



DOCUMENTO DE TRABAJO ELABORADO POR EL EWGGD

En la Reunión Extraordinaria del EWGGD celebrada el pasado día 10 de septiembre de 2009 en Bad Honnef, con motivo de la situación creada por la restricción obligada en la fabricación de Cerezyme. En la Reunión estaban presentes representantes de los países europeos: Alemania, España, Francia, Grecia, Holanda, Israel, Italia, Países del Este Europeo, Polonia, Portugal, República Checa, UK. y la Alianza Europea de Enfermedad de Gaucher (EGA)

Los resultados y conclusiones de la Reunión han sido los siguientes:

Tratamiento a pacientes con EG en los siguientes supuestos:

A. Recién nacidos, niños y adolescentes

B. Adultos (>18 años) de tipo I o tipo 3 considerados de alto-riesgo de desarrollar enfermedad progresiva considerada como:

- Exacerbación de los síntomas de la enfermedad tras la reducción/supresión del tratamiento
- Plaquetas < 20.000/mm³
- Trombocitopenia y sangrado
- Anemia sintomática
- Pacientes con co-morbilidades graves como:
 1. Tratamiento con quimioterapia
 2. Condiciones que colocan al paciente en riesgo de sangrado, (e.g, cirrosis, cirugía mayor que no puede ser postpuesta durante 3-6 meses
 3. Enfermedad pulmonar causada por infiltración por células de Gaucher
 4. Episodio de dolor óseo agudo de nueva aparición en los últimos 12 meses

C. Embarazadas con síntomas de EG

Dosis:

El EWGGD propone mantener el 50% de la dosis que reciben actualmente los niños, adolescentes (hasta 18 años) y adultos de alto riesgo (los indicados en el punto B) estableciendo la dosis mínima en 15 U/kg cada 2 semanas.

Recomendaciones de seguimiento:

- Evaluación clínica y examen físico al menos cada 3 meses
- Recuentos celulares al menos cada 3 meses
- Biomarcadores al menos cada 3 meses



Las principales consideraciones que se trataron en la reunión fueron las siguientes:

- 1. Reservas de Imiglucerasa:** Más de 1700 pacientes con EG en Europa estaban en 2009 en tratamiento con Imiglucerasa antes de producirse la “crisis” y se prevé que el 80% de ellos va a sufrir reducción de dosis o supresión del tratamiento. Se estima que entre el 15 y el 20 % de ellos están a riesgo de complicaciones y debe de proporcionarse tratamiento. Otra conclusión importante es que con el conocimiento disponible, no se puede asegurar si la interrupción del tratamiento va a originar deterioro clínico o no, ya que las consecuencias de interrupción del tratamiento solamente se han documentado en grupos reducidos de pacientes.
- 2. Recomendaciones de la EMEA:** El sentir general fue que las recomendaciones emitidas por la Agencia son insuficientes para la práctica clínica. La EMEA no define quienes son los adultos de alto riesgo. Por otra parte, el espaciar la dosis a 4 semanas que la Agencia considera como aceptable, carece de evidencias científicas sólidas de que sea eficiente esta pauta, según el EWGGD.
- 3. Equidad:** El sentir general de los participantes fue que no se garantiza la equidad en la distribución del 20% del producto en todos los países, debido a las desigualdades existentes tanto en el número de niños afectados, como en los pacientes tipo 3 y en la cuantía de la dosis administrada tradicionalmente en cada país.

Estas desigualdades ponen en peligro la garantía de no interrupción del tratamiento para los pacientes mas vulnerables. Como solución se estimó crear una reserva independiente del 20% del total de unidades disponibles en Europa para reunir un pool utilizable en situaciones especiales de urgencia. El total de unidades de enzima en Europa se ha calculado en 8 millones, el 20% para situaciones de emergencia sería de 1,6 millones de unidades, 400.000 U serán aportadas por Genzyme, de las que tenía reservadas para poner en marcha el estudio GENZ y que será postpuesto hasta la resolución del conflicto. Quedarían por cubrir 1.2 millones de unidades que se espera obtener de aportaciones de los países europeos occidentales.

Actualmente se esta organizando un sub-comité del EWGGD que conjuntamente con la compañía Genzyme determinará las solicitudes individualizadas de tratamiento para pacientes considerados como de alto riesgo.

4. Otros tratamientos autorizados:

- **Miglustat**, fármaco autorizado en Europa para el tratamiento oral de pacientes con enfermedad de Gaucher leve o moderada que no pueden recibir tratamiento enzimático sustitutivo, es por tanto una opción en indicación y se propuso su administración siguiendo el protocolo del estudio ZAGAL (Giraldo P et al Haematologica 2009), en los países en los que el fármaco está autorizado.

5. Acceso a tratamientos no autorizados:

- A. **Taliglucerasa alfa** está pendiente de aprobación, la empresa Protalix informó en la Reunión que podría facilitar el fármaco a unos 1000 pacientes al inicio de 2010 y a 2500 al finalizar el año.



Al no estar aprobado el fármaco, cabe la posibilidad de solicitar el trámite de uso compasivo de forma individualizada y en casos puntuales se estima que el tiempo requerido para conseguir el fármaco estaría en torno a 6 semanas dependiendo de las normativas reguladoras de cada país. Por otra parte la compañía informó de que ha iniciado los trámites de aprobación en la FDA con los resultados del estudio en fase III ya finalizado.

El tratamiento podría estar disponible solamente para adultos (>18 años) y el embarazo no es una contraindicación.

B. *Velaglucerasa alfa* se encuentra en una situación similar y la compañía Shire informó que estaría en condiciones de facilitar el fármaco a unos 300-600 pacientes en función del peso y dosis durante 2009, y a varios cientos de pacientes en 2010.

La compañía anunció los resultados positivos del ensayo en fase III y la solicitud de su aprobación a la FDA así como que esta disponible el fármaco en USA siguiendo un protocolo de tratamiento. También ha solicitado la pre-aprobación de Velaglucerasa alfa en la EMEA.

Las peticiones para uso compasivo de Velaglucerasa alfa se dirigirán a los responsables médicos de la compañía en cada país.

Esta enzima puede ser utilizada en niños, pero el embarazo es un criterio de exclusión.

C. La empresa Genzyme informó de que, por el momento, la utilización de **GENZ-112368** queda pendiente del desarrollo del ensayo clínico.

Finalmente el EWGGD enfatizó lo extraordinario de la situación sobrevenida y la conveniencia de que en situaciones similares que puedan surgir la EMEA haga una consulta previa a los grupos de expertos y a las organizaciones de pacientes antes de lanzar recomendaciones o guías de actuación

Todo el contenido e información suministrada en la Reunión será motivo de una publicación en la cuál se detallaran todos los aspectos considerados y acordados.

Fdo.
FEETEG