



*Comprometidos  
Contigo*

**SESIÓN DE LAS MEJORES COMUNICACIONES ORALES**

**SELECCIÓN DE MARCADORES Y PUNTOS DE CORTE PARA  
LA INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE LA TERAPIA  
ENZIMÁTICA SUSTITUTIVA EN PACIENTES GAUCHER TIPO I**

Gras E<sup>1</sup>, Fernández M<sup>1</sup>, Almela M<sup>2</sup>, Marcos JA<sup>3</sup>, Torralba MA<sup>4</sup>, Climente M<sup>1</sup>

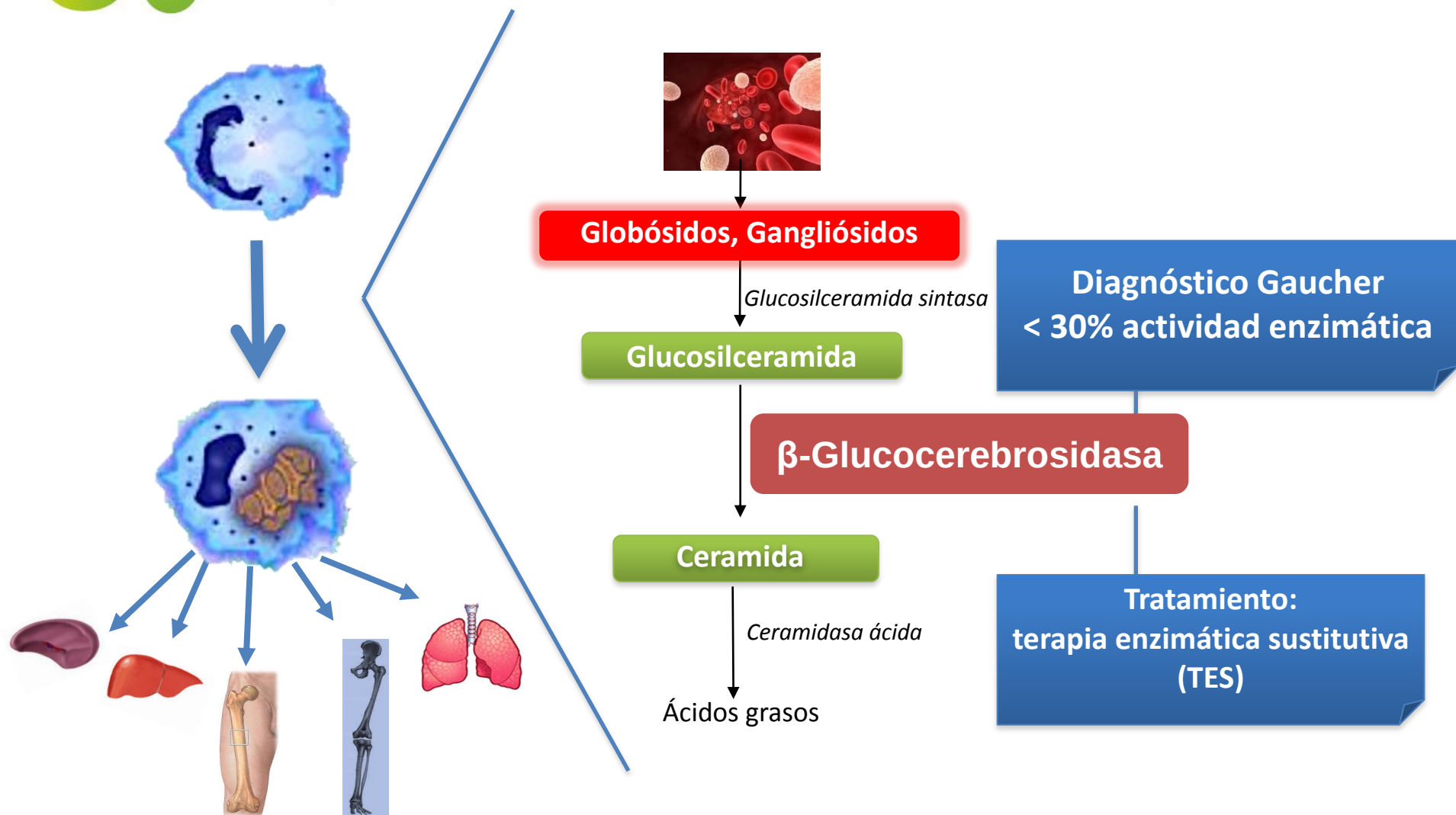
<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, <sup>2</sup>Hospital Virgen de los Lirios, Alcoi

<sup>3</sup>Hospital Virgen Macarena, Sevilla, <sup>4</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza

CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA  
HOSPITALARIA

VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015







## Terapia enzimática sustitutiva (TES) Imiglucerasa, Velaglucerasa



### Efectividad

Ampio ámbito de dosis  
Buenos y malos respondedores

### Ajuste posológico

Ajuste según respuesta y  
situación clínica

### Económicos

Coste paciente-año:  
100.000- 500.000 €

### Seguimiento Clínico Farmacoterapéutico

Marcadores poco específicos

BIOMARCADORES  
CÉLULAS GAUCHER

RESPUESTA  
INFLAMATORIA

CLÍNICOS





## Objetivo

Seleccionar **marcadores y puntos de corte** para la **individualización posológica** de la TES en pacientes Gaucher tipo I y analizar su relación con la **respuesta óptima al tratamiento**.

## Diseño

EPA-SP **multicéntrico** de **24 meses** de duración con pacientes adultos diagnosticados de EG1 en **tratamiento con TES** durante al menos **6 meses** previos a la inclusión.



## Variables clínicas

- % ActED (Actividad Enzimática al diagnóstico)
- Dosis TES (U/Kg/28días)
- Respuesta a la TES\*



|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| <b>Óptima</b>    | <b>5/6 criterios</b> |
| <b>No óptima</b> | <b>≤ 4 criterios</b> |

|   | Par.   | Objetivo                             |
|---|--------|--------------------------------------|
| 1 | Hb     | ≥11,0 g/dL mujer<br>≥12,0 g/dL varon |
| 2 | Pq     | ≥120*10 <sup>9</sup> /L              |
| 3 | Hígado | <5 veces valor normal                |
| 4 | Bazo   | <1,25 veces valor normal             |
| 5 | Óseo   | EVA ≤ 2<br>No + crisis /necrosis     |
| 6 | QT     | <600nmol/mLxh                        |

\* Criterios Global Experts Meeting on Therapeutic Goals for the Treatment of Gaucher Disease de Pastores et al 2004 y Guía FEETEG.

## MARCADORES

## RESPUESTA ÓPTIMA

Historia clínica

1 Dosis TES

Prescripción según Guías Clínicas

2 % ActE D

Laboratorio de referencia

Experimental

3 ActE en t<sub>0</sub>

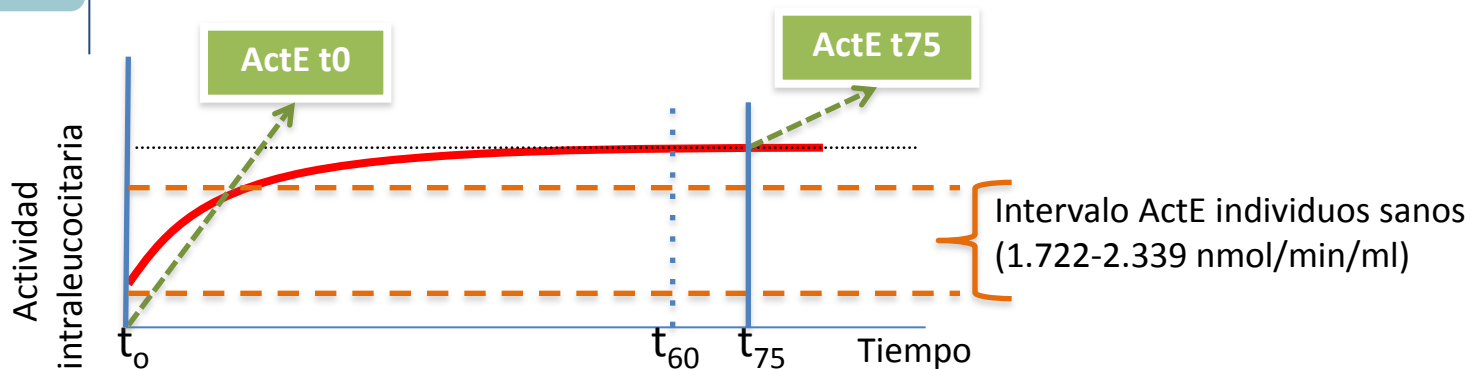
4 ActE en t<sub>75</sub>

Medida mediante HPLC-Flu

5 % ActE sustituida

% ActE t<sub>75</sub> - % ActE D

Cuánto aumenta la ActE con respecto  
a % de ActE endógena







# 19 Pacientes EG1

## 4 Hospitales

H. Dr. Peset Valencia  
H. Virgen de los Lirios, Alcoi  
H. Virgen Macarena, Sevilla  
H. Clínico Lozano Blesa, Zaragoza

### SELECCIÓN DE MARCADORES

| Marcadores             | Tendencia central (dispersión)* |                         | Sig. estadística |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------|
|                        | Respuesta<br>óptima             | Respuesta<br>NO óptima  |                  |
| % ActED                | <b>6,9</b><br>(30,5)            | <b>6,5</b><br>(7,1)     | 0,510            |
| Dosis TES (U/kg/28d)   | <b>57,9</b><br>(32,9)           | <b>55,4</b><br>(35,0)   | 0,908            |
| ActE t0 (nmol/min/ml)  | <b>706,6</b><br>(2.234)         | <b>325,8</b><br>(1.752) | 0,736            |
| ActE t75 (nmol/min/ml) | <b>2.988</b><br>(2.355)         | <b>1.298</b><br>(1.526) | 0,254            |
| % ActE Sustituida      | <b>99,6</b><br>(85,1)           | <b>24,9</b><br>(28,1)   | <b>0,045</b>     |

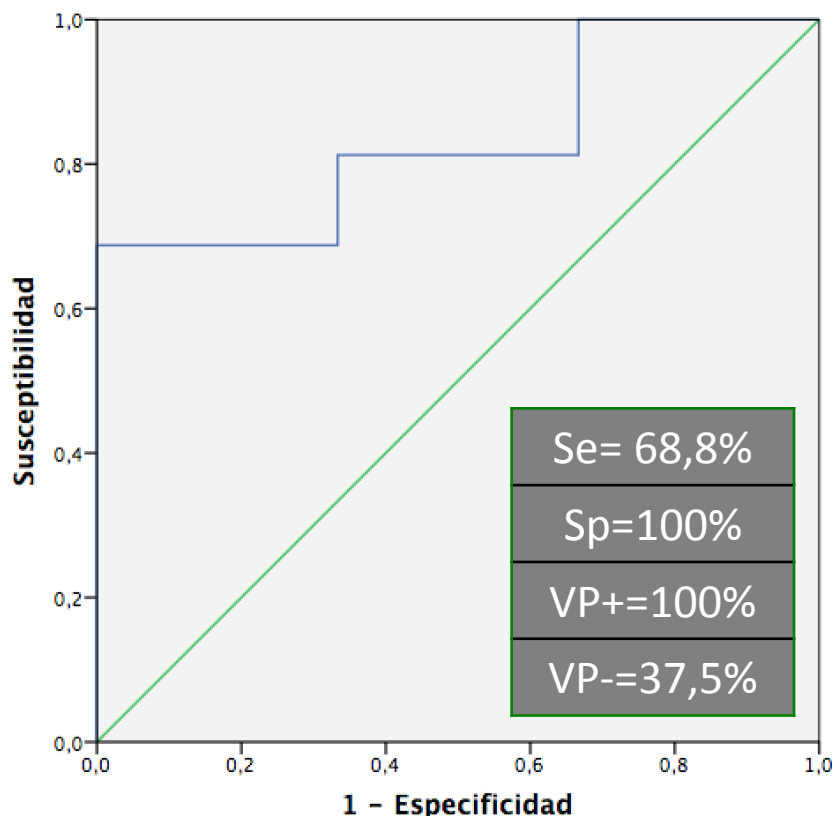
\*Variables distribución normal → media y desviación estándar(Sd).

Variables no normales → mediana y rango(R).



## ESTIMACIÓN EXACTITUD GLOBAL DE LA PRUEBA Y PUNTOS CORTE

Curva ROC



### AUC. Resultados de contraste % ActE sustituida

| Área         | Error típico | Sig. Asintótica |
|--------------|--------------|-----------------|
| <b>0,833</b> | 0,105        | 0,074           |



Punto de corte **%ActE sustituida**

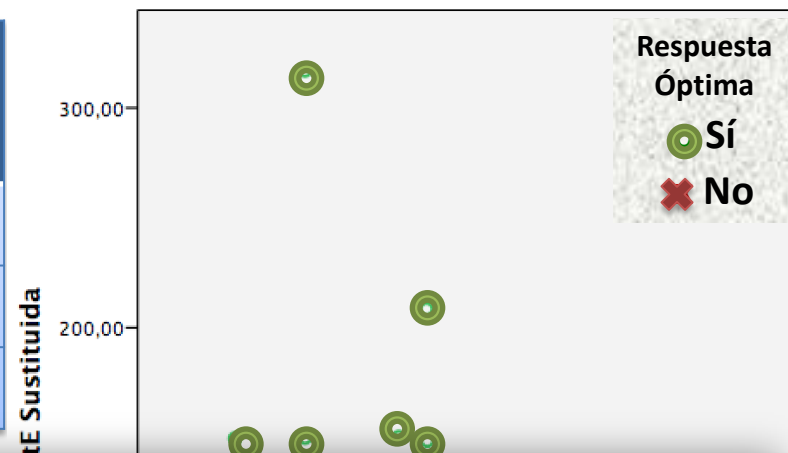
**58,02%**





## ODDS RATIO Y PRUEBA $\chi^2$ PEARSON

|                   |     | Respuesta a TES |           | Total     |
|-------------------|-----|-----------------|-----------|-----------|
|                   |     | Óptima          | NO óptima |           |
| % ActE Sustituida | <58 | 6 (66,7%)       | 3 (33,3%) | 9 (100%)  |
|                   | >58 | 10 (100%)       | 0 (0%)    | 10 (100%) |
| Total             |     | 16 (84,2%)      | 3 (15,8%) | 19 (100%) |



| $\chi^2$ Pearson | Sig. estadística |
|------------------|------------------|
| 3,958            | 0,047            |

### Risk Estimate

|                                           | Value | 95% Confidence Interval |       |
|-------------------------------------------|-------|-------------------------|-------|
|                                           |       | Lower                   | Upper |
| Odds Ratio ActE Sustituida 58 (>58 / <58) |       |                         |       |
| Cohorte respuesta óptima = Sí             | 1,500 | ,945                    | 2,381 |
| Cohorte respuesta óptima= NO              |       |                         |       |
| N of Valid Cases                          | 19    |                         |       |



CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA  
HOSPITALARIA

VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015

*Comprometidos  
Contigo*



¡Muchas Gracias!

gras\_ele@gva.es



@elen\_gc

**Conclusiones**

seth 