

# Cerdelga® (eliglustat) Monografía de producto



## Indicación<sup>1</sup>

---

Cerdelga® (eliglustat) está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1, que sean metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6.

## Información importante sobre seguridad<sup>1</sup>

---

Puesto que Cerdelga es metabolizado rápidamente sobre todo por las vías metabólicas del CYP2D6 y, en un menor grado, las del CYP3A4, debe utilizarse solamente en pacientes que sean metabolizadores lentos, intermedios o rápidos del CYP2D6.

Cerdelga está contraindicado para pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que estén recibiendo un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 junto con un inhibidor potente o moderado del CYP3A, así como para pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A. El uso de Cerdelga en tales condiciones da lugar a unas concentraciones plasmáticas elevadas de eliglustat (consulte la Información de seguridad de Cerdelga).

No es recomendable la coadministración de Cerdelga con los inductores potentes del CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y Hierba de San Juan), ya que dicha coadministración disminuye substancialmente la exposición del paciente a Cerdelga, lo cual puede reducir su eficacia terapéutica.

Debe informar inmediatamente los efectos adversos a su oficina local de Genzyme/Sanofi (Farmacovigilancia).

## Tabla de contenidos

<b>Prefacio</b>	4
<b>Descripción general de la Enfermedad de Gaucher</b>	5
A. Genética	6
B. Bases bioquímicas, moleculares y celulares	6
C. Patogenia, signos y síntomas de la Enfermedad de Gaucher tipo 1	7
D. Impacto sobre la calidad de vida	11
E. Diagnóstico	11
F. Manejo, evaluación y seguimiento	12
<b>Tratamientos para la Enfermedad de Gaucher</b>	15
A. Descripción general	15
B. Objetivos terapéuticos	16
<b>Información de producto Cerdelga (eliglustat)</b>	19
A. Descripción general	19
B. Composición química	19
C. Farmacocinética y distribución en los tejidos	20
D. Estudios clínicos con Cerdelga	20
<b>Bibliografía</b>	30
<b>Recursos para profesionales sanitarios</b>	33

## Prefacio

---

Esta monografía ha sido concebida para proporcionar a los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con la Enfermedad de Gaucher un recurso informativo y completo sobre el uso de Cerdelga para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo 1.

Se incluye una breve descripción de la genética, patología, historia natural, diagnóstico y pautas de tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, seguida por información sobre el tratamiento con Cerdelga.

La Enfermedad de Gaucher tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo causado por una actividad deficiente de la enzima lisosomal  $\beta$ -glucosidasa ácida (también llamada glucocerebrosidasa y glucosilceramidasa), lo que da como resultado la acumulación progresiva de su sustrato natural, la glucosilceramida (GL-1) y un abanico de debilitantes manifestaciones viscerales, hematológicas y óseas asociadas a una morbilidad y mortalidad importantes en pacientes no tratados.<sup>2,3</sup>

Hasta la fecha, la terapia de sustitución enzimática ha sido el tratamiento estándar para la Enfermedad de Gaucher tipo 1, ya que revierte y previene muchas de las manifestaciones viscerales, hematológicas y óseas de esta patología crónica, progresiva y multisistémica.<sup>4</sup>

Los tratamientos actuales para la Enfermedad de Gaucher tienen como objetivo restablecer el equilibrio entre la síntesis y degradación de la GL-1. Las terapias de sustitución enzimática, como Cerezyme® (imiglucerasa), proporcionan  $\beta$ -glucosidasa ácida recombinante para aumentar la actividad enzimática del paciente y así degradar la GL-1 acumulada. La terapia de reducción de sustrato con Cerdelga® (eliglustat) inhibe otra enzima llamada glucosilceramida sintasa, ralentizando así la producción de GL-1.

## Descripción general de la Enfermedad de Gaucher

La Enfermedad de Gaucher es una enfermedad de depósito lisosomal, de carácter autosómica recesiva, causada por una actividad deficiente de la  $\beta$ -glucosidasa ácida (también llamada glucocerebrosidasa y glucosilceramidasa), que da lugar a la acumulación de su sustrato, la glucosilceramida (glucocerebrósido; GL-1).<sup>2,3</sup> La acumulación progresiva de GL-1 en los lisosomas del sistema monocito-macrófago, en particular, en el bazo, hígado y médula ósea, conlleva hepatoesplenomegalia progresiva, anomalías hematológicas (incluidas la anemia y trombocitopenia), enfermedades óseas y otras manifestaciones.<sup>2,3</sup>

La Enfermedad de Gaucher se presenta como un espectro patológico, aunque tradicionalmente se clasifica en tres tipos según la presencia y gravedad de la complicación neurológica (Tabla 1). La enfermedad tipo 1 se diferencia de los tipos 2 y 3 por la ausencia de complicaciones en el sistema nervioso central.<sup>2</sup> Se estima que afecta a 1 de cada 40.000-60.000 personas,<sup>3,5</sup> lo que hace que la enfermedad tipo 1 sea la forma más frecuente en EE.UU. y Europa, siendo especialmente prevalente en las personas con ascendencia judía Askenazí.<sup>2</sup> Los tipos 2 y 3 de la Enfermedad de Gaucher afectan al sistema nervioso central y son poco frecuentes,<sup>2</sup> ya que afectan a menos de 1 de cada 100.000 personas.<sup>3</sup> El tipo 2 (la forma neuronopática aguda) es la forma más inusual y suele resultar letal en los dos primeros años de vida.<sup>2</sup> El tipo 3 (la forma neuronopática crónica subaguda) tiene varios subtipos que provocan diferentes afectaciones viscerales y del sistema nervioso central.<sup>2</sup>

	TIPO 1 NO NEUROPÁTICA	TIPO 2 NEUROPÁTICA AGUDA	TIPO 3 NEUROPÁTICA CRÓNICA
<b>Prevalencia<sup>6,7</sup></b>	<b>1:50.000-1:100.000 (panétnica) 1:850 (judíos azquenazíes)</b>	<b>&lt;1:100.000 (panétnica)</b>	
Edad de aparición <sup>8</sup>	cualquiera	lactancia	infancia
Esperanza de vida <sup>8</sup>	variable	<2 años	<40 años
Enfermedad primaria del SNC <sup>8</sup>	ninguna	grave	leve a grave
Visceromegalia <sup>8</sup>	leve a grave	moderada a grave	leve a grave
Anomalías hematológicas <sup>8</sup>	leves a graves	graves	leves a graves
Anomalías óseas <sup>8</sup>	leves a graves	ninguna	leves a moderadas

Tabla 1.

Subtipos de la Enfermedad de Gaucher

La Enfermedad de Gaucher supone una patología de por vida, marcada por una diversidad extrema de genotipos, fenotipos, edad de inicio y gravedad de la enfermedad, así como por un curso imprevisible y progresivo de la enfermedad.<sup>9</sup> Los signos, los síntomas y las manifestaciones clínicas pueden diferir incluso entre individuos con el mismo genotipo y dentro de la misma familia.<sup>9</sup> Estas manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 incluyen esplenomegalia (más común), hepatomegalia, anemia, trombocitopenia y enfermedades óseas.<sup>2,7</sup> Los pacientes experimentan fatiga debido a la anemia, hemorragias y hematomas como resultado de la trombocitopenia o coagulopatías relacionadas con la Enfermedad de Gaucher, y presentan un riesgo mayor de tumores malignos hematológicos, como el mieloma múltiple.<sup>10-12</sup> Las complicaciones óseas de la Enfermedad de Gaucher incluyen dolor óseo crónico, crisis óseas, necrosis avascular, lesiones osteolíticas, infiltración de la médula ósea, deformidad en matraz de Erlenmeyer del fémur distal, osteopenia, osteoporosis, osteosclerosis y fracturas patológicas de huesos.<sup>2,13</sup>

La progresión clínica de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 abarca desde personas asintomáticas o que presentan síntomas leves a otras que pueden experimentar una progresión potencialmente letal de la enfermedad.<sup>2</sup> Aunque suele hacerse referencia a la Enfermedad de Gaucher tipo 1 como de "tipo adulto", prácticamente la mitad de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 10 años de edad, según un análisis del Registro de Gaucher.<sup>13</sup>

## A Genética

La Enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo definido por la presencia de 2 alelos del gen mutante de la  $\beta$ -glucosidasa ácida, localizado en la región q21 del cromosoma 1.<sup>8</sup> Hasta la fecha, se han identificado más de 300 alelos mutantes que disminuyen parcial o enteramente la actividad catalítica de la  $\beta$ -glucosidasa ácida y, a menudo, reducen su estabilidad y vida media.<sup>4</sup> Los cuatro tipos más comunes de estos alelos explican cerca del 90% de las mutaciones en la población judía askenazí.<sup>8</sup> Muchos pacientes, en particular personas no judías, presentan por lo menos una mutación poco común o novedosa. Las características y el curso clínico de la enfermedad pueden variar entre pacientes con el mismo genotipo. Hasta la fecha, se han identificado solamente dos correlaciones entre el genotipo y el fenotipo: la presencia de al menos un alelo N370S predice la enfermedad de tipo no neuronopático (es decir, la enfermedad tipo 1), y los alelos que contienen la sustitución de L444P están fuertemente asociados con la enfermedad neuronopática (es decir, los tipos 2 o 3 de la enfermedad), aunque no exclusivamente.<sup>4</sup>

## B Bases bioquímicas, moleculares y celulares

En individuos sanos, la  $\beta$ -glucosidasa ácida de los lisosomas descompone GL-1, un glucolípido que aparece en las membranas de eritrocitos y leucocitos envejecidos. La actividad de la  $\beta$ -glucosidasa ácida se produce dentro de los lisosomas de las células del sistema monocito/macrófago.<sup>2</sup> En individuos con la Enfermedad de Gaucher, la descomposición catalítica de GL-1 es insuficiente, lo que conduce a una acumulación del sustrato dentro del sistema monocito/macrófago, que pasan a llamarse "células de Gaucher". Estas "células de Gaucher" repletas de lípidos presentan un aspecto distintivo en el que el citoplasma se asemeja a un "pañuelo de papel arrugado" como resultado de la acumulación de fibrillas y depósitos de GL-1.<sup>2</sup> Estas células de Gaucher anómalas se acumulan progresivamente, sobre todo en el hígado, el bazo y la médula ósea (Figura 1), aunque también en otros tejidos, incluyendo pulmones, riñones e intestinos.

Esta acumulación afecta a la función normal de bazo, huesos y otros tejidos y puede conducir a daños irreparables. Los estudios sugieren que las células de Gaucher estimulan una mayor liberación de citoquinas tales como la interleuquina-6, la interleuquina-10 y el factor de necrosis tumoral alfa, las cuales, por su parte, pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad.<sup>14,15</sup> Las mediciones de citoquinas, los análisis de micromatrices y el inmunofenotipaje celular del modelo de ratón GBA1-deficiente han revelado una amplia disfunción no solo de macrófagos, sino también de las células T del timo, las células dendríticas y los osteoblastos.<sup>14</sup>

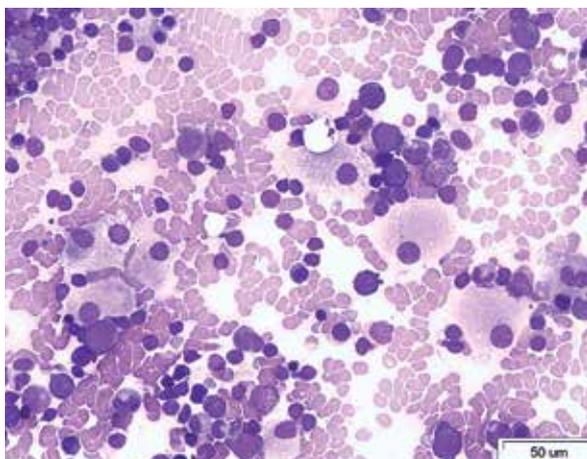


Figura 1.

Células de Gaucher en médula ósea

Imagen por cortesía de Dr. T. Marinakis

## c Patogenia, signos y síntomas de la Enfermedad de Gaucher tipo 1

La acumulación de células de Gaucher en los órganos y tejidos que contienen macrófagos explica la naturaleza multisistémica de la Enfermedad de Gaucher. Los signos y síntomas de la enfermedad activa y su progresión pueden incluir uno o varios de los siguientes elementos.

### Complicaciones viscerales

En el momento del diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher tipo 1, existe un agrandamiento del bazo y del hígado en aproximadamente el 85% y el 65% de pacientes, respectivamente (Tabla 2).<sup>16</sup> La esplenomegalia suele ser por lo general característica de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 y es progresiva, llegándose a un agrandamiento de hasta 15 veces o más del volumen esplénico normal.<sup>13</sup> El volumen esplénico previo al tratamiento excede 5 múltiplos del volumen normal (MN) en aproximadamente el 90% de los pacientes sintomáticos no esplenectomizados.<sup>13</sup> Pueden desarrollarse hiperesplenismo, infartos, fibrosis (con posible calcificación), cicatrices y nódulos. La hepatomegalia también es frecuente, aumentando por lo general hasta 2,5 veces el volumen hepático normal.<sup>13</sup> Como resultado de esta patología, algunos pacientes pueden experimentar fibrosis (pseudocirrosis) o hipertensión portal. Las complicaciones pulmonares se producen con menor frecuencia; no obstante, cuando aparecen se asocian con una morbilidad significativa.<sup>17</sup>

PACIENTES DEL REGISTRO	n=4.585
<b>Anemia,<sup>†</sup> n (%)</b>	<b>n=1.751</b>
Sí	621 (35)
No	1.130 (65)
<b>Trombocitopenia<sup>‡</sup></b> Recuento plaquetario x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (solamente pacientes no sometidos a esplenectomía), n (%)	<b>n=1.637</b>
Leve o ninguno (≥ 120)	659 (40)
Moderado (de 60 a < 120)	741 (45)
Grave (< 60)	237 (14)
<b>Esplenomegalia</b> Volumen del bazo en múltiplos del valor normal, n (%)	<b>n=710</b>
Leve o ninguno (≤ 5)	98 (14)
Moderado (> 5 a ≤ 15)	342 (48)
Grave (> 15)	270 (38)
<b>Hepatomegalia</b> Volumen del hígado en múltiplos del valor normal, n (%)	<b>n=679</b>
Leve o ninguno (≤ 1,25)	239 (35)
Moderado (> 1,25 a ≤ 2,5)	361 (53)
Grave (> 2,5)	79 (12)

Tabla 2.

*Manifestaciones viscerales y hematológicas en el momento del diagnóstico\* de todos los pacientes de la Enfermedad de Gaucher en el Registro del Grupo Internacional de Colaboración sobre la Enfermedad de Gaucher<sup>16</sup>*

\*"En el momento del diagnóstico" se define como el punto de referencia más cercano a la fecha del diagnóstico, no más de ± 2 años del diagnóstico, y antes del inicio de terapia con imiglucerasa. Los pacientes sin fecha de diagnóstico fueron excluidos del análisis.

<sup>†</sup> La anemia se define, de acuerdo con las normas de edad y sexo para las concentraciones de hemoglobina, del siguiente modo:

<12 g/dl para hombres mayores de 12 años; <11 g/dl para mujeres mayores de 12 años; <10,5 g/dl para niños de 2 a 12 años de edad; <9,5 para niños de 6 meses a 2 años de edad; <10,1 g/dl para niños menores de 6 meses.

<sup>‡</sup>Entre los 117 pacientes con esplenectomía parcial o total, la trombocitopenia se clasificó como leve o ausente en 100 (85%), moderada en 13 (11%) y grave en 4 (3%).

## Afectación hematológica

El secuestro e hiperactividad esplénicos, junto con la infiltración de la médula ósea y el desplazamiento de los elementos hematopoyéticos por parte de las células de Gaucher, generan con frecuencia anomalías hematológicas clínicas y/o de laboratorio. Algunas de estas anomalías incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, coagulopatía, así como tendencia a hemorragias y hematomas.<sup>2,18</sup> Los pacientes con el tipo 1 de la Enfermedad de Gaucher presentan con frecuencia anemia (35%) y trombocitopenia de moderada a grave (59 %) (Tabla 2).<sup>16</sup> La anemia puede ser grave, con unos niveles de hemoglobina <10 g/dl, y puede causar o contribuir a la fatiga. Se deberían tomar en consideración los niveles normales de hemoglobina basados en la edad y el sexo.<sup>18</sup> Los pacientes que presentan trombocitopenia tienen una tendencia mayor a hematomas y hemorragias.

## Complicaciones óseas

En los últimos años ha aumentado la percepción de la frecuencia y gravedad de la afectación ósea en la Enfermedad de Gaucher tipo 1. Las implicaciones óseas son factor más debilitante de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 y pueden desarrollarse inadvertidamente, sin la presencia de síntomas evidentes.<sup>19</sup> La enfermedad ósea sintomática en pacientes con el tipo 1 de la Enfermedad de Gaucher se acompaña a menudo de dolor óseo crónico y crisis óseas agudas. Las complicaciones de la afectación ósea pueden incluir un dolor insoportable agudo y/o crónico, infección, destrucción progresiva y debilitante del hueso o de la articulación (a menudo con una curación defectuosa), cifosis y fenómenos relacionados tales como la escoliosis.<sup>20,21</sup>

Aunque el mecanismo por el que la infiltración de la médula ósea por parte de las células de Gaucher conduce al desarrollo de complicaciones óseas no está claro, una infiltración amplia de células de Gaucher se asocia con osteopenia, infartos óseos, necrosis avascular, lesiones líticas y fracturas patológicas.<sup>22-24</sup> La acumulación progresiva de células de Gaucher desplaza a los adipocitos normales de los canales medulares, lo que conduce a cantidades y distribución anormales de la médula oscura (es decir, una intensidad de señal menor de la médula ósea en secuencias T1 de imágenes RM).<sup>23,25</sup> En la Figura 2 se ilustran varios tipos de patología ósea (infarto hemorrágico, necrosis, osteosclerosis, osteoporosis grave y pérdida de hueso cortical).

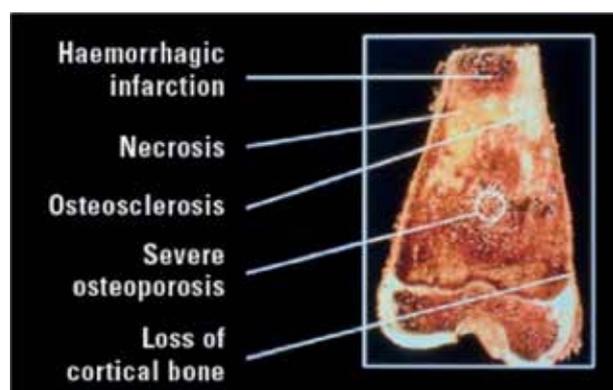


Figura 2.

### Patología ósea de la Enfermedad de Gaucher

Imagen cortesía de G.A. Grabowski

En el momento del diagnóstico, el 94% de los pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 inscritos en el Grupo ICGG y que se sometieron en el año 2000 a examen radiológico presentaban evidencias radiológicas de enfermedad ósea.<sup>13</sup> Incluso los individuos asintomáticos en homocigosis para la mutación frecuente de N370S, una población que hasta el momento se pensaba que tenían una forma benigna o poco penetrante de la enfermedad, presentan manifestaciones óseas asintomáticas de la Enfermedad de Gaucher. En una población de 37 homocigotos N370S asintomáticos, diagnosticados fortuitamente mediante análisis preconcepcivo de portador, todos los pacientes presentaban infiltración de la médula ósea. Entre los 29 pacientes que se sometieron a estudios de diagnóstico por la imagen, el 43% presentaban la deformación en matriz de Erlenmeyer, el 14% tenían un infarto óseo y el 22% mostraban aclarados de imagen en el hueso.<sup>26</sup> La Tabla 3

muestra los datos del Registro del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (International Collaborative Gaucher Group, ICGG) hasta finales de 2008, en particular, manifestaciones óseas en el momento del diagnóstico.<sup>27</sup>

**Tabla 3.**

PACIENTES DEL REGISTRO		n=4.936
Dolor óseo, n (%)		n=1.468
Ausente		975 (66)
Presente		493 (34)
Muy leve		58 (12)
Leve		127 (26)
Moderado		95 (19)
Grave/extremo		47 (10)
No especificado		166 (34)
Crisis ósea previa, n (%)		n=1.417
Ausente		1.311 (93)
Presente		106 (7)
Evidencia radiológica de enfermedad ósea, n (%)		n=973
Ausente		168 (17)
Presente		805 (83)
Tipo de enfermedad ósea reportada	Cualquier dato disponible, n	Presencia anormal, n(%)
Necrosis avascular	518	82 (16)
Deformidad en matraz de Erlenmeyer	637	378 (59)
Fracturas	436	30 (7)
Infarto	506	119 (24)
Lesiones líticas	432	77 (18)
Infiltración de médula ósea	560	456 (81)
Osteopenia	503	248 (49)
Densidad mineral ósea reducida (DXA z-score <sup>†</sup> columna lumbar), n(%)		n=221
Leve o ninguna (> -1)		125 (57)
Moderada (> -2,5 a ≤ -1)		81 (37)
Grave (≤ -2,5)		15 (7)
Retraso del crecimiento, <sup>‡</sup> n(%)		n=924
Observado		343 (37)
Esperado		46 (5)

**Manifestaciones óseas basales en pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1<sup>27</sup>**

\*"En el momento del diagnóstico" se define como el punto de referencia más cercano a la fecha del diagnóstico, no más de ± 2 años del diagnóstico, y antes del inicio de terapia con imiglucerasa. Los pacientes sin fecha de diagnóstico o con fecha de diagnóstico de más de 9 meses fueron excluidos del análisis.

† Desviación estándar ajustada de edad y sexo.

‡ El retraso en el crecimiento pediátrico se define como el número de pacientes que están por debajo del 5º percentil de altura basado en la población sana y calculado como  $0,05 \times$  el total del n° de pacientes (Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; no. 314. National Center for Health Statistics, 2000).

Tabla extraída de ICGG Annual Registry Report 2008.<sup>27</sup>

En el momento del diagnóstico, los pacientes con complicaciones óseas pueden presentar una serie de defectos funcionales y metabólicos en el hueso, además de complicaciones importantes adicionales, incluyendo, entre otros, la infiltración de la médula ósea con células de Gaucher (Figura 3A), deformidad en matraz de Erlenmeyer (Figura 3B), fractura patológica (Figuras 3C), osteopenia (Figura 3D) y osteonecrosis (Figura 3E).<sup>13,16</sup> La patología ósea en la Enfermedad de Gaucher tipo 1 suele ser por lo general progresiva y discapacitante, según demuestra la aparición de un deterioro notable. Aunque la enfermedad ósea puede estabilizarse en algunos adultos con la Enfermedad de Gaucher tipo 1, no es previsible que se resuelva espontáneamente.<sup>28</sup>

### Figura 3.

**Las complicaciones óseas de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden incluir lo siguiente: (A) Infiltración de la médula ósea; (B) Deformidad en matraz de Erlenmeyer; (C) Osteonecrosis (D) Osteopenia; (E) Lesiones osteolíticas**

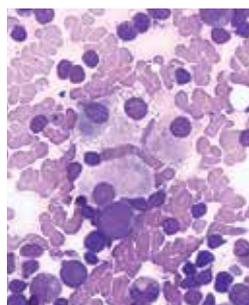


Figura 3A



Figura 3B



Figura 3C



Figura 3D



Figura 3E

Figure 3A: Image courtesy of Dr. T. Marinakis

Figure 3B/C/D/E: Image courtesy of Prof. L.W. Poll

En resumen, las características de las complicaciones óseas en pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 son las siguientes:

- Variables y, en la mayoría de los pacientes, carecen de una correlación genotipo-fenotipo
- Muy frecuentes
- No tan conocidas como las complicaciones viscerales y hematológicas
- Responsables de una morbilidad significativa y de la disminución de la calidad de la vida
- Asociado a menudo con fuertes dolores y a una pérdida considerable de la movilidad
- A menudo significativa y progresiva, incluso en pacientes con hematología normal
- Consecuencias devastadoras y potencialmente irreversibles

### Trastornos metabólicos y sintomatología general

Las personas con la Enfermedad de Gaucher han demostrado tener un "gasto de energía en reposo" un 40% mayor de lo normal.<sup>29</sup> Esta carga metabólica contribuye a la fatiga, en ocasiones considerable, que experimentan numerosos pacientes con la Enfermedad de Gaucher.

## D Impacto sobre la calidad de vida

La Enfermedad de Gaucher puede deteriorar seriamente la calidad de la vida<sup>30</sup> por una disminución del bienestar y de la salud funcional, lo que puede provocar que los pacientes se vean impedidos para trabajar o participar en las actividades familiares y de ocio.<sup>31</sup> Los pacientes con complicaciones óseas indican una pérdida significativa de la calidad de vida en relación con la salud (health-related quality of life, HRQOL) en comparación con la población en general<sup>30,32,33</sup>, siendo más bajos los resultados físicos de los pacientes con los grados más altos de dolor y la progresión ósea más avanzada.<sup>30</sup> Las complicaciones óseas de la enfermedad, como las infecciones, la destrucción progresiva y debilitante del hueso o de la articulación (a menudo con una resolución defectuosa), cifosis y fenómenos relacionados como la escoliosis, pueden requerir de hospitalización e intervenciones quirúrgicas complejas, como un reemplazo articular total.<sup>20,21</sup>

## E Diagnóstico

Debido a la baja frecuencia y complejidad de la Enfermedad de Gaucher y a la falta de conocimientos de los facultativos clínicos, el diagnóstico de la enfermedad se puede retrasar durante años o incluso décadas. En un estudio mundial en el que participaron 406 especialistas de hematología y oncología, únicamente el 20% tomaban en consideración la Enfermedad de Gaucher en el diagnóstico diferencial de una muestra de pacientes con todos los síntomas clásicos de la enfermedad (citopenias, hepatoesplenomegalia y dolor óseo). Un estudio de 136 pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 informó de un promedio de 4 años desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico final.<sup>34</sup>

La falta de un diagnóstico temprano de la Enfermedad de Gaucher puede conducir a complicaciones graves y a veces irreversibles, como osteofibrosis, lesiones líticas, crisis óseas, necrosis avascular, dolor óseo crónico, visceromegalia, retraso del crecimiento y, raramente, hemorragias graves y potencialmente letales.<sup>2,7,34-38</sup>

Los pacientes con mayor probabilidad de padecer un retraso en el diagnóstico son aquellos homocigotos para la mutación de N370S, ya que sus síntomas viscerales y hematológicos pueden ser menos graves, aun cuando las complicaciones óseas vayan progresando.<sup>26,34</sup>

El diagnóstico definitivo de la Enfermedad de Gaucher se confirma mediante tests de laboratorio que demuestren una deficiencia de la actividad de la  $\beta$ -glucosidasa ácida en leucocitos y otras células nucleadas y/o por la presencia de 2 mutaciones en el gen GBA.<sup>39,40</sup> El valor exacto del umbral empleado depende del laboratorio. Por otra parte, la actividad enzimática residual no está correlacionada con el tipo o la gravedad de la enfermedad.<sup>40</sup>

Aunque en el pasado se han utilizado biopsias de la médula ósea para comprobar la presencia de células de Gaucher, ya no se recomienda este método para confirmar el diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher ya que la infiltración de la médula ósea por parte de las células de Gaucher es heterogénea y la presencia de células pseudo-Gaucher (es decir, células plasmáticas que se asemejan microscópicamente a las células de Gaucher) en médula ósea puede conducir a falsos diagnósticos.<sup>2</sup> Las células pseudo-Gaucher también se ven en otros trastornos lisosomales de almacenamiento, como es el caso de la Enfermedad de Niemann-Pick, y en la médula ósea en caso de mieloma múltiple y otras enfermedades asociadas a un alto volumen de recambio de membrana.<sup>2</sup> Por lo tanto, se recomienda un análisis enzimático y/o de mutación del gen GBA para confirmar un diagnóstico.

El enfoque para la realización de las pruebas para la Enfermedad de Gaucher depende de la población. Debido a la mayor frecuencia de la Enfermedad de Gaucher entre individuos de ascendencia judía askenazí en relación con la frecuencia de tumores hematológicos en esta población, resulta prudente comprobar la Enfermedad de Gaucher como primera línea de investigación en los pacientes que presenten esplenomegalia y citopenia. Existen varios factores asociados que pueden alertar al facultativo clínico de cara a considerar la Enfermedad de Gaucher, incluyendo hiperferritinemia, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, cálculos biliares prematuros, osteoporosis grave y gammapatía. En las poblaciones de ascendencia no askenazí, en que la frecuencia de la Enfermedad de Gaucher es mucho más baja y la frecuencia de los tumores hematológicos

más alta, resulta apropiado considerar la Enfermedad de Gaucher en el diagnóstico diferencial después de haber descartado el cáncer hematológico.<sup>7</sup>

Los siguientes signos y síntomas aconsejan pruebas para la Enfermedad de Gaucher tipo 1: citopenia, tendencias hemorrágicas, hepatoesplenomegalia, dolor óseo y pacientes considerados para esplenectomía como consecuencia de una esplenomegalia sin causa identificable.<sup>7</sup>

## F Manejo, evaluación y seguimiento

Expertos en el manejo clínico de la Enfermedad de Gaucher (coordinadores regionales del Grupo Internacional de Colaboración sobre la Enfermedad de Gaucher, ICGG) desarrollaron unas recomendaciones para la evaluación y supervisión iniciales de los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 (Tabla 4).<sup>41</sup>

Estas recomendaciones se han adoptado también como parte del Registro ICGG y pueden ayudar a la creación de un protocolo de seguimiento de pacientes. Aparte de un diagnóstico confirmado de la deficiencia enzimática y de la determinación del genotipo, se recomienda que la evaluación primaria incluya exámenes físicos, hematológicos, bioquímicos, viscerales y óseos y la cumplimentación por parte del paciente de una encuesta sobre calidad de vida (Cuestionario de salud abreviado de 36-items, SF-36).<sup>41</sup> Se recomienda una supervisión/evaluación regular del paciente, aunque la frecuencia puede depender del momento del tratamiento y de si se han alcanzado o no los objetivos terapéuticos. Se recomienda la reevaluación del paciente en caso de cambios en la terapia o si se producen complicaciones clínicas (Tabla 4).<sup>41</sup>

### Evaluaciones hematológicas

Las recomendaciones sobre la evaluación hematológica incluyen la evaluación del recuento de hemoglobina y plaquetas, la anemia y trombocitopenia son frecuentes en pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1.<sup>41</sup>

### Evaluaciones bioquímicas

La quitotriosidasa, la enzima convertidora de angiotensina y/o la fosfatasa ácida tartrato resistente son los marcadores bioquímicos recomendados para evaluar la respuesta a la terapia. La quitotriosidasa, cuando se dispone de ella como procedimiento validado de un laboratorio experimentado, puede ser el indicador más sensible de la actividad cambiante de la enfermedad, aunque aproximadamente un 6% de los pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 presentan una mutación en el gen que codifica enzima y pueden, por lo tanto, no mostrar ninguna actividad quitotriosidasa. Por consiguiente, este marcador puede no aparecer elevado en algunos pacientes.<sup>41</sup>

### Genotipado de la mutación de Gaucher

Se recomienda encarecidamente determinar el genotipo para especificar la mutación de la glucocerebrosidasa a fin de ayudar a identificar a parientes heterocigotos, aunque su valor es limitado de cara a tomar decisiones sobre el pronóstico o el tratamiento. Actualmente, la mayoría de pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 presenta 1 de la 7 mutaciones más frecuentes.<sup>41</sup>

### Evaluaciones viscerales

Para los pacientes con esplenomegalia, se recomienda realizar pruebas de imagen, resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), para evaluar el volumen del bazo. Las ecografías también pueden resultar útiles para identificar infiltraciones nodulares de células de Gaucher en el bazo.<sup>41</sup> La esplenomegalia se define como un volumen esplénico mayor del 0,2% del peso corporal total.<sup>18</sup> En pacientes con hepatomegalia, se usan RM o TC para evaluar el volumen del hígado.<sup>41</sup> La hepatomegalia se define como un volumen hepático mayor de 1,25 veces el 2,5% normal del peso corporal total.<sup>18</sup>

## Patología ósea

Las complicaciones óseas son el aspecto más debilitante y discapacitante de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 y que tiene el impacto más grande sobre la calidad de la vida. Las recomendaciones de evaluación inicial incluyen el examen radiográfico de fémures, columna vertebral y otras áreas sintomáticas. Se pueden utilizar radiografías simples para determinar el efecto de la enfermedad sobre el grosor cortical y lesiones de la fase mineral, aunque la imagen por RM ofrece una mayor capacidad para determinar la carga de implicación ósea y medular. Se recomienda la absorciometría con rayos X de doble energía (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) con el fin de medir la densidad mineral ósea (DMO) y detectar una posible osteopenia. La DEXA se considera ser la referencia para determinar la implicación ósea.<sup>41</sup> La patología ósea de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 puede ser focalizada (lesiones líticas y/o escleróticas asociados con infartos, trombosis e inflamación que pueden progresar a osteonecrosis), localizada (defectos de remodelado y deformidades de huesos largos) o generalizada (osteopenia y osteoporosis asociadas con un riesgo mayor de fractura).<sup>18</sup>

En la Tabla 4 se indican otras recomendaciones de evaluación y supervisión de los pacientes, incluyendo evaluaciones pulmonares y análisis adicionales de sangre.<sup>41,42</sup>

EVALUACIÓN INICIAL <sup>1,2</sup>		
<b>Análisis de sangre</b>		
PRUEBAS PRIMARIAS	PRUEBAS ADICIONALES SEGÚN LO INDICADO <sup>5</sup>	
Hemoglobina	AST y/o ALT	Albúmina
Recuento de plaquetas	Fosfatasa alcalina	Proteína total
Marcadores bioquímicos <sup>3</sup>	Calcio	Inmunolectroforesis sérica
• Quitotriosidasa	Fósforo	Hierro
• ECA	TP	Capacidad de unión del hierro
• TRAP	TPT	Ferritina
Análisis de mutaciones	Leucocitos	Vitamina B <sub>12</sub>
Muestra de anticuerpos <sup>4</sup>	Bilirrubina total y directa	
<b>Visceral<sup>6</sup></b>		
Volumen esplénico (RM volumétrica o TC)		
Volumen hepático (RM volumétrica o TC)		
<b>Óseos</b>		
RM (coronal; T <sub>1</sub> & T <sub>2</sub> -ponderada) del fémur completo <sup>7</sup>		
Radiografías: Vista AP del fémur completo <sup>7</sup> y vista lateral de la columna		
DEXA: columna lumbar y cuello femoral		
Edad ósea (en pacientes ≥14 años) <sup>5</sup>		
<b>Pulmonar<sup>8</sup></b>		
ECG, radiografía de tórax y ecocardiograma Doppler (presión sistólica ventricular derecha) para pacientes de más de 18 años		
<b>Calidad de vida</b>		
Salud y bienestar funcionales notificados por el paciente (cuestionario de salud SF-36)		

**Tabla 4.**

**Recomendaciones para la evaluación inicial y supervisión continua de los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 (únicamente Evaluaciones mínimas). Las directrices fueron desarrolladas por el Grupo de Expertos del Registro ICGG.<sup>41,42</sup>**

Tabla 4. (continuación)

Recomendaciones para la evaluación inicial y supervisión continua de los pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 (únicamente evaluaciones mínimas). Las directrices fueron desarrolladas por el Grupo de Expertos del Registro ICGG.<sup>41,42</sup>

MONITORIZACIÓN CONTINUA <sup>2</sup>						
	Pacientes sin tratamiento enzimático		Pacientes en tratamiento enzimático			
	Cada 12 Meses	Cada 12-24 Meses	Objetivos terapéuticos no alcanzados		Objetivos terapéuticos alcanzados	En el momento de cambio de la dosis o complicación clínica significativa
	Cada 12 Meses	Cada 12-24 Meses	Cada 3 Meses	Cada 12 Meses	Cada 12-24 Meses	
Exploración física integral Encuesta SF-36 (QoL)	x			x	x (anual)	
	x			x	x (anual)	x
<b>Análisis de sangre</b>						
Hemoglobina	x		x		x	x
Recuento de plaquetas	x		x		x	x
Marcadores bioquímicos <sup>3</sup> • Quitotriosidasa • ECA • TRAP	x		x		x	x
<b>Análisis de sangre adicionales<sup>5</sup></b>						
<b>Visceral<sup>6</sup></b>						
Volumen esplénico (RM volumétrica o TC)		x		x	x	x
Volumen hepático (RM volumétrica o TC)		x		x	x	x
<b>Ósea<sup>9</sup></b>						
RM del fémur completo (coronal; T1 & T2- ponderada) <sup>7</sup>		x		x	x	x
Radiografía <sup>10</sup>		x		x	x	x
DEXA		x		x	x	x
<b>Pulmonar<sup>8</sup></b>						

Tabla extraída de ICGG Annual Registry Report 2010.<sup>41,42</sup>

**Abreviaturas:** ECA: enzima convertidora de angiotensina; ALT: alanina aminotransferasa; AP: anteroposterior; AST: aspartato aminotransferasa; TC: tomografía computarizada; DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía (dual-energy X-ray absorptiometry); ECG: electrocardiograma; RM: resonancia magnética; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; TRAP: fosfatasa ácida tartrato resistente (tartrate resistant acid phosphatase)

1. Se debería realizar un historial completo del paciente y de sus antecedentes familiares, incluyendo preferiblemente un pedigrí.
2. Se debería llevar a cabo una exploración física completa al menos una vez al año.
3. Se deberían supervisar constantemente uno o más de estos marcadores bioquímicos por lo menos cada 12 meses y en paralelo a otras evaluaciones clínicas de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.
4. Para los pacientes que vayan a comenzar con Cerezyme® (imiglucerasa) se debería extraer y conservar una muestra basal. Se recomienda extraer una muestra posterior 6 meses después de comenzar, aunque es opcional. Las muestras basales y adicionales serán analizadas únicamente si ello está clínicamente indicado, por ejemplo, en caso de sospecha de un evento adverso mediado inmunológicamente, antes de pasar a terapia domiciliar o en caso de sospecha de pérdida de eficacia de Cerezyme®.
5. Estas deberían seguirse oportunamente si resultan anormales en base a la edad y el estado clínico de cada paciente.
6. Obtenga secciones transaxiales contiguas de 10 mm de grosor de la región de interés.
7. Vista AP del fémur completo (preferiblemente, desde caderas hasta debajo de las rodillas, y vista lateral de la columna).
8. Se recomiendan evaluaciones pulmonares cada 12-24 meses para los pacientes con presiones pulmonares en el límite o por encima de lo normal en el momento basal.
9. Se deberían evaluar las localizaciones anatómicas no incluidas aquí en caso de que se desarrollen síntomas en las mismas.
10. Opcional en ausencia de nuevos síntomas o pruebas de progresión de la enfermedad.

## Tratamientos para la Enfermedad de Gaucher

### A Descripción general

Se han empleado dos enfoques de tratamiento para reducir la acumulación GL-1 en la Enfermedad de Gaucher tipo 1, tratando ambos de restablecer el equilibrio entre la síntesis y la degradación de GL-1. Este equilibrio puede ser restaurado mediante el aumento de la degradación de GL-1, con la terapia de sustitución enzimática (TSE), o por medio de la reducción de la tasa de producción de GL-1, con la terapia de reducción de sustrato (TRS) (Figura 4).<sup>43-45</sup>

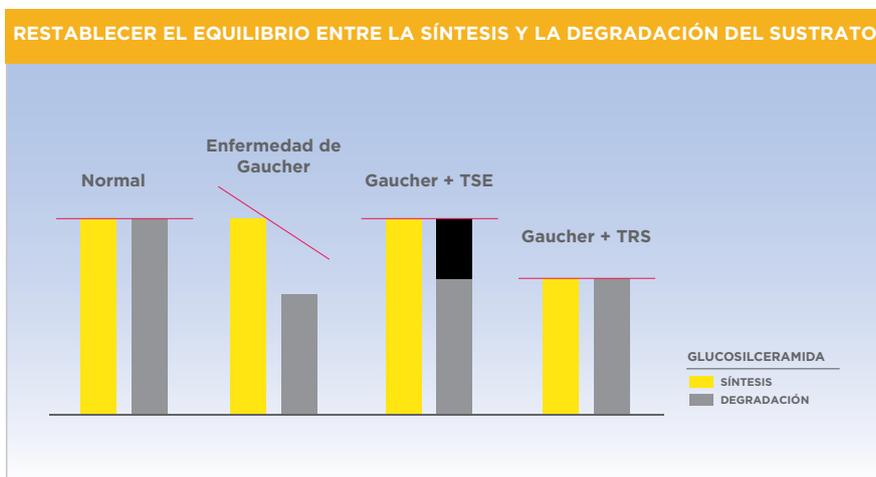


Figura 4.

Representación gráfica del equilibrio entre la síntesis y la degradación GL-1<sup>44</sup>

TSE con Cerezyme® (imiglucerasa) aumenta la actividad enzimática residual propia del paciente para degradar la GL-1 acumulada, mientras que TRS con Cerdelga® (eliglustat) disminuye la tasa de producción de GL-1 mediante la inhibición de la enzima glucosilceramida sintasa (Figura 5).

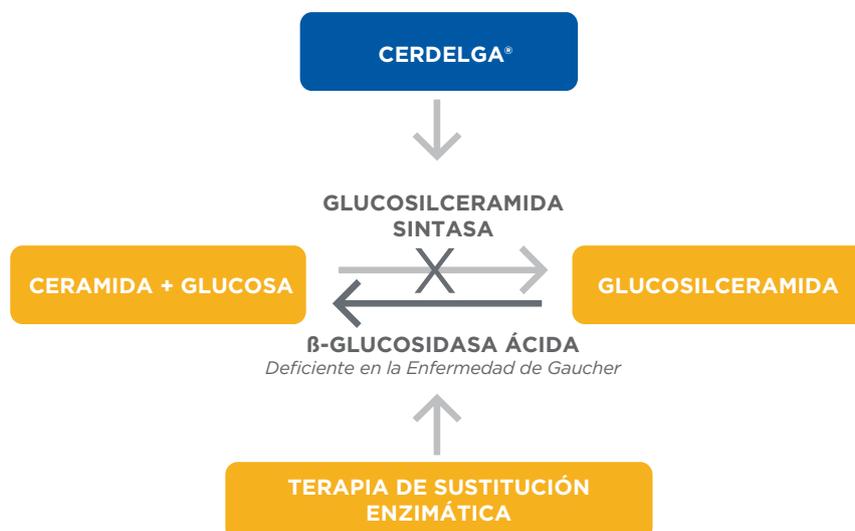


Figura 5.

Mecanismos de acción de Cerdelga y Cerezyme<sup>43,44</sup>

## Cerdelga

Cerdelga es un análogo de la ceramida que inhibe la enzima glucosilceramida sintasa, disminuyendo de esta forma la tasa de producción del sustrato GL-1. Esto ayuda a reducir la acumulación de GL-1 y a restablecer un equilibrio más natural entre la síntesis y la degradación de GL-1, permitiendo así que la  $\beta$ -glucosidasa ácida residual de un paciente reduzca el GL-1 acumulado y mejoren los síntomas de la Enfermedad de Gaucher.<sup>43,44</sup> Cerdelga es un tratamiento oral que ha demostrado reducir los volúmenes de bazo e hígado y mejorar el recuento de plaquetas, los niveles de hemoglobina y los parámetros óseos en estudios con pacientes no tratados previamente y, además, ha demostrado mantener la estabilidad de la enfermedad en comparación con TSE (véase Estudios clínicos de Cerdelga).

En los estudios clínicos, llevados a cabo con 393 pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 pertenecientes a 29 países, Cerdelga demostró mejoras en las manifestaciones clínicas primarias (incluyendo la hepatoesplenomegalia, la anemia, la trombocitopenia y los parámetros óseos), demostrándose continuación y mejoría en un estudio de seguimiento de hasta 4 años.<sup>1,46,47</sup> El mantenimiento de la estabilidad de la enfermedad se demostró en los pacientes tratados previamente con TSE.<sup>1,48</sup>

## Cerezyme

Cerezyme es un análogo recombinante de la glucocerebrosidasa humana, la enzima deficiente en los pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1. La diana terapéutica de Cerezyme son las células del sistema monocito/macrófago (es decir, las directamente afectadas por el trastorno), se lleva a cabo una modificación de los carbohidratos de la molécula, lo que permite a esta enzima exógena penetrar en las células objetivo y en sus lisosomas.<sup>49</sup>

Cerezyme fue aprobado a mediados de la década de los noventa. Los resultados clínicos obtenidos desde su aprobación han demostrado que Cerezyme revierte y previene las manifestaciones viscerales, hematológicas y óseas de la enfermedad, mejora la calidad de la vida de los pacientes,<sup>4,50</sup> y tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad a largo plazo satisfactorio.<sup>51</sup> Existen dos formas adicionales de TSE, VPRIV® (velaglucerasa alfa) y Elelyso™ (taliglucerasa alfa) (esta última, actualmente no autorizada en Europa).

## B Objetivos terapéuticos

Los objetivos terapéuticos actuales para la Enfermedad de Gaucher (Tabla 6) fueron desarrollados por expertos del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher, en base a las experiencias con el tratamiento con Cerezyme.<sup>18</sup> Dado que la Enfermedad de Gaucher tipo 1 se caracteriza por la variabilidad de la presentación y gravedad de sus manifestaciones y ya que el ritmo de progresión de la enfermedad es incierto, se deben individualizar las pautas de tratamiento y la evaluación de la respuesta terapéutica para cada paciente. Estos objetivos terapéuticos se enfocan en los distintos sistemas corporales y proporcionan una guía para integrar el manejo de la enfermedad en cada paciente individual.<sup>18</sup>

Tabla 6.

**Objetivos terapéuticos recomendados en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1.<sup>18</sup>**

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PARA LA ANEMIA	OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PARA LA TROMBOCITOPENIA	
<p>Incrementar los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 11,0</math> g/dl para mujeres y niños</li> <li>• <math>\geq 12,0</math> g/dl para hombres</li> </ul> <p>Eliminar la necesidad de transfusiones de sangre</p> <p>Reducir la fatiga, disnea y angina</p> <p>Mantener los valores de Hb alcanzados tras los primeros 12-24 meses de tratamiento</p>	<p><b>Todos los pacientes</b></p>	<p>Incrementar el recuento plaquetario durante el primer año de tratamiento lo suficiente para prevenir hemorragias quirúrgicas, obstétricas y espontáneas</p>
	<p><b>Pacientes con esplenectomía</b></p>	<p>Normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento</p>
	<p><b>Pacientes con bazo intacto</b></p>	<p><b>Trombocitopenia basal moderada:</b> el recuento plaquetario debe incrementarse 1,5 a 2 veces en el primer año y aproximarse al nivel normal en el segundo</p> <p><b>Trombocitopenia basal severa:</b> el recuento plaquetario debe incrementarse 1,5 veces el primer año y continuar incrementándose lentamente hasta el quinto año (alcanzando el doble en el segundo año), pero no se debe esperar la normalización</p> <p>Evitar la esplenectomía (puede ser necesaria durante hemorragias que comprometan la vida)</p> <p>Mantener estable el recuento plaquetario para eliminar los riesgos de hemorragia después de haber alcanzado respuesta terapéutica</p>
OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PARA LA HEPATOMEGALIA	OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PARA LA PATOLOGÍA ESQUELÉTICA	
<p>Reducir y mantener el volumen hepático en 1 a 1,5 veces de lo normal</p> <p>Reducir el volumen hepático un 20-30% en el primer y segundo año, y un 30-40% en los siguientes 3-5 años</p>	<p>Disminuir o eliminar el dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento</p> <p>Prevenir las crisis óseas</p> <p>Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondral</p> <p>Mejorar la DMO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En pacientes pediátricos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcanzar la masa esquelética pico normal o ideal.</li> <li>- Incrementar la DMO cortical y trabecular al segundo año</li> </ul> </li> <li>• En pacientes adultos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incrementar la DMO trabecular entre el tercer y quinto año</li> </ul> </li> </ul>	
OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PARA LA ESPLENOMEGALIA		
<p>Reducir y mantener el volumen esplénico en <math>\leq 2</math> a 8 veces su tamaño normal</p> <p>Reducir el volumen esplénico en un 30-50% en el primer año de tratamiento y 50-60% en los siguientes 2-5 años</p> <p>Aliviar los síntomas ocasionados por la esplenomegalia: distensión abdominal, saciedad precoz, nuevo infarto esplénico</p> <p>Eliminar el hiperesplenismo</p>		

Tabla extraída de Pastores GM, et al.<sup>18</sup>

## Esplenomegalia

La esplenomegalia se define como un volumen esplénico superior al 0,2% del volumen corporal total.<sup>18</sup> En aproximadamente el 90% de los pacientes sintomáticos con bazo intactos, el volumen esplénico previo al tratamiento excede 5 veces el volumen normal (Múltiplos del volumen Normal:MN).<sup>13,18</sup> Los objetivos terapéuticos recomendados para la esplenomegalia incluyen reducir y mantener el volumen esplénico  $\leq 2$  a 8 veces su volumen normal, reducir el volumen del bazo de un 30% a un 50% en el plazo de 1 año y del 50% al 60% entre los 2 y 5 años, así como evitar la esplenectomía como medio para corregir la trombocitopenia. Este grado de reducción suele aliviar la distensión abdominal y la saciedad precoz, previene nuevos infartos esplénicos y elimina el hiperesplenismo.<sup>18</sup> No se espera una normalización del volumen esplénico en pacientes con esplenomegalia grave basal ( $>15$  veces el volumen normal).<sup>36</sup>

## Hepatomegalia

La hepatomegalia se define como un volumen del hígado superior a 1,25 veces el volumen normal hepático, 2,5% del peso corporal total en kilogramos. Los objetivos terapéuticos recomendados para la hepatomegalia son la reducción y el mantenimiento del volumen del hígado en 1,0 a 1,5 veces MN y reducir el volumen del hígado entre el 20% y el 30% en el plazo de 1 a 2 años desde el comienzo de TSE y entre el 30% y el 40% de los años 3 a 5. Si las pruebas de la función hepática son marcadamente anormales y/o existen pruebas de disfunción hepática avanzada, se deberían tomar en consideración otras afecciones intercurrentes. La normalización del volumen hepático no es generalmente posible cuando la hepatomegalia es grave ( $>2,5$  veces el volumen normal).<sup>18</sup>

## Anemia

En los pacientes que presentan anemia, los objetivos terapéuticos recomendados basados en la evidencia son, aumentar los niveles de hemoglobina a  $\geq 11,0$  g/dl para mujeres y niños y a  $\geq 12,0$  g/dl para hombres en el plazo de 12 a 24 meses (en ausencia de deficiencia de hierro). Otros objetivos para los pacientes anémicos son eliminar la necesidad de transfusiones de sangre y reducir los síntomas de la anemia, como por ejemplo la fatiga. Se recomienda mantener los niveles de hemoglobina alcanzados después de los primeros 12 a 24 meses de terapia. En pacientes con anemia grave, definida como un nivel de hemoglobina  $< 8,0$  g/dl, los niveles deberían aumentar en el plazo de 6 meses desde el comienzo de la terapia, aunque puede persistir una anemia leve.<sup>18</sup>

## Trombocitopenia

Los objetivos recomendados para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia son aumentar el recuento de plaquetas a un nivel que prevenga hemorragias quirúrgicas, obstétricas y espontáneas, aunque otros factores de confusión tales como defectos de la función plaquetaria o anomalías concurrentes de factores de la coagulación pueden aumentar el riesgo de hemorragia con independencia del recuento de plaquetas. En pacientes con esplenectomía, el objetivo terapéutico debe ser la normalización del recuento de plaquetas en 1 año de tratamiento. En pacientes con bazo intacto, los objetivos terapéuticos recomendados incluyen lo siguiente:<sup>18</sup>

- Trombocitopenia basal moderada ( $60.000/\text{mm}^3$  a  $120.000/\text{mm}^3$ ): recuento de plaquetas de 1,5 a 2,0 veces mayor en el primer año y acercamiento a un nivel normal o bajo en el segundo año
- Trombocitopenia basal grave ( $< 60.000/\text{mm}^3$ ): recuento de plaquetas 1,5 veces mayor en el primer año de terapia y aumento continuo del recuento de plaquetas durante los años 2 a 5 (duplicando el recuento), aunque no debe esperarse normalización

- Evitar esplenectomía
- Mantenimiento de un recuento estable de plaquetas

## Patología ósea

Los objetivos recomendados para la patología ósea en pacientes adultos incluyen la disminución o eliminación del dolor óseo en el plazo de 1 a 2 años, previniendo las crisis óseas y mejorando la DMO. Para adultos, el objetivo debe ser aumentar la DMO trabecular.<sup>18</sup> El logro de valores de DMO normales, ajustados en función de la edad y el sexo, puede requerir más de 8 años de TSE, dependiendo de la dosis.<sup>37</sup>

## Información de producto Cerdelga® (eliglustat )

### A Descripción general

Cerdelga® (eliglustat ) es un análogo de la ceramida que disminuye la tasa de producción de GL-1 mediante la inhibición de la enzima glucosilceramida sintasa. El objetivo es restablecer el equilibrio entre la síntesis y la degradación de GL-1, lo que resulta en una menor acumulación de GL-1 en bazo, hígado, médula ósea y pulmones.<sup>1,43,52</sup> En los ensayos clínicos, el tratamiento con Cerdelga redujo significativamente los elevados niveles plasmáticos de GL-1 en pacientes no tratados previamente. En pacientes estabilizados previamente con TSE, la GL-1 plasmática disminuyó durante el tratamiento y se mantuvo en el rango normal.<sup>1,47,48</sup>

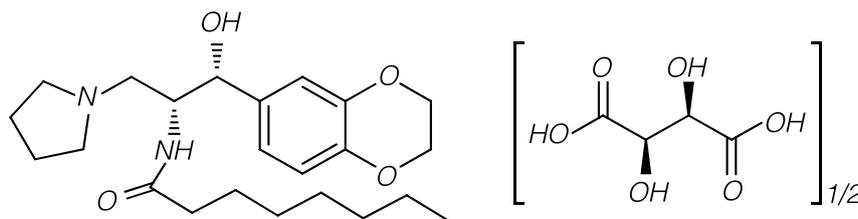
Como análogo de la ceramida, Cerdelga es un inhibidor potente y específico de la glucosilceramida sintasa. No inhibe a las enzimas disacaridasas intestinales, lo cual es la causa probable de los efectos secundarios gastrointestinales observados con el inhibidor de la glucosilceramida sintasa, miglustat.<sup>1,43,53</sup>

### B Composición química

Cerdelga® (eliglustat) es una pequeña molécula inhibidora de la glucosilceramida sintasa que se asemeja al sustrato de la la enzima, la ceramida. Cada cápsula de Cerdelga de administración oral contiene 84,4 mg de eliglustat (como tartrato). Los excipientes de las cápsulas de Cerdelga son la celulosa microcristalina, el monohidrato de lactosa, la hipromelosa y el behenato de glicerilo.<sup>53</sup>

El nombre químico es N-((1R,2R)-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1- hidroxipropan-2-il) octanamida (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato.<sup>53</sup>

Figura 6. Estructura química de Cerdelga<sup>53</sup>



## C Farmacocinética y distribución en los tejidos

La mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas en plasma se sitúa entre 1,5 y 3 horas después de la administración, con una biodisponibilidad oral baja (<5%) debido al importante metabolismo de primer paso. Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de eliglustat. Tras la dosificación repetida de Cerdelga 84 mg dos veces al día, se alcanzó el equilibrio a los 4 días, con un aumento de 3 veces o menos en la tasa de acumulación. Eliglustat se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (del 76 al 83%) y se distribuye principalmente en el plasma. Tras la administración intravenosa de eliglustat, el volumen de distribución fue de 816 l, lo que permite suponer una distribución generalizada en los tejidos humanos.<sup>1</sup>

Tras la administración oral, la mayoría de la dosis administrada se excreta en la orina (41,8%) y en las heces (51,4%), sobre todo en forma de metabolitos. Tras la administración intravenosa, la eliminación corporal total de eliglustat fue de 86 l/h. Tras dosis repetidas orales de 84 mg dos veces al día, la semivida de eliminación de eliglustat es de aproximadamente 4-7 horas en los que no son metabolizadores lentos (ML) y de 9 horas en los ML.<sup>1</sup>

Cerdelga es metabolizado ampliamente con un elevado aclaramiento, principalmente por el CYP2D6 y en un grado inferior por el CYP3A4.<sup>1</sup> El análisis farmacocinético poblacional demuestra que el fenotipo CYP2D6 predicho en base al genotipo es el factor más importante que afecta a la variabilidad farmacocinética del eliglustat. Los individuos con una predicción de fenotipo metabolizador CYP2D6 lento (aproximadamente 5 a 10% de la población) presentan unas concentraciones más altas de eliglustat que los metabolizadores CYP2D6 intermedios o rápidos. De acuerdo con el análisis farmacocinético de la población, el sexo, el peso corporal, la edad y la raza tenían poco o ningún efecto sobre la farmacocinética de eliglustat.<sup>1</sup>

## D Estudios clínicos con Cerdelga

La eficacia y la seguridad de Cerdelga se han evaluado en el programa clínico más grande llevado a cabo hasta la fecha sobre la Enfermedad de Gaucher, involucrando a casi 400 pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1, y 3 estudios clínicos de fase III (Tabla 7).<sup>1,46-48,53-55</sup> En pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 no tratados previamente, Cerdelga demostró mejoras clínicamente significativas de los niveles de plaquetas y hemoglobina, de los volúmenes de bazo e hígado y en resultados óseos.<sup>1,46,47</sup> En los pacientes que habían sido estabilizados previamente con TSE, Cerdelga mantuvo la estabilidad de estos parámetros de la enfermedad.<sup>1,48</sup>

NOMBRE DEL ESTUDIO	N (número de pacientes tratados)	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO
ESTUDIO CON PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO (ENGAGE) <sup>47</sup>	40	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 9 meses de duración.</li><li>• Pacientes sin tratamiento previo.</li></ul>
ESTUDIO A LARGO PLAZO CON PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO <sup>46,54</sup>	26	<ul style="list-style-type: none"><li>• Resultados multianuales con Cerdelga en un ensayo de fase II, multicéntrico y de un único grupo/brazo.</li><li>• Pacientes sin tratamiento previo.</li></ul>

Tabla 7.

*Descripción general de los estudios clínicos de Cerdelga*<sup>1,46-48,55,56</sup>

ESTUDIO DE CAMBIO DE TRATAMIENTO (ENCORE) <sup>48</sup>	159	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo de fase III, multinacional, aleatorizado, con comparador activo y de 1 año de duración.</li> <li>• Pacientes que habían alcanzado los objetivos terapéuticos con TSE intravenosa.</li> </ul>
ESTUDIO EN CURSO (EDGE) <sup>55</sup>	170	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio de fase III en curso, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y multinacional</li> <li>• Eficacia, seguridad y farmacocinética de una dosificación única diaria frente a una dosis doble diaria de Cerdelga</li> <li>• Adultos con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 que han demostrado estabilidad clínica con una dosis doble diaria de Cerdelga</li> </ul>

### Cerdelga en pacientes sin tratamiento previo (Ensayo ENGAGE)

En el ensayo aleatorio doble ciego ENGAGE, Cerdelga demostró mejoras estadísticamente significativas de los parámetros viscerales y hematológicos en comparación con placebo en 40 pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 de 16 años de edad o mayores (media, 32 años), con esplenomegalia y anomalías hematológicas preexistentes.<sup>1,47</sup> Los pacientes de este ensayo no habían recibido tratamiento con miglustat en el plazo de 6 meses o con TSE en el plazo de 9 meses antes de la aleatorización; excepto 5 pacientes, ningún otro había recibido tratamiento previo para la Enfermedad de Gaucher. Se llevó a cabo una estratificación según el volumen esplénico basal de  $\leq 20$  o  $> 20$  MN para garantizar que los grupos de tratamiento estuvieran equilibrados con respecto al número de pacientes con bazo muy agrandados, posteriormente, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una relación de 1:1 para recibir Cerdelga o placebo durante el período ciego primario de análisis de 9 meses. El tratamiento con Cerdelga comenzó con una dosis inicial de 42 mg dos veces al día (2 v/d), con la posibilidad de aumentar la dosis hasta los 84 mg 2 v/d en la semana 4 en base a una concentración mínima en plasma de eliglustat en la semana 2.<sup>1,47</sup>

El criterio de valoración principal de este estudio era el cambio porcentual en el volumen del bazo (en MN), desde el volumen basal hasta los 9 meses, en el grupo de Cerdelga en comparación con el placebo. Los criterios de valoración secundarios eran el cambio absoluto del nivel de hemoglobina, el cambio porcentual del volumen hepático (en MN) y el cambio porcentual del recuento de plaquetas desde el momento basal hasta los 9 meses en comparación con placebo.<sup>1,47</sup> En esta cohorte de pacientes con manifestaciones viscerales y hematológicas importantes de la enfermedad, Cerdelga demostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo en todos los criterios de valoración principales y secundarios (Tabla 8 y Figura 7). El deterioro del estado clínico de los pacientes tratados con el placebo ilustra la naturaleza progresiva de la Enfermedad de Gaucher (Tabla 8 y Figura 7). Durante un período de extensión abierto de hasta 18 meses, los pacientes que continuaron recibiendo Cerdelga (N = 18) demostraron mejoras adicionales del volumen esplénico, de los niveles de hemoglobina, del volumen hepático y del recuento de plaquetas.<sup>1,47</sup>

### Respuesta visceral

Nueve meses de tratamiento con Cerdelga dieron lugar a una reducción del 30% del volumen esplénico en comparación con placebo. En el momento basal, la media del volumen esplénico fue de 12,5 MN en el caso del grupo con placebo y de 13,9 MN en el grupo con Cerdelga. A los 9 meses, la media del tamaño esplénico en el

grupo con placebo aumentó en un 2,3%, mientras que disminuyó en un 27,8% en el grupo con Cerdelga, lo que dio como resultado una diferencia general entre tratamientos del -30 % ( $p < 0,001$ ) (Tabla 8 y Figura 7).<sup>1,47</sup>

El volumen hepático también mejoró a los 9 meses de tratamiento con Cerdelga. En el momento basal, la media del volumen hepático fue de 1,4 MN en ambos grupos terapéuticos. La media del volumen hepático aumentó en un 1,4% en el grupo con placebo, mientras que disminuyó en un 5,2% en el grupo con Cerdelga, lo que dio como resultado una diferencia general entre tratamientos del -6,6% ( $p = 0,0072$ ) (Tabla 8 y Figura 7).<sup>1,47</sup>

	Placebo (n=20) <sup>a</sup>	Cerdelga (n=20) <sup>a</sup>	Diferencia (Cerdelga – placebo) [IC del 95%]	Valor de p <sup>b</sup>
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%) (criterio de valoración principal)	2,26	-27,77	-30,00 [-36,8;-23,2]	<0,0001
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl) (criterio de valoración secundario)	-0,54	0,69	1,22 [0,57;1,88]	0,0006
Cambio porcentual en el volumen del hígado MN (%) (criterio de valoración secundario)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37;-1,91]	0,0072
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%) (criterio de valoración secundario)	-9,06	32,00	41,06 [23,95;58,17]	<0,0001

**Tabla 8.**

**Cambio desde el inicio del estudio hasta el mes 9 (período del análisis principal) en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 sin tratamiento previo que recibieron Cerdelga en el estudio 02507.<sup>1</sup>**

MN = múltiplos de lo normal, IC = intervalo de confianza

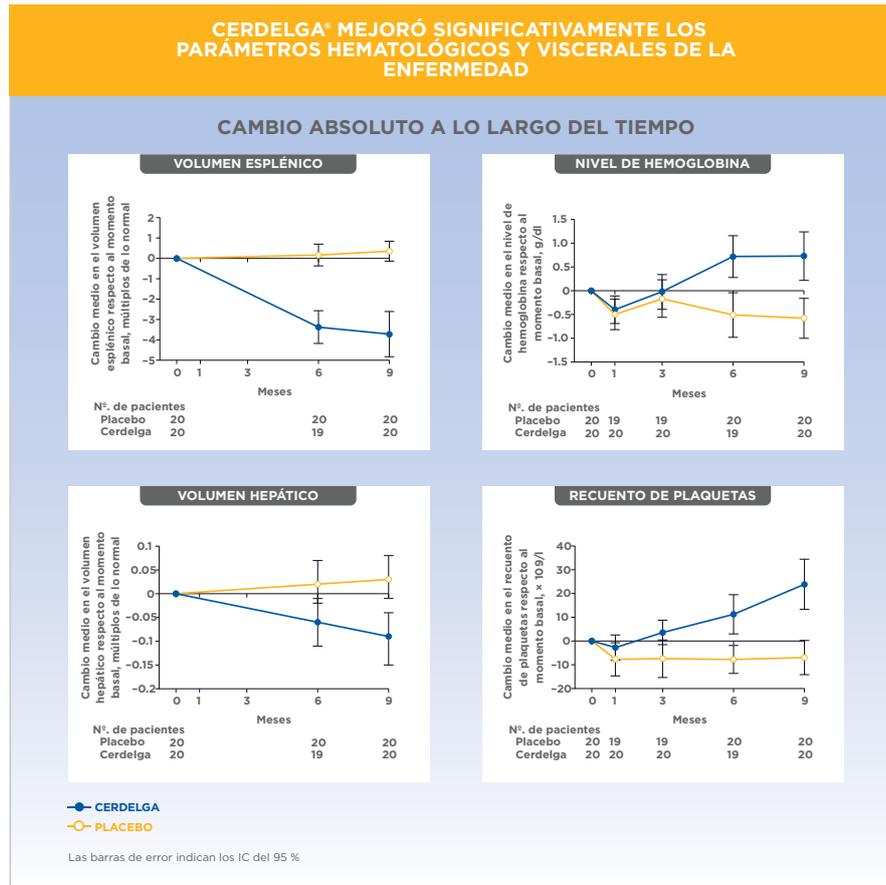
<sup>a</sup> Al inicio del estudio, los volúmenes medios del bazo eran 12,5 y 13,9 MN en los grupos con placebo y Cerdelga, respectivamente, y los volúmenes medios del hígado eran 1,4 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina eran 12,8 y 12,1 g/dl y los recuentos de plaquetas eran 78,5 y 75,1 x 10<sup>9</sup> /l, respectivamente.

<sup>b</sup> Las estimaciones y los valores de p se basan en un modelo ANCOVA.

Tabla extraída de Ficha técnica de Cerdelga.<sup>1</sup>

Figura 7.

Cambios medios en los volúmenes esplénico y hepático, hemoglobina y plaquetas desde el momento basal hasta los 9 meses con Cerdelga frente a placebo en el Ensayo ENGAGE.<sup>1,47,53</sup>



Gráficas extraídas de Mistry PK, et al.<sup>47</sup>

## Respuesta hematológica

El nivel de hemoglobina mejoró a los 9 meses de tratamiento con Cerdelga. En el momento basal, la media del nivel de hemoglobina fue de 12,8 g/dl en el caso del grupo con placebo y de 12,1 g/dl en el grupo con Cerdelga. Mientras que la media del nivel de hemoglobina disminuyó en -0,54 g/dl en el grupo con placebo, aumentó en 0,69 g/dl en el grupo con Cerdelga, lo que dio como resultado una diferencia general entre tratamientos de 1,2 g/dl ( $p = 0,0006$ ) (Tabla 8 y Figura 7).<sup>1,47</sup>

El tratamiento con Cerdelga también mejoró el recuento de plaquetas a los 9 meses. En el momento basal, la media del recuento de plaquetas fue de  $78,5 \times 10^9/l$  en el caso del grupo con placebo y de  $75,1 \times 10^9/l$  en el grupo con Cerdelga. Mientras que el recuento de plaquetas disminuyó en un 9,1% en el grupo con placebo, aumentó un 32,0% en el grupo con Cerdelga, lo que dio como resultado una diferencia general entre tratamientos del 41,1% ( $p < 0,001$ ) (Tabla 8 y Figura 7).<sup>47</sup>

## Respuesta esquelética

El uso previo de TSE para la Enfermedad de Gaucher ha puesto de manifiesto que las respuestas esqueléticas al tratamiento aparecen mucho más tarde que las respuestas hematológicas o viscerales.<sup>37</sup> Sin embargo, durante este estudio de 9 meses de duración, el tratamiento con Cerdelga derivó en un ligero aumento de la infiltración de células de Gaucher en la médula ósea, tal y como determinó la puntuación de carga de médula ósea (CMO) evaluada a partir de una RM en la columna lumbar y fémur. La puntuación de CMO disminuyó una media de 1,1 puntos en los pacientes tratados con Cerdelga, mientras que permaneció estable en los pacientes tratados con placebo ( $p = 0,002$ ) tras 9 meses y disminuyó 2,15 puntos tras 18 meses.<sup>1,47</sup> El porcentaje de los pacientes tratados con Cerdelga con una reducción clínicamente significativa de al menos 2 puntos en la puntuación de CMO total aumentó del 26% (N = 5) tras 9 meses al 44% (N = 8) tras 18 meses.<sup>1</sup>

Generalmente, nueve meses es un periodo de tiempo insuficiente para observar cambios en la DMO, especialmente en pacientes con disminución relativamente leve de la masa ósea en el momento basal. Puntuación T media (DE) de la columna lumbar en el momento basal en el intervalo osteopénico en el grupo con Cerdelga -1,1 (0,8) y el grupo con placebo -1,1 (1,2). Tras 9 meses de tratamiento, la puntuación T media de la columna lumbar fue de -1,0 (0,8) en el grupo con Cerdelga y de 1,2 (1,1) en el grupo con placebo ( $p = 0,14$ ). La puntuación Z media de la columna lumbar en el momento basal fue de -1,1 (0,9) en el grupo con Cerdelga y de -1,2 (1,2) en el grupo con placebo. Tras 9 meses de tratamiento, la puntuación Z media de la columna lumbar fue de -1,1 (0,9) en el grupo con Cerdelga y de 1,3 (1,2) en el grupo con placebo ( $p = 0,06$ ).<sup>47</sup> Tras 18 meses de tratamiento con Cerdelga, la puntuación T media de la columna lumbar aumentó de -1,06 (0,82) (N = 17), dentro del intervalo osteopénico, a -0,91 (0,88) (N = 15), dentro del intervalo normal.<sup>1</sup>

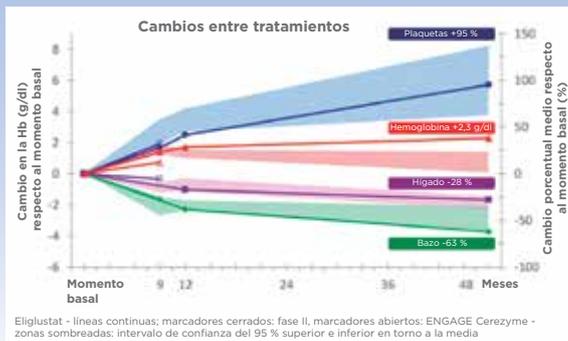
## Calidad de vida

La mejoría de la calidad de vida de los pacientes tratados con Cerdelga fue visible a partir de la mejoría media en el dominio funcional del cuestionario de salud abreviado de 36 ítems (SF-36 v2) en comparación con placebo (13,2,  $p = 0,01$ ), así como una reducción media pequeña pero significativamente estadística en la puntuación de gravedad de la Enfermedad de Gaucher (DS3) en comparación con placebo (-0,3,  $p = 0,045$ ).<sup>1,47</sup>

## Resultados a largo plazo con Cerdelga en pacientes que nunca antes habían recibido tratamiento (estudio 304)

Existen datos sobre el periodo de seguimiento de un estudio de fase II, abierto, de un solo grupo de tratamiento y multicéntrico de Cerdelga en pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1 que nunca antes habían recibido tratamiento. Estos pacientes no recibieron terapia de sustitución enzimática ni terapia de reducción de sustrato en el plazo de 12 meses, ni bisfosfonatos en el plazo de 3 meses antes de la inclusión en el estudio.<sup>54</sup> Se mantuvieron a largo plazo las mejorías significativas en los volúmenes hepático y esplénico, el nivel de hemoglobina y el recuento de plaquetas en los 19 pacientes que completaron los 4 años de tratamiento.<sup>1,46</sup> Además, la comparación indirecta con un grupo de pacientes idéntico tratado con Cerezyme del Registro ICGG indicó efectos terapéuticos similares. En la Figura 8 se ilustran estos resultados.<sup>46,53</sup>

**COMPARACIÓN DE LOS DATOS DE EFICACIA DE CERDELGA (DATOS DE FASE II) CON LOS DE IMIGLUCERASA (DATOS DEL REGISTRO ICGG; IDÉNTICOS)**

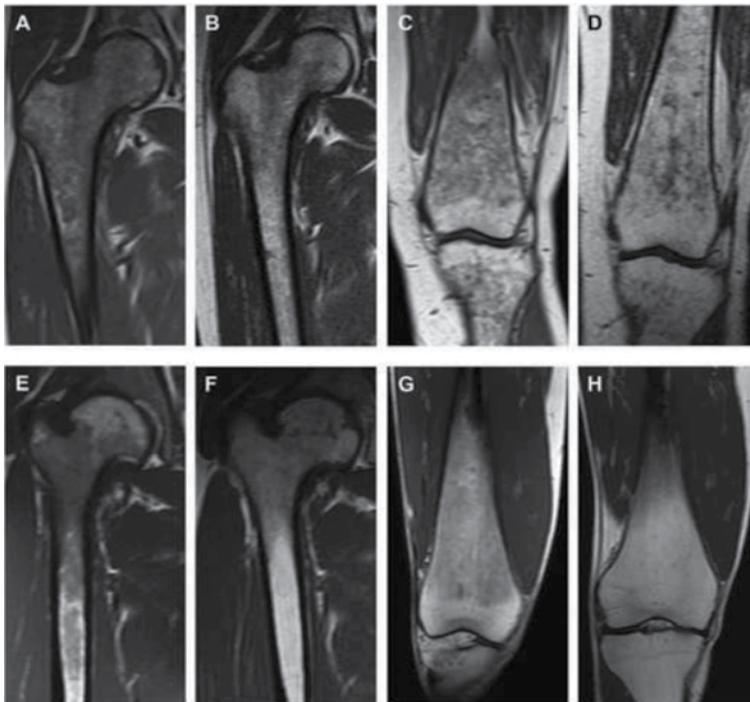


**Figura 8.**

**Mejorías en parámetros hematológicos y orgánicos tras 4 años de tratamiento con Cerdelga<sup>53</sup>**

*Figura extraída de Cerdelga European Assessment Report EMA/68065/2015.<sup>53</sup>*

Tras 4 años de tratamiento con Cerdelga, se observaron mejorías en la infiltración de la médula ósea del fémur (evaluada a partir de RM, N = 18) en más de la mitad de los pacientes, y la CMO media de la columna lumbar aumentó en un 9,9 % en la DMO g/cm<sup>2</sup> (N = 15, p = 0,02). La puntuación T media (DE) de -1,6 (1,1) de la columna lumbar en el momento basal, dentro del intervalo osteopénico, alcanzó el intervalo normal tras 4 años de tratamiento, -0,9 (1,3) (p = 0,01) (Figura 10).<sup>57</sup>



**Figura 9.**

**Mejoría de la médula oscura en dos pacientes tras 4 años de tratamiento con Cerdelga<sup>57</sup>**

*Imágenes cortesía de Kamath et al., publicado por Springer en Skeletal Radiology.<sup>57</sup>*

Arriba: las imágenes coronales obtenidas a partir de RM ponderadas en T1 del fémur derecho proximal de una mujer de 55 años de edad en el momento basal (a) y al cabo de 48 meses (b) demuestran la disminución, dentro de la persistencia, de la médula ósea oscura en la epifisis de la cabeza femoral, apofisis del trocánter mayor y en la región intertrocanterica del fémur proximal. La médula oscura también ha desaparecido en gran parte de la diáfisis femoral proximal. Las imágenes coronales obtenidas a partir de RM ponderadas en T1 del fémur izquierdo distal en el momento basal (c) y al cabo de 36 meses (d) demuestran una disminución considerable de médula oscura en la metafisis y diáfisis distal femoral. Abajo: las imágenes coronales obtenidas a partir de RM ponderadas en T1 del fémur derecho proximal de un hombre de 30 años de edad en el momento basal (e) y al cabo de 48 meses (f) demuestran la disminución de médula oscura en la región intertrocanterica y la diáfisis proximal femoral. Las imágenes coronales obtenidas a partir de RM ponderadas en T1 del fémur derecho distal en el momento basal (g) y al cabo de 48 meses (h) en el mismo paciente demuestran una recuperación completa de médula oscura en la metafisis y diáfisis distal femoral con médula grasa normal residual.

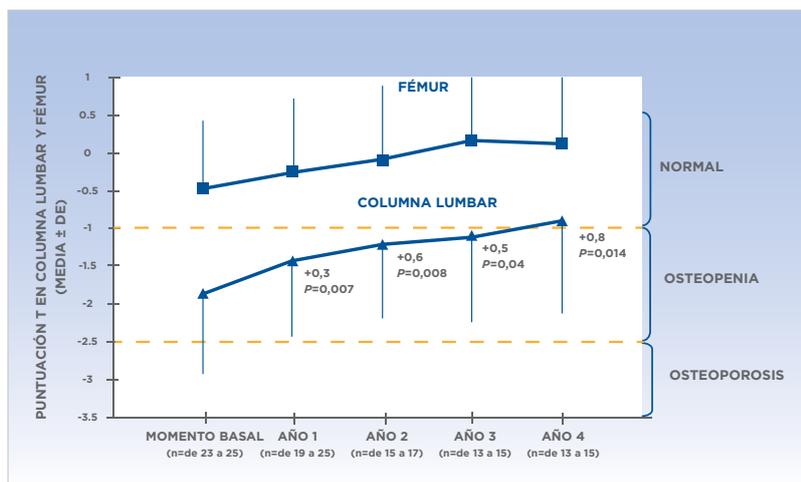


Figura 10.

Mejoría de la densidad mineral ósea media de la columna lumbar tras 4 años de tratamiento con Cerdelga<sup>46</sup>

Gráfica extraída de Lukina E, et al.<sup>46</sup>

### Cerdelga en pacientes que cambiaron de TSE (ensayo ENCORE)

En el ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico ENCORE (N = 160 aleatorizados, N = 159 tratados), Cerdelga cumplió el criterio de no inferioridad frente a Cerezyme a la hora de mantener la estabilidad de los parámetros hematológicos y orgánicos de la Enfermedad de Gaucher en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) previamente tratados durante al menos 3 años con TSE a 30-130 U/kg/mes (durante al menos 6 meses de los 9 últimos).<sup>1,48</sup> Se exigía que los pacientes de este estudio cumplieran los objetivos terapéuticos preespecificados en el momento basal que se muestran en la Tabla 9.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PREESPECIFICADOS EXIGIDOS EN EL MOMENTO BASAL	
HEMOGLOBINA	$\geq 11$ g/dL en mujeres $\geq 12$ g/dL en hombres
RECuento DE PLAQUETAS	$\geq 100.000/\text{mm}^3$
VOLUMEN ESPLÉNICO*	$< 10$ MN o esplenectomía $> 3$ años antes de la aleatorización
VOLUMEN HEPÁTICO*	$< 1,5$ MN
HUESO	Sin crisis óseas ni enfermedad ósea sintomática (es decir, dolor óseo atribuible a osteonecrosis y/o fracturas patológicas durante el último año)
*Volumen esplénico calculado en comparación con el volumen esplénico normal (0,2% del peso corporal); volumen hepático calculado en comparación con el volumen hepático normal (2,5% del peso corporal)	

Tabla 9.

Objetivos terapéuticos preespecificados exigidos en el momento basal<sup>48</sup>

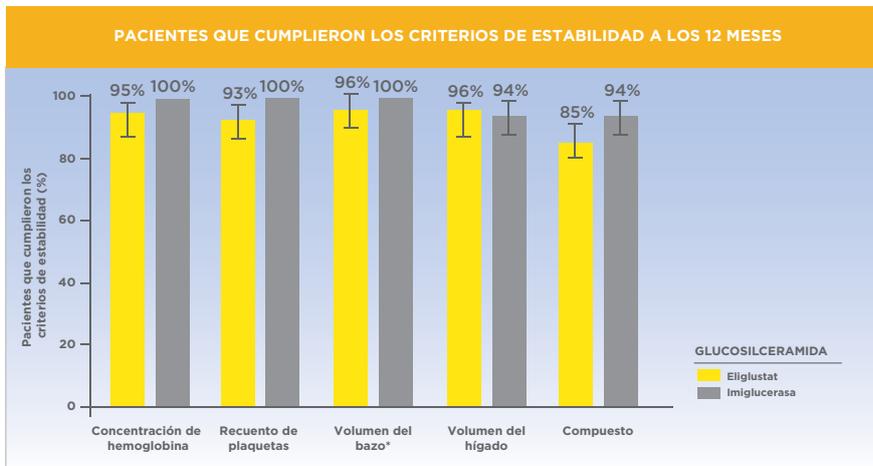
Cox TM, et al.<sup>48</sup>

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir Cerdelga o Cerezyme durante 12 meses. El tratamiento con Cerdelga se inició a una dosis de 42 mg 2 v/d, con posibles aumentos de la dosis de hasta 84 mg 2 v/d y 127 mg 2 v/d en las semanas 4 y 8 en función de las concentraciones plasmáticas mínimas de Cerdelga en las Semanas 2 y 6, respectivamente.

El criterio de valoración principal compuesto para este estudio exigía que las manifestaciones patológicas permanecieran estables desde el momento basal hasta los 12 meses en los cuatro parámetros siguientes: concentración de hemoglobina que no disminuya más de 1,5 g/dl, recuento de plaquetas que no disminuya más del 25%, volumen esplénico que no aumente más del 25% y volumen hepático que no aumente más del 20%. En el momento basal, la media del volumen esplénico fue de 2,7 MN en el caso del grupo con Cerezyme y de 3,2 MN en el grupo con Cerdelga; el volumen hepático fue de 0,9 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina fueron 13,9 y 13,6 g/dl, y el recuento de plaquetas fue 187 y 203  $\times 10^9/l$ , respectivamente.<sup>48</sup>

## Estabilidad visceral y hematológica

El análisis de la eficacia principal se llevó a cabo según el grupo especificado por el protocolo (N = 99 con eliglustat, N = 47 con imiglucerasa). Tras 12 meses, se cumplió el criterio de valoración principal compuesto en el 85% de los pacientes con Cerdelga y en el 94 % de los pacientes del grupo con Cerezyme (la diferencia entre grupos fue del 8,8%; IC del 95% -17,6, 4,2).<sup>48</sup> El límite inferior del intervalo de confianza del 95% en la diferencia entre grupos fue del -17,6%, lo que se encontraba en el intervalo de no inferioridad preespecificado del -25%. Los porcentajes de los pacientes con Cerdelga y Cerezyme que cumplieron los criterios de estabilidad a los 12 meses en el caso de los componentes individuales del criterio de valoración compuesto fueron similares (Figura 11). De entre los pacientes que no cumplieron los criterios de estabilidad en el caso de los componentes individuales, 12 de los 15 pacientes con Cerdelga y 3 de 3 de los pacientes con Cerezyme permanecieron dentro de los objetivos terapéuticos a los 12 meses. Se observó la estabilidad de los parámetros hematológicos individuales y del volumen orgánico a lo largo de 12 meses de tratamiento tanto en el grupo con Cerdelga como en el grupo con Cerezyme (Figura 12).<sup>48</sup> Durante el periodo de ampliación abierto de hasta 24 meses de duración en total, la proporción de pacientes que cumplieron el criterio de valoración principal compuesto se mantuvo y el 87% de los pacientes tratados con Cerdelga mantuvieron estables su nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen esplénico y volumen hepático.<sup>1</sup>



**Figura 11.**

**Porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de estabilidad a los 12 meses<sup>48</sup>**

Tabla extraída de Cox TM, et al.<sup>48</sup>

Población por protocolo. Las barras de error representan los IC del 95% exactos sobre la proporción.  
 \*Los porcentajes del volumen del bazo están basados en el total de pacientes no esplenectomizados en cada grupo de tratamiento.

Figura 12.

Volúmenes orgánicos y parámetros hematológicos a lo largo de 12 meses del tratamiento con Cerdelga frente a Cerezyme<sup>48</sup>

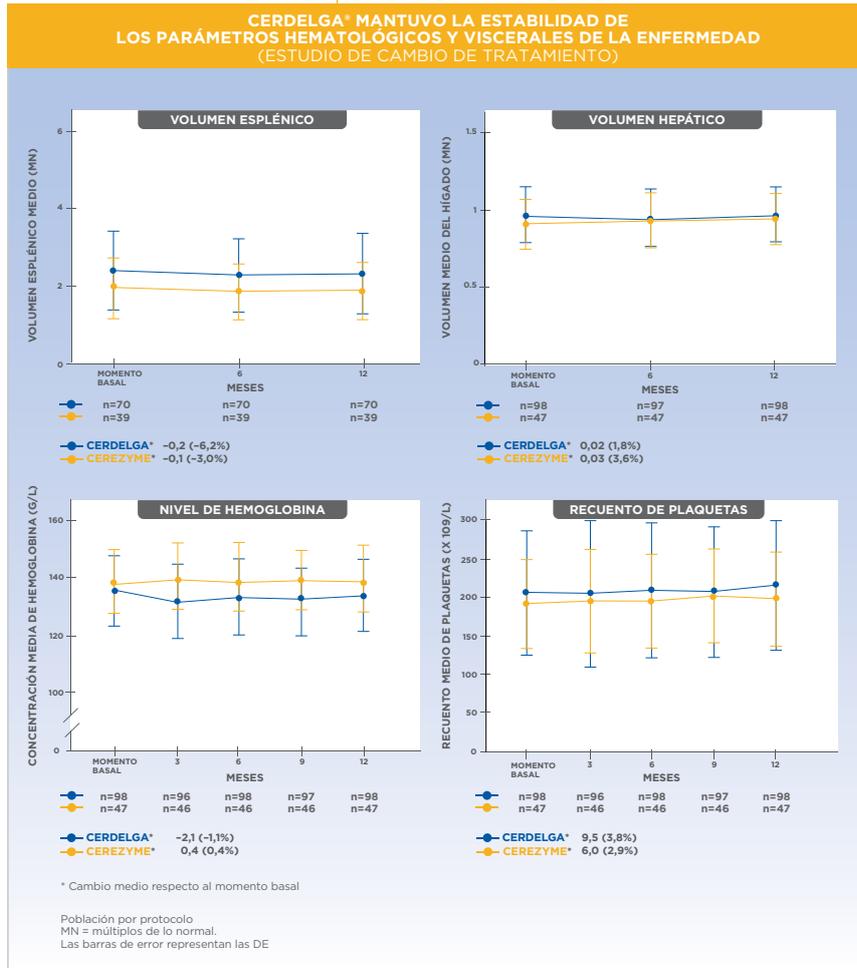


Tabla extraída de Cox TM, et al.<sup>48</sup>

### Estabilidad esquelética

En el momento basal, la DMO media de la columna lumbar y el fémur se encontraban dentro del intervalo normal y la puntuación de CMO estaba en el intervalo moderadamente afectado en el caso de ambos grupos. Tras 12 meses de tratamiento, los cambios medios en las puntuaciones de DMO y CMO fueron similares en ambos grupos de tratamiento (Cerdelga y Cerezyme) y no fueron significativamente diferentes respecto al momento basal.<sup>48</sup>

### Calidad de vida

Por definición, la población de este estudio presentaba Enfermedad de Gaucher estable y, por lo tanto, carga de la enfermedad predominantemente leve al inicio del estudio. Como se esperaba, no se observaron diferencias importantes entre grupos o cambios en el tiempo en ninguna de las cuatro valoraciones de la calidad de vida realizadas: Puntuación de la gravedad de la Enfermedad de Gaucher (DS3), cuestionario sobre el estado de salud con formulario abreviado de 36 preguntas (SF-36), escala de gravedad de la fatiga (Fatigue Severity Score, FSS) e cuestionario breve para la evaluación del dolor (Brief Pain Inventory, BPI).<sup>48</sup>

### Preferencia de tratamiento

En la selección, el 94% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento indicaron su preferencia por un tratamiento oral antes que una infusión. A los 12 meses se confirmó esta preferencia en todos los pacientes con Cerdelga que habían respondido a la encuesta, quienes dijeron que las razones más frecuentes eran la comodidad, la forma de la cápsula, el poder tomar el tratamiento en casa y sentirse mejor después de él.<sup>48</sup>

### Control del tratamiento con Cerdelga

Algunos pacientes que nunca antes habían recibido tratamiento mostraron una reducción del volumen esplénico inferior al 20% (resultados subóptimos) tras 9 meses de tratamiento. En el caso de estos pacientes, sería interesante plantearse la posibilidad de controlarlos para detectar una mejora aún mayor o pensar en una modalidad terapéutica alternativa.<sup>1</sup>

En el caso de los pacientes con enfermedad estable que pasaron de la terapia de sustitución enzimática a eliglstat, debería llevarse a cabo un control para detectar la progresión de la enfermedad (p. ej., tras 6 meses con un control regular a partir de entonces) y evaluar así la estabilidad de la enfermedad. Debería estudiarse el restablecimiento de la terapia de sustitución enzimática o una modalidad terapéutica alternativa en los pacientes cuya respuesta sea subóptima.<sup>1</sup>

La Enfermedad de Gaucher es una enfermedad crónica con características en gran parte reversibles si se sigue un tratamiento adecuado. La respuesta clínica a Cerdelga debe evaluarse habitualmente para comprobar si se han alcanzado los objetivos terapéuticos a corto plazo (1-2 años) y a largo plazo para la Enfermedad de Gaucher.<sup>18</sup> Debe estudiarse la posibilidad de usar una terapia de sustitución enzimática en aquellos pacientes con una respuesta insuficiente.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Cerdelga. Marzo 2015.
2. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al., eds. OMMBID: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2013:Available at: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=474&Sectionid=453741>.
3. Grabowski G, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):58–66.
4. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008;372(9645):1263–1271.
5. Mistry PK, Weinthal JA, Weinreb NJ. Disease state awareness in Gaucher disease: a Q&A expert roundtable discussion. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(6 Suppl 8):1–16.
6. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(6):935–42.
7. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86(1):110–115.
8. Grabowski GA. Gaucher disease: enzymology, genetics, and treatment. In: Harris H, Hirschorn K, eds. *Advances in Human Genetics*. New York, NY: Plenum Press; 1993:377–441.
9. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM*. 2004;97(4):199–204.
10. Hughes DA. Enzyme, substrate, and myeloma in Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2009;84(4):199–201.
11. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol*. 2009;84(4):208–214.
12. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: A study from the Gaucher Registry. *Blood*. 2005;105(12):4569–4572.
13. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835–2843.
14. Mistry PK, Liu J, Yang M, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(45):19473–8.
15. Hong YB, Kim EY, Jung SC. Upregulation of proinflammatory cytokines in the fetal brain of the Gaucher mouse. *J Korean Med Sci*. 2006;21(4):733–738.
16. International Collaborative Gaucher Group. Gaucher Registry Annual Report 2006. Cambridge, Mass: Genzyme Corporation.
17. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: Genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1–2):91–98.
18. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):4–14.
19. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):438–447.
20. Goldblatt J, Sacks S, Beighton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;(137):208–214.
21. Katz K, Sabato S, Horev G, Cohen IJ, Yosipovitch Z. Spinal involvement in children and adolescents with Gaucher Disease. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993;18(3):332–335.
22. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):66–72.
23. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol*. 2002;75(suppl. 1):A13–24.
24. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol*. 2009 Nov;147(4):561–70.
25. Terk MR, Dardashti S, Liebman HA. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: Evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. *Skeletal Radiol*. 2000;29(10):563–571.

26. Balwani M, Fuerstman L, Kornreich R, Edelmann L, Desnick RJ. Type 1 Gaucher disease: significant disease manifestations in "asymptomatic" homozygotes. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1463–9.
27. ICGG Gaucher Registry Annual Report 2008.
28. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2(2):175–80.
29. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS. Resting energy expenditure in Gaucher's disease type 1: effect of Gaucher's cell burden on energy requirements. *Metabolism.* 1989;38(12):1238–43.
30. Weinreb N, Barranger J, Packman S, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007;71(6):576–88.
31. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ 2nd. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res.* 1998;7(6):521–534.
32. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual life Res.* 1998;7(5):373–86.
33. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Félix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res.* 2005;14(2):453–462.
34. Mistry P, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82(8):697–701.
35. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):603–8.
36. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.* 2002;113(2):112–9.
37. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):119–126.
38. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007;71(3):205–11.
39. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med.* 1998;158(16):1754–60.
40. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher disease. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, eds. *GeneReviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 2013.
41. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004;41(suppl. 5):15–22.
42. International Collaborative Gaucher Group. *Gaucher Registry Report 2010.* Cambridge, Mass: Genzyme Corporation.
43. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2007;91(3):259–267.
44. Shayman JA. Eliglustat tartrate. Glucosylceramide synthase inhibitor treatment of type 1 gaucher disease. *Drugs Future.* 2010;35(8):613–620.
45. Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxyojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000;355(9214):1481–5.
46. Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):10–12.
47. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(7):695–706.
48. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. 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.* 2015;385(9985):2355–2362.
49. Murray GJ, Jin FS. Immunoelectron microscopic localization of mannose-terminal glucocerebrosidase in lysosomes of rat liver Kupffer cells. *J Histochem Cytochem.* 1995;43(2):149–158.
50. Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(5):851–3.
51. 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):157–163.

52. Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(5):695–705.
53. Cerdelga (eliglustat) European Assessment Report EMA/57549/2015. European Medicines Agency.
54. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010;116(6):893–899.
55. Charrow J, Ida H, Hollak C, et al. EDGE: A Phase 3 study evaluating once versus twice daily dosing of eliglustat in patients with Gaucher disease type 1: interim results from the lead-in-period. *Mol Genet Metab*. 2014;111(2):S30.
56. Ross L, Peterschmitt J, Puga AC, et al. Eliglustat safety profile based on a pooled analysis of data from four trials in Gaucher disease type I. *Mol Genet Metab*. 2014;111(2):S90.
57. Kamath RS, Lukina E, Aguzzi R, et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skelet Radiol*. 2014;43(10):1353–1360.

## Recursos para profesionales sanitarios

---

### Registro de Gaucher

El Registro del Grupo Internacional de Colaboración sobre la Enfermedad de Gaucher, patrocinado por Sanofi Genzyme, es la base de datos observacional y colaborativa más grande que existe sobre la Enfermedad de Gaucher. Los médicos de 60 países han aportado información a esta base de datos sobre unos 5.000 pacientes tratados y sin tratar.

El Registro ICGG pretende profundizar en el conocimiento de la Enfermedad de Gaucher, ayudar a optimizar el cuidado de los pacientes a partir de enfoques terapéuticos y evaluar la efectividad del tratamiento a largo plazo. Este registro permite el intercambio de información entre médicos para facilitar la toma de decisiones clínicas; sirve de vehículo en estudios colaborativos y proporciona datos clínicos y estadísticos. Estos diversos recursos pueden contribuir a ayudar a los médicos a mejorar el cuidado y bienestar de los pacientes con Enfermedad de Gaucher.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

Cerdelga 84 mg cápsulas duras.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene 84,4 mg de eliglustat (como tartrato). Excipiente(s) con efecto conocido: Cada cápsula contiene 106 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Cápsula dura. Cápsula con tapa opaca de color azul verdoso nacarado y cuerpo opaco de color blanco nacarado. En el cuerpo de la cápsula se ha impreso la inscripción "GZ02" en negro. La cápsula es de tamaño 2 (dimensiones 18,0 x 6,4 mm).

#### 4. DATOS CLÍNICOS:

**4.1 Indicaciones terapéuticas.** Cerdelga está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher de tipo 1 (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6.

**4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento con Cerdelga debe ser iniciado y supervisado por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Posología. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat dos veces al día en metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6. La dosis recomendada es de 84 mg de eliglustat una vez al día en metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6. Si se omite una dosis, se debe tomar la dosis prescrita en la siguiente toma programada; no se debe duplicar la dosis siguiente. Las cápsulas pueden tomarse con o sin comida. Se debe evitar el consumo de pomelo o de zumo de pomelo (ver sección 4.5). Poblaciones especiales. Metabolizadores ultrarrápidos (MUR) y metabolizadores indeterminados del CYP2D6. Cerdelga no debe utilizarse en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos (MUR) o indeterminados del CYP2D6 (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia hepática. Cerdelga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no pueden emitirse recomendaciones sobre la dosis. Pacientes con insuficiencia renal. Cerdelga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, no pueden emitirse recomendaciones sobre la dosis. Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Un número limitado de pacientes de 65 años o más participó en los ensayos clínicos. No se detectaron diferencias significativas en los perfiles de eficacia y seguridad en los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cerdelga en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración. Cerdelga se debe tomar por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras, preferentemente con agua, sin aplastarse, disolverse ni abrirse.

**4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que estén recibiendo un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A y pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A. El uso de Cerdelga en estas condiciones da lugar a importantes elevaciones de las concentraciones plasmáticas de eliglustat (ver secciones 4.4 y 4.5).

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Inicio del tratamiento: genotipado del CYP2D6. Antes del inicio del tratamiento con Cerdelga, se debe genotipar el CYP2D6 de los pacientes para determinar sus características de metabolización del CYP2D6 (ver sección 4.2. Poblaciones especiales). Interacciones farmacológicas. Cerdelga está contraindicado en los pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que estén tomando un inhibidor potente (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina) o moderado (p. ej., duloxetina, terbinafina) del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente (p. ej., claritromicina, itraconazol) o moderado (p. ej., eritromicina, fluconazol) del CYP3A, y en pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A. En estas condiciones, las dos vías principales del metabolismo de eliglustat están alteradas y se prevén elevaciones importantes de las concentraciones plasmáticas del medicamento (ver sección 4.5). Aunque en un estudio exhaustivo del QT en voluntarios sanos no se observaron aumentos significativos del QTc, a partir de modelos FC/VD, se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces más altas que la  $C_{max}$  en humanos causen ligeros aumentos en los intervalos PR, QRS y QTc (ver sección 5.1. Evaluación electrocardiográfica). Para el uso de Cerdelga con un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 o del CYP3A, ver sección 4.5. El uso de Cerdelga con inductores potentes del CYP3A reduce de manera sustancial la exposición a eliglustat, lo que puede disminuir la eficacia terapéutica de este; por tanto, no se recomienda su administración concomitante (ver sección 4.5). Pacientes con afecciones cardíacas preexistentes. El uso de Cerdelga en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes no se ha estudiado en ensayos clínicos. Dado que se prevé que eliglustat cause aumentos leves de los intervalos del ECG a concentraciones plasmáticas sustancialmente elevadas, el uso de Cerdelga se debe evitar en pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio reciente, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmia ventricular) y síndrome de QT largo, así como en combinación con medicamentos antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina) y de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol). Control de la respuesta clínica. Algunos pacientes sin tratamiento previo mostraron una reducción menor del 20% del volumen del bazo (resultados sub-óptimos) después de 9 meses de tratamiento (ver sección 5.1). Estos pacientes deben ser evaluados para sucesivas mejoras o considerarse otra modalidad alternativa de tratamiento. Para aquellos pacientes con enfermedad estabilizada que cambien a tratamiento con eliglustat desde la terapia de reemplazo enzimática, debe evaluarse la progresión de la enfermedad (por ejemplo, después de 6 meses y de forma regular posteriormente), para todos los aspectos de la enfermedad para evaluar su estabilización. En los pacientes individuales con una respuesta sub-óptima, debe considerarse la reinstauración de un tratamiento de sustitución enzimática. Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El eliglustat se metaboliza principalmente a través del CYP2D6 y, en menor grado, a través del CYP3A4. La administración concomitante de sustancias que afecten a la actividad del CYP2D6 o del CYP3A4 puede alterar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. El eliglustat es un inhibidor de la gp-P y del CYP2D6 *in vitro*; la administración concomitante de eliglustat con sustancias sustrato de la gp-P o del CYP2D6 puede elevar la concentración de estas sustancias. El listado de sustancias en la sección 4.5 no es completo y se aconseja al prescriptor que consulte la ficha técnica de todos los medicamentos que le sean prescritos al paciente para evaluar potenciales interacciones de eliglustat con otros medicamentos. Medicamentos que pueden aumentar la exposición a eliglustat. Cerdelga está contraindicado en los pacientes que sean metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores rápidos (MR) del CYP2D6 y que estén tomando un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A, y en pacientes que sean metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 y que estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A (ver sección 4.3). El uso de Cerdelga en estas condiciones da lugar a concentraciones plasmáticas de eliglustat sustancialmente elevadas. Inhibidores del CYP2D6. En metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR): Tras dosis repetidas de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante con dosis repetidas una vez al día de 30 mg de paroxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, dio lugar a que la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat aumentaran 7,3 y 8,9 veces, respectivamente. Se debe considerar una dosis de eliglustat 84 mg una vez al día cuando se utilice de forma concomitante un inhibidor potente de CYP2D6 en MI y MR. Con la administración de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP2D6 (p. ej., duloxetina, terbinafina, moclobemida, mirabegón, cinacalcet, dronedarona) aumente la exposición a eliglustat hasta en 4 veces aproximadamente. Los inhibidores moderados del CYP2D6 deben utilizarse con precaución en MI y MR. Inhibidores del CYP3A. En metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores rápidos (MR): Tras dosis repetidas de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante de dosis repetidas una vez al día de 400 mg de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A, dio lugar a que la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-12</sub> de eliglustat aumentaran 3,8 y 4,3 veces, respectivamente; son de esperar efectos semejantes en otros inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, teleprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptán, boceprevir). Los inhibidores potentes del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR. Con la administración de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) incremente hasta unas 3 veces la exposición a eliglustat. Los inhibidores moderados del CYP3A deben utilizarse con precaución en MI y MR. En metabolizadores lentos (ML): Con la administración de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A (ejemplo: ketoconazol, claritromicina, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, teleprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptán, boceprevir) incremente la  $C_{max}$  y la AUC<sub>0-24</sub> de eliglustat entre 4,3 y 6,2 veces. Está contraindicado el uso de inhibidores potentes del CYP3A en ML. Con la administración de 84 mg de eliglustat una vez al día en ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A (ejemplo: eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina) incremente la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-24</sub> de eliglustat entre 2,4 y 3,0 veces, respectivamente. No se recomienda el uso de un inhibidor moderado del CYP3A con eliglustat en ML. Los inhibidores débiles del CYP3A (ej. amlodipino, cilostazol, flvoxamina, goldenseal, isoniazida, ranitidina y ranolazina) se deben usar con cautela en ML. Inhibidores del CYP2D6 usados simultáneamente con inhibidores del CYP3A. En metabolizadores intermedios (MI) y en metabolizadores rápidos (MR): Con la administración de 84 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, se prevé que el uso concomitante de un inhibidor potente o moderado de CYP2D6 y un inhibidor potente o moderado de CYP3A incremente la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-12</sub> hasta 17 a 25 veces, respectivamente. Está contraindicado el uso de un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 concomitantemente con un inhibidor potente o moderado de CYP3A en MI y MR. Los productos derivados del pomelo contienen uno o varios componentes que inhiben el CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat. Se debe evitar el consumo de pomelo o de zumo de pomelo. Medicamentos que pueden reducir la exposición a eliglustat. Inductores potentes del CYP3A: Tras dosis repetidas de 127 mg de eliglustat dos veces al día en no ML, la administración concomitante una vez al día de dosis repetidas de 600 mg de rifampicina (un inhibidor potente del CYP3A, así como de la

gp-P transportadora de eflujo) dio lugar a un descenso de cerca del 85% en la exposición a eliglustat. Tras dosis repetidas de eliglustat 84 mg dos veces al día en ML, la administración concomitante de dosis repetidas de rifampicina 600 mg una vez al día resultó en una reducción aproximada del 95% a la exposición con eliglustat. No se recomienda el uso de un inductor fuerte del CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina y hierba de San Juan) con eliglustat en MI, MR y ML. **Medicamentos cuya exposición puede aumentar con eliglustat. Sustratos de la gp-P.** Tras una dosis única de 0,25 mg de digoxina, un sustrato de la gp-P, la administración concomitante de dosis de 127 mg de eliglustat dos veces al día dio lugar a que la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-24h</sub> de digoxina aumentaran 1,7 y 1,5 veces, respectivamente. Pueden ser necesarias dosis inferiores de las sustancias que son sustratos de la gp-P (p. ej. digoxina, colchicina, dabigatrán, fenitoína, pravastatina). **Sustratos del CYP2D6.** Tras una dosis única de 50 mg de metoprolol, un sustrato del CYP2D6, la administración concomitante de dosis repetidas de 127 mg de eliglustat dos veces al día dio lugar a que la  $C_{max}$  y el AUC del metoprolol aumentaran 1,5 y 2,1 veces, respectivamente. Pueden ser necesarias dosis inferiores de los medicamentos que son sustratos del CYP2D6. Estos incluyen algunos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, p. ej., nortriptilina, amitriptilina, imipramina y desipramina), fenotiazinas, dextrometorfano y atomoxetina.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo.** No hay datos o estos son limitados sobre el uso de eliglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cerdelga durante el embarazo. **Lactancia.** Se desconoce si eliglustat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que eliglustat se excreta en la leche (ver sección 5.3). No puede excluirse el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** Se han observado efectos en los testículos y una inhibición reversible de la espermatogénesis en ratas (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia de estos resultados para los humanos.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Cerdelga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**4.8 Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad.** La mayoría de las reacciones adversas son leves y transitorias. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia con Cerdelga es la diarrea, en aproximadamente el 6% de los pacientes. Menos del 2% de los pacientes que recibieron Cerdelga suspendieron de forma definitiva el tratamiento debido a una reacción adversa. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia en estudios clínicos fue el síncope (0,76%). Todos los acontecimientos se asociaron a factores de riesgo predisponentes y parecían ser de naturaleza vasovagal. Ninguno de ellos llevó al abandono del estudio. **Tabla de reacciones adversas.** El perfil general de las reacciones adversas de Cerdelga se basa en los resultados agrupados de los periodos de análisis principales de dos estudios pivotaes y de un estudio a largo plazo de 4 años de duración con un total de 152 pacientes que recibieron eliglustat durante una mediana de duración de 51,9 semanas (intervalo de 0,1 a 210,9 semanas) y que tenían entre 16 y 69 años de edad. Las reacciones adversas se ordenan según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia (muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000)). En la tabla 1 se muestran todas las reacciones adversas notificadas en > 2% de los pacientes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: Tabla de reacciones adversas.**

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas, diarrea*, dolor abdominal*, flatulencia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fatiga

Se aplicó un valor límite de > 2%. \*La incidencia de la reacción adversa fue igual o superior con placebo que con Cerdelga en el estudio pivotal controlado con placebo.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

**4.9 Sobre dosis:** La concentración plasmática de eliglustat más alta observada hasta la fecha se dio en un estudio en fase I de escalada de dosis, de una dosis única, en voluntarios sanos. Un participante de este estudio recibió una dosis equivalente a aproximadamente 21 veces la dosis recomendada para los pacientes con EG1. En el momento de la concentración plasmática máxima (59 veces superior a las condiciones terapéuticas normales), el participante experimentó mareo con falta de equilibrio, hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos. En caso de sobre dosis aguda, el paciente debe ser observado cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático y de apoyo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

**5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: otros productos del aparato digestivo y del metabolismo. Distintos productos del aparato digestivo y del metabolismo, código ATC: A16AX10. **Mecanismo de acción.** El eliglustat es un potente inhibidor específico de la glucosilceramida sintasa que actúa como tratamiento reductor de sustrato (TRS) para la EG1. El objetivo del TRS es reducir la velocidad de síntesis del principal sustrato glucosilceramida (GL-1) para adecuarlo a la velocidad alterada del catabolismo en los pacientes con EG1 y prevenir así la acumulación de glucosilceramida y aliviar las manifestaciones clínicas. **Efectos farmacodinámicos.** En los ensayos clínicos en pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previo, los niveles de GL-1 en plasma eran elevados en la mayoría de los pacientes y descendieron con el tratamiento con Cerdelga. Además, en un ensayo clínico en pacientes con EG1 estabilizados con terapia de sustitución enzimática (TSE) (es decir, que ya habían alcanzado los objetivos terapéuticos con la TSE antes de iniciar el tratamiento con Cerdelga), los valores de GL-1 en plasma eran normales en la mayoría de los pacientes y descendieron con el tratamiento con Cerdelga. **Eficacia clínica y seguridad.** Las pautas posológicas recomendadas (ver sección 4.2) están basadas en el modelado FC/FD de los datos procedentes de las pautas de ajuste de la dosis aplicadas en los estudios clínicos para MI y MR o en datos FC basados en la fisiología para ML. **Ensayo pivotal con Cerdelga en pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previo: estudio 02507 (ENGAGE).** El estudio 02507 fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 40 pacientes con EG1. En el grupo con Cerdelga, 3 (15%) pacientes recibieron una dosis inicial de 42 mg de eliglustat dos veces al día durante los 9 meses del periodo del análisis principal y 17 (85%) pacientes recibieron una escalada de la dosis hasta 84 mg dos veces al día en función de la concentración mínima en plasma.

**Tabla 2: Cambio desde el inicio del estudio hasta el mes 9 (período del análisis principal) en pacientes con EG1 sin tratamiento previo que recibieron Cerdelga en el estudio 02507.**

	Placebo (n = 20) <sup>a</sup>	Cerdelga (n = 20) <sup>a</sup>	Diferencia (Cerdelga - placebo) [IC del 95 %]	Valor de p <sup>b</sup>
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%) (criterio de valoración principal)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8; -23,2]	< 0,0001
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl) (criterio de valoración secundario)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Cambio porcentual en el volumen del hígado MN (%) (criterio de valoración secundario)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%) (criterio de valoración secundario)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	< 0,0001

MN = múltiplos de lo normal, IC = intervalo de confianza. <sup>a</sup> Al inicio del estudio, los volúmenes medios del bazo eran 12,5 y 13,9 MN en los grupos con placebo y Cerdelga, respectivamente, y los volúmenes medios del hígado eran 1,4 MN en ambos grupos. Los niveles medios de hemoglobina eran 12,8 y 12,1 g/dl y los recuentos de plaquetas eran 78,5 y 75,1 x 10<sup>9</sup>/l, respectivamente. <sup>b</sup> Las estimaciones y los valores de p se basan en un modelo ANCOVA.

Durante un periodo de extensión abierto, los pacientes que continuaron recibiendo Cerdelga (n = 18) mostraron nuevas mejoras (cambio respecto al inicio del estudio) en el nivel de hemoglobina (1,02 g/dl), el recuento de plaquetas (58,16%) y los volúmenes del bazo y el hígado (-44,61% y -11,18%, respectivamente) tras 18 meses de tratamiento. Todos los pacientes tenían una reducción ≥ 20% en el volumen del bazo después de 18 meses, y en la amplia mayoría (16/18) de pacientes consiguieron una reducción del volumen del bazo > 30%. **Resultados clínicos a largo plazo en pacientes con EG1 sin tratamiento previo: estudio 304.** El estudio 304 fue un estudio multicéntrico y abierto con un solo grupo con Cerdelga en 26 pacientes. Diecinueve pacientes finalizaron 4 años de tratamiento. Quince (79%) de estos pacientes recibieron una escalada de la dosis hasta 84 mg de eliglustat dos veces al día; 4 (21%) pacientes siguieron recibiendo 42 mg dos veces al día. Se demostró que Cerdelga produjo mejoras prolongadas en el volumen de los órganos y en los parámetros hematológicos a lo largo de los 4 años del periodo de tratamiento (ver tabla 3).

**Tabla 3: Cambio desde el inicio del estudio hasta el año 4 en el estudio 304.**

	N	Valor inicial (media)	Cambio respecto al inicio del estudio (media)	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p <sup>a</sup>
Volumen del bazo (MN)	18	17,32	-62,5%	(-68,3; -56,7)	< 0,0001
Nivel de hemoglobina (g/dl)	19	11,30	2,27	(1,57; 2,97)	< 0,0001
Volumen del hígado (MN)	18	1,70	-28,0%	(-34,9; -21,2)	< 0,0001
Recuento de plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /l)	19	68,68	95,0%	(50,7; 139,4)	0,0003

MN = múltiplos de lo normal. <sup>a</sup> Prueba de la t emparejada.

**Estudio fundamental con Cerdelga en pacientes con EG1 que cambiaron de TSE: estudio 02607 (ENCORE).** El estudio 02607 fue un estudio clínico aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico y de no inferioridad en 159 pacientes estabilizados previamente con TSE. En el grupo con Cerdelga, 34 (32%) pacientes recibieron una escalada de la dosis hasta 84 mg de eliglustat dos veces al día y 51 (48%) hasta 127 mg dos veces al día durante los 12 meses del periodo del análisis principal y 21 (20%) pacientes siguieron recibiendo 42 mg dos veces al día. Según los datos agrupados de todas las dosis probadas en este estudio, Cerdelga cumplió con los objetivos establecidos en este estudio para ser declarado no inferior a Cerezyme (imiglucerasa) para mantener estables a los pacientes. Tras 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que cumplió el criterio de valoración compuesto principal (que constaba de los cuatro componentes mencionados en la tabla 4) fue del 84,8% [95% intervalo de confianza 76,2% - 91,3%] en el grupo con Cerdelga, en comparación con el 93,6% del grupo con Cerezyme. De los pacientes que no cumplieron los criterios de estabilidad en los componentes individuales, 12 de los 15 pacientes con Cerdelga y 3 de los 3 pacientes con Cerezyme siguieron dentro de los objetivos terapéuticos para la EG1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los cuatro parámetros individuales de la enfermedad (ver tabla 4).

**Tabla 4: Cambios desde el inicio del estudio hasta el mes 12 (período del análisis principal) en pacientes con EG1 que cambiaron a Cerdelga en el estudio 02607.**

	Cerezyme (N = 47) Media [IC 95%]	Cerdelga (N = 99) Media [IC 95%]
<b>Volumen del bazo</b>		
Porcentaje de pacientes con volumen del bazo estable**	100%	95,8%
Cambio porcentual en el volumen del bazo MN (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
<b>Nivel de hemoglobina</b>		
Porcentaje de pacientes con nivel de hemoglobina estable <sup>a</sup>	100%	94,9%
Cambio absoluto en el nivel de hemoglobina (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
<b>Volumen del hígado</b>		
Porcentaje de pacientes con volumen del hígado estable <sup>a</sup>	93,6%	96,0%
Cambio porcentual en el volumen del hígado MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
<b>Recuento de plaquetas</b>		
Porcentaje de pacientes con recuento de plaquetas estable <sup>a</sup>	100%	92,9%
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = múltiplos de lo normal, IC = intervalo de confianza. <sup>a</sup> No incluye a los pacientes con esplenectomía total. <sup>\*</sup> Criterios de estabilidad basados en los cambios entre el inicio y los 12 meses: descenso ≤ 1,5 g/dl en el nivel de hemoglobina, descenso ≤ 25% en el recuento de plaquetas, aumento ≤ 20% en el volumen del hígado y aumento ≤ 25% en el volumen del bazo.

Durante un periodo de extensión abierto, el porcentaje de pacientes que cumplieron el criterio de valoración compuesto de la estabilidad se mantuvo en el 87,4% después de 24 meses de tratamiento con Cerdelga. Los parámetros patológicos individuales de volumen del bazo, volumen del hígado, niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas permanecieron estables durante 24 meses. **La experiencia clínica en metabolizadores lentos (ML) y metabolizadores ultra rápidos (MUR) del CYP2D6.** Hay experiencia limitada con el tratamiento de Cerdelga en pacientes ML y MUR. En los periodos de análisis primarios de los tres ensayos clínicos, un total de 5 ML y 5 MUR fueron tratados con Cerdelga. Todos los ML recibieron 42 mg de eliglustat dos veces al día, y cuatro de estos (80%) tuvieron una respuesta clínica adecuada. La mayoría de los MUR (80%) recibieron un escalado de dosis hasta 127 mg de eliglustat dos veces al día, teniendo todos una respuesta clínica adecuada. El paciente MUR que recibió 84 mg de eliglustat dos veces al día no tuvo una respuesta adecuada. En pacientes ML, la exposición a una dosis de 84 mg de eliglustat una vez al día se prevé que sea similar a la exposición observada con 84 mg de eliglustat dos veces al día en metabolizadores intermedios del CYP2D6. Los pacientes MUR puede que no consigan concentraciones adecuadas para obtener efecto terapéutico. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para MUR. **Efectos en la patología ósea.** En el estudio 02507, la puntuación en la carga medular (CM) total evaluada mediante RM en la columna lumbar y el fémur en pacientes tratados con Cerdelga descendió en una media de 1,1 puntos después de 9 meses (n = 20) y de 2,15 puntos después de 18 meses (n = 18). El porcentaje de pacientes tratados con Cerdelga con una reducción significativa de al menos 2 puntos en la puntuación en la CM total aumentó desde el 26% (n = 5) después de 9 meses hasta el 44% (n = 8) después de 18 meses. Tras 18 meses de tratamiento con Cerdelga, la media (DE) de la puntuación T en la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar pasó de -1,06 (0,82) (n = 17), a -0,91 (0,88) (n = 15). Los resultados del estudio 304 muestran que las mejorías esqueléticas se mantienen o continúan mejorando al menos durante 4 años de tratamiento con Cerdelga. **Evaluación electrocardiográfica.** No se observaron efectos prolongadores del QTc clínicamente significativos de eliglustat en dosis únicas de hasta 675 mg. El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca según el método de Fridericia (QTcF) se evaluó en un estudio aleatorizado, controlado con placebo y control activo (400 mg de moxifloxacina), con grupos cruzados y dosis única en 47 sujetos sanos. En este ensayo, que demostró tener capacidad para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza unilateral al 95% para el QTcF más grande ajustado para el placebo y corregido según el inicio del estudio se situó por debajo de 10 ms, el umbral de preocupación para las autoridades regulatorias. Si bien no hubo efectos evidentes en la frecuencia cardíaca, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el cambio desde el inicio del estudio corregido para el placebo en los intervalos PR, QRS y QTc. Según los modelos FC/FD, se prevé que las concentraciones plasmáticas de eliglustat 11 veces superiores a la  $C_{max}$  prevista en humanos causen incrementos medios (límite superior del intervalo de confianza al 95%) en los intervalos PR, QRS y QTcF de 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) y 12,3 (14,2) ms respectivamente. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Cerdelga en todos los subconjuntos de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher de tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

realizados con Cerdelga en uno o más grupos de la población pediátrica con edades comprendidas entre 24 meses y menos de 18 años de edad con enfermedad de Gaucher de tipo 1 y tipo 3 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

**5.2 Propiedades farmacocinéticas:** **Absorción.** La mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas en plasma se sitúa entre 1,5 y 3 horas después de la administración, con una biodisponibilidad oral baja (< 5%) debido al importante metabolismo de primer paso. Eliglustat es un sustrato de la gp-P transportadora de eflujo. El alimento no produce efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de eliglustat. Tras la administración repetida de 84 mg de eliglustat dos veces al día, el equilibrio dinámico se alcanzó en 4 días, con una tasa de acumulación de 3 veces o menos. La dosis oral de 84 mg de eliglustat una vez al día no ha sido estudiada en metabolizadores lentos (ML). **Distribución.** Eliglustat se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (del 76 al 83%) y se distribuye principalmente en el plasma. Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución fue de 816 l, lo que permite suponer una distribución generalizada en los tejidos en humanos. Los estudios preclínicos demostraron una distribución generalizada de eliglustat en los tejidos, incluida la médula ósea. **Biotransformación.** Eliglustat se metaboliza extensamente con una eliminación elevada, sobre todo a través del CYP2D6 y, en menor medida, del CYP3A4. Las principales vías metabólicas de eliglustat incluyen la oxidación secuencial del grupo octanilo seguida de la oxidación del grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, o una combinación de las dos vías, lo que da lugar a múltiples metabolitos oxidativos. **Eliminación.** Tras la administración oral, la mayoría de la dosis administrada se excreta en la orina (41,8%) y en las heces (51,4%), sobre todo en forma de metabolitos. Tras la administración intravenosa, la eliminación corporal total de eliglustat fue de 86 l/h. Tras dosis repetidas de 84 mg de eliglustat dos veces al día, la semivida de eliminación de eliglustat es de 4-7 horas aproximadamente en no ML y de 9 horas en ML. **Características en grupos específicos.** **Fenotipo del CYP2D6.** El análisis farmacocinético poblacional revela que el fenotipo previsto del CYP2D6 según el genotipo constituye el factor más importante que afecta a la variabilidad farmacocinética. Los individuos con un fenotipo previsto de metabolizador lento del CYP2D6 (aproximadamente entre el 5 y el 10% de la población) muestran concentraciones más altas de eliglustat que los metabolizadores intermedios o los metabolizadores rápidos del CYP2D6. **Sexo, peso corporal, edad y raza.** Según el análisis farmacocinético poblacional, el sexo, el peso corporal, la edad y la raza tuvieron un impacto limitado o nulo en la farmacocinética de eliglustat.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los principales órganos diana de eliglustat en los estudios toxicológicos son el aparato digestivo, los órganos linfáticos, el hígado en las ratas solamente y, en las ratas macho solamente, el sistema reproductivo. Los efectos de eliglustat en los estudios toxicológicos fueron reversibles y no mostraron indicios de toxicidad tardía o recurrente. Los marcos de seguridad para los estudios crónicos en ratas y perros se situaron entre 8 y 15 veces utilizando la exposición plasmática total y entre 1 y 2 veces utilizando la exposición plasmática no ligada (fracción libre). Eliglustat no produjo efectos en el SNC ni en la función respiratoria. En los estudios preclínicos se observaron efectos cardíacos dependientes de la dosis: inhibición de los canales iónicos cardíacos humanos, incluidos el potasio, el sodio y el calcio, a concentraciones  $\geq 7$  veces la  $C_{max}$  humana prevista; efectos mediados por los canales de iones de sodio en un estudio electrofisiológico *ex vivo* en fibras de Purkinje de perros (2 veces la  $C_{max}$  plasmática no ligada humana prevista); y aumentos en los intervalos QRS y PR en estudios de la conducción cardíaca y de telemetría en perros anestesiados, con efectos observados a concentraciones 14 veces la  $C_{max}$  plasmática total humana prevista o 2 veces la  $C_{max}$  plasmática no ligada humana prevista. Eliglustat no fue mutágeno en una batería estándar de pruebas de genotoxicidad y no mostró potencial cancerígeno en bioanálisis para toda la vida estándar en ratones y ratas. Las exposiciones en los estudios de carcinogenicidad fueron aproximadamente 4 y 3 veces mayores en ratones y ratas, respectivamente, que la exposición plasmática total al eliglustat humana prevista, o inferior a 1 vez utilizando la exposición plasmática no ligada. En ratas macho maduras, no se observaron efectos en los parámetros del esperma a dosis no tóxicas sistémicamente. Se observó inhibición reversible de la espermatogénesis en la rata a exposiciones 10 veces mayores que la exposición humana prevista según el AUC, una dosis tóxica sistémicamente. En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, se detectó degeneración epitelial seminífera e hipoplasia segmentaria de los testículos a exposiciones 10 veces mayores que la exposición humana prevista según el AUC. Se halló transferencia placentaria de eliglustat y sus metabolitos en la rata. Dos y 24 horas después de la dosis, se detectó el 0,034% y el 0,013% de la dosis marcada respectivamente en el tejido fetal. A dosis tóxicas para la madre en ratas, los fetos mostraron una mayor incidencia de ventrículos cerebrales dilatados, número anómalo de costillas o vértebras lumbares y osificación deficiente en numerosos huesos. El desarrollo embriofetal de ratas y conejos no se vio afectado a exposiciones clínicamente relevantes (según el AUC). Un estudio de lactancia en ratas puso de manifiesto que el 0,23% de la dosis marcada se transfirió a las crías en las 24 horas posteriores a la dosis, lo que indica que eliglustat o los materiales relacionados con este se excretan en la leche.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS:

**6.1 Lista de excipientes.** **Contenido de la cápsula:** Celulosa microcristalina. Lactosa monohidrato. Hipromelosa. Dibehenato de glicerol. **Cubierta de la cápsula:** Gelatina. Silicato de potasio y aluminio (E555). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). Indigotina (E132). **Tinta de impresión:** Laca esmalte. Óxido de hierro negro (E172). Propilenglicol. Hidróxido de amonio al 28%.

**6.2 Incompatibilidades:** No procede.

**6.3 Período de validez:** 3 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blister de aluminio PETG/COC.PETG/PCTFE. Cada blister contiene 14 cápsulas duras. Cada caja contiene 14, 56 o 196 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411DD, Naarden, Países Bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/14/974/001 56 cápsulas. EU/1/14/974/002 196 cápsulas .EU/1/14/974/003 14 cápsulas.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 19 enero 2015.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

**11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica.

**12. PRESENTACIÓN:** Cerdelga 84 mg cápsulas duras. 56 cápsulas.

**13. PRECIO:** Cerdelga 84 mg cápsulas duras. 56 cápsulas. PVL notificado: 20.712 €. PVP notificado: 20.767,91 €. PVP + IVA notificado: 21.589,63 €. Para más información le rogamos se ponga en contacto con el representante local del titular de la autorización de la comercialización: sanofi-aventis, S.A. Telf: 93 4859400. C/Josép Pla,2. 08019 Barcelona.