

MONITORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS COMO ELEMENTO DE INDIVIDUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

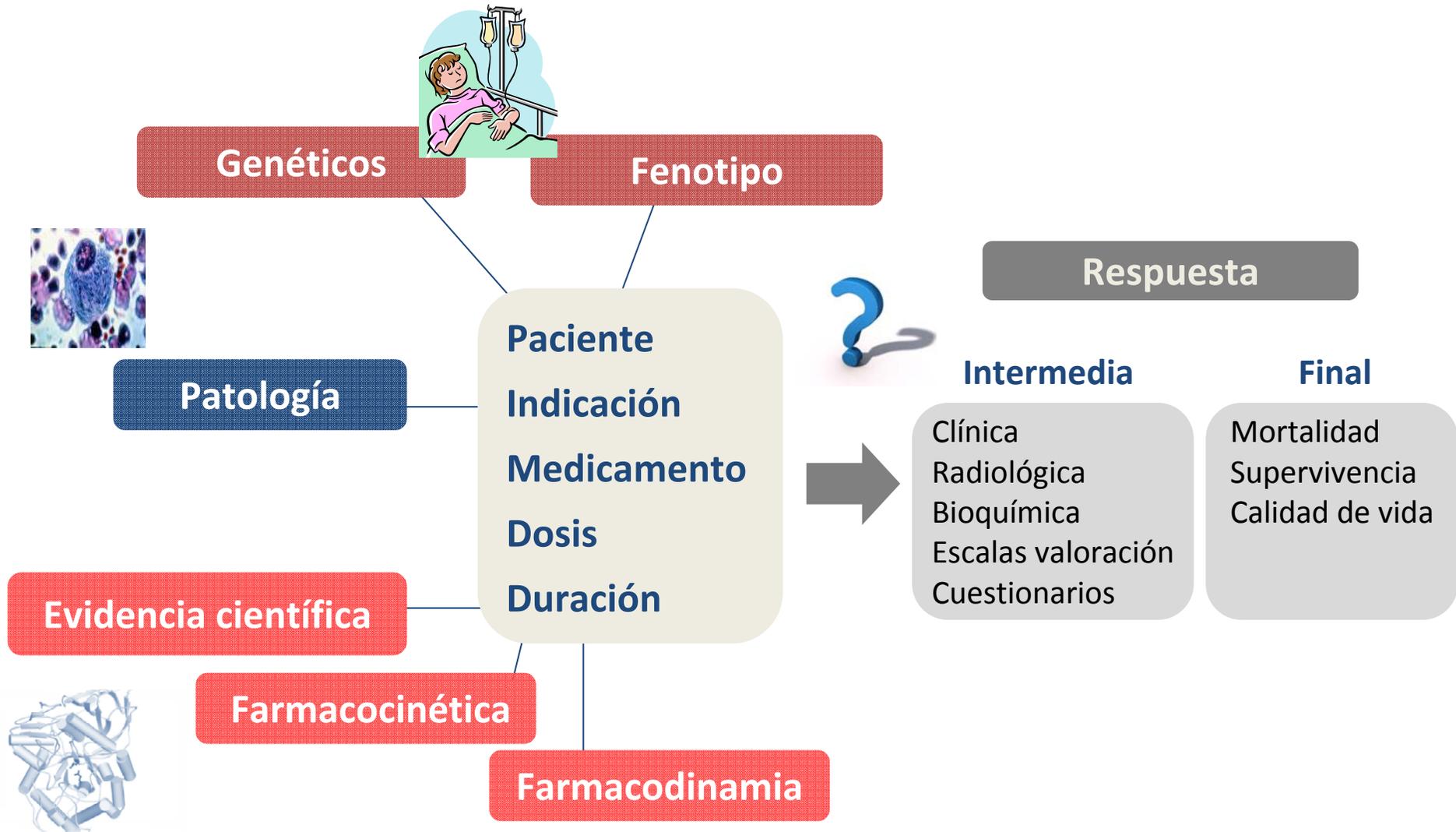
Jornadas de Medicamentos Huérfanos
y Enfermedades Raras

Sumando esfuerzos, multiplicando resultados en salud

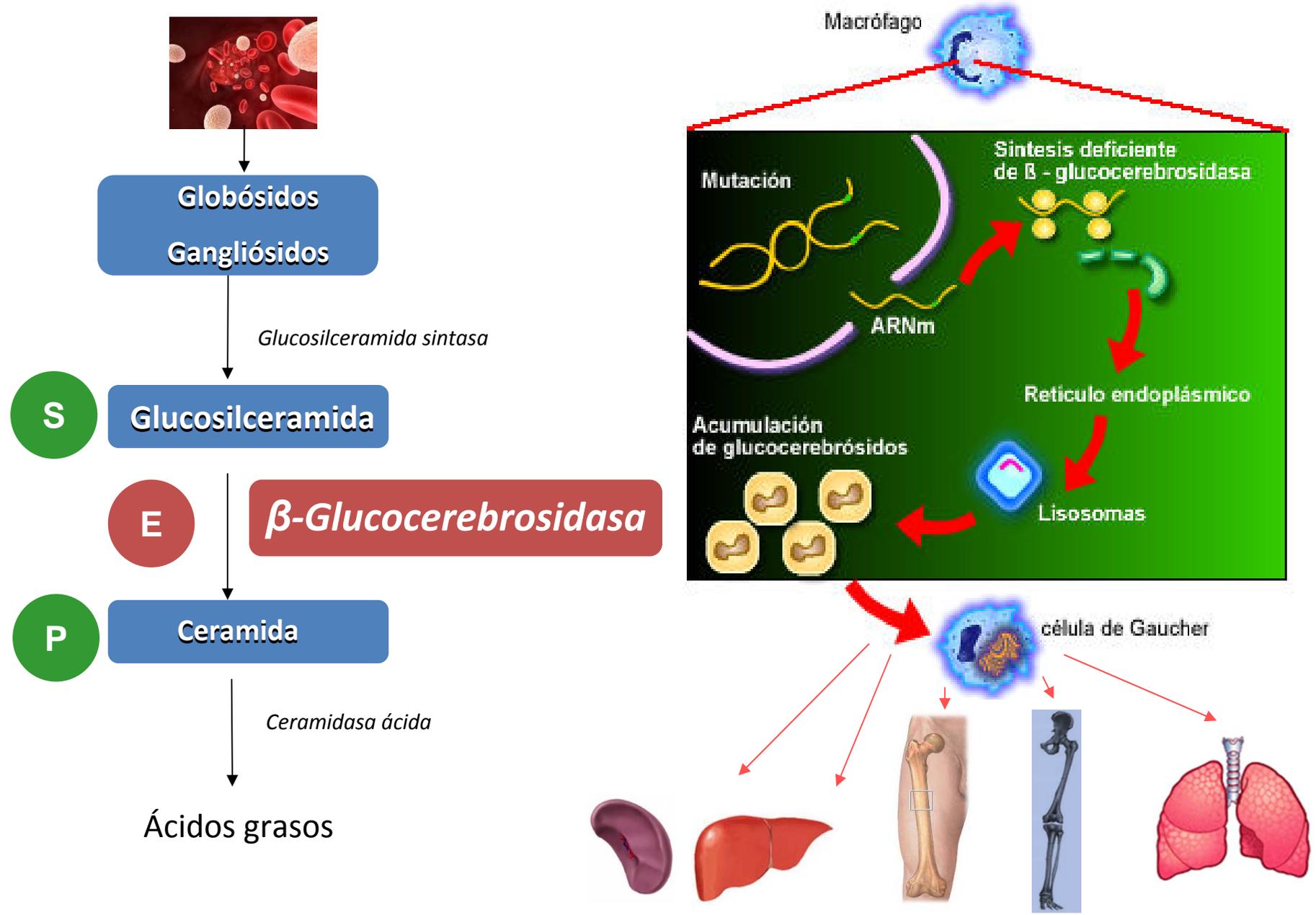
Dra. Mónica Climente
Hospital Universitario Dr. Peset

Valencia 12 de abril de 2013

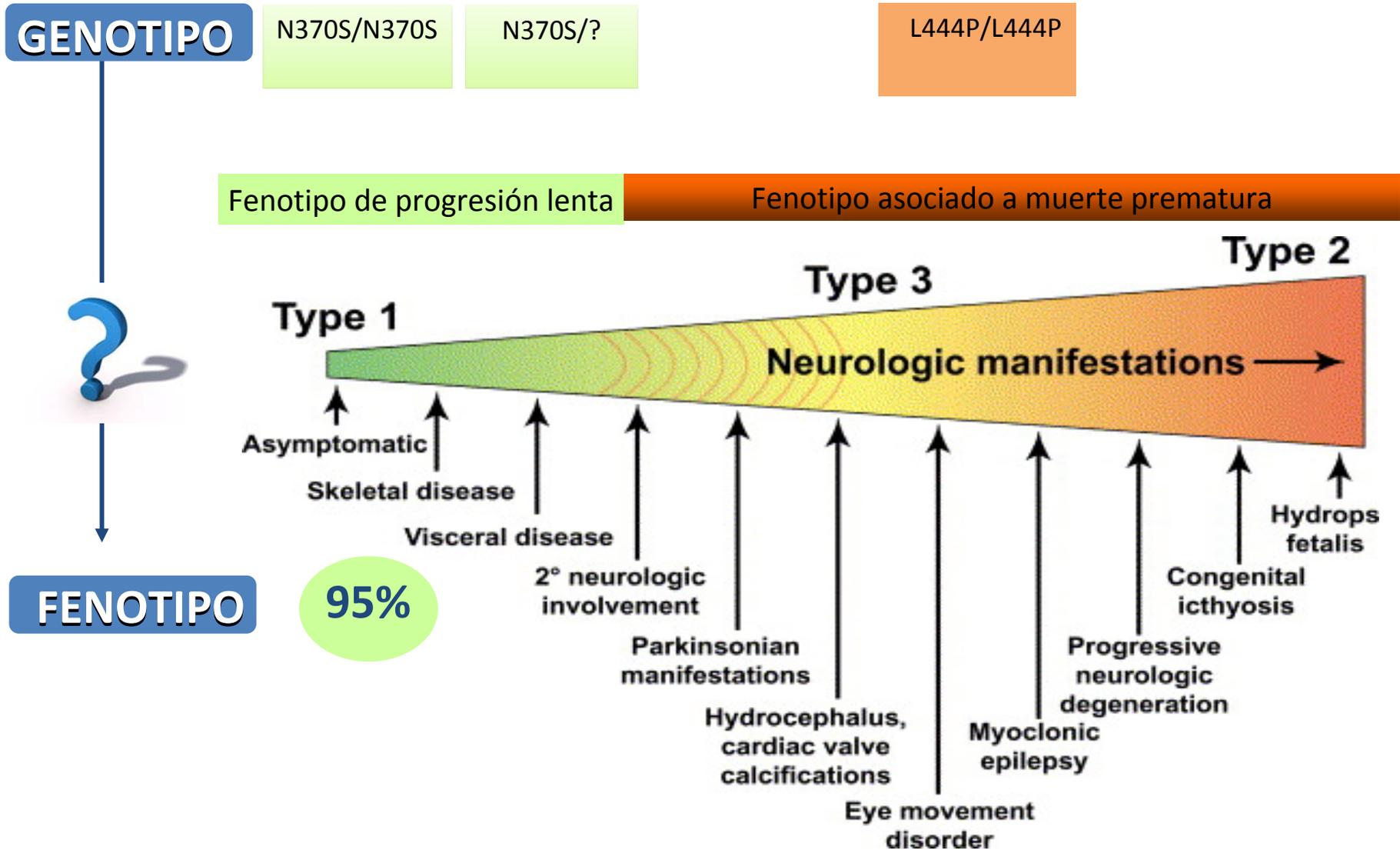
INDIVIDUALIZACIÓN TERAPÉUTICA



ENFERMEDAD GAUCHER: FISIOPATOLOGÍA



ENFERMEDAD GAUCHER: GENOTIPO-FENOTIPO



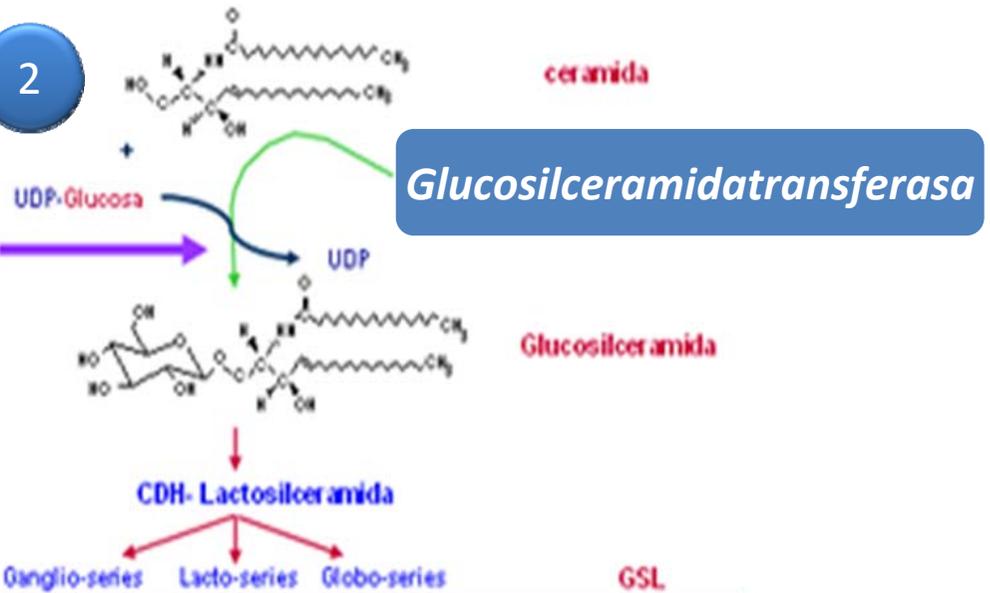
ENFERMEDAD GAUCHER: TRATAMIENTO

Terapia de reducción de sustrato (TRS)

Miglustat (Zavesca®)

Eliglustat tartrate (Genz-112638)

2



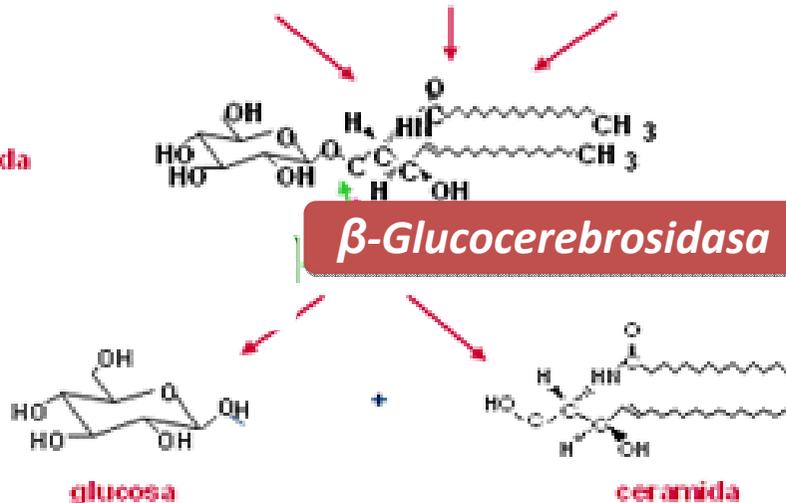
Gluco-esfingolípidos

Gangliósidos

Lactósidos

Globósidos

Glucosilceramida (GluCer)



1

Terapia enzimática sustitutiva (TES)

Alglucerasa (Ceredase®)

Imiglucerasa (Cerezyme®)

Velaglucerasa- α (Vpriv®)

Taliglucerasa (ELELYSO®)

3

Terapia farmacológica chaperonas

AT2101

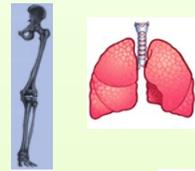
ENFERMEDAD GAUCHER: TES

INDICACION

- Edad pediátrica
- Hermanos c/ enf grave
- Visceromegalias sint.
- Sangrado/PLQ < 20000/mm³
- Anemia sintomática
- Enf. pulmonar por CG
- Enf. ósea (clínica/RX)
- Comorbilidades, QT, sangrado
- Embarazo c/riesgo feto o complicaciones
- Def. fact coagulación

POSOLOGÍA

Dosis inicio: 60U/Kg /15d



60 U/Kg /15d



30-60 U/Kg /15d



30-60 U/Kg /15d



↑progr 30-60 U/Kg /15d

No dosis inferior a 15U/Kg/15d

RESPUESTA

	Par.	Objetivo	T tiempo
1	Hb	≥11.0 g/dL mujer ≥12.0 g/dL varon	12-24m
2	Pq	↑ x1,5-2 1a, → 2 ^a x1,5 1a, x2 2a	12-24m
3	Hígado	↓ 20-30%	12-24m
		↓ 30%-40%	3-5 años
4	Bazo	↓ 30 - 50%	24 m
		↓ 50 - 60 %	2-5 añ
5	Óseo	↓ o eliminar dolor No + crisis /necrosis	12-24m
6	QT	↓ 40-70%	12-24m

REEVALUAR

	incluido
SI	Óptima: 5/6
	Subóptima: 3-4/6
NO	≤ 2

ENFERMEDAD GAUCHER: TES

- Los pacientes mejoran en un amplio ámbito de dosis
- Pacientes buenos y malos respondedores
- Diferentes regímenes posológicos
 - Dosis alta y baja frecuencia al inicio, para ajustar según respuesta
 - Dosis baja y aumentar en pacientes no respondedores.
 - Dosis baja y alta frecuencia (2,5 U/kg 3vsem)
 - Misma dosis ampliar intervalo (c/4 sem)
- Vacaciones terapéuticas
- Coste por paciente-año: 100.000- 500.000 €

Zimran, A. et al. *How I treat Gaucher disease*. Blood, 2011. 118(6): p. 1463-71

Figuerola M.L., et al., A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. N Engl J Med, 1992. 327(23): p. 1632-6.

Zimran, A. Low-dose therapy trumps high-dose therapy again in the treatment of Gaucher disease. Blood, 2006. 108(3): p. 802-3.

Beutler, E., Enzyme replacement in Gaucher disease. PLoS Med, 2004. 1(2): p. e21

Beutler, E., Treatment regimens in Gaucher's disease. Lancet, 1995. 346(8974): p. 581-2.

Beutler, E., et al., The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. Blood Cells Mol Dis, 1995. 21(2): p. 86-108

Kishnani, P.S., et al., A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. Mol Genet Metab, 2009. 96(4): p. 164-70

ENFERMEDAD GAUCHER: SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Modalidad o examen de evaluación	Pacientes que no reciben terapia enzimática		Pacientes que reciben terapia enzimática			
	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	No han alcanzado los objetivos clínicos		Han alcanzado los objetivos clínicos	En el momento de cambiar la dosis o ante complicación clínica significativa
			Cada 3 meses	Cada 12-24 meses	Cada 12-24 meses	
Prueba de sangre						
Hemoglobina	X		X		X	X
Recuento plaquetario	X		X		X	X
Marcadores bioquímicos:	X		X		X	X
Quitotriosidasa						
Enzima convertidora de angiotensina						
Fosfatasa ácida resistente al tartrato						
Visceral						
Volumen de hígado y bazo (IRM o TAC volumétrica)		X		X	X	X
Esquelética						
RM (coronal, T1 & T2) de todo el fémur	X	X		X	X	X
Radiografía AP de ambos fémures	X	X		X	X	X
Vista lateral de la columna			X			
Densitometría DEXA	X	X			X	X
Calidad de vida						
Salud funcional y bienestar (informe del paciente)	X			X	X	X

Cada 12-24 meses

ENFERMEDAD GAUCHER: RESPUESTA AL TRATAMIENTO

GauSSI-I	
Dominio Esquelético	
Infiltración de Médula ósea (basado en MRI o evaluación escintográfica)	
Ausente/Mínima	0
Leve	
Intermedia	
Grave	
Deterioro del componente mineral (basado en DEXA o en rayos X)	
Ausente o mínima	
Leve	
Intermedia	
Grave	
Osteonecrosis	
No	
Infarto medular	
Osteonecrosis	
Prótesis	
Fracturas patológicas	
Ausente	
Reportada	
Dominio Biomarcadores	
Quitotriosidasa o CCL18 en suero	
Quitotriosidasa < 600 nmol/ml x h	Puntaje 0
Quitotriosidasa 600-4.000 nmol/ml x h	Puntaje 1
Quitotriosidasa 4001-15.000 nmol/ml x h	Puntaje 2
Quitotriosidasa > 15.000 nmol/ml x h	Puntaje 3
CCL18 < 72 ng/mL	Puntaje 0
CCL18 72-236 ng/mL	Puntaje 1
CCL18 237-1000 ng/mL	Puntaje 2
CCL18 > 1000 ng/mL	Puntaje 3
Dominio Visceral	
Bazo	
No lesiones en rml/s	0
Lesiones en rml/s	3 (como se define en el texto)
No esplenectomía	0
Esplenectomía	2
Volumen < 5 n	0
Entre 5-9 n	1
Entre 10-15 n	2
Volumen > 15 n	3
Dominio Pulmonar	
Hígado	
Sin enfermedad hepática	0 (como se define en el texto)
Enfermedad hepática	3 (como se define en el texto)
Volumen < 1,25 n	0
Entre 1,25-2,5n	1
Volumen > 2,5 n	2
Dominio Neurológico	
Hipertensión pulmonar	
Ausente	0
Moderada	1
Grave	2
Fallo respiratorio	
Ausente	0
Moderado	1
Grave	2
Dominio neurológico	
No signos/síntomas	0
Neuropatía periférica	1
Enfermedad de Parkinson/parkinsonismo	3

Índice de Puntuación de Severidad de la Enfermedad de Gaucher – Tipo I (GauSSI-I)

CLÍNICOS

- Hemoglobina
- Recuento plaquetario
- Volumen hígado
- Volumen bazo
- Densitometría (Z-score)
- Enf. Ósea (RMN, RX)



BIOMARCADORES CÉLULAS GAUCHER

- Quitotriosidasa 4-76 nmol/mL/h x 100-1000
- PARC/CCL18 X 10-40
- ECA
- Fosfatasa ácida tartrato resistente
- Hexosaminidasa
- Catepsina k

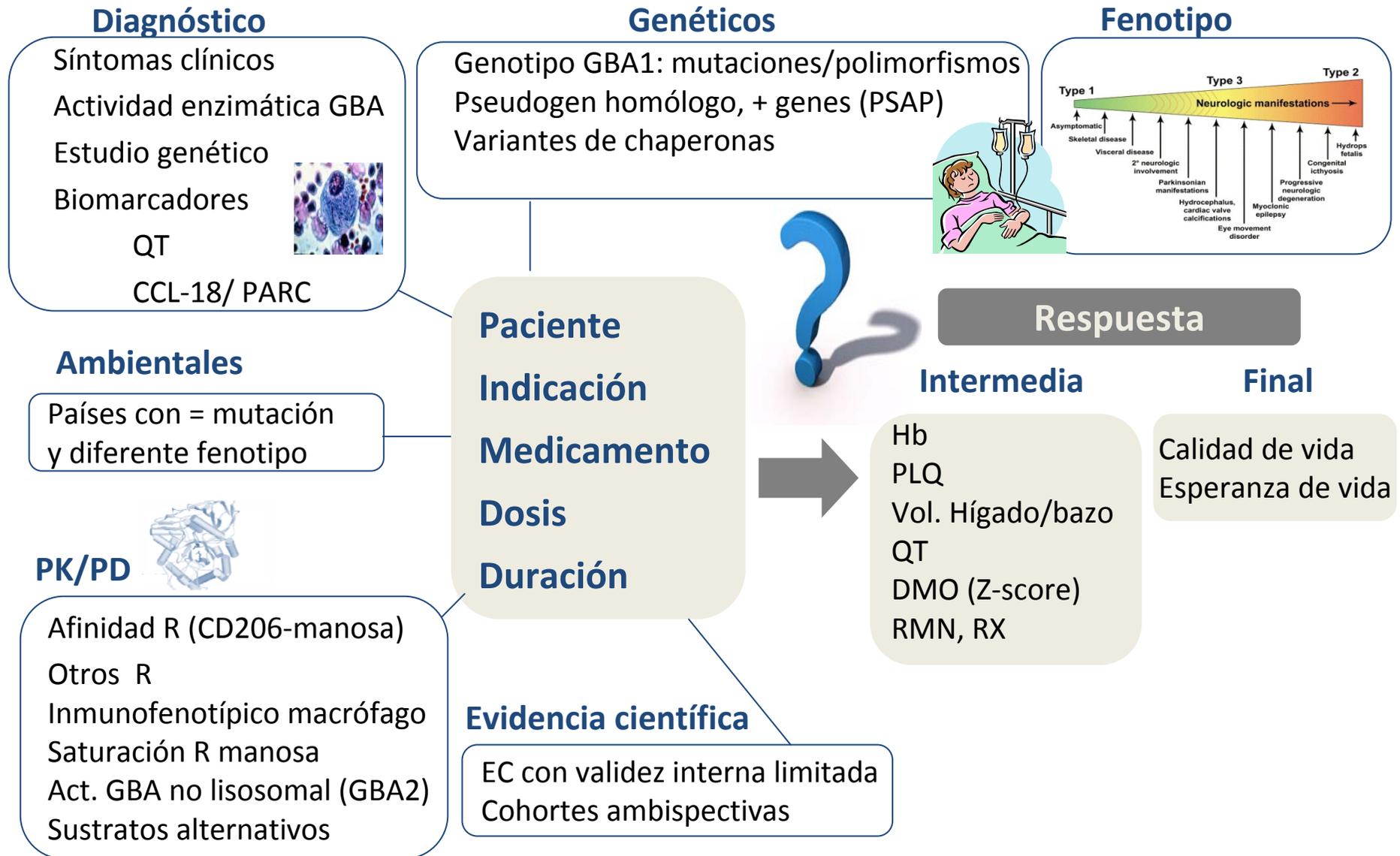
LIPIDOS

- Glucosilceramida
- GM3

RESPUESTA INFLAMATORIA

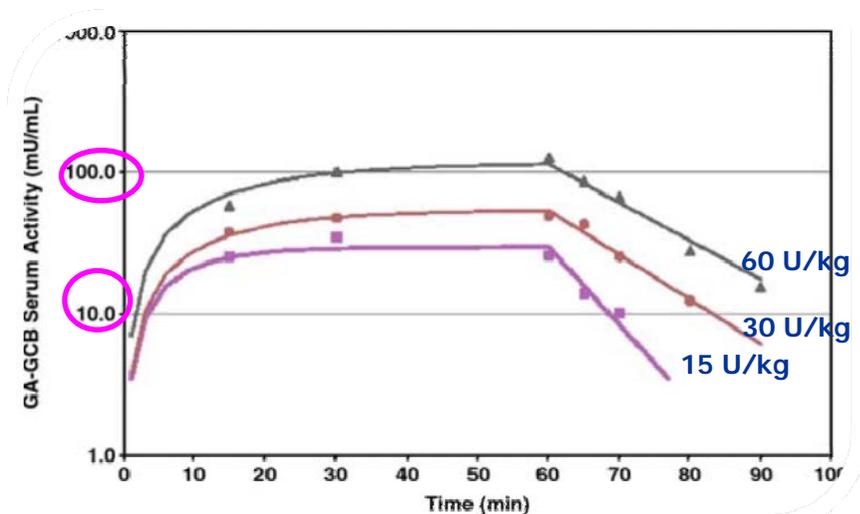
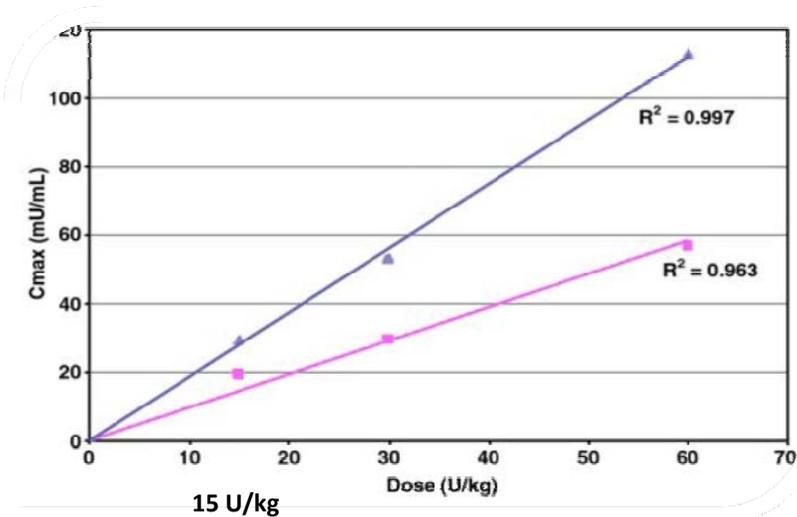
- MIP-1 α y MIP1- β
- Ferritina

ENFERMEDAD GAUCHER: INDIVIDUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

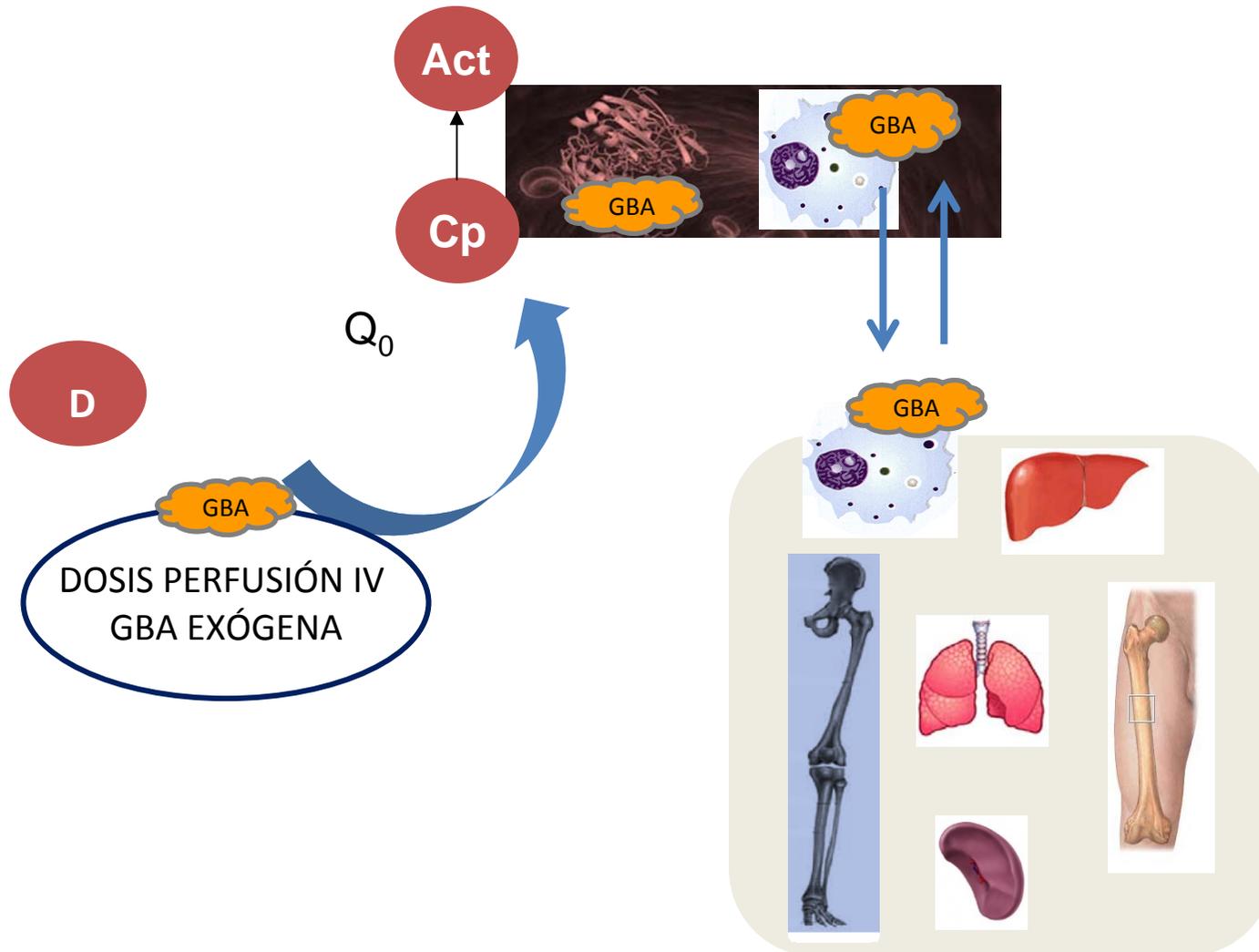


¿Puede la Farmacocinética aportar un valor añadido en la individualización de estos pacientes?

- 1 Correlación lineal Dosis y $C_{m\acute{a}x}$ de enzima (velaglucerasa)
- 2 Variabilidad interpaciente
- 3 Correlación dosis y actividad enzimática en plasma



Actividad enzimática: ¿un posible marcador?



Individualización del tratamiento con Imiglucerasa. Valor añadido de la Farmacocinética

Estudio analítico, ambispectivo, longitudinal y semi-experimental (2009-2011)

OBJETIVO:

- Valorar la aportación de la monitorización posológica de Imiglucerasa en pacientes Gaucher I, basada en los criterios clínicos actuales y complementarla con la medida de la GBA en leucocitos.
 - Evaluar el impacto económico de la individualización posológica
-
- **Grupo de intervención:** pacientes con EG tipo I con TES
 - **Grupo de referencia:** individuos sin patología

Comunicación Oral del 56 congreso nacional de la Sociedad Española Farmacia Hospitalaria. Octubre 2011.

Individualización del tratamiento con Imiglucerasa. Valor añadido de la Farmacocinética.

Fase I

- Retrospectivo, 12 meses
- PRE-INDIVIDUALIZACIÓN: se recogieron variables de seguimiento en el grupo intervención
- Posología ajustada por FEETEG

Fase II

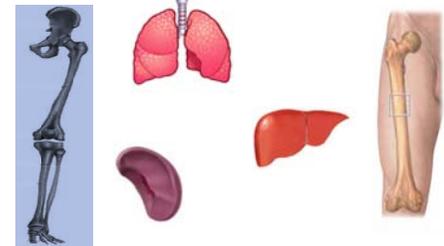
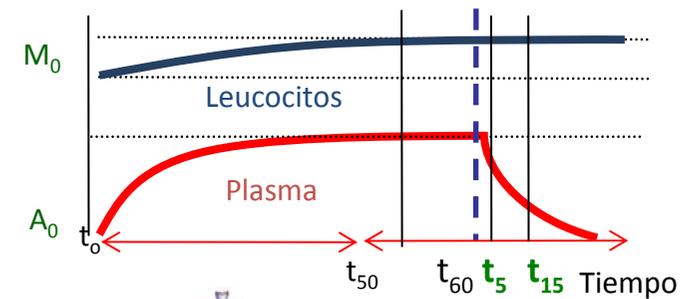
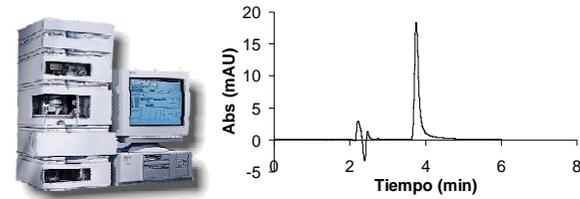
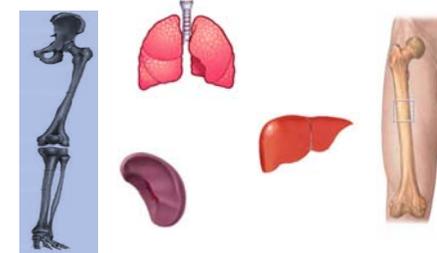
- Prospectivo, 6 meses
- INVESTIGACIÓN: desarrollo de la técnica HPLC-UV-Vis para la medida AGC
- Toma de muestras de AGC en grupo referencia

Fase III

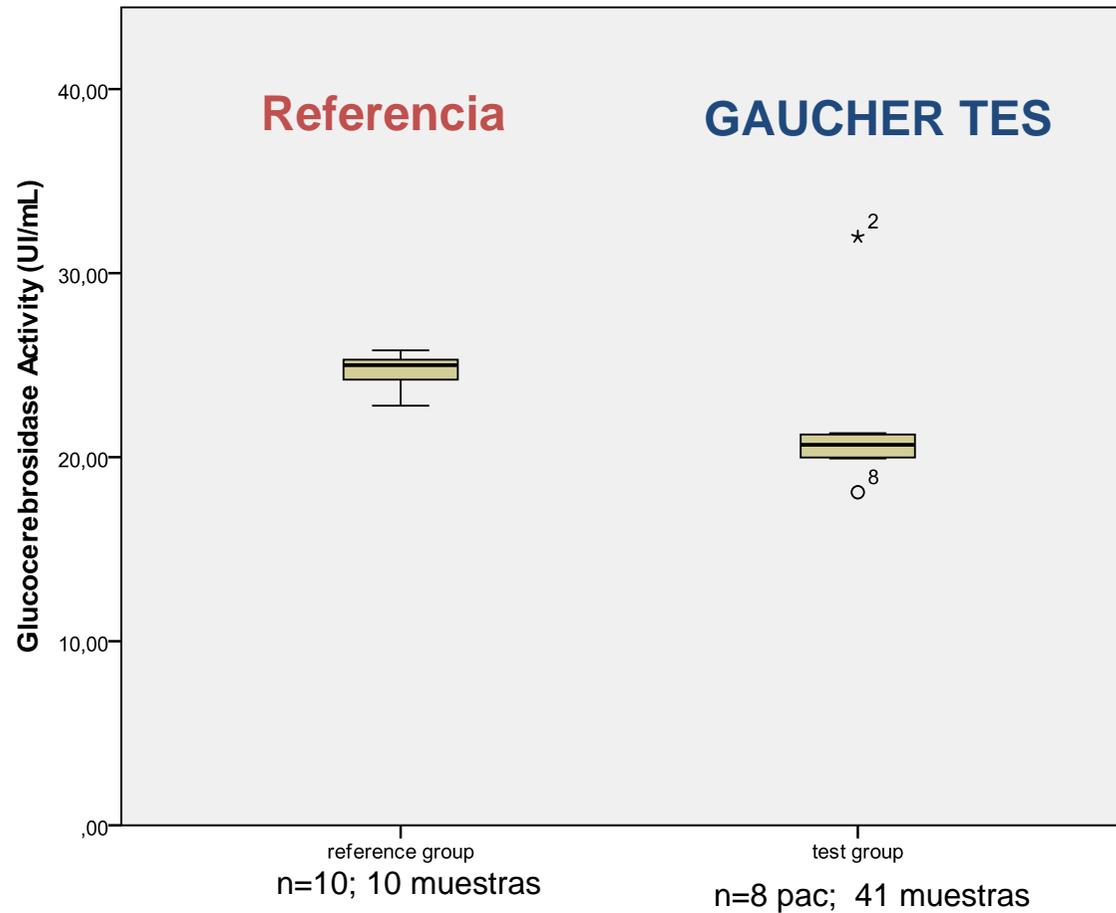
- Prospectivo, 12 meses
- INTERVENCIÓN: monitorización de la AGC en pacientes e individualización posológica consensuada por equipo interdisciplinar.

Fase IV

- Prospectivo, 6 meses
- POST-INDIVIDUALIZACIÓN: seguimiento de pacientes tras la individualización posológica



Individualización del tratamiento con Imiglucerasa. Valor añadido de la Farmacocinética

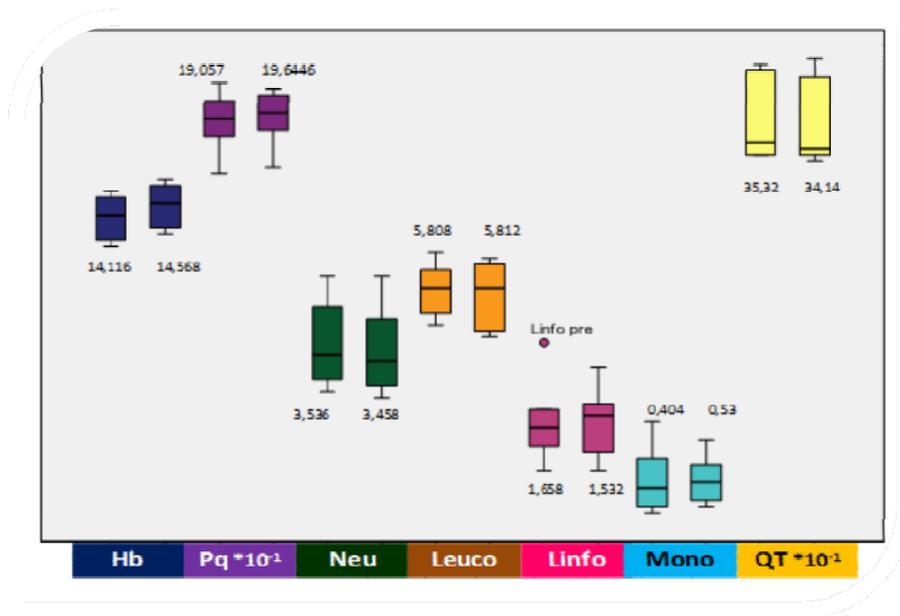


Mediana 25,00 mU/mL
AIQ:1,14

Mediana 20,70 mU/mL
AIQ: 2,21

Individualización del tratamiento con Imiglucerasa. Valor añadido de la Farmacocinética

Pac	Previo D/kg/mes		Post D/kg/mes	AGC mU/mL
1	87	+3 %	90	25,27
2	-		68	31,74
3	39	-41%	23	25,40
4	106	-70%	32	22,40
5	70	-11%	62	20,76
6	75	-60%	30	20,12
7	34	-26%	25	18,30



Con una reducción media del **33%** de la dosis

- Estabilidad clínica de los pacientes
- Disminución del impacto económico al SNS: 457.146 € / año

Limitaciones

Variabilidad interpaciente

Muestra pequeña



ESTUDIO MULTICÉNTRICO

MONITORIZACIÓN E INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE GLUCOCEREBROSIDASA EN PACIENTES GAUCHER TIPO I

Objetivo principal

Demostrar que la **respuesta terapéutica a la TES** en pacientes Gaucher tipo I alcanzada mediante la **individualización posológica** fundamentada en la monitorización de la **actividad de la glucocerebrosidasa** en leucocitos **no es inferior** a la obtenida mediante los criterios posológicos basados en la práctica clínica habitual.

CÓDIGO: FIS-IMI-2012-01
VERSIÓN/FECHA: v1.1; 01/12/2012

MONITORIZACIÓN E INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE GLUCOCEREBROSIDASA EN PACIENTES GAUCHER TIPO I

Métodos

DISEÑO: EPA-SP, multicéntrico, cuasi-experimental de diseño intrasujeto (pre-post) de grupo único.

POBLACIÓN: 40- 45 pacientes

Variable principal:

RESPUESTA

	Par.	Objetivo	T tiempo
1	Hb	≥11.0 g/dL mujer ≥12.0 g/dL varon	12-24m
2	Pq	↑ x1,5-2 1a, → 2ª x1,5 1a, x2 2a	12-24m
3	Hígado	↓ 20-30%	12-24m
		↓ 30%-40%	3-5 años
4	Bazo	↓ 30 – 50%	24 m
		↓ 50 – 60 %	2-5 añ
5	Óseo	↓ o eliminar dolor No + crisis /necrosis	12-24m
6	QT	↓ 40-70%	12-24m

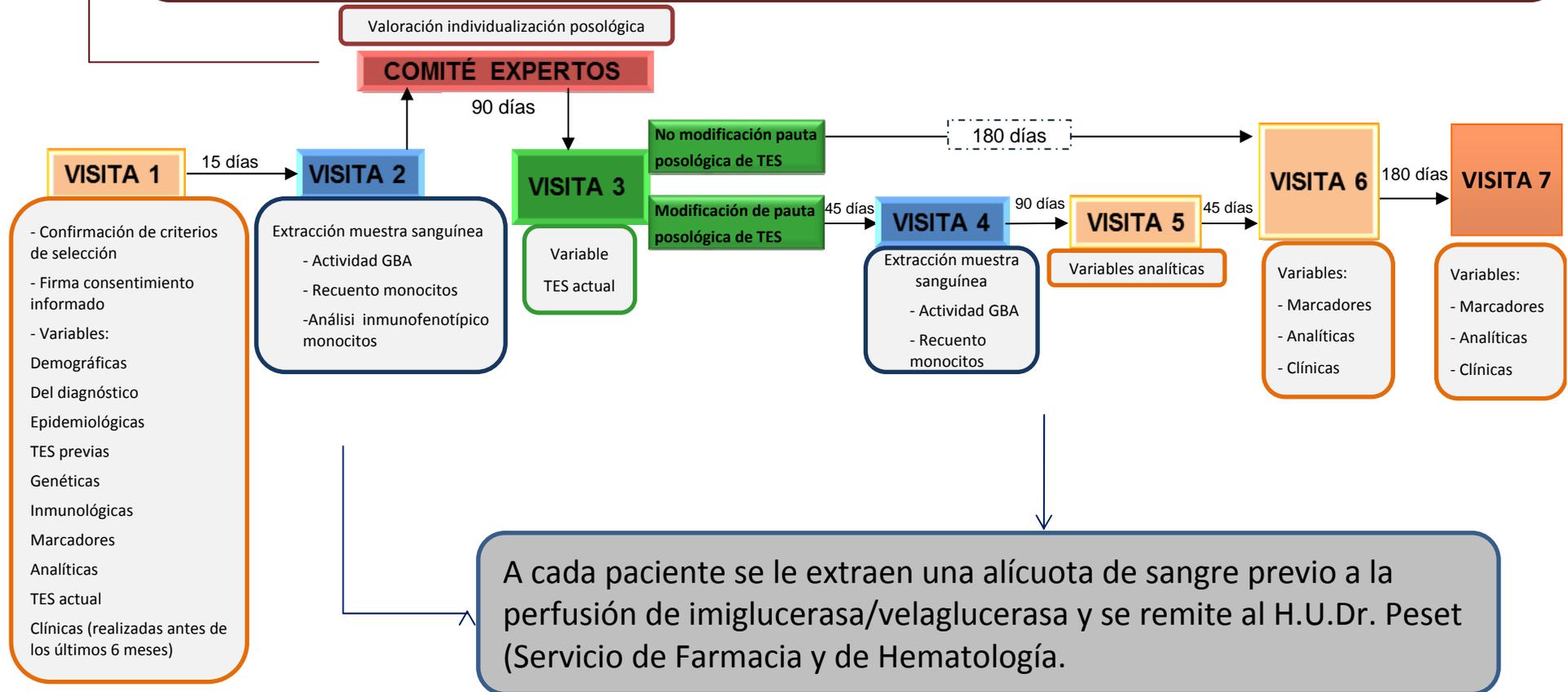
includo 

SI	Óptima: 5/6
	Subóptima: 3-4/6
NO	≤ 2

CÓDIGO: FIS-IMI-2012-01
VERSIÓN/FECHA: v1.1; 01/12/2012

MONITORIZACIÓN E INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE GLUCOCEREBROSIDASA EN PACIENTES GAUCHER TIPO I

- Si *Respuesta óptima* disminuir dosis un 25%
 - Si *Respuesta subóptima* aumentar la dosis de TES un 25%
- Adecuando la actividad enzimática al intervalo de normalidad y considerando variables clínicas



CÓDIGO: FIS-IMI-2012-01

VERSIÓN/FECHA: v1.1; 01/12/2012

Individualización de la TES: impacto y oportunidades



- Monitorización farmacocinética como soporte a la toma de decisiones terapéuticas, **personalizada** y **anticipada** (inicio/ajuste)



- Compartir el **conocimiento** entre centros
- Investigación, desarrollo e **innovación** en enfermedades raras



- Reducción del **15-30%** del coste anual del tratamiento
- Apoyo a la **sostenibilidad** del sistema

MONITORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS COMO ELEMENTO DE INDIVIDUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

Muchas gracias por su atención

Contacto

Elena Gras (gras_ele@gva.es)

Mónica Climente (climente_mon@gva.es)