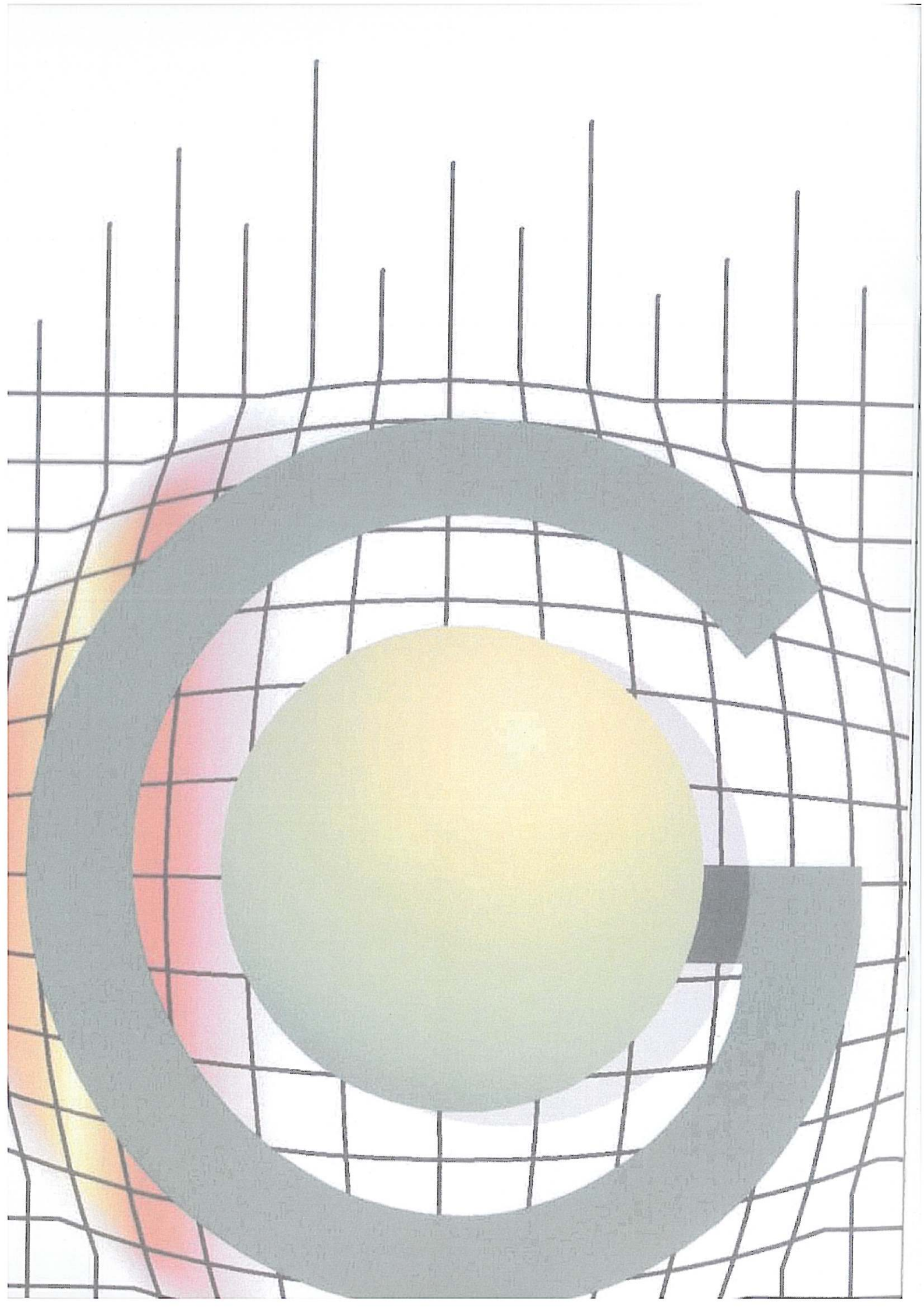


Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **ENFERMEDAD**
de **GAUCHER**

XI Reunión Anual de la AEEFEG

Madrid, 24-25 de octubre de 2009





ÍNDICE

Valoración de la trayectoria de los pacientes que llevan varios años en tratamiento.

Dr. Juan Ignacio Pérez-Calvo y Dr. Miguel Ángel Torralba
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza



Situación actual y últimos avances en la enfermedad de Gaucher

Dra. Pilar Giraldo
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza



Cada paciente con Enfermedad de Gaucher tiene una enfermedad diferente

Dr. Miguel Pocoví
Universidad de Zaragoza



Información de Genzyme sobre la situación de abastecimiento del medicamento

Dr. Carlos Martínez
Genzyme

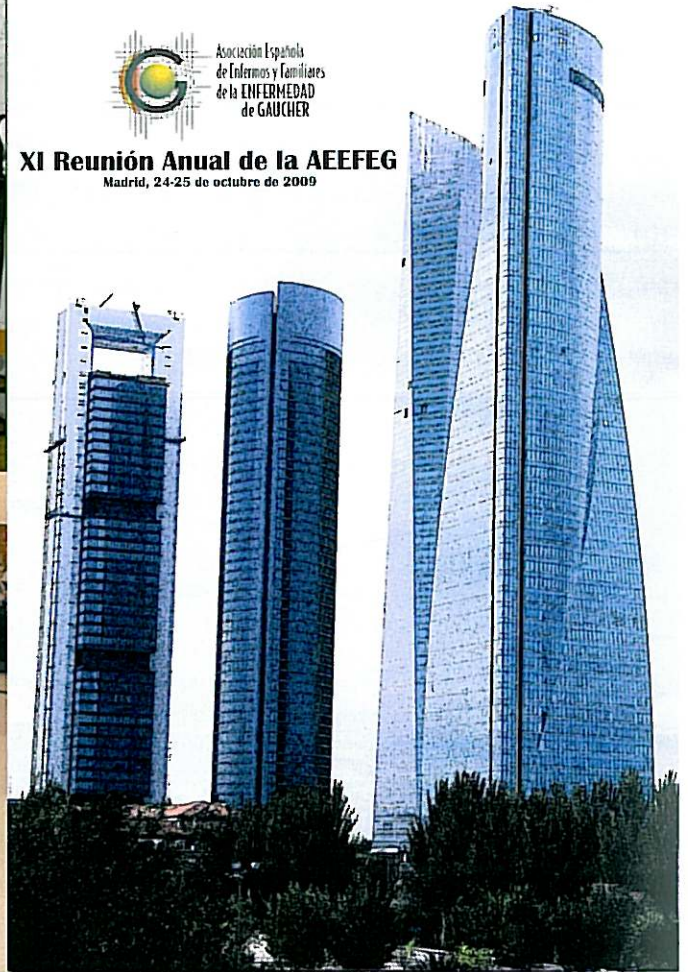


Con la colaboración de

genzyme



XI Reunión Anual de la AEEFEG
Madrid, 24-25 de octubre de 2009



Una reunión marcada por la crisis

La XI Reunión Anual de la AEEFEG, celebrada en Madrid el pasado mes de octubre, ha sido, si cabe más importante que en otras ocasiones. El problema surgido en la planta de producción de Genzyme en Aliston (Estados Unidos) ha obligado a parar durante unos meses la fabricación de Cerezyme, un medicamento esencial para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. El parón ha generado una situación sin precedentes ante una posible falta de abastecimiento de este fármaco, obligando a las autoridades sanitarias de todo el mundo a adoptar medidas especiales para asegurar la continuidad del tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Gaucher.

No cabe duda de que una situación como ésta genera en los pacientes y sus familias un alto grado de angustia y dudas. Y, aunque la AEEFEG ha participado en todo momento en las reuniones decisorias, la XI Reunión Anual ha servido no sólo para conocer

de primera mano el curso de los acontecimientos, sino también para aclarar no pocos interrogantes acerca de las posibles consecuencias de las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias europeas, tales como la reducción de la dosis a la mitad en los pacientes más vulnerables o la interrupción del tratamiento en otros.

La doctora Pilar Giraldo nos ha permitido conocer de primera mano y de forma exhaustiva la evolución de este proceso de crisis y las medidas que finalmente se han adoptado. Asimismo, los doctores Juan Ignacio Pérez-Calvo y Miguel Ángel Torralba han realizado un extenso recorrido por las publicaciones existentes en relación al tratamiento con Cerezyme y la experiencia clínica acumulada con respecto a los posibles efectos de una reducción de dosis o incluso de la interrupción del tratamiento durante un tiempo. Ambas ponencias han resultado cuando menos aclaratorias y bastante

tranquilizadoras, en especial en lo que toca a los pacientes más vulnerables.

Por otra parte, el doctor Miguel Pocoví, en una charla muy didáctica, nos ha abierto una ventana al futuro explicando la razón de que cada paciente con Enfermedad de Gaucher es diferente a los demás o, lo que es lo mismo, único. La causa está en las numerosas alteraciones genéticas del gen GBA y la combinación de las mismas que están presentes en cada paciente, que pueden condicionar tanto la respuesta al tratamiento como los síntomas o la evolución de la enfermedad. Cabe esperar que pronto estos conocimientos adquiridos sobre la huella genética de la Enfermedad de Gaucher puedan ofrecer a los pacientes un tratamiento personalizado.

Con todo, la XI Reunión Anual de la AEEFEG nos trajo el cambio de Junta Directiva, que a partir de ahora presidirá Serafín Martín. ■

AEEFEG XI REUNIÓN ANUAL



Los doctores Juan Ignacio Pérez-Calvo (derecha) y Miguel Ángel Torralba (izquierda) durante su intervención en la XI Reunión Anual de la AEEFEG

Valoración de la trayectoria de los pacientes que llevan varios años en tratamiento.

Juan Ignacio Pérez-Calvo y Miguel Ángel Torralba, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

La apertura de la XI Reunión anual de la AEEFEG, celebrada en Madrid, corrió a cargo de los doctores Juan Ignacio Pérez-Calvo y Miguel Ángel Torralba, ambos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, quienes hicieron una revisión completa de todo lo relacionado con el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Gaucher. Una a una contestaron a las preguntas que los propios pacientes y sus familiares mantienen de manera constante sobre la mesa.

¿Es necesario el tratamiento?

No es una cuestión baladí. La respuesta la hemos encontrado muy recientemente gracias a los trabajos originados por la puesta en marcha del registro mundial de pacientes. Hasta

hace poco pensábamos que la enfermedad era estable; pero ahora sabemos que es sintomática y tiene complicaciones a veces graves. Un hallazgo muy novedoso es que la Enfermedad de Gaucher acorta la esperanza de vida de los pacientes. La consecuencia inmediata es que hay que tratar a los enfermos de Gaucher para que su esperanza de vida se iguale con la de la población general.

¿A quién debe administrarse el tratamiento?

Ojalá la respuesta a esta pregunta fuese sencilla. Pero no es así. Estamos hablando de una enfermedad cuyo tratamiento está disponible desde hace más de 15 años. A lo largo de este tiempo hemos ido acumulando experiencia y comprobado que existen

pacientes que son muy buenos respondedores, otros que responden moderadamente al tratamiento y otros no respondedores. La cuestión que se nos plantea es si es ético administrar a un paciente que tiene una enfermedad y que requiere un tratamiento de por vida una terapia no curativa, muy cara y que va a limitar su calidad de vida por el hecho de que debe ser administrado en el hospital una vez por semana o cada dos semanas. Éste es un tema que se comienza a plantear en la comunidad científica, especialmente dada la variedad de recursos que requiere la Enfermedad de Gaucher. Por supuesto, hablamos de recursos médicos y sanitarios, pero también de voluntariado, tecnología muy avanzada, bibliografía, recursos económicos, tiempo, y servicios. Esto hace que en

muchas ocasiones los médicos tengamos que convertirnos en gestores, lo que implica que tenemos que seleccionar muy bien qué pacientes deben ser candidatos al tratamiento enzimático sustitutivo (TES) y cuáles no. En la actualidad disponemos de una Guía de Práctica Clínica, un documento de consenso en el que se plasma la evidencia científica acumulada a partir de los numerosos estudios realizados. No se trata únicamente de establecer qué pacientes hay que tratar, sino también de cómo y cuándo seguirlos y cuáles son las complicaciones que pueden surgir y cómo tratarlas.

En España, la FEETEG nos aporta las guías de práctica clínica de la Enfermedad de Gaucher, que se pueden consultar en su página web. En ellas pueden comprobarse todas las indicaciones de tratamiento aprobadas por la FEETEG:

- Pacientes cuyo diagnóstico se realiza antes de los cinco años de edad
- Existencia de un alto riesgo hemorrágico
- Cuando existe un déficit de factores de coagulación
- Aumento progresivo de la actividad de la quitriosidasa
- Si hay un genotipo o fenotipo especialmente grave en una determinada familia

Hay que valerse, por tanto, de las Guías de Práctica Clínica disponibles, si



“Hay que tratar a los enfermos de Gaucher para que tengan la misma esperanza de vida que la población general”

bien cada vez estamos tratando a más pacientes aun teniendo en cuenta la limitación de recursos.

¿Qué puede esperarse del TES a largo plazo?

Creo que en este punto es muy importante el papel desempeñado por los registros, pues nos da una visión de conjunto de toda la población de enfermos. El más importante es el

registro mundial, ya que en algunos casos permite una visión de conjunto muy precisa.

En el año 2008 se comparó una población de 195 pacientes incluidos en este registro y que llevaban al menos cuatro años en TES con el resto de los pacientes del registro. Se analizó el estado de los pacientes en el momento de iniciar su tratamiento: sus niveles de hemoglobina y plaquetas, cómo eran de grandes su hígado y su bazo, si tenían dolores óseos o crisis óseas -quizás la complicación más temida-. Un 70% de los pacientes tenían niveles de hemoglobina normales. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tenían plaquetas bajas al ingreso. Aproximadamente la mitad tenían el hígado aumentado de tamaño, dos terceras partes el bazo, un 62% de los pacientes no presentaban dolor óseo y el 92% no tenían crisis óseas.

A los cuatro años de iniciarse el tratamiento habían mejorado todos los parámetros. La mayoría en cuanto a las cifras de hemoglobina y plaquetas, prácticamente todos en cuanto al tamaño del hígado, muchos en relación al tamaño del bazo, casi todos habían mejorado en cuanto al dolor óseo y prácticamente en todos se habían prevenido las crisis óseas.

No obstante, hay tres aspectos en los que se responde un poco peor que en los demás: el recuento de plaquetas, el volumen esplénico y el dolor óseo. La explicación es que están muy relacionados la falta de plaquetas con la existencia de infartos esplénicos y de lesiones cicatriciales que no van a



“Hay que valerse de las guías de práctica clínica disponibles. Pero conforme se ha ido adquiriendo una mayor experiencia, la FEETEG ha definido nuevas indicaciones para el tratamiento enzimático sustitutivo”



“Se puede personalizar el tratamiento para la situación de cada paciente”

evolucionar pero que son ya irreversibles. Lo mismo ocurre con el dolor: la persona que ha sufrido un infarto óseo y tiene una deformidad articular va a tener un dolor no susceptible de ser tratado. Por tanto, en aquellos factores que son susceptibles de respuesta los pacientes responden bastante bien. En concreto en las crisis óseas, que pueden ser graves e irreversibles desde el punto de vista funcional, el tratamiento funcionaba muy bien.

Esto depende fundamentalmente de dos factores. Uno es la dosis, es decir, la cantidad de enzima que se administra. En cualquiera de los factores estudiados -hemoglobina, plaquetas y volumen del hígado y el bazo- la respuesta es buena y progresiva. Pero responden más rápido y mejor los pacientes que reciben más dosis.

Pero no es el único condicionante de la respuesta. Cuando se analiza a los pacientes en función de la gravedad que tienen, se obtienen tres curvas de respuestas. Los pacientes con un hígado gravemente aumentado y a los que se les da dosis bajas de enzima, tardan más en responder y su respuesta es peor que en el resto de los casos. Responden mucho mejor los pacientes tratados con dosis más altas. Sin embargo, cuando la hepatomegalia es leve, al igual que la anemia, la respuesta va a ser similar para cualquiera de las dosis que se considere.

En consecuencia, a la hora de determinar la dosis enzimática con que se va a tratar al paciente se ha de tener en cuenta no solamente el criterio de cantidad, sino también el de gravedad.

Esto supone que se puede personalizar el tratamiento para la situación de cada paciente.

¿Hay limitaciones para el tratamiento?

Es necesario hablar de TES y calidad de vida. Conforme se ha ido acumulando experiencia los médicos empezamos a pensar que la enzima era eficaz respecto al control y la mejoría de los síntomas, pero que existían una serie

Poco tiempo después se publicó un estudio prospectivo muy bien diseñado por el doctor Bruce Masek, en el que se reclutó a pacientes tratados con TES y a los que siguió durante algún tiempo. Se observó que los que estaban mejor eran los que tienen el bazo intacto y que llevan más tiempo con TES. El 50% afirmaba que se encontraban mejor al cabo de dos años, el 75% advirtió una mejoría de salud en términos generales y el 50% mejoraban mucho mentalmente. Pero la calidad de vida era más limitada en los pacientes esplenectomizados -es decir, a los que se había extirpado el bazo- o aquéllos que tenían prótesis articulares.

Lo especialmente llamativo es que al cabo de dos años, los pacientes con enfermedad de Gaucher sometidos a TES mejoraban en todos los aspectos antes mencionados con respecto a los de la misma edad y sexo que no lo recibían. Además, si se compara a los pacientes con enfermedad de Gaucher que llevaban dos años con TES con aquéllos con una enfermedad crónica muy prevalente, como es la insuficiencia cardíaca-, los primeros presentaban mucha mejor calidad de vida atendiendo a los parámetros ya comentados, lo que resulta especialmente llamativo a partir del segundo y tercer año de tratamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta es que estamos hablando de una enfermedad crónica que requiere tratamiento de por vida y que es necesario desplazarse al hospital para recibirlo, lo que limita la calidad de vida. Pero existen ya experiencias que van más allá y en las que los pacientes

“Se puede personalizar el tratamiento para la situación de cada paciente”

de objetivos que el tratamiento debería cumplir en relación a la calidad de vida del paciente, es decir respecto a la vida laboral, el ocio, la vida social y la vida emocional. Un estudio retrospectivo sobre más de 200 pacientes que llevaban entre uno y 56 meses con TES mostró que tras dos años de tratamiento se conseguía que los pacientes mejoraran en la función física, en la sensación de dolor, el estado general, la vitalidad, el rol social, el rol emocional y el estado mental.

recogen la medicación en el hospital y se la ponen en casa.

También es necesario contemplar el TES en el embarazo. Recientemente se han publicado dos documentos de consenso a este respecto. El TES mejora la salud de la madre durante el embarazo. También ofrece seguridad en el momento de la concepción, el parto y la lactancia. Esta claro, por tanto, que una mujer no embarazada y en tratamiento sustitutivo no tendría que dejarlo si desea planificar un embarazo.

¿Cómo debe ser y quién debe realizar el seguimiento del paciente con TES?

El seguimiento debe realizarlo siempre el médico a cuyo cargo esta el paciente. Hay una evaluación inicial que se compone de una analítica completa; la medición de volúmenes de hígado y bazo, que se recomienda que se realiza mediante una resonancia magnética, si bien en España se suele hacer con ecografía; una radiología esquelética simple, aunque el seguimiento debe realizarse mediante resonancia magnética; y en los pacientes mayores de 18 años se recomienda efectuar una exploración pulmonar mediante radiografía de tórax y un ecocardiograma, con el fin de detectar una posible hipertensión pulmonar.

Una vez realizado el diagnóstico, en pacientes no tratados y en función de su estado de salud el seguimiento evolutivo se puede plantear realizarlo cada 12 meses o 24 si la enfermedad es poco

“En los pacientes con TES el plazo de revisión será determinado en función de si se ha alcanzado o no los objetivos.”

expresiva. En los pacientes con TES el plazo de revisión será determinado en función de si se ha alcanzado o no los objetivos. El seguimiento se hará cada tres meses hasta alcanzar los objetivos del tratamiento y anualmente una vez que el paciente se haya estabilizado. Si no se han alcanzado, surgen complicaciones o se cambia la dosis, hay que volver a una pauta más frecuente de tres o seis meses, según cada caso.

¿Qué ocurre si se suspende el tratamiento?

No hay mucha bibliografía disponible sobre lo que ocurre cuando se suspende el TES en un paciente con enfermedad de Gaucher. Además, los pocos estudios disponibles ofrecen una muestra muy heterogénea de pacientes. No obstante, de ellos puede extraerse una conclusión clara y tranquilizadora:

el empeoramiento tras suspender el tratamiento enzimático sustitutivo se produce al cabo de un año, excepto en determinados casos aislados que no son previsibles. De ahí que el medico tenga que vigilar especialmente a recién nacidos, niños, adolescentes, embarazadas y adultos que tengan una afectación de Gaucher grave.

Tratamientos para el futuro

En la actualidad disponemos de dos tratamientos para la enfermedad de Gaucher. El fundamental, por ser el que tiene más indicaciones y con el que se ha adquirido una mayor experiencia, es Cerezyme. También existe la alternativa el tratamiento oral con Zavesca.

De cara al futuro tendremos los fármacos bioequivalentes, que aun no están comercializados y que se caracterizan por ser similares a los actualmente disponibles, pero que se obtienen mediante un método diferente de producción.

En cuanto a moléculas pequeñas como Zavesca, hay algunas en desarrollo, con menores efectos adversos, aunque todavía hay que esperar para conocer su eficacia clínica y tolerancia. También hay que mencionar a los potenciadores de la actividad de la enzima residual, actualmente en fase de investigación en el laboratorio. Asimismo se está investigando la posibilidad de manipular genéticamente la propia enzima, pero aún no hay nada a este respecto.



“ El TES ha demostrado su seguridad para la mujer durante la concepción, el embarazo, el parto y la lactancia. ”



La doctora Pilar Giraldo, del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, representó a la Fundación Española para el Estudio y el Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG) en la XI Reunión Anual de la AEEFEG

Situación actual y últimos avances en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

Pilar Giraldo. Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

El objetivo de la doctora Giraldo no fue otro que analizar la situación generada por los problemas surgido en la producción de Cerezyme. “Después de 16 años de disponer la enzima sustitutiva”, señaló, “la pregunta es saber qué pueden esperar del tratamiento los pacientes con Enfermedad de Gaucher, habida cuenta de que por el momento no podemos curar esta enfermedad”.

Cuando se trata a un paciente con Enfermedad de Gaucher, el objetivo terapéutico es tratar que desaparezcan las alteraciones que presenta. Esto es, que no tenga anemia; que se normalice el número de plaquetas; reducir o normalizar el volumen del hígado y del bazo; eliminar el dolor óseo y prevenir las crisis óseas,

mejorando la densidad del hueso; y, finalmente, reducir o normalizar la actividad y concentración de los biomarcadores. La respuesta óptima sería conseguir todos estos objetivos o

“Hay que garantizar la no interrupción del tratamiento en los pacientes más vulnerables”

al menos cinco de ellos, siempre incluyendo el relativo a los problemas óseos. Si se alcanzan tres ó cuatro de estos objetivos, la respuesta será calificada de subóptima. Por debajo de esta situación, estaríamos ante una no respuesta. Estos son los criterios de respuesta establecidos en 2004 por el doctor Pastores.

Según el estudio del doctor Weinreb, publicado en 2008 en el *New American Journal of Hematologie*, tras cuatro años de tratamiento se consiguen todos los objetivos terapéutico en en el 41,5% de los pacientes y cinco de ellos en el 76,9%, que son los que se considera que obtienen una respuesta óptima. La respuesta subóptima, es decir pacientes que alcancen cuatro o tres de los

criterios, se alcanza en el 92,8% y el 99%, respectivamente, de lo que se desprende que sólo el 1% de los pacientes no responde al tratamiento después de ese periodo.

“En la actualidad”, explicó la doctora Giraldo a la vista de estos datos, “nuestro objetivo fundamental debe ser evitar los problemas óseos. ya que eliminar la anemia, normalizar las cifras de plaquetas y reducir el volumen esplénico son objetivos que se consiguen con facilidad. ¿Cómo lograrlo? La respuesta es sencilla: tratando a los pacientes antes de que aparezcan los primeros síntomas, ya que cuando un paciente sufre una crisis ósea no vuelve a recuperar su solidez, su actividad”. Pero hoy hay una nueva pregunta que responder: ¿Podrán mantenerse estos objetivos del tratamiento tras los problemas surgidos en la fabricación de Cerezyme?

Posible falta de abastecimiento

El 25 de junio la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) emite un primer comunicado en la que se informa de la parada de producción de Cerezyme a causa de un problema de contaminación viral no peligrosa para los seres humanos. Al tener conocimiento de ello, la FEETEG inició una rueda de contactos telefónicos con los médicos que tienen a pacientes con Enfermedad de Gaucher en tratamiento con el fin de coordinar una respuesta unificada a la situación. En este momento, pese a la alarma generada por el comunicado de la EMA, se pensaba que iba a haber suficiente tratamiento para poder continuar tratando a los pacientes con un ajuste de dosis. Es por ello que se elabora un documento de consenso en el que se contempla la reducción de la dosis de Cerezyme a un 50% en función de las características de cada paciente. Este documento se ubicó en la página web de la FEETEG y se envió por correo electrónico y correo postal a los médicos, las Consejerías de Sanidad de las diferentes Comunidades Autónomas y a la Asociación de Pacientes.

Asimismo, se elaboró una encuesta con la que poder obtener una foto de los pacientes que pudieran ser subsidiarios de esta reducción de dosis, conocer la situación en que se encontraban y aconsejar la realización

Medidas acordadas en la reunión del EWGGD

(Blood Cell and Molecular Disease. Octubre de 2009)

1. Mantener el tratamiento en los siguientes grupos de pacientes:
 - A. Recién nacidos, niños y adolescentes
 - B. Adultos mayores de 18 años considerados de alto riesgo de desarrollar enfermedad progresiva, atendiendo a los siguientes criterios:
 - a. Exacerbación de los síntomas de la enfermedad tras la reducción o supresión del tratamiento
 - b. Recuento de plaquetas inferior a 20.000 unidades por mm³
 - c. Trombocitopenia y sangrado
 - d. Anemia sintomática
 - e. Comorbilidades graves:
 - i. Tratamiento con quimioterapia
 - ii. Condiciones que sitúan al paciente en riesgo de sangrado (p.ej., cirrosis, cirugía mayor que no pueda ser pospuesta durante tres o seis meses)
 - iii. Enfermedad pulmonar causada por infiltración de células de Gaucher
 - iv. Episodio de dolor óseo agudo de aparición en los últimos 12 meses
 - C. Embarazadas con síntomas de Enfermedad de Gaucher
2. Dosis

Reducir en un 50% la dosis en los niños, adolescentes y mayores de 18 años de alto riesgo, estableciendo la dosis mínima en 15 U/kg cada dos semanas
3. Seguimiento

Se recomienda que al menos cada tres meses se realice:

 - a. Evaluación clínica y examen físico
 - b. Recuentos celulares
 - c. Biomarcadores

de un seguimiento al inicio y cada dos meses para saber cuál era su evolución.

Acuerdos del EWGGD

Sin embargo, el 14 de agosto la EMA emite un nuevo comunicado en el que advierte de la necesidad de revisar las indicaciones de tratamiento debido a que las reservas mundiales de Cerezyme se habían reducido a un 20%. Al tener conocimiento de esta situación, FEETEG crea un Gabinete de Crisis y emprende contactos tanto con Genzyme como con la Agencia Española de Evaluación de Medicamentos. Se decide entonces organizar una reunión de expertos que

se celebró en Madrid el 3 de septiembre con el fin de conocer con exactitud la situación de desabastecimiento y consensuar propuestas para presentarlas en la reunión extraordinaria del European Working Group of Gaucher Disease (EWGGD) que se celebró en 10 de septiembre en la ciudad alemana de Bad Honnef y en la que participaron 24 países europeos con el fin de adoptar medidas comunes para todos los países europeos. También asistieron representantes de la Asociación Europea de Enfermos de Gaucher.

Estas medidas adoptadas en esta reunión fueron publicadas en la revista *Blood Cell and Molecular Disease* en

octubre de 2009. Las medidas adoptadas fueron las de mantener el tratamiento en recién nacidos, niños, adolescentes y embarazadas, así como en adultos mayores de 18 años de Tipo 1 y 3 considerados como de alto riesgo para desarrollar enfermedad progresiva según criterios predeterminados. También se decidió reducir la dosis en un 50% en los niños, adolescentes y mayores de 18 años de alto riesgo, siendo la dosis mínima de 15 U/kg cada dos semanas. Finalmente se acordó la conveniencia de realizar un control de los pacientes al menos cada tres meses consistente en una evaluación clínica y un examen físico, además de un recuento celular y de v biomarcadores.

Escenario Clínico

Las medidas adoptadas en la reunión de la EWGGD se adoptaron tras considerar las dificultades planteadas por el escenario clínico al que había que aplicarlas. A pesar de que la EMEA ya había emitido unas recomendaciones, éstas, a juicio de la EWGGD resultaban insuficientes para la práctica clínica, puesto que no definían cuáles son los pacientes adultos de alto riesgo de desarrollar enfermedad progresiva y no se disponía de evidencias científicas sólidas que garantizaran la eficiencia de la recomendación de una pauta de cuatro semanas para la administración de la dosis.

Antes de declararse esta crisis, en Europa había 1.700 pacientes con Enfermedad de Gaucher en tratamiento con imiglucerasa. Teniendo en cuenta las medidas acordadas por la EWGGD, al 80% de ellos se les reducirá la dosis o se les suspenderá el tratamiento. Esto supone que entre el 16% y el 20% de estos pacientes están en riesgo de complicaciones, por lo que se les debe proporcionar el tratamiento. Con los datos hoy disponibles no es posible asegurar si la interrupción del tratamiento va a originar o no deterioro clínico en los pacientes, dado que las consecuencias de discontinuar el tratamiento se han documentado en grupos muy reducidos y seleccionados de pacientes.

Esto plantea la necesidad de garantizar la no interrupción del tratamiento en los pacientes más vulnerables, teniendo en cuenta además las desigualdades existentes entre los

“El tratamiento está asegurado a dosis no menores de 15 U/kg para niños, adolescentes, embarazadas, mayores de 18 años en riesgo de progresión, con un seguimiento muy estrecho del paciente cada tres meses”



diferente países tanto en el número de niños afectados como en los pacientes tipo 3 y la cuantía de la dosis administrada tradicionalmente. Se plantea, por tanto, un problema de equidad a la hora de distribuir el 20% del medicamento disponible. La solución adoptada ha sido la de crear una reserva independiente del 20% del total de producto disponible en Europa que se utilizará en situaciones especiales de urgencia. Para ello el EWGGD ha creado un subcomité que, en colaboración con la compañía

Gaucher, con el fin de informarán sobre la situación de sus productos y sobre lo que podían importar en una situación como la que se está viviendo.

La empresa Actelion habló de miglustat (Zavesca), comercializado en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher en sus formas leve y moderada. Informó al EWGGD de que puede suministrar producto para cubrir las necesidades de los pacientes europeos que no puedan recibir TES. Ésta es una opción que se encuentra entre las indicaciones aprobadas para el fármaco y se propuso su distribución de acuerdo con el protocolo Zagal, que es el utilizado en España. Es importante destacar el impacto positivo de este medicamento sobre la enfermedad ósea.

Ésto último está documentado en la revista Hematología, en un estudio realizado sobre 40 pacientes que cumplían las condiciones para pasar de TES a terapia oral. La cifra de hemoglobina y plaquetas se mantiene después de 48 meses de tratamiento; la actividad quitotriosidasa tiene muchas oscilaciones por lo que es un parámetro no útil a la hora de tomar decisiones puntuales; el tamaño del bazo se mantiene estable; y disminuye la infiltración en medula ósea.

Las empresas Protalix y Shire, fabricantes de enzimas biosimilares (taliglucerasa y velaglucerasa) informaron acerca de la posibilidad de expandir el acceso a sus enzimas antes

“Hay que garantizar la no interrupción del tratamiento en los pacientes más vulnerables”

Genzyme, estudiará las solicitudes individualizadas de tratamiento para pacientes considerados de alto riesgo y decidirá sobre cada una de ellas.

Posibles soluciones

El EWGGD invitó a la reunión celebrada en Alemania a todas las compañías farmacéuticas implicadas en el tratamiento de la Enfermedad de

de que sean aprobadas para pacientes que requieran con urgencia TES.

En concreto, Protalix indicó que podría proporcionar taliglucerasa alfa para 2.500 pacientes. Asimismo, esta empresa informa el 15 de octubre de 2009 que su estudio pivotal en fase III realizado sobre 31 pacientes y 11 hospitales ha sido presentado con resultados positivos y se ha abierto el proceso de aprobación. Mientras ésta no se confirme, el medicamento se puede conseguir por el procedimiento de uso compasivo para un tratamiento

de hasta nueve meses. No se puede utilizar en niños, pero sí en mujeres embarazadas.

Shire, por su parte, ha completado cinco ensayos clínicos en los que se trató con velaglucerasa a más de cien pacientes, incluidos niños, pacientes en primera línea, pacientes que han pasado de imiglucerasa a velaglucerasa. La compañía ha acelerado el proceso de fabricación y espera poder ofrecer cientos de unidades en todo el mundo para pacientes con Enfermedad de Gaucher Tipo 1.

Otros ensayos clínicos, como el de las chaperonas farmacológicas de la empresa Amicus y el estudio GENZ-112638 con el análogo de la ceramida para el tratamiento oral, de Genzyme, están más retrasados.

Como conclusión, ya para la tranquilidad de pacientes y médicos, el tratamiento está asegurado a dosis no menores de 15 U/kg para niños, adolescentes, embarazadas, mayores de 18 años en riesgo de progresión, con un seguimiento muy estrecho del paciente cada tres meses. ■

El doctor Miguel Pocoví, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Zaragoza durante su intervención en la XI Reunión Anual de la AEEFEG



Cada paciente con Enfermedad de Gaucher es diferente a los demás

Miguel Pocoví. Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). Catedrático de Bioquímica Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza.

No hay enfermedades, sino enfermos. Con esta frase de Sir Archibald Garrod, el doctor Manuel Povoví, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza, inició su intervención para explicar que cada paciente con la enfermedad de Gaucher tiene una enfermedad diferente y por qué no todos responden de la misma manera al tratamiento. Sir Archibald, un médico inglés considerado como el padre de la genética, fue el primero en establecer la relación entre los genes y los enzimas

Somos distintos por lo que heredamos y también por el ambiente que nos rodea: hábitos, alimentación, etc. ¿Qué es lo que heredamos de nuestros padres, abuelos y bisabuelos...? Heredamos lo que

podemos denominar una enciclopedia de la vida que contiene todo lo que somos y cómo estamos programados para ello. Esta enciclopedia es el genoma humano. Tiene 22 volúmenes duplicados, los cromosomas o autosomas. Pero también hay dos volúmenes adicionales, los cromosomas X e Y, que son idénticos en las mujeres, mientras que en los hombres son distintos.

Esta enciclopedia de la vida la podemos encontrar en cualquier célula de nuestro organismo, concretamente en el núcleo de cada célula. Los 46 tomos de la enciclopedia contienen 3.000 millones de letras. Están escritos en un lenguaje de tan sólo cuatro letras y palabras conformadas por tres letras. Las variaciones en el texto de esta enciclopedia es lo que nos hace

distintos. Pero, ¿somos muy distintos? Eso depende de cómo lo analicemos. Si lo contemplamos desde una perspectiva porcentual, puede decirse que el ser humano es prácticamente igual al mono, ya que comparten el 99% del genoma. En términos absolutos la diferencia es de un 1%, lo que supone que ambas enciclopedias de la vida difieren en 30 millones de letras, lo que es muchísimo.

¿Cuáles son las diferencias entre los seres humanos? Éstas se cifran en apenas un 0,1%, es decir en tres millones de letras o de posibilidades de ser diferentes. Incluso los hermanos gemelos idénticos, que tienen inicialmente la misma carga genética, presentan diferencias en su genoma. En este caso las diferencias se encuentran en las anotaciones de la

enciclopedia: en las tildes, las comas, los puntos, que están escritos a lápiz, de modo que se pueden borrar, modificar, pero también heredar. Una misma frase con distintas anotaciones puede tener significados diferentes. Y esto es muy importante que se tenga en cuenta.

Cada uno de nosotros tiene en su enciclopedia un número de letras diferentes que hace que seamos distintos. De ahí que resulte muy difícil saber quien tiene una determinada peculiaridad genética. Los niños con síndrome de Down, por ejemplo, difieren de los demás en que tienen un tomo más de esta enciclopedia, concretamente del volumen 21, del que tienen tres, en vez de dos (la trisomía del cromosoma 21). Pero en otros casos es muy difícil saber si una persona tiene una determinada peculiaridad genética.

Por tanto, todos somos distintos e incluso no respondemos de la misma manera ante un determinado estímulo exterior: una dieta alimenticia, un patógeno, un fármaco... La causa es que tenemos diferentes genes, lo que condiciona que también tengamos diferentes proteínas -bombas transportadores, canales iónicos, enzimas, transportadores- que tienen características diferentes, lo que unido a

factores ambientales hace que tengamos interacciones diferentes genes-ambiente.

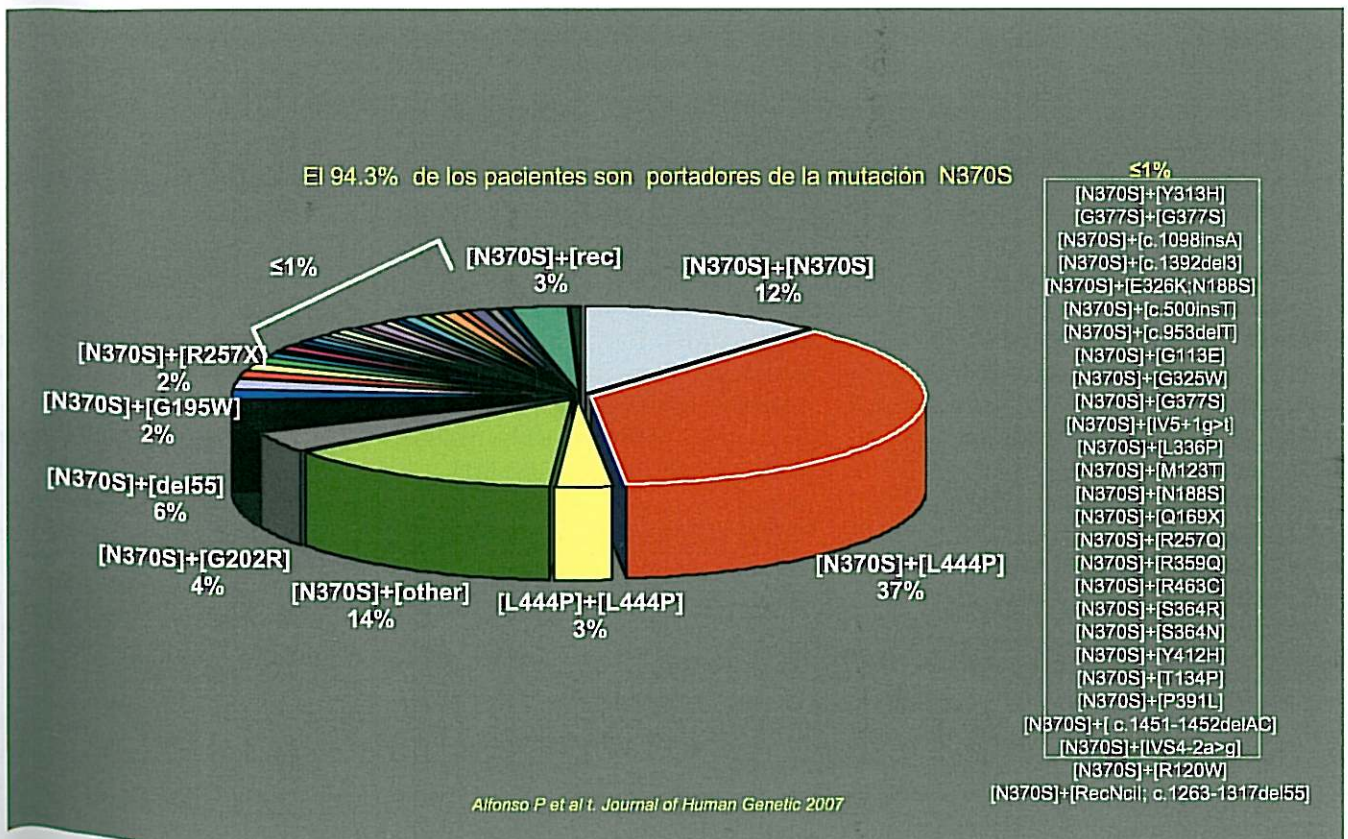
Una de cada 300-500 letras de nuestra enciclopedia de la vida es distinta a la de otras personas, lo que explica no sólo las diferencias entre individuos, sino que cada uno de nosotros sea único y susceptible de padecer una determinada enfermedad, que un alimento concreto no tenga el mismo efecto en todos nosotros y que un fármaco no actúe de la misma manera según quien lo reciba.

58 Mutaciones del gen GBA

En las personas que tienen la peculiaridad genética de la Enfermedad de Gaucher, un estudio realizado en España ha mostrado que existen 58 mutaciones diferentes del gen GBA. Y hay que tener en cuenta que las personas con Enfermedad de Gaucher tiene dos de ellas, una en cada cromosoma 1, que pueden ser iguales o distintas. El 37% de los pacientes presentan las mutaciones N370S y L444P, un 12% tienen repetida la mutación N370S y en el resto de los casos otras combinaciones de todas las demás. pero hay que señalar que en el 94,3% de los pacientes una de las mutaciones del gen GBA presentes es la N370S.

Esto se refiere exclusivamente a la codificación genética de la Enfermedad de Gaucher. Sin embargo, si se observa una de las proteínas que se utilizan como biomarcador, la quitotriosidasa, del que se hacen mediciones a todos los pacientes, ocurre algo similar. Concretamente, en una de las frases de esa enciclopedia, denominada Echon 10, algunas de las letras que la componen se han duplicado. esto supone que al menos uno de los dos cromosomas no produzca este enzima o no permita que tenga actividad. El 35% de todas las personas presentan esta alteración enzimática de la quitotriosidasa en uno de los dos cromosomas y entre un 2-10% en los dos.

De esta manera se responde también a la cuestión de que los medicamentos no actúen del mismo modo en cada paciente: también hay deferencias codificadas genéticamente, además del hecho de que no todos los medicamentos son iguales. hay fármacos que tienen lo que se denomina una ventana terapéutica que permite utilizarlos en un gran número de personas, como es el caso de los antibióticos, el omeprazol, etc. Pero en lo referente a la dosificación y los



efectos adversos hay diferencias entre los diferentes individuos.

Sin embargo, hay fármacos que tienen una ventana terapéutica estrecha, lo que supone que entre la eficacia y el efecto adverso hay muy poco margen. Este es incluso el caso de los antineoplásicos, para los que en algunos casos es necesario realizar un análisis genético para saber si el fármaco va a hacer efecto o no en el paciente. En la actualidad se conocen 33 genes y al menos 120 variaciones de los mismos que condicionan la respuesta de los pacientes a determinados fármacos.

En definitiva, cada individuo tiene un código genético que lo hace único incluso químicamente. De ahí que las personas que sufren una determinada enfermedad presentan diferencias no sólo en las mutaciones de los genes que causan la enfermedad, sino también en otros genes. Por tanto la enfermedad va a ser distinta en cada paciente y la

“El Futuro nos depara la medicina personalizada: poder elegir a partir de las características genéticas de cada paciente el medicamento y la dosis más eficaz”



respuesta a los fármacos también. Esto es lo que nos depara el futuro: la medicina personalizada. Muy pronto a partir de las características genéticas de

cada paciente se le podrá proporcionar el medicamento más eficaz a la dosis más eficaz y evitar aquellos que no lo son. ■



Para mantener informadas a todas las personas interesadas se ha habilitado una página web que se actualiza permanentemente (supplyupdate.genzyme.com) y el Departamento Médico y Técnico de Genzyme atiende a toda solicitud de información que se reciba

Información de Genzyme sobre la situación de abastecimiento del medicamento

Carlos Martínez. Director Médico de Genzyme

La tecnología del ADN recombinante con la que se fabrica Cerezyme es de una gran complejidad y requiere el uso de biorreactores para el proceso de crecimiento celular. Este fármaco, al igual que Fabrazyme, se fabrica en la planta que Genzyme tiene en la localidad de Allston, en Estados Unidos

Lo que ocurrió en junio de 2009 es que se produjo una contaminación por vesivirus en el biorreactor 5A de la planta de Allston. Concretamente, este virus, que no afecta a la salud humana, había contaminado la materia base en la fase inicial de fabricación, Sin embargo, la eficacia de los sucesivos filtrados que se realizan en el proceso de producción hizo, tal y como demostró la analítica realizada al finalizar el mismo, que la contaminación no afectase al producto final. Esto suponía que tanto el producto final como el que se encontraba en proceso de producción puede ser utilizado con seguridad

Pese a ello, Genzyme acordó con las autoridades sanitarias americanas

(FDA) suspender la fabricación para poder descontaminar toda la planta. la desinfección se inició a finales de junio, afectando el proceso de limpieza también a la producción de Fabrazyme.

Asimismo, las autoridades sanitarias determinaron que los pacientes más vulnerables deberían continuar con el tratamiento a la dosis prescrita y que ésta se redujera en un 50% en el resto de los pacientes, con asignaciones por país del 60%.

Inicialmente se contaba con la utilización del producto en proceso de producción, lo que suponía un inventario equivalente a dos meses y medio. Pero, tras evaluar los riesgos de que se produjera una nueva contaminación, el 10 de agosto se adoptó la decisión de que éste no se usara. Es así como surge un nuevo problema: no se dispone de la suficiente cantidad de producto para satisfacer las recomendaciones inicialmente establecidas por la FDA., de tal modo que las asignaciones por país hubieron de reducirse hasta el 20%.

Ante esta nueva situación, las autoridades sanitarias americanas (FDA) y europeas (EMA) establecieron a mediados de agosto unas nuevas recomendaciones. Las existencias de Cerezyme quedaban reservadas para los pacientes más vulnerables, mientras que la mayor parte de los pacientes deberían interrumpir el tratamiento temporalmente.

En España, como en el resto de países, todos los médicos implicados en la atención de pacientes con Enfermedad de Gaucher fueron debidamente informados. También se creó un Comité Local de Expertos, en el que estaban representados los pacientes, con el fin de que pudiera participar en la reunión convocada por el EWGGD para el 10 de septiembre en Alemania, ya que los criterios establecidos inicialmente no eran suficientes. Las decisiones adoptadas por el EWGGD son las expuestas por la doctora Pilar Giraldo y marcan las pautas de tratamiento actualmente en curso.

Situación a octubre de 2009

En estos momentos, el proceso de descontaminación de la planta de Alliston ha finalizado y se ha reemprendido la producción de Cerezyme y Fabrazyme. Si se tiene en cuenta que el ciclo de producción dura aproximadamente 100 días, que además hay que realizar controles de calidad y se necesita de un periodo

añadido para la liberación de lotes, esto nos lleva a pensar que cabría la posibilidad de disponer de más producto a partir de enero, con una teórica normalización a lo largo de 2010.

En tanto no se cumpla esta condición de normalidad, Genzyme está manteniendo el suministro de Cerezyme para que puedan cumplirse

las recomendaciones establecidas en agosto por el EWGGD.

Para mantener informadas a todas las personas interesadas, se ha habilitado una página web que se actualiza permanentemente (supplyupdate.genzyme.com) y el Departamento Médico y Técnico de la Compañía atiende a toda solicitud de información que se reciba. ■

Genzyme informa

A fecha de mayo de 2010, tal y como se ha comunicado en colaboración con las autoridades sanitarias, el suministro global del medicamento de mantiene al 50%, al menos hasta julio de 2010, intentando garantizar los criterios clínicos establecidos.



Asambleas ordinaria y extraordinaria de la AEEFEG

En cumplimiento de lo establecido en los Estatutos de la AEEFEG en el contexto de la XI Reunión Anual de la Asociación se celebraron las asambleas ordinaria y extraordinaria, de las que a continuación se ofrece un resumen.

Asamblea General Ordinaria 2009

El domingo 25 de Octubre, se celebró la Asamblea Ordinaria, donde se trataron los siguientes puntos:

1. Lectura del acta de la sesión anterior, celebrada el 26 de octubre 2008, la cual fue aprobada por unanimidad.
2. Examen y aprobación de las cuentas del ejercicio asociativo 2008 / 2009.
3. Se presenta el balance correspondiente al ejercicio económico, que tiene el cierre el 30 septiembre 2009 (Artículo 33 de nuestros Estatutos). Visto el contenido de las cuentas y sometidas a votación, las mismas resultan aprobadas por unanimidad.
4. Actividades realizadas en 2008/2009. El Presidente de AEEFEG, informa de las actividades realizadas por esta Asociación:
 - Asistencia en febrero a unas jornadas de CIBERER, en el Instituto de Salud Carlos III a las que fuimos invitadas algunas Asociaciones de Enfermedades Raras para exponer aspectos internos de organización de la propia Asociación.
 - Colaboración con distintos doctorandos que eligieron para su tesis doctoral las Enfermedades Raras y en especial la Enfermedad de Gaucher.
 - Elaboración y divulgación de diversos artículos de prensa con ocasión de la inauguración del Centro de Enfermedades Raras de Burgos.
 - En especial, y desde la paralización en la producción de Cerezyme, el mantenimiento de numerosas reuniones con el laboratorio, conversaciones telefónicas, asistencia en septiembre en Madrid al Gabinete de Crisis, donde se consensuaron las pautas y prioridades nacionales, para elevar a Europa. Todo ello con el fin de obtener información actualizada sobre el problema, para luego transmitir a los Asociados.
5. Próximo encuentro. Lugar, fecha y temas a tratar. Por unanimidad de los asistentes a la Asamblea, se acuerda la celebración del XII Encuentro de la AEEFEG en Madrid, durante los



días 22, 23 y 24 de Octubre 2010. El programa constará de las siguientes ponencias:

- Ponencia sobre las incidencias psicológicas, ansiedad, depresión, en los enfermos de Gaucher, abordando también el aspecto infantil
- Temas de Portadores, asintomáticos.
- Relación de la Enfermedad de

Gaucher con otras enfermedades, como el cáncer hematológico o el parkinson.

6. Ruegos y preguntas. No se formula ruego ni pregunta alguna.

Asamblea General Extraordinaria 2009

El domingo 25 de Octubre, se celebró la Asamblea Extraordinaria, con un único punto del día: la

renovación de la Junta Directiva.

De acuerdo con el artículo 6 de los Estatutos de la AEEFEG, se procedió a la renovación de la Junta Directiva, con una única candidatura, siendo aceptada la misma por unanimidad de todos los socios asistente. ■

La nueva Junta Directiva de AEEFEG



Presidente:
Vicepresidente:
Secretaria:
Tesorera:

Serafin Martín
José Antonio Maza
M^a Teresa Sánchez
M^a Soledad Fernández

Vocales: Mónica Merino
Montserrat Castellà
M^a Teresa Martell.
Cristobalina Fernández
Carmen Ramírez
Consuelo Salamanca
Jon Pérez
Vicente Ricardo Santafè

De acuerdo al Artículo 4 y la Disposición Final de los Estatutos de la AEEFEG, el nuevo domicilio social de la Asociación es:

Calle Buenos Aires, nº 16
Malpartida de Plasencia
10680 Cáceres

Número de teléfono/fax: 927 459 226

Días de atención en la Sede: miércoles y viernes, de 17:00 a 19:00, hora peninsular.

Dirección de correo electrónico: gaucher@eresmas.com

Despedida de José Antonio Maza Martín como Presidente de la AEEFEG



Han pasado cuatro largos años desde aquel frío día de noviembre, cuando en Ávila asumí la responsabilidad de presidir la Asociación.

Como en toda la vida, hay que sopesar, con equidad y templanza, y poner en la balanza los pros y los contras, los momentos buenos y no tan buenos, las satisfacciones y los contratiempos, todo lo conseguido y lo dejado en el camino, a fin de dejar sentado de

forma definitiva, tu pequeño recorrido en este largo trayecto.

Desde un principio, intenté transmitir la necesidad de compromiso de todos, reto que no conseguí, tal vez a causa de mi falta de facultad de comunicación, a mi imagen tantas veces recriminada de apariencia adusta y nada próxima, a mi falta de dedicación en mayor grado con el proyecto. Todo ello lo asumo y pido sinceras disculpas. Lo que sí resulta cierto es que en la medida de mis limitadas posibilidades he procurado representar a la Asociación lo más dignamente posible, y en definitiva procurar siempre lo mejor para todos.

He de manifestar, y agradecer públicamente las grandes muestras de amistad, cariño y colaboración que muchos -asociados, profesionales médicos, laboratorios,...- me habéis brindado. Sin vosotros mi labor no hubiera llegado a buen puerto. Gracias.

Pero no es éste momento para recriminaciones ni reproches, sino de animar y alentar al nuevo Presidente, persona seria y racional, conocedor como pocos de todo el entresijo institucional, de la Asociación y de cuantas inquietudes vislumbran y otean nuestro presente y futuro inmediato; Gracias por su dedicación altruista, por su noble ejemplo de compromiso, y pediros una vez más, aunque sea la última, vuestro pequeño grano de arena de colaboración e interés, Sólo eso.

Como hemos visto, nos esperan tiempos de cambios. Sólo unidos podremos defender nuestros intereses y seguir siendo una Asociación de referencia.

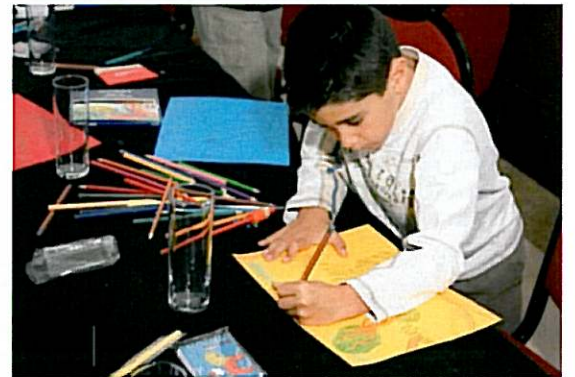
Un saludo para todos.

José Antonio Maza Martín

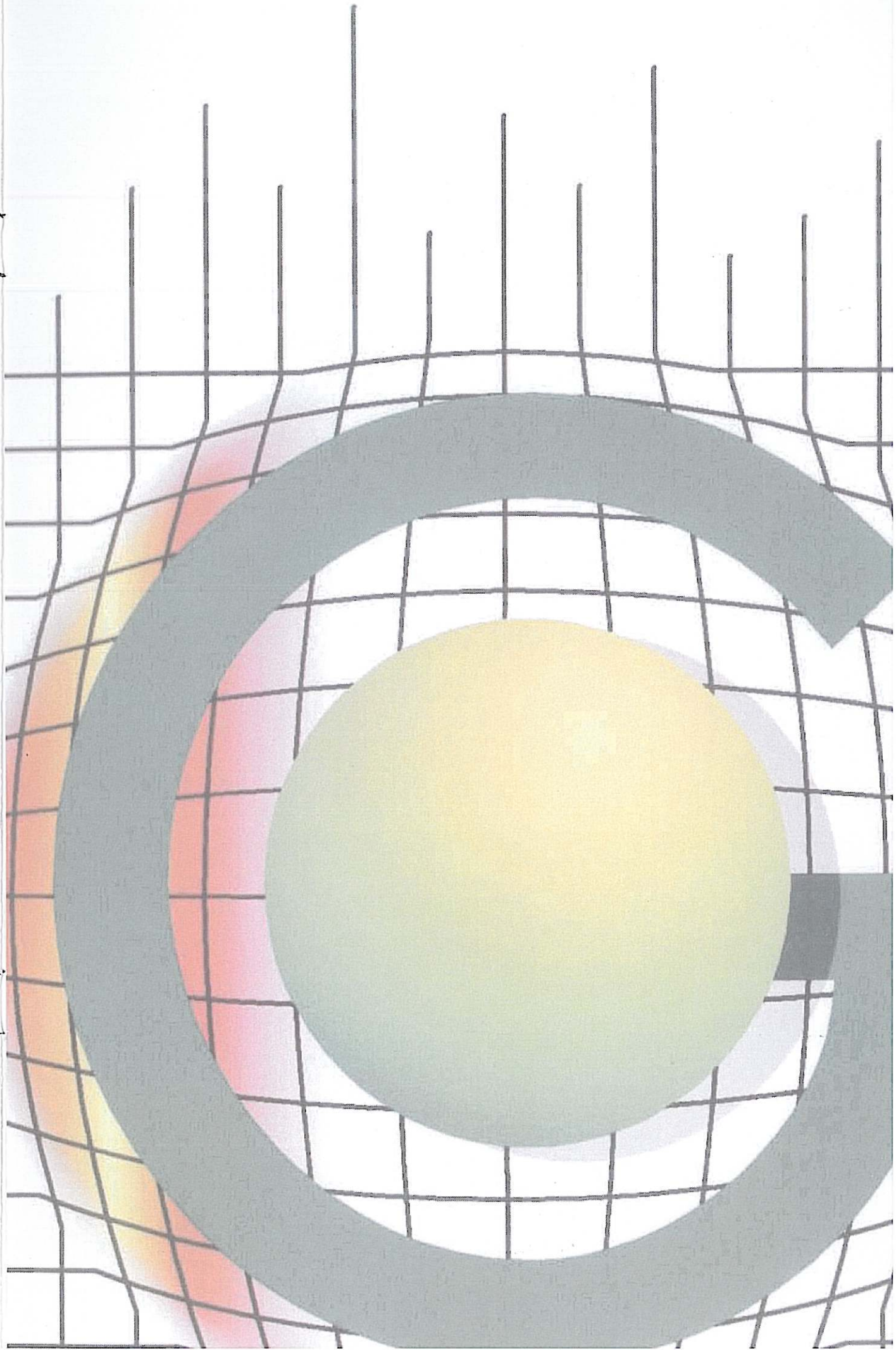
La XI Reunión Anual, un punto de encuentro y convivencia de los socios de la AEEFEG

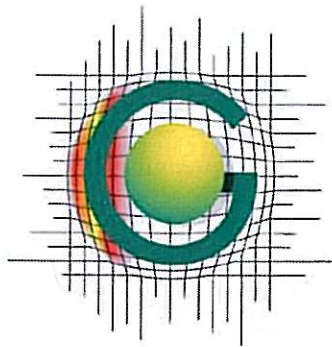


Los niños también estuvieron presentes en la XI Reunión Anual de la AEEFEG



la





Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **ENFERMEDAD**
de **GAUCHER**

AEEFEG

Calle Buenos Aires, 16. Malpartida de Plasencia

10680 Cáceres

Tel/fax: 927 459 226

email: gaucher@eresmas.com

Con la colaboración de:

genzyme

