyme Corporation*. Los autores refirieron que, a finales de 2004, aproximadamente 4200 pacientes en todo el mundo recibían imiglucerasa.

Eventos adversos

Los EA informados con mayor frecuencia se clasificaron en tres SOC: i) Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: pirexia, escalofríos, molestias en el pecho (totales=455; relacionados al medicamento=161); ii) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, rash, urticaria (totales=325; relacionados al medicamento=117); y iii) Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, irritación de la garganta (totales=298; relacionados al medicamento=88). Estos números son el total de EA en cada categoría y no tienen en cuenta el número de pacientes involucrados, ya que un paciente puede experimentar más de un evento. Estos EA ocurrieron en menos del 1% del total de pacientes tratados y fueron mayoritariamente reacciones asociadas con la infusión. La mayoría de estas reacciones asociadas a la infusión se manejaron con éxito a través de la disminución de las tasas de infusión y/o el pretratamiento con antipiréticos o antihistamínicos. Cuatro pacientes con reacciones significativas posteriores a la infusión suspendieron la TRE.

Adicionalmente, se reportaron un total de 209 EA con bajas frecuencias anuales (menos o igual a 10 eventos informados por año por SOC), categorizados en 12 SOC. Estos SOC (EA totales) fueron: Psiquiatría (38), Hepatobiliar (34), Ojo (31), Metabolismo y nutrición (30), Renal y urinario (28), Sistema inmunitario (15), Reproductivo y mama (12), Trastornos del embarazo (8), Endocrinos (5), Congénitos (4), Orejas/laberintos (3) y Procedimientos quirúrgicos y médicos (1). De estos eventos raros, la coledolitiasis, la nefrolitiasis, la ansiedad y la depresión fueron los más comúnmente informados.

Seroconversión

Los datos de inmunovigilancia disponibles para 1134 pacientes no tratados con imiglucerasa muestran una tasa acumulada de seroconversión del 15%. Los datos sugieren que los pacientes que experimentaron seroconversión, desarrollaron anticuerpos IgG contra imiglucerasa dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Al respecto, los autores refieren que, en la actualidad, no se ha demostrado que la seroconversión afecte los parámetros de eficacia establecidos para la TRE.

Con ello, los autores del estudio concluyeron que imiglucerasa es una terapia segura para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher con una tasa estable y baja de eventos adversos notificados y seroconversión.

Si bien los estudios descritos previamente muestran que las principales manifestaciones de la EG tipo 1 mejoraron con el uso continuo de imiglucerasa a largo plazo, es importante resaltar que dada la naturaleza retrospectiva de la información, sin un grupo control, estos hallazgos no necesariamente pueden ser atribuidos al tratamiento con imiglucerasa, sino que pueden ser el resultado de diversos factores de confusión como el curso natural de la enfermedad y el uso de diversos cuidados de soporte. En el caso

específico del desarrollo en niños, las mejoras en la altura y la DMO podrían ser el resultado del proceso de crecimiento propio de esta etapa. Además, siendo que los análisis fueron realizados con información incompleta (solo con los datos disponibles), los resultados podrían no reflejar los cambios esperados para la totalidad de pacientes tratados con imiglucerasa, ya que se pudo excluir del análisis a un grupo considerable de pacientes con características diferentes al de la población general de pacientes con EG tipo 1.

Por otro lado, es conveniente recordar que los estudios retrospectivos, tienen un mayor riesgo de sesgo de información, puesto que el investigador conoce la condición de la exposición y/o de la enfermedad y esto podría influenciar sobre los resultados. Estos sesgos pueden ser aún mayores si las bases de datos son analizadas por las compañías farmacéuticas que producen la medicación del estudio, tal como es el caso del Registro de Gaucher que es manejado por la compañía farmacéutica que produce imiglucerasa (Cerezyme®). Todo lo previamente mencionado hace que los estudios observacionales retrospectivos sin brazo de comparación, como los descritos previamente, representen uno de los niveles más bajos de la evidencia, al estar sujetos a una mayor cantidad de sesgos que afectan la validez interna de los resultados. Sin embargo, para fines del presente dictamen, estos estudios observacionales fueron incluidos dada la escasez de la evidencia de alta calidad (procedente de ECA) y la ausencia de información en pacientes no esplenectomizados y niños, así como también de información a largo plazo, con un gran tamaño de muestra. En el caso de los resultados de seguridad, los estudios observacionales permiten tener un panorama global de los eventos adversos con imiglucerasa en el mundo real.

V. DISCUSIÓN

El presente documento técnico recoge la mejor evidencia disponible hasta abril de 2019, con relación a la eficacia y seguridad del uso de imiglucerasa en comparación con la mejor terapia de soporte en el tratamiento de la EG tipo 1. Así, la evidencia considerada en el presente dictamen incluye una GPC desarrollada por el CENETEC de México (CENETEC 2013), tres ETS elaboradas por el NIHR de Reino Unido (Connock et al. 2006; Wyatt et al. 2012) y la CADTH de Canadá (CADTH 2011a), un ECA que responde de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés (Schiffmann et al. 2002), y tres estudios observacionales basados en registros clínicos o grandes bases de datos (Weinreb et al. 2013; Andersson et al. 2008; Starzyk et al. 2007).

Con respecto a la GPC, el CENETEC recomienda el uso de la TRE (imiglucerasa o velaglucerasa) para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que cumplan ciertos criterios para recibir la TRE. De igual forma recomienda iniciar tratamiento con imiglucerasa a una dosis de 60UI/Kg cada 2 semanas tanto en niños como en adultos y ajustar la dosis basándose en la evaluación anual de los objetivos terapéuticos. En cuanto a la evidencia para sustentar el uso de la TRE en nuestra población de interés se cita una RS realizada por Connock et al. (Connock et al. 2006), que fue incluida y evaluada al detalle en la sección de ETS del presente dictamen.

La ETS desarrollada por la CADTH concluye que, la evidencia disponible, a pesar de ser limitada, respalda la eficacia de la TRE (imiglucerasa o velaglucerasa) en el manejo de los síntomas hematológicos y viscerales de la EG tipo 1, sin embargo, se menciona que su efecto en las manifestaciones óseas aún requiere estudios futuros. Dentro de la evidencia utilizada para formular esta conclusión, se incluyó el ECA de Schiffmann et al. (Schiffmann et al. 2002), que evaluó la eficacia de la TRE *versus* el no uso de la TRE en pacientes con EG tipo 1. Asimismo, se incluyó la ETS de Connock et al., que aportó información de relevancia en relación a nuestra pregunta PICO en cuestión. Ambas publicaciones formaron parte de la evidencia evaluada en el presente dictamen.

La ETS de Connock et al., que incluye una búsqueda exhaustiva de literatura, es el estudio que mayor información proporciona sobre la efectividad de la TRE (alglucerasa¹⁴ /imiglucerasa) en pacientes con EG, dado que incluye diversos diseños de estudios y evalúa sus resultados a través del tiempo (comparación pre-post), en términos de

¹⁴ Alglucerasa fue la primera TRE aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la EG tipo 1 (1991); sin embargo, en la actualidad este medicamento ya no se encuentra disponible. Es considerado el equivalente terapéutico de imiglucerasa, compartiendo el mismo efecto de clase (U.S. Food and Drug Administration 2003; Connock et al. 2006; Grabowski et al. 1995).

severidad de la enfermedad, recuento de plaquetas, niveles de hemoglobina, volumen de hígado y bazo, compromiso esquelético, eventos adversos y calidad de vida. Además, hace una revisión de toda la información disponible sobre el curso natural de la enfermedad, utilizando estudios con pacientes nunca antes tratados con TRE (antes de la introducción de ésta en el mercado) y desarrollando modelos estadísticos que expliquen la severidad de la enfermedad. Asimismo, desarrolla un análisis de costo-efectividad considerando el contexto del sistema de salud del Reino Unido.

En relación al curso natural de la enfermedad, los resultados del estudio de Connock et al., sugieren que la EG tipo 1 no sería una condición severa en la mayoría de los casos y que la mayoría de las características clínicas de la enfermedad tendrían poco impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen, con excepción de las manifestaciones óseas, como el dolor de huesos, que son las que más contribuyen a la morbilidad de la enfermedad. Asimismo, sus modelos estadísticos sugieren que la progresión de la enfermedad disminuiría marcadamente en la adultez y que la severidad de la enfermedad estaría relacionada con el genotipo, existiendo un mayor riesgo de severidad con los genotipos 1226G/otro, 1448C/otro y los genotipos raros o desconocidos en comparación con el genotipo 1226G/1226G (M370S/N370S).

En cuanto a la efectividad de la TRE, los autores mencionan que la evidencia procedente de 63 estudios, en su mayoría series de casos con población adulta, mostró que la TRE tiene efectos positivos sobre parámetros hematológicos y la visceromegalia en pacientes con EG tipo 1, observándose una mejora con tendencia hacia la normalidad después de aproximadamente un año o más de tratamiento. Sin embargo, la evidencia en relación a las manifestaciones óseas fue muy débil, existiendo preocupación con respecto a la exacerbación de la disminución de la DMO con el uso de la TRE. El perfil de seguridad de la TRE, en general, fue favorable.

Con respecto a la costo-efectividad, se estimó una RCEI entre la TRE y la no TRE de £380,000 a £476,000 por AVAC, que supera en más de diez veces el umbral de costo-efectividad establecido en el Reino Unido. Al respecto, los autores mencionaron que las estimaciones fueron imprecisas ya que la evidencia de la efectividad se tomó principalmente de estudios de baja calidad metodológica (estudios antes-después) que tienden a sobreestimar el efecto de las intervenciones evaluadas. En ese sentido, sugirieron que sus estimaciones podrían ser aún más lejanas del umbral de costo-efectividad.

Con todo ello, Connock et al. concluyeron que la TRE es una intervención beneficiosa para los pacientes con EG tipo 1, pero que la magnitud del beneficio y su duración son inciertos. Señalaron que la TRE tiene efectos sobre marcadores relacionados con los síntomas (i.e., cambios en los niveles de hemoglobina y plaquetas, y volumen de

órganos); pero que en la actualidad se desconoce cómo estos cambios se traducen en una mejor supervivencia global o calidad de vida. Asimismo, manifestaron que la TRE no es una intervención costo-efectiva, pero que, dada su condición de medicamento huérfano, el sistema de salud del Reino Unido no tiene más opción que brindarlo a sus pacientes.

La ETS de Wyatt et al. evaluó la efectividad de la TRE utilizando información prospectiva y retrospectiva de siete centros de tratamiento en Inglaterra, y su análisis estadístico incluyó modelos y proyecciones en relación a la historia natural de los pacientes con EG no tratados con TRE. Se incluyeron un total de 175 pacientes (150 adultos y 25 niños), de los cuales 159 (91%) tenían la EG tipo 1 y 142 (81%) se encontraban recibiendo imiglucerasa al momento del reclutamiento.

En cuanto a la efectividad, los modelos sugirieron un aumento estadísticamente significativo con la TRE en el recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina en niños y adultos, y una disminución estadísticamente significativa del volumen del hígado y bazo en adultos a los 3 años o más de tratamiento. Al respecto, los autores mencionaron que este efecto se estabilizaría a partir de los 10 años de tratamiento. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el uso de la TRE y una mejora en el dolor de huesos y calidad de vida en niños y adultos. Además, no se reportaron eventos adversos en la población del estudio.

En relación con el curso natural de la enfermedad, de todas las características clínicas evaluadas en adultos con EG, la única que demostró ser una condición progresiva en pacientes no esplenectomizados fue la disminución de las plaquetas, siendo esta tan lenta que difícilmente produciría un sangrado espontáneo. Además, se reportó que en general, los pacientes tenían una esplenomegalia leve y una hepatomegalia moderada y que esta última tendría una mejoría modesta en el tiempo sin necesidad de la TRE. Esto último también se condice con lo reportado por Connock et al. quienes manifestaron que la progresión de la enfermedad tendría a disminuir en la adultez.

Con respecto al análisis de costo-efectividad, Wyatt et al. refirieron que este no pudo llevarse a cabo debido a la incertidumbre que existió en torno a la efectividad de la TRE basada en los resultados de calidad de vida. De este modo, Wyatt et al. concluyeron que la TRE es efectiva para mitigar los efectos de la EG basándose en los cambios observados en los parámetros hematológicos y la visceromegalia, pero que no mostró efectos en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como el dolor óseo y la calidad de vida.

El estudio de Schiffmann et al. es el único ECA que dentro de su diseño incluyó una comparación entre los pacientes adultos esplenectomizados con EG tipo 1 tratados con TRE (alglucerasa/imiglucerasa) *versus* los no tratados con TRE. Si bien el desenlace

principal fue el cambio en la DMO, también se evaluaron marcadores hematológicos como los niveles de hemoglobina y el recuento de plaquetas, y el volumen del hígado. Durante un periodo de 6 meses, los pacientes asignados al grupo no tratado con TRE (n=9) recibieron únicamente calcitriol, mientras que los pacientes tratados con TRE (n=10) recibieron alglucerasa/imiglucerasa a 60 UI/kg de peso corporal cada 2 semanas.

Schiffmann et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con TRE y los no tratados con TRE en el cambio de la DMO, el volumen del hígado y los niveles de hemoglobina. Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el recuento de plaquetas, y una mejora en los niveles de hemoglobina y el volumen del hígado, a favor de la TRE. Si bien la principal limitación del estudio fue el pequeño tamaño de muestra, lo que podría conducir a un error de tipo 2 (i.e., no encontrar diferencias estadísticas cuando en realidad sí las hay), sus resultados son consistentes con los reportados en la literatura respecto a las mejoras que la TRE ofrece en los marcadores hematológicos y la visceromegalia.

Con respecto a los cambios observados en la DMO, estos deben ser interpretados con especial consideración debido a que se observó una reducción modesta en la DMO en los pacientes tratados con TRE, mientras que no se observaron cambios en el grupo no tratado. Después de los 6 meses, cuando el grupo de pacientes no tratados recibió la TRE, se observó una reducción progresiva que apoyaría la hipótesis de que la TRE podría exacerbar la disminución de la DMO en este grupo de pacientes. Estos resultados indicarían que la TRE no contribuiría a la mejora de enfermedad ósea en la EG, característica clínica que ha sido asociada con una reducción en la calidad de vida, especialmente en los pacientes esplenectomizados, quienes son reconocidos como el subgrupo de pacientes con manifestaciones óseas más severas.

Asimismo, existe incertidumbre sobre la relevancia clínica de los cambios observados en los marcadores hematológicos y viscerales ya que como se mencionó en la descripción del estudio, los pacientes reclutados en el ECA no se encontraban anémicos ni presentaban niveles de plaquetas anormales. En relación a la hepatomegalia, si bien los pacientes incluidos en el estudio, en general, presentaban un hígado agrandado en dos veces el tamaño normal, se debe tener en cuenta que, de acuerdo a lo descrito en la literatura, la visceromegalia suele ser asintomática y no afecta la calidad de vida si se presenta de manera aislada. De ahí que la gran heterogeneidad de la EG tipo I hace que el tratamiento con TRE no sea justificable en todos los casos.

Así, en vista de la escasa evidencia de alta calidad metodológica y la ausencia de información procedente de ECA en pacientes con EG tipo 1, no esplenectomizados y pacientes pediátricos, así como también de información a largo plazo, se optó por evaluar la evidencia procedente de tres estudios observacionales, sin grupo de comparación, con

un gran tamaño de muestra y seguimiento a largo plazo. De este modo, se identificaron dos estudios basados en el Registro de Gaucher del ICGG con alglucerasa/imiglucerasa (Ceredase®/Cerezyme®) y un estudio basado en un programa de farmacovigilancia con imiglucerasa (Cerezyme®).

El estudio de Weinreb et al. (2013) reportó que los pacientes con EG tipo 1 tratados continuamente con alglucerasa/imiglucerasa durante 10 años mostraron mejoras en los niveles de hemoglobina, recuento de plaquetas, visceromegalia, dolor óseo y crisis ósea. En el grupo de pacientes no esplenectomizados (n=557), la anemia se redujo de 43% a 8%, la trombocitopenia moderada a severa de 76% a 23%, la esplenomegalia moderada a severa de 87% a 38%, la hepatomegalia moderada a severa de 80% a 14%, el dolor óseo de 52% a 30% y la crisis ósea de 16% a 1%. En el grupo de esplenectomizados (n=200), la anemia se redujo de 26% a 5%, la trombocitopenia moderada a severa de 14% a 1%, la hepatomegalia moderada a severa de 81% a 19%, el dolor óseo de 89% a 61% y la crisis ósea de 38% a 6%. Por su parte el estudio de Andersson et al. (2008), realizado en niños no esplenectomizados con EG tipo 1 (n=884), reportó una mejora en las principales manifestaciones de la enfermedad después de la terapia continua con alglucerasa/imiglucerasa durante 8 a 12 años, incluyendo cambios en la altura, los niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas, la visceromegalia, la DMO y la crisis ósea. Al respecto, los autores concluyeron que la mayoría de parámetros se volvieron normales o cercanos a la normalidad a los 8 a 12 años de tratamiento. En relación al estudio de Starzyk et al. (2007), que representó el estudio de seguridad con imiglucerasa con mayor tamaño de muestra y periodo de seguimiento (1994-2004), se concluye que imiglucerasa es una terapia segura, con una tasa baja de eventos adversos, los cuales en su mayoría son reacciones asociadas a la infusión no serias y manejables.

Esta evidencia de baja calidad respalda los efectos a largo plazo con imiglucerasa en la reducción del tamaño del bazo y el hígado, y la mejora o normalización de la trombocitopenia y la anemia en niños y adultos, esplenectomizados y no esplenectomizados. Además, sugiere que el uso de imiglucerasa podría mejorar o normalizar la DMO y reducir o eliminar el dolor óseo y las crisis óseas. No obstante, los efectos que imiglucerasa pueda tener en las manifestaciones óseas y el crecimiento o desarrollo aún requieren fuentes sólidas de evidencia que tengan al menos un grupo de comparación del tipo placebo o mejor terapia de soporte y que permitan corroborar que los efectos observados son realmente causados por el uso de imiglucerasa, y no la consecuencia de varios factores de confusión, como el curso natural de la enfermedad o el uso de terapias de soporte. Por otro lado, llama la atención que, a pesar de que imiglucerasa (Cerezyme®) cuenta con más de 25 años de datos de eficacia y seguridad, no exista información sobre la efectividad de esta tecnología en desenlaces de alta importancia clínica para la EG tipo 1 como la disminución en la tasa de transfusiones, hospitalizaciones, y/o mortalidad.

En resumen, la evidencia procedente de un ECA y de numerosos estudios no controlados sugiere que la TRE, incluyendo imiglucerasa, tiene efectos en marcadores hematológicos y viscerales que, hasta la actualidad, no han demostrado predecir una mejora en la supervivencia global o la calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1. Con respecto a las manifestaciones óseas, existe información controversial sobre los efectos que tendría la TRE en la DMO, el dolor óseo y la crisis ósea. Por una parte, la evidencia de alta calidad en pacientes adultos esplenectomizados sugiere que la TRE no tendría efectos sobre la mejora en la DMO, sino que, por el contrario, podría exacerbar la reducción de la misma. Mientras que, por otro lado, la evidencia de baja calidad en pacientes niños y adultos sugiere que el tratamiento a largo plazo con la TRE influiría positivamente sobre la DMO, el dolor óseo y/o la crisis ósea. La misma incertidumbre surgió en relación a los efectos que tendría la TRE sobre la normalización del crecimiento en los niños con EG tipo 1, pues la evidencia que soportó este enunciado se basó en pocos estudios con diseños pre-post, cuyos resultados podrían estar confundidos por los cambios en el desarrollo propios de esta etapa de vida.

En reuniones con los especialistas clínicos de EsSalud, autores del presente dictamen, se manifestó que, si bien la evidencia científica sobre los efectos de imiglucerasa en desenlaces clínicos es limitada, los efectos demostrados en los principales parámetros hematológicos y viscerales de la enfermedad indican un potencial beneficio en determinados tipos de pacientes con EG tipo 1. Al respecto, manifestaron que su uso solo estaría justificado en casos sintomáticos con el fin de evitar las complicaciones de la enfermedad. También se consideró el contexto de vacío terapéutico y la amplia experiencia de uso de imiglucerasa en la institución, pues en la actualidad esta TRE es la única medicación específica disponible para tratar la EG tipo 1. Asimismo, se tomó en cuenta la condición de enfermedad rara de la EG tipo 1, reiterándose que se encuentra clasificada como grupo de alta prioridad a nivel nacional (Resolución Ministerial N° 151-2014/MINSA).

En ese sentido, dado que la EG tipo 1 es causada por la deficiencia de la enzima β -GA, y siendo que imiglucerasa compensa esta actividad enzimática deficiente, y ha demostrado tener efectos positivos en marcadores relacionados con los principales síntomas de la enfermedad (cambios hematológicos y en el volumen de los órganos), es razonable pensar que imiglucerasa podría ofrecer un beneficio en los casos moderados o severos que presenten síntomas funcionales debido a las alteraciones hematológicas y la visceromegalia. Este juicio clínico es consistente con las recomendaciones hechas por consenso de expertos internacionales, como el protocolo nacional de Francia para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher (Haute Autorité de Santé 2007), que limita el uso de imiglucerasa exclusivamente a la forma severa de la enfermedad. Por consiguiente, en el Anexo 1 del presente dictamen, se establecen los nuevos criterios de

inicio de la TRE en EsSalud, en base a la evidencia científica disponible y siguiendo las recomendaciones de expertos internacionales (Haute Autorité de Santé 2007; FEETEG 2011; Ontario Ministry of Health 2011).

Por otro lado, debe considerarse que en la actualidad existen dos formas de imiglucerasa con registro sanitario vigente en el país: Cerezyme® (imiglucerasa 400UI), aprobado por la *Food and Drug Administration* [FDA] en 1994, y Abcertin® (imiglucerasa 200UI), aprobado por la *Korea Food & Drug Administration* [KFDA] en 2012. Así, teniendo en cuenta que Abcertin® tiene una aprobación más reciente, se realizó una búsqueda adicional de la evidencia para esta tecnología, con la finalidad de evaluar su eficacia y seguridad en los pacientes con EG tipo 1 y su potencial intercambiabilidad con la forma de imiglucerasa actualmente disponible en EsSalud (Cerezyme®). Esto con el fin último de evaluar la posible introducción de una nueva forma de imiglucerasa, que fomente la libre competencia y el uso eficiente de los recursos de la institución.

Respecto a la evidencia disponible para Abcertin®, se encontró un estudio de fase II (NCT02053896) de 6 meses, realizado en cinco pacientes coreanos con EG tipo 1 (rango de edad, 8 a 29 años), no esplenectomizados, y previamente tratados y estables con Cerezyme® (Choi et al. 2015), que mostró que Abcertin® (30-60 U/kg cada dos semanas) no condujo a cambios estadísticamente significativos en los niveles de hemoglobina, recuento plaquetario, volúmenes de hígado y bazo y DMO; es decir, Abcertin® mantuvo la estabilidad de las principales manifestaciones de la enfermedad. Además, en el estudio no se reportaron eventos adversos serios o eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la medicación.

Adicionalmente, se identificó un estudio de fase III de 6 meses, realizado en siete pacientes egipcios con EG tipo 1 (rango de edad, 2 a 15 años), no esplenectomizados y no tratados previamente (Lee et al. 2017), en el que Abcertin® (60 U/kg cada dos semanas) demostró un aumento estadísticamente significativo, en comparación con la línea de base, en los niveles de hemoglobina y el recuento de plaquetas, equivalente al 20.6% y 36%, respectivamente. En este estudio, Abcertin® también demostró una reducción estadísticamente significativa en el volumen del bazo del 47.6%, pero no se reportaron cambios en el tamaño del hígado. Además, se evidenció una mejora equivalente a un aumento del 89.1% en la DMO. Adicionalmente, Abcertin® mostró ser un medicamento seguro y bien tolerado por los pacientes, sin casos de eventos adversos serios ni discontinuación debido a eventos adversos relacionados al tratamiento.

Al realizar una comparación indirecta con los datos de eficacia de un estudio de fase III con Cerezyme® de 6 meses, realizado en pacientes con similares criterios de inclusión (protocolo N°RC91-0110, publicado en la página web de Sanofi) que el estudio de fase III con Abcertin®, los autores manifestaron que Abcertin® tuvo la capacidad de mejorar los

niveles de hemoglobina, el recuento de plaquetas y la esplenomegalia de una manera similar a Cerezyme®. Con respecto al volumen del hígado, los autores mencionaron que la ausencia de cambios significativos pudo deberse al pequeño tamaño de muestra, el corto periodo de observación, y/o la edad pediátrica de los participantes, quienes cuentan con información muy limitada sobre el curso natural de la enfermedad y los efectos de la TRE en la visceromegalia.

De este modo, se observa que Abcertin® logra los mismos efectos que Cerezyme® en las principales manifestaciones de la EG tipo 1, en base a evidencia con limitaciones similares a las identificadas para Cerezyme®. Así, en base a estos hallazgos, y teniendo en cuenta que Abcertin® tiene características estructurales, fisicoquímicas y biológicas comparables a las de Cerezyme® (Choi et al. 2015), y que ha sido aprobado en un país de alta vigilancia sanitaria como lo es República de Corea, cumpliendo todas las exigencias establecidas por el ente regulador del país, se recomienda que Abcertin® sea considerado como una alternativa de tratamiento en pacientes con EG tipo 1. De hecho, DIGEMID le ha otorgado registro sanitario para su comercialización en el Perú como imiglucerasa 200UI.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica disponible hasta abril de 2019 en relación a la eficacia y seguridad de imiglucerasa, en comparación con la mejor terapia de soporte, en pacientes con EG tipo 1.
- La evidencia procedente de un ECA y de numerosos estudios no controlados sugiere que imiglucerasa tiene efectos en marcadores hematológicos y viscerales que, hasta la actualidad, no han demostrado predecir una mejora en la supervivencia global o la calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1. Con respecto a las manifestaciones óseas, existe información controversial sobre los efectos que tendría la TRE en la DMO, el dolor óseo y la crisis ósea. Por una parte, la evidencia de alta calidad en pacientes adultos esplenectomizados sugiere que la TRE no tendría efectos sobre la mejora en la DMO, sino que, por el contrario, podría exacerbar la reducción de la misma. Mientras que, por otro lado, la evidencia de baja calidad en pacientes niños y adultos sugiere que el tratamiento a largo plazo con la TRE influenciaría positivamente sobre la DMO, el dolor óseo y/o la crisis ósea. La misma incertidumbre surgió en relación a los efectos que tendría la TRE sobre la normalización del crecimiento en los niños con EG tipo 1, pues la evidencia que soportó este enunciado se basó en pocos estudios con diseños antes-después, cuyos resultados podrían estar confundidos por los cambios en el desarrollo propios de esta etapa de vida.
- En reuniones con los especialistas clínicos de EsSalud, autores del presente dictamen, se manifestó que, si bien la evidencia científica sobre los efectos de imiglucerasa en desenlaces clínicos es limitada, los efectos demostrados en los principales parámetros hematológicos y viscerales de la enfermedad indican un potencial beneficio en determinados tipos de pacientes con EG tipo 1. Al respecto, manifestaron que su uso solo estaría justificado en casos sintomáticos con el fin de evitar las complicaciones de la enfermedad. También se consideró el contexto de vacío terapéutico y la amplia experiencia de uso de imiglucerasa en la institución, pues en la actualidad esta TRE es la única medicación específica disponible para tratar la EG tipo 1.
- Así, teniendo en cuenta que la EG tipo 1 es causada por la deficiencia de la enzima β -GA, y siendo que imiglucerasa compensa esta actividad enzimática deficiente, y ha demostrado tener efectos positivos en marcadores relacionados con los principales síntomas de la enfermedad (cambios hematológicos y en el volumen de los órganos), es razonable pensar que la TRE podría ofrecer un beneficio en los casos moderados o severos que presenten síntomas funcionales

debido a las alteraciones hematológicas y la visceromegalia. Este juicio clínico es consistente con las recomendaciones hechas por consenso de expertos internacionales, como el protocolo nacional de Francia para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher (Haute Autorité de Santé 2007), que limita el uso de imiglucerasa exclusivamente a la forma severa de la enfermedad. En ese sentido, en el Anexo 1 del presente dictamen, se establecen los nuevos criterios de inicio de la TRE en EsSalud, en base a la evidencia científica disponible y siguiendo las recomendaciones de expertos internacionales.

- Por otro lado, teniendo en cuenta que en la actualidad existen dos formas de imiglucerasa con registro sanitario vigente en el país: Cerezyme® (imiglucerasa 400UI), aprobado por la *Food and Drug Administration* [FDA] en 1994, y Abcertin® (imiglucerasa 200UI), aprobado por la *Korea Food & Drug Administration* [KFDA] en 2012, se realizó una búsqueda adicional de la evidencia para Abcertin®, que tiene una aprobación más reciente, con la finalidad de evaluar su eficacia y seguridad en los pacientes con EG tipo 1 y su potencial intercambiabilidad con la forma de imiglucerasa actualmente disponible en EsSalud (Cerezyme®).
- La información procedente de un ensayo clínico de fase II y un ensayo clínico de fase III indica que Abcertin® logra los mismos efectos que Cerezyme® en las principales manifestaciones de la EG tipo 1, en base a evidencia con limitaciones similares a las identificadas para Cerezyme®. Así, en base a estos hallazgos, y teniendo en cuenta que Abcertin® tiene características estructurales, fisicoquímicas y biológicas comparables a las de Cerezyme®, y que ha sido aprobado en un país de alta vigilancia sanitaria como lo es República de Corea, cumpliendo todas las exigencias establecidas por el ente regulador del país, se recomienda que Abcertin® sea considerado como una alternativa de tratamiento en pacientes con EG tipo 1.
- De este modo, a pesar de que la evidencia que respalda un beneficio clínico con imiglucerasa en pacientes con EG tipo1 es generalmente limitada, imiglucerasa puede ser considerado una alternativa terapéutica debido a su efecto sobre marcadores relacionados con los síntomas de la enfermedad que podrían reflejar razonablemente el bienestar del paciente. Por otro lado, dada la gran heterogeneidad de la enfermedad, desde formas asintomáticas hasta formas viscerales y esqueléticas sintomáticas, el uso de imiglucerasa no se justifica en todos los pacientes con EG tipo 1.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso del producto farmacéutico imiglucerasa para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de

un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en dicho periodo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda excluir el producto farmacéutico imiglucerasa (código SAP: 010350149) del Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que el mismo no se encuentra dentro del PNUME ni en sus listas complementarias.

Se recomienda el uso de imiglucerasa como producto farmacéutico fuera de Petitorio Institucional, de acuerdo a lo establecido en el Anexo N°1.

Se recomienda que la descripción técnica de imiglucerasa considere una concentración de imiglucerasa de 40U/mL después de la reconstitución; concentración disponible en el mercado nacional.

Se recomienda implementar la farmacovigilancia intensiva¹⁵ en los pacientes tratados con imiglucerasa.

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con imiglucerasa y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1)

1. Hemograma
2. Evaluación del tamaño del bazo e hígado mediante resonancia magnética o tomografía computarizada volumétrica
3. Evaluación de la afección ósea mediante resonancia magnética y radiografía
4. Densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DEXA)
5. Historia clínica y examen físico detallado que sustente el cumplimiento de los criterios de inicio de terapia de reemplazo enzimático
6. Resultados de Cuestionario de Calidad de Vida SF-36

Se recomienda a los médicos tratantes utilizar los siguientes objetivos terapéuticos para la EG adaptados del protocolo nacional de Francia para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher (Haute Autorité de Santé 2007):

¹⁵ Consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a productos farmacéuticos de manera sistemática, generalmente con respecto a un producto farmacéutico (o grupos de productos farmacéuticos), o a una determinada enfermedad durante un tiempo específico (Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe>).

Objetivos terapéuticos

1. Anemia: aumentar los niveles de hemoglobina por encima de 11 g/dL en mujeres y niños y por encima de 12 g/dL en hombres (generalmente se obtiene después de 12 a 24 meses de tratamiento);
2. Trombocitopenia: aumentar el recuento de plaquetas a $>100,000/\text{mm}^3$;
3. Hepatoesplenomegalia: reducir y mantener el volumen del hígado y del bazo (no siempre es posible restaurar un volumen normal). Detener las repercusiones de la hepatomegalia (distensión abdominal) y prevenir la progresión a fibrosis hepática y las complicaciones del hiperesplenismo;
4. Enfermedad ósea: detener o reducir el dolor óseo. Prevenir las crisis óseas, osteonecrosis y fracturas patológicas. Aumentar la densidad mineral ósea. Reducir la infiltración ósea vista por resonancia magnética;
5. En los niños, restablecer el crecimiento normal y la pubertad;
6. Marcadores biológicos: reducir la quitotriosidasa en al menos un 30% en 1 año.

Se recomienda a los médicos tratantes seguir las siguientes recomendaciones de dosis y ajuste de dosis de la TRE descritas en el protocolo nacional de Francia para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher (Haute Autorité de Santé 2007):

Dosis

1. La dosis inicial recomendada de imiglucerasa en las formas severas en adultos y niños es de 60 U/kg/15 días. Fuera de las formas severas, en particular para las formas hematológicas sin enfermedad ósea, la dosis inicial puede ser de 30 a 45 U/kg/15 días.

Ajustes de dosis

1. En niños y en formas severas en adultos, cuando se han alcanzado los objetivos del tratamiento y la condición del paciente se ha mantenido estable durante más de un año, las dosis de imiglucerasa pueden reducirse a 45 U/kg/15 días. La dosis puede reducirse en pacientes que han alcanzado sus objetivos iniciales, aunque no debe ser inferior a 30 U/kg/15 días.
2. En las formas hematológicas puras (en ausencia de toxicidad ósea o riesgo neurológico), después de 1 año de estabilización, la dosis puede reducirse a 30 o incluso 15 U/kg/15 días.
3. Para mejorar la calidad de vida del paciente después de la estabilización de la enfermedad, el intervalo de tiempo entre las infusiones se puede aumentar a 21 días (sin un cambio en la dosis), aunque se debe continuar con un monitoreo clínico y bioquímico estricto para evaluar la estabilidad de la enfermedad.

Se recomienda a los médicos tratantes utilizar el protocolo de estudio y seguimiento de la enfermedad y la hoja de recolección de datos descritos en la Guía de actuación de pacientes con enfermedad de Gaucher desarrollada por la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG 2011).¹

Se recomienda que los especialistas o instancias pertinentes de EsSalud, de encontrar oportunidades para mejorar el acceso de los pacientes con EG tipo 1 a métodos específicos de diagnóstico y manejo terapéutico, a fin de cumplir satisfactoriamente con las disposiciones de este dictamen, presenten sus propuestas siguiendo las normativas vigentes para la inclusión, exclusión y cambio de uso de tecnologías sanitarias. Para pruebas diagnósticas, dispositivos y equipos biomédicos, seguir la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2018, y para productos farmacéuticos, la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andersson, H., P. Kaplan, K. Kacena, and J. Yee. 2008. "Eight-Year Clinical Outcomes of Long-Term Enzyme Replacement Therapy for 884 Children With Gaucher Disease Type 1." *Pediatrics* 122 (6): 1182–90. doi:10.1542/peds.2007-2144.

CADTH. 2011a. "Eliglustat Tartrate, Miglustat, Imiglucerase, Velaglucerase or a Combination of These for the Treatment of Gaucher Disease: A Review of Clinical Effectiveness and Safety."

CADTH. 2011b. "Enzyme Replacement Therapy for Rare Diseases: A Review of Clinical Efficacy." Toronto, Canada.

CADTH. 2017. "Enzyme Replacement Therapy for the Treatment of Gaucher Disease Type 1: Clinical Effectiveness." *CADTH Rapid Response Report: Summary of Abstracts*. Ottawa.

CENETEC. 2013. *Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico Y Tratamiento de La Enfermedad de Gaucher Tipo I*. Secretaría de Salud de México. México.

Choi, Jin-Ho, Beom Hee Lee, Jung Min Ko, Young Bae Sohn, Jin-Sung Lee, Gu-Hwan Kim, Sun Hee Heo, et al. 2015. "A Phase 2 Multi-Center, Open-Label, Switch-over Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Abcertin(R) in Patients with Type 1 Gaucher Disease." *Journal of Korean Medical Science* 30 (4). Korea (South): 378–84. doi:10.3346/jkms.2015.30.4.378.

Colquicocha-Murillo, Maria, Janetliz Cucho-jurado, Renee Mercedes Eyzaguirre-zapata, Gioconda Manassero-morales, and Katia Liliana Salas-. 2015. "Guía Para Diagnóstico Y Tratamiento de La Enfermedad de Gaucher." *Rev Med Hered*. 26: 103–21.

Connock, M, A Burls, E Frew, A Fry-Smith, A Juarez-Garcia, C McCabe, A Wailoo, et al. 2006. "The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy for Gaucher's Disease: A Systematic Review." *Health Technology Assessment* 10 (24): 1–156.

De Fost, Maaïke, Johannes M.F.G. Aerts, Johanna E.M. Groener, Mario Maas, Erik M. Akkerman, Maaïke G. Wiersma, and Carla E.M. Hollak. 2007. "Low Frequency Maintenance Therapy with Imiglucerase in Adult Type I Gaucher Disease: A Prospective Randomized Controlled Trial." *Haematologica* 92 (2): 215–21. doi:10.3324/haematol.10635.

Deegan, P, D Hughes, and TM Cox. 2005. "UK National Guideline for Adult Gaucher Disease," no. April: 1–13.

DIGEMID - MINSA. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

Doneda, Divair, Cristina B Netto, Cileide C Moulin, and Ida Vanessa D Schwartz. 2013. "Effects of Imiglucerase on the Growth and Metabolism of Gaucher Disease Type I

Patients: A Systematic Review.” *Nutrition & Metabolism* 10 (1): 34. doi:10.1186/1743-7075-10-34.

Elstein, D, A. Abrahamov, I. Hadas-Halpern, A. Meyer, and A. Zimran. 1998. “Low-Dose Low-Frequency Imiglucerase as a Starting Regimen of Enzyme Replacement Therapy for Patients with Type I Gaucher Disease.” *Q J Med* 91: 483–88. doi:10.1093/qjmed/91.7.483.

EMA. 2017. “Anexo I. Ficha Técnica O Resumen de Las Características de Cerezyme.” https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_es.pdf.

FEETEG. 2011. “Guía de Actuación En Pacientes Con Enfermedad De Gaucher.” Zaragoza (España). <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/GuiaSyndromeGaucher.pdf>.

Franco-Ornelas, Sergio, and Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. 2010. “Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher.” *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 48 (2): 167–86. <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im102j.pdf>.

Giraldo, Pilar, and Grupo de Trabajo de las Guías de Actuación. 2011. “Guía de Actuación En Pacientes Con Enfermedad de Gaucher Tipo 1.” *Medicina Clínica* 137 (Supl 1). Elsevier: 55–60. doi:10.1016/S0025-7753(11)70019-7.

Grabowski, G A, N W Barton, G Pastores, J M Dambrosia, T K Banerjee, M A McKee, C Parker, R Schiffmann, S C Hill, and R O Brady. 1995. “Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-Terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources.” *Annals of Internal Medicine* 122 (1 CC-Cystic Fibrosis and Genetic Disorders CC-Hepato-Biliary): 33-39. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00107559/full>.

Grigorescu, SP., C. Drugan, V. Cret, C. Al-Kzouz, C. Denes, C. Coldea, and A. Zimmermann. 2007. “Outcome of Enzyme Replacement Therapy in Patients with Gaucher Disease Type I. The Romanian Experience.” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 30 (5): 783–89. doi:10.1007/s10545-007-0621-z.

Haute Autorité de Santé. 2007. “Gaucher Disease. National Diagnosis and Treatment Protocol.” www.has-sante.fr.

Hughes, Derralynn. 2019. “Gaucher Disease: Treatment.” In *UpToDate*, edited by Sihoun Hahn and Elizabeth TePas. Waltham (MA): UpToDate. www.uptodate.com.

Hughes, Derralynn, Maria Domenica Cappellini, Marc Berger, Jan Van Droogenbroeck, Maaïke De Fost, Dragana Janic, Theodore Marinakis, et al. 2007. “Recommendations for the Management of the Haematological and Onco-Haematological Aspects of Gaucher Disease.” *British Journal of Haematology* 138 (6): 676–86. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06701.x.

Instituto Nacional de Salud del Perú. 2018. “Imiglucerasa Para El Tratamiento de La Enfermedad de Gaucher.” *Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 01-2018*. Lima.

ISU Abxis. 2014. “Abcertin® (Imiglucerase for Injection) 200 Units.” Gyeonggi-do, South

Korea. <http://www.abxis.com>.

Kishnani, P. S., M. DiRocco, P. Kaplan, A. Mehta, G. M. Pastores, S. E. Smith, A. C. Puga, R. M. Lemay, and N. J. Weinreb. 2009. "A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Imiglucerase (Cerezyme) Infusions Every 4 Weeks versus Every 2 Weeks in the Maintenance Therapy of Adult Patients with Gaucher Disease Type 1." *Molecular Genetics and Metabolism* 96. Elsevier Inc.: 164–70. doi:10.1016/j.ymgme.2008.12.015.

Lee, Beom Hee, Ahmed Fathy Abdalla, Jin-Ho Choi, Amal El Beshlawy, Gu-Hwan Kim, Sun Hee Heo, Ahmed Megahed Hassan Megahed, et al. 2017. "A Multicenter, Open-Label, Phase III Study of Abcertin in Gaucher Disease." *Medicine* 96 (45). United States: e8492. doi:10.1097/MD.00000000000008492.

Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board, Louisa Bhengu, Alan Davidson, Paul du Toit, Trevor Gertholtz, Kenny Govendrageloo, Rene Heitner, Bertram Henderson, Lawrence Mubaiwa, and Sheeba Varughese. 2012. "South African Guidelines for the Management of Gaucher Disease, 2011." *South African Medical Journal* 102 (8): 697. doi:10.7196/samj.5439.

Martins, Ana Maria, Eugenia Ribeiro Valadares, Gilda Porta, Janice Coelho, José Semionato Filho, Mara Albonei Dudeque Pianovski, Marcelo Soares Kerstenetzky, et al. 2009. "Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease." *Journal of Pediatrics* 155 (No. 4, Suppl. 2). doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.004.

Meikle, PJ, JJ Hopwood, AE Clague, and WF Carey. 1999. "Prevalence of Lysosomal Storage Disorders." *JAMA* 281 (3): 249–54. doi:10.1001/jama.281.3.249.Text.

Ministério da Saúde do Brasil. 2017. "Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Doença de Gaucher."

Ministerio de Salud de Chile. 2016. "Manejo Clínico Enfermedad de Gaucher." <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-Gaucher-DIAGRAMAR.pdf>.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2013. *Diagnóstico, Tratamiento Y Seguimiento Del Paciente Con Enfermedad de Gaucher Tipo 1*. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP. <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/GPC GAUCHER 2013.pdf>.

MINSA. 2018. "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para El Sector Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA." Lima, Perú.

Mistry, Pramod K, Maria Domenica Cappellini, Elena Lukina, Hayri Özsan, Sara Mach, Hanna Rosenbaum, Maria Helena Solano, Zachary Spigelman, Nora Patricia Watman, and Gero Massenkeil. 2011. "Consensus Conference: A Reappraisal of Gaucher Disease - Diagnosis and Disease Management Algorithms." *Am J Hematol.* 86 (1): 110–15. doi:10.1002/ajh.21888.Consensus.

Mitrovic, Mirjana, Darko Antic, Ivo Elezovic, Dragana Janic, Predrag Miljic, Zorica

Sumarac, Tanja Nikolic, and Nada Suvajdzic. 2012. "Haemostatic Abnormalities in Treatment-Naïve Patients with Type 1 Gaucher's Disease." *Platelets* 23 (2): 143–49. doi:10.3109/09537104.2011.597526.

Nagral, Aabha. 2014. "Gaucher Disease." *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 4 (1). Elsevier Ltd: 37–50. doi:10.1016/j.jceh.2014.02.005.

Ontario Ministry of Health. 2011. "Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease By Enzyme Replacement With Imiglucerase or Velaglucerase , or Substrate Reduction Therapy With Miglustat. Gaucher Reimbursement Guidelines, Version 9.," no. August: 1–11.

Orphanet. 2019. "Enfermedad de Gaucher." Accessed January 3. www.orpha.net.
Pastores, Gregory M, and Derralynn A Hughes. 2018. "Gaucher Disease." In *GeneReviews® [Internet]*, edited by RA Pagon, MP Adam, and HH Ardinger. Seattle (WA): University of Washington. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00040-X.

Pastores, Gregory M, Neal J Weinreb, Hans Aerts, Generoso Andria, Timothy M Cox, Manuel Giralt, Gregory A Grabowski, Pramod K Mistry, and Anna Tylki-szyman. 2004. "Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease." *Semin Hematol* 41 (4 Suppl 5): 4–14. doi:10.1016/j.seminhematol.2004.07.009.

Piran, Siavash, and Dominick Amato. 2010. "Gaucher Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Bone Complications and Their Response to Treatment." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 33 (3): 271–79. doi:10.1007/s10545-010-9071-0.

Poorthuis, B. J H M, Ron A. Wevers, Wim J. Kleijer, J. E M Groener, J. G N De Jong, Sonja Van Weely, Klary E. Niezen-Koning, and Otto P. Van Diggelen. 1999. "The Frequency of Lysosomal Storage Diseases in The Netherlands." *Human Genetics* 105 (1–2): 151–56. doi:10.1007/s004399900075.

Puri, RD, S Kapoor, PS Kishnani, A Dalal, N Gupta, M Muranjan, SR Phadke, et al. 2018. "Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India-Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics." *Indian Pediatrics* 55 (2). <https://www.indianpediatrics.net/feb2018/143.pdf>.

Schiffmann, Raphael, Henry Mankin, James M Dambrosia, Ramnik J Xavier, Constance Kreps, Suvimol C Hill, Norman W Barton, and Daniel I Rosenthal. 2002. "Decreased Bone Density in Splenectomized Gaucher Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy." *Blood Cells, Molecules & Diseases* 28 (2): 288–96. doi:10.1006/bcmd.2002.0517.

Seguro Integral de Salud del Perú. 2013. "Informe de Evaluación Rápida de Tecnología Sobre Seguridad Y Efectividad de La Imiglucerasa Para Enfermedad de Gaucher Tipo I." *Evaluación de Tecnologías Sanitarias IERSE-SIS 01-2013*. Lima.

Shawky, Rabah M., and Solaf M. Elsayed. 2016. "Treatment Options for Patients with Gaucher Disease." *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 17. Ain Shams University: 281–85. doi:10.1016/j.ejmhg.2016.02.001.

Shemesh, Elad, Laura Deroma, Bruno Bembi, Patrick Deegan, Carla Hollak, Neal J.

Weinreb, and Timothy M. Cox. 2015. "Enzyme Replacement and Substrate Reduction Therapy for Gaucher Disease." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3: CD010324. doi:10.1002/14651858.CD010324.pub2.

Sims, Katherine B., G. M. Pastores, N. J. Weinreb, J. Barranger, B. E. Rosenbloom, S. Packman, G. Kaplan, et al. 2008. "Improvement of Bone Disease by Imiglucerase (Cerezyme) Therapy in Patients with Skeletal Manifestations of Type 1 Gaucher Disease: Results of a 48-Month Longitudinal Cohort Study." *Clinical Genetics* 73: 430–40. doi:10.1111/j.1399-0004.2008.00978.x.

Sistema SAP - EsSalud. 2019. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Starzyk, Kathryn, Susan Richards, John Yee, Sharon E. Smith, and Wytske Kingma. 2007. "The Long-Term International Safety Experience of Imiglucerase Therapy for Gaucher Disease." *Molecular Genetics and Metabolism* 90 (2): 157–63. doi:10.1016/j.ymgme.2006.09.003.

The Belgian Working Group on Gaucher's disease. 2016. "Belgian Expert Opinion for Diagnosis, Treatment and Monitoring of Gaucher's Disease."

U.S. Food and Drug Administration. 2019. "Search Orphan Drug Designations and Approvals." *FDA*. Accessed January 4. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2003. "Proposed Text of the Labeling of the Drug, Cerezyme." doi:10.1017/CBO9781107415324.004.

Weinreb, Neal J., J. Barranger, S. Packman, A. Prakash-Cheng, B. Rosenbloom, K. Sims, J. Angell, A. Skrinar, and G. M. Pastores. 2007. "Imiglucerase (Cerezyme®) Improves Quality of Life in Patients with Skeletal Manifestations of Gaucher Disease." *Clinical Genetics* 71: 576–88. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00811.x.

Weinreb, Neal J., Jack Goldblatt, Jacobo Villalobos, Joel Charrow, J. Alexander Cole, Marcelo Kerstenetzky, Stephan Vom Dahl, and Carla Hollak. 2013. "Long-Term Clinical Outcomes in Type 1 Gaucher Disease Following 10 Years of Imiglucerase Treatment." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 36 (3): 543–53. doi:10.1007/s10545-012-9528-4.

Weinreb, Neal J, Joel Charrow, Hans C Andersson, Paige Kaplan, Edwin H Kolodny, Pramod Mistry, Gregory Pastores, et al. 2002. "Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in 1028 Patients with Type 1 Gaucher Disease after 2 to 5 Years of Treatment: A Report from the Gaucher Registry." *The American Journal of Medicine* 113 (2): 112–19. doi:10.1016/S0002-9343(02)01150-6.

World Health Organization. 2017a. "WHO Model List of Essential Medicines: 20th List, March 2017." *WHO Medicines Web: [Http://www. Who. int/medicines/publications/EML](http://www.who.int/medicines/publications/EML)*. Geneva, Switzerland. doi:10.1016/S1473-3099(14)70780-7.

World Health Organization. 2017b. "WHO Model List of Essential Medicines for Children: 6th List, March 2017." Geneva, Switzerland. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a95078_eng.pdf http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a95078_chi.pdf http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a95078_spa.pdf

c.who.int/hq/2007/a95078_rus.pdf.

Wyatt, K., W. Henley, L. Anderson, R. Anderson, V. Nikolaou, K. Stein, L. Klinger, et al. 2012. "The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Enzyme and Substrate Replacement Therapies: A Longitudinal Cohort Study of People with Lysosomal Storage Disorders." *Health Technology Assessment* 16 (39): 1–566. doi:10.3310/hta16390.

Zimran, A., D. Elstein, E. Levy-Lahad, S. Zevin, I. Hadas-Halpern, A. Abrahamov, Y. Bar-Ziv, A. Schwartz, and J. Foldes. 1995. "Replacement Therapy with Imiglucerase for Type 1 Gaucher's Disease." *The Lancet* 345 (8963): 1479–80.

Zimran, A, T Gelbart, B Westwood, G A Grabowski, and E Beutler. 1991. "High Frequency of the Gaucher Disease Mutation at Nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews." *American Journal of Human Genetics* 49 (4): 855–59.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir imiglucerasa debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes niños y adultos con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1
Grupo Etario	Todas las edades
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1 confirmado con determinación de la actividad de enzima beta glucocerebrosidasa ácida en plasma o leucocitos o biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos. 2. Uno o más de los siguientes criterios (forma severa): <ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas $\leq 60,000/mm^3$ o episodios serios de sangrado; - Anemia sintomática, hemoglobina $\leq 8g/dL$; - Necesidad de transfusiones; - Hepatomegalia y/o esplenomegalia moderada a severa¹⁶ que causa dolor o distensión abdominal con síntomas funcionales; - Enfermedad ósea sintomática: crisis óseas, osteonecrosis, fracturas patológicas, lisis ósea, prótesis articulares; osteoporosis (criterios de DMO no validado en niños); - Niños: uno de los signos anteriores, retraso del crecimiento, o pubertad tardía.

¹⁶ De acuerdo con la clasificación de Weinreb et al. (2002) en pacientes con EG tipo 1, la esplenomegalia se divide en: esplenomegalia leve (<5 veces el valor normal), esplenomegalia moderada (5-15 veces el valor normal) y esplenomegalia severa (>15 veces el valor normal), mientras que la hepatomegalia se divide en: hepatomegalia leve (<1.25 veces el valor normal), hepatomegalia moderada (1.25-2.5 veces el valor normal) y hepatomegalia severa (>2.5 veces el valor normal) (Weinreb et al. 2002).

¹⁷ Disponible en la Guía de actuación de pacientes con enfermedad de Gaucher desarrollada por la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG 2011).

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados de análisis enzimático de β-GA 2. Estudio genético para identificar las mutaciones o alteraciones en la secuencia genética que originan la ausencia de actividad enzimática. 3. Hemograma 4. Evaluación del tamaño del bazo e hígado mediante resonancia magnética o tomografía computarizada volumétrica 5. Evaluación de la afección ósea mediante resonancia magnética y radiografía 6. Densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DEXA) 7. Historia clínica y examen físico detallado que sustente el cumplimiento de los criterios de inicio de terapia de reemplazo enzimático 8. Resultados de Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 (Versión española 1.4 junio de 1999)¹⁷
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma (cada 6 meses) 2. Historia clínica y examen físico detallado (cada 6 meses) 3. Reporte de eventos adversos (cada 6 meses) 4. Resultados de Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 (cada 6 meses) 5. Evaluación del tamaño del bazo e hígado mediante resonancia magnética o tomografía computarizada volumétrica (cada 12 meses) 6. Evaluación de la afección ósea mediante resonancia magnética y radiografía (cada 12 meses) 7. Densitometría ósea por absorciometría dual de rayos X (DEXA) (cada 12 meses)

¹⁸ TRE: Terapia de reemplazo enzimática.

<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Efectos adversos intolerables de la TRE¹⁸.2. Enfermedades intercurrentes en donde se afecte la calidad o la esperanza de vida de tal manera que el paciente no obtiene beneficio ni ganancia significativa con la administración de TRE.3. A solicitud del paciente adulto en pleno uso de sus facultades mentales.4. Si el paciente no lleva en forma adecuada las medidas que permiten valorar la efectividad del tratamiento: falta de apego del paciente al régimen de dosis recomendado, el no asistir a 3 citas consecutivas, el no asistir a 5 citas en un espacio de 2 años.5. Si la TRE no alivia los síntomas de la enfermedad que originalmente lo hicieron elegible para el tratamiento (no se logran los objetivos terapéuticos en un periodo de 12 meses de tratamiento).6. La TRE no está justificada en los siguientes casos:<ul style="list-style-type: none">– Pacientes asintomáticos.– Pacientes con complicaciones irreversibles tales como la necrosis avascular de cadera en donde pueda esperarse que no responderán a la TRE. En estos pacientes es improbable revertir las alteraciones óseas.– Pacientes que presenten otra enfermedad concomitante severa donde el pronóstico a largo plazo no puede verse influenciado por la TRE.– Presencia de alguna condición médica que razonablemente pueda comprometer la respuesta de la TRE.
--	--

*Médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para ensayos clínicos en PUBMED

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#4	Search #3 AND (Clinical Trial[ptyp] OR prospective OR controlled OR trial OR random* NOT systematic[sb])	64
#3	Search #1 AND #2	254
#2	Search (imiglucerase[Title/Abstract]) OR cerezyme[Title/Abstract]	270
#1	Search ("Gaucher Disease"[MeSH Terms] OR "Gaucher Disease"[Title/Abstract])	5186

Fecha de Búsqueda: 26 de febrero de 2019

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para revisiones sistemáticas en PUBMED

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#4	Search #3 AND systematic[sb]	10
#3	Search #1 AND #2	291
#2	Search (imiglucerase[Title/Abstract] OR cerezyme[Title/Abstract] OR "enzyme replacement"[Title/Abstract])	4755
#1	Search ("Gaucher Disease"[MeSH Terms] OR "Gaucher Disease"[Title/Abstract])	5186

Fecha de Búsqueda: 26 de febrero de 2019

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda en *The Cochrane Library*

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#7	#3 AND #6	54
#6	#4 OR #5	98
#5	Imiglucerase OR cerezyme	46
#4	MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees	58
#3	#1 OR #2	177
#2	"Gaucher disease"	177
#1	MeSH descriptor: [Gaucher Disease] explode all trees	51

Fecha de Búsqueda: 27 de febrero de 2019

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda en LILACS

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#1	Gaucher AND imiglucerasa	6

Fecha de Búsqueda: 27 de febrero de 2019