



**Análisis de impacto presupuestal del tratamiento farmacológico de la enfermedad de
Gaucher en Colombia**

Sergio Hernández Rocha
Iván Camilo de la Pava Cortes

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor
Luis Esteban Orozco Ramírez
Economista MSc. Economía

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

Cita	(Hernández Rocha, S; de la Pava Cortes I. C. & Orozco Ramírez, L. E. , 2022)
Referencia	Hernández Rocha, S; de la Pava Cortes I. C. & Orozco Ramírez, L. E. (2022). <i>Análisis de impacto presupuestal del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Gaucher en Colombia</i> . [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	[Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Sergio Iván Restrepo Ochoa.

Jefe departamento: Wilman Arturo Gómez Muñoz.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Agradecimientos

Agradecemos a las facultades de ciencias económicas y de medicina por generar espacios de aprendizaje y discusión en el área de economía de la salud, también, queremos agradecer a todos los profesores de la Especialización Evaluación Económica de la Salud, por su dedicación y gusto por la enseñanza.

Resumen

Introducción: las personas con Enfermedad de Gaucher (EG) tipo I presentan manifestaciones clínicas patognomónicas como hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia y compromiso óseo. En Colombia hay aproximadamente 185 personas con dicho diagnóstico. *Objetivo:* desarrollar un análisis de impacto presupuestal (AIP) de las terapias de reemplazo enzimático (imiglucerasa, taliglucerasa y velaglucerasa) y de reducción de sustrato (eliglustat) de las personas con EG tipo I desde la perspectiva del SGSSS. *Materiales y métodos:* se calculó la población a partir del conteo de las personas con diagnóstico confirmado y se estimaron los costos por medio la construcción de un caso-tipo y a partir de las bases de datos de medicamentos y procedimientos. El impacto presupuestal se calculó en tres escenarios posibles, un escenario de base donde hay un predominio del tratamiento con imiglucerasa, un segundo escenario donde hay un predominio del tratamiento con eliglustat y un tercer escenario donde se analiza el impacto del peso de la población con EG. *Resultados:* el costo de la imiglucerasa para el primer año es de USD \$ 13.104.610. Al cambiar a un escenario con un mayor predominio del tratamiento con eliglustat los costos totales de los medicamentos disminuyen en un 19,41%. *Conclusión:* la terapia de elección y el porcentaje de uso de estas influye de forma considerable sobre los recursos del sistema. El mayor porcentaje de los costos fue generado por los medicamentos. Finalmente fue evidente la falta de fuentes de información de enfermedades huérfanas que den una mayor certeza sobre la incidencia de esta patología.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, análisis de impacto presupuestal, costo de la enfermedad, costos y análisis de costo.

Abstract

Introduction: People with type I Gaucher Disease (GD) have pathognomonic clinical manifestations such as hepatomegaly, splenomegaly, anemia, thrombocytopenia and bone involvement. In Colombia there are approximately 185 people with this diagnosis. *Objective:* to develop a budget impact analysis (BIA) of enzyme replacement therapies (imiglucerase, taliglucerase and velaglucerase) and substrate reduction therapies (eliglustat) of people with GD type I from the perspective of the SGSSS. *Materials and methods:* the population was calculated from the count of people with a confirmed diagnosis and the costs were estimated through the construction of a type-case and from the databases of medications and procedures. The budget impact was calculated in three possible scenarios, a base scenario where there is a predominance of treatment with imiglucerase, a second scenario where there is a predominance of treatment with eliglustat and a third scenario where the impact of the weight of the population with GD is analyzed. *Results:* the cost of imiglucerase for the first year is USD \$13,104,610. When changing a scenario with a greater prevalence of treatment with eliglustat, the total costs of the drugs decrease by 19.41%. *Conclusion:* the therapy of choice and the percentage of use of these have a considerable influence on the system's resources. The highest percentage of costs was generated by medicines. Finally, the lack of sources of information on orphan diseases that give greater certainty about the incidence of this pathology was evident.

Keywords: Gaucher disease, Budgets, Cost of illness, Costs and Cost Analysis

Introducción

La Enfermedad de Gaucher (EG) es causada por mutaciones en el gen GBA, que conducen a una deficiencia de la enzima lisosomal β – glucosidasa ácida, esto lleva al almacenamiento de glucosilceramida y otros glicolípidos en varios tejidos (Grabowski, 2008). Existen tres subtipos de la EG en función de la presencia o ausencia de afectación neurológica de inicio temprano. Específicamente, la EG no neuropática o tipo I afecta a niños y adultos de cualquier edad con manifestaciones clínicas típicas como hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia y compromiso óseo, este tipo es el más frecuente, representa el 95% de los casos de EG y su incidencia varía de 1: 20.000 a 1: 200.000 en la población general y en los judíos asquenazíes puede ser de 1: 400 a 1: 600 (Altarescu et al., 2000).

La EG pertenece al grupo de enfermedades huérfanas según el listado publicado en la Resolución 5265 de 2018 y, así mismo, la Superintendencia Nacional de Salud (2021) hace énfasis en que las personas que padecen este grupo de patologías requieren una atención especializada y son sujetos de protección constitucional reforzada, junto con una atención en salud prioritaria, sin que sea posible limitar su acceso a los servicios de salud por cuenta de trámites administrativos, cuestiones económicas o falta de profesionales especializados que brinden la atención integral requerida. Esta resolución hace énfasis en garantizar el acceso a todas las tecnologías y servicios de salud de la población con enfermedades huérfanas. La cobertura de estos servicios genera una carga presupuestal sobre el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) con costos significativos para garantizar el acceso desde la fase de diagnóstico hasta las fases de tratamiento y seguimiento (Organización Panamericana de la Salud, 2009).

El tratamiento de la EG tipo I está basado en las terapias de reemplazo enzimático (TRE) y reducción de sustrato (TRS). La TRE revolucionó el tratamiento de la EG suministrando la β -glucosidasa ácida que falta en las células (Stirnemann et al., 2017) y mejorando notablemente el pronóstico de los pacientes. El concepto de tratar la EG con TRE se implementó clínicamente con el alglucerasa en 1991 como una terapia aprobada por la FDA (Gary et al., 2018). Por otro lado, la TRS tiene el objetivo de reducir el exceso de glucosilceramida celular al disminuir su producción (Stirnemann et al., 2017), siendo el miglustat aprobado por la FDA y la EMA en 2002. No obstante,

se reportaron varios eventos adversos y como una nueva alternativa surgió el eliglustat en 2014 (Gary et al., 2018).

En Colombia el SGSSS asume un gasto de 14.600.966 USD en imiglucerasa para el tratamiento de la EG tipo I y III, según lo reporta la iniciativa de decisiones informadas de medicamentos (DIME) (Proyecto DIME, 2019). Los antecedentes de análisis de costos desarrollados por Pinto et al. (Pinto Masís et al., 2008) y el IETS (Moreno et al., 2014) generaron un acercamiento en el área de economía de la salud, sin embargo, en la actualidad se desconoce el impacto en los recursos financieros que se generan por la atención de esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue desarrollar un análisis de impacto presupuestal (AIP) de incluir a la financiación pública con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) los tratamientos farmacológicos de imiglucerasa, taliglucerasa, velaglucerasa y eliglustat para las personas con EG tipo I desde la perspectiva del SGSSS de Colombia con un horizonte temporal de 3 años.

Metodología

Población

La estimación de la población inició con el cálculo y la delimitación de las personas con EG y culminó con un refinamiento de la misma. El cálculo de la población total en cada año se construyó mediante la base de datos única de afiliados (BDUA) de Colombia. De esta última, se tomaron únicamente los afiliados al régimen contributivo o subsidiado con un estado de afiliación activo o activo por emergencia a la fecha de corte de diciembre para los años 2020 y 2021, y a fecha de corte de junio para el 2022 (siendo esta la fecha más reciente disponible al momento de llevar a cabo el estudio). Adicionalmente, se excluyeron afiliados de entidades que se encontraran liquidadas al momento de la consulta en la fuente. La población elegible es limitada a esta última al ser la población susceptible a cambios en las tecnologías cuya financiación pública tiene cargo a la UPC.

Seguidamente, la estimación de la población con la condición de salud se hizo a partir de una revisión de literatura y una búsqueda en una base de datos administrativa. En la revisión de literatura, se buscó en Medline – Pubmed, EMBASE, Biblioteca virtual en salud, Cochrane Library, Epistemonikos y ScienceDirect (anexo 1). Se encontró 1.076 artículos de los cuales se analizaron 10 ensayos clínicos (anexo 2) que cumplieron con criterios de calidad según la herramienta RoB2.

De los resultados de la búsqueda, se encontró que a nivel global según el estudio de Nalysnyk et al. (2017) el país con la incidencia más elevada es Austria y quienes tienen una mayor prevalencia son Estados Unidos e Israel, con un aporte del 41% y 7% de los casos globales respectivamente (Lozano Bernal, 2006).

En el estudio de Lozano (2006) se menciona que Colombia es un país con baja incidencia y prevalencia de personas con EG tipo I y aporta un 2,5% de los casos a nivel mundial. En el 2006, dicho estudio reportó 76 casos de EG. De estos, 29 eran adultos (53%); 50 personas tenían diagnóstico del tipo I; y 26 se reportaron en Bogotá, seguido de Antioquia y Valle del Cauca cada uno con 6 casos. En el 2021 el número de personas con EG son 262, dentro de las cuales 185 tiene EG tipo I. De estas el 56,75% son personas de género femenino y el 83,24% estuvieron en edades de 10 a 59 con una distribución similar por cada grupo etario. Finalmente el 72,21% de los casos

se encontraron en la ciudad de Bogotá y los departamentos del Atlántico, Antioquia y Valle del Cauca (Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia, 2021).

De acuerdo con lo reportado por Puentes-Tellez et al. (2020) y Mateus et al. (2017), se concluyó que no se ha reportado la incidencia de la EG en Colombia. Por tal motivo, se buscó tener un dato cercano a la incidencia de Colombia y se tomaron los valores reportados en el artículo de Nalysnyk et al. (2017) aplicando un ajuste con los datos reportados por Pinto Masís et al. (2008). En cuanto a la prevalencia, no se encontraron datos reportados en la literatura.

Finalmente, el cálculo de la población se ajusta por medio de las tasas de muerte por EG. Para ello, se tomó el supuesto del artículo de Weinreb et al. (2008) donde los valores de la expectativa de vida y mortalidad tienen un comportamiento similar comparado con la población general, por este motivo, se tomó el comportamiento de la población general colombiana. Las probabilidades de morir por sexo y edad de la población general se obtuvieron a partir de una tabla de vida segmentada construida con los datos de fallecidos (a partir de microdatos de estadísticas vitales) y el número de personas en el 2020 (de acuerdo con las proyecciones de población) del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de Colombia. Se aplicó interpolaciones lineales entre los grupos de edad-sexo segmentados para obtener probabilidades para cada edad.

En la búsqueda en la base de datos administrativa, se revisó la base de MiPres del SISPRO (Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia, 2022^a) a partir del campo de enfermedades huérfanas y filtrando los casos de EG tipo I para todas las búsquedas realizadas se aplicó el filtro de estado de registro “Activo” (anexo 3). A partir de estos datos se calculó la prevalencia, discriminada por edad y sexo, para el año 2020 y 2021, reportando 89 y 93 casos, respectivamente. Todos los parámetros del cálculo de la población se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de población de EG tipo I del AIP

Medida	2020	2021	2022
Incidencia	0,3 por 1 millón de habitantes (Nalysnyk et al., 2017) ajustado por (Pinto Masís et al., 2008)		
Prevalencia	1,80 por 1 millón de habitantes	NA	NA
Población BDUA – Cantidad de afiliados vivos	47.169.293	48.478.768	49.164.040

Mortalidad	5,97 por 1.000 habitantes	NA	NA
------------	---------------------------	----	----

Tecnologías

El tratamiento farmacológico en las personas con EG tipo I está dividido en la terapia de reemplazo enzimático (TRE) que incluye la imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa; y la terapia de reducción de sustrato como el eliglustat. Estas terapias tienen como objetivo mantener los niveles adecuados de hemoglobina, plaquetas, volumen hepático y esplénico, junto con la prevención de crisis óseas (Cox et al., 2015)(Charrow et al., 2018), y deben ser administrados durante toda la vida de la persona. Para el momento del análisis, ninguno de estos medicamentos se encontraba financiado con recursos de la UPC. No se tuvo en cuenta el Miglustat dado que hay reportes de eventos adversos (Gary et al., 2018) (Anexo 2).

Modelo

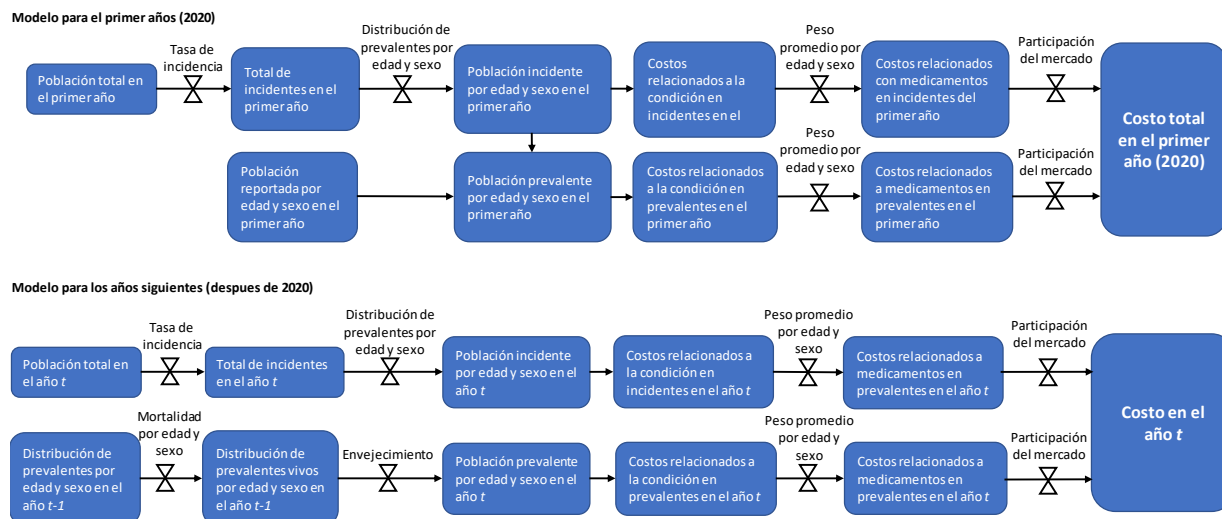
El modelo estima la población por edad y sexo, los costos de las tecnologías de evaluación (ajustados por las dosis de los medicamentos de acuerdo con el peso promedio según la edad) y los costos relacionados. El impacto presupuestal se estimó a través del horizonte temporal de tres años (2020, 2021 y 2022), determinado por recomendación metodológica para un AIP (Mauskopf et al., 2017).

La población incidente se determinó a través de la incidencia (ver apartado de *Población*) en la población total y luego se distribuyó de acuerdo con las mismas proporciones por edad y sexo de la prevalencia, debido a que no se disponía de dicha información desagregada. Los costos para los casos incidentes se calcularon por separado de los prevalentes para incluir sólo una vez los servicios relacionados con el diagnóstico. Posteriormente, los costos obtenidos para los casos incidentes se agregan a los costos de los casos prevalentes obteniendo los costos totales en cada año.

Para el primer año (2020) del AIP, la población incidente se calculó a partir de la población prevalente informada. Dado que las prevalencias informadas contienen incidentes durante el año base de los cálculos (2019), los incidentes estimados por edad y sexo en el primer año (2019) se le restó a la población prevalente en este periodo de tiempo, manteniendo así la consistencia en la

población total informada durante el primer año. En los años posteriores, como población prevalente se tomó a la población que sobrevivió el periodo anterior y se les adicionó un año más de vida, este concepto se denominó envejecimiento en el modelo que se puede observar en la figura 1.

Figura 1. Modelo conceptual del análisis de impacto presupuestal



Costos

El análisis fue realizado desde la perspectiva del SGSSS de Colombia. Se incluyó los costos directos sanitarios de las tecnologías en salud que se identificaron en este proceso y se dividieron en: estancia hospitalaria, consultas médicas, exámenes de laboratorio, procedimientos diagnósticos y medicamentos. En la tabla 2 se presentan los costos de las tecnologías de evaluación.

Tabla 2 Concentración y posología del tratamiento farmacológico

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	Posología		Total presentación	Costos promedio anual
			Dosis	Cantidad anual		
imiglucerasa - CEREZYME®	400 UI en polvo liofilizado	20013754-1	60 UI/Kg/2 semanas	1,560 UI/Kg	400	\$ 13.036.183
taliglucerasa alfa - UPLYSO®	200 UI en polvo liofilizado	20052413-1	60 UI/Kg/2 semanas	1,560 UI/Kg	200	\$ 8.092.643
velaglucerasa alfa - VPRIV®	10 MG en polvo liofilizado	20025866-1	60 UI/Kg/2 semanas	1,560 UI/Kg	10	\$ 12.650.781
eliglustat - CERDELGA®	84 MG Cápsula dura	20092268-1	100 mg/día	36.500 mg	84	\$ 387.117.262

En la tabla 3 se presenta los costos divididos en función de los casos incidentes y prevalentes para cada grupo etario. Esta división ayudó a capturar las diferencias en los costos por los servicios y tecnologías que se demandan en cierto momento del ciclo de la vida del paciente.

Tabla 3. Costos de los casos prevalentes e incidentes por grupo etario

Edad	Incidentes	Prevalentes
Menores de 14	\$ 5.661.945	\$ 5.321.198
14 a 17	\$ 5.674.532	\$ 5.333.785
18 a 49	\$ 5.659.016	\$ 5.346.054
Mayore de 49	\$ 5.646.429	\$ 5.333.467

Para la identificación y medición de los costos, se realizó una técnica de micro costeo utilizando la metodología de caso tipo basado en las guías de práctica clínica (GPC) (México: Instituto Mexicano del Seguro Social., 2013) y en un consenso de dos expertas temáticas en el manejo de la EG tipo I con el uso del método Delphi (Nair et al., 2011).

Acorde con la metodología propuesta por el IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014), para el caso de los medicamentos se tomaron los datos de SISMED (Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia, 2022b) para el año 2020 incluyendo todos los meses de reporte. De este, se dejó la información reportada por laboratorios cuya transacción fuera institucional, de venta y la unidad de facturación correspondiera a la presentación comercial. Se tomó el número de unidades, el valor máximo, mínimo, promedio y total. Estos registros se utilizaron para determinar el precio por unidad mínima de concentración (UMC) para cada medicamento. Así mismo, se revisaron los precios de control de medicamentos en la circular 010 de 2020 (Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia, 2020), encontrando precios regulados para el grupo de TRE. De manera complementaria se realizó la búsqueda en el termómetro de precios (Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia, 2022c) (en el anexo 4 se reportan todos los costos unitarios de los medicamentos).

Por su parte, para los procedimientos se identificó el código CUPS y se buscó el precio de las consultas en la nota técnica del estudio de suficiencia de UPC de 2021 o en la nota técnica de presupuestos máximos (en el anexo 5 se presentan los costos unitarios de los procedimientos).

Para la cuantificación de las dosis, se realizó un cálculo del peso de acuerdo con la edad y el sexo. Los datos para el peso se tomaron de la encuesta de demografía y salud del 2005 para Colombia (Ministerio de Salud de Colombia; Institute for Resource Development/Westinghouse, 2005) donde se obtuvo el peso por edad y sexo para las personas de 0 a 63 años, con los datos resultantes de este insumo se realizó un ajuste de las estimaciones desarrolladas por el Ministerio de Salud y Protección Social del Gobierno de Colombia (2021). Para la población de 63 a 77 años se estimó una tendencia lineal utilizando las últimas 7 edades (57 a 63) en cada sexo.

Finalmente, con el objetivo de poder comparar los datos reportados en este estudio con otras fuentes de literatura, se transformaron los costos de pesos de Colombia a dólares de Estados Unidos usando el promedio anual de la tasa representativa del mercado (TRM) del año analizado. Por ejemplo ,para el 2020 fue de 3693 pesos colombianos, de acuerdo con los datos Banco de la República - Colombia, (2022).

Participación de mercado

Las intervenciones farmacológicas de la población con EG tipo I se buscaron en la base de datos del MiPres de SISPRO (Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia, 2022a). Para el caso de Miglustat no hay prescripciones según la fuente consultada. La participación del mercado para el periodo 2020 y 2021 se tomó de dicha fuente y el año 2022 se calculó por medio de una proyección con las tendencias desde 2017 hasta el 2021. Las distribuciones encontradas se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Número de prescripciones por medicamento para el tratamiento de personas con EG tipo I

Medicamento	2020		2021		2022	
	n	%	n	%	n	%
imiglucerasa	134	64,73	152	66,96	172	65,90
velaglucerasa alfa	43	20,77	37	16,30	41	15,71
taliglucerasa alfa	20	9,66	23	10,13	31	11,88
eliglustat	10	4,83	15	6,61	17	6,51
Total	207	100	227	100	261	100

Resultados

Se plantearon tres escenarios, el primero de estos es el escenario de base donde se tomó la incidencia de Nalysnyk et al. (2017) y se ajustó por Pinto Masís et al. (2008) y el predominio del mercado se basó en los datos obtenidos de MiPres del SISPRO (Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia, 2022^a) en este escenario la terapia que más se formuló fue la imiglucerasa. El segundo escenario se planteó de acuerdo a lo propuesto por el AIP desarrollado por Nalysnyk et al. (2018) donde hay un cambio en el predominio de mercado aumentando la participación del eliglustat. El tercer y último escenario es donde se analizó el impacto del peso de las personas con EG tipo I en los resultados del AIP.

Escenario de base

En este escenario se evidencio que el 99,31% de los costos de las personas con EG tipo I corresponden a costos relacionados con el medicamento y este porcentaje se mantuvo constante en los tres años analizados. La participación en el mercado muestra una clara preferencia por la imiglucerasa, el valor de esta terapia fue de USD 13.104.610. Otro hallazgo relevante, es el eliglustat, si bien este tiene un bajo porcentaje de participación en el mercado sus costos son inferiores a los de la taliglucerasa alfa (tabla 5).

Tabla 5. Escenario de base tomando la incidencia reportada por Nalysnyk et al. (2017) y ajustado por Pinto Masís et al. (2008)

	2020	2021	2022
Participación del mercado			
imiglucerasa	64,73%	66,96%	65,90%
velaglucerasa alfa	20,77%	16,30%	15,91%
taliglucerasa alfa	9,66%	10,13%	11,78%
eliglustat	4,83%	6,61%	6,40%
Costos relacionados a medicamentos			
imiglucerasa	\$48.400.056.591	\$58.056.183.799	\$65.022.991.480
velaglucerasa alfa	\$15.072.191.508	\$13.714.295.349	\$15.232.459.767
taliglucerasa alfa	\$4.484.468.552	\$5.453.466.493	\$7.217.874.230
eliglustat	\$1.664.417.213	\$2.604.442.863	\$2.838.669.030

Total	\$69.621.133.863	\$79.828.388.504	\$90.311.994.507
Costos relacionados a la condición			
imiglucerasa	\$310.439.236	\$367.039.056	\$405.917.170
velaglucerasa alfa	\$99.618.561	\$113.865.631	\$97.988.168
taliglucerasa alfa	\$46.334.214	\$55.538.804	\$72.583.828
eliglustat	\$23.167.107	\$36.220.959	\$39.447.733
Total	\$479.559.119	\$572.664.451	\$615.936.899
Impacto presupuestal	\$70.100.692.982	\$80.401.052.955	\$90.927.931.407

Escenario de cambio en el dominio del mercado

Este escenario es planteado por el artículo de Nalysnyk et al. (2018), donde el porcentaje de uso del eliglustat es mayor que el de la imiglucerasa. En este análisis se compara este cambio en el porcentaje de uso de la terapia con el escenario de base, mediante el cálculo de las diferencias absolutas y relativas, para cada uno de los años y una diferencia total por escenario, y según este se evidenció una disminución de 14,80% de los costos con una diferencia de 35.736.154.993 pesos.

Tabla 6. Escenario con cambio en el dominio de mercado propuesto por Nalysnyk et al. (2018)

	2020	2021	2022
Participación del mercado			
imiglucerasa	38,84%	40,18%	39,54%
velaglucerasa alfa	12,46%	9,78%	9,55%
taliglucerasa alfa	9,66%	10,13%	11,78%
eliglustat	39,03%	53,39%	51,75%
Costos relacionados a medicamentos			
imiglucerasa	\$29.040.033.954	\$34.833.710.280	\$39.013.794.888
velaglucerasa alfa	\$9.043.314.905	\$8.228.577.209	\$9.139.475.860
taliglucerasa alfa	\$4.484.468.552	\$5.453.466.493	\$7.217.874.230
eliglustat	\$13.448.491.081	\$21.043.898.334	\$22.936.445.765
Total	\$56.016.308.492	\$69.559.652.316	\$78.307.590.743
Costos relacionados a la condición			
imiglucerasa	\$186.263.542	\$220.223.433	\$243.550.302
velaglucerasa alfa	\$59.771.137	\$68.319.379	\$58.792.901
taliglucerasa alfa	\$46.334.214	\$55.538.804	\$72.583.828
eliglustat	\$187.190.226	\$292.665.352	\$318.737.681

Total	\$479.559.119	\$636.746.969	\$693.664.712
Impacto presupuestal	\$56.495.867.611	\$70.196.399.285	\$79.001.255.455
Diferencia absoluta	\$(13.604.825.371)	\$(10.204.653.670)	\$(11.926.675.952)
Diferencia relativa	-19,41%	-12,69%	-13,12%
Diferencia absoluta total			\$(35.736.154.993)
Diferencia relativa total			-14,80%

Escenario de cambio de peso

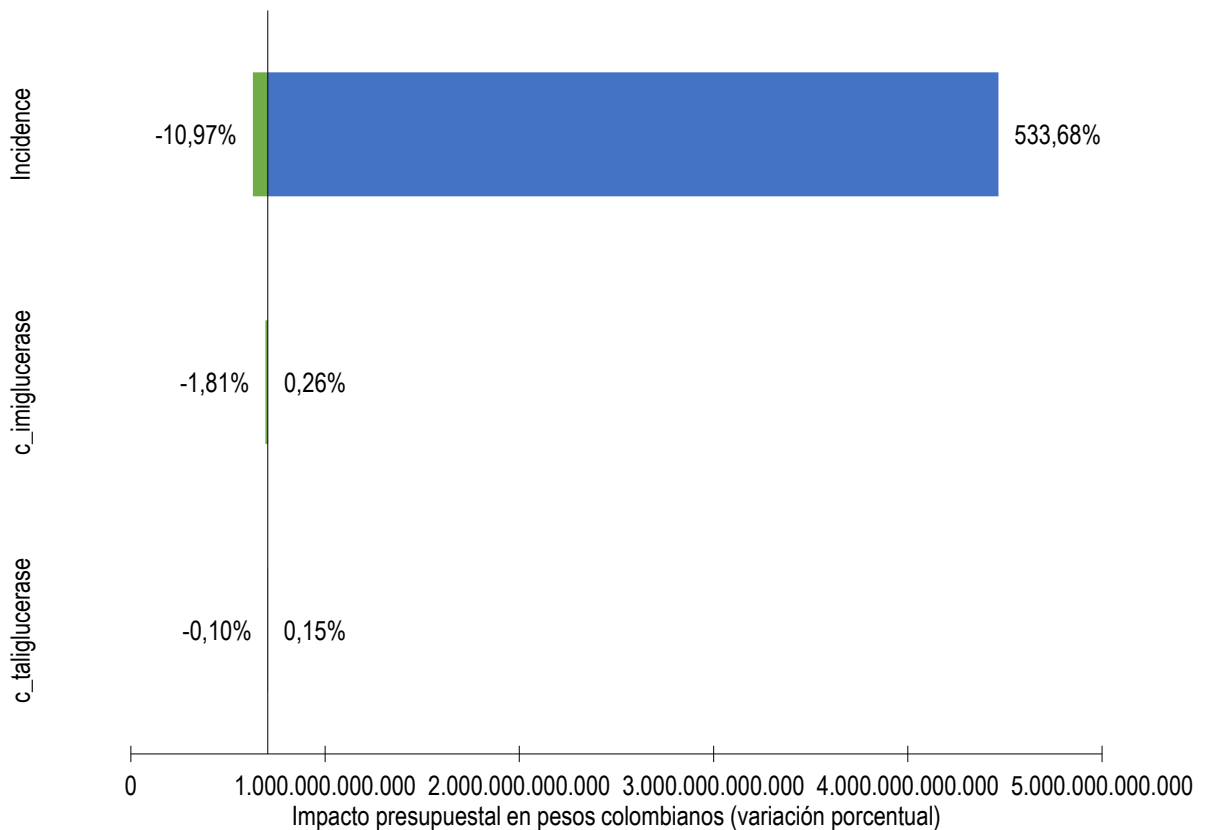
En este escenario se analizó cómo el peso es una variable que tiene un impacto leve en el AIP. Al comparar con el escenario de base y hallar las diferencias en los valores obtenidos el resultado va desde -2,39% para peso mínimo y hasta 3,68% para peso máximo. No obstante, en términos absolutos esto llega a representar -5.770.804.419 y 8.882.040.004 pesos, respectivamente.

Tabla 7. Escenarios con variaciones del peso

	Peso mínimo			Peso máximo		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Participación del mercado						
imiglucerasa	64,73%	66,96%	65,90%	64,73%	66,96%	65,90%
velaglucerasa alfa	20,77%	16,30%	15,91%	20,77%	16,30%	15,91%
taliglucerasa alfa	9,66%	10,13%	11,78%	9,66%	10,13%	11,78%
eliglustat	4,83%	6,61%	6,40%	4,83%	6,61%	6,40%
Costos relacionados a medicamentos						
imiglucerasa	\$47.185.406.943	\$56.688.846.663	\$63.353.000.709	\$50.533.217.093	\$60.191.088.950	\$67.288.106.461
velaglucerasa alfa	\$14.693.939.220	\$13.391.296.762	\$14.841.243.266	\$15.736.475.929	\$14.218.612.337	\$15.763.091.657
taliglucerasa alfa	\$4.371.926.160	\$5.325.026.648	\$7.032.496.980	\$4.682.114.833	\$5.654.007.296	\$7.469.313.216
eliglustat	\$1.664.417.213	\$2.604.442.863	\$2.838.669.030	\$1.664.417.213	\$2.604.442.863	\$2.838.669.030
Total	\$67.915.689.536	\$78.009.612.935	\$88.065.409.984	\$72.616.225.068	\$82.668.151.446	\$93.359.180.364
Costos relacionados a la condición						
imiglucerasa	\$310.439.236	\$367.039.056	\$405.917.170	\$310.439.236	\$367.039.056	\$405.917.170
velaglucerasa alfa	\$99.618.561	\$113.865.631	\$97.988.168	\$99.618.561	\$113.865.631	\$97.988.168
taliglucerasa alfa	\$46.334.214	\$55.538.804	\$72.583.828	\$46.334.214	\$55.538.804	\$72.583.828
eliglustat	\$23.167.107	\$36.220.959	\$39.447.733	\$23.167.107	\$36.220.959	\$39.447.733
Total	\$479.559.119	\$572.664.451	\$615.936.899	\$479.559.119	\$572.664.451	\$615.936.899
Impacto presupuestal	\$68.395.248.655	\$78.582.277.386	\$88.681.346.884	\$73.095.784.187	\$83.240.815.897	\$93.975.117.264
Diferencia absoluta	\$(1.705.444.327)	\$(1.818.775.569)	\$(2.246.584.523)	\$2.995.091.205	\$2.839.762.942	\$3.047.185.857
Diferencia relativa	-2,43%	-2,26%	-2,47%	4,27%	3,53%	3,35%
Diferencia absoluta total			\$(5.770.804.419)			\$8.882.040.004
Diferencia relativa total			-2,39%			3,68%

En la figura 2 se presenta el diagrama de tornado. Allí se permite identificar una alta sensibilidad respecto a la incidencia. Se utilizó el dato de incidencia con valor más bajo encontrado en la literatura científica para Colombia de Pinto Masís et al. (2008) con un valor 0,093 por 1.000.000 habitantes y el dato más alto se obtuvo de Nalysnyk et al. (2017) tomando el valor de incidencia de 5,8 por 100.000 habitantes para Austria en 2012. Las variables de costos de imiglucerasa y taliglucerasa no tienen un impacto significativo en el modelo. Como punto de comparación (línea vertical negra) se tomó el impacto presupuestal obtenido en el escenario base.

Figura 2. Diagrama de tornado



Discusión

En el contexto colombiano se han realizado estudios relacionados con la EG, como el estudio realizado por Pinto Masís et al. (2008) donde analizó la carga económica de la enfermedad junto con las implicaciones en el SGSSS. Uno de los resultados presentados en el estudio, es el costo total de toda la cohorte de EG en pesos colombianos durante el 2008 para 8 posibles escenarios, donde el escenario ideal en términos de costos corresponde a la de dosis reducida de TRE e incidencia “baja” de la EG, lo cual da un costo total anual a valor de 2020 para toda la cohorte de \$ 34.627.735.411, y en el peor escenario, donde la dosis es reducida y la incidencia es alta, da un valor de \$ 45.859.754.648. En nuestro estudio el escenario de base da un valor de \$ 175.695.435.866 para el año 2020. Si bien la comparación se realiza con valores de 2008 y ajustados por IPC a 2022 la diferencia en los valores es substancial.

Uno de los hallazgos del estudio de Pinto Masís et al. (2008) fue la contribución porcentual al costo total durante el período 2008 – 2022 de los diferentes componentes de costo de la EG, donde en todos los escenarios los costos de la TRE representan más del 99% del costo total, lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio donde en el escenario de base es del 99,31%.

El proyecto DIME (2019) reportó que el gasto en salud estimado para Colombia es de USD 14.600.966 y en nuestros hallazgos el valor para el año 2020 en nuestro escenario de base fue de USD 13.104.610. La similitud entre estos dos valores es un resultado que confirma los costos de la imiglucerasa para el tratamiento de las personas con EG.

Finalmente, el estudio de Nalysnyk et al. (2018) evaluó el impacto presupuestal asociado con la transición de pacientes que reciben TRE al eliglustat y obtuvieron un ahorro anual de USD 1.526.710. En nuestros hallazgos el aumento de la participación en el mercado del eliglustat generó una disminución de 14,80% de los costos con un ahorro de USD 9.675.782. No obstante, los costos del tratamiento farmacológico calculados en este estudio 69.621.133.862 pesos son superiores al umbral para Colombia calculado por Pichon-Riviere et al., (2021) de 9.058.826.881 (4.529.413.441 – 13.588.240.322) pesos.

Este estudio tiene algunas limitaciones como la falta de datos que ayuden a calcular la incidencia de personas con EG tipo I en Colombia. Así mismo, se reconoce que las divergencias en las fuentes

de los valores del peso de los pacientes y el cambio de estos valores puede influir en el desenlace del AIP. La ausencia del valor de incidencia de las personas con EG tipo I es una restricción de las fuentes de información consultadas, esto dilucida la importancia de los registros desde el SIVIGILA y el SISPRO para las enfermedades huérfanas.

La estimación de los costos del tratamiento de las personas con EG tipo I provee información de la carga presupuestal que genera el tratamiento farmacológico y la elección de los esquemas existentes en el mercado colombiano, este puede ser un insumo para los tomadores de decisiones en este área, así mismo. Este estudio puede servir como punto de partida para realizar investigaciones en economía de la salud que ayuden a determinar la costo – efectividad del eliglstat en comparación con la imiglucerasa.

Conclusión

El mayor porcentaje de los costos directos de la atención médica de las personas con EG tipo I pertenecen a los medicamentos, estos valores elevados toman aún más relevancia cuando se analiza el bajo número de casos prevalentes de la enfermedad en Colombia. Dado el costo de las tecnologías y el umbral planteado por Pichon-Riviere se sugiere que no sean financiadas con recursos de la UPC o sean sometidas a un proceso de regulación de precios. Este estudio puede servir como insumo para los tomadores de decisiones sobre la inclusión de estos fármacos a la financiación con recursos de la UPC. Finalmente, se resalta el requerimiento de fuentes de información en enfermedades huérfanas que den una mayor certeza sobre la incidencia de esta patología, debido a que fue la variable que mayor impacto tiene sobre los resultados del AIP.

Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia. Los autores Sergio Hernández Rocha e Iván Camilo de la Pava Cortes son colaboradores de la Cuenta de Alto Costo y el asesor Luis Esteban Orozco Ramírez es colaborador del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Los autores de este proyecto declaran no tener conflictos de interés, así mismo, este proyecto no tuvo financiación por parte de alguna institución.

Referencias

- Altarescu, G., Schiffmann, R., Parker, C. C., Moore, D. F., Kreps, C., Brady, R. O., & Barton, N. W. (2000). Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 26(4), 285–290. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2000.0310>
- Banco de la República - Colombia. (2022). *Tasa Representativa del Mercado (TRM - Peso por dólar)*. <https://www.banrep.gov.co/es/estadisticas/trm>
- Ben Turkia, H., Gonzalez, D. E., Barton, N. W., Zimran, A., Kabra, M., Lukina, E. A., Giraldo, P., Kisinovsky, I., Bavdekar, A., Ben Dridi, M.-F., Gupta, N., Kishnani, P. S., Sureshkumar, E. K., Wang, N., Crombez, E., Bhirangi, K., & Mehta, A. (2013). Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *American Journal of Hematology*, 88(3), 179–184. <https://doi.org/10.1002/ajh.23382>
- Charrow, J., Fraga, C., Gu, X., Ida, H., Longo, N., Lukina, E., Nonino, A., Gaemers, S. J. M., Jouvin, M.-H., Li, J., Wu, Y., Xue, Y., & Peterschmitt, M. J. (2018). Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123(3), 347–356. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.001>
- Cox, T. M., Drelichman, G., Cravo, R., Balwani, M., Burrow, T. A., Martins, A. M., Lukina, E., Rosenbloom, B., Ross, L., Angell, J., & Puga, A. C. (2015). Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 385(9985), 2355–2362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61841-9)
- Elstein, D., Dweck, A., Attias, D., Hadas-Halpern, I., Zevin, S., Altarescu, G., Aerts, J. F. M. G., van Weely, S., & Zimran, A. (2007). Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood*, 110(7), 2296–2301. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-075960>
- Gary, S. E., Ryan, E., Steward, A. M., & Sidransky, E. (2018). Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 13(2), 107–118. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1445524>
- Gonzalez, D. E., Turkia, H. Ben, Lukina, E. A., Kisinovsky, I., Dridi, M.-F. Ben, Elstein, D.,

- Zahrieh, D., Crombez, E., Bhirangi, K., Barton, N. W., & Zimran, A. (2013). Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *American Journal of Hematology*, 88(3), 166–171. <https://doi.org/10.1002/ajh.23381>
- Grabowski, G. A. (2008). Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet (London, England)*, 372(9645), 1263–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61522-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61522-6)
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. (2014). *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud*. 36. https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf
- Kishnani, P. S., DiRocco, M., Kaplan, P., Mehta, A., Pastores, G. M., Smith, S. E., Puga, A. C., Lemay, R. M., & Weinreb, N. J. (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(4), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.12.015>
- Lozano Bernal, J. E. (2006). Enfermedad de Gaucher: Casuística del Tolima . In *Acta Medica Colombiana* (Vol. 31, pp. 416–421). scieloco .
- Martínez, J., Cortés-Muñoz, A., Linares, A., Solano, M., Botero-Osorio, V., Patiño-Lugo, D., & Flórez, I. (2022). *Lineamiento de orientación clínica para la sospecha, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Gaucher*.
- Mateus, H. E., Pérez, A. M., Mesa, M. L., Escobar, G., Gálvez, J. M., Montaña, J. I., Ospina, M. L., & Laissue, P. (2017). A first description of the Colombian national registry for rare diseases. *BMC Research Notes*, 10(1), 514. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2840-1>
- Mauskopf, J., Earnshaw, S. R., Brogan, A., Wolowacz, S., & Brodtkorb, T.-H. (2017). *Budget-impact analysis of health care interventions*. Springer.
- México: Instituto Mexicano del Seguro Social. (2013). *Guía de Práctica Clínica GPC - Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher Tipo I*. 1–14.
- Ministerio de Salud de Colombia; Institute for Resource Development/Westinghouse. (2005). *Colombia: Standard DHS, Encuesta de Prevalencia Demografía y Salud 2005*. Corporación Centro Regional de Población/Colombia.
- Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia. (2020). *Comisión nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos - Circular número 10 de 2020*.

- <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/circular-10-de-2020.pdf>
- Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia. (2021). *SISPRO*. <https://web.sispro.gov.co/>
- Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia. (2022a). *MiPres - SISPRO*. <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/MIPRES.aspx>
- Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia. (2022b). *SISMED*. <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>
- Ministerio de Salud y de la Protección Social - Gobierno de Colombia. (2022c). *Termómetro de precios de medicamentos*. <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>
- Ministerio de Salud y Protección Social - Gobierno de Colombia. (2015). *Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad*. 18.
- Mistry, P. K., Lukina, E., Ben Turkia, H., Amato, D., Baris, H., Dasouki, M., Ghosn, M., Mehta, A., Packman, S., Pastores, G., Petakov, M., Assouline, S., Balwani, M., Danda, S., Hadjiev, E., Ortega, A., Shankar, S., Solano, M. H., Ross, L., ... Peterschmitt, M. J. (2015). Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*, *313*(7), 695–706. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.459>
- Moreno, O., Ávila, A., & Díaz, M. (2014). *Análisis de impacto presupuestal de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos para el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher*.
- Nair, R., Aggarwal, R., & Khanna, D. (2011). Methods of Formal Consensus in Classification/Diagnostic Criteria and Guideline Development. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *41*(2), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.12.001>
- Nalysnyk, L., Rotella, P., Simeone, J. C., Hamed, A., Weinreb, N., L, N., P, R., JC, S., A, H., & N, W. (2017). Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, *22*(2), 1–9. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
- Nalysnyk, L., Sugarman, R., Cele, C., Uyei, J., & Ward, A. (2018). Budget Impact Analysis of

- Eliglustat for the Treatment of Gaucher Disease Type 1 in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 24(10), 1002–1008.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.10.1002>
- Organización Panamericana de la Salud. (2009). *El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas - Contexto, Desafío y Perspectivas*. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Alto-Costo-Americas-2009.pdf>
- Pichon-Riviere, A., Drummond, M., García Martí, S., & Augustovski, F. (2021). *Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: siete temas clave y una propuesta preliminar de implementación*.
- Pinto Masís, D., Parra Ortega, O., & Dennis, R. J. (2008). La carga económica de la enfermedad de Gaucher y Fabry en Colombia. *Fedesarrollo - Reportes de Investigación; (2008)*.
<https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/48380#.YRPXfgRa04U.mendeley>
- Proyecto DIME. (2019). *Decisiones informadas de medicamentos*. Perú - Ecuador - Chile - República Dominicana -Costa Rica - El Salvador - México - Colombia - Brasil - Argentina.
[http://www.proyectodime.info/apex/f?p=355:18:12244446170502:::~](http://www.proyectodime.info/apex/f?p=355:18:12244446170502:::)
- Puentes-Tellez, M. A., Lerma-Barbosa, P. A., Garzón-Jaramillo, R. G., Suarez, D. A., Espejo-Mojica, A. J., Guevara, J. M., Echeverri, O. Y., Solano-Galarza, D., Uribe-Ardila, A., & Alméjiga-Díaz, C. J. (2020). A perspective on research, diagnosis, and management of lysosomal storage disorders in Colombia. *Heliyon*, 6(3), e03635.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03635>
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Camou, F., Serratrice, C., Froissart, R., Caillaud, C., Levade, T., Astudillo, L., Serratrice, J., Brassier, A., Rose, C., Billette de Villemeur, T., & Berger, M. G. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2).
<https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
- Superintendencia Nacional de Salud - Gobierno de Colombia. (2021). *Atención para pacientes con Enfermedades Huérfanas*.
- Weinreb, N. J., Deegan, P., Kacena, K. A., Mistry, P., Pastores, G. M., Velentgas, P., & vom Dahl, S. (2008). Life expectancy in Gaucher disease type 1. *American Journal of Hematology*,

83(12), 896–900. <https://doi.org/10.1002/ajh.21305>

Zimran, A., Brill-Almon, E., Chertkoff, R., Petakov, M., Blanco-Favela, F., Muñoz, E. T., Solorio-Meza, S. E., Amato, D., Duran, G., Giona, F., Heitner, R., Rosenbaum, H., Giraldo, P., Mehta, A., Park, G., Phillips, M., Elstein, D., Altarescu, G., Szleifer, M., ... Aviezer, D. (2011). Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*, *118*(22), 5767–5773. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-366955>

Zimran, A., Pastores, G. M., Tylki-Szymanska, A., Hughes, D. A., Elstein, D., Mardach, R., Eng, C., Smith, L., Heisel-Kurth, M., Charrow, J., Harmatz, P., Fernhoff, P., Rhead, W., Longo, N., Giraldo, P., Ruiz, J. A., Zahrieh, D., Crombez, E., & Grabowski, G. A. (2013). Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *American Journal of Hematology*, *88*(3), 172–178. <https://doi.org/10.1002/ajh.23383>

Anexos

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda

Reporte de búsqueda No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	25/10/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones, GPCs y consensos de expertos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	("Gaucher Disease"[MeSH Terms] OR "gaucher*" [Title/Abstract] OR "GBA Deficiency"[Title/Abstract] OR "Kerasin thesaurismosis"[Title/Abstract] OR "Glucosylceramidase"[MeSH Terms] OR "Glucosylceramidase Deficiency"[Title/Abstract] OR "glucocerebrosidase"[Title/Abstract] OR "cerebrosidase lipidosi"[Title/Abstract] OR "Glucosylceramidase Deficiency"[Title/Abstract] OR "beta-glucosidase deficiency"[Title/Abstract] OR "glucosylceramide lipidosi"[Title/Abstract] OR "lipoid histiocytosis"[Title/Abstract]) AND ("practice guideline"[Publication Type] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "guide*" [Title/Abstract] OR "Practice Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MeSH Terms] OR "recommend*" [Title] OR "consensus"[Title] OR ("Review"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type] OR "Review"[Title/Abstract] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[Filter] OR "guidance"[Title/Abstract] OR "Protocol*" [Title/Abstract]))
Referencias identificadas	308

Nota: las búsquedas se tomaron de Martínez et al., (2022)

Reporte de búsqueda No.2	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	25/10/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones, GPCs y consensos de expertos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Gaucher Disease/ or gaucher\$ disease.tw. 2. Glucosylceramidase/ or Glucosylceramid\$.tw.

	<p>3. (GBA Deficiency or Kerasin thesaurismosis or cerebroside lipidosis or beta-glucosidase or lipoid histiocytosis).tw.</p> <p>4. or/1-3</p> <p>5. (exp practice guideline/ or guidelines/ or practice guidelines/ or practice guideline.pt. or guideline.pt. or consensus development conference.pt. or practice guideline\$.tw. or practice parameter\$.tw. or recommendation\$.tw. or recommendation\$.tw. or guideline\$.ti. or consensus.ti.) not (comment or letter or editorial or note or erratum or short survey or news or newspaper article or patient education handout or case report or historical article).pt. not animal/</p> <p>6. meta-analys:.mp. or search:.tw. or review.pt.</p> <p>7. or/5-6</p> <p>8. 4 and 7</p> <p>9. limit 8 to human</p>
Referencias identificadas	689

Nota: las búsquedas se tomaron de Martínez et al., (2022)

Reporte de búsqueda No.3	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Biblioteca Virtual en Salud
Plataforma	Propia de la base de datos
Fecha de búsqueda	25/10/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: ("evaluation_studies" OR "health_technology_assessment" OR "clinical_trials" OR "guideline" OR "risk_factors_studies" OR "policy_brief" OR "prevalence_studies" OR "prognostic_studies" OR "etiology_studies" OR "systematic_reviews" OR "health_economic_evaluation"))
Estrategia de búsqueda (resultados)	(gaucher) OR (glucosylceramidase) OR (glucocerebrosidase) OR ("GBA Deficiency") AND (db:("LILACS" OR "IBECs" OR "BRISA" OR "BDENF" OR "BINACIS" OR "CUMED" OR "SES-SP" OR "BBO" OR "coleccionaSUS" OR "LIPECS") AND type_of_study:(("evaluation_studies" OR "health_technology_assessment" OR "clinical_trials" OR "guideline" OR "risk_factors_studies" OR "policy_brief" OR "prevalence_studies" OR "prognostic_studies" OR "etiology_studies" OR "systematic_reviews" OR "health_economic_evaluation"))
Referencias identificadas	35

Nota: las búsquedas se tomaron de Martínez et al., (2022)

Reporte de búsqueda No.4	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Cochrane library (CDRS)

Plataforma	Propia de la base de datos
Fecha de búsqueda	25/10/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones Cochrane
Estrategia de búsqueda (resultados)	"Gaucher diseases" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Referencias identificadas	2 revisiones

Nota: las búsquedas se tomaron de Martínez et al., (2022)

Reporte de búsqueda No.5	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Propia de la base de datos
Fecha de búsqueda	25/10/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones sistemáticas, y Sumarios de RS
Estrategia de búsqueda (resultados)	(title:(title:"Gaucher Disease") OR abstract:"Gaucher Disease")) OR abstract:(title:"Gaucher Disease") OR abstract:"Gaucher Disease")) OR (title:"Glucosylceramidase Deficiency") OR abstract:"Glucosylceramidase Deficiency"))
Referencias identificadas	23 RS y 11 Sumarios

Nota: las búsquedas se tomaron de Martínez et al., (2022)

Reporte de búsqueda No.6	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	ScienceDirect
Plataforma	ScienceDirect
Fecha de búsqueda	25/10/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones, GPCs y consensos de expertos.

Estrategia de búsqueda (resultados)	"gaucher disease" AND "practice guidelines"
Referencias identificadas	8 guías

Nota: las búsquedas se tomaron de Martínez et al., (2022)

Anexo 2. Síntesis de artículos

Autor (año)	Título	Revista	Población	Intervencion	Comparador	Desenlaces
Ben Turkia et al., (2013)	Velaglucerasa alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerasa in patients with Gaucher disease.	American Journal of hematology	Pacientes con diagnóstico clínico de EG tipo 1	velaglucerasa alfa 60 U/Kg cada 2 semanas	imiglucerasa 60 U/Kg cada 2 semanas	Primario: Cambio en la concentración de hemoglobina basal entre los grupos de estudio. Cambios respecto al estado de base en ambos grupos en plaquetas, volumen esplénico, volumen hepático, quitotriosidasa plasmática y CCL-18
Charrow et al., (2018)	Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial.	Molecular Genetics and Metabolism	Pacientes con EG tipo 1	eliglustat tartrato una vez al día (100 o 200 mg)	eliglustat tartrato dos veces al día (100 mg o 200 mg)	<p>Primario: Proporción de pacientes que se mantuvieron estables después de 1 año con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No disminución de Hb >1,5 g/dL - No disminución de plaquetas >25% - No aumento en el volumen esplénico >25% - No aumento en el volumen hepático >25% - No más de dos crisis óseas - No enfermedad ósea sintomática (como dolor óseo atribuible a osteonecrosis o fracturas patológicas) <p>Secundarios: cambios respecto al basal en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles de Hb - Conteo plaquetario - Volumen hepático - Volumen esplénico - Movilidad, crisis y dolor óseo - Patología ósea (densidad mineral ósea de columna y fémur, puntuación de la carga de la médula ósea por Resonancia) - Quitotriosidasa - Glucosilceramida - MIP1-b

Autor (año)	Titulo	Revista	Población	Intervencion	Comparador	Desenlaces
Cox et al., (2015)	eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial.	Lancet	Pacientes con EG tipo 1	eliglustat a dosis según parámetros farmacocinéticos (inicialmente a 50 mg cada 12 h por 4 semanas)	imiglucerasa a dosis previas (30-130 U/Kg)	<p>Primario: proporción de pacientes estables a 12 meses según los siguientes criterios (Kishnani PS et al. , 2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> - No disminución de Hb en más de 1,5 g/dL - No disminución de plaquetas >25% - No aumento de tamaño esplénico en >25% - No aumento de tamaño hepático en >20% <p>Secundarios, cambios en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina - Plaquetas - Volumen hepático y esplénico - Densidad mineral ósea
Elstein et al., (2007)	Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement.	Blood	Pacientes con EG tipo 1	Miglustat solo, miglustat + imiglucerasa vs. imiglucerasa (30 U/Kg/mes en 33 pacientes y 60 U/Kg/mes en 3 pacientes)		<ul style="list-style-type: none"> - Volumen hepático y esplénico por tomografía no contrastada - Seguridad - Calidad de vida - Ensayos de Quitotriosidasa
Gonzalez et al., (2013)	Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study.	American Journal of hematology	Pacientes con EG tipo1.	Velagluerasa alfa 60 U/Kg cada dos semanas	velaglucerasa alfa 45 U/Kg cada dos semanas	<p>Primario: cambio en la Hb respecto a la basal a los 12 meses en el grupo de 60 U/Kg</p> <p>Secundarios: Hb en el grupo de 45. Cambios en los recuentos planetarios a los 12 meses, cambios en niveles hepáticos y esplénicos, niveles de Quitotriosidasa y CCL18</p>

Autor (año)	Titulo	Revista	Población	Intervencion	Comparador	Desenlaces
Kishnani et al., (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	Pacientes con EG tipo 1	imiglucerasa en dosis basales cada 4 semanas (media de 69,7 U/Kg/mes)	imiglucerasa en dosis basales cada 2 semanas (media de 70,4 U/Kg/mes)	<p>Primario: Proporción de pacientes que mantuvieron su respuesta clínica basal al mes 24 usando los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No descenso de hemoglobina en más de 1,25 g/dL para las mujeres o 1,5 g/dL para los hombres por debajo del valor inicial del paciente. - No descenso recuento de plaquetas no descendió más del 25% por debajo del valor inicial del paciente y no por debajo de 80.000 mm³. - No aumento de los volúmenes de hígado y bazo en un 20% respecto al valor inicial del paciente. - Ausencia de nuevos hallazgos o progresión de la enfermedad ósea, incluidas nuevas fracturas patológicas, infarto medular, lesiones líticas o necrosis avascular. - Sin crisis óseas durante el estudio <p>Desenlace basado en metas terapéuticas: Basado en un consenso de 2004 (Pastores et al. , 2004)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina:> 11 g / dL (mujeres); > 12 g / dL (hombres) - Plaquetas:> 100.000 mm³ - Volumen del hígado: <1,25 MN - Volumen del bazo: <8 MN - Evaluaciones esqueléticas como se describe para el criterio de valoración principal compuesto.
Mistry et al., (2015)	Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial.	JAMA	Pacientes con EG tipo 1	eliglustat 50 o 100 mg dos veces al día	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Primario: Cambio porcentual en el volumen hepático en múltiplos de lo normal comparado con placebo a los 9 meses comparado con placebo. - Secundarios: Cambios absolutos desde el valor inicial en el nivel de hemoglobina (en g / dL), cambios porcentuales desde el valor inicial en el volumen hepático (en MN) y cambios porcentuales desde el valor inicial en el recuento de plaquetas.
Zimran et al., (2011)	Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerasa alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease.	Blood	Pacientes con EG (no restricción por tipo)	taliglucerasa 60 U/Kg en infusión cada dos semanas por 9 meses	taliglucerasa 30 U/Kg en infusión cada dos semanas por 9 meses	<p>Primario: Cambio en el tamaño del bazo medido por resonancia (cambio porcentual en el volumen esplénico a los 9 meses comparado con el basal).</p> <p>Secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en el tamaño del hígado (cambio porcentual en el volumen hepático a los 9 meses comparado con el basal) - Cambio en hemoglobina (cambio absoluto en la Hb a los 9 meses comparado con el basal) - Cambio en el conteo plaquetario (cambio absoluto en plaquetas a los 9 meses comparado con el basal) <p>Otros (exploratorios):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en marcadores (quitotriosidasa, CCL-18). - Cambio en densidad mineral ósea y cambio en la fracción de grasa y BM.

Autor (año)	Titulo	Revista	Población	Intervencion	Comparador	Desenlaces
Zimran et al., (2013)	Safety and efficacy of velaglycerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglycerase.	American Journal of hematology	Pacientes con EG tipo 1.	Experimental: GA-GCB (velaglycerase alfa) 15-60 U/kg, every other week via intravenous infusion	Biological: GA-GCB (velaglycerase alfa) 15-60 U/kg, every other week via intravenous infusion	Efectividad: cambios en niveles de hemoglobina, plaquetas quitotriosidasa, CCL18, cambio en volúmenes hepáticos y esplénicos por resonancia. Seguridad: incidencia de eventos adversos
Zimran (2015)	Safety and efficacy of two dose levels of taliglycerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease.	Blood Cells, Molecules and Diseases	Pacientes pediátricos con EG, sin distinción por tipo de EG.	taliglycerasa 30 U/Kg cada dos semanas	taliglycerasa 60 U/Kg cada dos semanas	Primario: cambio medio porcentual en hemoglobina respecto al basal y el rango intercuartílico del cambio porcentual de la Hb respecto al basal. Secundarios: cambios porcentuales respecto al basal en volumen esplénico, hepático, conteo plaquetario y quitotriosidasa o CCL18.

Nota: basado en Martínez et al., (2022)

Anexo 3. Consulta MiPres

Fecha de consulta: 24 y 25 de marzo de 2022

Filtro: Estado de registro “activo”

Número de Personas	Genero			
	FEMENINO	MASCULINO	NR - NO REPORTADO	Total general
Enfermedad de Gaucher	114	88	2	204
Enfermedad de Gaucher tipo 1	105	79	1	185
Enfermedad de Gaucher tipo 2	2	4		6
Enfermedad de Gaucher tipo 3	6	7		13
Forma perinatal-letal de la enfermedad de Gaucher	2			2
Total general	146	114	2	262

Número de Personas	Edad																		
	0 a 04	05 a 09	10 a 14	15 a 19	20 a 24	25 a 29	30 a 34	35 a 39	40 a 44	45 a 49	50 a 54	55 a 59	60 a 64	65 a 69	70 a 74	75 a 79	80 o más	No Reportado	Total general
Enfermedad de Gaucher tipo 1	2	9	20	15	18	15	18	13	16	13	13	13	5	2	9	2	1	1	185

Número de Personas	Geografía del prestador																				
	05 - Antioquia	08 - Atlántico	11 - Bogotá,	13 - Bolívar	15 - Boyacá	17 - Caldas	20 - Cesar	23 - Córdoba	25 -	41 - Huila	47 - Magdalena	50 - Meta	52 - Nariño	54 - Norte de	63 - Quindío	66 - Risaralda	68 - Santander	70 - Sucre	73 - Tolima	76 - Valle del	Total general
Enfermedad de Gaucher tipo 1	25	26	72	7	2	5	1	3	3	2	1	2	4	1	6	13	9	1	4	18	185

Anexo 4. Costos de los medicamentos

Tabla 8. Costos de las tecnologías de evaluación por kg de peso

Principio activo	2020	2021	2022
imiglucerasa	\$ 13.036.183 por Kg	\$ 13.036.183 por Kg	\$ 13.036.183 por Kg
velaglucerasa alfa	\$ 12.650.781 por Kg	\$ 12.650.781 por Kg	\$ 12.650.781 por Kg
taliglucerasa alfa	\$ 8.092.643 por Kg	\$ 8.092.643 por Kg	\$ 8.092.643 por Kg
eliglustat	\$ 387.117.262	\$ 387.117.262	\$ 387.117.262

Tabla 9. Costos unitarios de las tecnologías de evaluación

Nombre	Valor mínimo ponderado	Valor promedio ponderado	Valor máximo ponderado	Circular	Valor mínimo dosis	Valor promedio dosis	Valor máximo dosis	Valor mínimo anual	Valor promedio anual	Valor máximo anual
imiglucerasa - CEREZYME® 400U	\$ 7,740	\$ 8,357	\$ 8,446	CIRC. 10 DE 2020	\$ 464,405	\$ 501,392	\$ 506,745	\$ 12,074,540	\$ 13,036,183	\$ 13,175,362
taliglucerasa alfa - UPLYSO® 200	\$ 4,985	\$ 5,188	\$ 5,500	CIRC. 10 DE 2020	\$ 299,091	\$ 311,255	\$ 330,000	\$ 7,776,375	\$ 8,092,643	\$ 8,580,000
velaglucerasa alfa - VPRIV®	\$ 8,109	\$ 8,109	\$ 8,109	CIRC. 10 DE 2020	\$ 486,569	\$ 486,569	\$ 486,569	\$ 12,650,781	\$ 12,650,781	\$ 12,650,781

*No se encontró el eliglustat en la circular 10 de 2020

Anexo 5. Costos de los procedimientos

Dominios	CUPS	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario
Diagnóstico	908346	Diagnostico por Actividad de enzimas β -glucosidasa ácida (Gold standard)	1	100%	\$ 454.340
Diagnóstico	2390358	Cita por enfermería para crecimiento y desarrollo (primera vez)	1 vez (en menores de 18 años)	100%	\$ 13.893
Seguimiento	1349488	Cita por enfermería para crecimiento y desarrollo (seguimiento o control)	2 veces al año (en menores de 18 años)	100%	\$ 10.318
Diagnóstico	902210	Hemograma completo (CUPS hemograma IV)	3 al año	100%	\$ 15.538
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	883401	Volumetría del bazo por RMN	3 al año	80%	\$ 406.277
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	879420	Volumetría del bazo por TAC	3 al año	20%	\$ 229.436
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	883401	Volumetría del hígado por RMN	3 al año	80%	\$ 406.277
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	879420	Volumetría del hígado por TAC	3 al año	20%	\$ 229.436
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	881202	Función cardiopulmonar (Ecocardiograma transtorácico)	2 al año	90%	\$ 191.151
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	893703	Función cardiopulmonar (Espirometría)	2 al año	90%	\$ 25.673
Diagnóstico	890274	Cita por neurología (primera vez)	1 vez	100%	\$ 51.007
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	890374	Cita por neurología (seguimiento o control en pacientes con signos neurológicos)	2 veces al año	100%	\$ 39.075
Diagnóstico	890252	Cita por Pediatría Especialista en Hematología (primera vez)	1 vez	100%	\$ 78.735
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	890352	Cita por Pediatría Especialista en Hematología (seguimiento o control)	3 veces al año (en menores de 18 años)	100%	\$ 53.600
Diagnóstico	890251	Cita con Medicina Interna Especialista en Hematología (primera vez)	1 vez	100%	\$ 84.484
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	890351	Cita con Medicina Interna Especialista en Hematología (seguimiento o control)	3 veces al año (en mayores de 18 años)	100%	\$ 64.569
Diagnóstico	890244	Cita por Endocrinología (primera vez)	1 vez (Supeditado a trastornos metabólicos óseos)	70%	\$ 62.570
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	890344	Cita por Endocrinología (seguimiento o control)	2 veces al año (Supeditado a trastornos metabólicos óseos)	70%	\$ 46.678
Diagnóstico	890280	Cita por Ortopedia y traumatología (primera vez)	1 vez (Supeditado a trastornos óseos)	70%	\$ 53.923
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	890380	Cita por Ortopedia y traumatología (seguimiento o control)	2 veces al año (Supeditado a trastornos óseos)	70%	\$ 57.868
Diagnóstico	890248	Cita por Genética médica (primera vez)	1 vez	20%	\$ 85.949
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	890348	Cita por Genética médica (seguimiento o control)	1 vez (en pacientes en edad reproductiva)	20%	\$ 62.938
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	873002	Radiografía de huesos largos	1 al año (Supeditado a trastornos óseos)	70%	\$ 88.327
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	871060	Radiografía de columna vertebral total	1 al año (Supeditado a trastornos óseos)	70%	\$ 67.262
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento	886012	Densitometría mineral ósea	1 al año (Supeditado a trastornos óseos)	70%	\$ 77.440