



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de eliglustat (Cerdelga®) en la enfermedad de Gaucher

IPT, 6/2017. V1

Fecha de publicación: 31 de enero de 2017<sup>†</sup>

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad congénita rara caracterizada por el déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa que cataliza la hidrólisis de un glucocerebrósido en glucosa y ceramida, por lo que el déficit de dicha enzima conlleva la acumulación lisosomal de glucocerebrósido en los macrófagos, que infiltran el sistema reticuloendotelial de diferentes órganos causando hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea, y por lo tanto pancitopenia, infartos medulares y osteoporosis; raramente se pueden infiltrar los pulmones o producirse neuropatía periférica. La afectación ósea es una de las manifestaciones clínicas más comunes y que genera mayor morbilidad en este tipo de pacientes. En la enfermedad de Gaucher tipo II y III se afecta además el sistema nervioso central, de forma precoz y mortal antes de los 3 años (tipo II), o más tardía e insidiosa (tipo III). La prevalencia global de esta enfermedad es de 0,3/ 100.000 personas siendo aproximadamente el 90% de tipo I (1-3,6). En la actualidad en España hay registrados 373 pacientes con enfermedad de Gaucher, siendo Andalucía la Comunidad Autónoma con más afectados (setenta y ocho) (4).

El abordaje terapéutico de la enfermedad requiere una valoración individualizada debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Existen determinadas consideraciones que se deben tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento como son la edad al diagnóstico, anemia, trombocitopenia, genotipo, hemorragias, aumento de volumen hepático y/ o esplénico, dolor óseo atribuible a la enfermedad, manifestaciones neurológicas, e infiltración de la médula ósea por RM (3).

Actualmente existen dos tipos de terapias específicas autorizadas para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher: la terapia enzimática sustitutiva (TES) que incluye imiglucerasa (Cerezyme®) y velaglucerasa (VPRIV®), y la terapia de reducción de sustrato (TRS) que incluye miglustat (Zavesca®) y eliglustat (Cerdelga®) (3).

## ELIGLUSTAT ( CERDELGA® )

Eliglustat (Cerdelga®) está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 que son metabolizadores del CYP2D6 lentos, intermedios o rápidos.

Eliglustat está disponible en cápsulas duras de 84 mg (100 mg de eliglustat tartrato equivale a 84 mg de eliglustat).

La posología consiste en la administración de 84 mg de eliglustat dos veces al día en los metabolizadores CYP2D6 intermedios y rápidos y la misma dosis administrada una vez al día en los metabolizadores lentos.

Eliglustat no debe ser usado en pacientes que son metabolizadores ultra-rápidos o indeterminados para CYP2D6<sup>5</sup>.

## Farmacología (5)

Eliglustat es un inhibidor específico de la enzima glucosilceramida sintetasa, que reduciendo la síntesis de glucosilceramida evita su acumulación.

El metabolismo de eliglustat se lleva a cabo principalmente a través del CYP2D6. El CYP3A4 también interviene en el metabolismo, especialmente en los pacientes con genotipo CYP2D6 metabolizador lento. El polimorfismo CYP2D6 es el factor más importante que afecta a la variabilidad farmacocinética, de modo que los metabolizadores lentos mostraron unas concentraciones de eliglustat superiores a las de los metabolizadores intermedios o rápidos. El riesgo de interacciones farmacológicas es complejo, y distinto en función del genotipo metabolizador CYP2D6. La eliminación tras la administración oral es de un 41,8% por orina y de un 51,4% en heces mayoritariamente en forma de metabolitos.

## Eficacia (6-8)

No se han llevado a cabo estudios de búsqueda de dosis, la posología recomendada se basa en los regímenes posológicos estudiados en los ensayos clínicos para los metabolizadores intermedios y los rápidos y en simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas en el caso de los metabolizadores lentos.

En los ensayos se administró una dosis inicial de 50 mg dos veces al día con el objetivo de mantener concentraciones plasmáticas mínimas de >5 ng/ ml y máximas de <150 ng / ml. En la semana 4 se podía aumentar a 100 mg dos veces al día en aquellos pacientes que tuviesen unos niveles de eliglustat <5 ng/ ml en la semana 2. Si las concentraciones superaban los 150ng/ ml podía reducirse la dosis. En el estudio ENCORE, si la concentración de eliglustat permanecía <5 ng/ ml en la semana 6 se podría aumentar la dosis a 150 mg dos veces al día en la semana 8. Posteriormente se han cualificado como concentraciones máximas seguras hasta 500 ng/ ml.

La eficacia y seguridad de eliglustat ha sido evaluada principalmente en dos ensayos clínicos fase 3 (ENGAGE y ENCORE).

## Estudio ENGAGE

Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que no habían recibido TES en los 9 meses previos o TRS en los 6 meses previos a la aleatorización. La variable primaria se evaluó a las 39 semanas. Posteriormente los pacientes entraron en una fase abierta hasta la semana 78, en la que todos los pacientes continuaron recibiendo eliglustat a dosis de 50 mg, 100 mg o 150 mg dos veces al día. Sigue en marcha una fase abierta en la que todos los pacientes incluidos en el estudio pueden continuar recibiendo eliglustat hasta completar 6 años de tratamiento.

El objetivo primario fue demostrar la superioridad de eliglustat frente a placebo tras 39 semanas de tratamiento. Para esto se eligió como variable principal de eficacia las diferencias vs placebo en el cambio porcentual en el volumen del bazo a semana 39 respecto del volumen basal. Como objetivos secundarios se incluyeron el cambio porcentual en el tamaño del hígado, cambio porcentual en el recuento de plaquetas y la variación en la concentración de hemoglobina en la semana 39.

Entre los principales criterios de inclusión se encontraban los siguientes: pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I con hemoglobina 8-11 g/ dl en mujeres y 8-12 g/ dl en hombres; recuento de plaquetas entre 50 y 130 x10<sup>9</sup>/l; esplenomegalia con volumen del bazo de 6 a 30 veces el normal; y en caso de hepatomegalia, el volumen hepático debe ser 2,5 veces inferior al

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de mayo de 2015

normal y que no hayan tenido crisis óseas en los 12 meses previos a la aleatorización. Se incluyeron 40 pacientes, 20 en el brazo de eliglústat y 20 en placebo. En el brazo de eliglústat el 60% (n=12) de los pacientes incluidos eran mujeres y en el brazo placebo el 60% (n=12) fueron hombres. Aproximadamente el 95% en ambos brazos eran sujetos de raza blanca. La edad media de los pacientes incluidos fue de 31,8 años (rango 16,1 a 62,9 años). Con respecto al CYP2D6 la mayoría de los pacientes (n=18 en cada brazo, 90%) fueron metabolizadores rápidos, se incluyeron sólo 3 pacientes metabolizadores intermedios (n=2 en el brazo placebo y n=1 en el brazo de eliglústat), un paciente metabolizador ultra-rápido en el brazo de eliglústat y no se incluyeron pacientes metabolizadores lentos.

En el brazo de eliglústat, 17 pacientes (85%) aumentaron la dosis a 100 mg dos veces al día en la semana 4 y 3 pacientes (15%) continuaron recibiendo 50 mg dos veces al día.

Eliglústat demostró la superioridad frente a placebo en el cambio porcentual del volumen esplénico en la semana 39. También demostró superioridad frente a placebo en todas las variables secundarias de eficacia (Tabla 1).

**Tabla 1: Resultados de eficacia en la semana 39 en el estudio ENGAGE**

	Placebo (n=20)	Eliglústat (n=20)	Diferencia (Eliglústat - Placebo) [IC 95%]	Valor de p
Cambio porcentual en el volumen del bazo respecto al valor basal (%) (variable primaria)	2,26	-27,77	-30,03 [-36,82; -23,24]	<0,0001
Cambio absoluto en el nivel de Hb (g/dl) (variable secundaria)	-0,54	0,69	1,22 [0,57; 1,88]	0,0006
Cambio porcentual en el volumen del hígado respecto al valor basal (%) (variable secundaria)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37; -1,91]	0,0072
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas (variable secundaria)	-9,06	32,00	41,06 [23,95; 58,17]	<0,0001

Asimismo 19 de 20 pacientes en el brazo de eliglústat consiguieron 1 (n=8), 2 (n=9) ó 3 (n=2) de los objetivos terapéuticos establecidos previamente por Pastores et al. para los pacientes con enfermedad de Gaucher en tratamiento con imiglucerasa (9) incluyendo aquellos para la concentración de hemoglobina, el volumen esplénico y/o el recuento de plaquetas.

#### Estudio ENCORE

Ensayo fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto para evaluar la eficacia y seguridad de eliglústat frente a imiglucerasa en términos de no-inferioridad en el mantenimiento del control de la enfermedad de Gaucher tipo 1 en pacientes que han alcanzado los objetivos terapéuticos con la TES durante al menos los tres años anteriores a la aleatorización. Los objetivos terapéuticos consistían en no haber tenido crisis óseas y estar libre de enfermedad ósea sintomática en el último año, Hb  $\geq 11$  g/dL en mujeres y  $\geq 12$  g/dL en varones, así como un recuento plaquetario  $\geq 100 \times 10^9/l$ .

La duración del estudio fue de 52 semanas para la fase de análisis primario de eficacia con una fase posterior de tratamiento a largo plazo en la que todos los pacientes recibieron eliglústat hasta al menos 104 semanas con un máximo de 5,5 años.

El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad frente a imiglucerasa tras 52 semanas de tratamiento. Para esto se eligió como variable principal de eficacia el porcentaje de pacientes que

permanecieron estables en los parámetros hematológicos (niveles de Hb y recuento de plaquetas), volumen de bazo e hígado, con un límite inferior para el intervalo de confianza del 95% de la diferencia del 25%.

Se incluyeron 160 pacientes aleatorizados 2:1 a eliglústat o imiglucerasa. Al final del periodo de medición de niveles establecido por el protocolo el 20% (21/ 106) de los pacientes recibieron 50 mg dos veces al día, el 32% (34/ 106) 100 mg dos veces al día y el 48% (51/ 106) recibieron 150 mg dos veces al día.

Se incluyeron un 56% de mujeres, la mayoría sujetos de raza blanca (93%), con una edad media de 38 años (rango 18-69 años).

El estudio ENCORE concluyó que tras 12 meses de tratamiento, el tratamiento con eliglústat fue no-inferior a imiglucerasa en cuanto al porcentaje de pacientes con enfermedad estable, con una diferencia del 8,8% favorable a imiglucerasa, y un límite inferior del IC del 95% de la diferencia del 18,6%. No obstante, esta conclusión es cuestionable por los métodos estadísticos que se aplicaron.

**Tabla 2: Resultados de eficacia en el mes 12 en el estudio ENCORE**

	Imiglucerasa (N=47) Media [IC 95%]	Eliglústat (N=99) Media [IC 95%]
Variable primaria compuesta (% pacientes estables en la semana 52 de tratamiento)	93,6% [82,5; 98,7]	84,8% [76,2; 91,3]
Diferencia entre tratamientos (imiglucerasa - eliglústat)	- 8,8 [-18,6; 3,3]	
Volumen bazo		
% pacientes con volumen del bazo estable *a	100%	95,8%
Cambio porcentual en el volumen del bazo*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; 2,79]
Nivel de Hb		
% de pacientes con nivel de Hb establea	100%	94,9%
Cambio absoluto en el nivel de Hb (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; 0,07]
Volumen hígado		
% pacientes con volumen del hígado establea	93,6%	96,0%
Cambio porcentual en el volumen del hígado	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Recuento de plaquetas		
% pacientes con recuento de plaquetas establea	100%	92,9%
Cambio porcentual en el recuento de plaquetas	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

\* Excluidos pacientes con esplenectomía total.

<sup>a</sup> Criterios de estabilidad basados en las variaciones con respecto a los valores basales a los 12 meses: descenso en los niveles de Hb  $\leq 1,5$  g/dl, descenso en el recuento de plaquetas  $\leq 25\%$ , aumento en el volumen hepático  $\leq 20\%$ , y aumento en el volumen esplénico  $\leq 25\%$ .

#### Efectos en hueso

En el estudio ENGAGE los pacientes presentaron basalmente una infiltración grave de la médula ósea. Tras 9 meses en los pacientes tratados con eliglústat se demostró un descenso de 1,1 puntos en la escala de daño óseo medular (bone marrow burden o BMB) mientras que en el brazo placebo no se constató ningún descenso en el mes 9 siendo esta diferencia entre ambos brazos estadísticamente significativa (p=0,0021). En el brazo de eliglústat hubo un descenso en el BMB global en el 79% de los pacientes, 5 de los cuales con una reducción de 2 puntos y 3 pacientes cuya infiltración pasó de grave a moderada. En el estudio ENCORE se mantuvieron estables los valores de dicha escala en ambos grupos tras 52 semanas de tratamiento.

## Seguridad (6-8)

La población de seguridad incluyó 393 pacientes. La duración mínima de tratamiento fue <1 día (2 pacientes recibieron sólo una dosis de 50 mg) y la duración máxima fue de 6,5 años.

El 85% de los pacientes presentaron algún acontecimiento adverso. La mayoría (79%) se consideraron no relacionados con el tratamiento según criterio del investigador. 78% de los pacientes experimentaron acontecimientos adversos considerados leves, el 44% moderados y un 11% graves.

Los acontecimientos adversos más frecuentes (aquellos que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron eliglustat) fueron cefalea (17%), artralgia (14%), nasofaringitis (13%), infecciones del tracto respiratorio superior (11%), diarrea (10%), y mareo (10%). La pérdida de peso se refirió en <2% de los pacientes tratados.

### Acontecimientos adversos graves y muertes

No se comunicaron muertes relacionadas con el tratamiento con eliglustat a lo largo del desarrollo clínico.

El acontecimiento adverso comunicado con más frecuencia fue síncope vasovagal (5 pacientes) relacionado con factores precipitantes. Se consideró en tres de ellos como posiblemente relacionado con el tratamiento con eliglustat. Cuatro pacientes tuvieron infarto agudo de miocardio, todos ellos con factores de riesgo preexistentes, y en ningún caso considerado como relacionado con el tratamiento con eliglustat.

### Suspensión del tratamiento

Un total de 12/ 393 pacientes (3%) tuvo al menos un acontecimiento adverso que llevó a la suspensión del tratamiento con eliglustat, de los cuales se consideraron relacionados con el tratamiento los siguientes: taquicardia ventricular, reacción cutánea exfoliativa, dolor abdominal, palpitaciones y anemia con cefalea y náuseas.

### Poblaciones especiales

#### *CYP2D6 status*

No se detectó un aumento en la incidencia de acontecimientos adversos en los metabolizadores lentos (79%) en comparación con los metabolizadores intermedios (73%), sin embargo sí fue inferior a la observada en los metabolizadores rápidos (88%). Eliglustat no debe ser usado en pacientes metabolizadores CYP2D6 ultra-rápidos o indeterminados. Se debe tener en cuenta las posibles interacciones debido al metabolismo de eliglustat a través del CYP2D6 y del CYP3A4, este último especialmente en pacientes con genotipo metabolizador CYP2D6 lentos.

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de pacientes menores de 18 años no ha sido evaluada.

## DISCUSIÓN

Eliglustat está indicado para el tratamiento de larga duración de adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 que sean metabolizadores del CYP2D6 lentos, intermedios o rápidos (5).

Los resultados mostraron la superioridad de eliglustat frente a placebo en pacientes naïve consiguiendo un cambio porcentual en el volumen del bazo respecto al valor basal del 27,8%, con una diferencia estadísticamente significativa entre eliglustat y placebo de -30,0% (IC 95% -36,8; -23,2)  $p < 0,0001$ . Estos resultados fueron apoyados por el resto de variables secundarias, tales como concentración de Hb, volumen hepático y recuento de plaquetas. Algunos pacientes naïve mostraron una reducción del tamaño esplénico inferior al 20% tras 9 meses de tratamiento, por lo que se

recomienda una evaluación de la respuesta en estos pacientes y considerar terapias alternativas en el caso de que no se produzca mejoría.

A pesar de que el estudio ENCORE en pacientes estabilizados con tratamiento con TES concluyó la no inferioridad de eliglustat frente a imiglucerasa en cuanto al porcentaje de pacientes que permanecieron estables, existen deficiencias metodológicas en la utilización de un margen de no-inferioridad demasiado tolerante (25% vs. el sugerido por el CHMP de un 20%) y en la forma de calcular el resultado, de modo que los resultados no son todo lo robustos que sería deseable. Aún así, los resultados son consistentemente positivos en cuanto al mantenimiento de la respuesta en las variables hematológicas y de volumen hepático y esplénico. Sin embargo, de acuerdo a los resultados del estudio, cabe esperar que algunos pacientes pierdan el control de la enfermedad al pasar de TES a eliglustat y, por tanto, se recomienda evaluar la respuesta a los 6 meses y monitorización periódica posteriormente. En caso pérdida de la misma se deberá reinstaurar la TES o valorar otras alternativas.

Los hallazgos relacionados con el resto de variables, tales como biomarcadores, calidad de vida y afectación ósea, deben ser interpretados con cautela puesto que se trata de variables secundarias y no las principales de estudio.

En cuanto a la afectación medular ósea, eliglustat mostró mejorías con respecto a placebo y mantuvo la afectación ósea estable en pacientes que cambiaron de TES (imiglucerasa) a TRS (eliglustat).

Eliglustat tiene una serie de consideraciones farmacocinéticas para su prescripción, relacionadas con su metabolismo por el CYP2D6. Así se ha autorizado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher que sean metabolizadores lentos, intermedios o rápidos, condicionada su indicación a la determinación pre-tratamiento del genotipo. El desconocimiento de este, o el genotipo ultrarápido, contraindican su utilización, en el segundo caso por falta de datos. Si bien no todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos recibieron la dosis finalmente autorizada, posteriores análisis farmacocinéticos demostraron que la pérdida de eficacia con este cambio en la dosis no era relevante. Aún así aquellos pacientes que reciban eliglustat deben ser controlados durante el tratamiento y en caso de deterioro se deberán valorar otras terapias. Por otro lado los niveles de eliglustat alcanzados en pacientes metabolizadores ultra-rápidos que recibieron 150 mg dos veces al día podrían ser eficaces pero se decidió no incluirlos en la indicación hasta obtener más datos que serán presentados por el laboratorio en cuanto estén disponibles. Asimismo y con el fin de poder ajustar las dosis se ha solicitado al laboratorio el desarrollo de una dosis inferior (21 mg y/o 42 mg de eliglustat) así como la realización de un estudio farmacocinético para evaluar la dosis respuesta de todas las dosis (6).

El conocimiento sobre el perfil de seguridad es limitado, debido a la falta de datos a largo plazo (6) y a que la población estudiada es limitada. Los acontecimientos adversos descritos en el 78% de los casos se han considerado como leves, y un 3% de pacientes suspendieron el tratamiento por acontecimientos adversos. Destaca que la incidencia de diarrea es del 10%, con <2% de pacientes con pérdida de peso, respecto de un 80% y un 55% descritos para miglustat, respectivamente. Dentro del plan de gestión de riesgos de eliglustat se incluye la obligación por parte del laboratorio de llevar a cabo y mantener un registro del uso de eliglustat a largo plazo para recoger más información de seguridad (6).

Las recomendaciones actuales sobre la estrategia terapéutica en la enfermedad de Gaucher indican que esta debe ser individualizada, en base a los criterios de gravedad de la enfermedad, la edad en el momento del diagnóstico, el genotipo, el grado de

hepatosplenomegalia, anemia, trombocitopenia y afectación neurológica y ósea (3, 4). En pacientes con enfermedad grave se recomienda la TES como tratamiento de primera línea. En aquellos pacientes que no son candidatos a recibir tratamiento con TES, se recomienda considerar la TRS independientemente de la gravedad (4). En aquellos pacientes que han alcanzado respuesta estable con TES (según los objetivos terapéuticos establecidos en la Conferencia celebrada en Amsterdam en 2003(7)) y que se comportan como enfermedad leve o moderada, se propone considerar la opción de cambiar a TRS con un control de la respuesta exhaustivo. En los pacientes individuales con una respuesta sub-óptima, debe considerarse la reinstauración de un tratamiento de sustitución enzimática (5). Para pacientes con enfermedad leve-moderada el uso de la vía oral puede modular la selección del tratamiento.

En relación a miglustat, TRS autorizado previamente, no existen comparaciones directas con eliglustat. Miglustat se ha estudiado en población pediátrica entre 3 y 15 años, mientras que eliglustat solo dispone de información en mayores de 18 años. Los resultados observados con miglustat en estudios no comparativos muestran que éste consiguió una reducción del volumen esplénico con respecto al basal de un 29,6% a los 36 meses y una reducción del volumen hepático del 17,5% junto con un aumento del recuento plaquetario del 22,2 x10<sup>9</sup>/l y de 0,95 g/ dl en la concentración de hemoglobina (10). Los datos actualmente disponibles no permiten establecer comparaciones concluyentes en términos de eficacia entre ambos fármacos.

En cuanto a la seguridad de miglustat, cabe destacar que aproximadamente el 37% de los pacientes que recibieron miglustat presentaron temblor, más del 80% trastornos gastrointestinales (principalmente diarrea), con una incidencia del 55% de pérdida de peso, y se han comunicado casos de neuropatía periférica que requieren una evaluación basal y periódica (11). Comparado con miglustat, el perfil de seguridad de eliglustat presenta una menor incidencia de diarrea (9%) y de pérdida de peso (<2%), si bien estos datos deben interpretarse con precaución atendiendo a la falta de comparaciones directas y a la falta de experiencia de uso a largo plazo con eliglustat. Por último, mientras miglustat requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, eliglustat requiere genotipaje CYP2D6 previo al inicio del tratamiento y una especial atención a las interacciones farmacológicas.

## CONCLUSIÓN

En el tratamiento de adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 leve a moderada, eliglustat puede considerarse una terapia de reducción de sustrato de primera línea.

Asimismo, en aquellos casos en los que la TES no sea una opción de tratamiento, eliglustat se considera una alternativa terapéutica como TRS válida, independientemente de la gravedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se recomienda monitorizar y valorar la respuesta de forma periódica.

Adicionalmente, eliglustat puede ser una alternativa terapéutica de mantenimiento a largo plazo en aquellos pacientes que hayan alcanzado una respuesta estable con TES.

Para la selección del TRS, deberán valorarse el perfil farmacocinético, la información de eficacia disponible según la edad y el perfil de seguridad de eliglustat y miglustat en función de las características individuales de cada paciente y de otros factores relevantes, recordando que eliglustat no está autorizado para el tratamiento en pacientes metabolizadores del CYP2D6 ultrarápidos o indeterminados y que tiene un perfil de interacciones complejo.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Después de la decisión de financiación y precio, y del análisis económico, así como el impacto presupuestario, no se considera necesario modificar el posicionamiento de eliglustat en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. En los pacientes en tratamiento de mantenimiento a largo plazo con TES y que han obtenido una respuesta estable con la TES, la elección de la continuación del tratamiento con TES o con eliglustat en base a criterios de eficiencia puede variar en función de las dosis ajustadas por peso utilizadas en el tratamiento de mantenimiento de la TES, y del fenotipo metabolizador de los pacientes.*

## REFERENCIAS

1. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric non-neuropathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004; 163:67.
2. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: *Metabolic and molecular bases of inherited disease*, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.3635.
3. Giraldo P., et al. Guía de actuación en pacientes con Enfermedad de Gaucher. Versión actualizada abril 2011.
4. Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales. Último acceso Febrero 2015. [http://www.feeteg.org/G\\_registro.php](http://www.feeteg.org/G_registro.php).
5. Ficha técnica Cerdelga®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human\\_med\\_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
6. EPAR Cerdelga®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human\\_med\\_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
7. Mistry PK., et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Feb 17; 313(7):695-706.
8. Cox TM., 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 Mar 25. Último acceso Enero 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819691> [Epub ahead of print].
9. Pastores GM., et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*, 2004; 41:4-14.
10. Ficha técnica Zavesca® 100 mg cápsulas duras. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
11. Ficha técnica Vpriv® 400 unidades polvo para solución para perfusión. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid.**

**Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad del CatSalut.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.