

curso de formación sobre HEMOFILIA



Dra. María Teresa Álvarez Román

Jefa de Sección de Hemostasia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dr. Jose Antonio Romero Garrido

Farmacéutico adjunto responsable del Área de Hemofilia. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

CASO CLÍNICO EN HEMOFILIA A

Presentación clínica del caso por la Dra. Álvarez

Antecedentes; diagnóstico; complicaciones; tratamientos previos

Paciente de 23 años con diagnóstico de hemofilia A grave en el que se ha pasado de un concentrado de vida estándar a otro de vida media extendida.

Es remitido al Hospital Universitario La Paz a los 11 meses de edad por presentar hematomas frecuentes ante mínimos traumatismos desde los 5 meses, edad a la que empezó la guardería. Los padres comentaron que había presentado un hematoma subcutáneo costal de gran tamaño. Mostraba un tiempo parcial de tromboplastina activada de 102 s; la dosificación de factor VIII (FVIII) fue del 0 % y en el estudio genético se detectó una sustitución en posición +1 del intrón 25 del gen del FVIII, por lo que se le diagnosticó hemofilia A grave.

En un principio el paciente recibió tratamiento a demanda, comenzando con profilaxis secundaria cuando tenía 3 años. En ese momento recibía FVIII de vida media estándar, octocog alfa (rFVIII-FL), con dosis de 50 UI/kg (lunes, miércoles y viernes) ajustada para conseguir niveles valle de >1 %. Se lo administraba a través de tunelizaciones en ambas flexuras. En el momento de cambiar de tratamiento el paciente no presentaba ninguna articulación diana. La tasa de sangrados articulares en los 12 meses previos al cambio fue de cero. Practicaba natación dos veces a la semana. Tanto el paciente como su padre nos preguntaban en todas las visitas por la posibilidad de cambiar a un tratamiento con menos infusiones.

En octubre de 2011 se incluyó al paciente en el ensayo clínico en fase 3 A-LONG, que tenía como objetivo principal demostrar la eficacia y seguridad de efmoroctocog alfa recombinante (rFVIIIIFc), posteriormente comercializado como un FVIII recombinante de vida media extendida. El paciente cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Comenzó con 25 UI/kg el día 1 y 50 UI/kg el día 4, y tras realizar el estudio de farmacocinética se cambió a 65 UI/kg cada 5 días. El paciente presentaba niveles de FVW:Ag: del 141 % y FVW:RCo: del 140 %. Tener niveles de FVW altos influyó en que la semivida plasmática fuera de 20 horas.

Actualmente, el paciente está sin daño articular, con HJHS y HEAD-US de cero. La personalización de la profilaxis a su estado articular, su actividad física y su fenotipo

hemorrágico, así como la utilización de un concentrado con una semivida prolongada, han hecho que mejore la calidad de vida del paciente, que tiene una integración completa tanto en su vida universitaria como de ocio.

Planteamiento del cambio de factor VIII al paciente

- 1. Protocolo del centro: Comité de Coagulopatías.** En la consulta el hematólogo ofrece al paciente el tipo de tratamiento que mejor se ajusta a sus necesidades teniendo en cuenta el estado articular, la actividad física y el fenotipo hemorrágico y diseñando un esquema terapéutico que empíricamente pueda ser adecuado para el paciente. Posteriormente, se evalúa el coste mediante un estudio de farmacoeconomía que realiza el farmacéutico y se presenta a un comité formado por la Dirección-Gerencia, el Servicio Hematología y el Servicio de Farmacia, el cual valora el coste y la idoneidad del tratamiento.
- 2. Realización del cambio de FVIII.** Una vez que se aprueba el cambio, se realiza un estudio de farmacocinética con el nuevo concentrado para ajustar y personalizar el tratamiento en ese paciente en concreto.
El hematólogo le recuerda al paciente las características diferenciadoras del nuevo concentrado respecto al anterior y le da las pautas terapéuticas en caso de sangrado agudo. En el Servicio de Farmacia se le explican de nuevo las características del nuevo tratamiento y los detalles de conservación y se le recalca la importancia de la adherencia y el registro de las infusiones y lotes. Por último, se le dispensa la medicación.
- 3. Procedimientos de enfermería en el cambio de FVIII.** La enfermera de la consulta le explica la reconstitución e infusión del nuevo concentrado y le da de alta en la aplicación para que pueda ver el estudio de farmacocinética y tenga una estimación de los niveles plasmáticos del factor en cada momento y así pueda gestionar su actividad física.
- 4. Seguimiento del cambio.** Los primeros meses se hace un seguimiento estrecho para evaluar los episodios hemorrágicos. Vemos si tiene algún problema con la infusión y si ha mejorado o no la adherencia. Además, a los tres meses del cambio la rehabilitadora hace una exploración completa del estado articular para ver si hay cambios en la sinovial y se le realizan niveles plasmáticos del factor deficitario en el nivel valle y a los 20 minutos de la infusión, así como un cribado de inhibidor.
- 5. Especificidades fisiopatológicas del paciente.** El paciente comenzó una profilaxis secundaria después de los 3 años, con buena salud articular. No tiene mucha actividad física y lo que más le preocupaba era el número de infusiones, lo que le empeoraba su calidad de vida.
El cambio a un concentrado de vida media extendida, unido a los niveles tan altos de factor Von Willebrand que tiene el paciente, hace que la semivida del concentrado infundido sea más larga. Esto (unido a que no tiene mucha actividad física, que no precisa de muchos picos o concentraciones máximas y que sus articulaciones no presentan ningún deterioro) ha facilitado que se haya podido realizar la profilaxis con menos infusiones a la semana manteniendo la eficacia y mejorando la calidad de vida.

Presentación terapéutica del caso por el Dr. Romero

Comentario del tratamiento anterior (alternativas terapéuticas características farmacológicas diferenciales con la nueva molécula)

El paciente, con diagnóstico de hemofilia A grave, venía siendo tratado con una profilaxis secundaria desde los 3 años de edad, con octocog alfa. Esta molécula de FVIII recombinante, de cadena completa, es una proteína purificada que contiene 2332 aminoácidos obtenida mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico recombinante en células de riñón de crías de hámster (BHK) en las que se introduce el gen del FVIII humano. Este medicamento está preparado sin la adición de ninguna proteína de origen humano o

animal en las fases de obtención, purificación o formulación final. La administración de este medicamento en pacientes permite a esta molécula de FVIII mantener una vida media estándar de entre 13,3 y 14,1 horas de media en pacientes menores de 12 años, y de alrededor de 14,8 horas de media en pacientes adultos. Con estas características farmacológicas, el paciente debía realizar una administración de 50 UI/kg (lunes, miércoles y viernes) para mantener un nivel valle >1 % de FVIII en plasma.

Este régimen terapéutico permitió al paciente seguir con un desarrollo musculoesquelético aceptable y, como ha descrito la Dra. Álvarez, mantener una tasa de sangrados cero en el último año de tratamiento con la molécula descrita, así como no presentar ninguna articulación diana, previa al cambio de tratamiento.

Sin embargo, el mantenimiento de esta situación, dadas las características de la molécula, requería su administración con una frecuencia de tres veces por semana, con una adherencia óptima por parte del paciente. Dada la actividad física que desarrollaba el paciente, su buen estado musculoesquelético y su adherencia elevada, tanto el paciente como la familia planteaban la demanda de poder administrarse un FVIII que le permitiera espaciar las administraciones de fármaco, aliviando la carga del tratamiento, pero manteniendo la misma efectividad de este.

A finales del año 2011, cuando el paciente tenía 12 años, surgió la posibilidad de incluir al paciente en un estudio en fase III con una molécula de vida media más amplia, ya que, como ha descrito la Dra. Álvarez, el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. En este contexto cabía la posibilidad de satisfacer la demanda del paciente, facilitando su tratamiento, aliviando la carga de este y manteniendo su eficacia.

Cambio. Características de la molécula, farmacocinética teórica. Procedimiento consensuado

Evaluada la posibilidad de tratamiento con la nueva molécula, se estudian las características de esta: se trata de efmoctocog alfa, una molécula de FVIII recombinante obtenida mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico recombinante en una línea celular embrionaria de riñón humano (HEK) fusionada con una fracción Fc (rFVIII-Fc). Esta nueva molécula consta de 1800 aminoácidos y está obtenida sin la adición de ninguna proteína exógena de origen humano o animal en todos los procesos de obtención, purificación y formulación final. Estas propiedades de la molécula le otorgan una capacidad de mantenerse durante más tiempo en el organismo, manteniendo una vida media de 20,9 (18,2-23,9) h utilizando el ensayo cromogénico. Con estas características farmacocinéticas de la molécula, pueden establecerse pautas de profilaxis individualizada de 25 a 65 UI/kg cada 3-5 días.

Se decide incluir al paciente en el estudio con dosis de 25 UI/kg el día 1, 50 UI/kg el día 4 y, tras el estudio farmacocinético, comenzar el tratamiento con 65 UI/kg cada 5 días. En estas circunstancias, como ha descrito la Dra. Álvarez, con niveles de factor Von Willebrand altos, permitió que la semivida plasmática de la molécula en este paciente alcanzará las 20 horas.

Tras la finalización del ensayo clínico, con los buenos resultados obtenidos en este paciente y la comercialización de la nueva molécula, se plantea la continuidad del paciente con el medicamento comercializado. Esta decisión se lleva a cabo consensuada dentro del Comité de Coagulopatías de nuestro centro, integrado por la Dirección-Gerencia, el Servicio de Hematología y el Servicio de Farmacia. Los parámetros analizados para la decisión fueron tanto la eficacia del tratamiento (que permitía mantener al paciente con una clínica muy buena, aliviando la carga del tratamiento al disminuir el número de infusiones de forma muy significativa) como su eficiencia, ya que se obtuvo un menor coste/tratamiento (tabla 1).

Tabla 1

Fármaco	Número de infusiones/año	Coste del tratamiento/año
Efmoroctocog alfa	73	134 584,96 €
Octocog alfa	159	170 257,76 €

Se decide incluir al paciente en un régimen de profilaxis con la nueva molécula, con una dosis de 65 UI/kg cada 5 días.

Monitorización farmacoterapéutica práctica del paciente

Para monitorizar el cambio a la nueva molécula comercializada, se establecieron básicamente tres tipos de parámetros analíticos, además de los parámetros clínicos.

Para el seguimiento farmacoterapéutico se evaluaron de forma continua adherencia y farmacocinética (niveles pico/valle) y su relación con la clínica, número de sangrados y dosis extras.

En cuanto a la adherencia, se midió de forma continua y anualizada desde el año 2017 a través de dos métodos: un método objetivo, mediante el registro de dispensaciones en función de la dosis y pauta de administración, y, simultáneamente, un método subjetivo a través de una aplicación en la que el Servicio de Farmacia introduce la medicación dispensada para un período de tiempo y el paciente registra cada administración que se infunde. En ningún caso la adherencia del paciente fue inferior al 80 %, situándose la media de adherencia anualizada para este paciente desde el año 2017 en el 92,41 %.

Del mismo modo, se evaluaron los controles de medida de la actividad plasmática de la nueva molécula en el paciente, que mantuvo niveles pico y valle aceptables y no presentó episodios hemorrágicos ni necesitó dosis extras de factor.

PREGUNTAS

1

¿Qué herramientas de seguimiento y adherencia utilizan en su centro? ¿Se adaptan a pacientes con por hemofilia A?

Dra. Álvarez: En cuanto a las herramientas de seguimiento y adherencia utilizadas en nuestro centro, básicamente son seguimiento farmacoterapéutico individualizado y permanente, medida de la adherencia por dos métodos (uno objetivo y otro subjetivo), análisis de los parámetros analíticos de los niveles de actividad plasmática y relación de todos estos parámetros con la clínica del paciente, tasa de sangrados y dosis extras de factor necesarias para el control de los episodios de sangrado.

El seguimiento farmacoterapéutico, en cada dispensación de medicación, resulta esencial para el buen control del paciente. En este sentido, la dispensación de medicación (según la pauta establecida por Hematología) para un tiempo determinado induce al paciente a volver a solicitar medicación para la continuación de su tratamiento, lo que permite un control permanente de su situación farmacoterapéutica desde el Servicio de Farmacia. En cada dispensación de medicación se analizan las últimas analíticas, episodios de sangrado y dosis extras utilizadas para su control. Al mismo tiempo, se analizan con el paciente su adherencia y los problemas relacionados con la medicación que puedan dificultar el cumplimiento. De esta forma, se revisa a cada paciente en su seguimiento farmacoterapéutico entre seis y ocho veces al año, con intervalos de tiempo que permiten detectar problemas de adherencia o medicación de forma precoz, al mismo tiempo que mantener la continuidad de los tratamientos en profilaxis para asegurar la eficacia de estos.

La medida de la adherencia mediante dos métodos es esencial para detectar problemas de cumplimiento. Es muy importante que el paciente nos comunique su adherencia a través de aplicaciones, de forma subjetiva, y que además la podamos contrastar con un método objetivo ajeno a la subjetividad del paciente, como los registros de dispensación. La concordancia de ambas medidas nos garantiza un mayor control sobre cumplimiento del paciente.

La relación de los parámetros anteriores con los niveles farmacocinéticos y la clínica del paciente nos muestran la eficacia de los tratamientos y sus resultados en salud en los pacientes con hemofilia.

Estas herramientas, además, permiten la coordinación entre el Servicio de Hematología y el de Farmacia para mantener una optimización continua de los tratamientos de los pacientes con hemofilia, de manera que mejoran los resultados en salud y la eficiencia de estos, y son aplicables a la hemofilia A y B.

2 Farmacoeconómicamente, ¿qué supone el cambio?

Dra. Álvarez: Como ya se ha comentado anteriormente, el cambio de tratamiento supone un incremento de la eficiencia del tratamiento manteniendo (e incluso mejorando) los resultados en salud y disminuyendo la carga de la enfermedad. En este sentido, un factor de vida media más larga se mantiene en el organismo más tiempo, necesita reponerse menos veces (disminución del número de infusiones) y precisa la administración de menos unidades en el tiempo. Esta secuencia puede suponer que el coste del tratamiento sea inferior a otros medicamentos que tengan que administrarse con más frecuencia, con más unidades en el tiempo, y que, en consecuencia, puedan suponer más coste económico. En este sentido, es importante el análisis individualizado de cada paciente, de forma conjunta desde los servicios de Hematología y Farmacia.

3 ¿Puede explicarnos las ventajas clínicas del cambio a la nueva molécula?

Dr. Romero: El efmeroctocog alfa, al tener un perfil de farmacocinética mejorado, permite:

- Hacer una profilaxis eficaz con menos infusiones por su semivida prolongada.
- Reducir los sangrados subclínicos y mantener la sinovial sin lesiones al tener una mayor área bajo la curva.
- Evitar los sangrados espontáneos por mantener niveles valle más elevados.

Así, todo lo anterior ha permitido que el paciente pueda realizar la profilaxis con menos infusiones y, de este modo, mejorar su calidad de vida.

4 ¿Qué perspectivas terapéuticas de futuro hay en este paciente (por ejemplo, la terapia génica en la hemofilia A)?

Dr. Romero: En un futuro cercano, el paciente seguramente será candidato para cambiar el tratamiento a Fc-Von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein, Efanesoctocog Alfa (BIVV001), con el que se puede alcanzar prácticamente una normalización de la hemostasia con una sola infusión a la semana.

Y en un futuro más a largo plazo, se podría plantear someterlo a un programa de terapia génica.

Con el patrocinio de:

CSL Behring
Biotherapies for Life™