

La Farmacia Hospitalaria ante nuevas generaciones de Factores de larga vida media



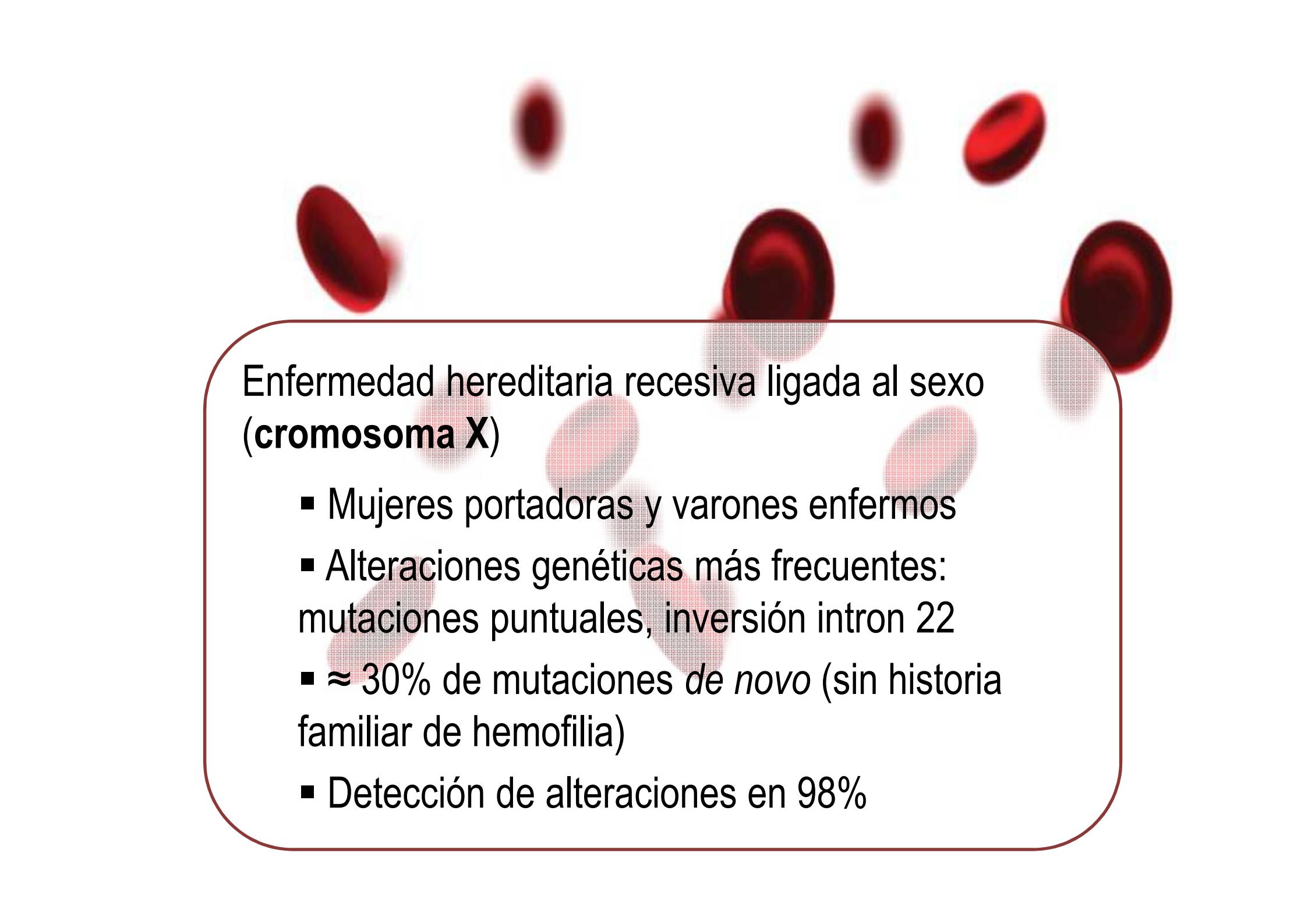
Dr. José Luis Poveda Andrés

Director del Área Clínica del Medicamento del HUP La Fe

Twitter: @joseluis_pa

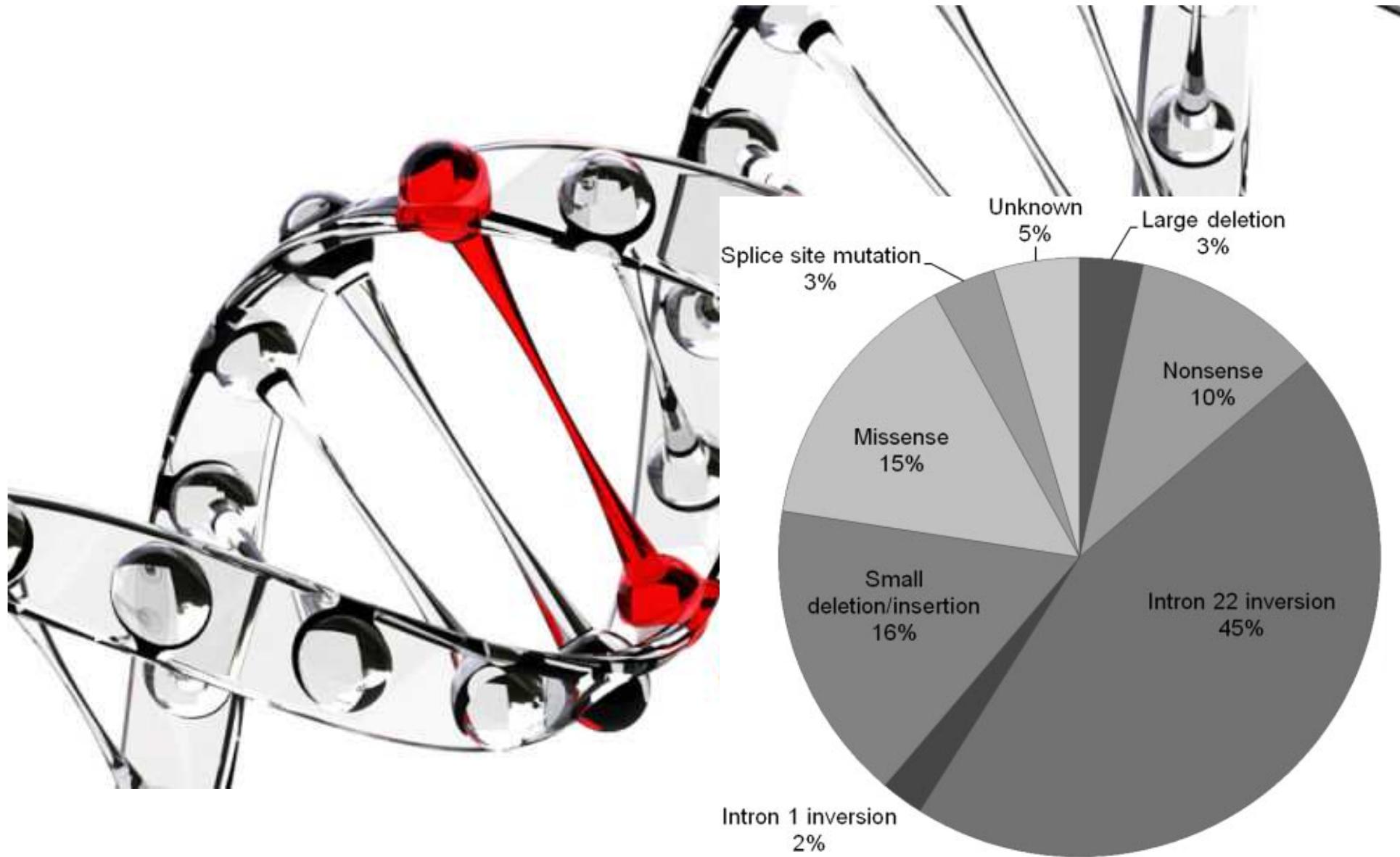
Hemofilia

¿Qué es?



Enfermedad hereditaria recesiva ligada al sexo (cromosoma X)

- Mujeres portadoras y varones enfermos
- Alteraciones genéticas más frecuentes:
mutaciones puntuales, inversión intron 22
- ≈ 30% de mutaciones *de novo* (sin historia familiar de hemofilia)
- Detección de alteraciones en 98%



Perfil de mutaciones causales

Gouw S, et al. *Blood* 2012;119:2922-2934

Primera descripción escrita de la **Hemofilia**

Talmud, Yebanot 64 b

*... si el primer hijo de una mujer
es circuncidado y muere y el
segundo hijo es circuncidado y
muere, no debería circuncidarse
al tercero*

Rabi Judah



aPTT

PT

XII

XI

IX

VIII

VII

Hemofilia A

Incidencia: 1/5.000 varones

X

V

II

Fibrin Clot

aPTT

XII

XI

IX

VIII

VII

X

V

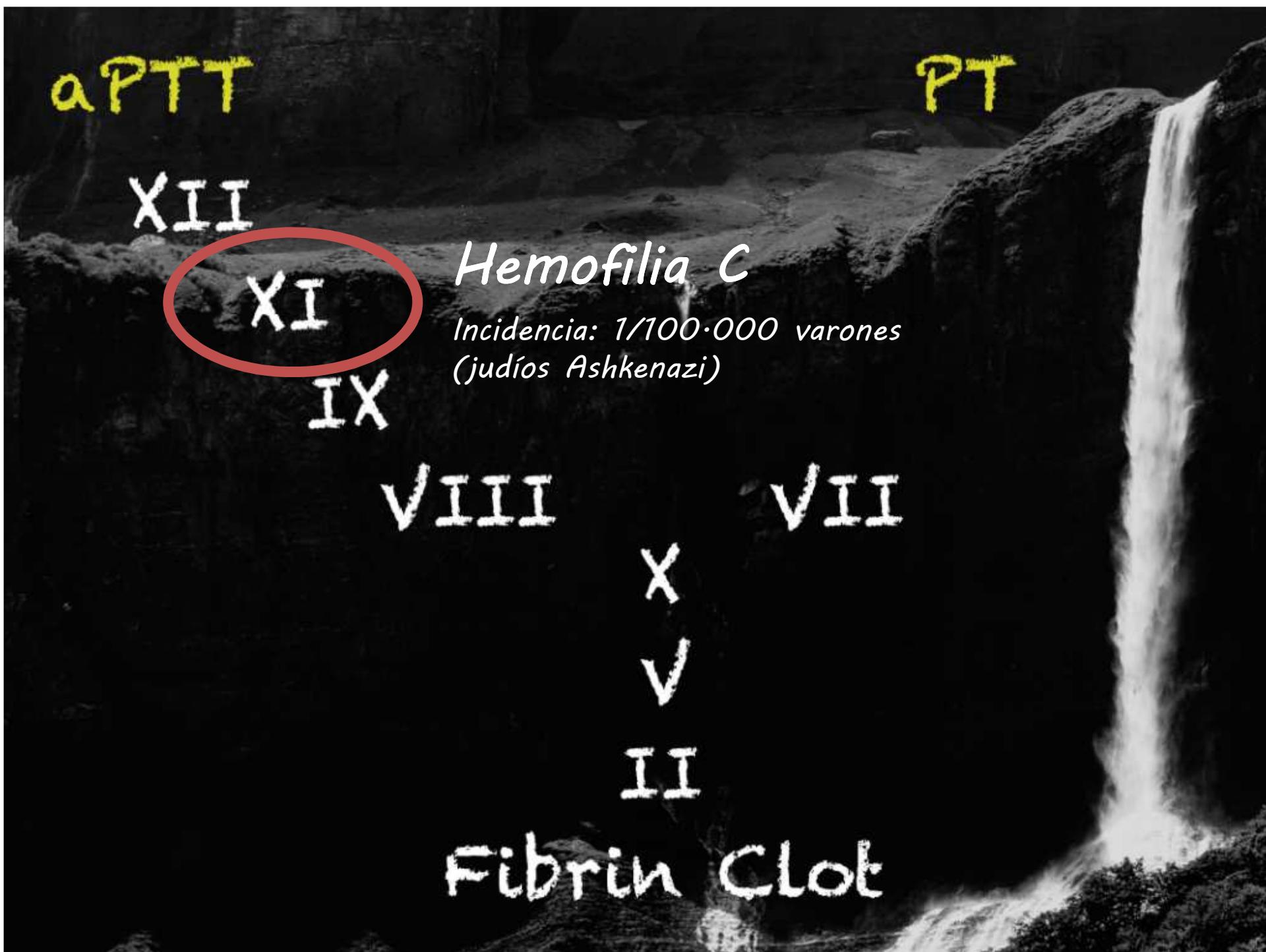
II

Fibrin Clot

PT

Hemofilia B

Incidencia: 1/30.000 varones



aPTT

XII

XI

IX

FVW

VIII

VII

X

V

II

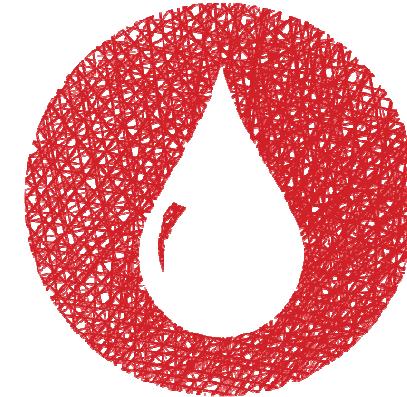
PT

Enfermedad de
Von Willebrand

No ligado al sexo, la más
frecuente (1% población)

Fibrin Clot

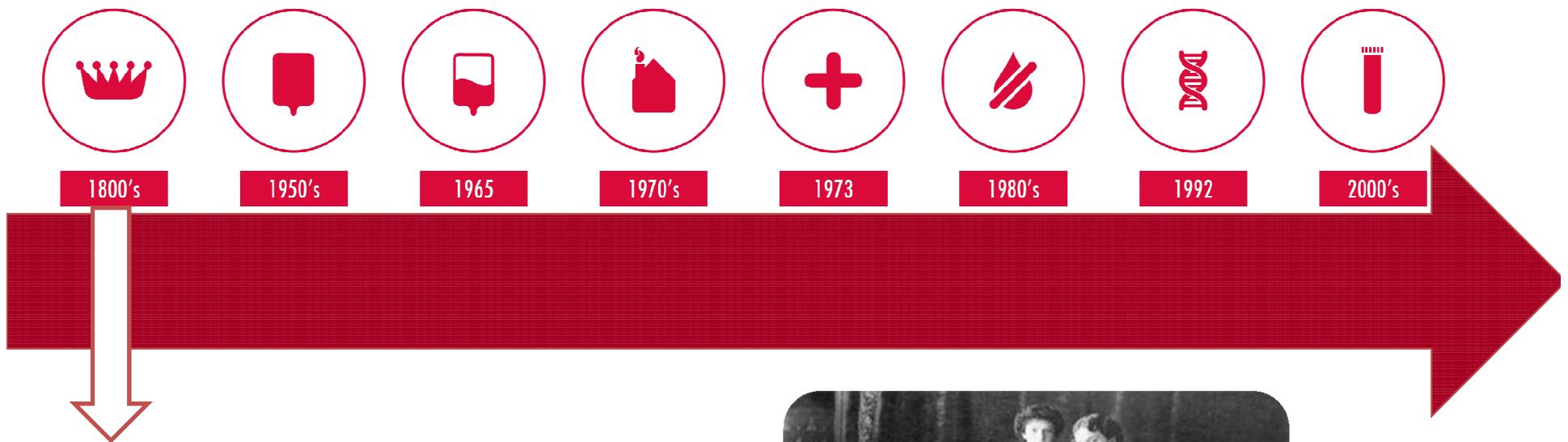
Clasificación en función de la gravedad



Grado	FVIII:C	Hemorragias	Inicio
Grave (50%)	< 1 % (UI/dl)	Espontáneas	Primera infancia (incluso parto)
Moderada (15%)	1-5 % (UI/dl)	A veces espontáneas Post-traumatismos menores	Infancia – adolescencia
Leve (35%)	5-40 % (UI/dl)	Post-traumatismos graves Postquirúrgicas	A veces desapercibidos hasta la edad adulta

En las hemofilias **moderadas o graves** se recomienda en **tratamiento sustitutivo**

Historia de la Hemofilia

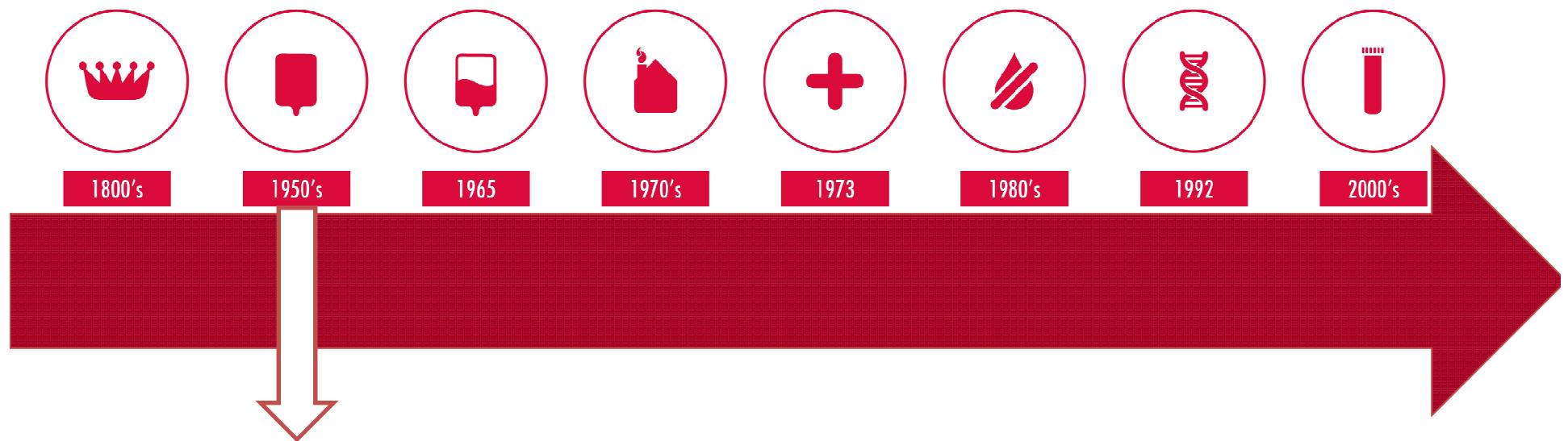


DESCUBRIMIENTO “ROYAL DISEASE”

La reina Victoria por mutación *de novo* transfiere la hemofilia a las familias reales de España, Alemania y Rusia



Historia de la Hemofilia



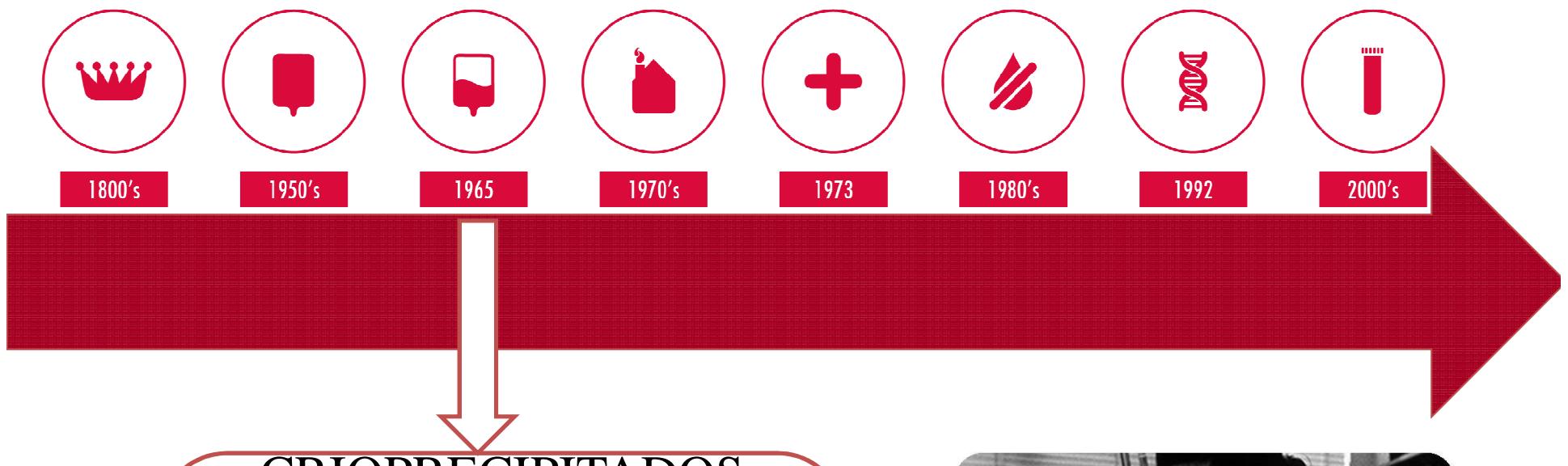
PRIMEROS TRATAMIENTOS

Empieza a emplearse el PLASMA FRESCO CONGELADO

ANTES: TRANSFUSIONES,
INMOVILIZACIÓN HIELO,
REPOSO Y ANALGESICOS



Historia de la Hemofilia



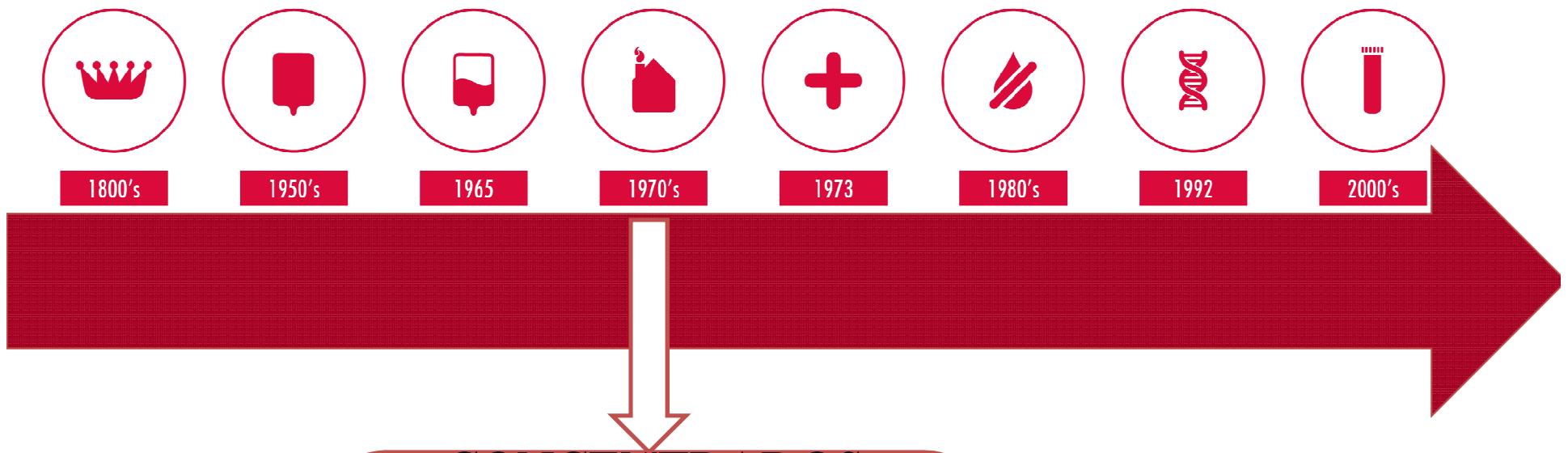
CRIOPRECIPITADOS

Judith Pool descubre una técnica sencilla para aumentar la concentración de los factores de coagulación con la fracción crioprecipitada del plasma.

Además se reduce el volumen, evitando las complicaciones CV



Historia de la Hemofilia



CONCENTRADOS
PLASMÁTICOS Y
ADMINISTRACIÓN
DOMICILIARIA

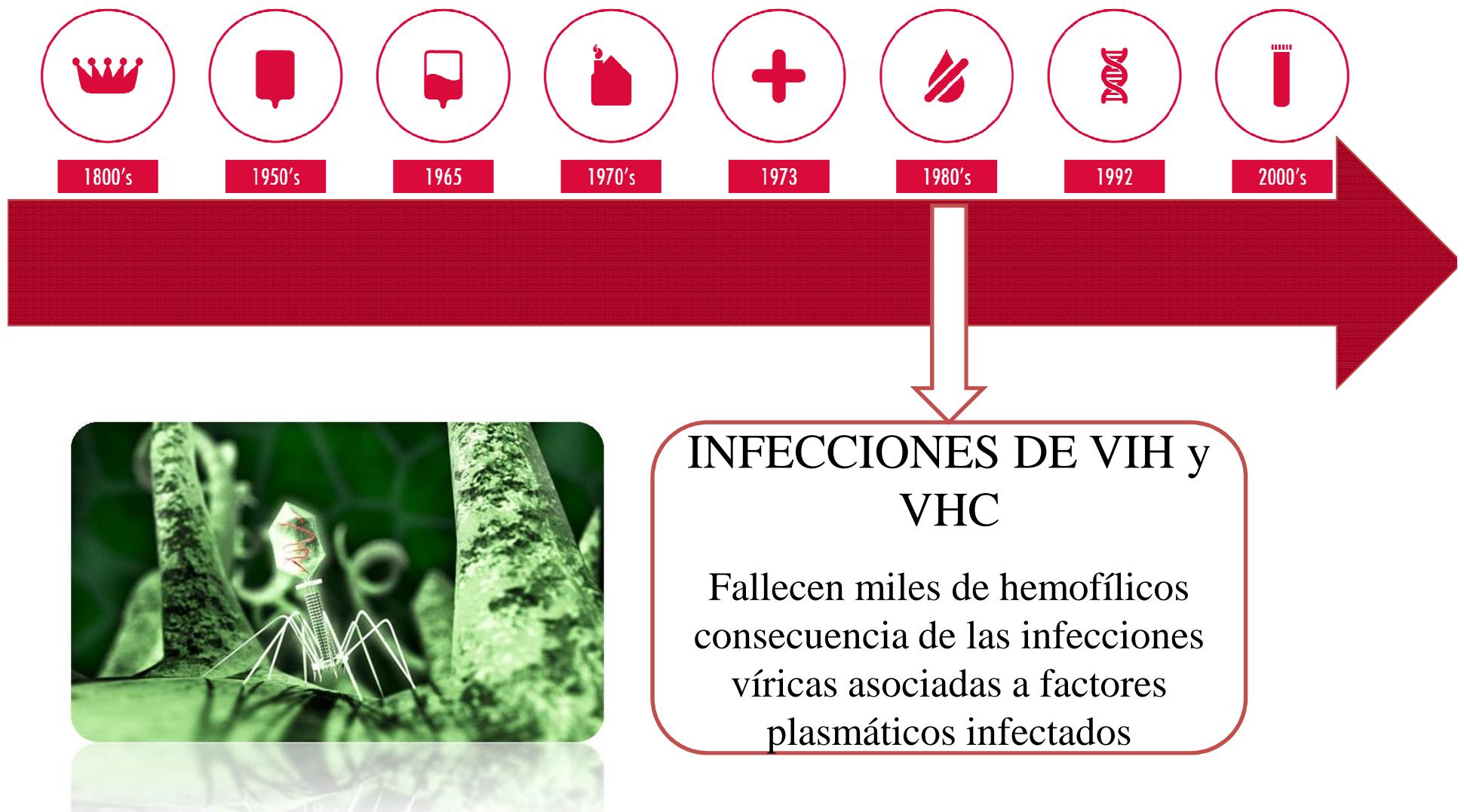
Se consigue separar la fracción coagulante del plasma, permitiendo mayor estabilidad de los preparados



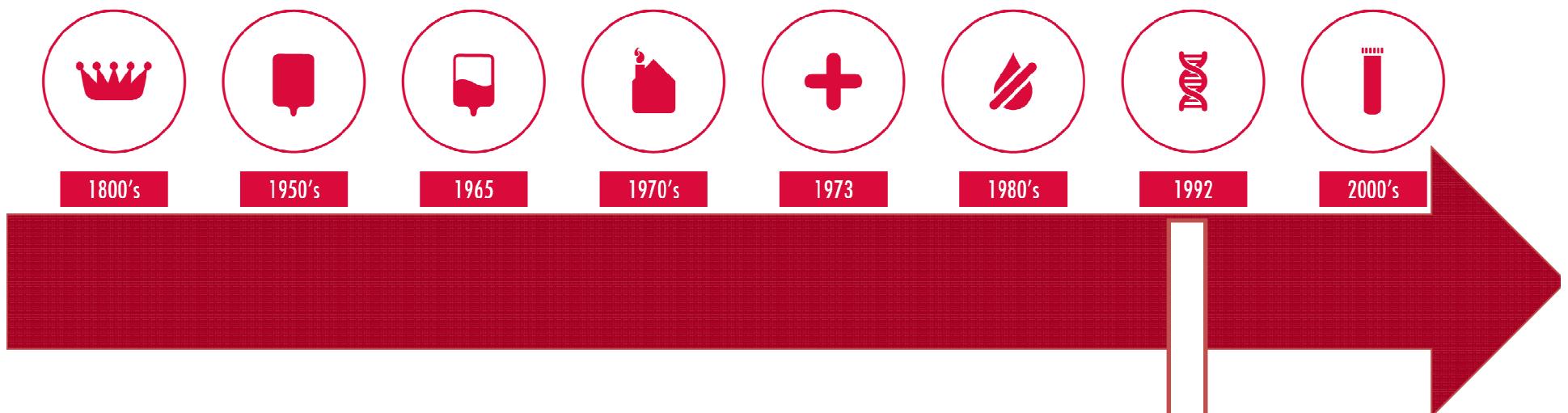
Historia de la Hemofilia



Historia de la Hemofilia



Historia de la Hemofilia



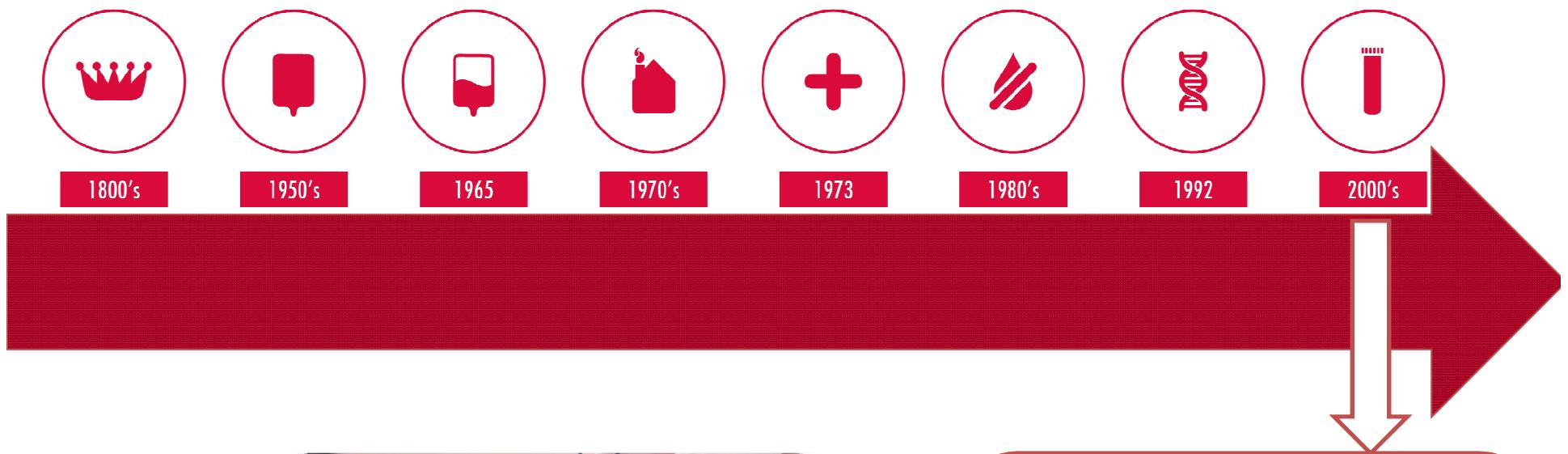
FACTORES

RECOMBINANTES

La tecnología del DNA recombinante permite obtener factores “no plasmáticos” sin riesgo de infecciones

Empieza a emplearse la
PROFILAXIS

Historia de la Hemofilia



**FACTORES
RECOMBINANTES
“LONG-ACTING”
NUEVAS DIANAS
TERAPIA GÉNICA**

Plasmáticos

Recombinantes

Lote: 6-7 mil
donantes

Riesgo inf.
Vírica/priones

Pureza (proceso
industrial escalable)

Más caros

Mayor tasa
inhibidores

Ventajas de los factores recombinantes

ALTERNATIVA AL PLASMA

1. Sin limitación en la materia prima
2. Segura frente a VIRUS
3. Costes de explotación sostenidos
4. Elevada PUREZA
(actividad específica >3500U/mg)





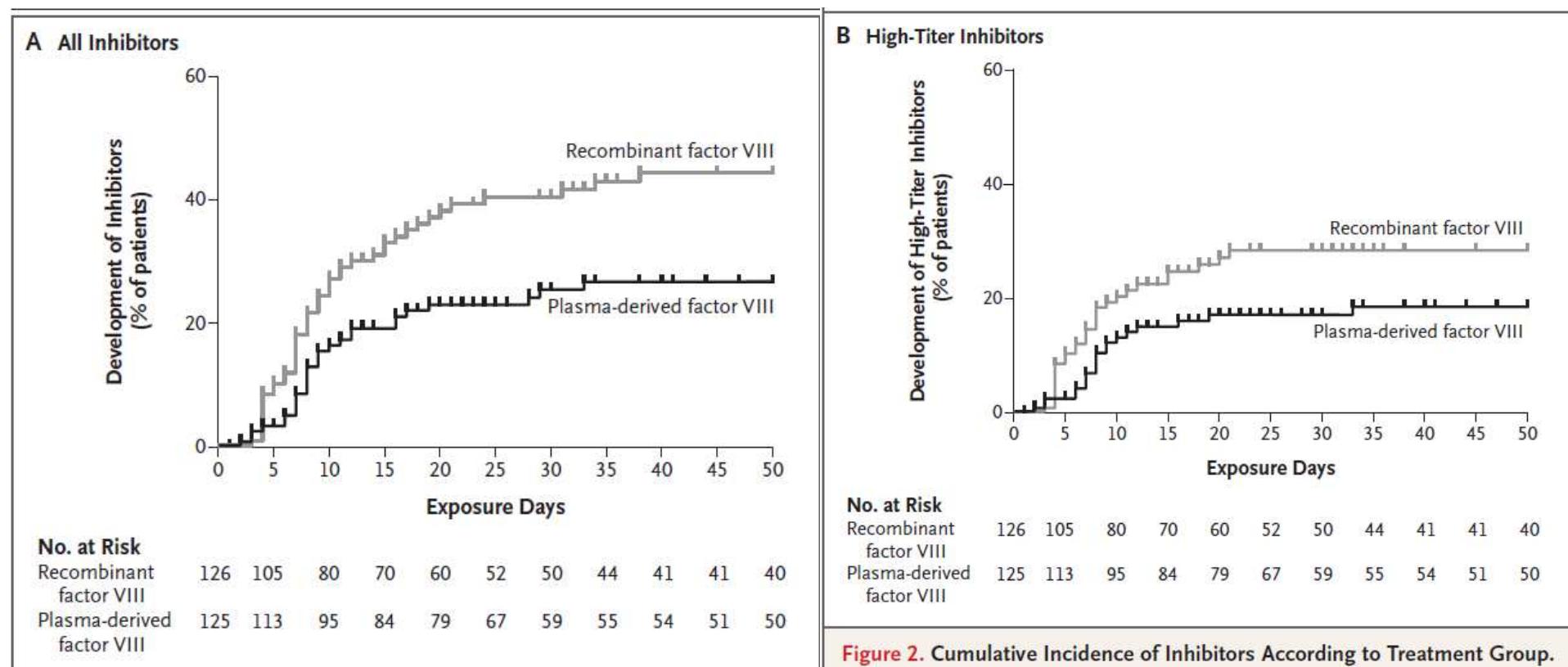
Inconveniente de los factores recombinantes

APARICIÓN DE INHIBIDORES

Estudio SIPPE

Peyvandi P, et al. NEJM 2016;374:2054-2064

Estudio prospectivo multicéntrico internacional (n=251 HA grave NO pretratad



FVIII recombinante **mayor incidencia** de INHIBIDORES VS plasmático (37,3 VS 23,2%)

RR 1,87 (IC95% 1,17-2,96) de aparición de inhibidores

RR 1,70 (IC95% 0,96-2,99) de aparición de inhibidores de alto título

Modalidades de tratamiento

A demanda

Leves/moderadas
sin fenotipo hemorrágico

En caso de
hemorragia

Previo a cirugía
o intervenciones
invasivas

Profilaxis

Graves/moderadas
con fenotipo hemorrágico

Mantener nivel
 $FC > 1\%$

Administración
2-3 veces/semana

OBJETIVO de la profilaxis

Disminuir el número de
eventos hemorrágicos



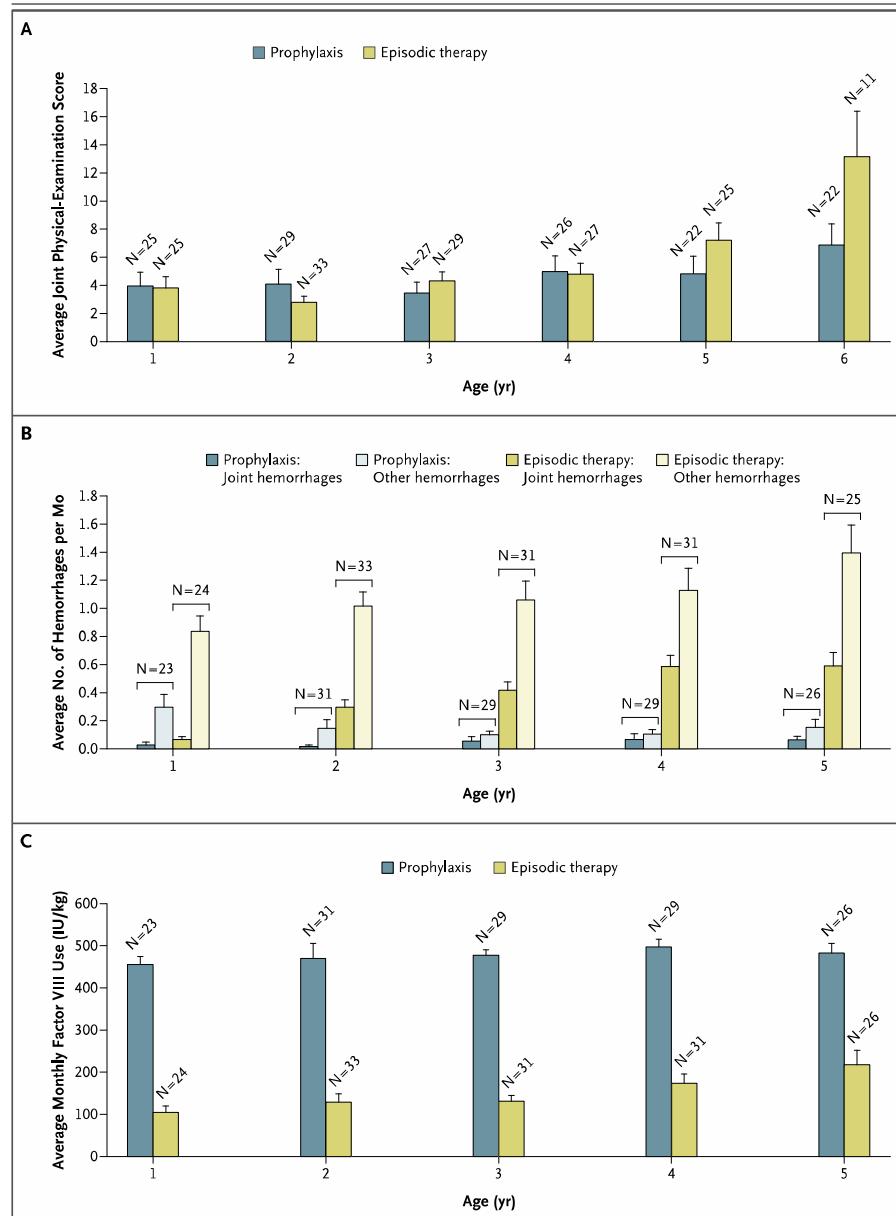
Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia

Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., P.T., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Recht, M.D., Ph.D., Deborah Brown, M.D., Cindy Leissinger, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desirée Medeiros, M.D., Diana Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D., Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D., and Bruce L. Evatt, M.D.

Table 2. Outcome Data.*

Variable	Prophylaxis (N=32)	Enhanced Episodic Therapy (N=33)	P Value
MRI findings			
No. of participants with primary outcome data	27	29	0.73
Joint damage — no. (%)	2 (7)	13 (45)	0.002
No joint damage — no. (%)	25 (93)	16 (55)	
Radiographic findings			
No. of participants with primary outcome data	28	27	0.73
Joint damage — no. (%)	1 (4)	5 (19)	0.10
No joint damage — no. (%)	27 (96)	22 (81)	
No. of days in study			
Mean	1,497	1,490	0.95
Total	47,895	49,179	
Reported no. of factor VIII infusions			
Mean	653±246	187±100	<0.001
Total	20,896	6,176	
Reported no. of factor VIII units infused			
Mean	352,793±150,454	113,237±65,494	<0.001
Total	11,289,372	3,736,807	
Joint hemorrhages (no./participant/yr)			
Mean	0.63±1.35	4.89±3.57	<0.001
Median	0.20	4.35	
Total hemorrhages (no./participant/yr)			
Mean	3.27±6.24	17.69±9.25	<0.001
Median	1.15	17.13	

La profilaxis es estándar de tratamiento



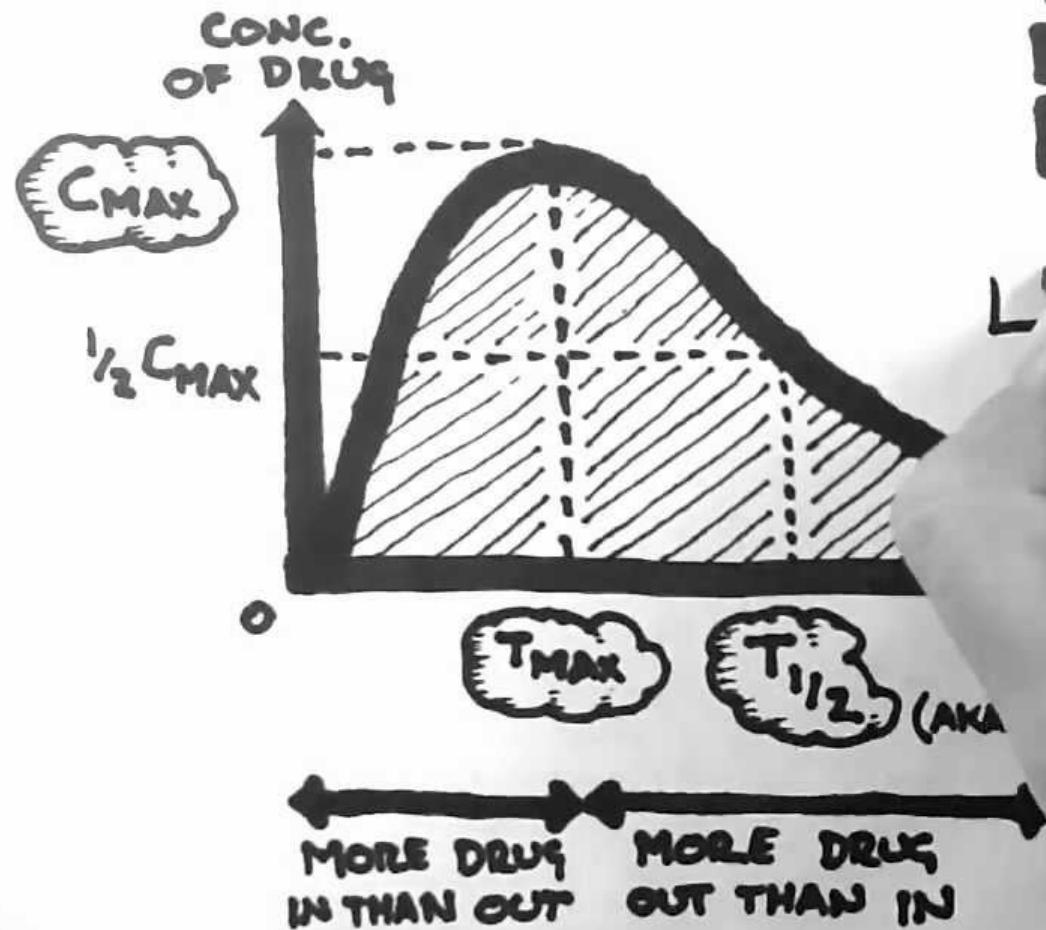
Profilaxis estándar



¿es efectiva en todos los pacientes?

Diferencias en Farmacocinética

Impacto en resultados clínicos
y efectividad de la profilaxis



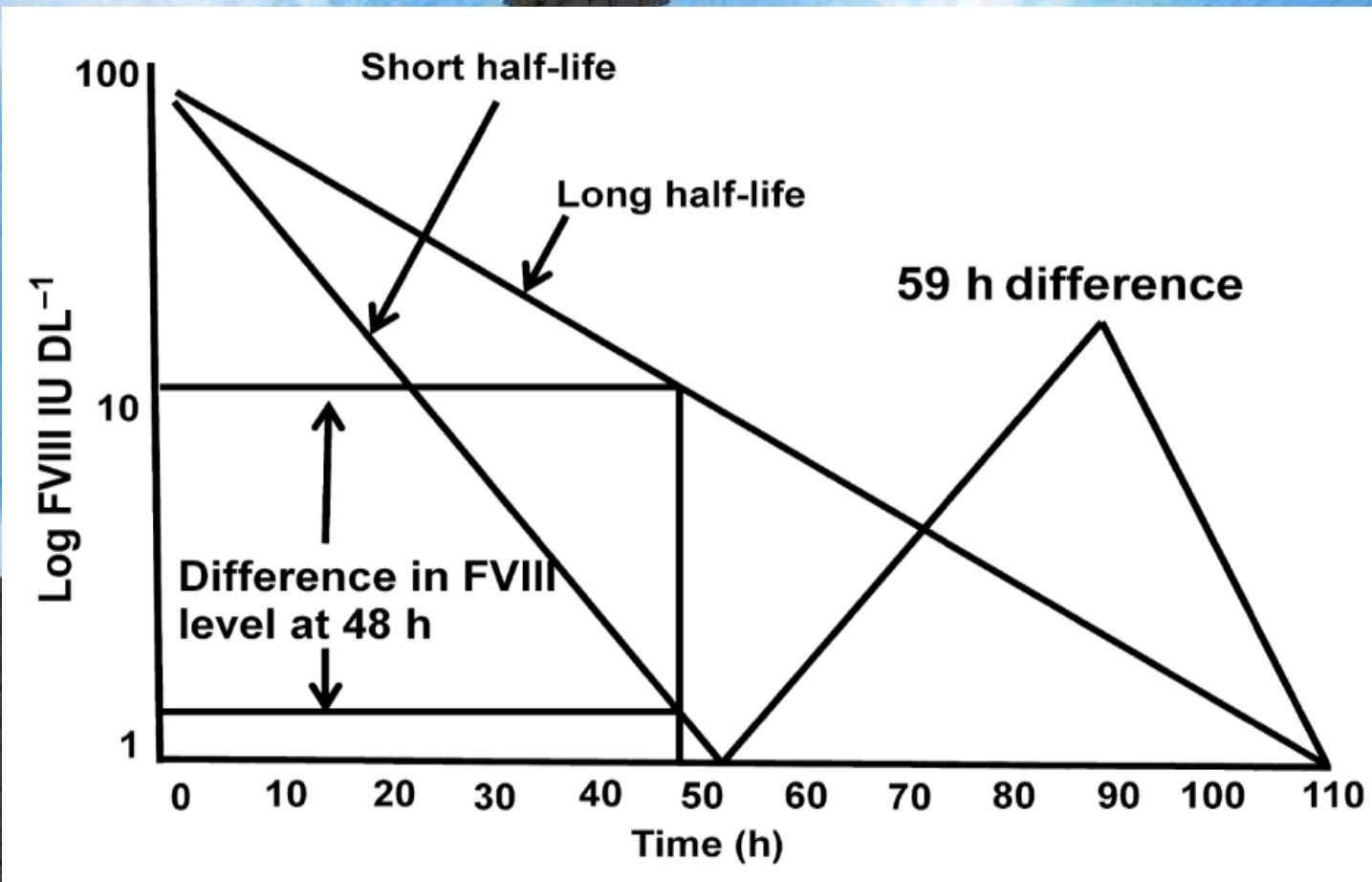
DISTRIBUTION
METABOLISM
EXCRETION





Diferencias en la
semivida
plasmática

Diferencias en la semivida plasmática



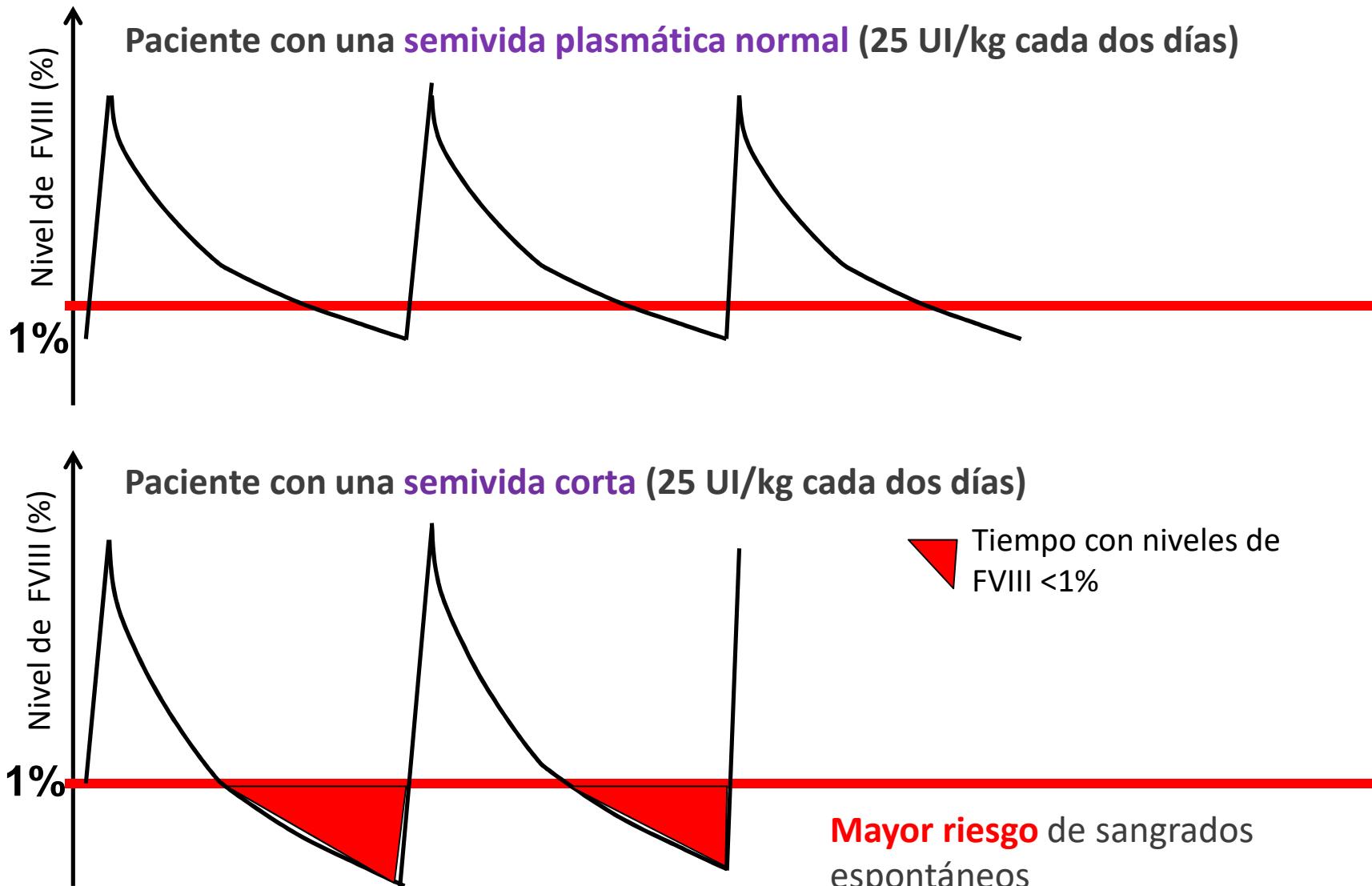
Björkman S et al.
Haemophilia 2011; 17

Diferencias en la semivida plasmática

Table 1. Factor VIII requirements depending on dose schedule and half-life.

Half-life*	Dose of factor VIII per infusion required to maintain trough level of 1–1.5 IU dL ⁻¹ in 70 kg man (IU)		
	Daily dosing	Alternate day dosing	Every third day dosing
Short: 7.5 h (5th percentile of normal range)	240	2420	22410*†
Median: 10.4 h	120	700	3570
Long: 16.5 h (95th percentile of normal range)	50	200	600

Inconvenientes de una profilaxis estándar



Semivida plasmática media 10-12
h



Frecuentes infusiones IV
3 iny/semana
180 iny/año

Factores de larga vida media



Ventajas teóricas de los “long-acting”

- Aumenta la protección frente a hemorragias
- Mejora la adherencia
- Disminuye el consumo
- Reduce nº sangrados



Long-acting de FVIII en desarrollo

Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	t _{1/2} (h)	Estado
Elocta®	rFVIII-Fc	Biogen (Sobi)	19	Disponible
Adynovate® (BAX855)	PEG-FVIII	Baxalta (Shire)	14,3	No disponible (USA 12-16)
N8-GP	GlycoPEG-FVIII	Novo Nordisk	18,4	Fase III (2017-2018 USA)
BAY94-9027	PEG-FVIII	Bayer	19	Fase III (2018 USA)
rVIII-SingleChain	Single Chain FVIII	CSL Behring	14,5	En evaluación por la FDA



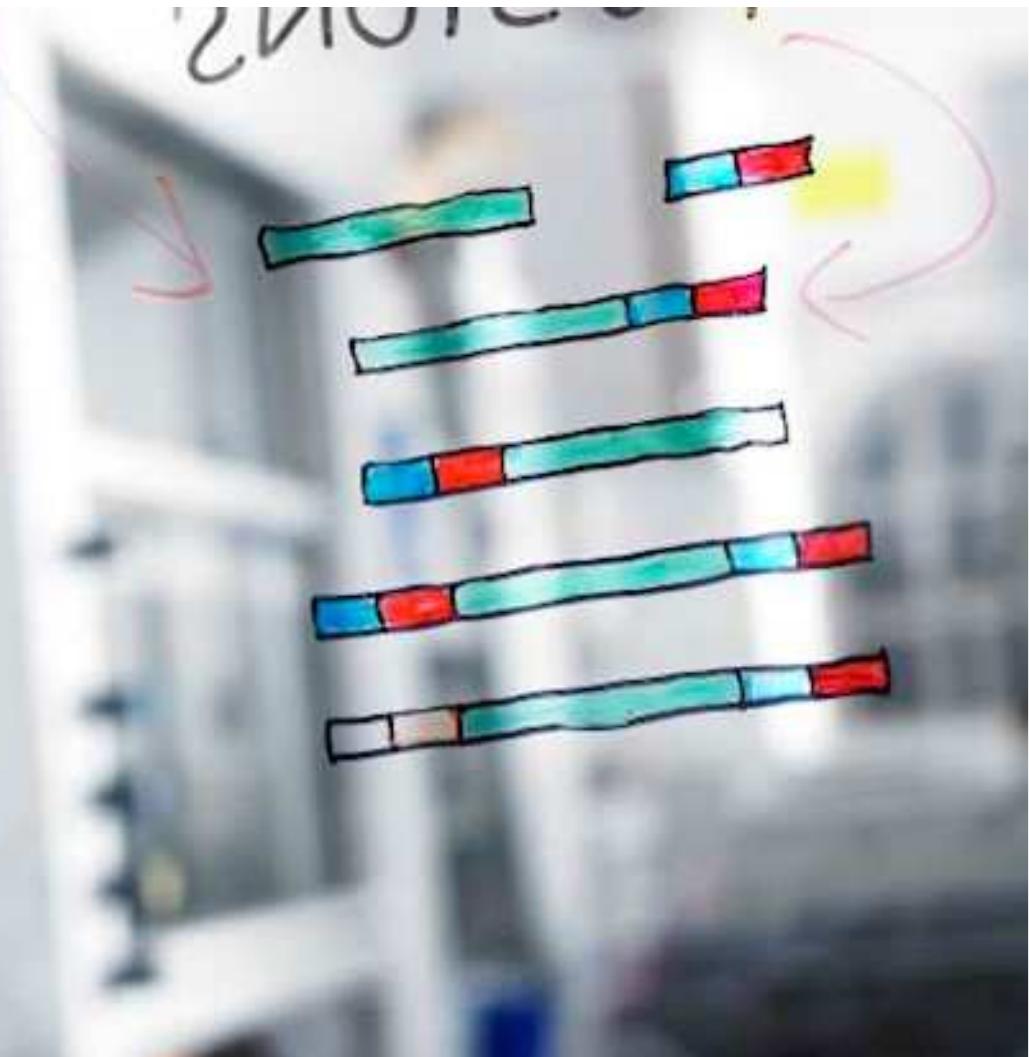
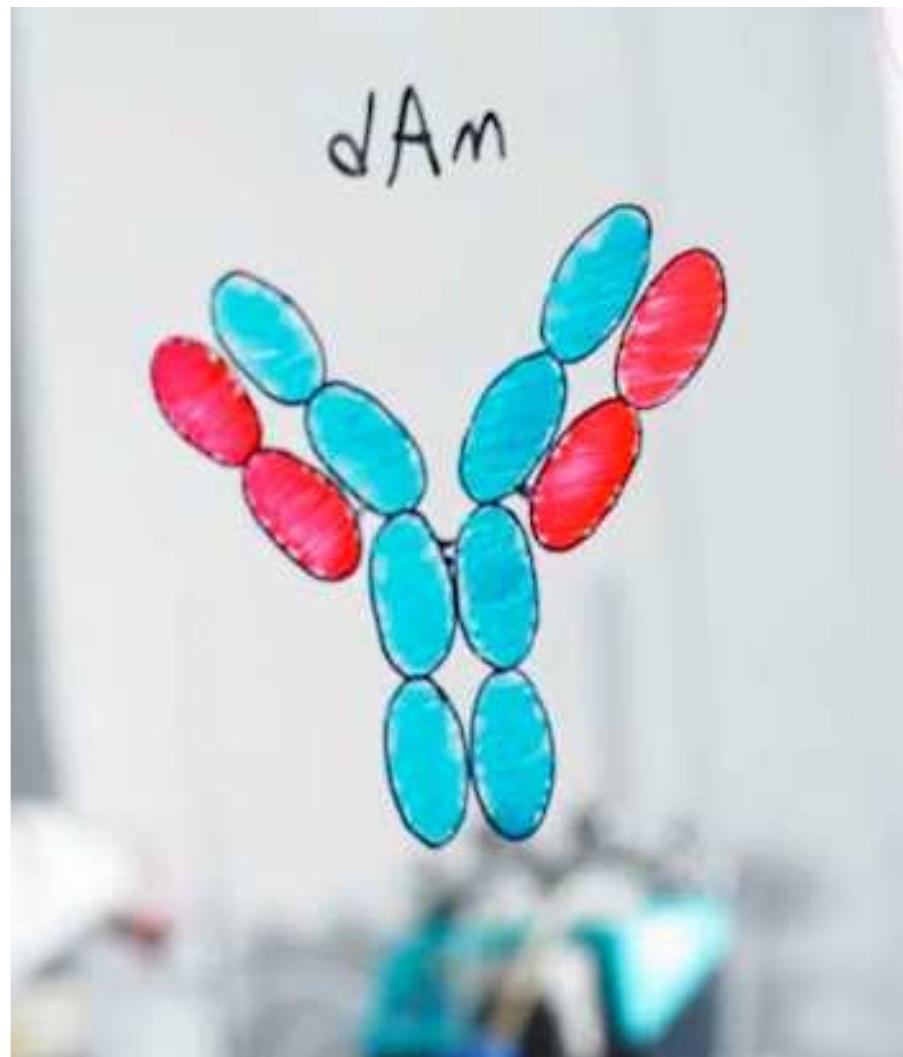
Long-acting de FIX en desarrollo

Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	t _{1/2} (h)	Estado
Alprolix®	rFIX-Fc	Biogen (Sobi)	82,1	No disponible (USA 05-14)
N9-GP	GlycoPEG-FIX	Novo Nordisk	93	Fase III
Idelvion®	rFIX-FP (albúmina)	CSL Behring	101,7	No disponible (USA 04-16)

Long-acting de FVIIa en desarrollo

Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	t _{1/2} (h)	Estado
CSL689	rFVIIa-FP (albúmina)	CSL Behring	Sin datos	Fase II/III
MOD-5014	rFVIIa-CTP	Opko	Sin datos	Fase I/II

Estrategias para aumentar la semivida plasmática



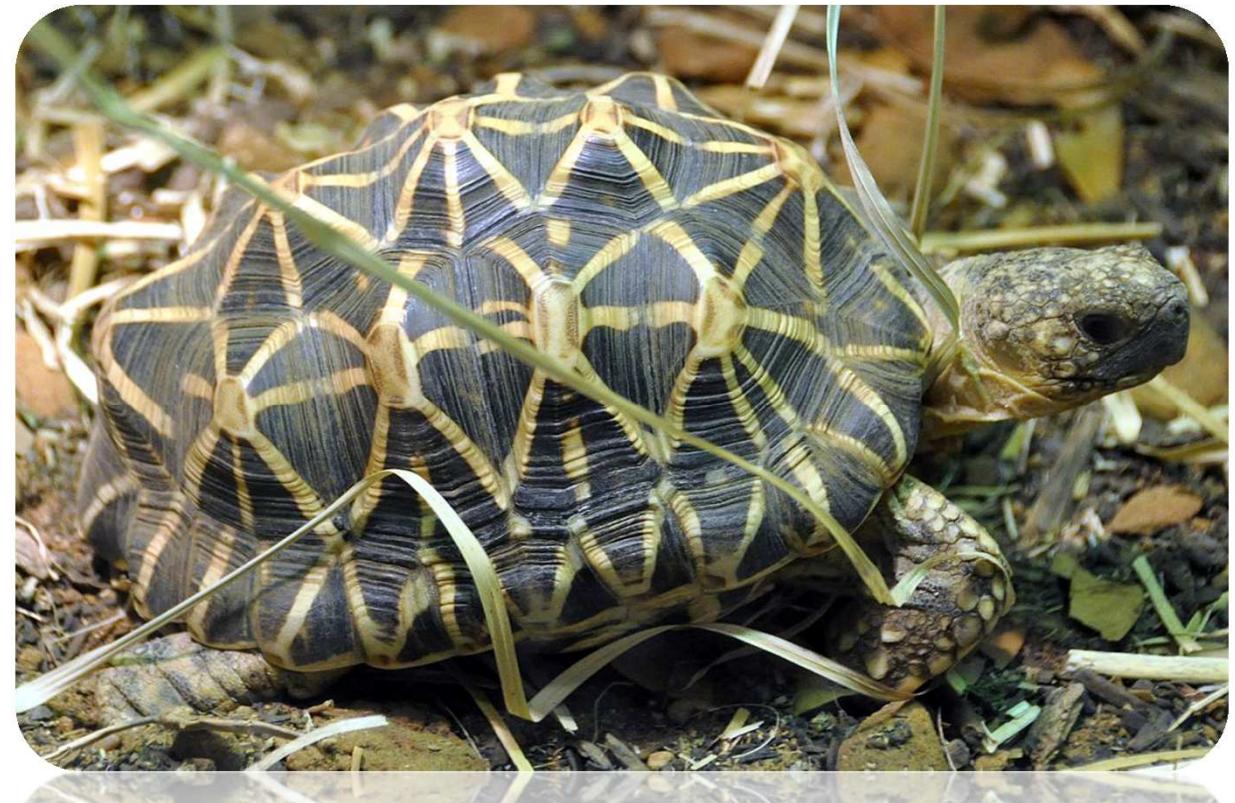
Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática

- 1) Recubrir la proteína de material que prevenga la proteólisis



Estrategias para **aumentar** la semivida
plasmática

2) Cambiar la estructura de la molécula
para hacerla **más estable**

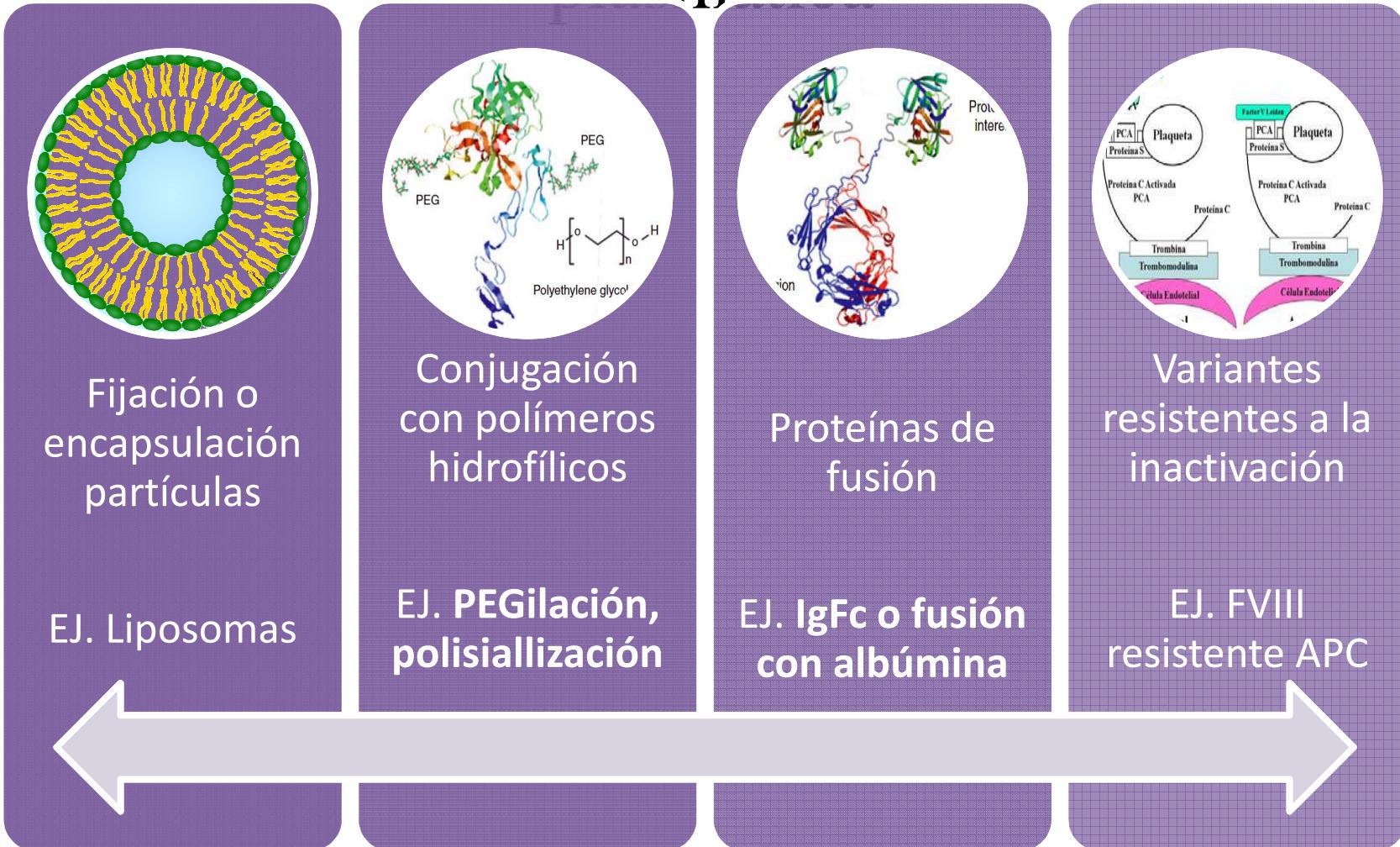


Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática

3) Prevenir el proceso natural de **captura** del FVIII en el hígado



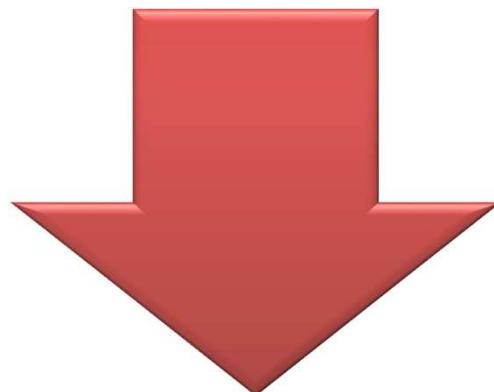
Estrategias para aumentar la semivida plasmática



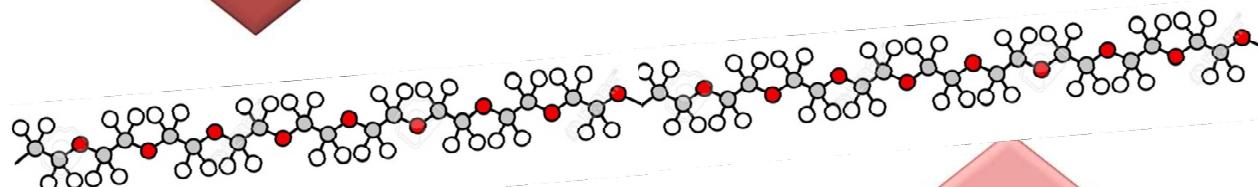
Lillicrap. Curr Opin Hematol 2010; 17: 393-7

Efectos de la PEGilación de proteínas

CONOCIDOS



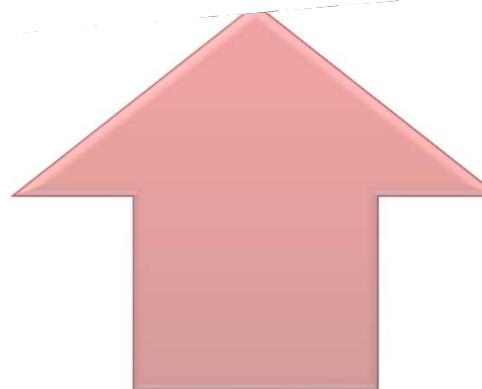
- Aumento de la solubilidad y estabilidad
- Descenso de la proteólisis y filtración glomerular
- Menor interacción con R hepáticos (LRP1 y LDLR)
- Cambios en distribución y absorción
- Aclaramiento reducido (mayor $t_{1/2}$)



Mecanismos de aclaramiento con
PEG de alto peso molecular

Efecto de la exposición prolongada

Impacto en la inmunogenicidad

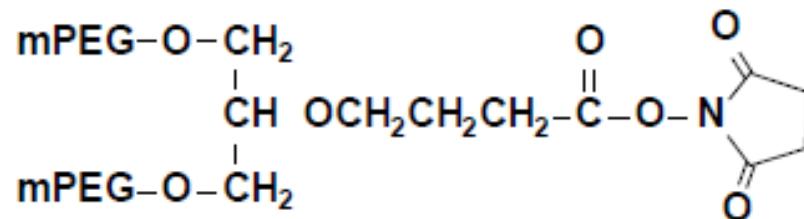


DESCONOCIDOS

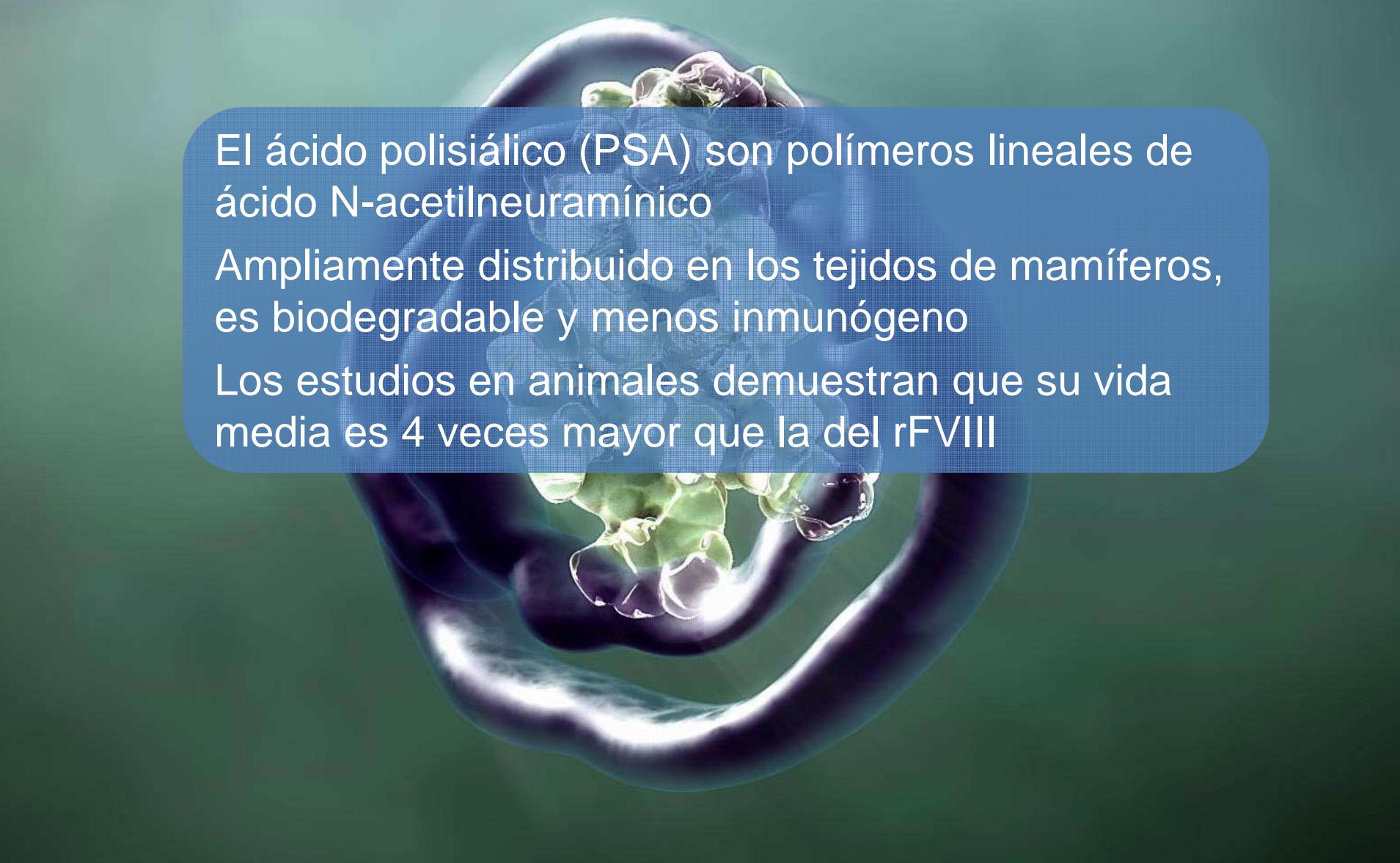
Long-acting PEGilados en desarrollo

Tecnología	Molécula	Producto	Vida media	Administración	Estado
Pegilación	FVIII	BAY94-9027	1,5-1,6 x	Intravenosa	Fase III
		N8-GP			Fase III
		Adynovate (BAX 855)			Fase II/III
	FIX	N9-GP	6x		Fase III

mPEG₂-SBA (succinimidil butirato)



Polisialización: Unión a ácido polisiálico



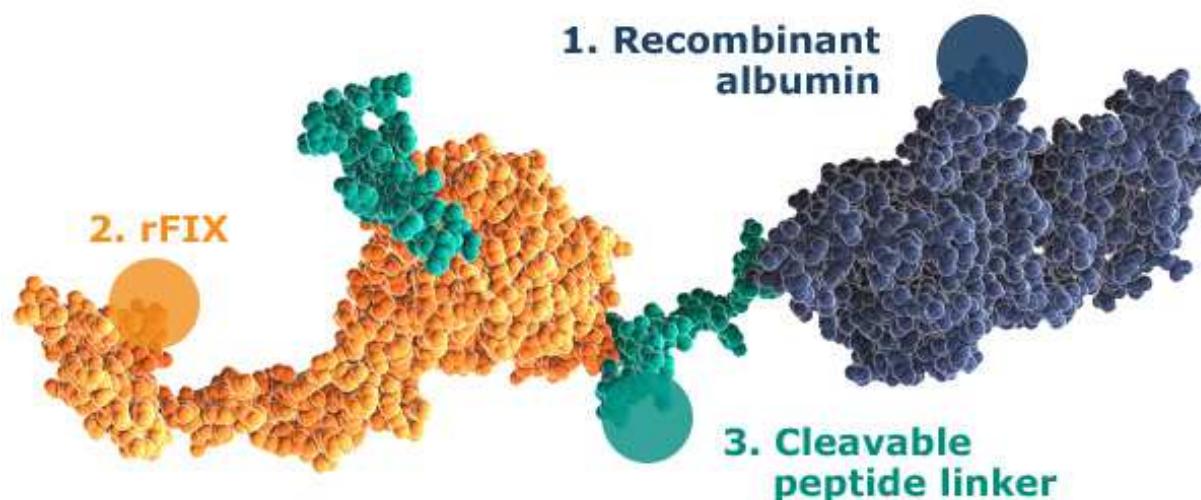
El ácido polisiálico (PSA) son polímeros lineales de ácido N-acetilneuramínico

Ampliamente distribuido en los tejidos de mamíferos, es biodegradable y menos inmunógeno

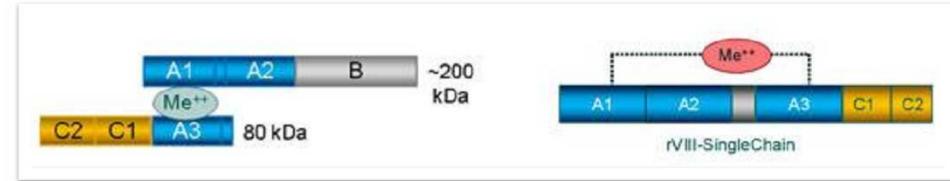
Los estudios en animales demuestran que su vida media es 4 veces mayor que la del rFVIII

Proteínas de fusión: Unión con albúmina

Presente en la circulación a concentración elevada
Semivida de eliminación elevada (20 días)
Estructura química conocida
Transportador natural sin actividad intrínseca
Tecnología de fusión muy eficiente
Baja inmunogenicidad



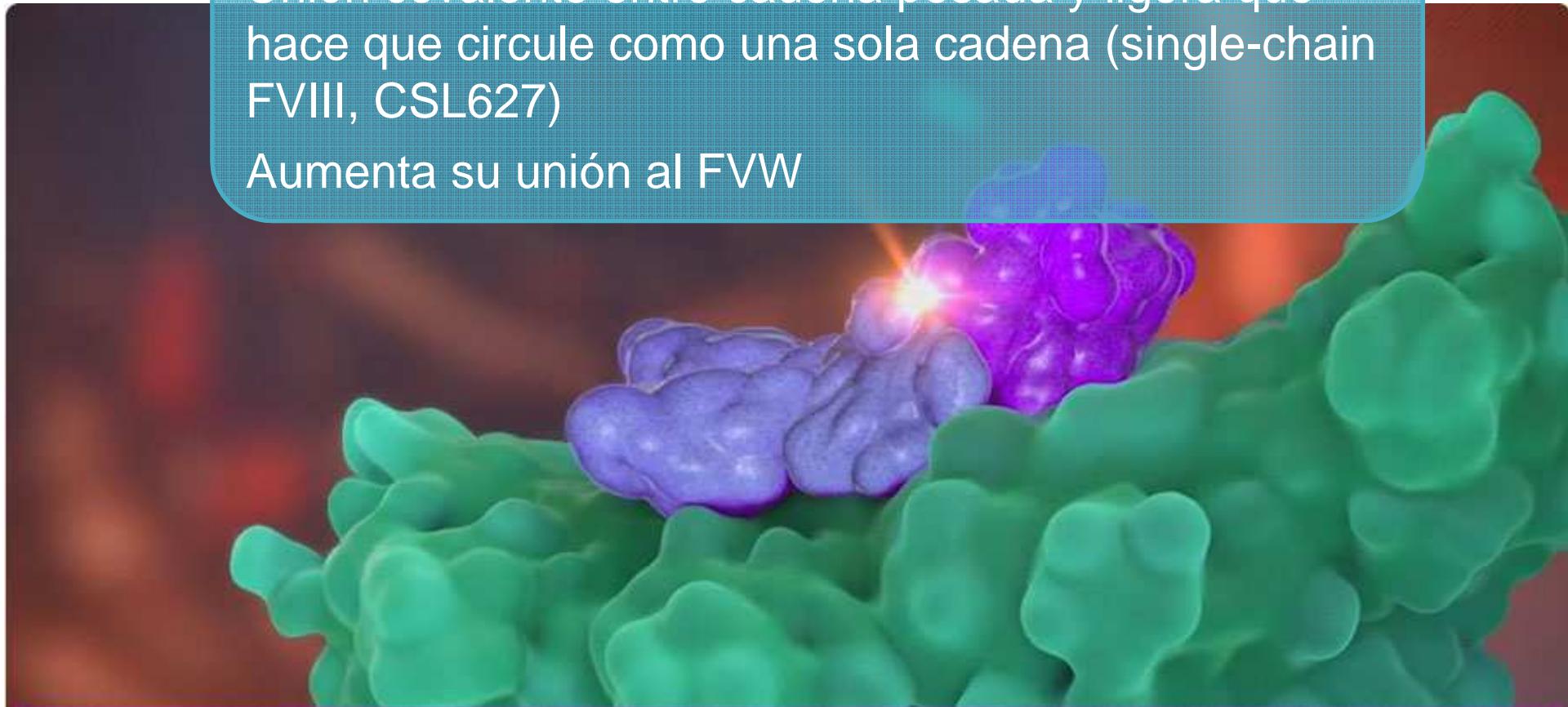
Modificación de la secuencia proteica



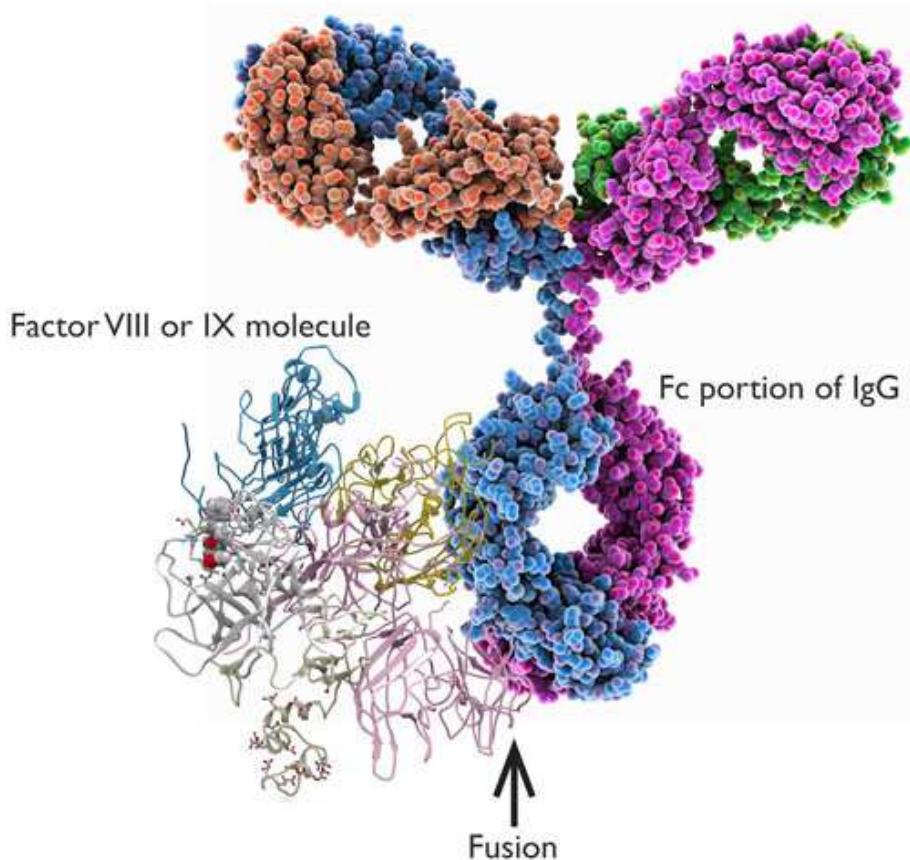
FVIII sin dominio B

Unión covalente entre cadena pesada y ligera que hace que circule como una sola cadena (single-chain FVIII, CSL627)

Aumenta su unión al FVW



Proteínas de fusión: Unión Fc-IgG₁



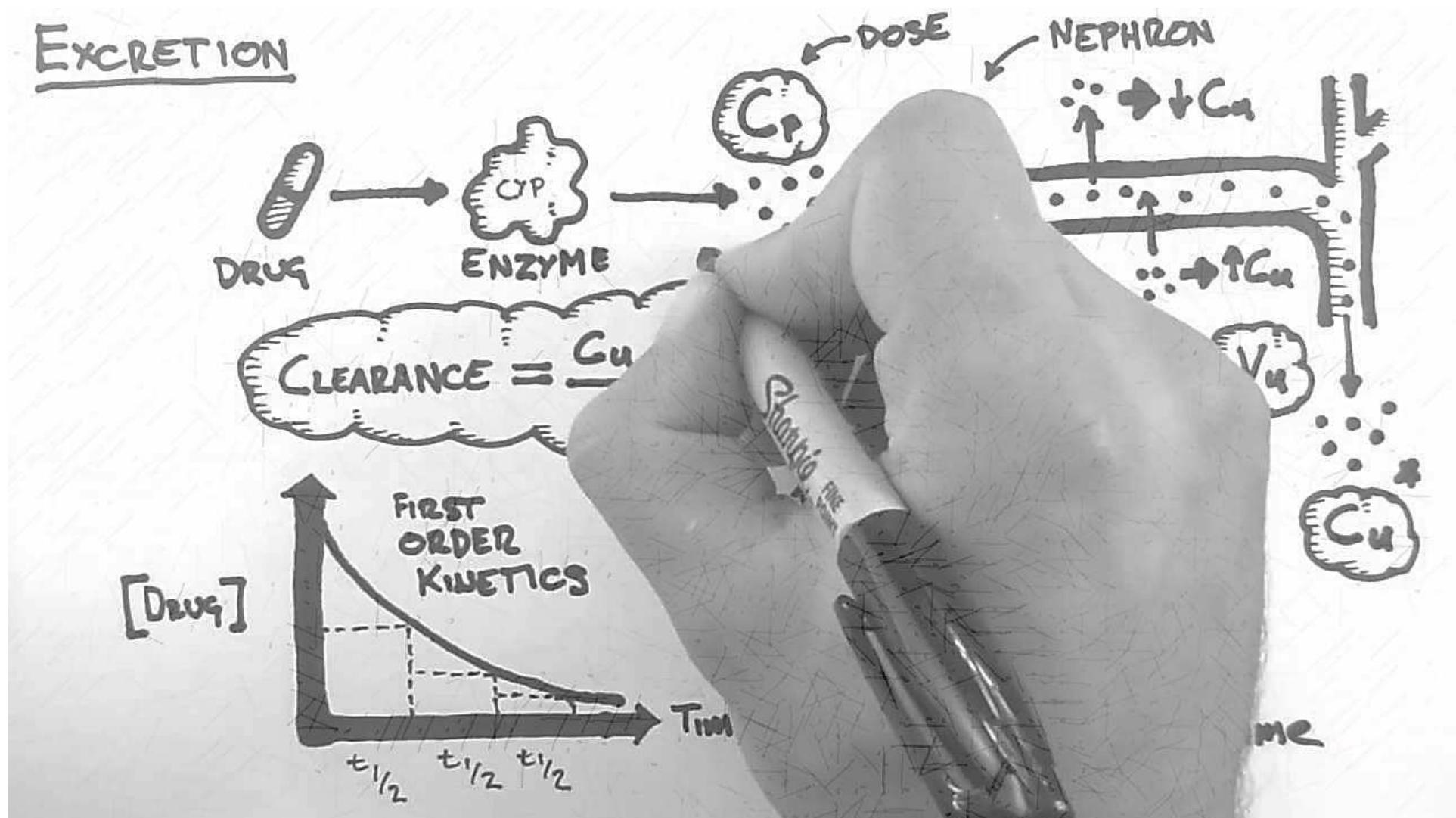
- Interacción con el receptor Fc neonatal
- FcRn presente en células endoteliales, macrófagos, monocitos, etc.
- Las proteínas de fusión escapan de la degradación de los lisosomas

Long-acting de proteínas fusión o modificación de la secuencia protéica **en desarrollo**

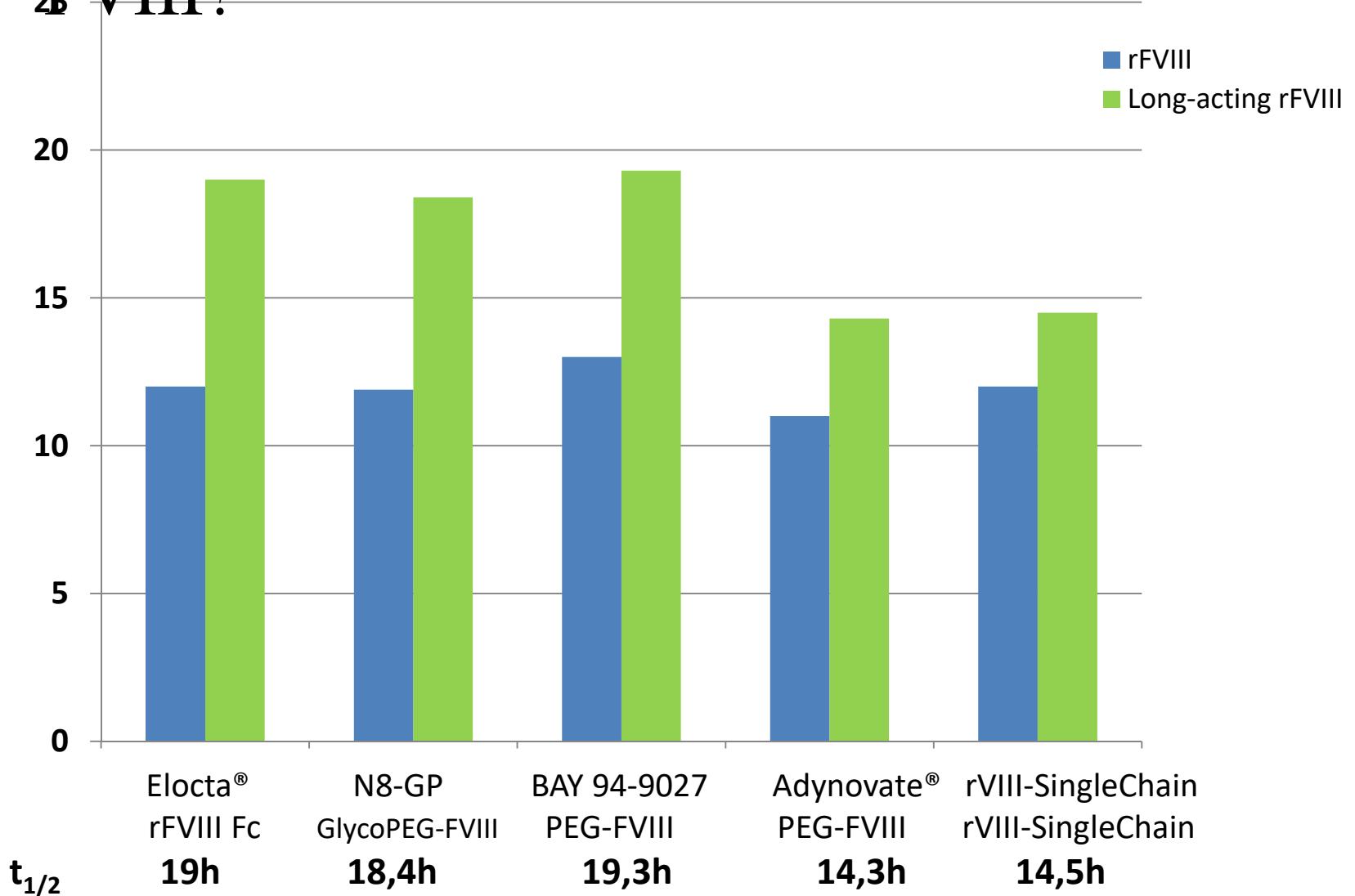
Tecnología	Molécula	Producto	Vida media	Administración	Estado
FC-fusión	FVIII	Elocta (rFVIIIFc)	1,5 x	Intravenosa	Disponible
	FIX	Alprolix (rFIXFc)	2-3 x rFIX		No disponible (USA 05-14)
Albúmina-fusión	FIX	Idelvion CSL654	5x	Intravenosa	No disponible (USA 04-16)
Modificación secuencia aminoácidos	FVIII	CSL627	1,4 x	Intravenosa	En evaluación por la FDA



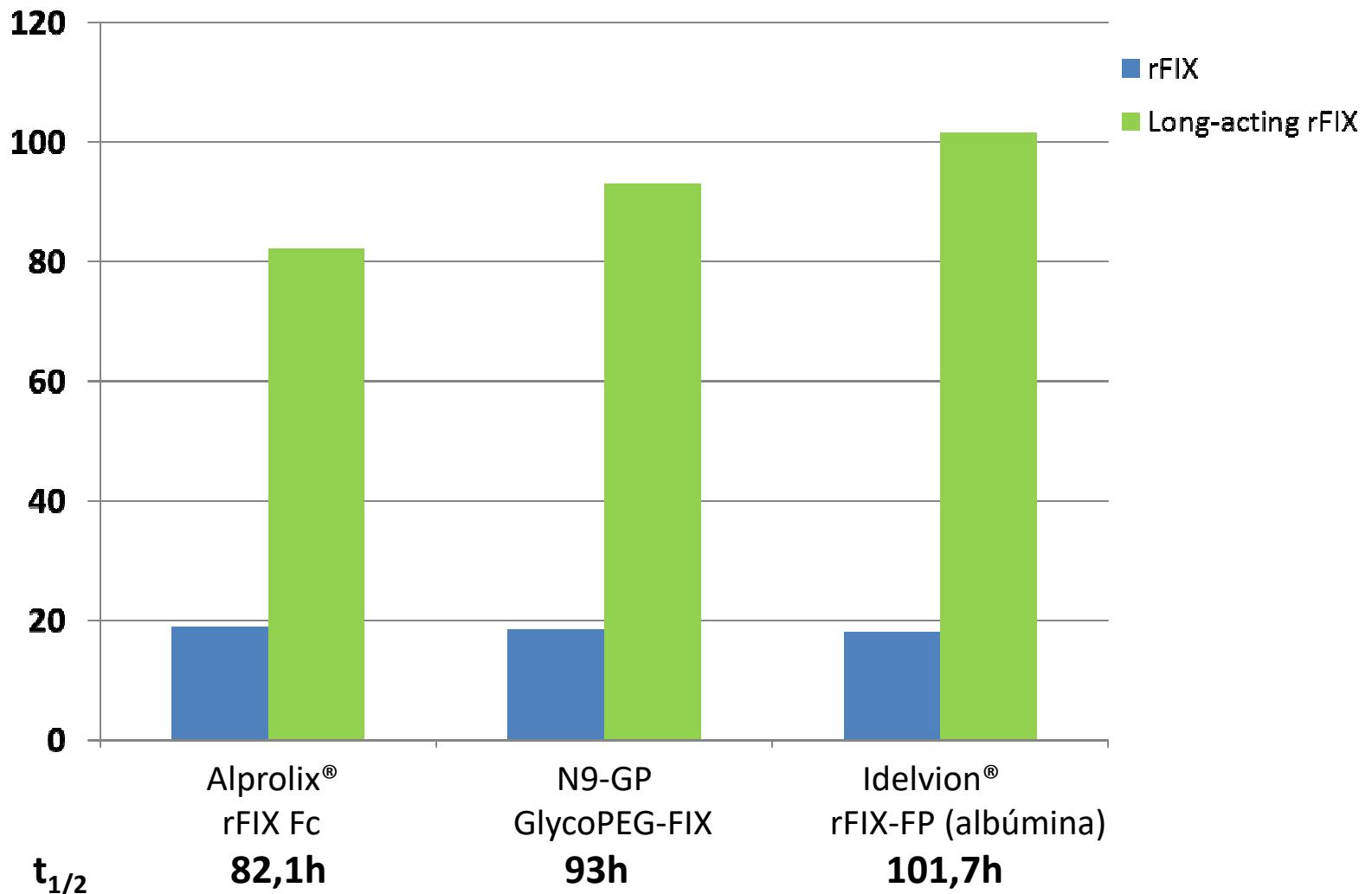
¿Qué diferencias de semivida hay entre los distintos Long-acting?



¿Qué diferencias de semivida hay entre los distintos Long-acting de rFVIII?



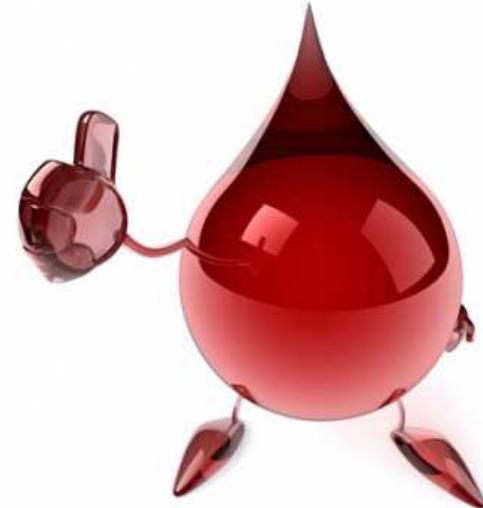
¿Qué diferencias de semivida hay entre los distintos Long-acting de FIX?



Situación actual de los tratamientos sustitutivos

- Inyección intravenosa
 - Accesos venosos
 - Inicio a edades muy tempranas
 - Modalidades (Profilaxis/Demanda)
-
- Proteínas → $t_{1/2}$ muy corta
 - Alta frecuencia (2-4 veces por semana)
-
- Proteínas → Desarrollo de anticuerpos
 - Manejo de pacientes con inhibidores

Muy caro



Futuro de los tratamientos sustitutivos



- Inyección intravenosa → Subcutáneo, Oral
- Accesos venosos → Tolerancia antigénica
- Inicio a edades muy tempranas → Profilaxis personalizada
- Modalidades (Profilaxis/Demanda) → Extensión de $t_{1/2}$
- Proteínas → $t_{1/2}$ muy corta → Dosis semanal/mensual
- Alta frecuencia (2-4 veces/semana) → Sin inmunogenicidad
- Proteínas → Desarrollo anticuerpos → Moléculas híbridas, ITI, ..
- Manejo de pacientes con inhibidores → Todavía más caro

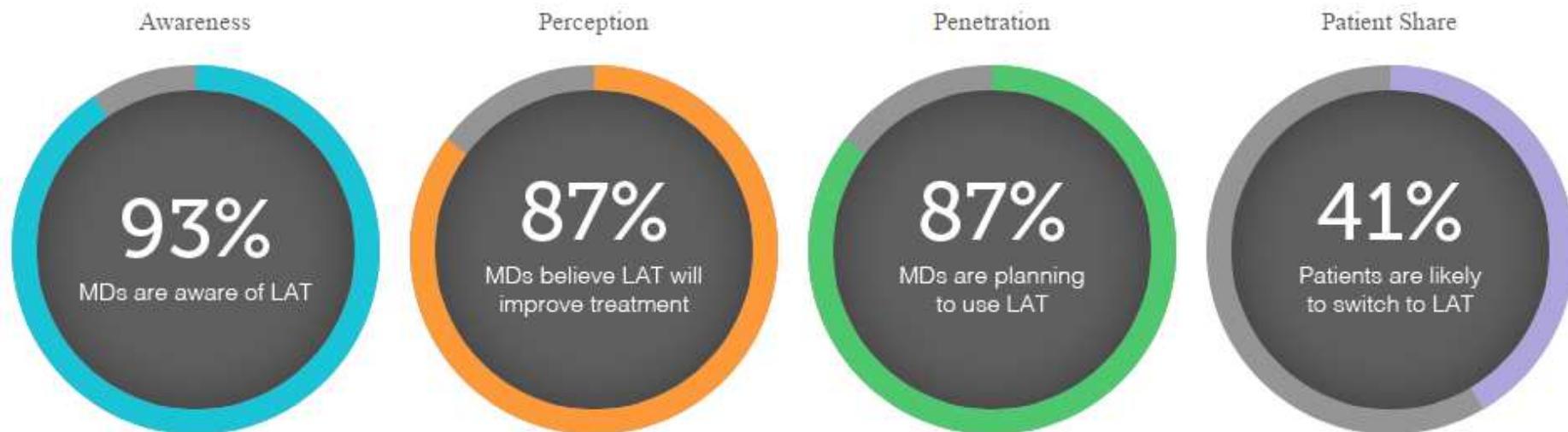
Muy caro

¿Cuál es la **opinión** de los hematólogos
sobre los Long-acting?



¿Cuál es la **opinión** de los hematólogos sobre los Long-acting?

Treating physicians anxiously await long acting therapies (LAT).



ENCUESTA: 35 HEMATÓLOGOS

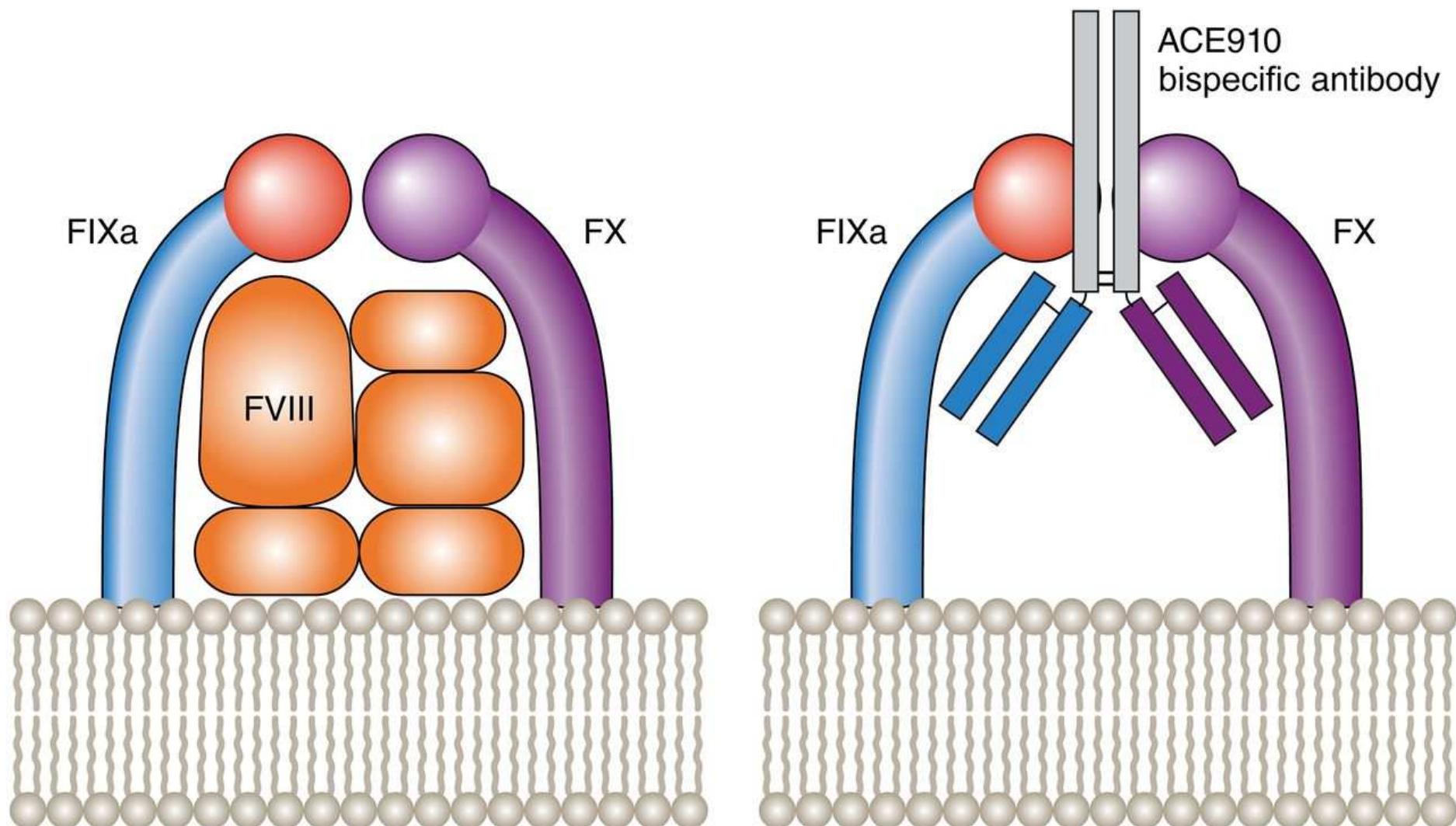
La gran mayoría de hematólogos

- CONOCE los Long-acting (93%)
- CREE que mejoran el tratamiento (87%)
- PLANEA prescribirlos (87%)

Pero creen que sólo un 41% de los pacientes querrán realizar el CAMBIO a un Long-acting

FUTURO:

Tratamiento no sustitutivo

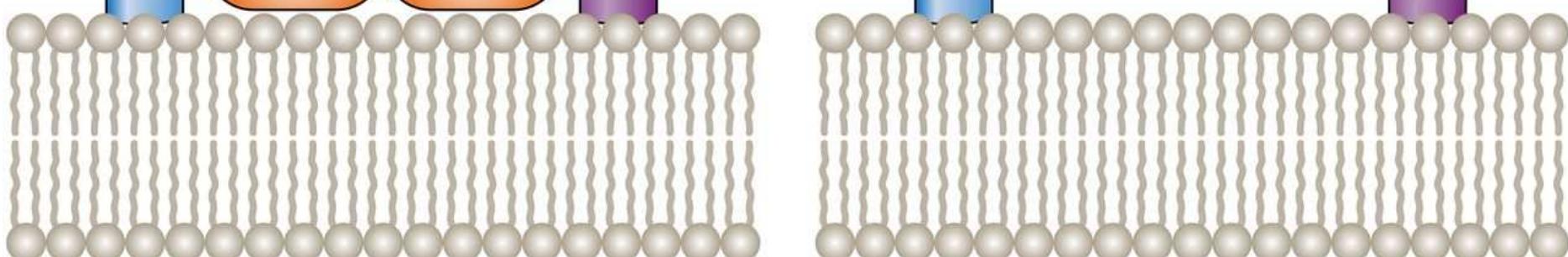


FUTURO:

Tratamiento no sustitutivo

ACE910
bispecific antibody

Nombre	Clase	Laboratorio	Mecanismo de acción	Fase
NN-7415 (concizumab)	Anti-TFPI	Novo Nordisk	Anticuerpo anti-TFPI para disminuir el TFPI	Fase I
ALN-AT3 (fitusirana)	Anti-AT3 Reduce la producción de la antitrombina	Alnylam	RNAi terapéutico con diana en la antitrombina	Fase I
ACE910 (emicizumab)	Factor mimético del FVIII	Chugai Roche	Anticuerpo bivalente unido a FIXa y FX para “sustituir” la actividad del cofactor de FVIII	Fase I: completada Fase II: 2015



Roche confirms patient death in ACE910 PhIII hemophilia trial, spurring fresh questions about its top blockbuster



ENDPOINTS NEWS

23/02/2017

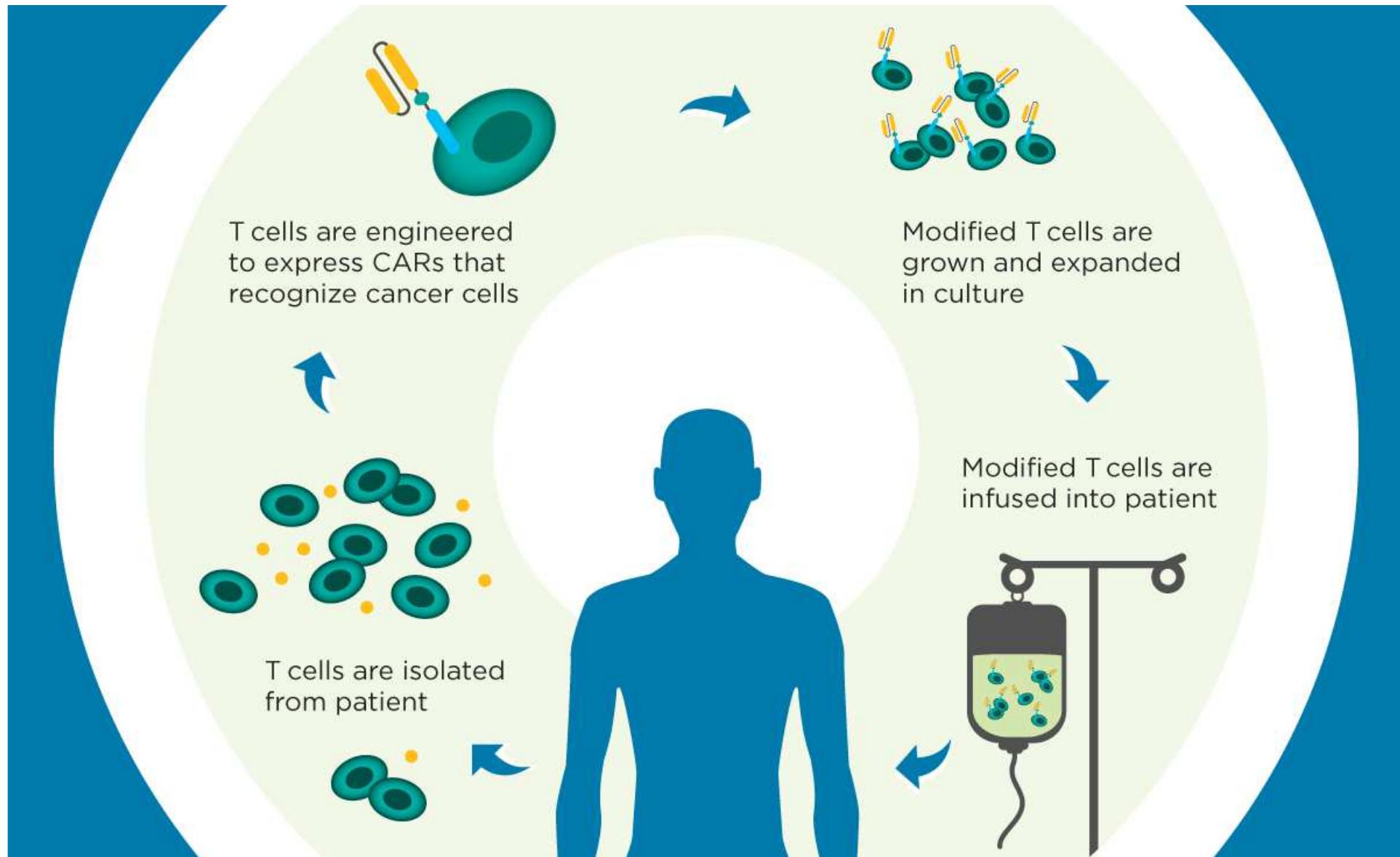
Paciente del ensayo Fase III
de emicizumab (ACE910)

FUTURO: Animales transgénicos



Animales de granja en los que se inserta un gen humano mediante un vector viral

FUTURO: CAR-T cells



FUTURO: CAR-T cells



ASH

58th Annual Meeting & Exposition
San Diego, CA · December 3-6, 2016

Start/Search

Browse by Day

Browse by Program

Browse by Author

Browse by Keyword

Personal Scheduler

ASH Meeting Home

329 Targeting FVIII-Specific B Cells Using BAR-Transduced Regulatory T Cells

Disorders of Coagulation or Fibrinolysis

Program: Oral and Poster Abstracts

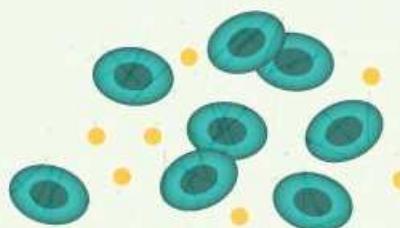
Type: Oral

Session: 322. Disorders of Coagulation or Fibrinolysis: Hemophilia Inhibitors

Sunday, December 4, 2016: 10:30 AM

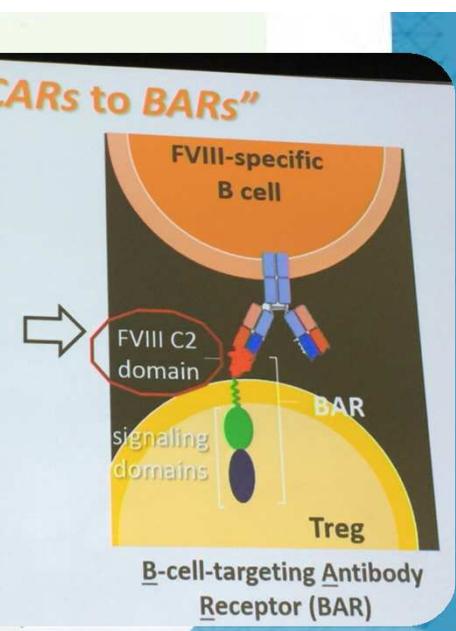
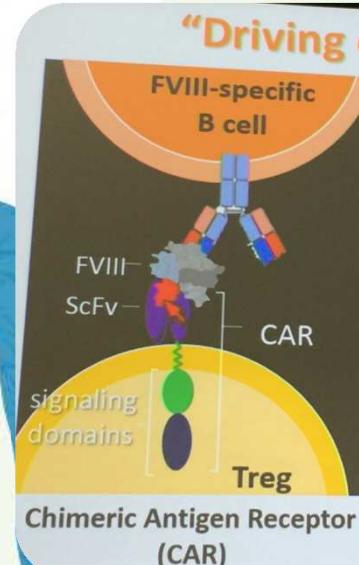
Room 33 (San Diego Convention Center)

Ai-Hong Zhang, PhD¹, Jeong Heon Yoon, PhD^{1*}, Yong Chan Kim, PhD^{2*} and David W. Scott, PhD¹



T cells are isolated from patient

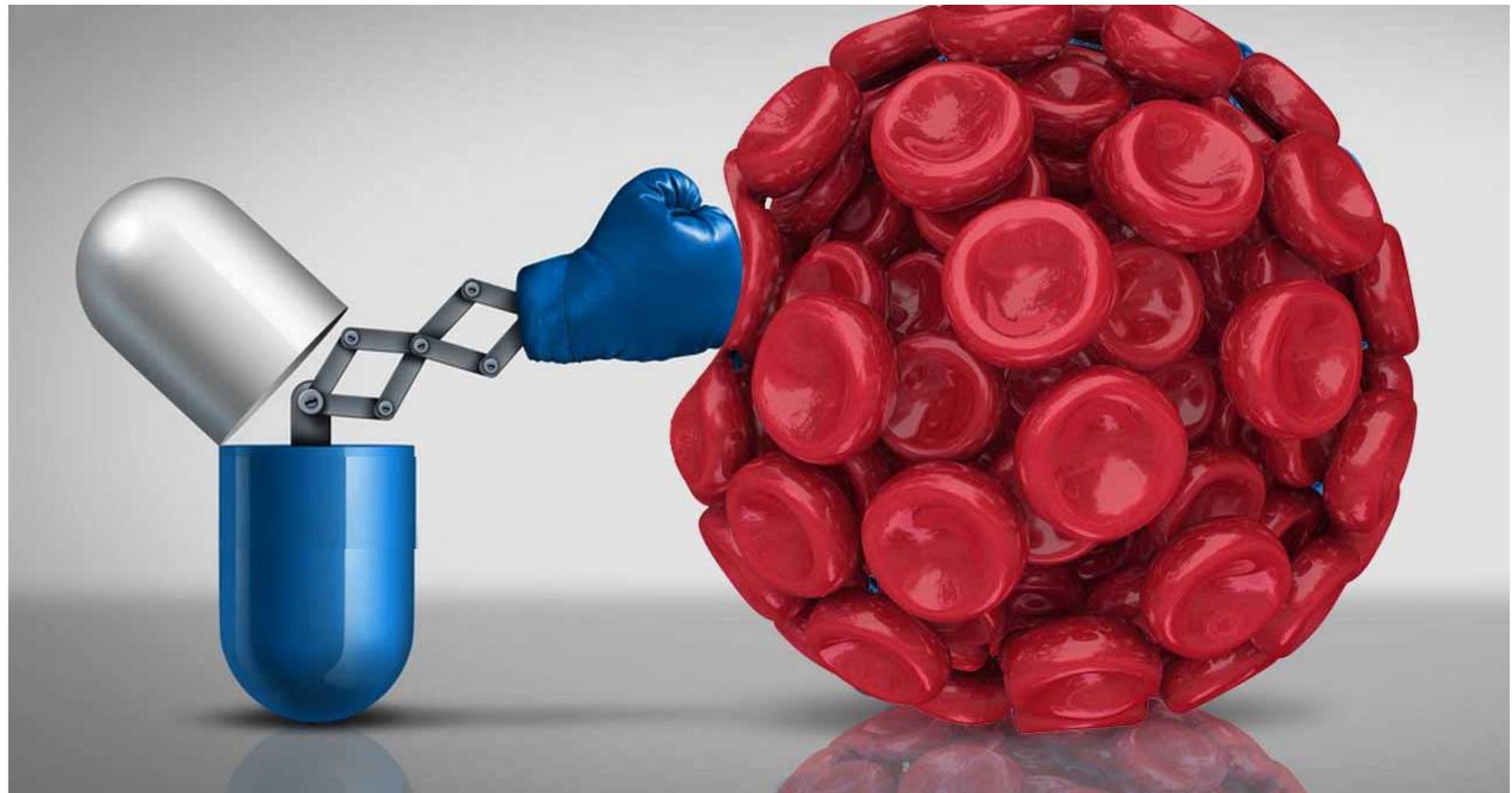
Similar a las CAR-T cells, se crean BAR-T cells, linfocitos B con un antígeno de membrana específico para la unión del FVIII



FUTURO: Terapia génica



¿Cuál es el papel del Farmacéutico Hospitalario ante la llegada de los long-acting?



**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
POLITECNICO
SAN JUAN**



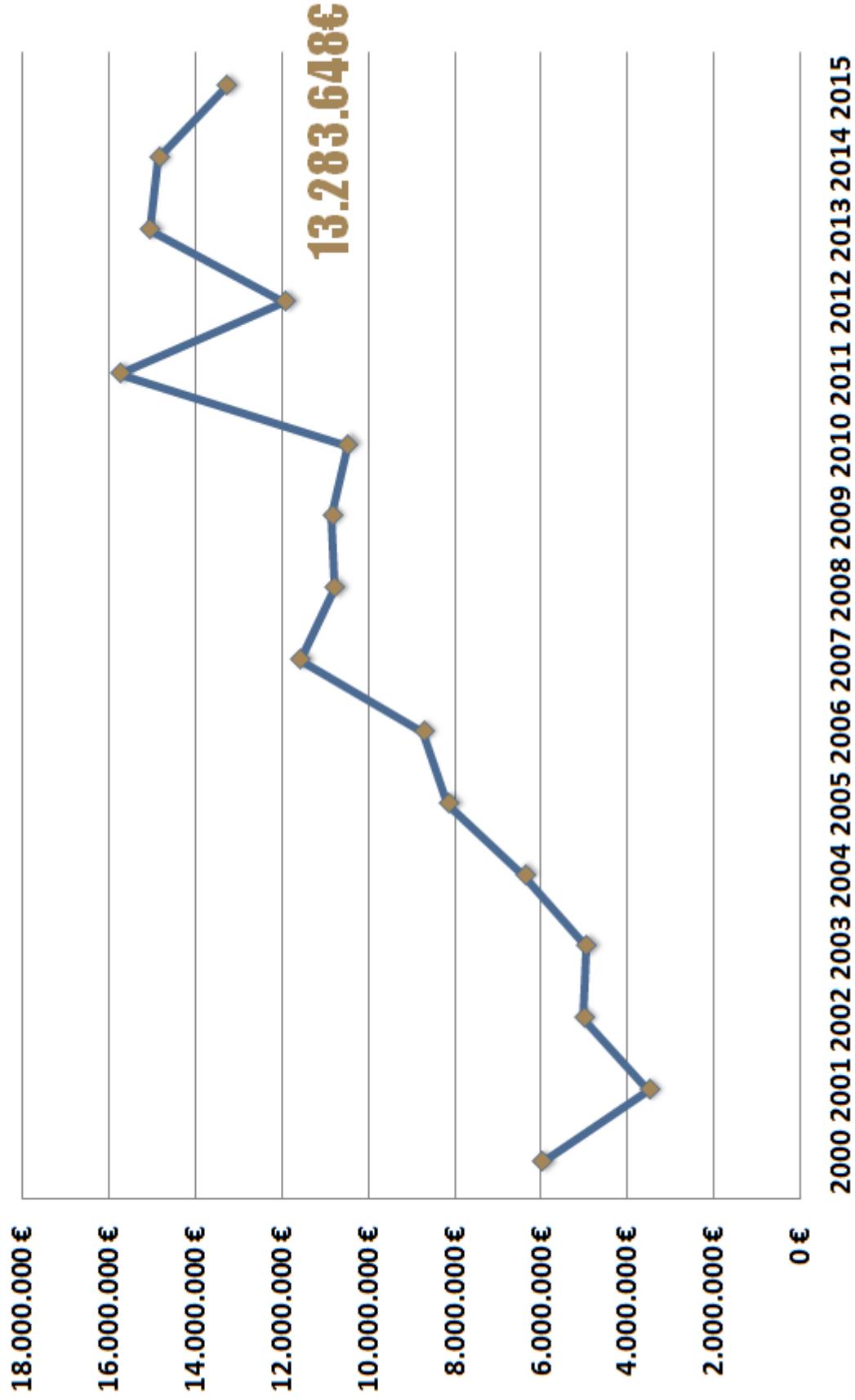
ANTES:

Adquisición de Factores de Coagulación



Evolución consumo Factores de Coagulación

Hospital Universitario y Politécnico La FE



ANTES:

Selección de

Factores de Coagulación



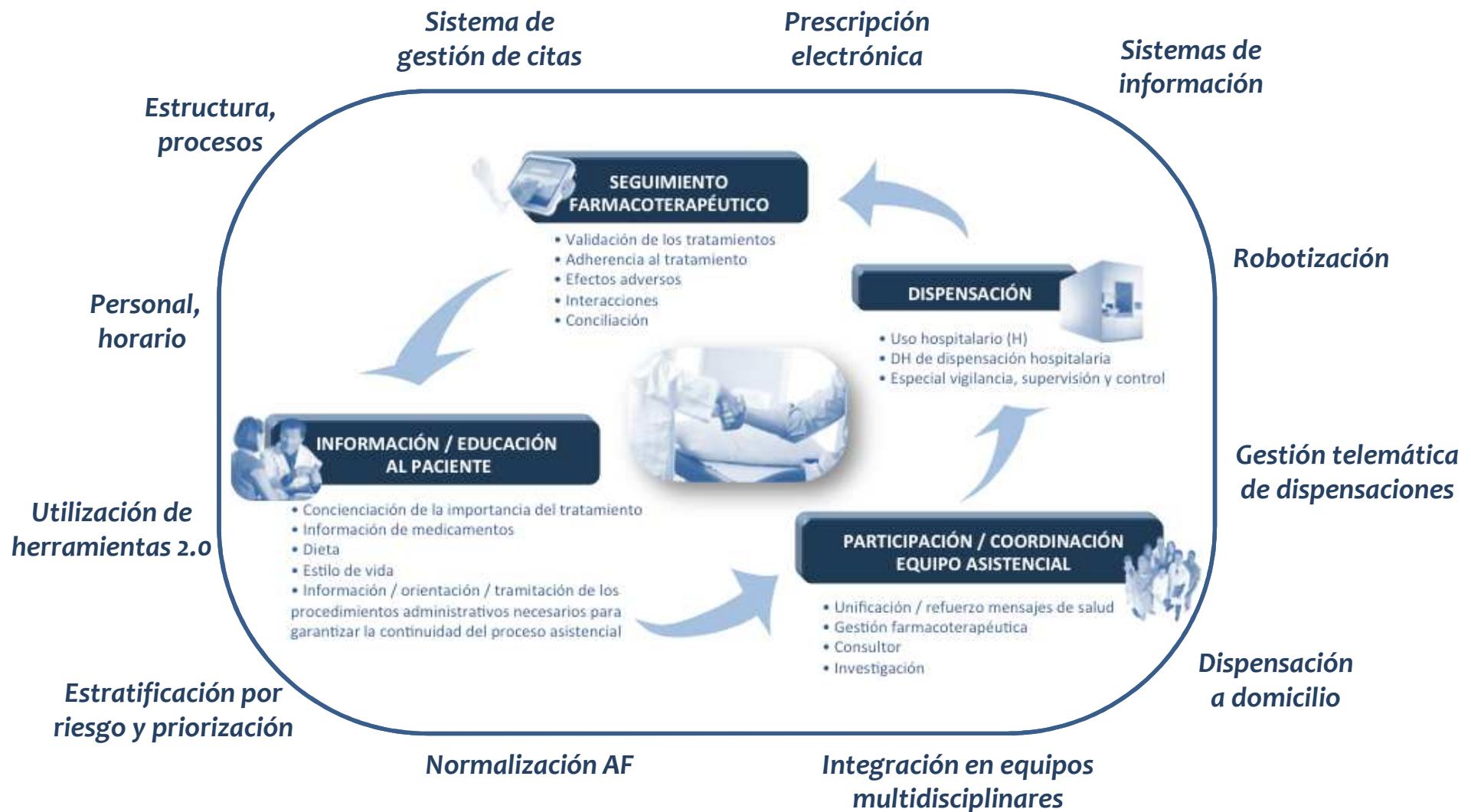
ANTES:

Dispensación de Factores de Coagulación





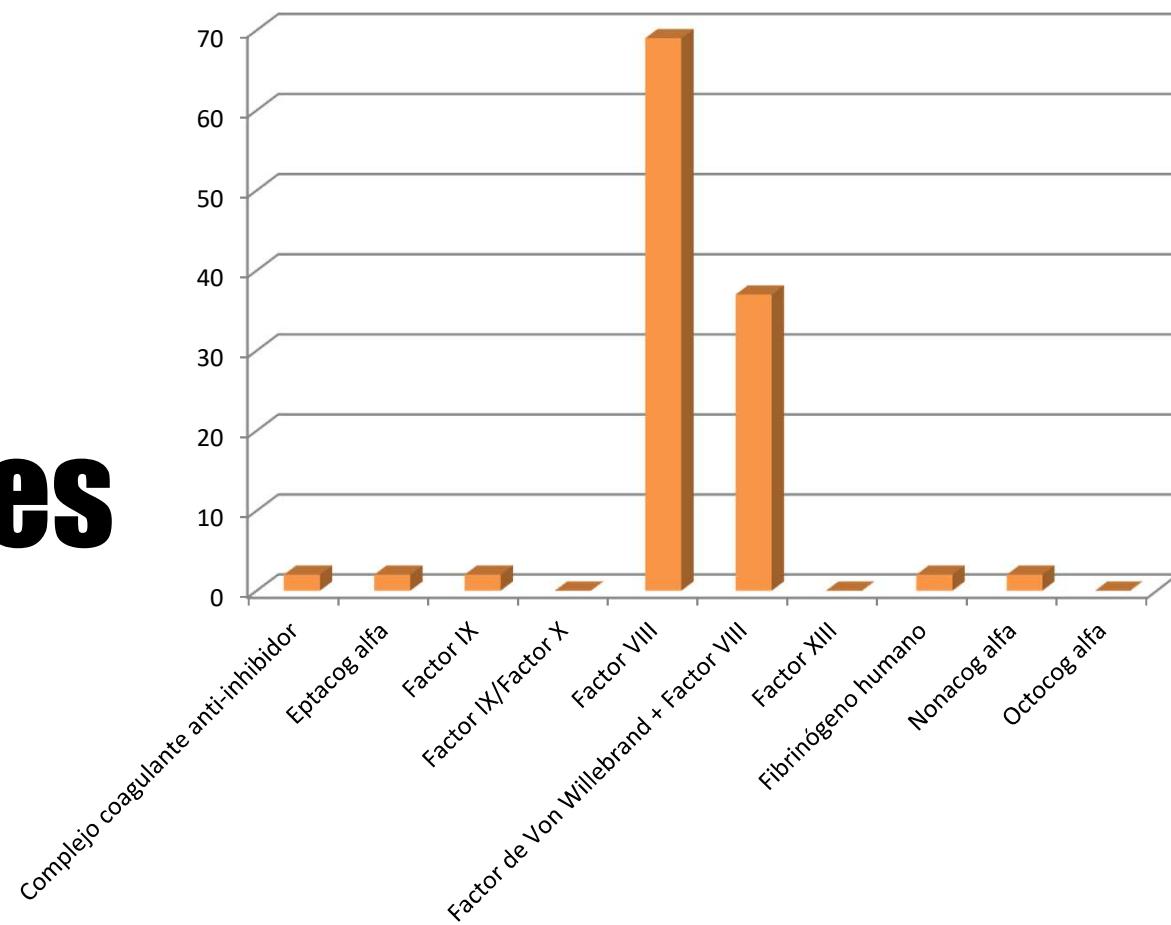
INNOVACIÓN DE LA UFPE- SERVICIO DE FARMACIA.



Pacientes en tratamiento con factores de coagulación

H.U.P. La Fe 2016

126
Pacientes



Pacientes en tratamiento con factores de coagulación

H.U.P La Fe 2016

1242 consultas



**Pacientes en tratamiento con
factores de coagulación**

H.U.P. La Fe 2016



**2070
Dispensaciones**

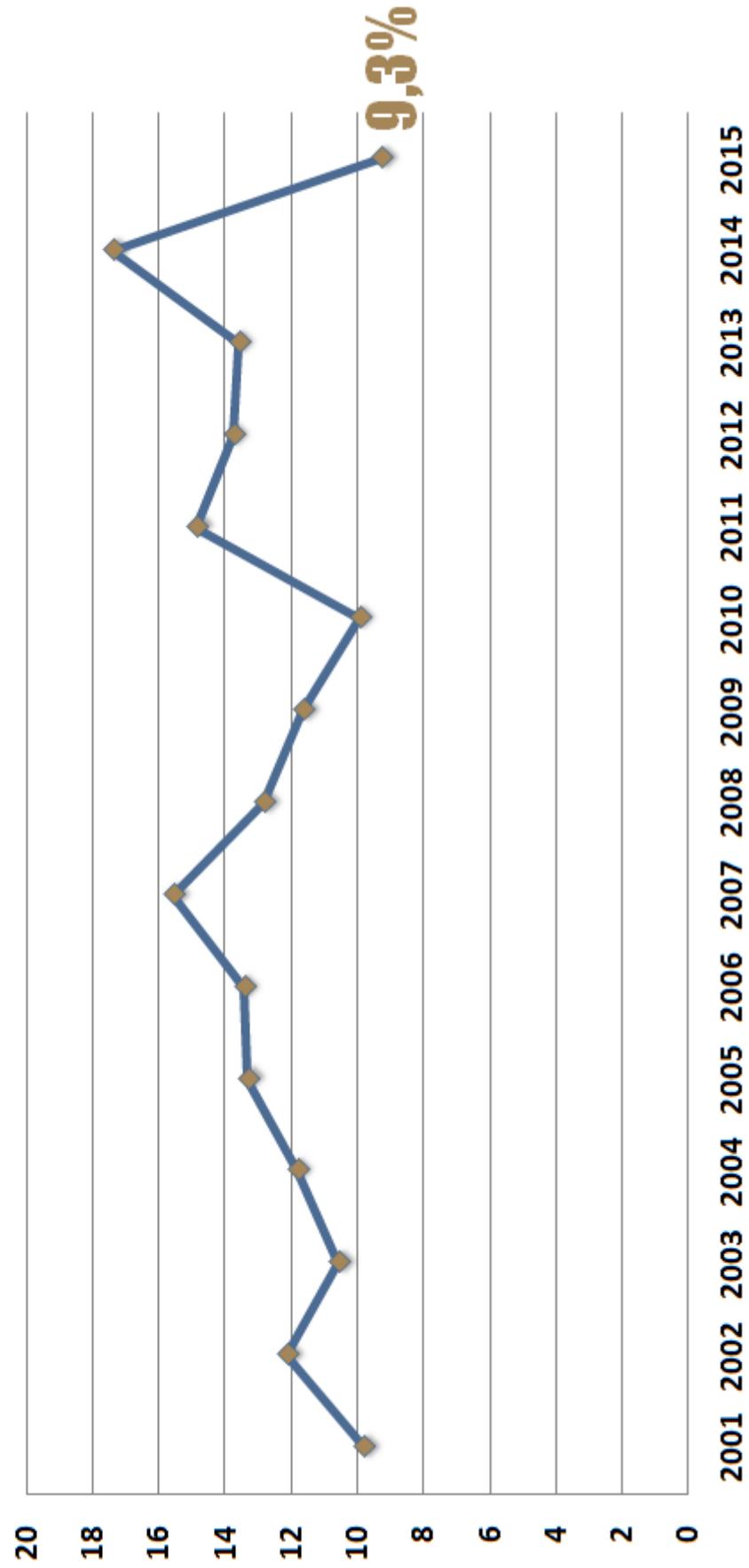
Pacientes en tratamiento con factores de Coagulación

UFPE del H.U.P. La Fe 2016

	COAGULOPATÍAS	TOTAL UFPE
PACIENTES	126 (1,14%)	11.098
VISITAS	1.242 (2,48%)	50.073
DISPENSACIONES	2.070 (2,23%)	90.140

Evolución % consumo factores de coagulación sobre el total de medicamentos

Hospital Universitario y Politécnico La FE



Nuevo enfoque



Contratos de riesgo- compañía



Contratos de riesgo-compartido



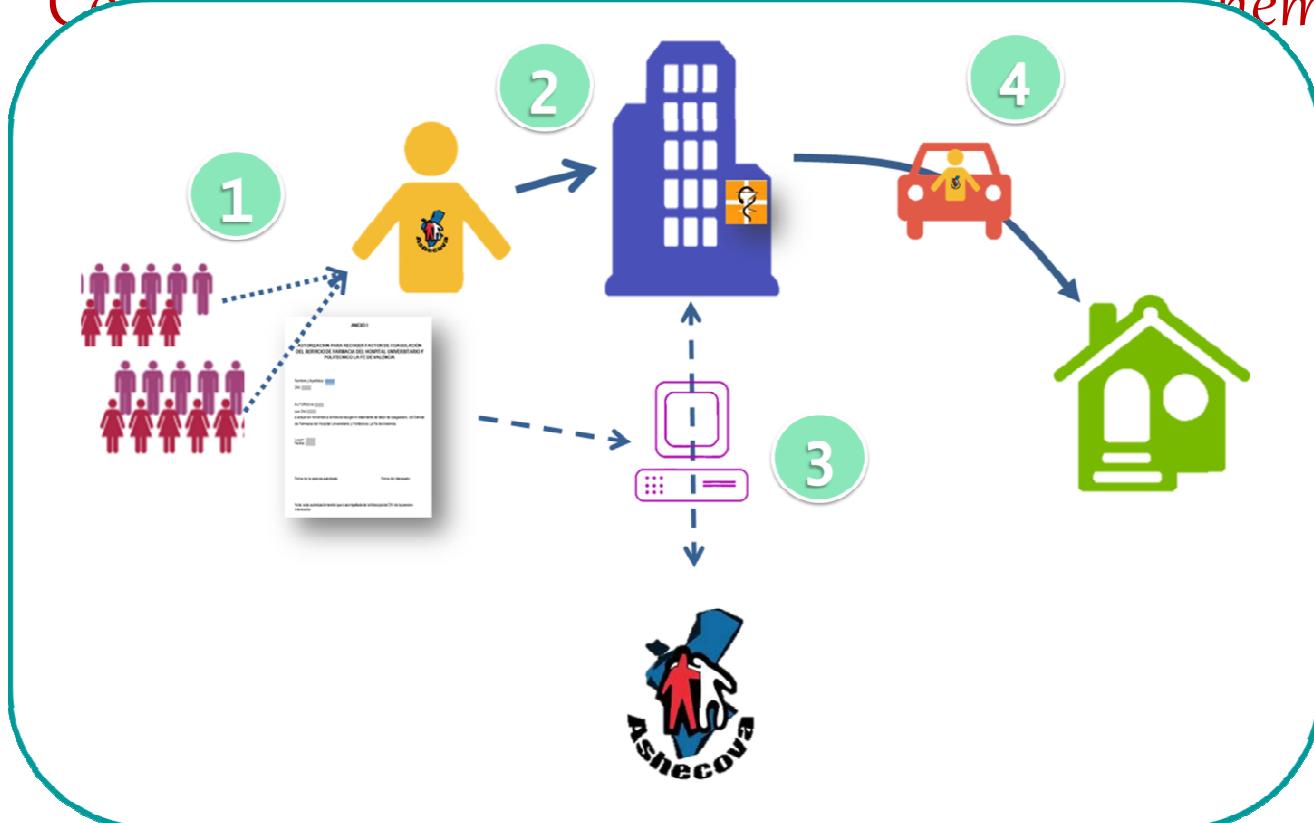
1er contrato de riesgo compartido en hemofilia

NUEVAS FORMAS DE DISPENSAR



Programa de dispensación domiciliaria en pacientes con hemofilia

Colaboración entre los servicios de hemofilia de la

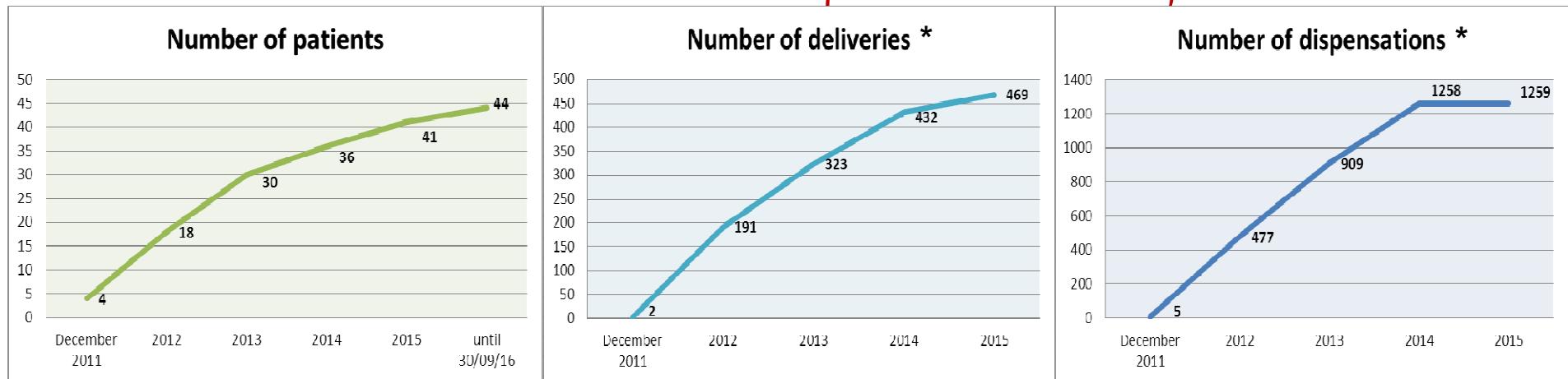


- 1) Prescripción delegada
- 2) Validación farmacéutica y preparación por adelantado de la dispensación
- 3) Comunicación on-line UFPE-ASHECOVA
- 4) ASHECOVA recoge y la lleva medicación al domicilio (trazabilidad y cadena de frío)

Programa en marcha desde diciembre de 2011

Programa de dispensación domiciliaria en pacientes con hemofilia

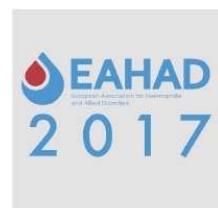
Colaboración con la asociación de pacientes hemofílicos de la



*data until 30/09/16 : 411 deliveries and 1071 dispensations

Programa en marcha desde diciembre de 2011

44 pacientes incluidos (Datos hasta 30/09/16)



10th ANNUAL CONGRESS
OF THE EUROPEAN ASSOCIATION
OF HAEMOPHILIA AND ALLIED DISORDERS

Introducir las preferencias del paciente



PRO: Patient Reported Outcomes

“Cualquier resultado evaluado directamente por el paciente, relacionado con su **percepción** sobre su enfermedad o su tratamiento”



- ✓ CALIDAD DE VIDA
- ✓ ESTADO DE SALUD
- ✓ ADHERENCIA
- ✓ SATISFACCIÓN

Encuesta de satisfacción

PROGRAMA DE DISPENSACIÓN DOMICILIARIA

Encuesta sobre el funcionamiento y la satisfacción de los pacientes incluidos en el programa de dispensación domiciliaria a través de ASHECOVA.

*Obligatorio



Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

Encuesta elaborada por la Unidad de Atención Farmacéutica
a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital
Universitari i Politècnic La Fe

Visítanos en <http://www.ufpelafe.com/>



Con la colaboración de la Asociación de Hemofilia de la
Comunidad Valenciana

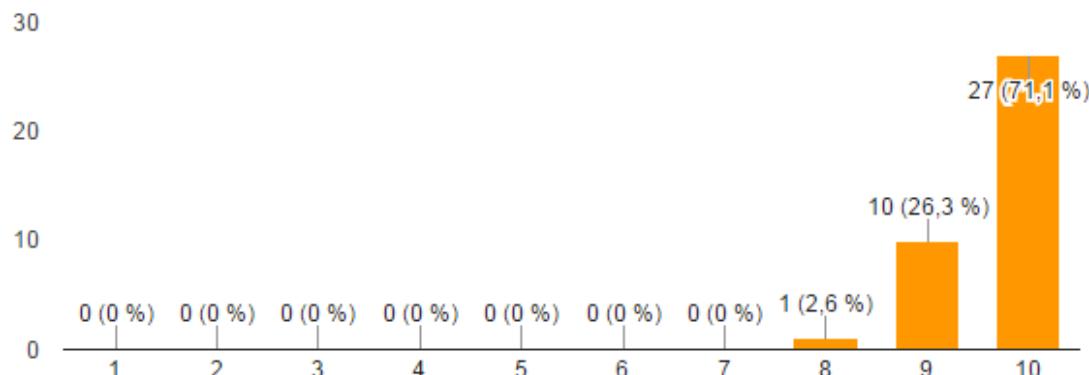
Encuesta de satisfacción

38 pacientes participaron (de 44 encuestados)

- 100% de los pacientes consideraban adecuada la frecuencia y horario de reparto, no habían tenido problemas de comunicación ni de confidencialidad
- 97,4% no han tenido incidencias con la medicación y un 86,6% no detectaron errores de dispensación (medicación insuficiente en caso de hemorragias)
- 100% de los pacientes no cree la dispensación a domicilio afecte negativamente a la comunicación con el profesional sanitario y un 76,3% no percibe diferencias en la Atención farmacéutica

Encuesta de satisfacción

¿Cuál es su grado de satisfacción global con el sistema de dispensación domiciliaria? (Valorar del 1 al 10 según sea menor o mayor su satisfacción)
(38 respuestas)



Los pacientes evaluaron la satisfacción global con un 9,7

El 100% recomendaría este servicio a otros pacientes

El 94,7% considera que mejora la adherencia

Empleo de APPs móviles en hemofilia



Empleo de APPs móviles en hemofilia

PACIENTE: DESCRIPCIÓN GENERAL **Usuario:** JuanE Megias, Hospital Universitari i Politècnic La Fe **Último inicio de sesión:** 07 feb 2017, 13:25:00 CE

HAEMOASSIST®

Descripción general del paciente

Nuevo paciente

Ajustes

Información de ayuda / editorial

Desconectar

ClinWise

DETALLES DEL PACIENTE **Datos principales del paciente**

ID del paciente: AGSGM 1540351 (712000) Hemofilia A / B: Hemofilia A
Año de nacimiento: 1965 Sexo: Masculino
Gravedad de la hemofilia: Grave (actividad residual <= 1 %)
Última entrada del diario: -
Prescripción actual: Fanhd®

DETALLES Recordatorio de medicación Entrada rápida Nueva visita al médico Modificar accesos rápidos Administrar medicación Informe PDF Informe de acontecimiento adverso grave

Episodios de hemorragia y tratamientos Diario Visitas al médico Existencias y uso

EPISODIOS DE HEMORRAGIA

En los últimos 6 meses ▼ | Todas las administraciones de factor ▼ | Administraciones del factor en valor absoluto ▼

Bleeding events and treatments Diary Visits to the doctor Stock and usage

DISPENSE AND USAGE

All entries

Stock held by patient (in IU)

Documented factor administration (in IU)

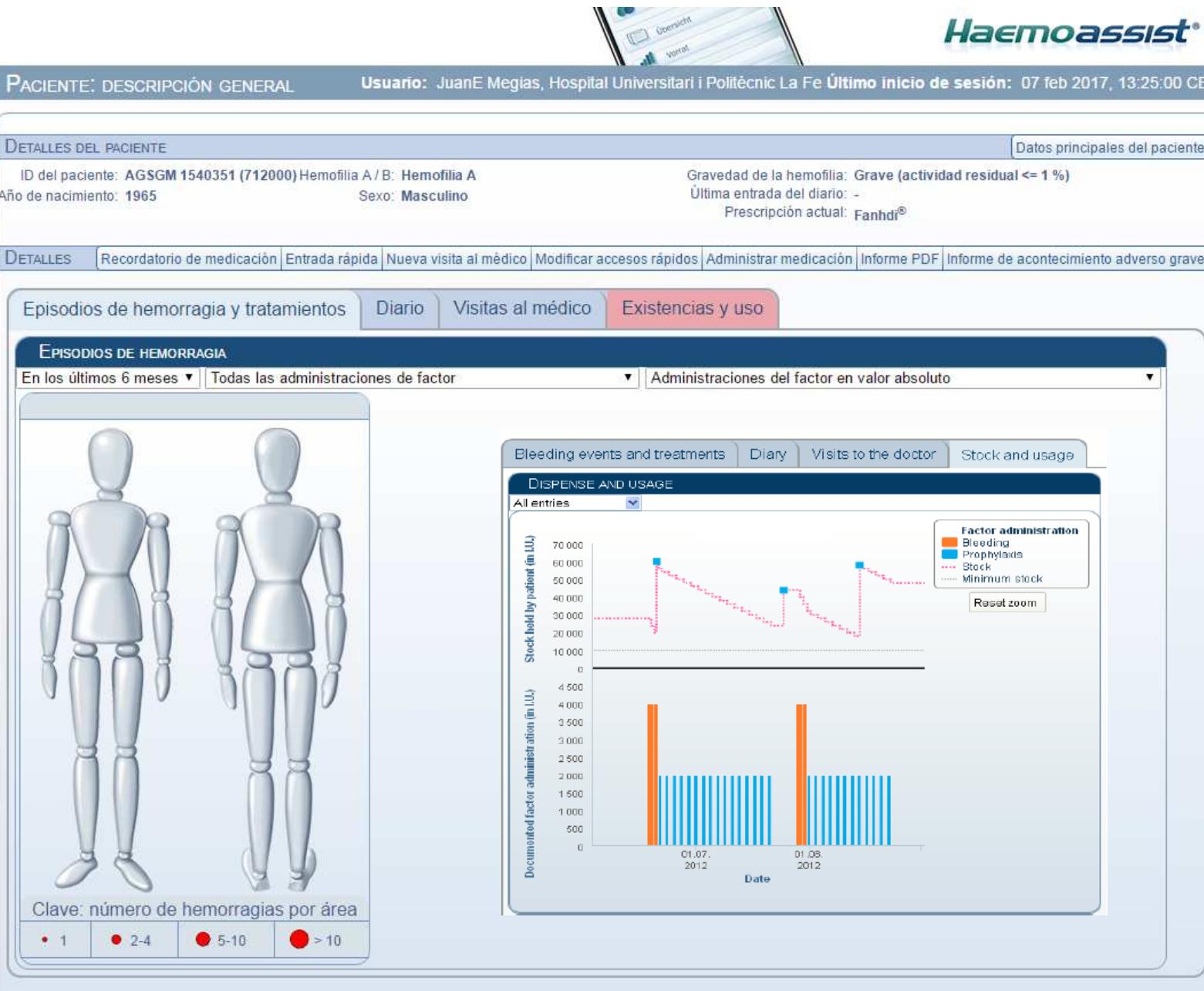
Date

Factor administration: Bleeding (orange), Prophylaxis (blue), Stock (dotted red), Minimum stock (dashed blue)

Reset zoom

Clave: número de hemorragias por área

• 1 • 2-4 • 5-10 • > 10



Encuesta de satisfacción

¿Qué aspectos cree que serían más útiles en dicha App? (puede seleccionar más de una opción)

(38 respuestas)

- 92,1% Registro de las administraciones
- 60,5% Comunicación directa con el médico por mensajes de texto
- 55,3% Estimación del nivel de factor VIII en cada momento
- 50% Sistema de alertas para recordar las administraciones en caso de profilaxis
- 44,7% Registro de la cantidad de medicación dispensada
- 42,1% Registro fotográfico de las hemorragias/hemartros
- 39,5% Información sobre los medicamentos y la patología

La adherencia es un **factor crítico**
en el tratamiento de la hemofilia





Factores que influyen en la adherencia en pacientes con hemofilia

Falta de conocimiento
de los beneficios

Difícil acceso
venoso

Interferencia con los
hábitos de vida

Rechazo al
tratamiento

Rebelión
juvenil

Escaso apoyo
familiar

Falta de tiempo

Personalizar los tratamientos

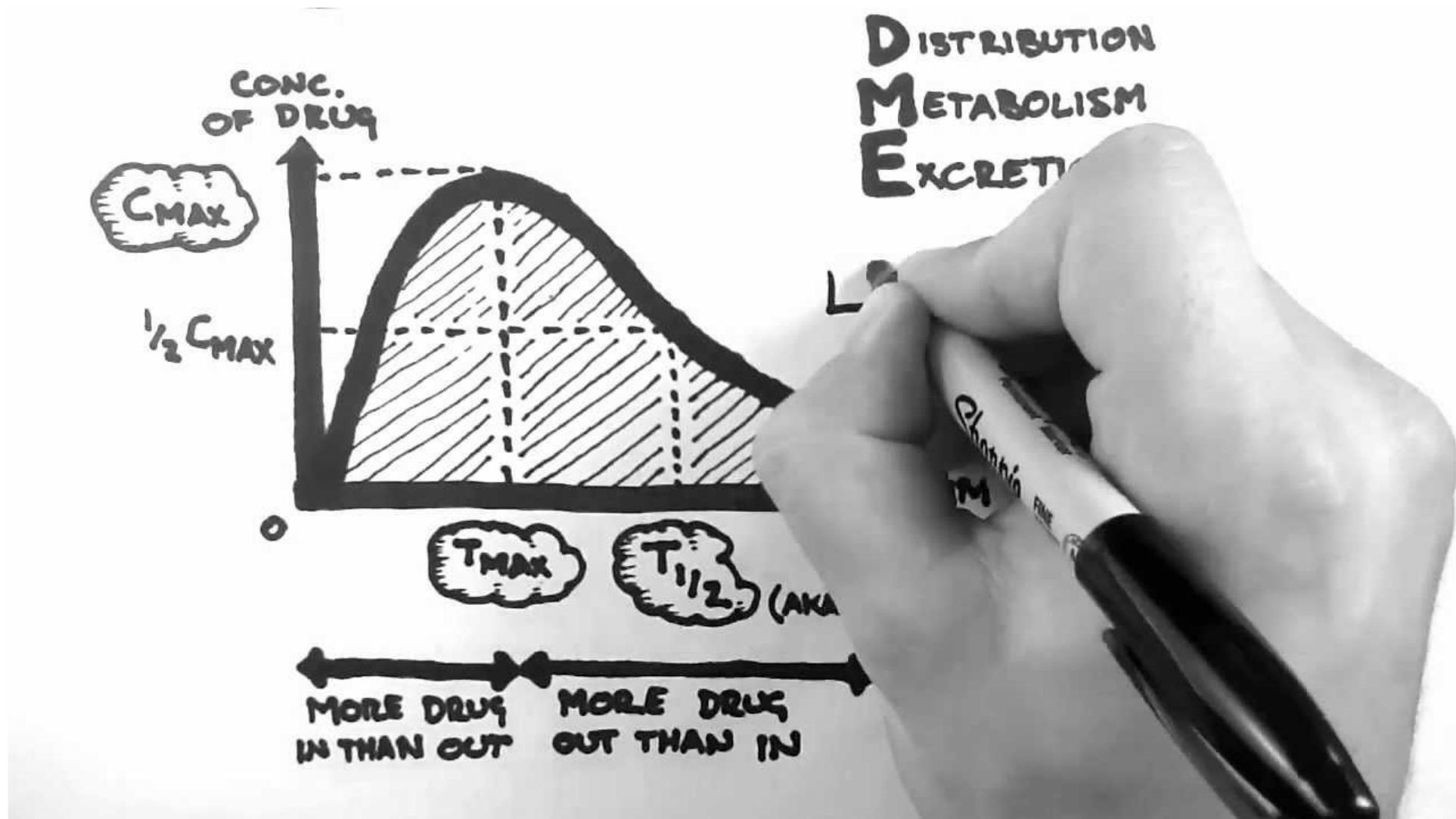


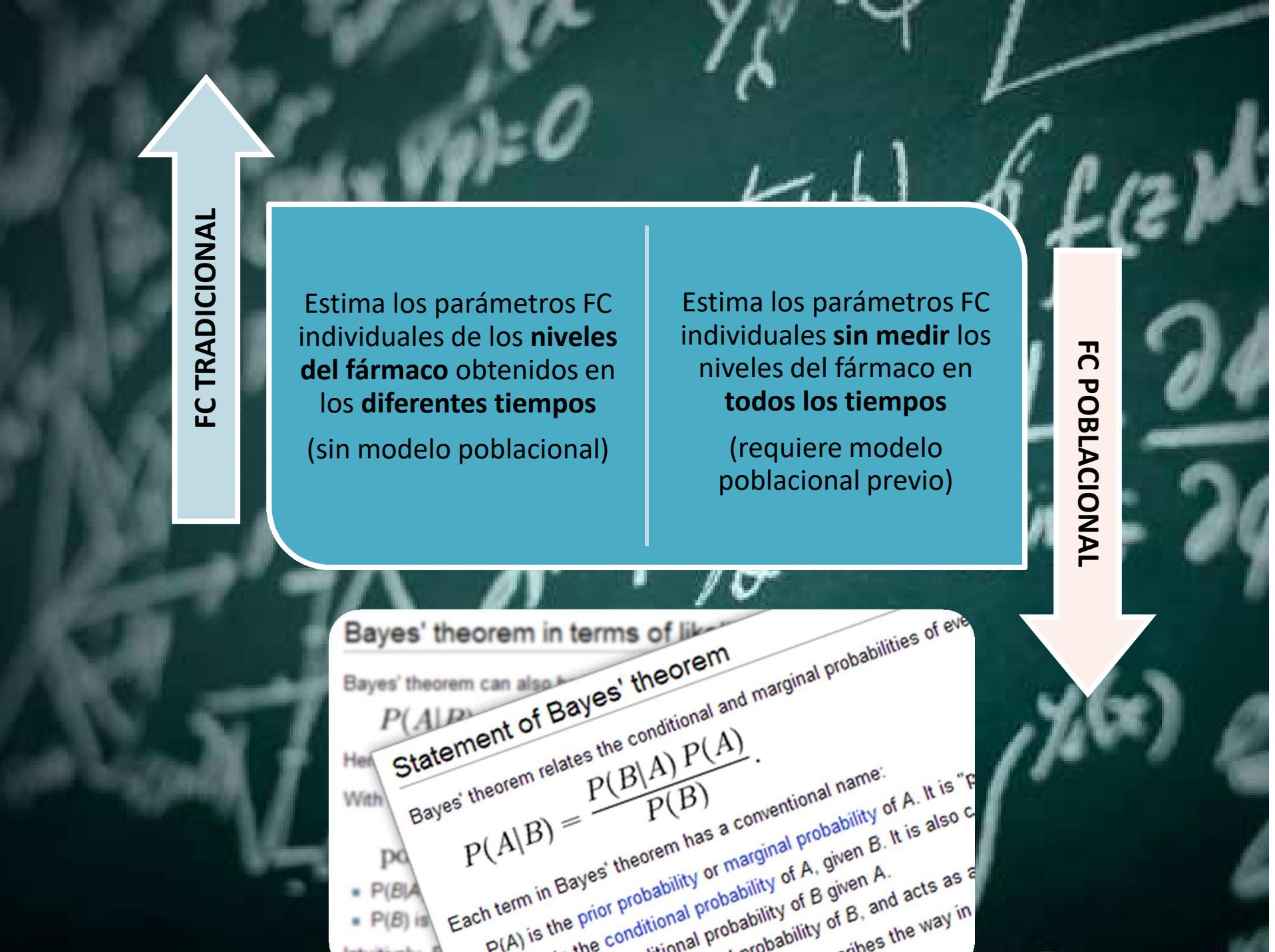


Individualización

Implementar modelo Bayesiano

Monitorización FC de factor VIII







**Estimación
Bayesiana
2-3 muestras
(3 y 24-32h)**

Farmacocinética
clásica
8-11 muestras en
48h

*Björkman S et al.
Haemophilia 2010; 16
and Blood 2012; 119*

Nivel Pico óptimo

↓ riesgo sangrado
actividad física repetida

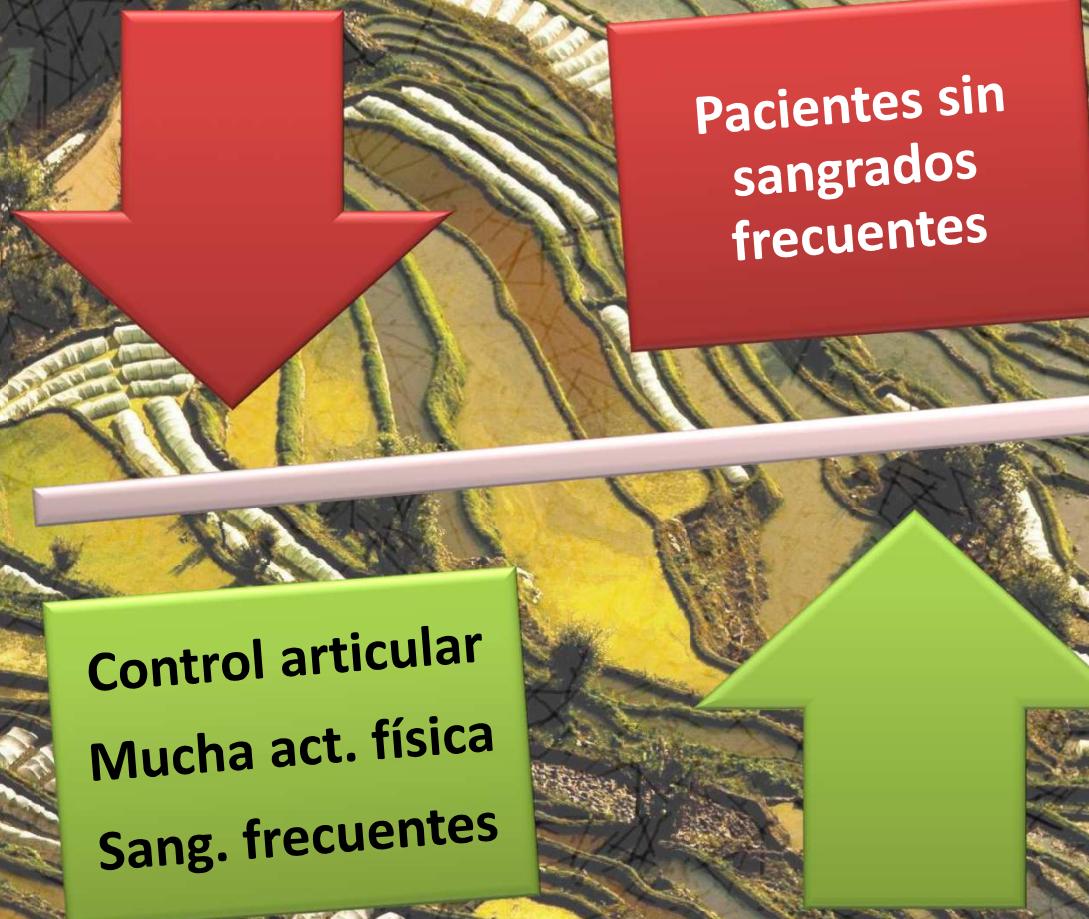
Petrini P et al. Expert
Rev Hematol. 2015; 8

Niveles valle óptimos

↓↓↓ Tiempo < 1 VI/dL
↓ riesgo sangrado

*Collins et al. J Thromb
Haemost 2009; 7*

Diferentes valles



OBJETIVO

Identificar y analizar las causas de mal control del tratamiento de profilaxis y estudio del impacto clínico del programa piloto de tratamiento personalizado de un año de seguimiento

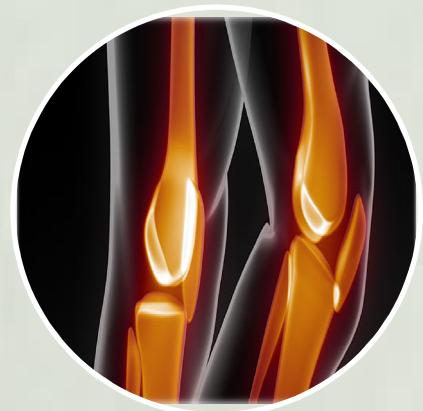


Integrar todas
las variables



Identificar las posibles causas

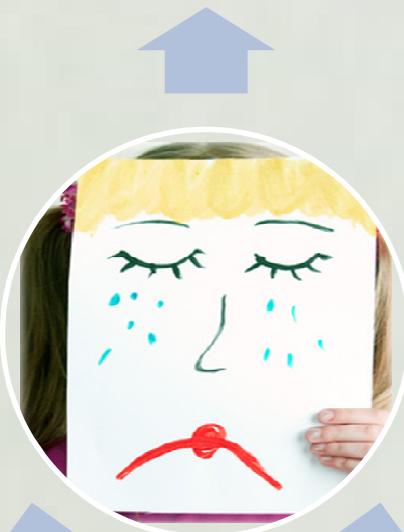
PATRÓN DE SANGRADOS



ESTADO ARTICULAR



FARMACOCINÉTICA



ACTIVIDAD FÍSICA



ADHERENCIA

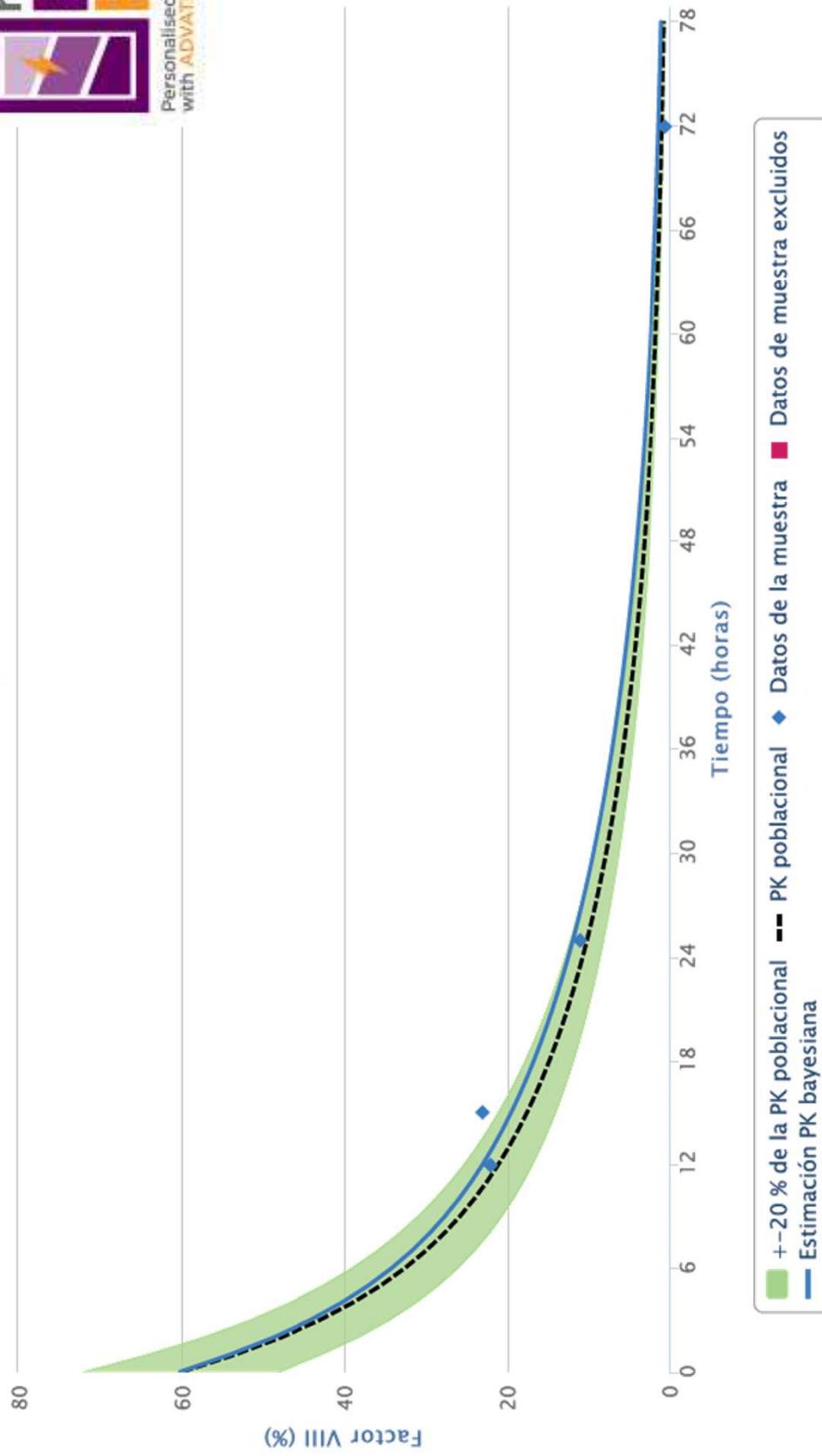
Comparar parámetros Farmacocinéticos

- Semivida eliminación
- Aclaramiento
- Volumen estado estacionario
- Tiempo FVIII <1%





Estimación PK bayesiana



Eliminación (dl/h/kg): 0,026
Vida media de FVIII (horas): 14,9

Volumen en estado estacionario (dl/kg): 0,5
Tiempo hasta 1 % sobre el valor basal (horas): 78,0

Objetivo de nivel valle sobre % del valor basal

2

Vida media del FVIII (horas)

13,4

Intervalo de dosificación (horas)

24

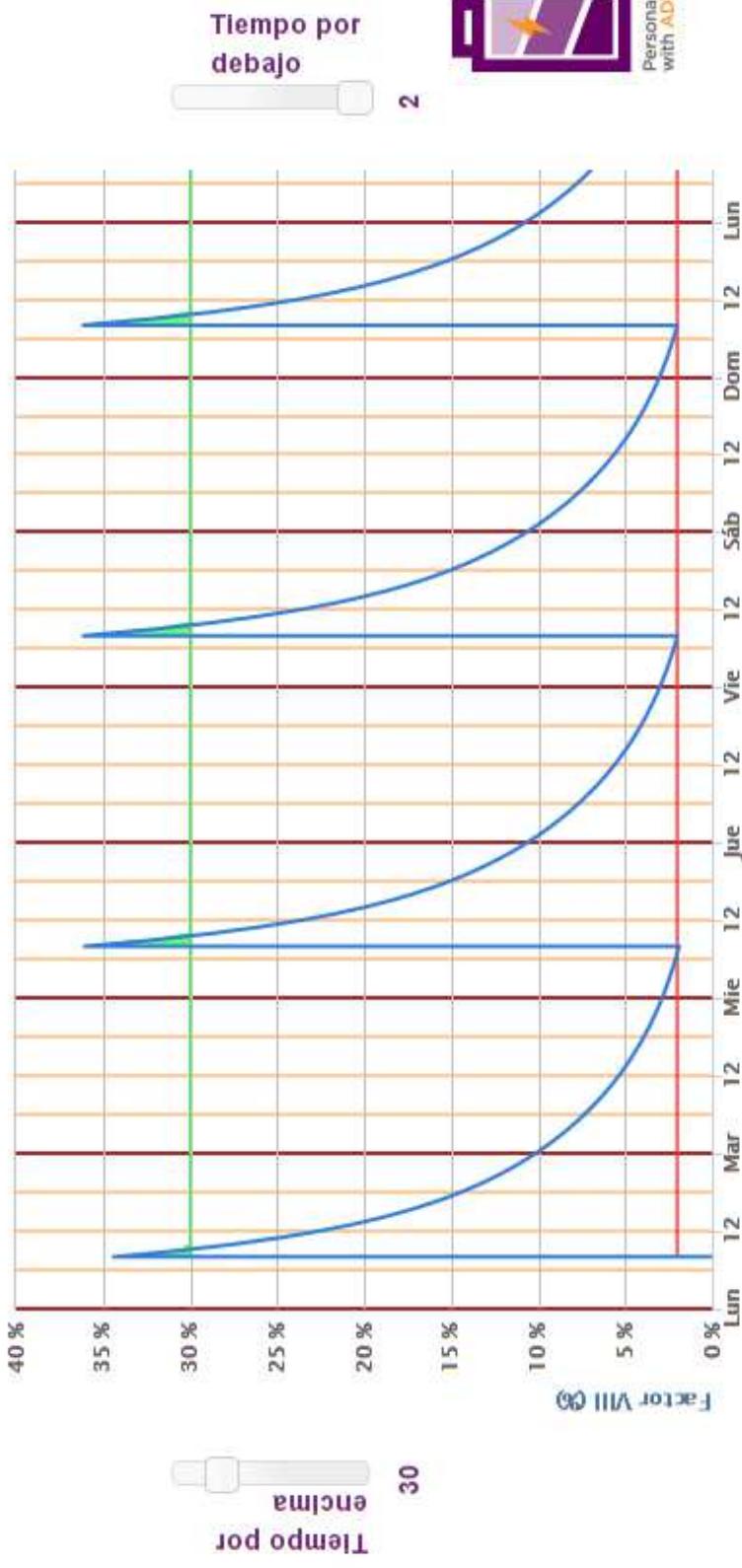
48

72

Personalizado

Tiempo por debajo

2

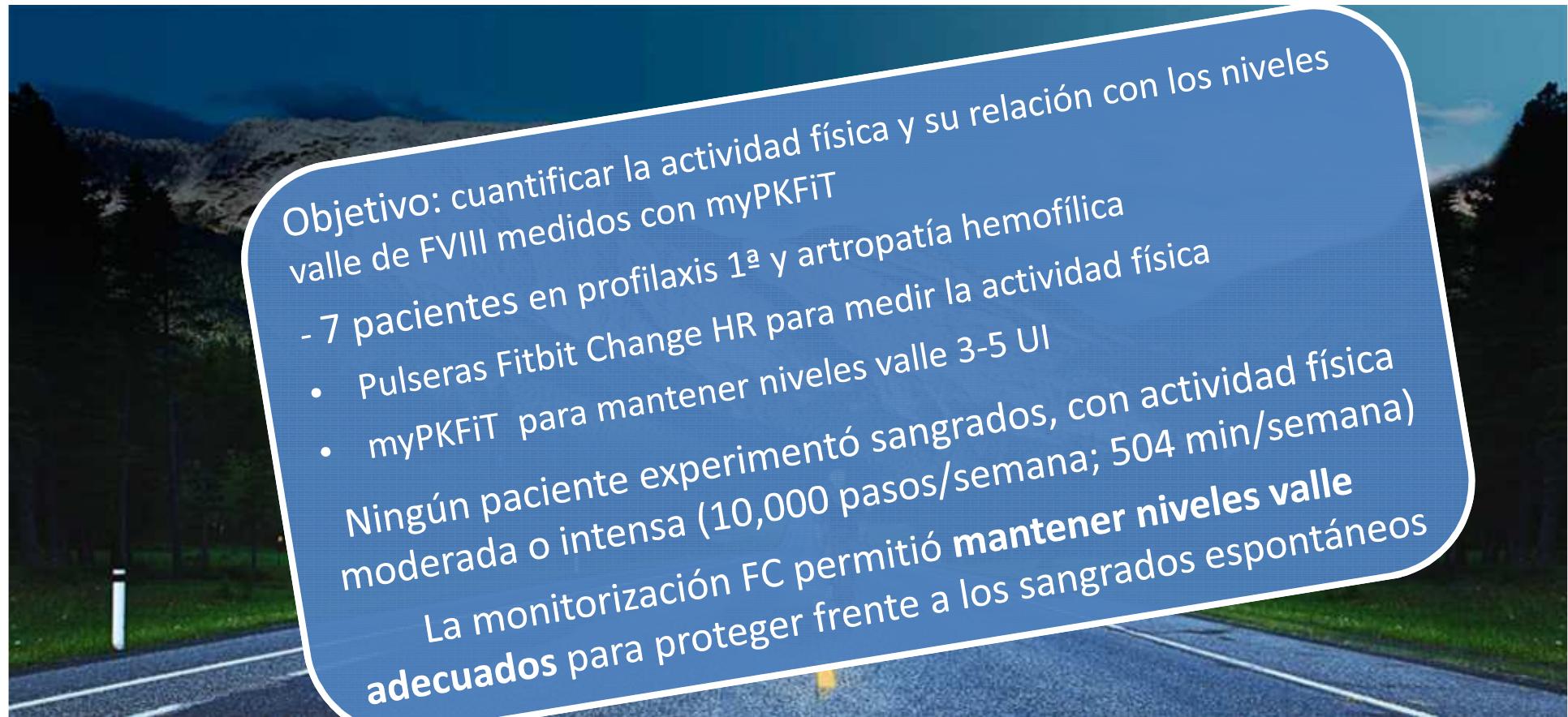


Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sáb	Dom
Dosis UI	982 UI					
Dosis UI/kg	15,5 UI/kg					
Tiempo por encima 30%	2 horas					
Tiempo por debajo 2%						1 horas

Experiencia nuestro grupo

57th American Society of Hematology Annual Meeting, December 2015 Orlando

Preliminary results in the quantification of physical activity and the relationship with trough levels determined by myPKFiT. Querol F et al. H.U.P. La Fe



Resultados:

FC basal de nuestra población

- **19 pacientes en profilaxis 1^a (18 graves, 1 moderada)**
- Edad media **32 años** (DE 11,3; rango 11-46)
- **86 monitorizaciones FC**
- **4,5 monitorizaciones/paciente/año (2 por paciente/año)**

Paciente	Edad	Tipo (G/M)	Peso medio	Cl media	Vss media	$t_{1/2}$ media	Tiempo < 1%	Desv est	CV
1	14	G	34,4	0,04	1,4	11,4	66,1	1,0	9,2%
2	11	G	35,0	0,04	0,6	10,3	57,0	0,1	0,7%
3	26	G	56,8	0,03	0,5	13,5	78,3	0,7	4,9%
4	45	G	59,0	0,03	0,5	12,5	68,0	0,4	2,8%
5	16	G	62,5	0,03	0,5	12,3	61,5	0,1	0,10%
6	29	G	63,0	0,03	0,5	14,8	77,0	0,6	4,1%
7	18	G	63,4	0,0	0,5	12,1	64,4	0,2	1,8%
8	30	G	64	0,03	0,5	12,3	63,6	0,8	6,2%
9	29	G	67	0,031	0,5	12,8	58	ND	ND
10	42	G	68,7	0,03	0,5	13,6	70,0	0,3	2,0%
11	46	G	70,8	0,03	0,5	13,8	70,0	0,3	2,0%
12	30	G	73,8	0,03	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%
13	35	G	74,9	0,03	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%
14	46	G	75,0	0,03	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%
15	50	G	76,3	0,02	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%
16	37	G	84,6	0,02	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%
17	37	G	85,7	0,03	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%
18	38	M	96,8	0,03	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%
19	32	G	143	0,034	0,5	14,1	70,0	0,3	2,0%

DISTRIBU



•CSF
 •PERITO
 •SINOV.
 •FETUS

Parámetros FC medios (DE)
pacientes de >15:

Cl: 0,03 (0,004) dL/h

Vss: 0,5 (0,001) L

$t_{1/2}$: 14,1 (2,1) h

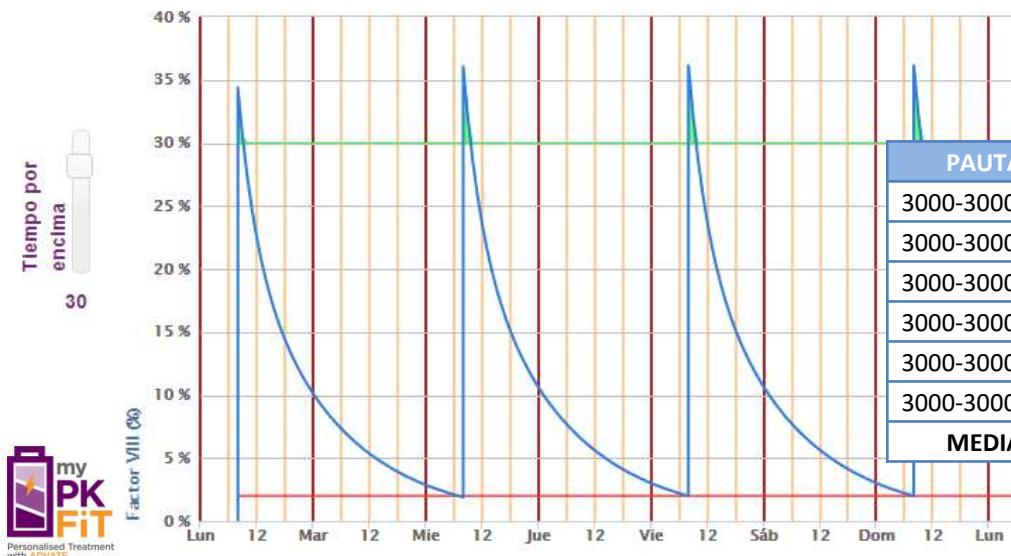
T1UI: 74,4 (14,4) h

Resultados: CV intraindividual/interindividual

CV intraindividual medio $t_{1/2}$: 3,6% (rango 0,3-6,6%)

CV interindividual medio $t_{1/2}$: 14,8%

Objetivo de nivel valle sobre % del valor basal	Vida media del FVIII (horas)
2	13,4



	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sáb	Dom
Dosis UI	982 UI		982 UI		982 UI		982 UI
Dosis UI/kg	15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg
Tiempo por encima 30%	2 horas		2 horas		2 horas		2 horas
Tiempo por debajo 2%	1 horas						

Ejemplo: Paciente 17

PAUTA	PESO	Cl (dl/h/kg)	Vss (dl/kg)	t1/2 (h)	t 1% (h)
3000-3000 M-S	85	0,025	0,5	15,8	91
3000-3000 M-S	88	0,025	0,5	15,6	89
3000-3000 M-S	88	0,025	0,5	15,8	91
3000-3000 M-S	86	0,025	0,5	15,9	92
3000-3000 M-S	84	0,025	0,5	15,7	91
3000-3000 M-S	83	0,025	0,5	15,6	91
MEDIA	86	0,03	0,5	15,7	90,8

Desviación estándar $t_{1/2}$: 0,12
CV: 0,8% *intrapaciente*

En cambio
CV: 14,8% *interpaciente*

Profilaxis individualizada con los diferentes rFVIII





Identificación de pacientes: ALM 6510392

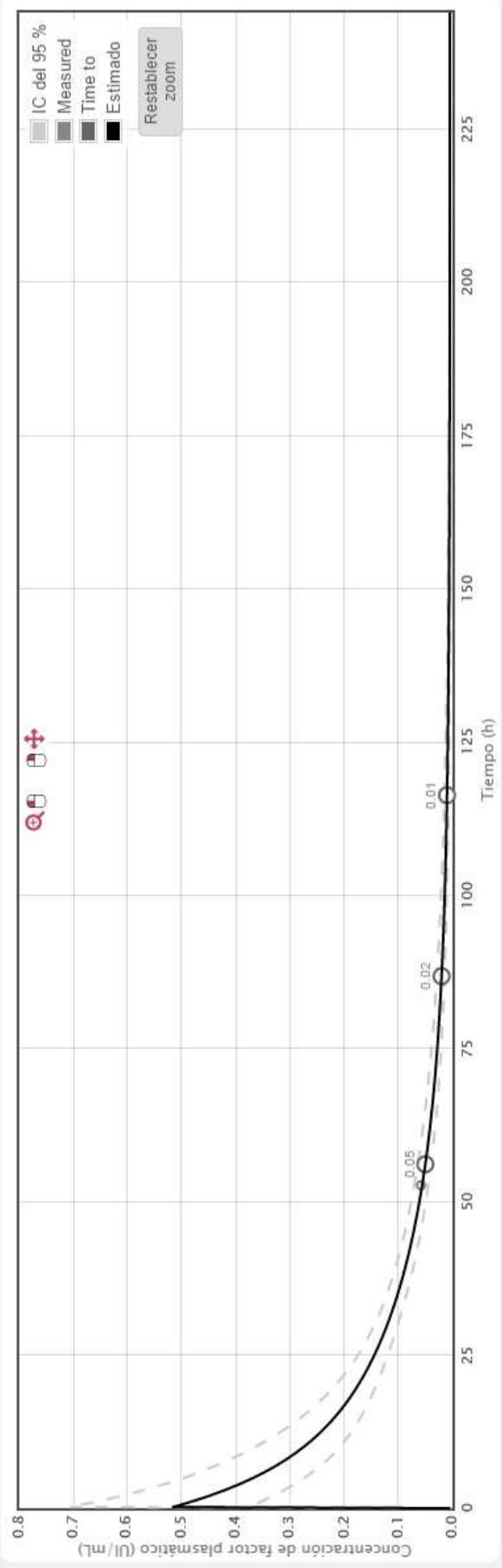
④ Descargar como PDF

Identificación de infusión: 18136

WAPPS ID: 20084

Comentarios sobre esta estimación

I suppose this trough is matching the peak in infusion 18135 from the same patient (0.22 at 2 hrs) - I suggest you use the merge function to merge the two points in a single infusion - please refer to the instruction provided, or email me directly at ioriida@mcmaster.ca and I will help you out - please note that is quite unusual that a patient on PD still has 5% activity e days after a low dose and a peak of 24% - if these data are confirmed, this patient has an HL of about 20 hrs.

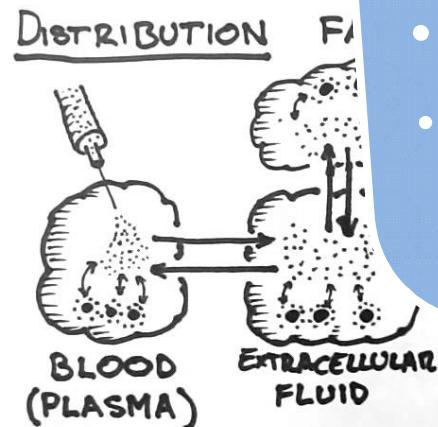


Datos de perfusión utilizados para esta estimación:

+/- Identificación	Droga	PC (kg)	UI Tot	UI/kg	Fin de la infusión	Duración de infusión (min)	O	Notas
④ 18136	Fanhdri ①	66	1500	22.7	2016-12-13 07:30	10		

Resultados globales:

- **45** pacientes incluidos:
 - **249 monitorizaciones** FC
 - Analizados los niveles de FVIII de 2014-2017
 - **5,5** monitorizaciones/paciente (**2** por paciente/año)
 - Incluidos pacientes en profilaxis con **Advate, Kogenate y Refacto**



Validación de distintos modelo poblacionales de rFVIII PKS (Abbott)



Experiencia nuestro grupo

Pan-EMEA Haematology Exchange Forum, 27-28 Abril 2016, Madrid

Personalized prophylactic treatment with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A patients.

Home delivery program in haemophilia through an association of patients.

XVIII Workshop en Coagulopatías Congénitas, 2-3 Junio 2016, Madrid

Puesta a punto mediante evaluación de la variabilidad intra e interindividual en los parámetros farmacocinéticos.

Congreso SEHH/SEHTH, 20-22 Octubre 2016, Santiago

Programa de tratamiento profiláctico personalizado con factor VIII en pacientes con hemofilia A moderada o severa. Asociación de los parámetros farmacocinéticos con las variables clínicas.

Bayer Hematology Conference, Noviembre 2016, Madrid

Evaluation of intraindividual and interindividual variability in pharmacokinetic parameters of recombinant factor VIII (Kogenate®) through Bayesian estimation.

58th American Society of Hematology Annual Meeting, Diciembre 2016 San Diego

Individualized prophylactic treatment with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A patients. Association between pharmacokinetic parameters and clinical variables

European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), Febrero 2017, París

Experience of home delivery program in haemophilia through an association of patients

Physical activity in haemophilia: haemorrhagic risk and factor levels (myPKFiT).

15th WFH International Musculoskeletal Congress, Mayo 2017, Korea

Physical Activity in Haemophilic Patients: One Year Evaluation of Haemorrhagic Risk and Factor Levels (myPKFiT).

Impacto potencial de los long-acting



Impacto potencial de los long-acting

1

- Mayor tiempo con niveles de factor >1%

2

- Menor frecuencia de infusión

3

- Menor número de hemorragias anuales

4

- Conservación de la estructura y función de la articulación

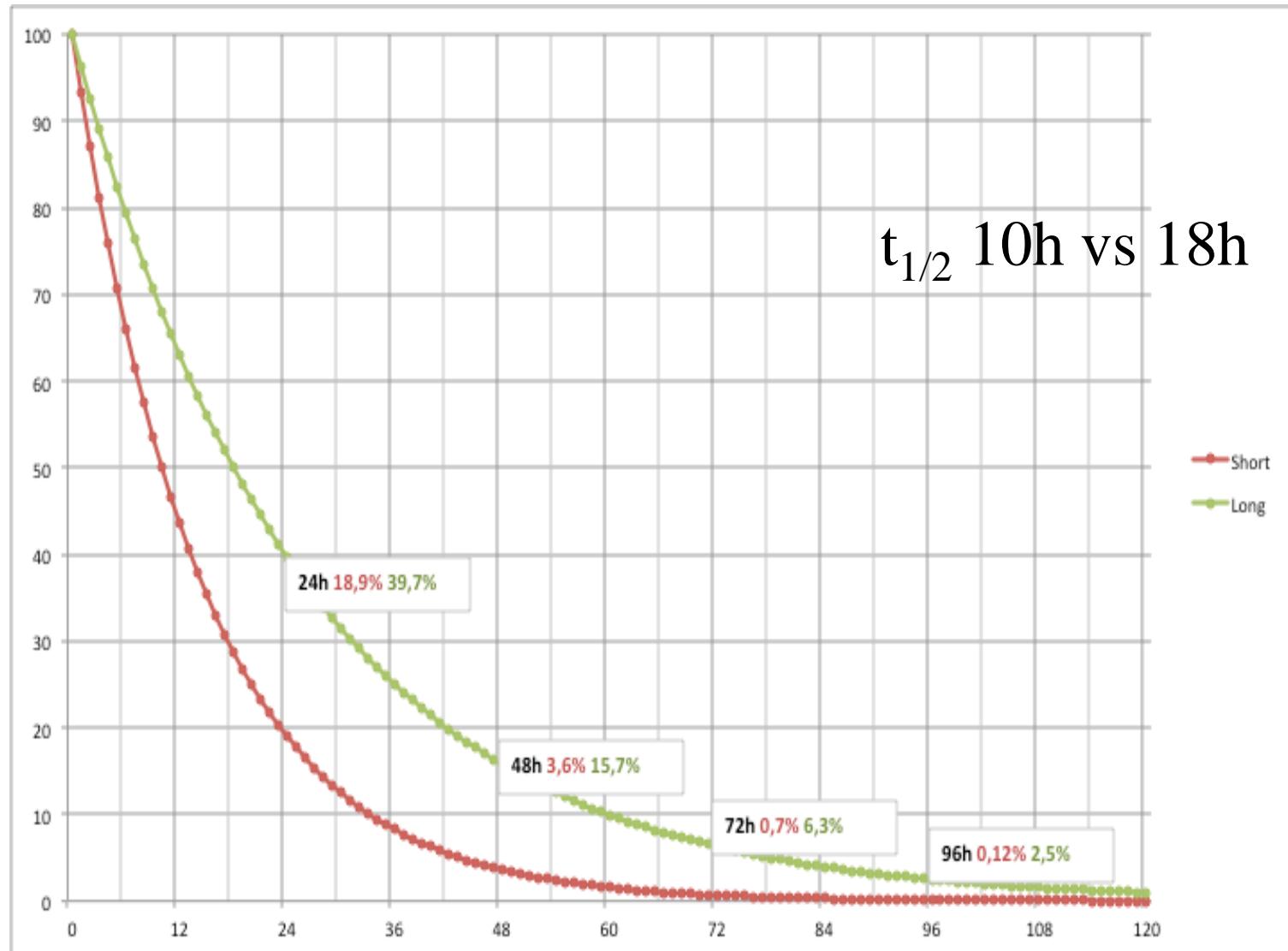
5

- Estilo de vida más activo

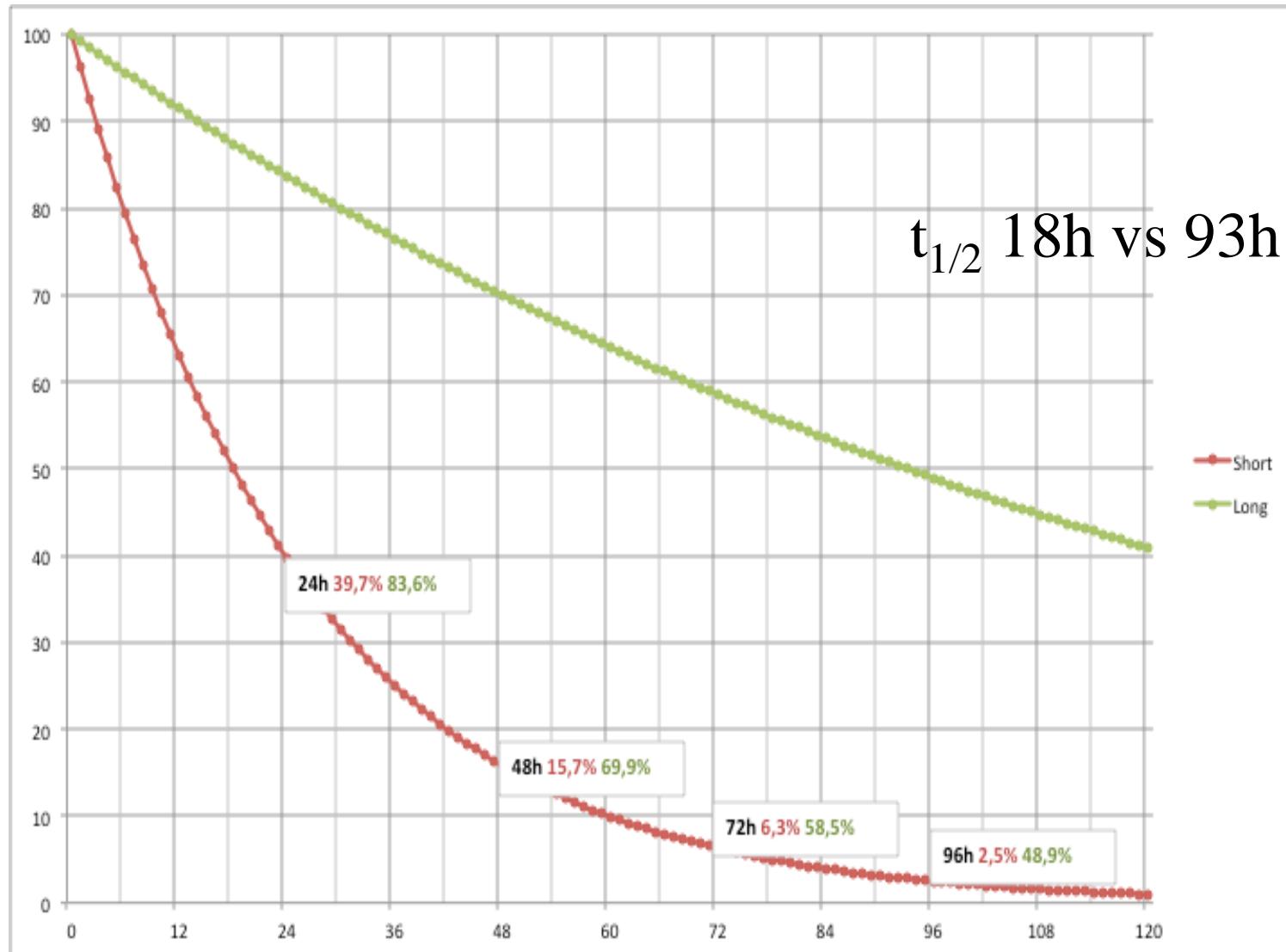
¿Monitorizar la farmacocinética de los long-acting?



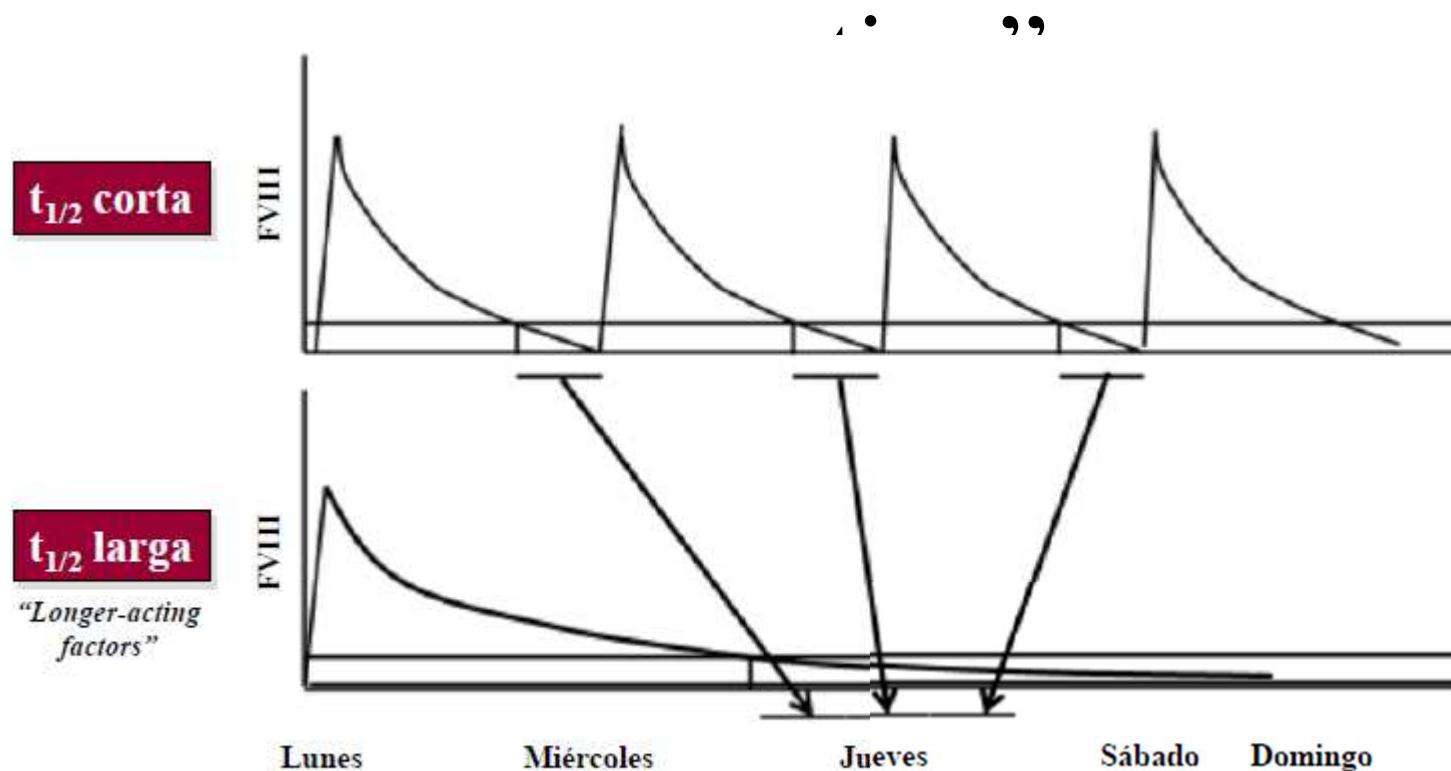
¿Monitorizar la farmacocinética de los long-acting de FVIII?



¿Monitorizar la farmacocinética de los long-acting de FIX?



Riesgos potenciales de los “long-“



Collins, Haemophilia 2011; 17: 2-10



Buen Control



Mal Control



- >2 AJBR
- >2 ABR graves
- >5 ABR no graves

ABR: tasa anual
sangrados

AJBR: tasa anual de
sangrados articulares

*Guía Clínica de la Hemofilia A,
Ministerio de Sanidad (España); 2012*

Muchas gracias!!!



Dr. José Luis Poveda Andrés
Twitter: @joseluis_pa