



Corporació  
Parc Taulí

# Miglustat en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher I

Corporació Sanitària Parc Taulí

Servei de Farmàcia

Ana Juanes

Elisabete Ardanza



Corporació

**Parc Taulí**

# ENFERMEDAD DE GAUCHER

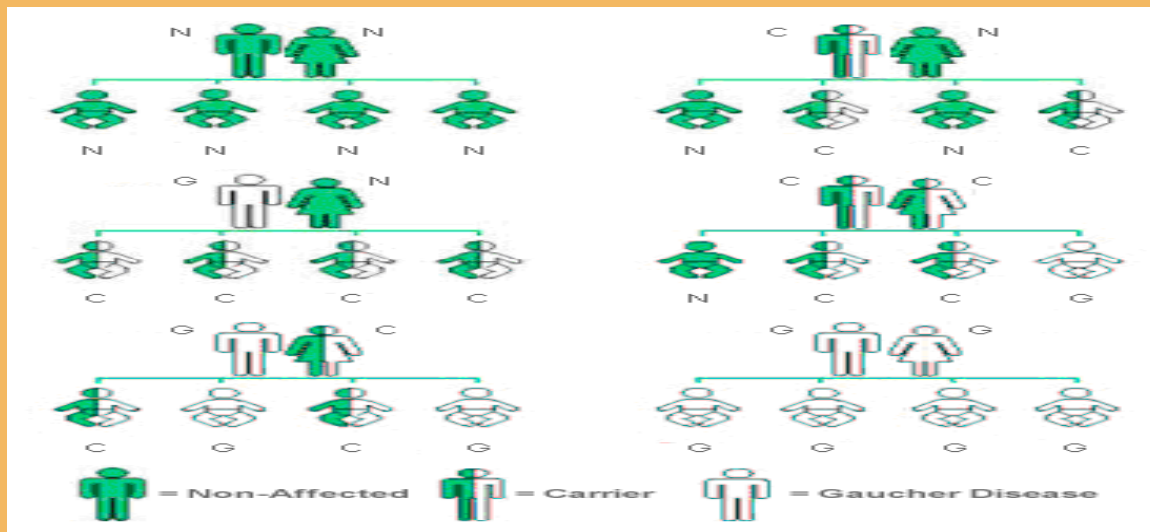
## Clínica y tratamiento

**ANA JUANES BORREGO**

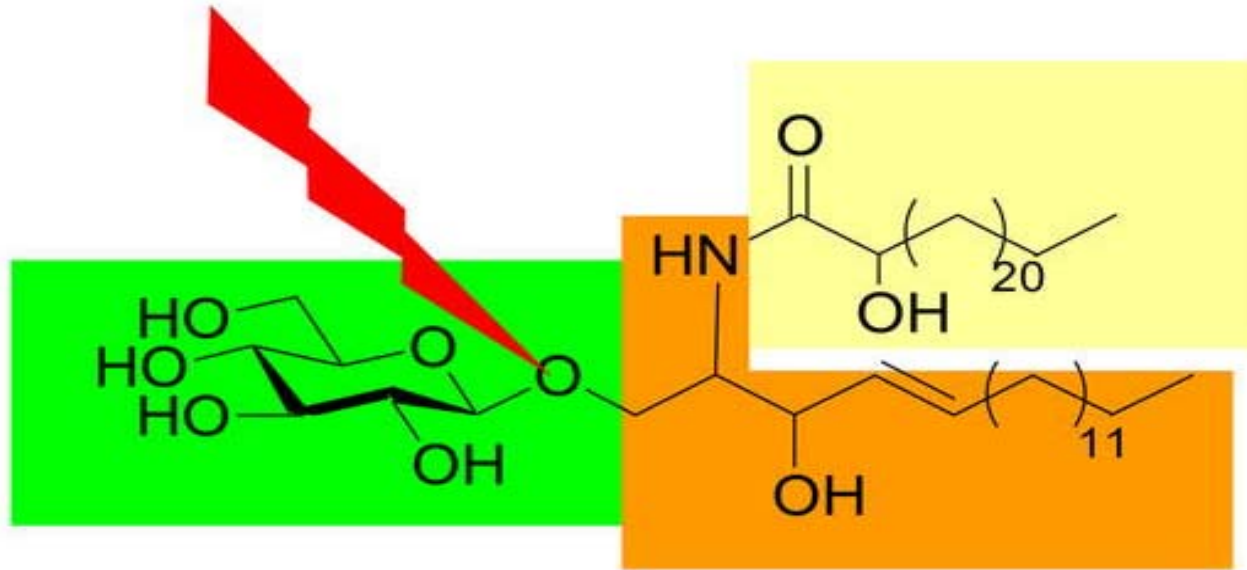
# ENFERMEDAD DE GAUCHER

## ¿QUÉ ES?

Enfermedad hereditaria autosómica, recesiva, es decir, para que se manifieste, se necesitan 2 copias del gen mutado en el genoma de la persona afectada



# GLUCOCEREBROSIDASE



SPHINGOSINE

FATTY ACID

$\beta$ -GLUCOSE

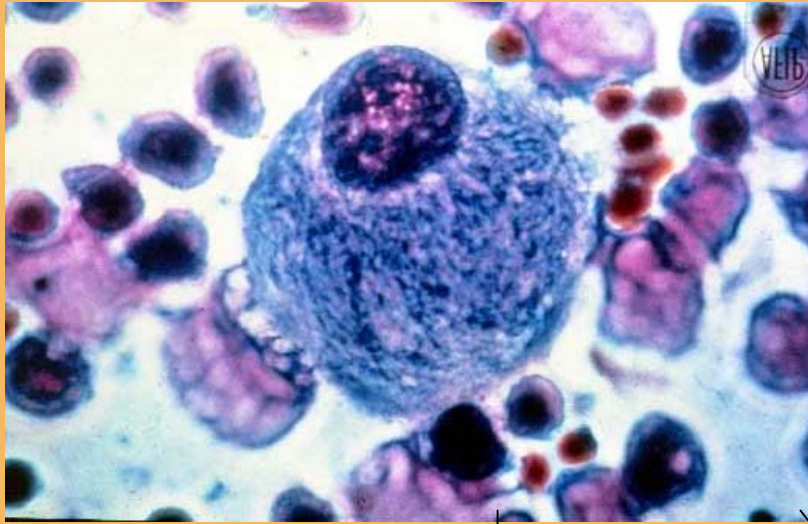
**CAUSA:**

Déficit del enzima lisosomal glucocerebrosidasa (que divide a los glucocerebrósidos en glucosa + ceramida.

# ENFERMEDAD DE GAUCHER. CONSECUENCIAS.



# CÉLULAS DE GAUCHER (DÓNDE SE ACUMULAN)



→ PULMONES

S.N.C → Convulsiones,  
ataxia, neuropatía  
periférica.

BAZO

HÍGADO

MÉDULA ÓSEA

ESPLENOMEGALIA

HEPATOMEGALIA

ANEMIA/TROMBOCITOPENIA

[www.feeteg.org](http://www.feeteg.org)

(FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO Y  
TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER)

### ACTIVIDADES:

- Registro actualizado de afectados por la enfermedad.
- Actividades docentes.
- Promoción de la investigación.
- Difusión

# ENFERMEDAD DE GAUCHER. DISTRIBUCIÓN DE AFECTADOS EN ESPAÑA

<u>Comunidad Autónoma</u>	<u>Nº de afectados</u>	<u>%</u>	<u>Población de referencia</u>	<u>Tasa de afectados por 100.000 habitantes</u>
Andalucía	61	22,02	7.236.459	0,843
Aragón	21	7,58	1.183.234	1,775
Asturias	8	2,89	1.081.834	0,739
Baleares	0	0,00	796.483	0,000
Canarias	7	2,53	1.630.015	0,429
Cantabria	2	0,72	527.137	0,379
Castilla-La Mancha	5	1,81	1.716.152	0,291
Castilla-León	20	7,22	2.484.603	0,805
Cataluña	41	14,80	6.147.610	0,667
Extremadura	12	4,33	1.069.419	1,122
Galicia	15	5,42	2.724.544	0,551
La Rioja	4	1,44	263.644	1,517
Madrid	27	9,75	5.091.336	0,530
Murcia	6	2,17	1.115.068	0,538
Navarra	1	0,36	530.819	0,188
País Vasco	7	2,53	2.098.628	0,334
Valencia	40	14,44	4.023.441	0,994
<b>España</b>	<b>277</b>	<b>100,00</b>	<b>39.720.426</b>	<b>0,697</b>





# ENFERMEDAD DE GAUCHER. TIPOS

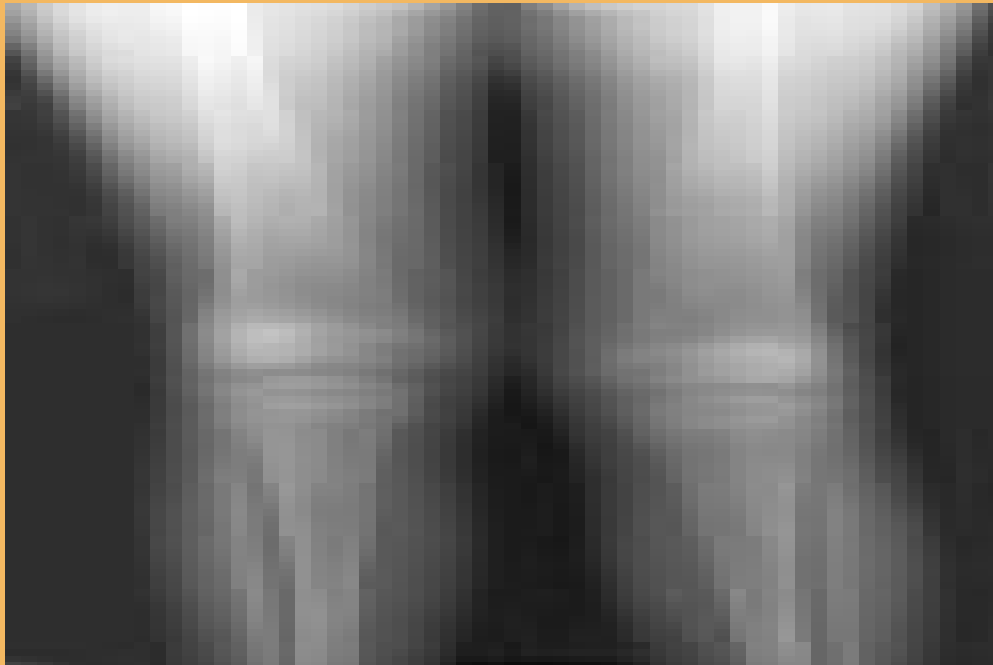
## Tipo I:

- La más frecuente.
- No afecta al SNC (no neuropática)
- Signos más frecuentes: Anemia, Trombocitopenia, Hepatomegalia, Esplenomegalia, Compromiso óseo (asociado a infiltración médula ósea, dolor musculoesquelético y crisis óseas)

# ENFERMEDAD DE GAUCHER. TIPOS

## Tipo I:

- Deformación de Erlenmeyer (>50%).



# ENFERMEDAD DE GAUCHER. TIPOS

## TIPO II:

- Compromiso neuropático agudo
- Forma rápida progresiva.
- Muy poco frecuente
- Esperanza de vida < 2 años.

# ENFERMEDAD DE GAUCHER. TIPOS

## TIPO III:

- Muy poco frecuente
- Afectación neurológica lentamente progresivo
- Esperanza de vida < 30-40 años.

# RECOMENDACIONES MÍNIMAS ACTUALES PARA EL SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN

- Examen físico detallado (anual).
- Calidad de vida (anual).
- Exámenes sanguíneos primarios:
  1. Hemoglobina.
  2. Recuento plaquetario.
  3. Marcador bioquímico: Quitotriosidasa.

# RECOMENDACIONES MÍNIMAS ACTUALES PARA EL SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN

- Evaluaciones esqueléticas.

- Evaluación pulmonar (recomendado cada 12-24 meses en pacientes con presiones pulmonares límite o por encima de los valores normales).

# QUITOTRIOSIDASA

¿QUÉ ES?

Enzima de la familia de las quitinasas, que los humanos tenemos en sangre y que es capaz de degradar la quitina.

# QUITOTRIOSIDASA

## ¿QUÉ INTERÉS TIENE EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER?

1. Su actividad está aumentada 300-600 veces en plasma en los pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher.
2. El aumento de actividad depende en gran parte del grado de afectación de la enfermedad.
3. En pacientes tratados con Imiglucersa o Miglustat la actividad del enzima desciende, aunque sin llegar a normalidad su actividad



TRATAMIENTO 1ª LINEA:

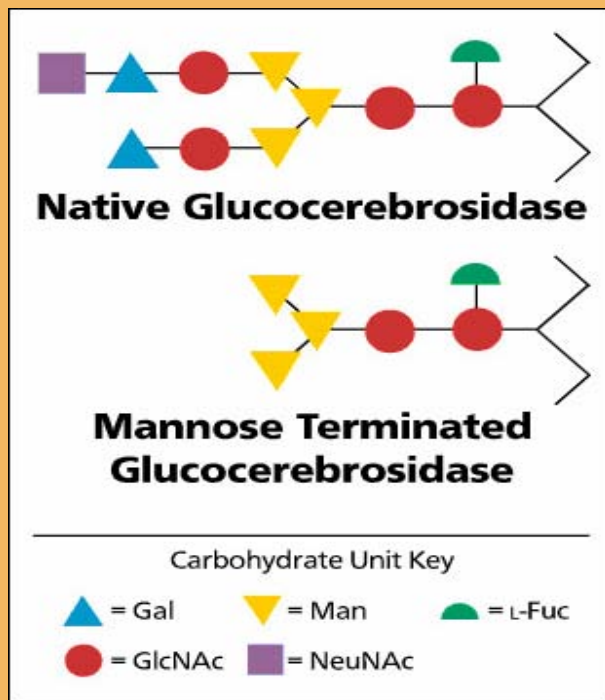
IMIGLUCERASA

**INDICACIÓN TERAPÉUTICA APROBADA:**

**Enfermedad de Gaucher no neuropática crónica  
(Tipo I).**

# TRATAMIENTO 1ª LINEA: IMIGLUCERASA

## QUÍMICA:



Imiglucerasa es una glicoproteína de 497 aa.

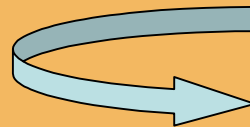
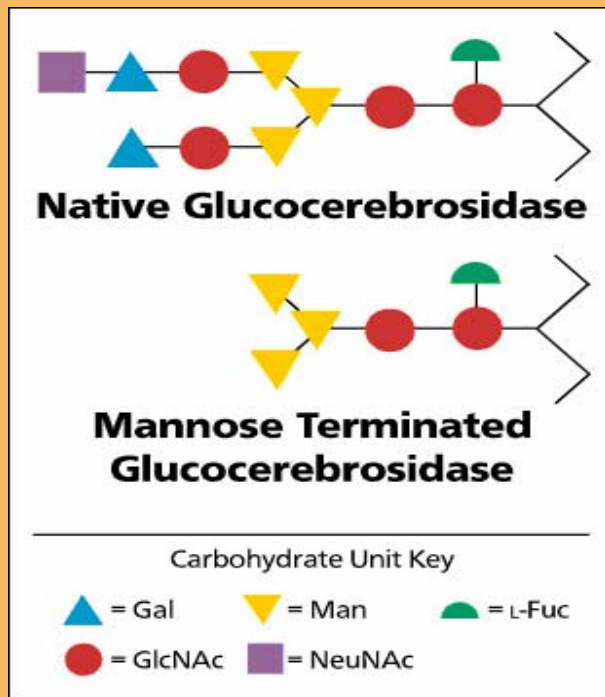
Se produce por recombinación de DNA.

Difiere de la glucocerebrosidasa humana en un aa en la posición 495 (Hys (p)---Arg (i))

El oligosacárido es modificado y termina en manosa

# TRATAMIENTO 1ª LINEA: IMIGLUCERASA

## MECANISMO DE ACCIÓN:



Reconocimiento  
específico por  
receptor de  
macrófagos  
lisosoma  
glucocerebrósido  
glucosa +  
ceramida

# TRATAMIENTO 1ª LINEA: IMIGLUCERASA

## DOSIS INICIAL

	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
DOSIS INICIAL	60 UI/Kg/ 2semanas	30 UI/kg 2 semanas
CRITERIOS DE RIEGO	1 ó +: • Enfermedad esquelética sintomática. • Enf cardiopulmonar • Plaquetas < 60.000mm <sup>3</sup> • Hb < 8g/dL • Dependecia transfusional. • Enf hepática (hepatomegalia $\geq$ 2.5normal)	

# MIGLUSTAT: TRATAMIENTO ORAL DE LA ENF DE GAUCHER

## Indicación terapéutica aprobada (EMA):

Tratamiento oral de la enfermedad de Gaucher tipo I, leve o moderada. Miglustat se utilizará únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo.

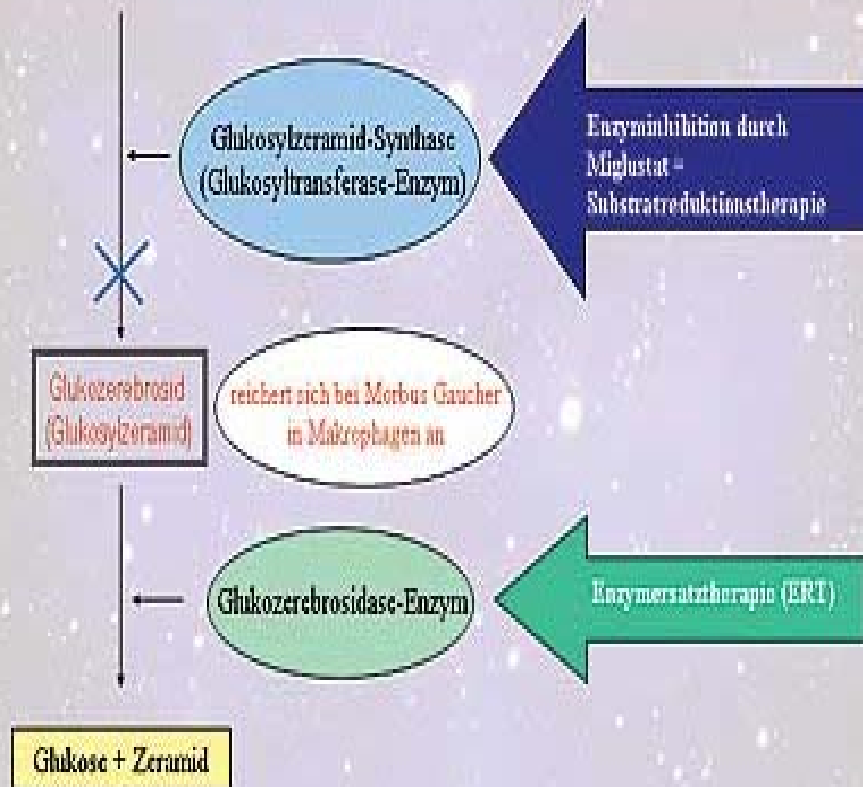
## Posología:

Dosis inicial recomendada: 100mg/8h durante 1 mes.

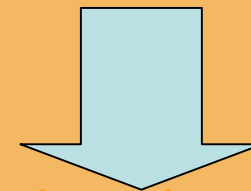
Dosis máxima: 300mg/8h.

# MECANISMO DE ACCIÓN (inhibidor de la glucosilceramida sintasa)

Wirkprinzip von Substratreduktionstherapie (SRT) und Enzymersatztherapie (ERT)



Es un inhibidor de la **GLUCOSILCERAMIDA SINTASA**, enzima que cataliza el primer paso en la síntesis de un conjunto de glucoesfingolípidos y por tanto la acumulación en los lisosomas.



“terapia de reducción de sustrato”. La concentración de glucoesfingolípidos puede depurarse por la actividad residual enzimática que tienen los enfermos de Gaucher

# MIGLUSTAT-MBE

- Bajo número de pacientes (“enfermedad rara”).
- Estudio pivotal con pacientes “naive” con enfermedad leve/moderada.
- No incluyen niños, ni > 65 años.
- No hay estudios comparativos Imiglucerasa-Miglustat, ni Miglustat-Placebo.

# REACCIONES ADVERSAS

- Pérdida de peso (60% de los pacientes).
- Temblor, mareo, parestesi, cefalea, calambres musculares (1-10%).
- Transtornos de la visión (>10%).
- Transtornos gastrointestinales (1-10%).





# CASO CLÍNICO

**Corporació Sanitària Parc Taulí**  
**Servei de Farmàcia**  
**Elisabete Ardanza**

# PACIENTE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I

- Edad: 51 años
- Sexo: Mujer
- Diagnosticada en el Hospital Clínic en 1982
- Sin hábitos tóxicos
- No controles hasta 1998
- Sin patologías de interés
- Familia: Hermano también desarrolla enfermedad. Dos hijas sanas.
- Previo estudio genético realizado en Zaragoza, Hospital Miguel Servet.

# HISTORIA CLÍNICA

**Año 1998:** Controles periódicos en Hospital de Sabadell cada 6 meses

- Buen estado general
- Clínicamente asintomática
- Esplenomegalia
- Hemograma : Hb 12.2 g/dL, Leucos  $3.21 \times 10^9$  /L, plaquetas  $60.000 \times 10^9$  /L
- Ligera pancitopenia
- Aspirado con infiltración de células de Gaucher
- Serie ósea: No lesiones óseas
- Sin tratamiento

## **Año 2000:** evoluciona la enfermedad

- Hemograma: Hb 11.5 g/dL, leucos  $2.86 \times 10^9/L$  , plaquetas  $47 \times 10^9/L$
- Anemia, leucopenia, plaquetopenia
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- No afectación ósea
- Sin tratamiento

## **Año 2002:** evaluación de la enfermedad

- Estudio actividad enzimática y molecular
- Genotipo heterocigoto N370S (más frecuente)
- **TRATAMIENTO CON ENZIMA SUSTITUTIVO (TES)**

# Criterios de **TRATAMIENTO CON ENZIMA SUSTITUTIVO (TES)**

- ◆ **Actividad QUITOTRIOSIDASA 5.414  $\mu$ mles/mlh**
- ◆ **Hepatomegalia 4 cm x normal**
- ◆ **Esplenomegalia 10 cm x normal**
- ◆ **Hemograma julio de 2002: Hb 8.3 g/L, leucocitos 1.81  $10^9$ /L, plaquetas 49  $10^9$ /L**
- ◆ **Aspirado medular infiltración por células de Gaucher**
- ◆ **Serie ósea: Presencia de lesiones esqueléticas**

# HEMOGRAMA

Fecha	Hb g/dL	Plaquetas X10 <sup>9</sup> /L	Leucocitos X10 <sup>9</sup> /L
11/1998	12.2	60	3.21
09/1999	11.5	43	2.78
07/2002	8.3	49	1.81

- Año 2003

## PLAN TERAPEUTICO:

### TRATAMIENTO ENZIMATICO SUSTITUTIVO (TES)

IMI GLUCERASA EV 60 U/Kg./15días





## INFUSION ENDOVENOSA DE IMIGLUCERASA

Preparación en ambiente estéril (CBL)

Reconstituir 17 viales 200 UI producto biológico

Suero Fisiológico hasta 250 ml

Administración en HOSPITAL DE DIA ONCOLOGIA

### INCONVENIENTES:

✘ TIEMPO DE PREPARACION Y DE INFUSION

✘ PACIENTE IMPACTO EMOCIONAL

✘ PACIENTE FOBIA A LAS INYECCIONES

✘ RECURSOS ECONOMICOS Y HUMANOS

✘ **COSTE TRATAMIENTO ANUAL = 340.272 €**

## RESULTADOS

- Administración de TES con buena tolerancia y sin problemas
- Prueba anticuerpos anti imigluclerasa negativa
- **Hemograma:**

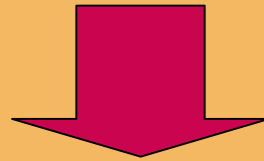
Fecha	Hb g/dL	Plaquetas X10 <sup>9</sup> /L	Leucocitos X10 <sup>9</sup> /L
11/1998	12.2	60	3.21
09/1999	11.5	43	2.78
07/2002	8.3	49	1.81
10/2003	10.8	47	3.36
03/2004	12.2	77	2.84
09/2004	12.9	90	3.16

# Evaluación del tratamiento

- ✓ Mejora de los resultados
- ✓ Mejora la clínica del paciente
- ✓ Reducción de los niveles de quitotriosidasa.  
(5100  $\mu\text{mol/mlh}$   $\longrightarrow$  3000  $\mu\text{mol/mlh}$  )
- ✓ Reducción de la dosis a 45 UI/Kg cada 15 días en octubre 2004.

**FIN DE TRATAMIENTO : 3 de Mayo 2005**

# INSTAURACION TRATAMIENTO ORAL



**CAPSULAS DE MIGLUSTAT**





# ZAVESCA®

## Miglustat

- ❑ Nueva línea de tratamiento de la enfermedad
- ❑ Presentación en cápsulas de 100mg
- ❑ Dispensación desde Farmacia Ambulatoria
- ❑ EDUCACION Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

# EFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES:

- PERDIDA DE PESO
- Problemas gastrointestinales
- Flatulencia, diarreas (loperamida)
- Indigestión (Inhibidores bomba K)
- Temblor, hormigueo, dolores musculares
- DIETA RESTRINGIDA



Servicio de Farmacia  
Unidad de pacientes Externos  
Consultorio 117-A

**INFORMACIÓN AL PACIENTE EN  
TRATAMIENTO CON:  
ZAVESCA®  
miglustat**



CORPORACIÓ PARC TAULÍ  
SERVICIO DE FARMACIA  
TELF. 93 745 82 50

**RECUERDE QUE.....**

- No conserve este medicamento a temperaturas superiores a 30° C.
- Manténgalo protegido de la luz, la humedad y el calor.
- No utilice estas cápsulas una vez superada la fecha de caducidad.
- Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**POR FAVOR DEVUELVA AL SERVICIO DE  
FARMACIA LOS MEDICAMENTOS QUE LE SOBREN  
AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO**

# TABLA DE ALIMENTOS RICOS EN SUCROSA (GLUCOSA)

Grupo de alimentos	Contenido en Sucrosa		
	Bajo	Moderado	Alto
Leche y productos lácteos	Leche, mantequilla, yogurt natural sin azúcar	-	Helados, sherbert, yogurt azucarado, leche condensada
Queso	Todos	-	-
Carne, pescado, aves, huevos	Vaca, cerdo, venado, cordero, jamón, pescado, pollo, pavo, marisco, huevos	-	Cualquier tipo de carne o pescado empanado
Sopas	Sopas caseras	-	Sopas comerciales
*Pan, cereales, semillas	-	-	Pan, donuts, crackers, cereales, muffins, arroz, pasta
*Vegetales	Espárragos, coles de Bruselas, apio, berenjena, espinacas, rábano, pepino, lechuga, coliflor, tomate	Calabaza, lima, frijoles, repollo, setas, zanahoria	Maíz, patatas, batata, alubias, guisantes, legumbres, rábanos
*Fruta	Arándanos, fresas, frambuesas, higos	Sandía, peras, ciruelas, melón, cerezas, uvas, manzanas	Banana, piña, mango, mandarina, melocotón, dátiles
Grasa	Mantequilla, margarina, queso en crema, bacon, salsas	Nocilla	Nueces
Postres	Natillas sin azúcar, tarta sin azúcar	-	Galletas, pastas, tarta, puding
Zumos	Naturales	-	Zumos con alto contenido en fructosa, sirope
Bebidas	Bebidas bajas en calorías, café, té	-	Refrescos, cerveza
Miscelánea	Salsa de soja	-	Melaza, azúcar, chocolate, mermelada

\* Puede variar la tolerancia individual.



# Control 5 meses después...

- BUENA TOLERANCIA AL TRATAMIENTO
- Dieta normal sin alimentos restringidos
- Efectos no deseados: Parestesias, dolor muscular puntual de EEII
- Paciente mejora estado de ánimo
- Reducción de las visceromegalias?
- Niveles de quitotriosidasa?
- Seguimiento en Farmacia Ambulatoria cada 2 meses
- Consulta Hematología (Dra. Roig) cada 6 meses

# INNOVACION TERAPEUTICA MIGLUSTAT:

- ✓ **ORAL!**
- ✓ **Eficaz en estadíos leves o moderados**
- ✓ **Atraviesa la BHE**
- ✓ **NOTICIAS FEETEG:** Dr.Pocovi estudio miglustat:
  - Inhibidor de síntesis y potencia la degradación
- ✓ **Ahorro económico**

# TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES NEUROLOGICAS?

- Es un iminoazúcar de pequeño tamaño molecular
- Puede atravesar la Barrera Hematoencefalica y alcanzar el Sistema Nervioso Central
- Los niveles en el cerebro alcanzan entre 30-40% de los niveles plasmáticos
- Futuras indicaciones?

# EFECTO DUAL?

- Duplica la actividad de la forma enzimática normal.
- Aumenta la actividad residual de formas mutadas (N370S).
- Inhibidor + degradación?
- Casos especiales: TES + MIGLUSTAT

# FARMACOECONOMÍA

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>4 SEMANAS</b>	<b>P.V.P.</b>	<b>TOTAL AÑO</b>
<b>Imiglucerasa</b>	2 infusiones ev (45 UI/Kg)	<b>18341,62.€</b>	<b>220.099,44 €</b> <b>(37. MILLONES PTS)</b>
<b>Miglustat</b>	84 cápsulas 100 mg/8 h	<b>6983.98 €</b>	<b>90.791,74 €</b> <b>(15 MILLONES PTS)</b>

# MIGLUSTAT: fármaco prometedor?

- Aunque todavía sólo conocemos sus efectos a corto plazo
- Pocos pacientes tratados
- Revisar los resultados de los últimos ensayos
- Otra opción cuando el paciente no desea el TES

# Conclusión

- Una nueva alternativa en los casos de enfermedad de Gaucher
- Indicación sólo para estadio leve o moderado...
- No sabemos a largo plazo
- Mejora de la calidad de vida del paciente
- Gran ahorro de recursos económicos y humanos

MOLTES GRÀCIES!