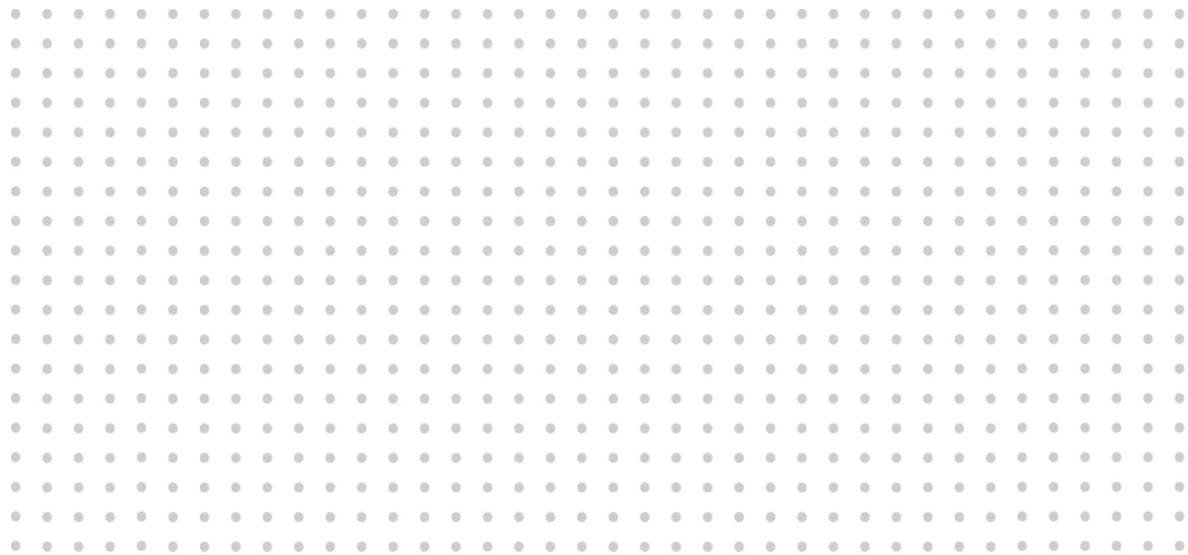


## **INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018**

Condición de Salud: Enfermedad de Gaucher

Tecnología Sanitaria Evaluada: Velagluclerasa Alfa

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley Nº 20.850.  
"Ley Ricarte Soto".



Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia y Salud Basada en Evidencia

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Enfermedad de Gaucher. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN .....	4
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	4
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	4
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	4
Descripción de la patología y datos epidemiológicos .....	4
Eficacia de los tratamientos .....	5
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	5
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	7
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	7
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	7
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	9
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS .....	10
10.a. Efectividad de los tratamientos .....	10
10.b. Seguridad de los tratamientos .....	13
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	15
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	15
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	15
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	15
15. CONCLUSIÓN .....	15
16. REFERENCIAS .....	16
17. AGRADECIMIENTOS.....	17

## ENFERMEDAD DE GAUCHER

### 1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

### 2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN

Velaglucerasa Alfa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

### 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Se evalúa la eficacia de Velaglucerasa Alfa en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I sin tratamiento previo.

### 4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Velaglucerasa Alfa.

### 5. RESUMEN EJECUTIVO

#### Descripción de la patología y datos epidemiológicos

La enfermedad de Gaucher es considerada la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente. Se produce por el déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, y se transmite de manera autosómica recesiva. La frecuencia aproximada es de 1: 60.000 recién nacidos en el mundo. La enfermedad de Gaucher se caracteriza por presentar compromiso visceral, hematológico y óseo y

por la ausencia de compromiso neurológico primario en la mayoría de las personas (95%). Generalmente inician la presentación de síntomas desde una etapa temprana, presentando epistaxis a repetición, hematomas o equimosis frecuentes y otras manifestaciones asociadas a trombocitopenia. Luego aparecen la esplenomegalia, hepatomegalia y las crisis de dolor óseo.

En Chile, se ha reportado una prevalencia de 1 en 100 mil habitantes para la enfermedad de Gaucher.

Este informe evalúa Velaglucerasa Alfa para pacientes con la Enfermedad de Gaucher Tipo 1, los cuales no están cubiertos por la Ley 20.850.

### Eficacia de los tratamientos

En relación a la efectividad del tratamiento, la certeza de la evidencia es muy baja, por lo que no se continúa con la evaluación. Por lo tanto, dado el no efecto y/o lo informado en la evidencia y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

### Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Enfermedad de Gaucher	Velaglucerasa Alfa	SI	No favorable	Efectividad	

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Gaucher es considerada la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente. Se produce por el déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, y se transmite de manera autosómica recesiva<sup>1</sup>. La frecuencia aproximada es de 1: 60.000 recién nacidos en el mundo.

Se reconocen tres tipos clásicos de presentación de la enfermedad.

La enfermedad de Gaucher tipo I, o forma no neuronopática, se caracteriza por presentar compromiso visceral, hematológico y óseo y por la ausencia de compromiso neurológico primario. Generalmente inician la presentación de síntomas desde una etapa temprana, presentando

<sup>1</sup> Es una de varias maneras en que un rasgo, trastorno o enfermedad se puede transmitir de padres a hijos. Un trastorno autosómico recesivo significa que deben estar presentes dos copias de un gen anormal para que se desarrolle la enfermedad o el rasgo.

epistaxis a repetición, hematomas o equimosis frecuentes y otras manifestaciones asociadas a trombocitopenia. Luego aparecen la esplenomegalia, hepatomegalia y las crisis de dolor óseo. Esta forma de presentación corresponde al 95% de las personas con Enfermedad de Gaucher.

La enfermedad de Gaucher tipo II, o forma neuronopática aguda, se manifiesta antes de los dos años de vida, presentado un curso rápido y progresivo, donde los síntomas piramidales (postura en opistótonos, espasticidad), compromiso bulbar (estridor, trastornos de la deglución), epilepsia mioclónica y alteración de la oculomotricidad (apraxia, fallas en el inicio de la mirada sacádica), son característicos de esta presentación. Habitualmente, la sobrevida de estas personas no sobrepasa los primeros dos años de vida.

La enfermedad de Gaucher tipo III, o neuronopática crónica, se presenta con signos neurológicos progresivos que pueden iniciar antes de los dos años de vida, pero que no tienen un patrón de evolución característico. Ocasionalmente, el compromiso neurológico puede corresponder sólo a una alteración de la motricidad ocular, lo que hace importante el examen neurológico cuidadoso del paciente considerado con una forma no neuronopática.

La prevalencia de la enfermedad de Gaucher es baja. Los tipos II y III, que tienen un grado variable de afectación del sistema neurológico, tienen una incidencia muy rara y ocurren en menos de 1:100.000 de la población. La enfermedad de Gaucher tipo I se presenta principalmente en adultos y es el trastorno de almacenamiento lisosomal más frecuente. La experiencia en el Reino Unido sugiere que entre el 90 y el 95% de los pacientes tienen una enfermedad predominantemente de tipo I, aunque todavía es poco frecuente, y ocurre en aproximadamente uno de cada 30 a 40.000 de la población. Sin embargo, los estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos e Israel han demostrado que la incidencia de este trastorno entre los judíos ashkenazis es significativamente mayor, con una prevalencia de alrededor de 1 en 1.000 en esta población y una frecuencia estimada de portadores de 1:14(1).

En Colombia(2), el 2014 se resume estudios que han reportados en distintos periodos, entre 76, 102 y 117 casos de la Enfermedad de Gaucher y para de tipo I, 82 pacientes. En el caso de pacientes argentinos(3) representan el 2,22% de los pacientes del Registro del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (133 pacientes con respecto 5.986 a nivel mundial), siendo el 97,7% pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher tipo I.

Para el caso de Chile, se ha reportado una prevalencia de 1 en 100 mil habitantes para la enfermedad de Gaucher(4).

## Diagnóstico e identificación de subgrupos

El Gold Standard para la confirmación diagnóstica es la medición de la actividad enzimática en leucocitos (comprobación del déficit de actividad de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa).

En esta evaluación se considera la enfermedad de Gaucher de tipo 1.

## 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

La terapia de reemplazo enzimático es la primera terapia específica para el tratamiento de las personas que presentan Enfermedad de Gaucher. En el primer decreto de la Ley Ricarte Soto, se incluyeron para la enfermedad de Gaucher tipo I, la terapia de reemplazo enzimática con Taliglucerasa o Imiglucerasa (enzimas recombinantes).

Por otro lado, se pueden considerar dos opciones terapéuticas para disminuir la acumulación de glucosilceramida: terapia de reemplazo enzimático y terapia de reducción de sustrato. El enfoque de tratamiento con reducción de sustrato más reciente se puede usar en pacientes estables con enfermedad de Gaucher tipo 1 que están levemente afectados y no pueden o no desean continuar con la terapia de reemplazo enzimático, lo que significa que no todos los pacientes pueden utilizar esta otra alternativa (1)(5).

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Velaglucerasa Alfa es una terapia de reemplazo enzimático a largo plazo (ERT) en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tipo I.

### Velaglucerasa Alfa

#### Registro e Indicación

Velaglucerasa Alfa cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública para la condición evaluada.

**Tabla 1. Registro de imatinib en Instituto de Salud Pública**

Registro	Nombre	Fecha Registro ISP	Empresa	Principio Activo
B-2303/18	VPRIV Polvo para Solución para Infusión 400 UI.	25/04/2013	SHIRE CHILE S.P.A.	Velaglucerasa Alfa

### Laboratorio

VPRIV® (SHIRE CHILE S.P.A).

### Posología

La dosis recomendada es de 60 unidades/kg administradas cada dos semanas.

Pueden hacerse ajustes a la dosis en forma individual, en función del logro y el mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se han evaluados dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas. No se han estudiado dosis superiores a 60 unidades/kg.

A los pacientes actualmente en tratamiento con terapia de sustitución enzimática con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher de tipo 1 puede cambiárseles a VPRIV, utilizando la misma dosis y frecuencia.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal o hepática*

En función de los conocimientos actuales de la farmacocinética y la farmacodinámica de la velaglucerasa alfa no se recomienda ningún ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)*

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con el mismo rango de dosis (15 a 60 unidades/kg) que otros pacientes adultos.

### Población pediátrica

Veinte de los 94 pacientes (21%), a los que se administró velaglucerasa alfa durante los estudios clínicos, estaban dentro del rango pediátrico y de adolescentes (4 a 17 años). Los perfiles de seguridad y eficacia fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos.

### Método de administración

Exclusivamente para perfusión intravenosa.

Deberá administrarse en forma de perfusión intravenosa de 60 minutos de duración.



Deberá administrarse a través de un filtro de 0,22 µm.

Puede considerarse la administración domiciliaria bajo la supervisión de un profesional sanitario únicamente para los pacientes que hayan recibido al menos tres perfusiones y que las hayan tolerado bien. Se debe disponer de un apoyo médico adecuado, incluido personal debidamente formado para adoptar medidas de urgencia, cuando se administra velaglucerasa alfa. Si se producen reacciones anafilácticas u otras reacciones graves, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar un tratamiento médico adecuado.

## **9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO**

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo nº 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Éstos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de

Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 10.a. Efectividad de los tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de velaglucerasa en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I sin tratamiento previo.

#### Velaglucerasa

##### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	Pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I, sin tratamiento previo.
Intervención	Velaglucerasa.
Comparación	Mejor terapia disponible (por ejemplo, imiglucerasa, taliglucerasa).
Desenlaces (outcomes)	Respuesta hematológica: recuento de plaquetas, anemia y del recuento de leucocitos. Respuesta Visceral: volumen de hígado y bazo medido por ecografía o RNM de abdomen. Respuesta ósea: frecuencia e intensidad de dolor óseo. Cambios de la imagen ósea (RNM de fémur distal, columna lumbar y caderas). Efectos adversos grado 3 y 4.

##### Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron dos revisiones sistemáticas, las cuales incluyen un ensayo comparando directamente la intervención contra un comparador adecuado (6).

**Tabla 2. Características de la evidencia encontrada**

Cuál es la evidencia seleccionada.	Se identificaron 2 revisiones sistemáticas (7,8) que incluyen 3 ensayos aleatorizados, de los cuáles uno es pertinente a la pregunta de interés, el ensayo HGT-GCB-039 (6) <sup>2</sup>
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	<b>Criterios de inclusión HGT-GCB-039</b> Pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 sin tratamiento previo, incluyendo niños (desde 2 años de edad en adelante). <b>Características basales</b> Mediana de edad 26 años (31% niños); hombres 44%; los genotipos fueron N370S/N370S (13%), N370S/84GG (0), N370S/L444P (6%), L444P/L444P (13%), N370S/Otro (38%), L444P/Otro (0), F213I/F213I (13%), otro/otro (19%); esplenectomía previa 63%; mediana de hemoglobina 10,65 g/dL; mediana de recuento plaquetario 190,500 x 10 <sup>9</sup> /L.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<b>Intervención:</b> Velaglucerasa alfa 60 unidades/kg cada dos semanas. <b>Comparación:</b> Imiglucerasa alfa 60 unidades/kg cada dos semanas. El tratamiento se extendió por 9 meses.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Hemoglobina, recuento plaquetario, volumen hepático, volumen esplénico, niveles de chitotriosidasa, efectos adversos.
Financiamiento de los estudios	El estudio fue financiado por Shire.

Resumen de resultados

**Tabla 3. Resumen de evidencia del efecto de velaglucerasa en comparación imiglucerasa (otra terapia de reemplazo enzimática), en personas con enfermedad de Gaucher tipo I.**

<b>Pacientes</b>	Enfermedad de Gaucher tipo I					
<b>Intervención</b>	Velaglucerasa					
<b>Comparación</b>	Otra terapia de reemplazo enzimática (imiglucerasa)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON imiglucerasa	CON velaglucerasa	Diferencia (IC 95%)		
<b>Hemoglobina</b> A los 9 meses	-- (1 ensayo/ 31 pacientes) (6)	En promedio, aumentó 1,49 g/dL	En promedio, aumentó 1,64 g/dL	DM 0,15 (-0,55 a 0,85)	⊕○○○ 1,2 Muy baja	No está claro si existen diferencias entre velaglucerasa e imiglucerasa porque la certeza de la evidencia es muy baja.

<sup>2</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b4df6307aac8358ab42d9e>

<b>Recuento plaquetario</b> A los 9 meses	-- (1 ensayo/ 31 pacientes) (6)	En promedio, aumentó 147,43 x 10 <sup>9</sup> /L	En promedio, aumentó 101,6 x 10 <sup>9</sup> /L	DM -45,83 (-103,590 a 11,930)	⊕○○○ 1,2 Muy baja	No está claro si existen diferencias entre velaglucerasa e imiglucerasa porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Volumen hepático</b> A los 9 meses	-- (1 ensayo/ 31 pacientes) (6)	En promedio disminuyó 0, 398 L/cm3	En promedio disminuyó 0,439 L/cm3	DM -0,041 (- 0,243 a 0,161)	⊕○○○ 1,2 Muy baja	No está claro si existen diferencias entre velaglucerasa e imiglucerasa porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Volumen esplénico</b> A los 9 meses	-- (1 ensayo/ 12 pacientes) *** (6)	En promedio disminuyó 0,357 L/cm3	En promedio disminuyó 0, 566 L/cm3	DM -0,209 (- 0,547 a 0,127)	⊕○○○ 1,2 Muy baja	No está claro si existen diferencias entre velaglucerasa e imiglucerasa porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Efectos óseos</b> A los 9 meses		No reportados			--	--
<b>Efectos adversos severos**</b> A los 9 meses	RR 7,00 (0,39 a 125,99) (1 ensayo/ 34 pacientes) (6)	6 por 1000	41 por 1000	35 más (ME: 4 menos a 735 más)	⊕○○○ 1,2 Muy baja	No está claro si existen diferencias entre velaglucerasa e imiglucerasa porque la certeza de la evidencia es muy baja.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de media.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

\*Los riesgos **CON imiglucerasa** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON velaglucerasa** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

\*\* Ocurrieron 3 efectos adversos serios, todos en el grupo velaglucerasa (dermatitis alérgica, prolongación severa del tiempo de tromboplastina parcial activada y una convulsión tónico-clónica generalizada post-infusión). Debido a que no hubo eventos en el grupo imiglucerasa, lo cual impide la estimación del efecto en el metanálisis, se estimó con una frecuencia de eventos de 0,1.

\*\*\*No se describe en el reporte la razón por la cual un número menor de pacientes tenía datos disponibles sobre volumen esplénico.

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no reporta de manera clara el método de aleatorización y ocultamiento de la secuencia, además de entregar mínimos detalles sobre el ciego, en especial de los evaluadores de desenlaces.

<sup>2</sup> Se disminuyó la certeza en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye un efecto de magnitud importante en cualquier dirección.

### Consideraciones adicionales

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que no hubiesen recibido terapia de reemplazo enzimático previamente.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Si bien desde el punto de vista clínico, los desenlaces más importantes en esta condición podrían ser la supervivencia, calidad de vida, o consecuencias clínicas del daño hepático crónico, complicaciones hematológicas, debido a la escasa disponibilidad de datos, parece apropiado presentar un resumen de desenlaces sustitutos. No identificamos información sobre la capacidad predictiva de estos desenlaces. Por otra parte, estos desenlaces coinciden en buena medida con aquellos presentados por el ensayo.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas que analizan la misma pregunta (7,8) en cuanto no existirían diferencias entre velaglucerasa e imiglucerasa, pero que la calidad de la evidencia existente es muy limitada.

Dado el no efecto y/o lo informado en la evidencia y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

### **10.b. Seguridad de los tratamientos**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición de 94 pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 a los que se administró velaglucerasa alfa en dosis de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas en cinco estudios clínicos. Cincuenta y cuatro de los pacientes no habían recibido TSE con anterioridad, y a 40 se los transfería de imiglucerasa a VPRIV. Los pacientes tenían entre 4 y 71 años de edad al momento del primer tratamiento con VPRIV, y comprendían 46 varones y 48 mujeres.

Las reacciones adversas más graves en pacientes en estudios clínicos fueron reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión. Los síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentemente observados fueron cefalea, mareos, hipotensión, hipertensión, náuseas, fatiga/astenia y pirexia/aumento de la

temperatura corporal. La única reacción adversa que provocó el cese del tratamiento fue una reacción relacionada con la perfusión.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 se enumeran en la Tabla 4. La información se clasifica por órgano del sistema y por frecuencia, según la convención de MedDRA. La frecuencia se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) y frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al medicamento recogidas en los informes poscomercialización que no sean ensayos clínicos observacionales aparecen en cursiva.

**Tabla 4. Reacciones adversas notificados en los ensayos clínicos reportados por la European Medicines Agency. Estas reacciones han sido comunicadas con VPRIV observadas en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1. El texto en cursiva hace referencia a los acontecimientos poscomercialización.**

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		reacción de hipersensibilidad (incluye la dermatitis alérgica y las reacciones anafilactoides/ <i>anafilácticas</i> ).
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos.	
Trastornos cardíacos		Taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<i>Disnea.</i>
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, rubor.
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal/dolor en la zona superior del abdomen.	Náuseas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, urticaria, <i>Prurito.</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor óseo, artralgia, dolor de espalda.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	reacción relacionada con la perfusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de la temperatura corporal.	<i>Molestias torácicas.</i>
Exploraciones complementarias		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, positivo para anticuerpos neutralizantes.

Fuente: Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características de European Medicines Agency(9).

### Población pediátrica

El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos con niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad fue similar al observado en pacientes adultos.

### Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)

El perfil de seguridad de VPRIV en estudios clínicos con pacientes mayores de 65 años de edad fue similar al observado en otros pacientes adultos.

## **11. ANÁLISIS ECONÓMICO**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **15. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable,

de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

## 16. REFERENCIAS

1. Brautbar A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Elstein D, Zimran A. Gaucher disease in Arab patients at an Israeli referral clinic. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(9):600–2.
2. Salud I de ET en. de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher Octubre de 2014 Reporte N ° 82. 2014; Available from: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin Reportes/Validez Diagnóstica Gaucher.pdf#search=sergio serrano>
3. Annetta I, Feliu A, Sciuccati G, Mf C, Fynn A. Enfermedad de Gaucher en Argentina. 2013;4–16.
4. Zimran A, Revel-Vilk S, Becker-Cohen M, Chicco G, Arbel N, Rolfs A, et al. Rapid intravenous infusion of velaglucerase-alfa in adults with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol [Internet].* 2018;124(19):246–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.25205>
5. Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, Barton NW, Weinreb NJ, Sidransky E. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Mol Genet Metab [Internet].* Elsevier B.V.; 2017 Jan;120(1–2):8–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.006>
6. Turkia H Ben, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013 Mar;88(3):179–84.
7. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar;(3):CD010324.
8. Morris JL. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease. *Clin Ther.* 2012 Feb;34(2):259–71.
9. Camelo J, Cravo R, Cabello F, Drelichman G, Kerstenetzky M, Sarmiento I, et al. Long-term imiglucerase/algucerase treatment in Latin American children with type 1 Gaucher disease: Lessons from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Mol Genet Metab [Internet].* Elsevier B.V.; 2013 Feb;108(2):S28. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71805299%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.11.050%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10967192&id=doi:10.1016%252Fj.ymgme.2012.11.050&atitle=Long-term+imigluc>



## **17. AGRADECIMIENTOS**

Se agradece a los especialistas que participaron en la discusión sobre la efectividad del tratamiento.