

ULL

Universidad
de La Laguna



Facultad de Farmacia

***REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA
TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO
EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER***

Trabajo Fin de Grado

Titulación: Grado en Farmacia

Autor: Silviane Lima Silva

Tutor: Dr. Juan Carlos Romero Pérez

Dpto.: Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Área de Conocimiento: Fisiopatología

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA
ENFERMEDAD DE GAUCHER.

ÍNDICE

1. Resumen/ Abstract-----	4,5
2. Introducción-----	6-8
3. Objetivos -----	9
4. Materiales y métodos -----	10
5. Resultados-----	11-16
6. Discusión-----	17,18
7. Conclusiones-----	19
8. Bibliografía-----	20,21
9. Anexos-----	22-25
10. Agradecimientos-----	26

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EG: Enfermedad de Gaucher	CYP: Citocromo P450
CG: Células de Gaucher	gp-P: Glucoproteína P
EG1: EG tipo 1	Hb: Hemoglobinas
EG2: EG tipo 2	ADT: Antidepresivos tricíclicos
EG3: EG tipo 3	MN: Múltiplos de lo normal
GBA1: Glucocerebrosidasa	p: Prevalencia
GL-1: Glucosilceramida	IC: intervalo de confianza
SNC: Sistema nervioso central	IR: Insuficiencia renal
EMA: Agencia europea del medicamento	IH: Insuficiencia hepática
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use	BMB: Bone mineral burden
FDA: Food and drug administration	BMD: Bone mineral density
TES: Tratamiento enzimático sustitutivo	ICGG: International Collaborative Gaucher Group
TRS: Terapia de reducción de sustrato	EWGGD: European Working Group on Gaucher Disease
ML: Metabolizadores lentos	ECG: Electrocardiograma
MI: Metabolizadores intermedios	IAM: Infarto agudo de miocardio
MR: Metabolizadores rápidos	IV: Intravenosa
MUR: Metabolizadores ultrarrápidos	BHE: Barrera hematoencefálica
FC: Farmacocinética	
FD: Farmacodinámica	

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por un déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa que produce la acumulación de glucosilceramida en los macrófagos y manifestaciones clínicas como anemia, trombocitopenia, hepatomegalia y enfermedad ósea. Eliglustat es una terapia de reducción de sustrato oral, eficaz y seguro para mejorar estos parámetros, y es un tratamiento de primera línea para adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 que tienen un fenotipo metabolizador del CYP2D6 compatible.

Materiales y Métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de los diferentes artículos publicados hasta la fecha relacionados con la TRS en la EG1. Dichas búsquedas se han realizado en Pubmed, Ovid, introduciendo las palabras claves.

Resultados: Eliglustat ha demostrado en los ensayos clínicos que tiene buena eficacia, mejora los parámetros organomegálicos, hematológicos, óseos y analíticos. En relación con la seguridad produce efectos adversos moderados y leves, menos severos que miglustat, otro medicamento TRS. Comparado con imiglucerasa, demostró su no inferioridad.

Conclusión: Eliglustat, una TRS novedosa, sería una buena alternativa para los pacientes estabilizados con el TES o en aquellos en los que la TSE este contraindicado, y asimismo como terapia de primera línea en adultos con EG1 a largo plazo, y que sean metabolizadores lentos, intermedios y rápidos del CYP2D6.

Palabras Claves: Enfermedad de Gaucher, Terapia de reducción de sustrato, Tratamiento enzimático sustitutivo, Eliglustat, Cerdelga, Manifestaciones óseas en la EG, Enfermedad de Gaucher tipo 1.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

ABSTRACT

Introduction: Gaucher disease is an autosomal recessive disorder caused by deficient activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase resulting in accumulation of glucosylceramide in the macrophages, and clinical manifestations such as anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, and skeletal disease. Eliglustat an oral substrate reduction therapy, is effective and safety to improve this parameters, and is a first-line treatment for adults with Gaucher disease type 1 who have a compatible CYP2D6-metabolizer phenotype.

Materials and methods: A literature search of the different articles published to date related to the substrate reduction therapy in the Gaucher disease type 1 has been carried out. These searches have been carried out in Pubmed and Ovid, introducing the keywords.

Results: Eliglustat has shown in clinical trials that it has good efficacy, improves organomegaly, hematological, analytical and bone parameters. In relation to safety, it produces mild and moderate adverse events, less severe than miglustat, another substrate reduction therapy. Compared with imiglucerase, it demonstrated non-inferiority.

Conclusion: Eliglustat a novel substrate reduction therapy would be a good alternative for patients stabilized with enzyme replacement therapy or that is contraindicated and first-line therapy in adults with long-term GD1, and that are poor, intermediate or extensive metabolizer of CYP2D6.

Keywords: Gaucher disease, substrate reduction therapy, enzyme replacement therapy, eliglustat, Cerdelga, Bone manifestations in Gaucher disease, Gaucher disease type 1.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

La prevalencia de la EG a nivel mundial es <1:100000 personas siendo el mayor porcentaje de EG1 (90%). **(1)**

En España están registrados 373 pacientes con EG, siendo Andalucía la comunidad autónoma con más afectados (78 casos, 20.9%). En Canarias solo hay 14 pacientes (3.8%). **(2)**

Se notificaron más de 330 mutaciones diferentes en el gen defectuoso de la GBA1 (cromosoma 1). **(3,12)**

El diagnóstico estándar de la EG es la demostración de la actividad enzimática reducida o ausente de la GBA1 en los glóbulos blancos o líneas celulares cultivadas. También se puede determinar el gen defectuoso del GBA1 como prueba adicional. **(1,12,13)**

La GBA1 se aisló por primera vez de la placenta humana (1977). Para que la enzima pudiera ser fagocitado por los macrófagos se le añadió una cadena lateral de manosa bacteriana. Así la enzima modificada se llamó Alglucerasa (Ceredase; Genzyme Corporation, Cambridge, MA) y demostró ser efectiva en estudios clínicos y fue autorizada como el primer medicamento para el tratamiento de una enfermedad de depósito lisosomal (1991). En actualidad está en desuso, reemplazada por imiglucerasa, el tratamiento enzimático sustitutivo estándar por muchos años. **(1)**

El tratamiento de la EG requiere un abordaje individualizado debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, debiéndose tener en cuenta datos como la edad del diagnóstico, anemia, trombocitopenia, genotipo, hemorragias, aumento del volumen hepático y/o esplénico, dolor óseo atribuido a la enfermedad, manifestaciones neurológicas, e infiltración de la médula ósea. **(1,12,16)**

En la actualidad existe dos tipos de tratamientos etiológicos autorizados para la terapia de la EG:

- 1) **Tratamiento enzimático sustitutivo**, mediante la administración intravenosa de la enzima GBA1, obtenida mediante ingeniería genética por la tecnología de DNA recombinante:
 - **Imiglucerasa** (Cerezyme®; Sanofi Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA, aprobado 1994) GBA1 recombinante derivada de células del ovario de Hámster chino.
 - **Velaglucerasa** (VPRIV®; Shire Human Genetics Company, Cambridge, MA, USA, aprobado 2010): una GBA1 derivada de células de fibroblastos.
 - **Taliglucerasa** (Elelyso®; Pfizer Inc, NY, USA, aprobado 2012): una GBA1 derivada de una planta (zanahoria).
 - Los tres medicamentos están autorizados por la FDA, aunque por la EMA sólo imiglucerasa y velaglucerasa. **(11)**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

- TES es efectivo, pero costoso, difícil de producir y requiere infusiones iv.

- 2) **Terapia de reducción de sustrato**, por administración oral de un fármaco que inhibe la producción de GL-1:
 - **Miglustat** (Zavesca®; Actelion, Basel, Switzerland)
 - **Eliglustat** (Cerdelga®; Sanofi Genzyme Corporation)
 - Ambas autorizadas por la EMA y FDA
 - Terapia novedosa, menos costoso y que puede ser una alternativa a la TSE

La TRS inhibe selectivamente la glucosilceramida sintasa, lo que enlentece la producción de GL-1. El miglustat fue el primer TRS (2004), solo indicado cuando el TSE estaba contraindicado. Debido a numerosos efectos secundarios, como fuertes diarreas (>85% de los pacientes), pérdida de peso (55-65%), temblores (37%), restringieron la prescripción del miglustat. El eliglustat es una alternativa novedosa, autorizado recientemente por la FDA (2014) y EMA (2015) en adultos con EG1, y que demostró mejor eficacia y con muchísimos menos efectos adversos que el miglustat. **(1,5,8)**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

3. OBJETIVOS

Con el presente estudio se pretende realizar una revisión sistemática de lo publicado hasta la fecha sobre la terapia de reducción de sustrato en la enfermedad de Gaucher, principalmente referida al eliglustat en EG1.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de los diferentes artículos publicados hasta la fecha relacionados con la TRS en la EG1. Dichas búsquedas se han realizado en Pubmed, Ovid, introduciendo las palabras claves “Enfermedad Gaucher”, “Tratamiento enzimático sustitutivo”, “Terapia de reducción de sustrato”, “eliglustat”, “manifestaciones óseas en la EG”, “Enfermedad de Gaucher tipo 1” y seleccionando los artículos relacionados con el TRS y Eliglustat.

4. RESULTADOS

Eliglustat (Cerdelga®)

Fármaco huérfano de uso hospitalario. Código ATC: A16AX10

Eliglustat está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos con EG1 y que son metabolizadores lentos, intermedios o rápidos del CYP2D6. **(3)**

Posología (3)

Antes del inicio del tratamiento con eliglustat se debe hacer el genotipado del CYP2D6 de los pacientes para determinar sus características de metabolización del CYP2D6, y poder prevenir interacciones farmacológicas.

La dosis recomendada es de 84 mg dos veces al día en MI y MR y una vez al día en ML del CYP2D6.

Se puede tomar con o sin comida (no consumo de pomelo o zumo de pomelo pues es un potente inhibidor del CYP3A).

No se debe utilizar eliglustat en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos o metabolizadores indeterminados del CYP2D6.

No hay estudios en búsqueda de la dosis recomendada, la posología está basada en modelos FC/FD y los datos proceden de los ajustes de la dosis aplicada en ensayos clínicos para MI y MR o en datos FC basado en la fisiología para ML.

Farmacología (1,4,5,7)

Eliglustat es un potente inhibidor específico de la GL-1 sintasa que actúa como TRS para la EG1. El objetivo de la TRS es reducir la velocidad de síntesis del principal sustrato GL-1 para adecuarlo a la velocidad alterada del catabolismo en los pacientes con EG1 y prevenir así la acumulación de GL-1 y aliviar las manifestaciones clínicas.

Eliglustat se metaboliza principalmente por el CYP2D6 y, en menor proporción, por el CYP3A4. El polimorfismo del CYP2D6 es el factor más importante que afecta a la variabilidad FC, de modo que los ML mostraron concentraciones plasmáticas de eliglustat superiores a las de los MI y MR.

La administración concomitante de sustancias que afecten a la actividad del CYP2D6 o del CYP3A4 producen interacciones farmacológicas importantes que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de eliglustat.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

Interacciones con medicamentos que dan lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de eliglustat:

- a) eliglustat está contraindicado en los pacientes que sean MI o MR del CYP2D6 y que estén tomando un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A4 y en pacientes que sean ML del CYP2D6 que estén recibiendo un inhibidor potente del CYP3A4.
- b) Está contraindicado el uso de inhibidores del CYP2D6 usados simultáneamente con inhibidores del CYP3A4 en MI y MR.
- c) Pomelo o zumo de pomelo inhiben el CYP3A4.

Interacciones con medicamentos que reducen las concentraciones plasmáticas de eliglustat:

- a) Inductores potentes del CYP3A4. No se recomienda el uso de un inductor potente del CYP3A4 con eliglustat en ML, MI y MR.

Eliglustat es un inhibidor de la gp-P o del CYP2D6 in vitro, la administración concomitante con sustancias sustrato de gp-P o del CYP2D6 puede elevar la concentración plasmática de estas sustancias.

Eliglustat se elimina tras la administración por vía oral en un 41,8% por orina y un 51,4% en heces mayoritariamente en forma de metabolitos.

Eficacia clínica y Seguridad

Ensayos clínicos Fase II: El seguimiento a largo plazo (4 años) del tratamiento con eliglustat para pacientes con ED1 no tratados previamente demostró la continuación y el mantenimiento de las mejoras en los parámetros hematológicos, volúmenes de los órganos, biomarcadores relacionados con la enfermedad y los parámetros óseos. Pero estos datos no son suficientes, hay que seguir monitorizando estos datos en una población mayor de pacientes con EG1 que no han recibido tratamiento previo, así como en pacientes con EG1 previamente estabilizados con TES. Dichos estudios se llevaron a cabo en ensayos clínicos de fase III. **(19,20)**

Ensayo clínico fase III:

ENGAGE (NCT00891202): Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 40 pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previo, con esplenomegalia más trombocitopenia y/o anemia, asignados al azar 1:1 a recibir eliglustat (50 o 100 mg dos veces al día, n=20) o placebo (n=20) durante 9 meses. **(21)**

Los resultados obtenidos de eficacia fue el cambio porcentual en el volumen del bazo (en múltiplos de lo normal de la línea base a los 9 meses).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

- Todos los pacientes tenían esplenomegalia basal y trombocitopenia (en su mayoría moderada o grave), la mayoría tenía hepatomegalia leve o moderada y 20 % tenía anemia leve. La media de disminución del volumen del bazo fue de 27.77% (IC 95%, -32.57% a -22.97%) en el grupo eliglustat (de 13.89 a 10.17 MN) frente a un aumento de 2.26% (IC 95%, -2.54% a 7.06%) en el grupo placebo (de 12.50 a 12.84 MN) para una diferencia absoluta de tratamiento de -30.03% (IC 95%, -36.82% a -23.24%, $p < 0.001$).

Otros parámetros de eficacia 2^{os} fueron el cambio en el nivel de hemoglobina (Hb), los porcentajes de cambios en el volumen del hígado y el recuento de plaquetas.

- Para otros resultados secundarios, las diferencias absolutas entre todos los grupos favorecieron a eliglustat, con aumento de Hb de 1.22 g/dL (IC 95%, 0.57-1.88g/dL; $p < 0.001$), disminución de 6.64% en el volumen del hígado (IC 95%, -11.37% a -1.91%; $p = 0.007$), y 41.06% de aumento en el recuento de plaquetas (IC 95%, 23.95% a -58.17%; $p < 0.001$).

No se produjeron efectos adversos graves. Un paciente en el grupo eliglustat se retiró (no relacionado con el tratamiento); 39 de los 40 pacientes pasaron a estudio de extensión abierto.

Los puntos finales terciarios fueron los resultados exploratorios relacionados con el hueso y biomarcadores.

- Biomarcadores de células de Gaucher: la quitotriosidasa es un biomarcador del suero indicativo de la carga corporal de las CG, que se redujeron, al igual que la proteína 1 β inflamatoria de los macrófagos, un biomarcador inflamatorio secretado por las células fagocíticas que rodean a las CG.
- 9 meses generalmente es un periodo muy corto para observar los cambios en la densidad ósea.

Se demostró la superioridad del eliglustat frente al placebo en el cambio porcentual del volumen del bazo y también en las variables secundarias. Pero la importancia de estos hallazgos es incierta, y para tener conclusiones más definitivas sobre eficacia y la seguridad se requiere una comparación con el tratamiento estándar TES y un seguimiento a más largo plazo.

ENCORE (NCT00943111): ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto de no-inferioridad. **(22)**

En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de eliglustat frente a imiglucerasa en términos de no-inferioridad en el mantenimiento del control de la EG1 en pacientes que han alcanzado los objetivos terapéuticos con el TES durante al menos los 3 años

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

antes de la aleatorización. Se inscribieron adultos (con edad ≥ 18 años) que habían recibido TES durante 3 años o más para la EG. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:1 para recibir eliglustat (n= 106, 66%) o imiglucerasa (n=54, 34%) durante 12 meses. El criterio de valoración principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes cuyas variables hematológicas y volúmenes de órganos permanecieron estables durante 12 meses. Los resultados obtenidos en este estudio, aunque demostraron no inferioridad (<25%), fueron cuestionados por los métodos estadísticos que se utilizaron.

Un **análisis Post-hoc** comparó la respuesta clínica de eliglustat en pacientes sin tratamiento previo en los ensayos clínicos fase II y III (ENGAGE) con la respuesta clínica a imiglucerasa en una cohorte de pacientes sin tratamiento previo seleccionados de una base de datos, Registro de Gaucher del ICGG.

Los volúmenes de órganos y los parámetros hematológicos mejoraron comparado con el inicio del tratamiento en ambos grupos, con un curso temporal y un grado de mejora en los pacientes tratados con eliglustat similares a los tratados con imiglucerasa. En la cohorte de pacientes evaluados del Registro Gaucher ICGG, no se disponía de resultados suficientes sobre los huesos, por lo tanto, los parámetros de la enfermedad ósea no se incluyeron en el análisis. Tampoco se incluyeron los efectos adversos por falta de datos. **(23)**

Además, se ha hecho un **sub-análisis del ensayo clínico ENCORE**, comparando el tratamiento de pacientes que se han cambiado de Velaglucerasa (TES) a eliglustat (TRS) o imiglucerasa (TES). El ensayo ENCORE de 12 meses encontró que eliglustat no es inferior a imiglucerasa para mantener la estabilidad en pacientes adultos con EG1 previamente estabilizados después de ≥ 3 años de TES. El análisis post-hoc examinó la seguridad y la eficacia en los 30 pacientes ENCORE que recibieron velaglucerasa al inicio del estudio y se aleatorizaron para eliglustat(n=22) o imiglucerasa(n=8). **(24)** La eficacia y seguridad en pacientes con transición de velaglucerasa fueron consistentes con la población completa del ensayo ENCORE; el 90 % de los pacientes que se cambiaron a eliglustat y el 88% de los que se cambiaron a imiglucerasa alcanzaron el punto final primario (concentración de Hb, recuento de plaquetas, volumen del bazo y volumen hepático estables). (anexo 1)

Continuidad del ensayo ENCORE

Después de un periodo de análisis primario (1año), los pacientes ingresaron a una fase de extensión a largo plazo en la que todos recibieron eliglustat. La duración fue de 4 años, el grupo de tratamiento se asignó al azar. En este estudio se informa la eficacia y seguridad a largo plazo de eliglustat en 157 pacientes que recibieron eliglustat en el

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

ensayo ENCORE; los datos están disponibles para 46 pacientes que lo han recibido durante los 4 años. **(25)**

Los resultados que se obtuvieron fue que la concentración de Hb, el recuento de plaquetas y los volúmenes de bazo e hígado se mantuvieron estables (con respecto a los valores basales) durante los 4 años en $\geq 85\%$ de los pacientes, así como individualmente en $\geq 90\%$. Las puntuaciones z de BMD (columna lumbar y fémur) se mantuvieron estables y en el rango de referencia saludable en todas partes. Los biomarcadores de la EG también se mantuvieron estables.

Eliglustat fue bien tolerado durante 4 años; 4 (2.5%) pacientes se retiraron debido a eventos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento. No se observaron problemas de seguridad nuevos a largo plazo. (anexo 2)

Enfermedad ósea

En el estudio ENGAGE los pacientes presentaron inicialmente una infiltración grave de la médula ósea. Después de los 9 meses de tratamiento con eliglustat se demostró un descenso de 1.1 puntos en la escala de daño óseo medular (BMB), mientras que en el grupo tratado con placebo no hubo cambios (diferencia entre ambos grupos significativa, $p= 0.002$). En el grupo de eliglustat hubo una disminución del BMB global en el 79% de los pacientes, 5 de los cuales con una reducción de 2 puntos y 3 pacientes cuya infiltración paso de grave a moderado. En el estudio ENCORE se mantuvieron estables los valores de dicha escala en ambos grupos tras 52 meses. **(19,29-25)**

Efectos adversos

Ensayo clínico fase IV: Análisis conjunto de los eventos adversos en 393 adultos con EG1 de los 4 ensayos clínicos de eliglustat. Se evaluó la frecuencia, momento y duración, con máxima de 6,5 años. **(26)**

El 85% de los pacientes presentaron efectos adversos, siendo la mayoría (79%) no relacionado con el tratamiento. Un 78% experimentaron efectos adversos leves, 44 % moderado y 11% graves. Los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea (17%), artralgia (14%), nasofaringitis (13%), infecciones del tracto respiratorio superior (11%), diarrea (10%), y mareo (10%). La pérdida de peso fue $\leq 2\%$ en los pacientes tratados.

Efectos adversos graves: no se notificaron muertes relacionados con el tratamiento con eliglustat a largo plazo. Fue notificado con frecuencia sincope vasovagal (5 pacientes) y solo 3 de ellos se relacionó posiblemente con eliglustat. 4 pacientes tuvieron IAM, todos ellos con factores de riesgo preexistente, y en ningún caso relacionado con el tratamiento con eliglustat.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

Un total de 12/393 pacientes (3%) suspendieron el tratamiento con efectos adversos relacionados con el tratamiento con eliglustat, tales como: taquicardia ventricular, reacción cutánea exfoliativa, dolor abdominal, palpitaciones y anemia con cefaleas y náuseas.

Poblaciones especiales

- Pediátricos: No hay estudios clínicos de eficacia y seguridad para < 18 años (contraindicado).
- Pacientes con afectación cardíaca: está contraindicado debido a que eliglustat puede causar un leve aumento en los intervalos del ECG a concentraciones plasmáticas elevadas. También está contraindicado en el síndrome de QT largo, así como en combinación con antiarrítmicos clase IA y clase III.

6. DISCUSIÓN:

Según los resultados, eliglustat está indicado para tratamiento a largo plazo en adultos con EG1 que sean ML, MI y MR del CYP2D6. Se debe hacer el genotipado antes de iniciar el tratamiento farmacológico y está contraindicado en MUR e indeterminados del CYP2D6. Aun así, los pacientes que reciben tratamiento con eliglustat deben ser controlados periódicamente, y en caso de deterioro se deben valorar otras terapias.

Se demostró la superioridad de eliglustat frente al placebo (ENGAGE) en pacientes sin tratamiento previo consiguiendo mejorar y mantener los parámetros clínicos y analíticos.

Comparado con el TES, ha demostrado no inferioridad a imiglucerasa y los parámetros principales se mantuvieron estables. A pesar de que el estudio ENCORE en pacientes estabilizados con TES concluyó la no inferioridad de eliglustat frente a imiglucerasa en cuanto a porcentaje de pacientes que permanecieron estables, existen discrepancias en el método de utilización de margen de no inferioridad demasiado tolerante (25%) y en la forma de calcular el resultado, de modo que los resultados son cuestionables. Aun así, los resultados son bastante positivos y demuestran el mantenimiento de los parámetros viscerales y hematológicos. También es de esperar que en algunos pacientes pierdan el control de la enfermedad al pasar de TES a TRS, y se recomienda la monitorización durante 6 meses. En caso de pérdida de estas se deberá reinstaurar el TES o valorar otras alternativas terapéuticas.

En pacientes que se cambiaron de velaglucerasa a eliglustat y de velaglucerasa a imiglucerasa, eliglustat demostró mantener los parámetros principales y no inferioridad al TES. Es una buena alternativa al tratamiento estándar (TES), en pacientes adultos con EG1 que no puedan recibir la TES o que quieran cambiar a la terapia oral, evitando las infusiones IV.

Los resultados 2^{os} como los biomarcadores, afectación ósea y calidad de vida deben ser interpretados con cautela visto que son variables 2^{as} y no las principales del estudio. Aunque se ha demostrado mejoras y mantenimiento en los estudios fase II y fase III.

En relación con la afectación ósea, eliglustat mostró mejorías con respecto al placebo, y lo mantuvo estable en pacientes que se cambiaron de TES a eliglustat.

El conocimiento sobre el perfil de seguridad es limitado, debido a que la población estudiada es limitada (393 pacientes) y falta de datos a largo plazo (solo 6.5 años). Los efectos adversos descritos en el 78% se consideran leves, y un 3% de pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos. La incidencia de diarrea es 10%, y <2% con pérdida de peso, comparado con miglustat 85% y 55% respectivamente. En el plan de gestión de riesgos de eliglustat se incluye la obligación de notificación de

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

sospechas de reacciones adversas, y poder mantener el registro del uso de eliglustat a más largo plazo.

Las recomendaciones actuales sobre la estrategia terapéutica en la EG1 indican que debe ser individualizada, en base a los criterios de gravedad de la enfermedad, la edad del diagnóstico, el genotipo, el grado de hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y afectación ósea y neurológica. Mantener todos estos parámetros estables y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. En pacientes con EG grave se recomienda TES como 1ª línea. En aquellos que no pueden recibir TES se recomienda TRS independiente de la gravedad. En los que han alcanzado una respuesta estable con TES y que tiene EG leve o moderada, se propone considerar el cambio a TRS con un control de la respuesta exhaustivo. En los que tengan una respuesta subóptima, se debe considerar la reinstauración del TES. Para pacientes adultos con EG leve y moderada se recomienda la vía oral. **(27)**

Con relación al miglustat, no existe comparación directa con eliglustat. Miglustat se ha estudiado en niños de 3 a 15 años y el eliglustat en adultos > 18 años. Eliglustat no atraviesa la BHE mientras que el miglustat si lo hace, esto podría ser un tratamiento para los tipos neuropáticos de la enfermedad. El miglustat requiere ajuste de dosis en IR y eliglustat genotipado del CYP2D6. Con relación a la seguridad miglustat ha demostrado reacciones adversas más severas que el eliglustat, como temblor, diarrea 80%, pérdida de peso 55% y se han comunicado casos de neuropatía periférica que requieren evaluación periódica. Eliglustat mostró mejor eficacia in vitro, como potente inhibidor de GBA-1, que el miglustat.

Eliglustat tiene mejor eficacia y tolerabilidad frente al miglustat, y sería una mejor alternativa al tratamiento estándar (imiglucerasa) de la EG1.

7. CONCLUSIONES:

- ✓ Eliglustat se puede considerar un tratamiento de primera línea en adultos con la EG1 leve a moderado, aunque por el momento sólo debe darse en caso de estabilización con TES.
- ✓ En los casos en que el TES no se pueda administrar, eliglustat se considera una alternativa terapéutica como TRS válida. Se recomienda monitorizar y valorar la respuesta de forma periódica.
- ✓ Eliglustat puede ser una alternativa terapéutica de mantenimiento a largo plazo en aquellos pacientes que ya hayan alcanzado una respuesta estable con TES.
- ✓ Para seleccionar la TRS, se deberán valorar el perfil farmacocinético, eficacia disponible según la edad y perfil de seguridad de eliglustat y miglustat en función de las características individuales de cada paciente y otros factores relevantes.
- ✓ Eliglustat muestra mejor eficacia y menores efectos adversos frente a miglustat.
- ✓ Antes del inicio de TRS se requiere, con el miglustat ajuste de dosis en insuficiencia renal, mientras que con el eliglustat se requiere genotipado del CYP2D6 y una especial atención a las interacciones farmacológicas.
- ✓ Eliglustat está indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos con EG1 que son ML, MI o MR del CYP2D6 y la dosis recomendada es 84 mg una vez al día en ML y dos veces al día en MI y MR.
- ✓ Eliglustat no está autorizado en MUR e indeterminados de CYP2D6.
- ✓ Eliglustat es un medicamento que está sujeto a un seguimiento adicional, y se deben notificar las sospechas de reacciones adversas asociados a dicho tratamiento.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1) Claus Niederau y otros. **Gaucher Disease. 3ª edición-Bremen: UNI-MED, 2017 (UNI-MED SCIENCE)**
- 2) Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otras lisosomales. 2015 http://www.feeteg.org/G_registro.php
- 3) <https://www.omim.org/entry/608013>
- 4) **Ficha técnica Cerdelga® (eliglustat)- Sanofi Genzyme.**
- 5) Cerdelga®. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/detalle.html#notasancla>
- 6) Eliglustat: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003724/WC500182390.pdf
- 7) Eliglustat: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003724/WC500182389.pdf
- 8) Miglustat: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000435/WC500046724.pdf
- 9) Imiglucerasa: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000157/WC500024108.pdf
- 10) Velaglucerasa: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001249/WC500096383.pdf
- 11) Taliglucerasa: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002250/WC500129076.pdf
- 12) **Motta, M. Fiolocamo, et al. A multicentre observacional study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. Eur J Haematology, 96 (352-9).**
- 13) **Zimran A. How I treat GD. Blood 2011; 118: 1463-71.**
- 14) **D. Elstein, A. J. Foldes, D. Zahrieh, et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerasa alfa: 69 month experience, including doce reduction. Blood Cells Mol Dis. 2011; 47(1): 56-61**
- 15) **Giuffrida G, Cappellini MD, Carubi F, et al. Management of bone disease in GD1: clinical practice. Adv Ther 2014; 31: 1197-212.**
- 16) **Mistry PK, Cappellini, Lukina E, et al. A reappraisal of GD- diagnosis and disease management algorithms. Am J Hematol 2011; 86: 110-5.**
- 17) **D. Elstein, G. Altarescu, H Maayan et al. Booster-effect with velaglucerasa alfa in patients with Gaucher disease switched from long-term imiglucerasa therapy: Early Access program results from Jerusalem. Blood Cells Mol Dis. 2012; 48(1): 45-50.**
- 18) **C. Serratrice, S. Carballo, J. Serratrice, J Stirnemann. Imiglucerasa in the management of Gaucher Disease Type I: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evidence 2016: 11 37-47**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

- 19) R.S. Kamath, E. Lukina, N. Watman, et al., Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol* (2014) 43: 1353-1360
- 20) E. Lukina, N Watman, M. Dragosky 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.* 53 (2014): 274-276.
- 21) 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.
- 22) T M Cox, G Drelichman, R Cravo, 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* 385 (9985) 2015; 2355-2362.
- 23) J. Ibrahim, L. H. Underhill, J. S. Taylor, et al. Clinical response to eliglustat in treatment-naive patients with Gaucher disease type 1: Post-hoc comparison to imiglucerase-treated patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol. Genet. Metab.*8 (2016) :17-19
- 24) R. Pleat, TM. Cox, A. Burrow et al. Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switches from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: A sub-analysis of the ENCORE trial. *Mol. Genet. Metab* 9 (2016) 25-28
- 25) T. M. Cox, G Drelichman, R Cravo, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood.* 2017; 129 (17): 2375-2383.
- 26) M J Peterschmitt, G F Cox, J Ibrahim, et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher Disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. *Blood Cells Mol Diseases* (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.01.006...>
- 27) M. Biegstraaten, T.M. Cox, N Belmatoug, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Diseases* (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.008>.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

9. ANEXOS

Anexo 1: Análisis Post-hoc cambio de velaglucerasa a eliglustat o imiglucerasa. (Fuente 24)

R. Pleat et al. / Molecular Genetics and Metabolism Reports 9 (2016) 25–28

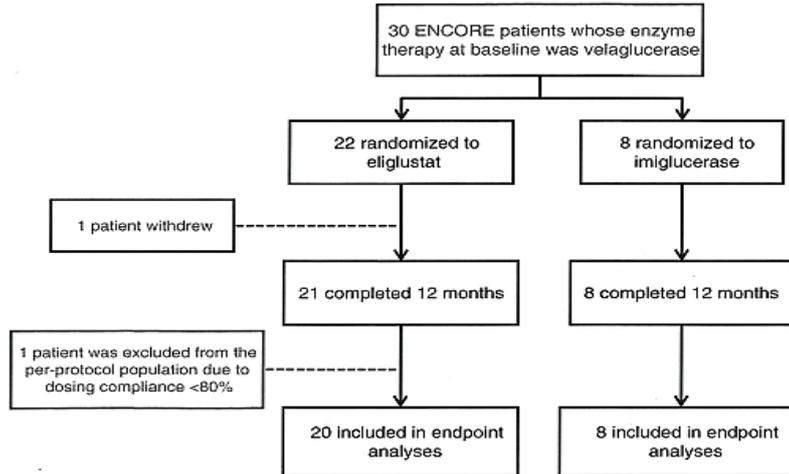


Fig. 1. Patient disposition.

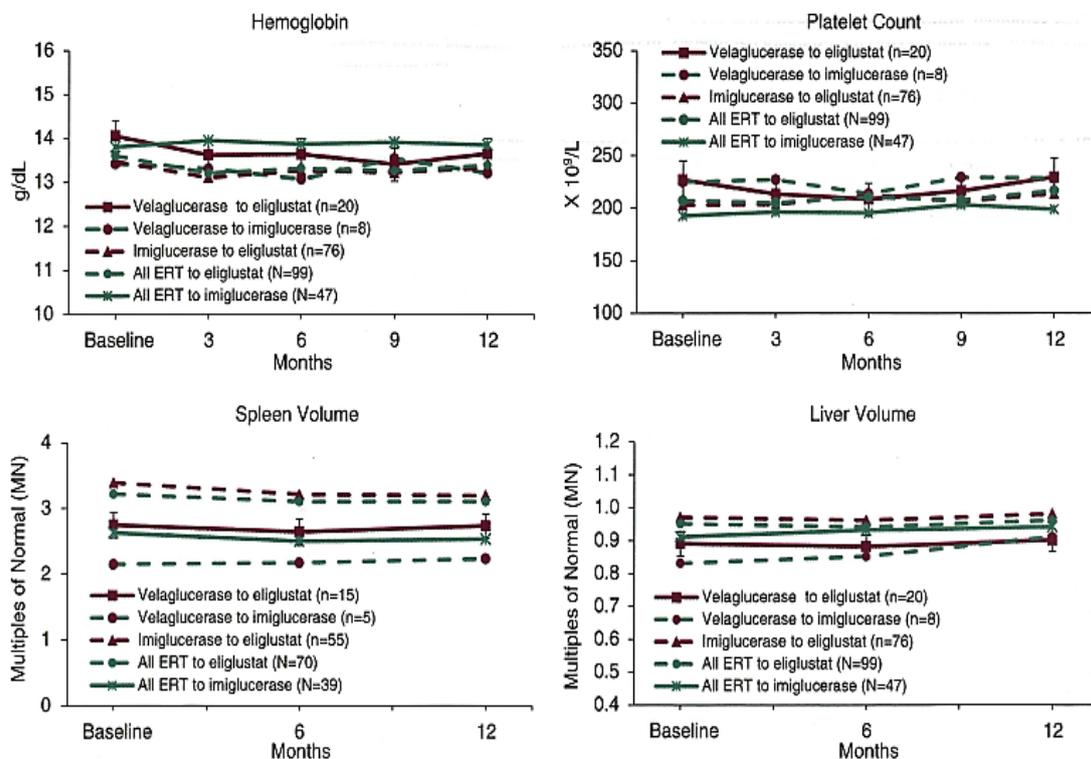


Fig. 2. Mean values over time in secondary endpoints during 12 months of treatment. The mean values for hemoglobin concentration, platelet count, spleen volume, and liver volume over time are depicted for the five patient populations shown. Error bars depict the standard error of the mean for the velaglucerasa alpha to eliglustat cohort. Splenectomized patients were excluded from the spleen volume analysis.

Anexo 2: ENCORE extensión de 4 años. (Fuente 25)

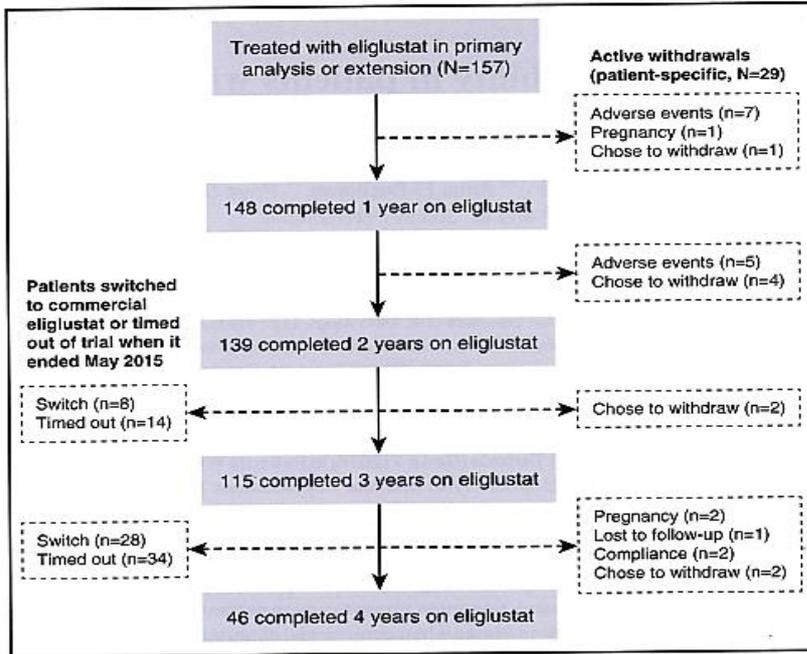


Figure 1. Patient disposition.

2378 COX et al

BLOOD, 27 APRIL 2017 • VOLUME 129, NUMBER 17

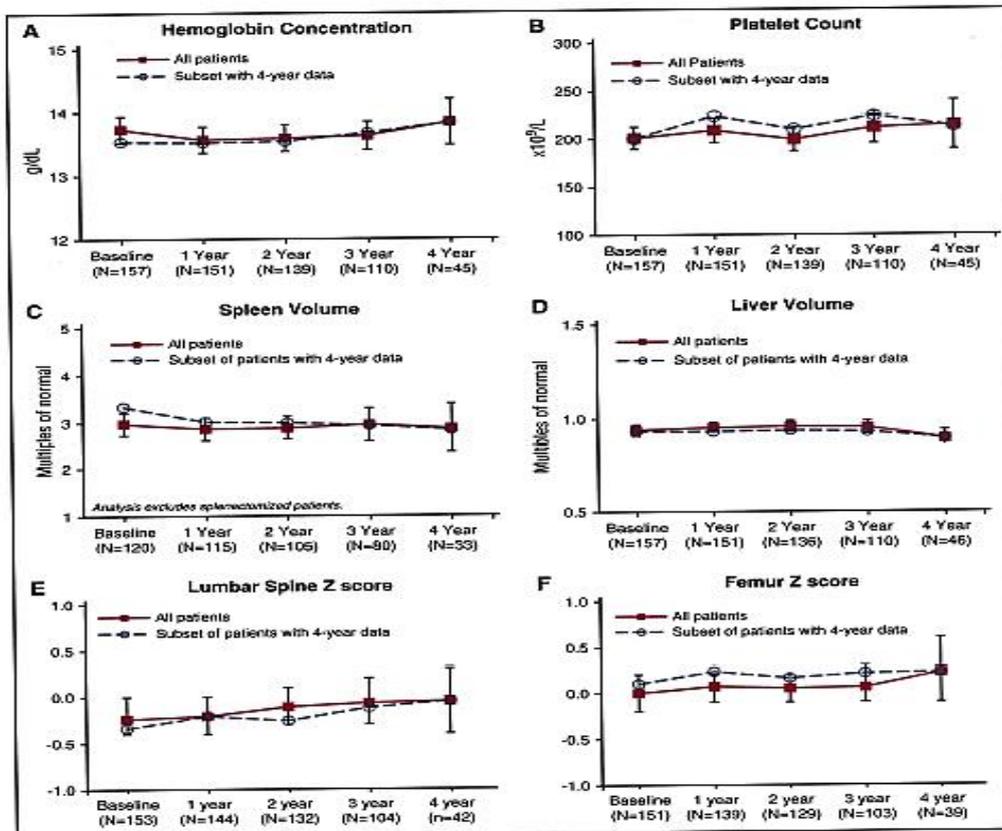


Figure 2. Mean for hemetologic, visceral, and bone parameters over 4 years of eliglustat treatment. Error bars denote upper and lower 95% confidence intervals.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

BLOOD, 27 APRIL 2017 • VOLUME 129, NUMBER 17

ENCORE TRIAL 4-YEAR FOLLOW-UP 2379

Table 2. LS mean changes from baseline to 4 y in hematological, visceral, and bone parameters from repeated-measures mixed model

Parameter	LS mean (95% CI)	LS mean change from baseline (95% CI)	P value
Hemoglobin, g/dL			
B (n = 157)	13.7 (13.6, 13.8)	—	—
Year 1 (n = 151)	13.6 (13.4, 13.7)	-0.11 (-0.27, 0.06)	.21
Year 2 (n = 139)	13.6 (13.4, 13.7)	-0.09 (-0.27, 0.09)	.31
Year 3 (n = 110)	13.6 (13.5, 13.8)	-0.04 (-0.23, 0.15)	.67
Year 4 (n = 45)	13.9 (13.7, 14.1)	0.23 (-0.02, 0.49)	.07
Test for linear trend (B, 1, 2, 3, 4 y)	—	—	.06
Platelet count, ×10⁹/L			
B (n = 157)	200.3 (194.4, 206.1)	—	—
Year 1 (n = 151)	206.7 (200.7, 212.7)	6.31 (-1.52, 14.13)	.11
Year 2 (n = 139)	202.4 (196.2, 208.6)	2.13 (-6.35, 10.60)	.62
Year 3 (n = 110)	210.7 (203.8, 217.6)	10.40 (1.35, 19.45)	.02
Year 4 (n = 45)	209.9 (199.2, 220.7)	9.57 (-2.60, 21.74)	.12
Test for linear trend (B, 1, 2, 3, 4 y)	—	—	.09
Spleen volume, MM			
B (n = 120)	3.1 (3.0, 3.2)	—	—
Year 1 (n = 115)	2.9 (2.9, 3.0)	-0.14 (-0.22, -0.05)	.002
Year 2 (n = 105)	2.9 (2.8, 3.0)	-0.20 (-0.31, -0.09)	.0003
Year 3 (n = 80)	2.9 (2.8, 3.0)	-0.21 (-0.35, -0.10)	.0003
Year 4 (n = 33)	2.7 (2.5, 2.8)	-0.39 (-0.55, -0.22)	<.0001
Test for linear trend (B, 1, 2, 3, 4 y)	—	—	<.0001
Liver volume, MM			
B (n = 157)	0.94 (0.93, 0.96)	—	—
Year 1 (n = 151)	0.95 (0.94, 0.97)	0.01 (-0.01, 0.03)	.17
Year 2 (n = 138)	0.95 (0.94, 0.97)	0.01 (-0.01, 0.03)	.29
Year 3 (n = 110)	0.95 (0.94, 0.97)	0.01 (-0.01, 0.03)	.49
Year 4 (n = 46)	0.91 (0.89, 0.94)	-0.03 (-0.06, -0.004)	.03
Test for linear trend (B, 1, 2, 3, 4 y)	—	—	.04
Total spine z score			
B (n = 153)	-0.3 (-0.3, -0.2)	—	—
Year 1 (n = 144)	-0.2 (-0.2, -0.1)	0.07 (0.03, 0.11)	.002
Year 2 (n = 132)	-0.1 (-0.2, -0.09)	0.11 (0.06, 0.17)	<.0001
Year 3 (n = 104)	-0.09 (-0.1, -0.04)	0.16 (0.10, 0.23)	<.0001
Year 4 (n = 42)	0.04 (-0.04, 0.1)	0.29 (0.20, 0.38)	<.0001
Test for linear trend (B, 1, 2, 3, 4 y)	—	—	<.0001
Total femur z score			
B (n = 151)	0.03 (-0.007, 0.060)	—	—
Year 1 (n = 139)	0.07 (0.034, 0.103)	0.04 (0.013, 0.072)	.006
Year 2 (n = 129)	0.05 (0.018, 0.088)	0.03 (-0.012, 0.065)	.17
Year 3 (n = 103)	0.06 (0.044, 0.120)	0.06 (0.011, 0.101)	.02
Year 4 (n = 39)	0.07 (0.018, 0.131)	0.05 (-0.015, 0.111)	.13
Test for linear trend (B, 1, 2, 3, 4 y)	—	—	.14

B, baseline; CI, confidence interval.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

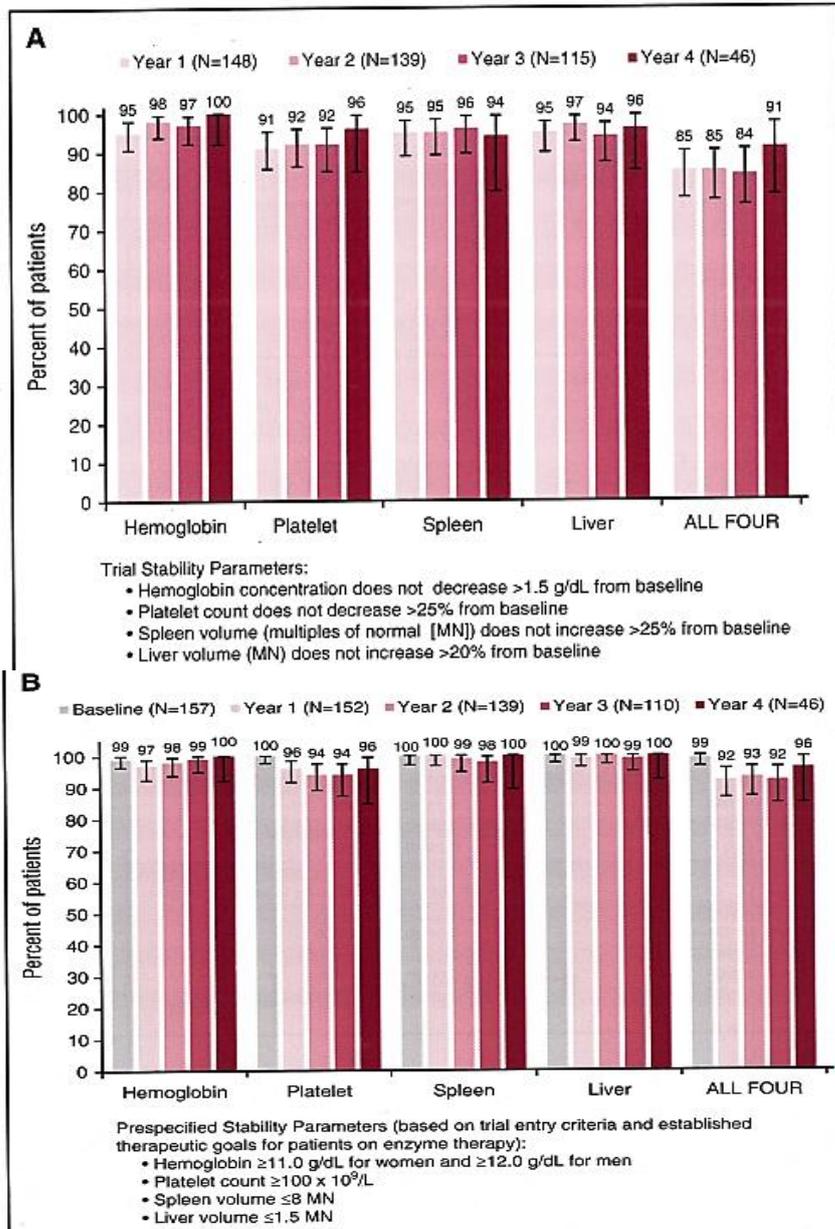


Figure 3. Stability of hematologic and visceral parameters. (A) Composite primary end point (relative to change from baseline) and (B) prespecified therapeutic goals based on entry criteria and goals established for patients on enzyme therapy (absolute value). Error bars denote upper and lower 95% confidence intervals.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a la Universidad de La Laguna por darme la oportunidad de estudiar en la Facultad de Farmacia. He venido de cabo verde en un convenio entre ambos archipiélagos para poder formarme, he tenido que adaptarme día tras día para lograr mi objetivo. Me ha costado, pero aquí estoy para demostrar que valió la pena dejar mi país para ser hoy una buena Farmacéutica.

Un grupo de profesionales me ha preparado, día tras día siempre ofreciéndome el mejor trato posible. Les doy las gracias a cada uno de mis profesores principalmente a Dr. Romero por disponibilizar su tiempo y orientarme con mi TFG, sin ellos esto no sería posible.

Agradezco infinitamente el sacrificio mostrado desde la distancia de mi familia, apoyándose incondicionalmente y financiando mis estudios. Estaré eternamente agradecida a mi madre, Ilda Lima, mi padre, Leonardo Silva y mi hermana, Josiane Silva.

Muchas gracias de todo corazón.

En San Cristóbal de la Laguna, a 3 de septiembre de 2018

Autor:

Silviane Lima Silva