

# Imiglucerasa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

## **Imiglucerasa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher**

Ciudad de Lima / Perú / Julio de 2018

**Dr. Hans Vásquez Soplopuco**  
Jefe  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
Directora General  
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de Cobertura y Evaluación de Prestaciones de Alto Costo del Fondo Intangible de Solidario de Salud (FISSAL) del Seguro Integral de Salud (SIS).

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D.N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

## Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## Revisores

Romina Tejada<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

Nora Reyes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Imiglucerasa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Julio de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 01-2018.

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES.....	18
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES .....	19
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	19
VIII. FINANCIAMIENTO.....	19
IX. REFERENCIAS .....	20
X. ANEXOS.....	22

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección de Cobertura y Evaluación de Prestaciones de Alto Costo del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) del Seguro Integral de Salud (SIS).
- La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico causado por la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida que produce la acumulación de glucocerebrósidos en las células de los macrófagos. Su prevalencia en la población general a nivel mundial se calcula en 0,75 a 1,00 por cada 100 000 habitantes; mientras que, en Perú para el año 2013, se diagnosticaron 13 casos a nivel nacional. Existen tres tipos de EG, el tipo 1 es el más frecuente y se caracteriza por la presencia de anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia y lesiones óseas, mientras que los tipos 2 y 3 de la enfermedad cursan además con manifestaciones neurológicas.
- Imiglucerasa (Cerezyme®) es una forma modificada de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida humana, la cual compensa la actividad enzimática deficiente en la EG. Se indica en pacientes con diagnóstico confirmado de EG-1 o EG-3 que presenten manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad. Cuenta con aprobación de FDA (1994) y EMA (1997), mientras que en Perú cuenta con dos registros sanitarios vigentes. La segunda terapia de reemplazo enzimático para EG con registro sanitario vigente en Perú es velaglucerasa alfa.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de imiglucerasa 400 U en la EG.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P**: pacientes *naïve* con EG 1 o 3; **I**: imiglucerasa 400 U; **C**: velaglucerasa alfa 400 U; **O**: concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, hepatoesplenomegalia, cambio en los niveles de biomarcadores, desenlaces esqueléticos, eventos adversos y calidad de vida.
- Se identificó una revisión sistemática (RS) y dos guías de práctica clínica (GPC) con evidencia únicamente de pacientes con EG-1. No se halló diferencias significativas entre imiglucerasa y velaglucerasa alfa sobre la concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, hepatoesplenomegalia, niveles de biomarcadores como quitotriosidasa o CCL18-PARC, o eventos adversos. Estos resultados proceden de un solo ensayo clínico con un número pequeño de participantes y periodo de seguimiento corto.
- Las GPC incluidas procedentes de Ecuador y México recomendaron indistintamente el uso de imiglucerasa o velaglucerasa alfa condicionado a la confirmación del diagnóstico de EG, presencia de manifestaciones hematológicas, óseas, pulmonares, hepáticas o esplénicas; y a la evaluación anual del cumplimiento de metas terapéuticas.
- La RS incluida presentó un nivel de confianza alto, mientras las dos GPC obtuvieron un puntaje superior al 70% en el rigor metodológico.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección de Cobertura y Evaluación de Prestaciones de Alto Costo del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) del Seguro Integral de Salud (SIS); el cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes *naïve* con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3; **I:** imiglucerasa 400 U; **C:** velaglucerasa alfa 400 U; **O:** concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, hepatoesplenomegalia, cambio en los niveles de biomarcadores (quitotriosidasa, CCL18-PARC, enzima convertidora de angiotensina y fosfatasa ácida tartrato-resistente), desenlaces esqueléticos (frecuencia de dolor óseo, frecuencia de eventos de crisis ósea, y densidad ósea), eventos adversos y calidad de vida.

#### a. Cuadro clínico

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico causado por la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida, que produce la acumulación de glucocerebrósidos en las células de la médula ósea, hígado, pulmones y cerebro ocasionando daño celular y disfunción orgánica. Existen tres tipos de presentación de la enfermedad. El tipo 1 es el más frecuente (más del 90% de casos) produciendo anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, hepatomegalia y lesiones óseas. Los tipos 2 y 3 de la enfermedad se caracterizan adicionalmente por la presencia de signos neurológicos, siendo el tipo 2 el más severo. Actualmente existen cuatro terapias de reemplazo enzimático aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la EG (alglucerasa, imiglucerasa, velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa), de las cuales solo dos cuentan con registro sanitario vigente en el Perú: imiglucerasa y velaglucerasa alfa. La prevalencia de EG en la población general a nivel mundial se calcula en 0,75 a 1,00 por cada 100 000 habitantes; mientras que, en Perú para el año 2013, se diagnosticaron trece casos a nivel nacional. La EG ha sido considerada una enfermedad rara de alta prioridad según Resolución Ministerial N° 151-2014/MINSA.

#### b. Tecnología sanitaria

Imiglucerasa (Cerezyme®) es una forma modificada de la enzima  $\beta$ -glucosidasa ácida humana que compensa la actividad enzimática deficiente presente en pacientes con EG, corrigiendo la degradación de glucosilceramida y evitando la acumulación de sustratos dentro de los lisosomas de los macrófagos. Su forma de presentación son viales conteniendo 400 U de imiglucerasa en polvo para ser reconstituidos y administrados mediante una solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%.

Usualmente, se recomienda dosis iniciales de 60 U/kg de peso corporal cada dos semanas, observándose mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en seis meses, y detención o mejora de la progresión de la afectación ósea con su uso continuado. No se requiere ajustar la dosis para la población pediátrica. Su uso está indicado en pacientes con diagnóstico confirmado de EG-1 o EG-3 que presenten manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad, y cuenta con aprobación de FDA desde 1994 y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde 1997. En Perú cuenta con dos registros sanitarios vigentes.

## **OBJETIVO**

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de imiglucerasa 400 U en la enfermedad de Gaucher.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o cuasi-experimentales, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y evaluaciones económicas de América Latina. La calidad de la evidencia identificada se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de revisiones sistemáticas, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para la valoración del riesgo de sesgo de ensayos clínicos, y el instrumento AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

## **RESULTADOS**

Se identificó una RS y dos GPC que respondieron a la pregunta PICO de interés. Los hallazgos de la RS no mostraron diferencias significativas entre imiglucerasa y velaglucerasa alfa sobre diferentes desenlaces, tales como concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, hepato-esplenomegalia, niveles de biomarcadores como quitotriosidasa o CCL18-PARC, o eventos adversos. No se halló evidencia sobre desenlaces esqueléticos ni calidad de vida. La RS incluyó solamente un ECA con un número pequeño de participantes y periodo de seguimiento corto. Las dos GPC incluídas procedieron de Ecuador y México, y recomendaron indistintamente el uso de imiglucerasa o velaglucerasa alfa, condicionado a la confirmación del diagnóstico de EG, presencia de manifestaciones hematológicas, óseas, pulmonares, hepáticas o esplénicas; y a la evaluación anual del cumplimiento de metas terapéuticas. La evidencia hallada, tanto en la RS como en las dos GPC, correspondió únicamente a pacientes con EG-1. No se encontró evaluaciones económicas en América Latina que comparen

imiglucerasa y velaglucerasa alfa. La RS presentó un nivel de confianza alto, mientras las dos GPC obtuvieron un puntaje superior al 70% en el rigor metodológico.

## **CONCLUSIONES**

- Imiglucerasa y velaglucerasa alfa mostraron similar perfil de eficacia y seguridad para el tratamiento de pacientes con EG-1. Estos resultados proceden de un solo ensayo clínico con un número pequeño de participantes y periodo de seguimiento corto.
- Dos GPC publicadas en países de América Latina recomiendan indistintamente el uso de imiglucerasa y velaglucerasa alfa en pacientes con EG-1.
- No se halló evidencia respecto al uso de estos medicamentos en manifestaciones no neurológicas de pacientes con EG-3.

## **PALABRAS CLAVES:**

imiglucerasa, velaglucerasa alfa, enfermedad de Gaucher, evaluación de la tecnología biomédica.

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección de Cobertura y Evaluación de Prestaciones de Alto Costo del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) del Seguro Integral de Salud (SIS). La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados del FISSAL se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### 1.1 Cuadro clínico

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico de depósito lisosomal causado por una deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa ácida (también llamada  $\beta$ -glucosidasa ácida o  $\beta$ -GA), la cual produce una acumulación de glucocerebrósidos en las células de la médula ósea, hígado, pulmones y cerebro (en las formas neurológicas de la enfermedad), ocasionando daño celular y disfunción orgánica<sup>1,2</sup>. De acuerdo a su evolución clínica y presencia o ausencia de signos neurológicos, la EG se clasifica en tres tipos<sup>2</sup>:

- **Tipo 1 (EG-1):** representa el tipo más frecuente de la enfermedad (más del 90% de casos) y puede ser diagnosticada a cualquier edad, usualmente entre los diez y veinte años. Se caracteriza por la ausencia de signos neurológicos. Sus síntomas iniciales varían considerablemente, siendo los más frecuentes lesiones óseas, fatiga, retraso de crecimiento, pubertad tardía, esplenomegalia, hepatomegalia y trombocitopenia.
- **Tipo 2 (EG-2):** se diagnostica usualmente en niños entre los tres y seis meses de edad. Produce deterioro neurológico temprano y severo, caracterizado por rigidez del cuello y el tronco, trastornos graves de la deglución y parálisis oculomotora. La supervivencia media en estos pacientes alcanza los 11,7 meses (2-25 meses).
- **Tipo 3 (EG-3):** también llamada juvenil o neurológica sub aguda. Presenta las manifestaciones viscerales de la EG-1, junto con signos neurológicos heterogéneos que van desde oftalmoplejía horizontal como único síntoma, hasta epilepsia mioclónica progresiva, ataxia cerebelosa o espasticidad y demencia. Los signos neurológicos pueden aparecer varios años después de las manifestaciones viscerales, incluso en pacientes identificados inicialmente y tratados con EG-1.

Respecto a la epidemiología de la enfermedad, se estima a nivel mundial que la incidencia estandarizada al nacimiento en la población general varía de 0,39 a 5,80 casos por cada 100 000, y su prevalencia entre 0,75 a 1,00 por cada 100 000 habitantes<sup>3</sup>. En el Perú, según información del Seguro Integral de Salud (SIS), para el año 2013 existieron un total de trece casos de EG a nivel nacional<sup>4</sup>.

Cabe mencionar que en nuestro país, el tratamiento de personas con enfermedades raras o huérfanas ha sido declarado de interés nacional y preferente atención mediante Ley N° 29698<sup>5</sup>. Asimismo, mediante Resolución Ministerial N° 151-2014/MINSA, la EG ha sido considerada dentro del grupo 2 del listado de enfermedades raras o huérfanas de alta prioridad<sup>6</sup>.

En la actualidad, el tratamiento de primera línea de la EG se basa en la terapia de reemplazo enzimático (TRE)<sup>7</sup>, cuyas metas terapéuticas<sup>8</sup> son normalizar los niveles de hemoglobina, mejorar el recuento de plaquetas, reducir la visceromegalia hasta un nivel en el que ya no provoque síntomas, prevenir la necesidad de una esplenectomía, prevenir las crisis óseas y las fracturas, y promover un crecimiento óptimo. Asimismo, como segunda línea de tratamiento en pacientes con EG sintomática leve a moderada, para quienes la TRE no es apropiada o no constituye una opción terapéutica, se puede indicar terapia de reducción de sustrato<sup>9</sup>. El trasplante de células madre hematopoyéticas es un tratamiento que puede proporcionar una cura permanente y es menos costoso que otras terapias; sin embargo, sus limitaciones más importantes están relacionadas con la mortalidad y morbilidad asociadas al procedimiento y la poca disponibilidad de donantes HLA compatibles, por lo cual es raramente empleado<sup>10</sup>.

Antes del descubrimiento de la TRE, el tratamiento de la EG era solo sintomático<sup>11</sup>. La primera TRE aprobada para la EG fue alglucerasa (Ceredase®, Genzyme), aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1991 y actualmente discontinuado. La segunda TRE aprobada fue imiglucerasa (Cerezyme®, Genzyme), aprobado por FDA en 1994 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en 1997. En el año 2009, una contaminación de las instalaciones del fabricante de imiglucerasa produjo un desabastecimiento mundial del medicamento, por lo cual FDA y EMA aprobaron de forma prioritaria el uso de velaglucerasa alfa (VPRIV®, Shire) en el 2010. Finalmente, en el 2014 la FDA aprobó el uso de taliglucerasa alfa (Elelyso®, Pfizer), derivado de enzimas de células transgénicas de zanahoria, el cual no se encuentra aprobado por la EMA<sup>11</sup>. En el Perú, las opciones terapéuticas de reemplazo enzimático actualmente disponibles (con registro sanitario vigente) son únicamente imiglucerasa (registros N° BE00728 y BE00976) y velaglucerasa alfa (registro N° BE01013).

## 1.2 Tecnología sanitaria

Imiglucerasa (Cerezyme®; Genzyme Corporation, Cambridge, MA) es una forma modificada de la enzima  $\beta$ -glucosidasa ácida humana producida mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo celular de mamífero procedente de ovario de hámster chino, con modificación en la manosa dirigida a macrófagos<sup>12</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en la sustitución de la enzima  $\beta$ -glucosidasa ácida deficiente en los pacientes con EG, corrigiendo la degradación de glucosilceramida y evitando la acumulación de sustratos dentro de los lisosomas de los macrófagos. De este modo, reduce el tamaño del bazo e hígado, mejora o normaliza la trombocitopenia, anemia, densidad mineral ósea y reduce o elimina el dolor óseo y las crisis óseas. En niños, permite un desarrollo puberal normal e induce la aceleración del crecimiento, dando lugar a una estatura y densidad mineral ósea normales en la edad adulta<sup>12</sup>.

La forma de presentación del medicamento son viales conteniendo 400 U de imiglucerasa en polvo para ser reconstituidos y administrados mediante una solución intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%. La dosificación debe ser individualizada para cada paciente, basándose en una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se ha demostrado la eficacia de varios regímenes de dosificación con respecto a algunas o todas las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. Dosis iniciales de 60 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas han conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en seis meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. La administración de dosis tan bajas como 15 U/kg de peso corporal una vez cada dos semanas ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos. No es necesaria una dosis de ajuste para la población pediátrica<sup>12</sup>.

Imiglucerasa (Cerezyme®) 400 U cuenta con aprobación de uso por la FDA desde 1994 y por la EMA desde 1997<sup>13</sup>. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes (BE00728 y BE00976)<sup>14</sup>. Su uso está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de EG-1 o EG-3 que presenten manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad, tales como: anemia tras exclusión de otras causas como déficit de hierro; trombocitopenia; enfermedad ósea, tras exclusión de otras causas como deficiencia de vitamina D; hepatomegalia o esplenomegalia<sup>12</sup>.

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la tecnología sanitaria imiglucerasa 400 U en la enfermedad de Gaucher.

## III. MÉTODO

### 3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de imiglucerasa 400 U para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher?

<b>Tabla 1. Pregunta PICO</b>	
<b>P</b>	Pacientes <i>naïve</i> con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3.
<b>I</b>	Imiglucerasa 400 U
<b>C</b>	Velaglucerasa alfa 400 U
<b>O</b>	<b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Concentración de hemoglobina (cambio en los niveles de hemoglobina durante el periodo de estudio).</li><li>• Recuento de plaquetas (cambio en el número total de plaquetas durante el periodo de estudio)</li><li>• Hepatoesplenomegalia (cambio en el tamaño del hígado o bazo durante el periodo del estudio)</li><li>• Cambio en niveles de biomarcadores (Quitotriosidasa, quimoquina CCL18-PARC, enzima convertidora de angiotensina, fosfatasa ácida tartrato-resistente)</li><li>• Desenlaces esqueléticos (frecuencia de dolor óseo, frecuencia de eventos de crisis ósea, densidad ósea)</li><li>• Calidad de vida</li></ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos (según definición de los autores)</li></ul>

### 3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de imiglucerasa 400 U para la EG, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el día 10 de julio de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología sanitaria se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en el **Anexo 01**.

### 3.3 Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, y ensayos clínicos aleatorios y cuasi-experimentales, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

### 3.4 Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2<sup>15</sup>. Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

**Ensayos clínicos aleatorizados y cuasi-aleatorizados:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane<sup>16</sup>, la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

**Guías de práctica clínica:** se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II<sup>17</sup>, compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Selección de estudios

Se identificó una revisión sistemática<sup>18</sup> y dos guías de práctica clínica<sup>19,20</sup> procedentes de Ecuador y México que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se hallaron evaluaciones de tecnología sanitaria, evaluaciones económicas, ni ensayos clínicos relevantes adicionales a los incluidos en la revisión sistemática seleccionada (**Figura 1**).

### 4.2 Principales resultados

Todos los resultados de eficacia y seguridad aquí reportados provienen de una revisión sistemática<sup>18</sup> que incluye un solo ensayo clínico<sup>21</sup> en pacientes diagnosticados con EG-1, donde se compara a pacientes que recibieron tratamiento durante nueve meses con imiglucerasa 60 U/kg cada dos semanas, con aquellos que recibieron velaglucerasa alfa 60 U/kg cada dos semanas.

#### **Resultados relacionados con la eficacia**

##### **Concentración de hemoglobina**

La revisión sistemática<sup>18</sup> no observó diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de hemoglobina de (DM [diferencia de medias]= 0,15; IC95%: -0,55 a 0,85). Cuando se excluyó del análisis a los pacientes esplenectomizados, las diferencias permanecieron siendo no significativas (DM: -0,29; IC 95%: -1,46 a 0,88).

##### **Recuento de plaquetas**

La revisión sistemática<sup>18</sup> no observó diferencias estadísticamente significativas en el recuento de plaquetas (DM: -46,37; IC 95%: -104,13 a 11,39). Sin embargo, cuando se excluyó del análisis a los participantes con antecedentes de esplenectomía, en los que el recuento de plaquetas previo al tratamiento se encuentra con mayor frecuencia dentro del rango normal alto, se observó una diferencia significativa a favor de imiglucerasa (DM -79,87; IC 95%: -137,57 a -22,17). Los autores

del estudio sugieren que esta diferencia puede atribuirse a una mayor prevalencia de lesiones estructurales esplénicas en el brazo de tratamiento con velaglucerasa, un fenómeno que no se controló en el ensayo.

### **Hepatoesplenomegalia**

La revisión sistemática<sup>18</sup> no observó diferencias significativas en el volumen hepático (DM: -40,75; IC 95%: -243,44 a 161,94). Del mismo modo, no se observó diferencias significativas en el volumen del bazo durante el periodo del estudio (DM: -209,67; IC 95%: -547,23 a 127,89).

### **Nivel de biomarcadores**

La revisión sistemática<sup>18</sup> no observó diferencias significativas en la reducción de la actividad de la quitotriosidasa sérica (DM: -2,08; IC 95%: -14,18 a 10,02). Asimismo, no se reportó diferencias significativas en la reducción de la quimoquina CCL18-PARC (DM: -9,58; IC 95%: -25,85 a 6,69). Ningún estudio incluido en la revisión reportó desenlaces sobre la reducción de la enzima convertidora de angiotensina o fosfatasa ácida tartrato-resistente.

### **Desenlaces esqueléticos**

Ningún estudio incluido evaluó este tipo de desenlace.

### **Calidad de vida**

Ningún estudio incluido evaluó este tipo de desenlace.

## **Resultados relacionados con la seguridad**

### **Eventos adversos**

La revisión sistemática<sup>18</sup> observó similar presencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento entre el grupo tratado con velaglucerasa alfa (8 de 17 participantes) e imiglucerasa alfa (6 de 17 participantes). Los eventos adversos relacionados con la perfusión del medicamento fueron los más comunes en ambos grupos. Tres pacientes que recibieron velaglucerasa alfa presentaron eventos adversos graves (dermatitis alérgica, trombocitopenia severa y ataque tónico-clónico generalizado), sin ser considerados relacionados con el tratamiento. No se reportó muertes ni interrupciones debido a eventos adversos en ninguno de los dos grupos.

## **Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**

Las dos GPC incluidas desarrolladas en México y Ecuador fueron dirigidas exclusivamente a pacientes con EG-1. No se encontró ninguna GPC que abordara el uso de TRE en pacientes con manifestaciones no neurológicas de EG-3.

Ambas GPC coinciden en recomendar indistintamente el uso de TRE con imiglucerasa o velaglucerasa alfa en dosis de 60 U/Kg en niños o adultos con diagnóstico confirmado de EG-1 y presencia de determinadas manifestaciones hematológicas, óseas, pulmonares, hepáticas o esplénicas. Asimismo, establecen la evaluación anual del cumplimiento de una serie de objetivos terapéuticos para ajustar los criterios de dosificación. Las recomendaciones de ambas GPC se describen en el **Anexo 06**.

### **4.3 Evaluación de calidad**

La revisión sistemática incluida fue evaluada como nivel de confianza alto, al presentar solo una debilidad no crítica (no informar la fuente de financiamiento de los estudios incluidos). Las GPC desarrolladas en México y Ecuador, evaluadas mediante el instrumento AGREE 2, obtuvieron una valoración global de calidad del 78,8% y 74,2%, respectivamente. En ambas GPC, los mayores puntajes promedio correspondieron a los dominios “Alcance y objetivo” (100% y 92%, respectivamente), “Claridad de la presentación” (95,2% para ambas GPC) e “Independencia editorial” (92,9%, para ambas GPC), mientras que los puntajes promedio más bajos correspondieron a los dominios “Participación de los implicados” (66,7% y 61,9%, respectivamente) y “Aplicabilidad” (42,9% y 28,6%, respectivamente) (**Anexo 07**).

## **V. CONCLUSIONES**

- No se observaron diferencias significativas entre imiglucerasa y velaglucerasa alfa sobre los niveles de concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, hepato-esplenomegalia o nivel de quitotriosidasa sérica y quimoquina CCL18-PARC plasmática. No se halló evidencia sobre calidad de vida o desenlaces esqueléticos.
- Ambos tratamientos produjeron similar frecuencia de efectos adversos, principalmente relacionados con la perfusión del medicamento. No se reportaron muertes, ni interrupciones debido a eventos adversos.

- La evidencia procedió de un único ensayo clínico con un número reducido de participantes e incluyendo únicamente pacientes con EG-1, por lo cual no se pueden llegar a conclusiones sobre su uso en manifestaciones no neurológicas de pacientes con EG-3.
- Ambas GPC incluidas, procedentes de Ecuador y México, recomendaron el uso de terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa y velaglucerasa en pacientes con EG-1 en dosis de 60 U/Kg condicionado a la confirmación diagnóstica; presencia de manifestaciones hematológicas, óseas, pulmonares, hepáticas o esplénicas; y a la evaluación anual del cumplimiento de metas terapéuticas. No se hallaron GPC sobre pacientes con EG-3.
- No se hallaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas.
- La revisión sistemática incluida presentó un alto nivel de confianza, mientras que las dos GPC incluidas obtuvieron una valoración global de calidad de alrededor del 75%.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC y NR revisaron la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 2016;83(1):13-23.
2. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).
3. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematol Amst Neth*. 2017;22(2):65-73.
4. Maúrtua-Urquiza I, Terrones-Valera N. Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad de la imiglucerasa para enfermedad de Gaucher tipo I. Lima, Perú: SIS; 2013.
5. Ley N° 29698 04-Jun-2011 Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. *El Peruano Normas Legales*. 2011 Ene 04; 35 (14423): 443816.
6. Resolución Ministerial N° 151-2014/MINSA 21-Feb-2014 Aprueban Listado de enfermedades raras y huérfanas y listado de medicamentos para el tratamiento del Grupo 1: Muy alta prioridad, del Listado de enfermedades raras y huérfanas. *El Peruano Normas Legales*. 2014 Feb 22; 31 (12763): 517400-06.
7. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. 2015;12(2):157-64.
8. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
9. Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol*. 2018;
10. Somaraju UR, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD006974.
11. Colquicocha-Murillo M, Cucho-Jurado J, Eyzaguirre-Zapata R, Manassero-Morales G, Moreno-Larrea M, Salas-Arbizu K, et al. Guía para diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Hered*. 2015;26:103-21.
12. Sanofi Genzyme. Cerezyme US Prescribing Information [Internet]. [citado 10 de julio de 2018]. Disponible en: <http://products.sanofi.us/cerezyme/cerezyme.pdf>
13. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):157-63.
14. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 10 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

16. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
17. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 17 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
18. 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;(3):CD010324.
19. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1. México, D. F.: CENETEC; 2013.
20. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con enfermedad de Gaucher tipo 1. Quito: MSP; 2013.
21. Ben Turkia H, 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;88(3):179-84.
22. Gupta P, Pastores GM. Spotlight on taliglucerase alfa in the treatment of pediatric patients with type 1 Gaucher disease. *Pediatr Health Med Ther*. 2017;8:73-81.
23. Elstein D, Mellgard B, Dinh Q, Lan L, Qiu Y, Cozma C, et al. Reductions in glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in treatment-naïve and previously treated patients receiving velaglucerase alfa for type 1 Gaucher disease: Data from phase 3 clinical trials. *Mol Genet Metab*. 2017;122(1-2):113-20.
24. Pleat R, Cox TM, Burrow TA, Giraldo P, Goker-Alpan O, Rosenbloom BE, et al. Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: A sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;9:25-8.
25. Ida H, Tanaka A, Matsubayashi T, Murayama K, Hongo T, Lee H-M, et al. A multicenter, open-label extension study of velaglucerase alfa in Japanese patients with Gaucher disease: Results after a cumulative treatment period of 24months. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:140-7.
26. Smith L, Rhead W, Charrow J, Shankar SP, Bavdekar A, Longo N, et al. Long-term velaglucerase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucerase. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):164-71.

## **X. ANEXOS**

**ANEXO 01**  
**DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA**

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed)**

Para la búsqueda en la base de datos Medline (Pubmed) se utilizó la siguiente estrategia:

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	Gaucher Disease [mh]	4362
2	Gaucher* [tiab]	5005
3	#1 OR #2	5593
4	imiglucerase [Supplementary Concept]	269
5	imiglucerase [tiab]	219
6	Cerezyme [tiab]	64
7	#4 OR #5 OR #6	381
8	Velaglucerase alfa, human [Supplementary Concept]	47
9	Velaglucerase [tiab]	69
10	Vpriv [tiab]	9
11	#8 OR #9 OR #10	77
12	#3 AND #7 AND #11	50

Fecha de búsqueda: 10 de julio de 2018

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library**

Para la búsqueda en la base de datos The Cochrane Library se utilizó la siguiente estrategia:

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Gaucher Disease] explode all tres	66
2	"Gaucher disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	183
3	#1 OR #2	183
4	"imiglucerase":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
5	"Cerezyme":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
6	#4 OR #5	49
7	velaglucerase:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
8	Vpriv:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
9	#7 OR #8	29
10	#3 AND #6 AND #9	13

Fecha de búsqueda: 10 de julio de 2018

### Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Para la búsqueda en la base de datos LILACS se utilizó la siguiente estrategia:

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Gaucher [palabras] AND imiglucerasa [palabras]	9

Fecha de búsqueda: 10 de julio de 2018

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	“Gaucher”	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Gaucher”, filter by Guidance	1	0	Diferente tipo de publicación (1)
National Clinical Guideline Centre (NGC), Reino Unido	“Gaucher”	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	“Gaucher”	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	“Gaucher”	13	0	Revisión rápida de TRE (3), distintos medicamentos (4), distintas enfermedades (1), distintos tipos de publicación (5)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	“Gaucher”	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	“Gaucher”	2	1	Enfermedad de Gaucher neuropática tipo 2 (1)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	“Gaucher”	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	“Gaucher”	1	1	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	“Gaucher”	8	0	Evaluación económica del diagnóstico de EG (5), distintos tipos de publicación (3)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	“Gaucher”	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	“Gaucher”	0	0	

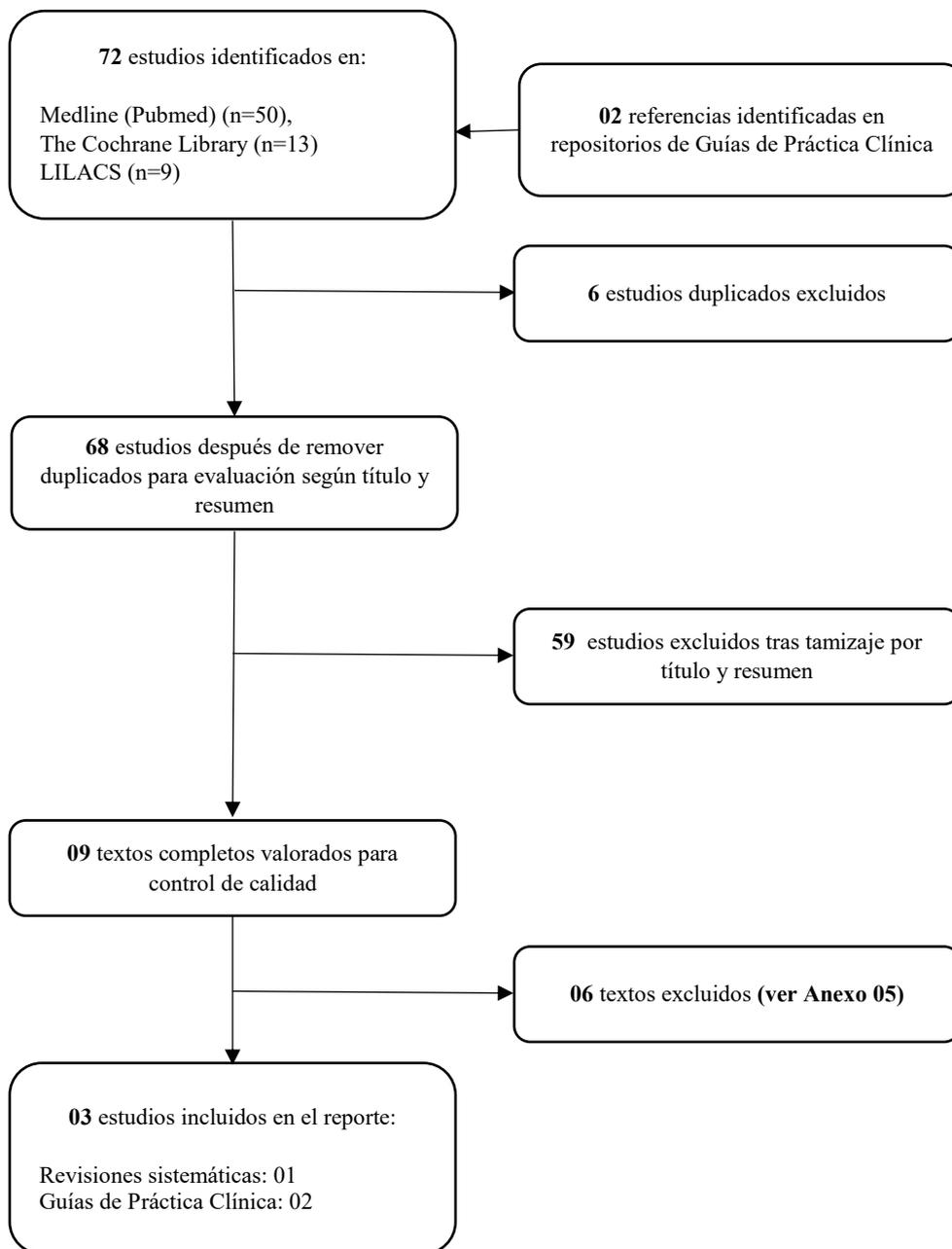
**ANEXO 03**

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA**

<b>Repositorio</b>	<b>Término de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Imiglucerasa	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Imiglucerasa	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Imiglucerasa	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Imiglucerase	7	0	Revisión rápida de eficacia (3), cobertura de otros medicamentos (3), otros tipos de publicación (1)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Imiglucerasa	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Imiglucerasa	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Imiglucerase	1	0	Distinto medicamento (1)
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Imiglucerase	0	0	

## ANEXO 04

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA



## ANEXO 05

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Artículo excluido	Motivo
Gupta <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Revisión sistemática sobre taliglucerasa
Elstein <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Ensayo de extensión de velaglucerasa alfa. No se incluyen pacientes naïve que reciban imiglucerasa.
Pleat <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Pacientes previamente tratados con velaglucerasa alfa intercambiados a imiglucerasa o eliglustat.
Ida <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Pacientes previamente tratados con imiglucerasa intercambiados a velaglucerasa alfa.
Smith <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Ensayo de extensión de velaglucerasa alfa. No se incluyen pacientes naïve que reciban imiglucerasa.
Maúrtua-Urquizo y Terrones-Valera <sup>4</sup>	Imiglucerasa comparada con tratamiento sintomático para EG

## ANEXO 06

### RECOMENDACIONES DE USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO PARA ENFERMEDAD DE GAUCHER EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1. México DF: CENETEC; 2013.**

#### **Criterios para iniciar TRE**

Se recomienda iniciar TRE en niños y adultos con EG tipo 1 cuando se cumpla con los siguientes criterios:

- Diagnóstico confirmado de EG-1 mediante la determinación de la actividad de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos.
- Una o más de las siguientes manifestaciones:
  - Hemoglobina 2.0 g/dL por abajo del límite normal para la edad y el sexo en al menos dos mediciones realizadas con un mes de diferencia y que se hayan excluido otras causas de anemia
  - Plaquetas menores a 100 000 mm<sup>3</sup> en al menos dos mediciones realizadas con un mes de diferencia.
  - Hígado  $\geq$  a 1,25 veces el incremento del tamaño normal (por tomografía computarizada)
  - Esplenectomía previa
  - Enfermedad ósea demostrada por cualquiera de las siguientes alteraciones: necrosis avascular, enfermedad lítica, fractura patológica, falla de la remodelación ósea, infiltración medular, osteopenia u osteoesclerosis.
  - Afección pulmonar
  - Niños con retardo de crecimiento pondero estatural en un periodo de seis a doce meses no atribuible a otras causas.

***Nivel de recomendación: D.- basada en evidencia grado IV (evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas) o de recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes) o III (estudio descriptivo no experimental).***

#### **Dosis inicial y ajuste**

- Existen disponibles dos formas de TRE: imiglucerasa y velaglucerasa alfa que son igualmente eficaces. Tanto en niños como adultos con EG-1 que requieren TRE se recomienda iniciar con 60 U/Kg cada dos semanas.

***Nivel de recomendación: A.- directamente basada en evidencia categoría I (meta-análisis de estudios clínicos aleatorios o al menos un estudio clínico aleatorio).***

- Se recomienda no exceder la dosis máxima de 60 U/Kg para la TRE de los pacientes con EG-1.

***Nivel de recomendación: C.- directamente basada en evidencia categoría III (estudio descriptivo no experimental) o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I (meta-análisis de estudios clínicos aleatorios o al menos un estudio clínico aleatorio) o II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes).***

- Tanto en niños como en adultos con EG-1 se deben evaluar los objetivos terapéuticos anualmente, de acuerdo a los resultados se decidirá la dosis de TRE:
  - Si se cumplen cuatro de los seis objetivos se disminuirá la dosis de TRE al 50%. En el caso de los niños, el seguimiento posterior a la reducción deberá realizarse cada seis meses con la finalidad de mantener o incrementar la dosis de TRE.
  - Si no se cumplen cuatro de los seis objetivos se recomienda lo siguiente:
    - Si se alcanzaron los objetivos hematológicos se mantendrá con 60 U/Kg un año más, si después del segundo año de TRE no se alcanzan cuatro de los seis objetivos, la dosis de TRE se decidirá de acuerdo a la evaluación integral del caso por un comité de expertos en EG.
    - Si no se alcanzaron los objetivos hematológicos, la dosis de TRE se decidirá de acuerdo a la evaluación integral del caso por un comité de expertos en EG.

**Nivel de recomendación: D.- basada en evidencia grado IV (evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas) o de recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes) o III (estudio descriptivo no experimental).**

- Los objetivos terapéuticos recomendados para el paciente con EG-1 que recibe TRE son:
  - *Anemia*: incremento en el nivel de hemoglobina en los primeros 12-24 meses y mantener estos valores durante todo este periodo: 11 g/dl en mujeres y niños, y 12 g/dl en hombres mayores de doce años.
  - *Trombocitopenia*: pacientes esplenectomizados, normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento. Pacientes con bazo intacto, incremento del recuento plaquetario 1,5 a 2 veces del reporte basal en el primer año y aproximación al nivel normal a partir del segundo año de tratamiento.
  - *Hígado*: reducción y mantenimiento del volumen 1,5 veces del valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción del tamaño en un 20%-30% antes de dos años de tratamiento, entre el 30% y 50% antes de cinco años.
  - *Bazo*: reducción y mantenimiento del volumen de 2 a 8 veces el valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción en el tamaño del bazo de 30%-50% antes de un año de tratamiento y entre el 50%-60% antes de cinco años.
  - *Alteraciones óseas*: disminución o eliminación del dolor óseo en 12-24 meses; mejoría de la mineralización ósea valorado a través de resonancia magnética de columna y fémures después de un año de TRE o mejoría de la densidad ósea entre tres y cinco años; no presentar crisis óseas osteonecrosis, ni aplastamientos subcondrales articulares.
  - *Biomarcadores*: disminución de la quitotriosidasa del 40% al 70% en los primeros doce a veinticuatro meses de TRE.

**Nivel de recomendación: D.- basada en evidencia grado IV (evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas) o de recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes) o III (estudio descriptivo no experimental).**

**Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con enfermedad de Gaucher tipo I. Quito: MSP; 2013.**

**Manejo y tratamiento**

- Gracias a la tecnología del ADN recombinante aprobada por la FDA, se dispone de la enzima Imiglucerasa para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo I. La enzima Imiglucerasa (forma modificada de la b-glucosidasa ácida humana) se comercializa en viales de 5 mL que contienen 200 UI ó 400 UI del principio activo. La dosis inicial recomendada es 60 UI por kilogramo de peso en infusión intravenosa cada 15 días, para adultos y niños.

***Nivel de recomendación: D.- basada en evidencia grado IV (evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas) o de recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes) o III (estudio descriptivo no experimental).***

- La FDA ha aprobado también el uso de Velaglucerasa alfa como alternativa de restitución enzimática para los pacientes con Enfermedad de Gaucher. Esta enzima se fabrica mediante la activación de genes en una línea celular humana, con una secuencia de aminoácidos exactamente igual a la de la enzima humana glucocerebrosidasa endógena. La Velaglucerasa alfa se administra por infusión intravenosa cada 15 días durante una hora, en dosis de 60 unidades/kilogramo de peso corporal. Se puede ajustar la dosis del paciente en función de los objetivos terapéuticos. Su uso está indicado en la variante de Gaucher tipo I. Se puede administrar además a pacientes que con anterioridad hayan recibido el otro medicamento de sustitución enzimático (Imiglucerasa), según han demostrado los ensayos clínicos.

***Nivel de recomendación: D.- basada en evidencia grado IV (evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas) o de recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes) o III (estudio descriptivo no experimental).***

**Indicaciones**

- Por su alto costo y la duración del tratamiento, las indicaciones de terapia sustitutiva deben ser precisas y considerar la existencia previa de una anemia moderada o grave, trombocitopenia con tendencia a la hemorragia, enfermedad ósea, pulmonar, hepato y/o esplenomegalia significativa o esplenectomía previa.

***Nivel de recomendación: C.- directamente basada en evidencia categoría III (estudio descriptivo no experimental) o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I (meta-análisis de estudios clínicos aleatorios o al menos un estudio clínico aleatorio) o II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes).***

- La infusión temprana de la enzima exógena se recomienda a pacientes moderada o severamente enfermos, niños que desarrollen sintomatología antes de los cinco años, y pacientes menores de dos años con diagnóstico confirmado cuyos hermanos se encuentren afectados de enfermedad severa y progresiva. Se debe considerar la posibilidad de tratamiento en enfermos de cualquier edad con signos de progresión de la enfermedad aún sin deterioro.

***Nivel de recomendación: D.- basada en evidencia grado IV (evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas) o de recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes) o III (estudio descriptivo no experimental).***

#### **Criterios para suspensión del tratamiento enzimático**

- Efectos adversos mayores e intolerancia de la TRE.
- Enfermedades intercurrentes que afecten la calidad o esperanza de vida, de tal forma que el paciente no obtenga beneficio con la administración de la TRE.
- Solicitud expresa del paciente adulto en uso de sus facultades o de los representantes legales en el caso del paciente menor de edad.

***Nivel de recomendación: D.- basada en evidencia grado IV (evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas) o de recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría II (estudio controlado sin aleatoriedad, cuasi-experimental o de cohortes) o III (estudio descriptivo no experimental).***

## ANEXO 07

### RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

#### ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2<sup>15</sup>

**Título:** 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;(3):CD010324

ítem	Pregunta	Respuesta
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si
2	<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	Si
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Si
4	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si
7	<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Si
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si
9	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No
11	<b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Si
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si
13	<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si
15	<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si

Nota: los ítems resaltados en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2<sup>17</sup>

<b>Dominio</b>	<b>Ítems</b>	<b>CENETEC, México. 2013</b>	<b>Ministerio de Salud Pública, Ecuador. 2013</b>
<b>Dominio 1. Alcance y Objetivo</b>	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	7	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>100</b>	<b>95.2</b>
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	1	1
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	7	7
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>66.7</b>	<b>61.9</b>
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	3
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	3	3
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	7
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>75.0</b>	<b>71.4</b>

*Continúa en la siguiente página...*

<b>Dominio</b>	<b>Ítems</b>	<b>CENETEC, México. 2013</b>	<b>Ministerio de Salud Pública, Ecuador. 2013</b>
<b>Dominio 4. Claridad de la presentación</b>	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	7	7
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>95.2</b>	<b>95.2</b>
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5	1
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	3
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	1	1
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>42.9</b>	<b>28.6</b>
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>92.9</b>	<b>92.9</b>
<b>Valoración global de la GPC</b>		<b>5/7</b>	<b>5/7</b>
<b>Promedio global (%)</b>		<b>78.8</b>	<b>74.2</b>