



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Terapia de sustitución enzimática en
enfermedad de Gaucher***

Enzyme replacement therapy in Gaucher disease

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida N°
53. Octubre 2007

Informe de Respuesta Rápida N°455

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Febrero de 2016



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Akram Hernández-Vásquez

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 455

Terapia de sustitución enzimática en enfermedad de Gaucher.

Fecha de realización: Febrero de 2016

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Hernández-Vásquez A, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. **Terapia de sustitución enzimática en enfermedad de Gaucher**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 455, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA EN ENFERMEDAD DE GAUCHER

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que la terapia de sustitución enzimática en enfermedad de Gaucher presenta resultados favorables en la mejoría de parámetros hematológicos y viscerales sobre todo a corto plazo. No se encontró evidencia de buena calidad que mostrara beneficios en mortalidad o calidad de vida.

A pesar del alto costo y la escasa evidencia disponible, las guías de práctica clínica consultadas recomiendan terapia de sustitución enzimática en el tratamiento de enfermedad de Gaucher Tipo 1 y 3 en pacientes que cumplen ciertos criterios establecidos, no así en la Tipo 2 debido al mal pronóstico y la falta de evidencia de efectividad de los tratamientos. Asimismo, financiadores de salud estadounidenses y latinoamericanos la incluyen dentro de su cobertura cuando los pacientes cumplen con criterios establecidos.

ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN GAUCHER DISEASE

CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that enzyme replacement therapy in Gaucher disease shows positive results in improving hematologic and organ parameters, specially at short-term. No good-quality evidence showing benefits in mortality or quality of life has been found.

In spite of its high cost and the little evidence available, the clinical practice guidelines consulted recommend enzyme replacement therapy in Gaucher disease Type 1 and 3, for patients who meet predetermined criteria, but not for Type 2 because of its poor prognosis and lack of evidence of the effectiveness of treatments. Additionally, US and Latin-American health sponsors include them in their coverage when the patients meet predetermined criteria.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico hereditario, causada por deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa que afecta la síntesis de glucolípidos celulares. Es una enfermedad huérfana con una frecuencia de 1/100.000 en población general, siendo más frecuente entre judíos de origen Askenazi (1/1.000).¹ Se clasifica en tres tipos: Tipo 1 (no neuropática): el más frecuente con un 90-95% de casos que se diagnostican principalmente en edades pediátricas por las citopenias, organomegalias y compromiso óseo que desencadena; Tipo 2 (neuropática aguda): poco frecuente y de alta mortalidad por el compromiso neurológico severo que produce durante el primer año de vida; y, Tipo 3 (neuropática subaguda): a las manifestaciones clínicas del Tipo 1 se agrega un compromiso neurológico progresivo.²

El tratamiento se orienta a disminuir la sintomatología, prevenir complicaciones y optimizar el crecimiento en el caso de menores de edad. Para ello se dispone de la terapia de sustitución enzimática (TSE) y la terapia de reducción de sustratos (TRS) cuya elección está condicionada al tipo de enfermedad y estado clínico del paciente.³ En aquellos con EG Tipo 1 (EG1) ambas terapias pueden ser administradas y en la Tipo 3 (EG3) existe creciente evidencia a favor del uso de TSE.

Se postula que el uso de la TSE podría ser más efectiva en el tratamiento de la EG1, así como también, en la EG3 que presenta manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

2. TECNOLOGÍA

Dentro de las tecnologías disponibles para TSE se incluyen: imiglucerasa (Cerezyme®), velaglucerasa (Vpriv®), y taliglucerasa (ElELYSO®). La imiglucerasa es una hidrolasa análoga de la enzima B-glucocerebrosidasa producida por ADN recombinante en cultivos celulares de hámster, velaglucerasa se produce por activación genética en una línea celular humana y taliglucerasa se produce por expresión de proteínas vegetales.

Tanto imiglucerasa, velaglucerasa y taliglucerasa han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Medicamentos Estadounidense (FDA, siglas del inglés *Food and Drug Administration*).^{3,4} En Europa y Argentina, solo taliglucerasa no ha recibido autorización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*)³ y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT), respectivamente.

Imiglucerasa se recomienda en EG1 en dosis inicial endovenosa de 2,5 U/kg tres veces a la semana hasta 60 U/kg cada dos semanas y en EG3 de 2,5 U/kg tres veces a la semana hasta

60 U/kg cada dos semanas. En el caso de velaglucerasa la dosis recomendada en EG1 es de 60 U/kg cada dos semanas.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la terapia de sustitución enzimática para la enfermedad de Gaucher Tipo 1 y Tipo 3.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Gaucher Disease[Mesh] OR Gaucher*[tiab] OR Glucocerebros*[tiab] OR Cerebroside Lipid*[tiab] OR Keratin Lip*[tiab]) AND (enzyme replacement therapy[mesh] OR enzyme replace*[tiab] OR glucosylceramidase replacement[tiab] OR imiglucerasa[Supplementary Concept] OR cerezyme[tiab] OR Velaglucerasa alfa, human[Supplementary Concept] OR vpriv[tiab] OR taliglucerasa alfa[Supplementary Concept] OR elelyso[tiab] OR alglucerasa[Supplementary Concept] OR ceredase[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una RS, un estudio observacional, una evaluación económica, una evaluación de tecnologías sanitarias, dos GPC, dos consensos y cinco PC.

Una RS publicada el 2015 por Shemesh y cols. evaluó la evidencia sobre TSE y TRS.⁵ Se identificaron seis estudios sobre TSE (N=234 participantes entre niños y adultos) hasta agosto 2014. Cuatro estudios que evaluaron la concentración de Hb en pacientes nunca tratados encontraron un incremento entre 1,62 a 3,2 g/dL en seis a doce meses de seguimiento, sin diferencias estadísticamente significativas entre imiglucerasa vs alglucerasa (DM: 0,19; IC 95%: -0,76 a 1.14), y velaglucerasa vs imiglucerasa (DM: 0,15; IC 95%: -0,55 a 0,85). El recuento plaquetario a nueve meses de seguimiento no fue estadísticamente significativo entre tratados

con imiglucerasa vs alglucerasa (DM: 5,80; IC 95%: -9,10 a 20,70) y velaglucerasa vs imiglucerasa (DM: -46,37; IC 95%: -104,13 a 11,39), asimismo, no hubo diferencia con distintas dosis de velaglucerasa (45 u/kg vs 60 U/kg cada dos semanas). Tres estudios evaluaron resultados esqueléticos, sin embargo, la gran variedad reportada de resultados y poca disponibilidad de datos limitaron el análisis. No se obtuvieron medidas de eficacia por la dificultad en la agrupación o combinación de los datos. Los autores sugieren que, al menos durante el primer año de tratamiento, los medicamentos usados en TSE parecen ser similares en eficacia y seguridad.

Un estudio de cohorte retrospectivo y prospectivo de registros publicado el 2012 por Wyatt y cols. evaluó la efectividad y costos de TSE y TRS en enfermedades por depósitos lisosomales.⁶ Incluyeron 165 pacientes de todas las edades con EG. Se encontró asociación entre la duración de TSE y mejoría clínicamente significativa de hemoglobina y plaquetas en niños y adultos. Asimismo, una asociación estadísticamente significativa entre duración de TSE y disminución de la probabilidad de desarrollar visceromegalias. Todos estos resultados se muestran en los primeros cinco a diez años de tratamiento seguido de una reducción de los efectos del tratamiento. No se encontró asociación entre duración del tratamiento y calidad de vida tanto en niños y adultos.

Una evaluación económica publicada por van Dussen y cols. evaluó la costo-efectividad de la TSE vs el cuidado médico estándar en pacientes sintomáticos con EG1.⁷ El costo por año libre de daño final de órgano (YFEOD, su sigla del inglés *Year free of end-organ damage*) fueron los resultados primarios del análisis y los costos por años de vida ajustados por calidad (AVAC) los del análisis de costo-utilidad. Los resultados mostraron que el inicio de la TSE en un paciente sintomático incrementa los YFEOD en 12,8 años y el número de QALYs ganados incrementa en 6,27; con un costo adicional de €434,416 por cada YFEOD y de €884,994 por cada QALY.

Una ETS publicada por la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) en 2011 tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de imiglucerasa, velaglucerasa, eliglustat y miglustat en EG.⁸ A partir de un ECA incluido, los autores consideran velaglucerasa es similar a imiglucerasa en el control de las manifestaciones hematológicas y viscerales en la EG1 con un perfil similar de eventos adversos en ambos casos.

En México, la GPC para el Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher Neuronopática 2012 del Instituto Mexicano de Seguridad Social,⁹ recomienda iniciar tratamiento con TSE a una dosis de 120 U/kg cada dos semanas en todo caso confirmado de EG3 que se acompañe de manifestaciones clínicas importantes y alteraciones neurológicas.

El protocolo clínico y directrices terapéuticas de la enfermedad de Gaucher de Brasil publicada en 2014, considera que el inicio del tratamiento con TSE es condicional al cumplimiento de los criterios mayores y por los menos dos criterios menores.¹⁰ Los criterios mayores considerados incluyen: el diagnóstico clínico de EG1 o EG3 y diagnóstico bioquímico o genético. Los criterios menores consideran: anemia, plaquetopenia, sangrado espontáneo, hepatomegalia o esplenomegalia, signos radiológicos de afectación ósea, signos generales incapacitantes, retardo del crecimiento, afectación cardíaca o pulmonar, mieloma múltiple, esplenectomía, o afectación hepática. Se recomienda una TSE en dosis de 15 a 60 U/kg cada 15 días. Finalmente, menciona que cualquier tratamiento de TSE puede ser utilizada en EG3.

En Argentina, la actualización 2013 del Consenso argentino de enfermedad de Gaucher, menciona que la TSE es la primera elección para pacientes pediátricos y adultos con EG, siendo la imiglucerasa el tratamiento disponible con mayor experiencia y mayor número de pacientes.¹¹ Considera que todos los pacientes pediátricos son de alto riesgo y recibirán TSE con una dosis inicial de 60 U/kg cada dos semanas. En adultos de alto riesgo se recomienda una dosis inicial de 60 U/kg cada dos semanas y para los de bajo riesgo 30 U/kg cada dos semanas. Asimismo, se menciona que la dosificación de mantenimiento en adultos no debe ser inferior a 30 U/kg cada dos semanas y en recaídas se debe reajustar a la dosis inicial. Además, considera que la TSE es indicada en EG3 basado en algunos reportes de terapia combinada con imiglucerasa pero sin resultados concluyentes.

Una revisión de recomendaciones publicada el 2013 por expertos de varios países entre los que se incluye un latinoamericano sobre manejo de EG en niños, establece que todo niño o adolescente con EG sintomática será tratado con TSE con dosis ideal de 60 U/kg cada dos semanas.¹² En EG3 se recomienda imiglucerasa a dosis mínima de 60 U/kg cada dos semanas hasta mejorar las manifestaciones viscerales severas.

Tres financiadoras privadas estadounidenses proveen cobertura a la TSE considerándola médicamente necesaria bajo ciertos criterios que serán descritos a continuación.¹³⁻¹⁵

Aetna brinda cobertura de TSE a adultos con EG1 que cumplan dos de los siguientes criterios: a) anemia moderada a severa (Hb \leq 11,5 g/dL mujeres o \leq 12,5 g/dL hombres); b) hepatomegalia significativa (tamaño \geq 1,25 veces lo normal o \geq 1750 cc en adultos) o esplenomegalia (tamaño \geq 5 veces lo normal o \geq 875 cc en adultos); c) osteopenia leve; d) sintomatología como dolor abdominal u óseo, fatiga, limitación a esfuerzos, debilidad o caquexia; e) trombocitopenia (plaquetas \leq 120.000/mm³).¹³ Asimismo, considera a imiglucerasa, velaglucerasa y taliglucerasa médicamente necesario en niños y adultos con EG3 quienes cumplan la condición anterior y tengan hallazgos neurológicos como: encefalopatía, oftalmoplejia, epilepsia mioclónica progresiva, ataxia cerebelosa, espasticidad o demencia.

La financiadora privada HealthPartners brinda la cobertura en EG1 bajo el cumplimiento de uno o más de los criterios: anemia moderada a severa y hepato o esplenomegalia significativa, trombocitopenia, enfermedad ósea, hepatomegalia o esplenomegalia significativa.¹⁴

UnitedHealthcare considera que velaglucerasa es la TSE preferida cuando se cumplen los siguientes dos criterios: enfermedad sintomática y dosis que no exceda de 60 U/kg cada dos semanas. Imiglucerasa es considerada medicamento necesaria en EG3 con el cumplimiento de los siguientes criterios: enfermedad sintomática y dosis que no exceda de 60 U/kg cada dos semanas.¹⁵

La cobertura del Sistema Único de Salud en Brasil para la TSE considera en el caso de adultos a la taliglucerasa como el tratamiento de elección y en el caso de menores sería imiglucerasa o velaglucerasa.¹⁰

En Argentina, el Plan Médico Obligatorio (PMO) considera a la alglucerasa para el tratamiento de la EG.¹⁶ Por su parte, el Sistema Único de Reintegro (SUR) considera a imiglucerasa para el tratamiento de EG1 y EG3, así como también a la velaglucerasa únicamente para EG1.¹⁷

El costo mensual de tratamiento en un paciente de 30 kg es de ARS 263.898 (pesos argentinos, febrero 2016) equivalente a USD 17.710 (dólares estadounidenses) con imiglucerasa y de ARS 271.012 equivalente a USD 18.188 con velaglucerasa.^{18,19}

BIBLIOGRAFÍA

1. Hopkin RJ, Grabowski GA. Lysosomal Storage Diseases. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79754458>. Accessed February 15, 2016.
2. Hughes D. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. In: Hahn S, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate; 2016. www.uptodate.com. Accessed February 10, 2016.
3. Hughes D. Gaucher disease: Treatment. In: Hahn S, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate; 2016. www.uptodate.com. Accessed February 10, 2016.
4. Nagral A. Gaucher disease. *Journal of clinical and experimental hepatology*. Mar 2014; 4(1): 37-50.
5. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 3: Cd010324.
6. Wyatt K, Henley W, Anderson L, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012; 16(39): 1-543.
7. van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014; 9: 51.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Eliglustat Tartrate, Miglustat, Imiglucerase, Velaglucerase or a Combination of These for the Treatment of Gaucher Disease: A Review of Clinical Effectiveness and Safety. <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2011/RC0312-000%20Gaucher%20Disease%20final.pdf>. Accessed February 10, 2016.
9. Secretaría de Salud de México, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Neuronopática. 2012
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/542_GPC_Gaucherneuropatica/GER_GaucherNeuronopatica.pdf. Accessed February 11, 2016.
10. Portaria SAS/MS nº 1.266. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Gaucher. 2014 <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Doen--a-de-Gaucher.pdf>. Accessed February 11, 2016.
11. Drelichman G, Fernández Escobar N, Basack N, et al. Enfermedad de Gaucher en Argentina Un informe del Registro Internacional de Gaucher y del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *Hematología*. 2013; 17(Supl): 4-16.
12. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *European journal of pediatrics*. Apr 2013; 172(4): 447-458.
13. Aetna. Lysosomal Storage Disorders. Number: 0442.
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0442.html. Updated January 27, 2016. Accessed February 11, 2016.
14. Healthpartners. Type I Gaucher disease enzyme replacement therapy: imiglucerase (Cerezyme®), velaglucerase (Vpriv®), telaglucerase (Elelyso®) and eliglustat tartrate (Cerdelga®). Policy number: T005-03. <https://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/type-i-gaucher-disease-enzyme-replacement-therapy/#coverage>. Updated November, 2015. Accessed February 11, 2016.
15. United Healthcare. Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease. <https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Polices%20and%20Protocols/Medical%20Polices/Drug%20Polices/Gaucher.pdf>. Updated October 1, 2015. Accessed February 13, 2016.
16. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Resolución 201/2002. http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201. Accessed February 11, 2016.
17. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 1048/2014. http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed February 11, 2016.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos (VNM).
<http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html>. Accessed February 12, 2016.
19. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. <http://www.bna.com.ar/>. Accessed February 15, 2016.