

# 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

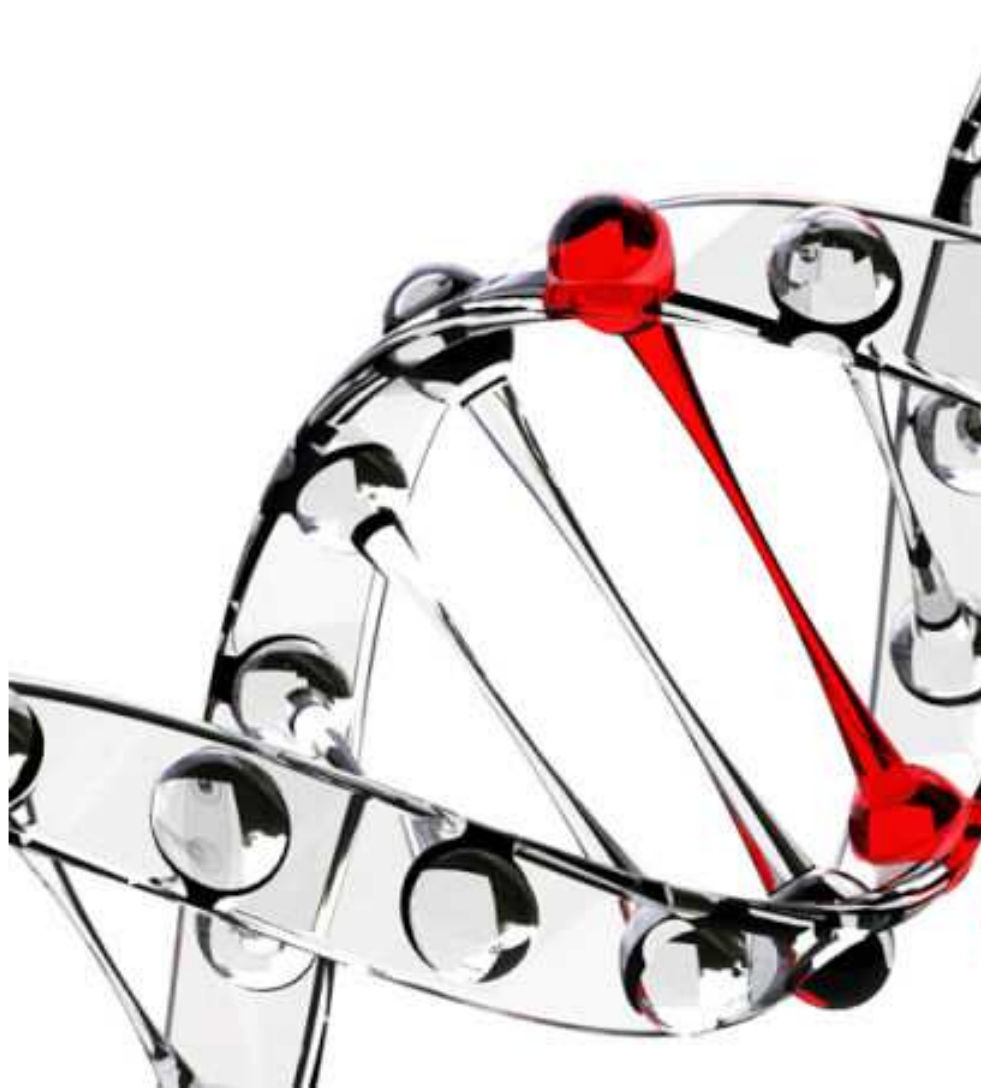


¿Qué es?

The background of the slide features several red blood cells, depicted as biconcave discs with a reddish-brown color and a darker center, scattered across the white background. A large, rounded rectangular box with a dark red border is positioned in the lower half of the slide, containing the text.

## Enfermedad hereditaria recesiva ligada al sexo (**cromosoma X**)

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



## Perfil de mutaciones causales

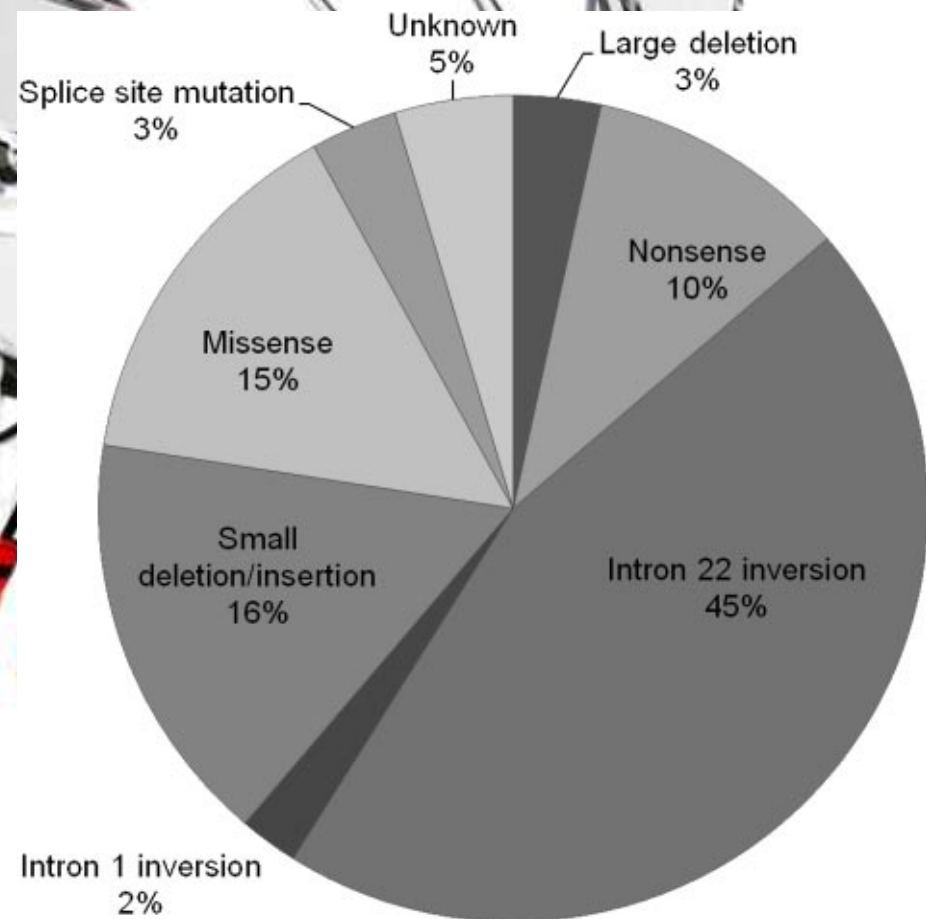


Figure 2. Distribution of *F8* genotypes.

**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

X

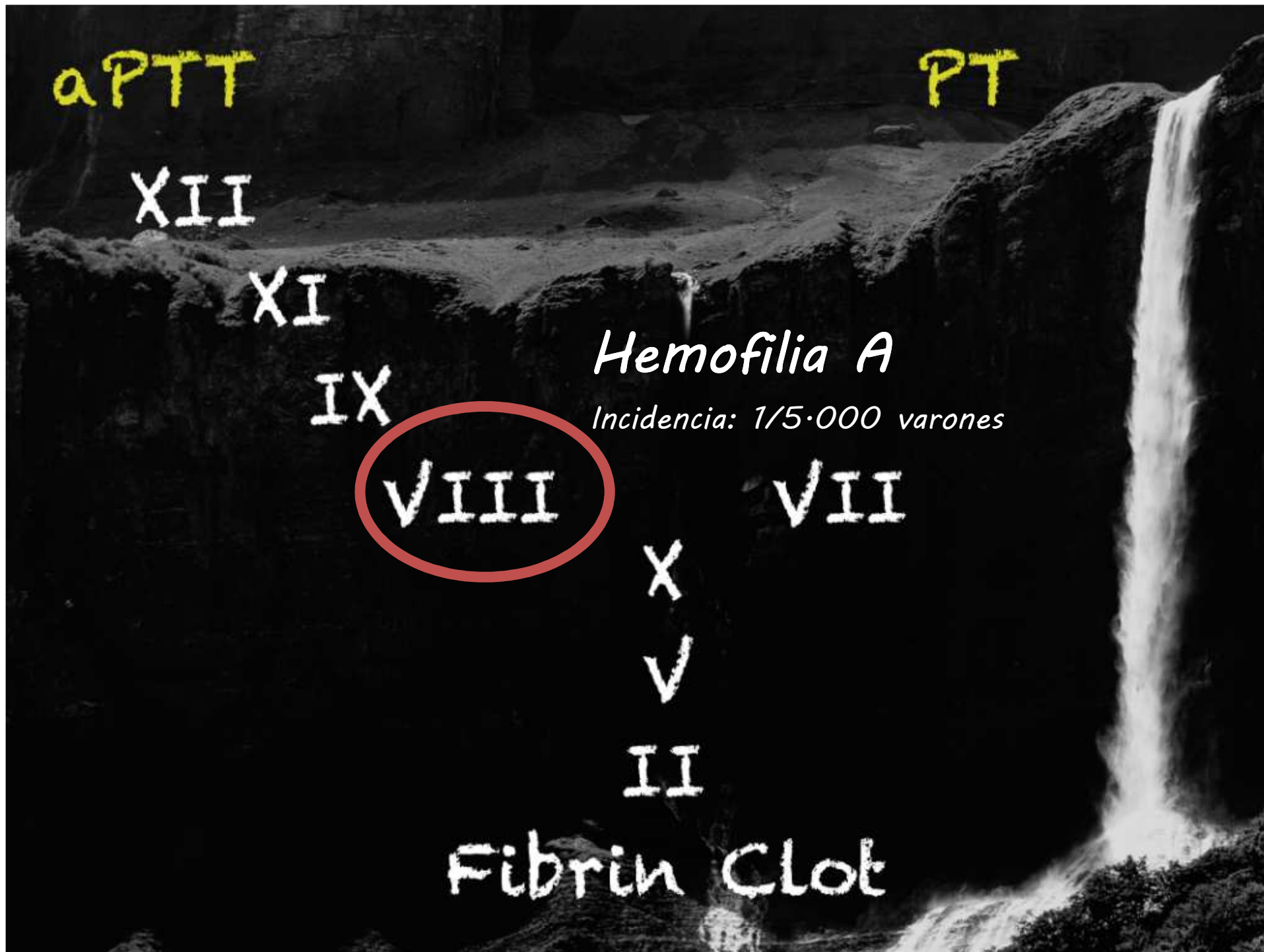
V

II

Fibrin Clot

*Hemofilia A*

*Incidencia: 1/5.000 varones*





aPTT

PT

XII

XI

IX

*Hemofilia B*

*Incidencia: 1/30.000 varones*

VIII

VII

X

V

II

Fibrin Clot

aPTT

PT

XII

XI

*Hemofilia C*

*Incidencia: 1/100.000 varones  
(judíos Ashkenazi)*

IX

VIII

VII

X

V

II

Fibrin Clot



aPTT

PT

XII

XI

IX

FVW

VIII

VII

X

V

II

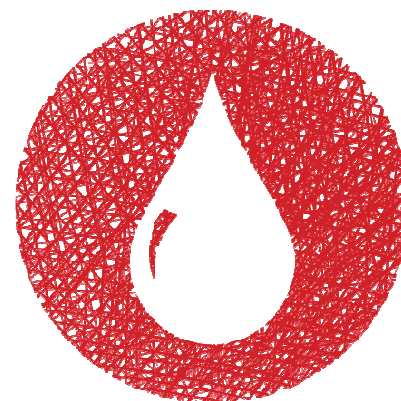
*Enfermedad de  
Von Willebrand*

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

Fibrin Clot

# Clasificación

## en función de la gravedad

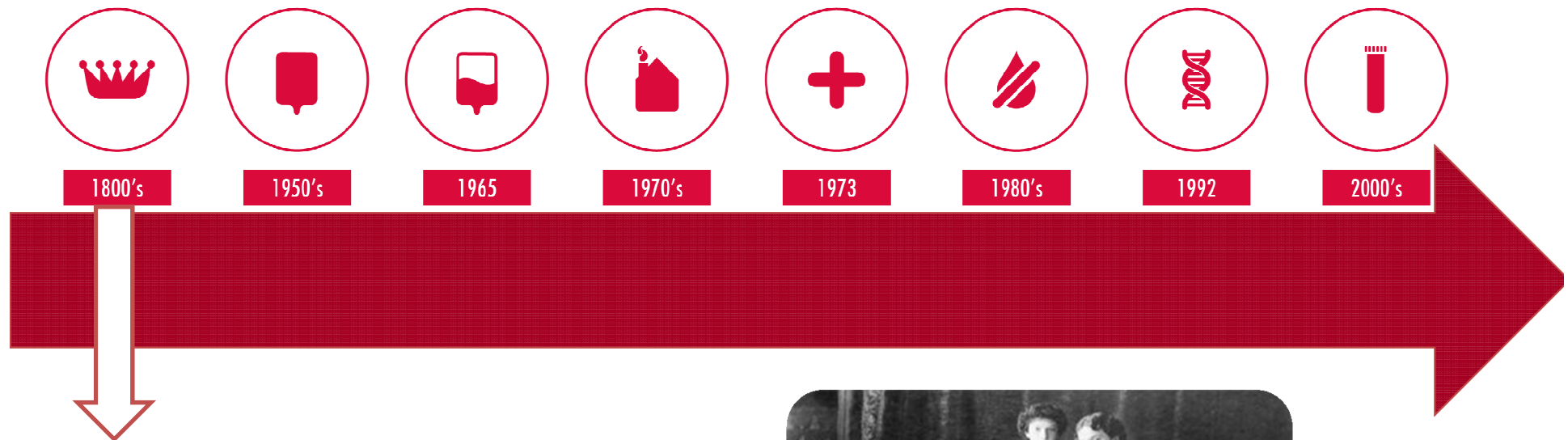


Grado	FVIII:C	Hemorragias	Inicio
<b>Grave</b> (50%)	< 1 % (UI/dl)	Esponáneas	Primera infancia (incluso parto)
<b>Moderada</b> (15%)	1-5 % (UI/dl)	A veces esponáneas Post-traumatismos menores	Infancia – adolescencia
<b>Leve</b> (35%)	5-40 % (UI/dl)	Post-traumatismos graves Postquirúrgicas	A veces desapercibidos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

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



# Historia de la Hemofilia

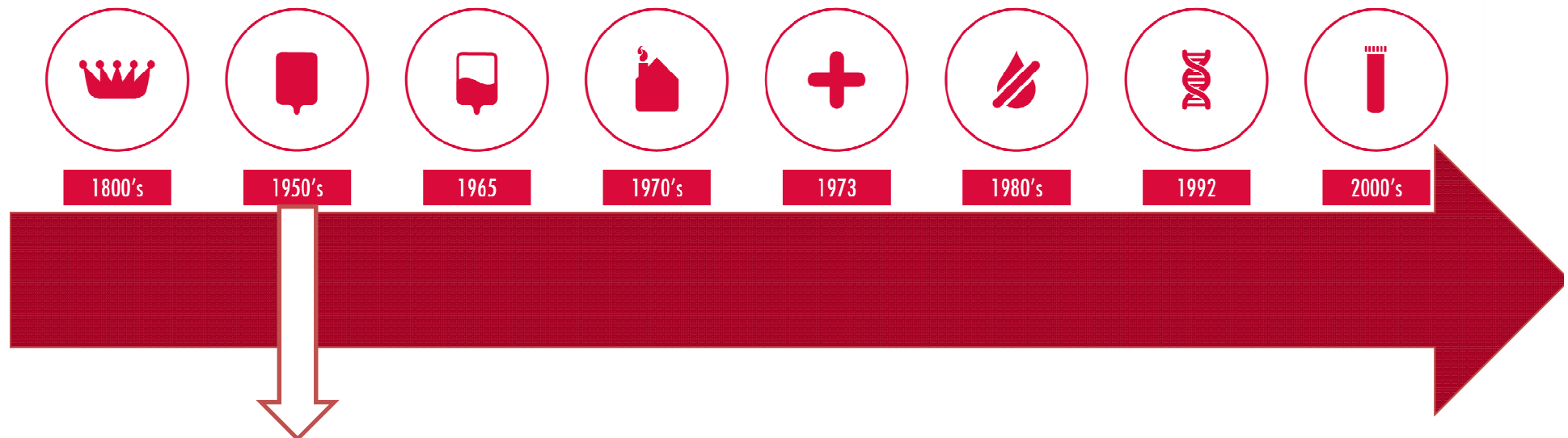


## DESCUBRIMIENTO “ROYAL DISEASE”

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

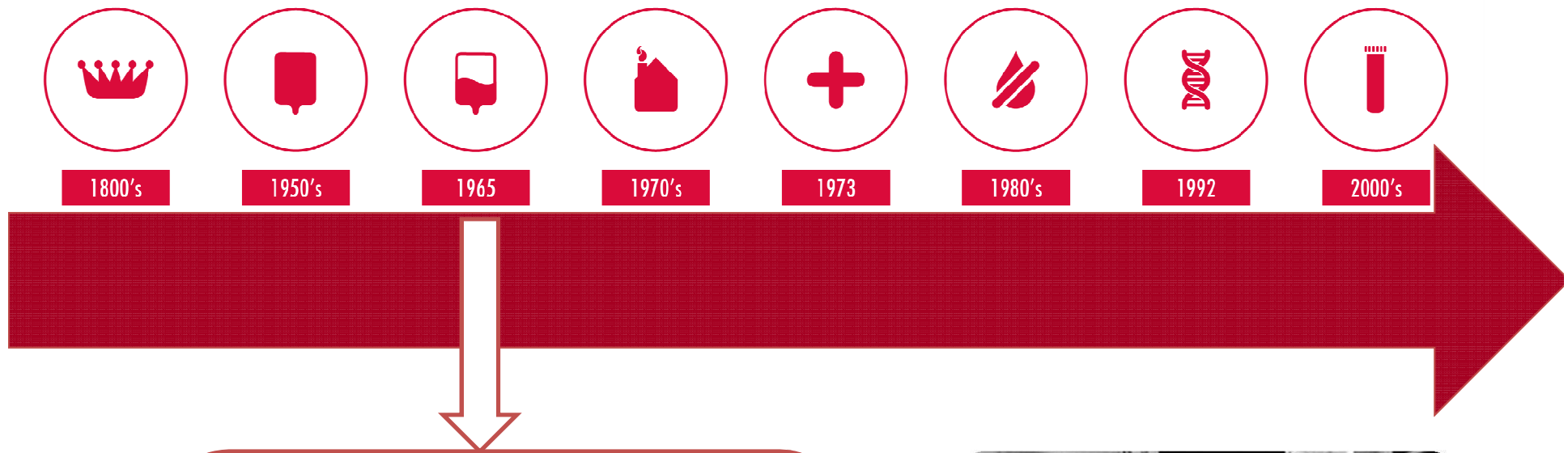
Empieza a emplearse el PLASMA  
FRESCO CONGELADO

ANTES: TRANSFUSIONES,  
INMOVILIZACIÓN HIELO,  
REPOSO Y ANALGESICOS





# Historia de la Hemofilia



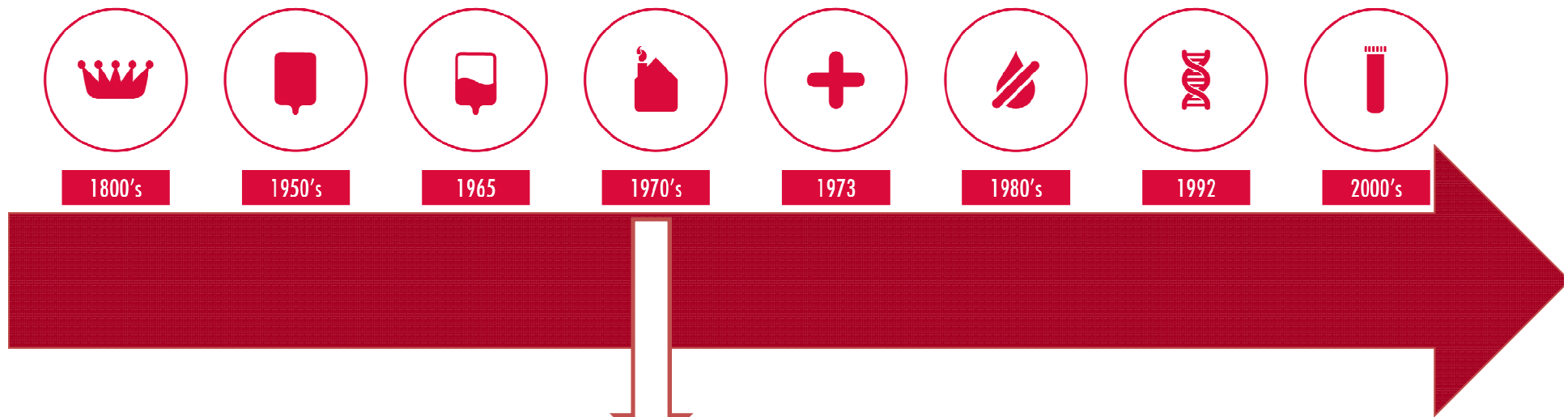
## CRIOPRECIPITADOS

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

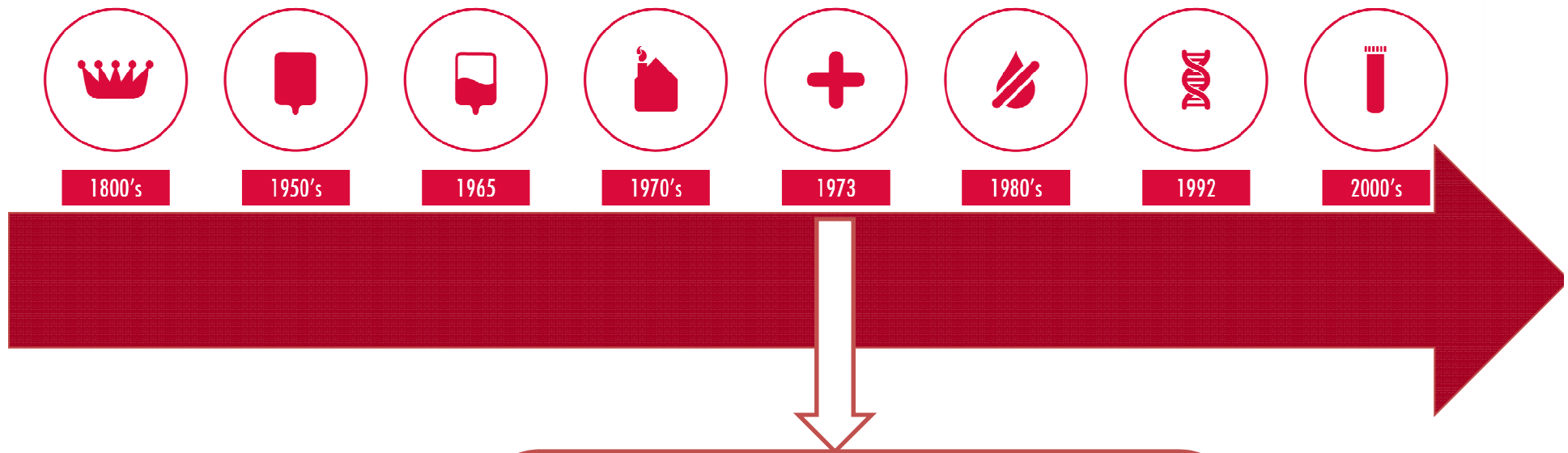


CONCENTRADOS  
PLASMÁTICOS Y  
ADMINISTRACIÓN  
DOMICILIARIA

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



# Historia de la Hemofilia

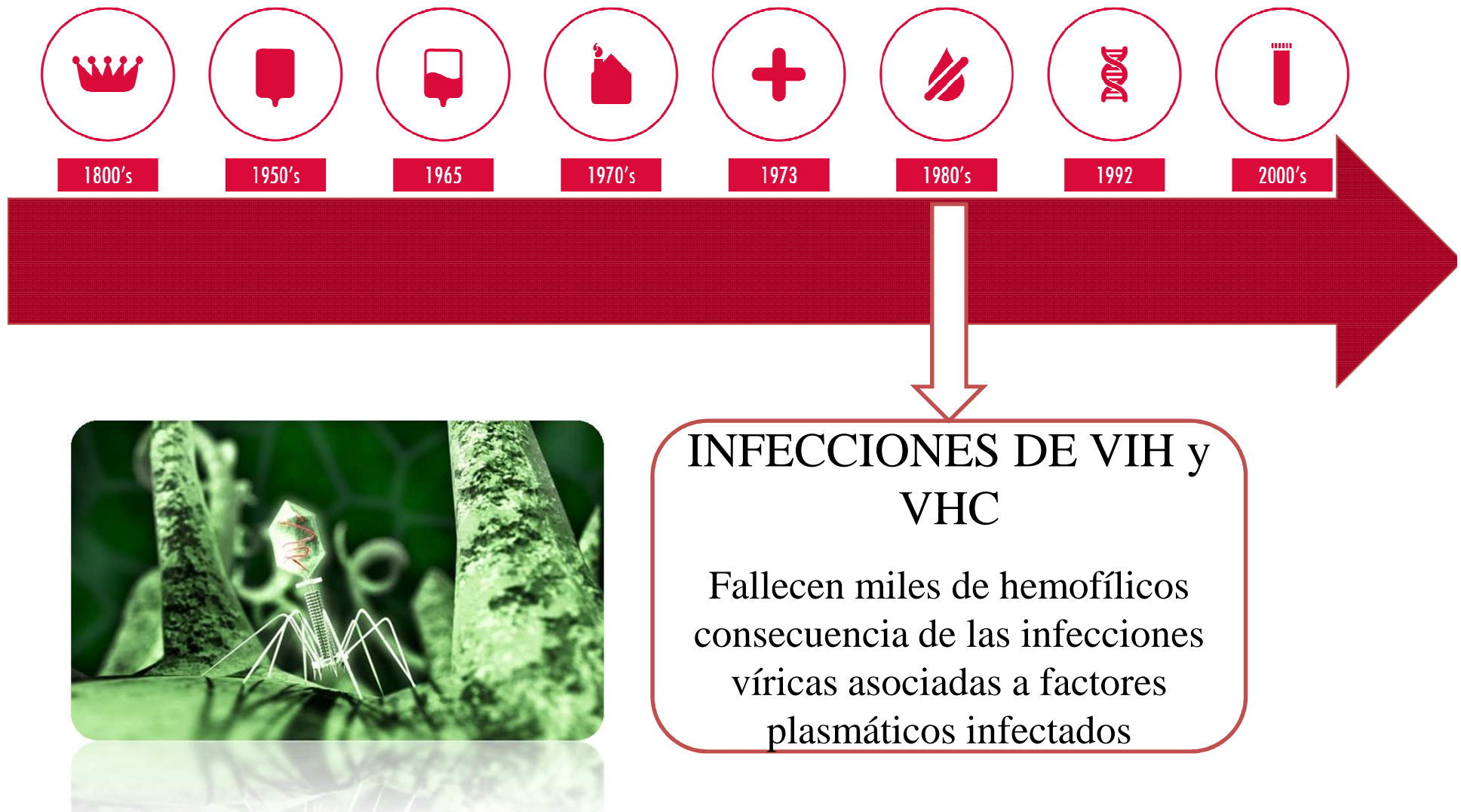


## PRIMERAS UNIDADES ESPECIALIZADAS EN COAGULOPATÍAS

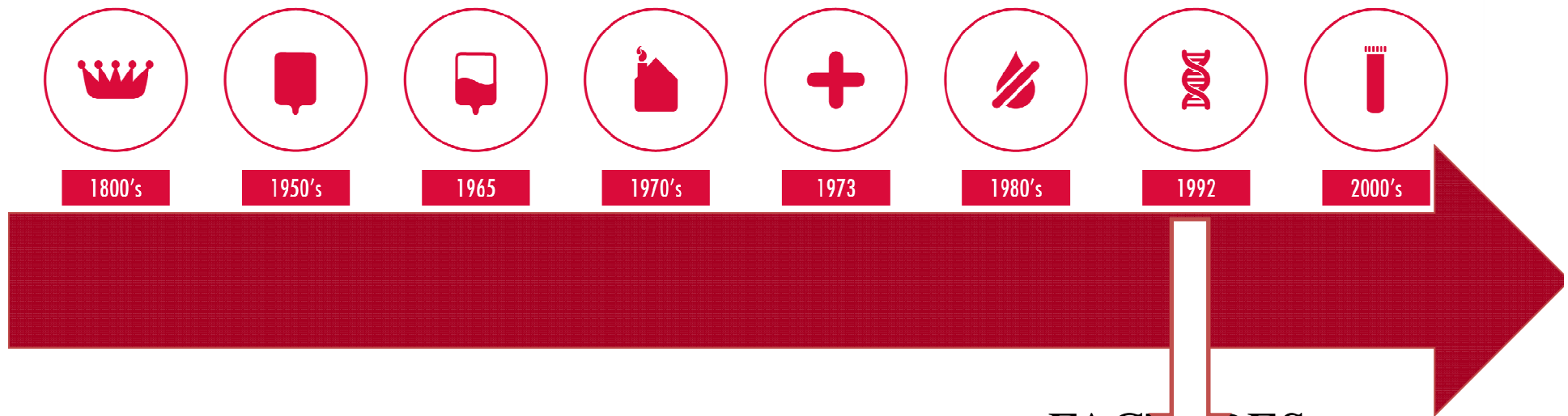
Se funda el “Hemophilia Care Act”,  
facilitando el acceso a hematólogos,  
cirujanos y médicos rehabilitadores



# 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





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  $>3500\text{U/mg}$ )



The background of the slide is an abstract composition of blue and green splashes, resembling liquid or smoke, set against a dark background. A bright, out-of-focus light source is visible on the right side, creating a lens flare effect. The text is overlaid on the lower left portion of the image.

**Inconveniente** de los factores recombinantes

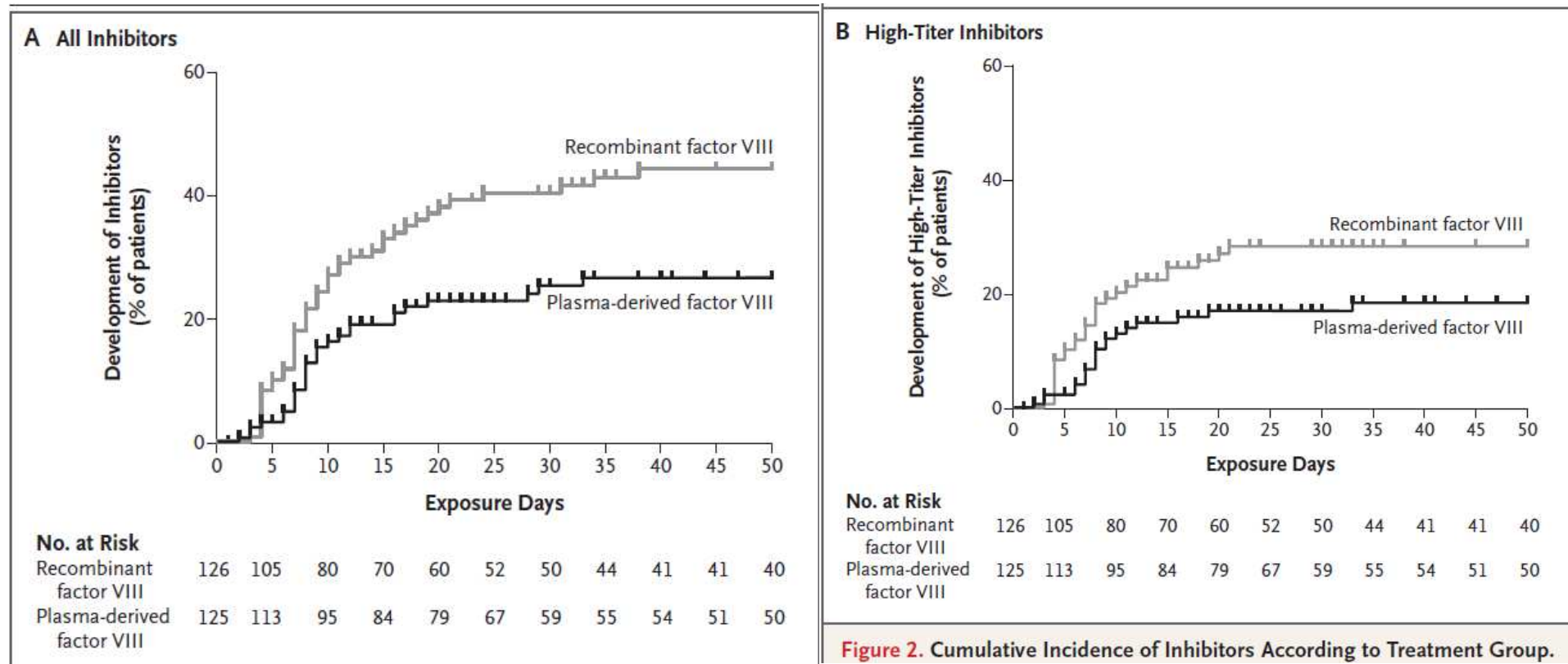
APARICIÓN DE INHIBIDORES



# Estudio **SIPPET**

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

Estudio prospectivo multicéntrico internacional (n=251 HA grave NO pretratado)



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





# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 9, 2007

VOL. 357 NO. 6

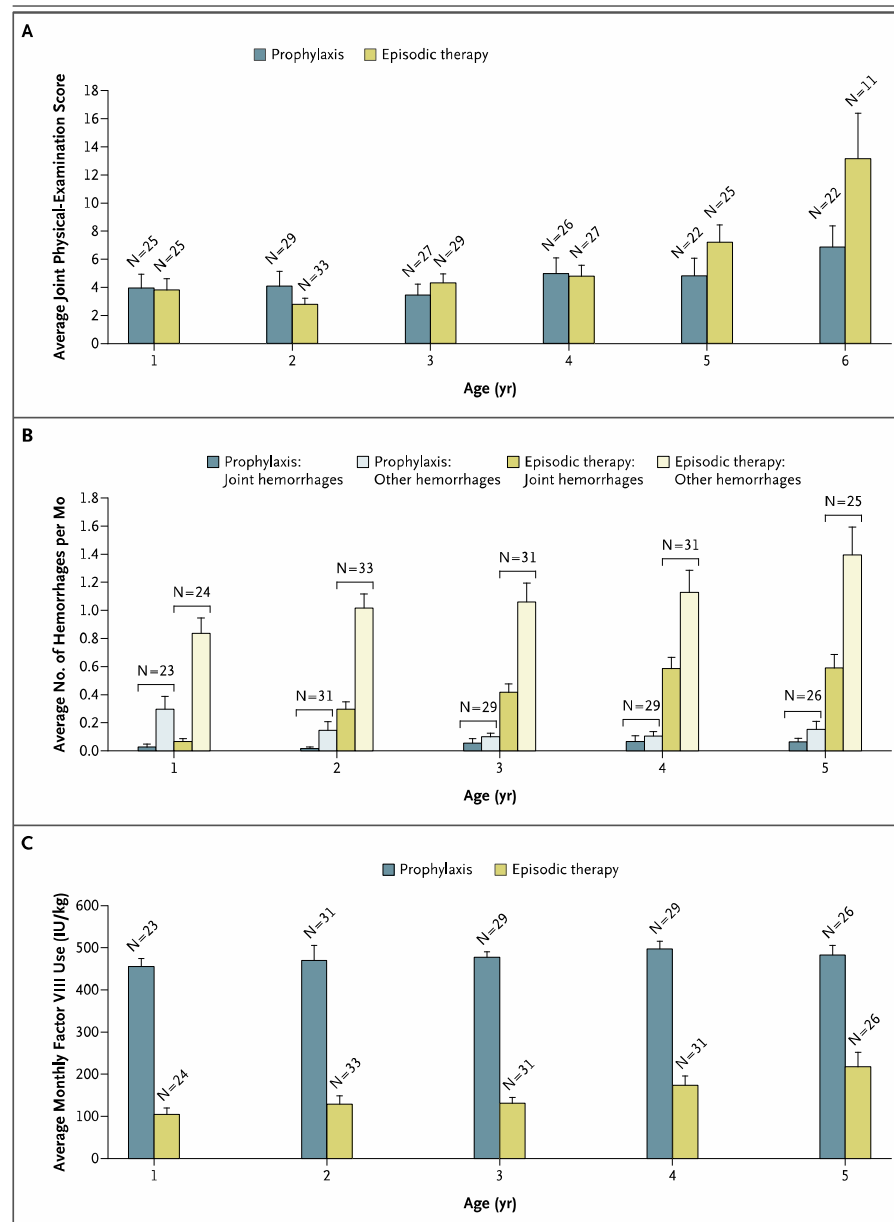
## Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia

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 Leissing, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane 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
<b>MRI findings</b>			
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)	
<b>Radiographic findings</b>			
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)	
<b>No. of days in study</b>			
Mean	1,497	1,490	0.95
Total	47,895	49,179	
<b>Reported no. of factor VIII infusions</b>			
Mean	653±246	187±100	<0.001
Total	20,896	6,176	
<b>Reported no. of factor VIII units infused</b>			
Mean	352,793±150,454	113,237±65,494	<0.001
Total	11,289,372	3,736,807	
<b>Joint hemorrhages (no./participant/yr)</b>			
Mean	0.63±1.35	4.89±3.57	<0.001
Median	0.20	4.35	
<b>Total hemorrhages (no./participant/yr)</b>			
Mean	3.27±6.24	17.69±9.25	<0.001
Median	1.15	17.13	

## La profilaxis es estándar de tratamiento

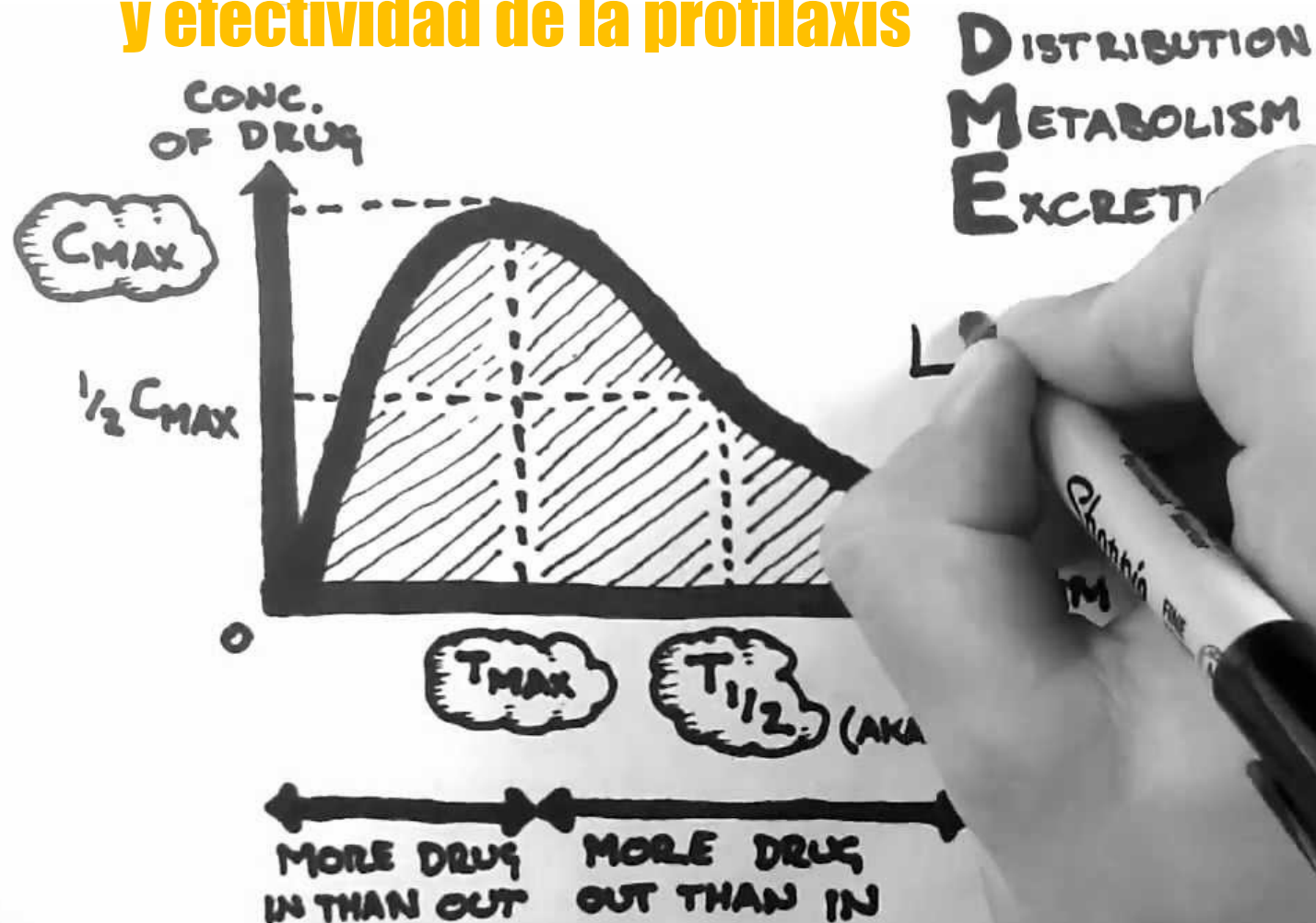


# **Profilaxis estándar**

**¿es efectiva en todos los pacientes?**

# Diferencias en Farmacocinética

Impacto en resultados clínicos  
y efectividad de la profilaxis

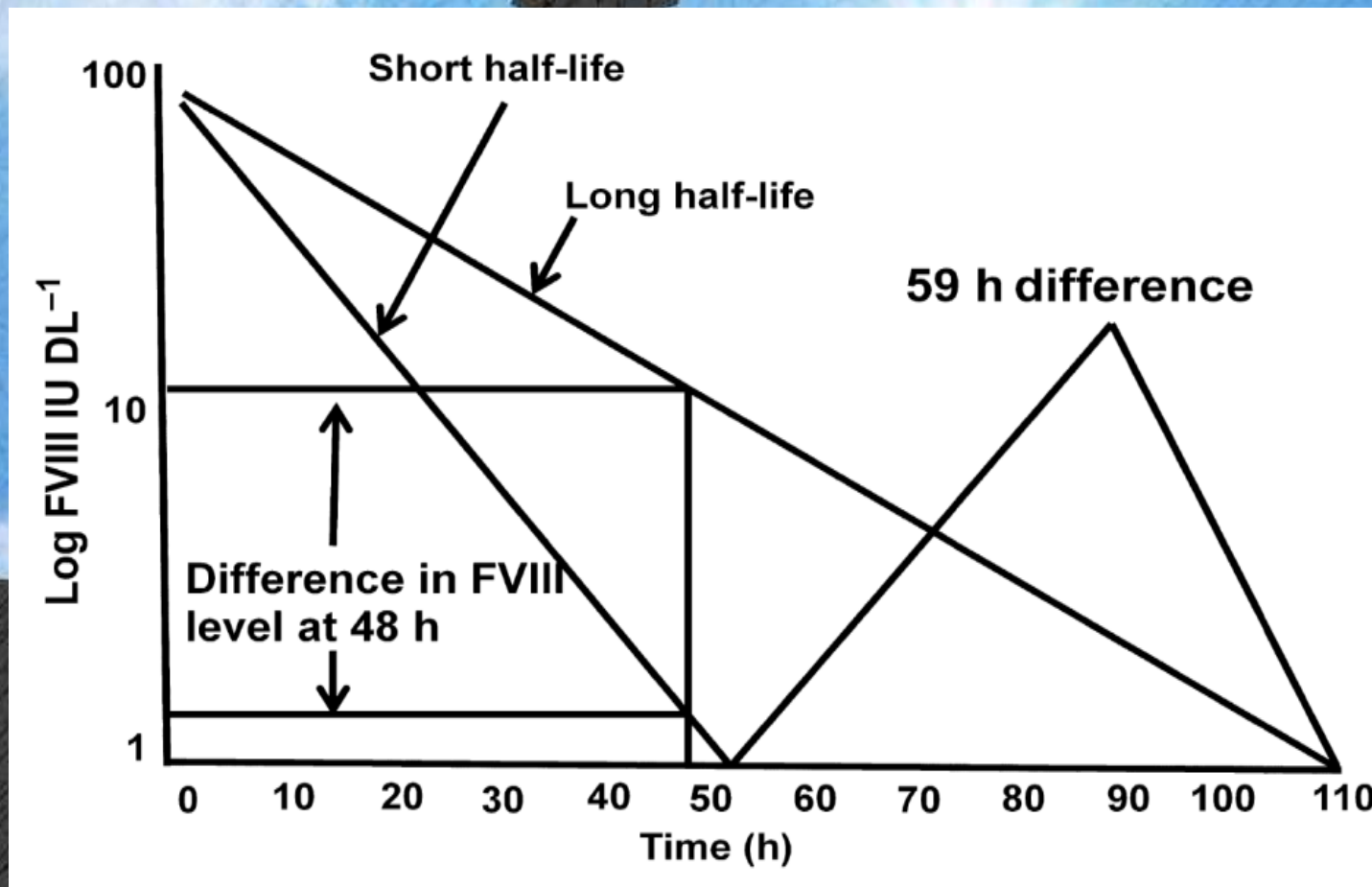




Diferencias en la  
semivida  
plasmática



# Diferencias en la semivida plasmática



*Björkman S et al.  
Haemophilia 2011; 17*

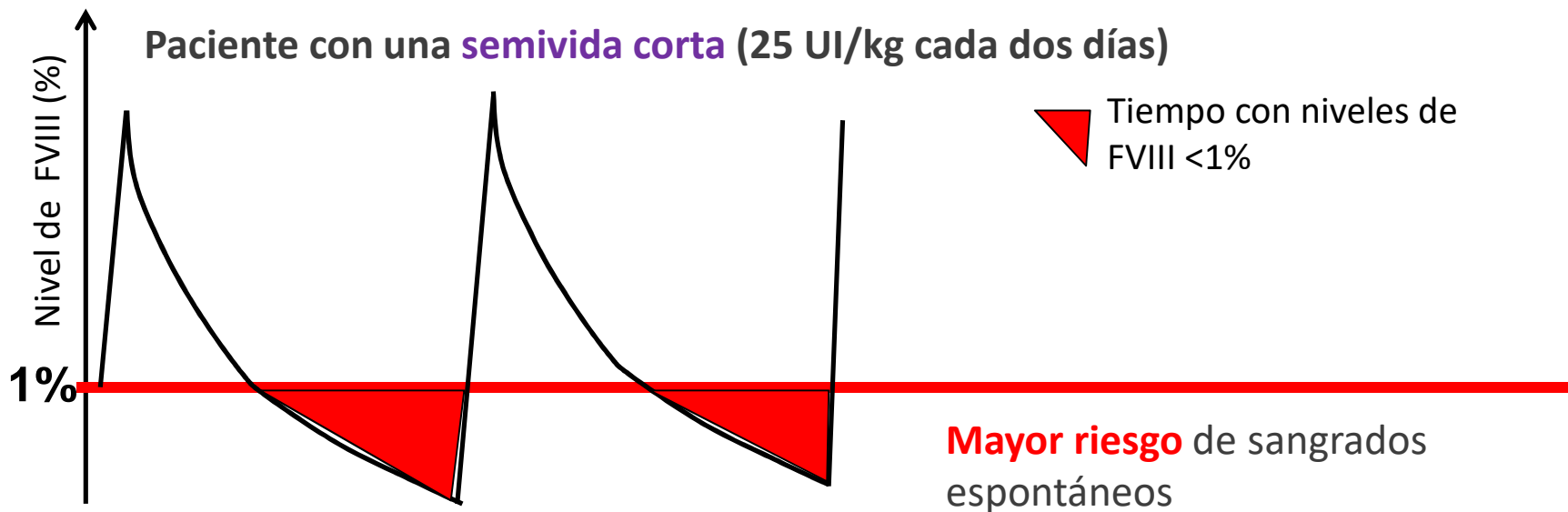
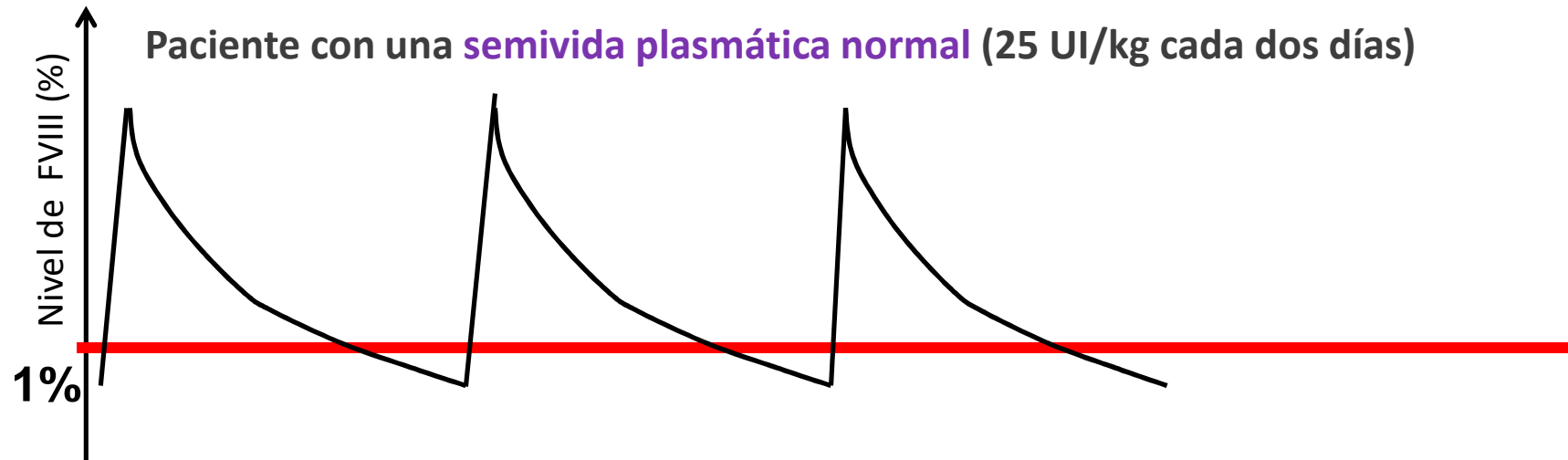
# Diferencias en la semivida plasmática

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 <sup>-1</sup> 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* <sup>†</sup>
Median: 10.4 h	120	700	3570
Long: 16.5 h (95th percentile of normal range)	50	200	600

***Björkman S et al.  
Haemophilia 2011; 17***

# Inconvenientes de una profilaxis estándar



*Collins et al. J Thromb Haemost 2009; 7*  
*Collins et al. Haemophilia 2011 ; 17*

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

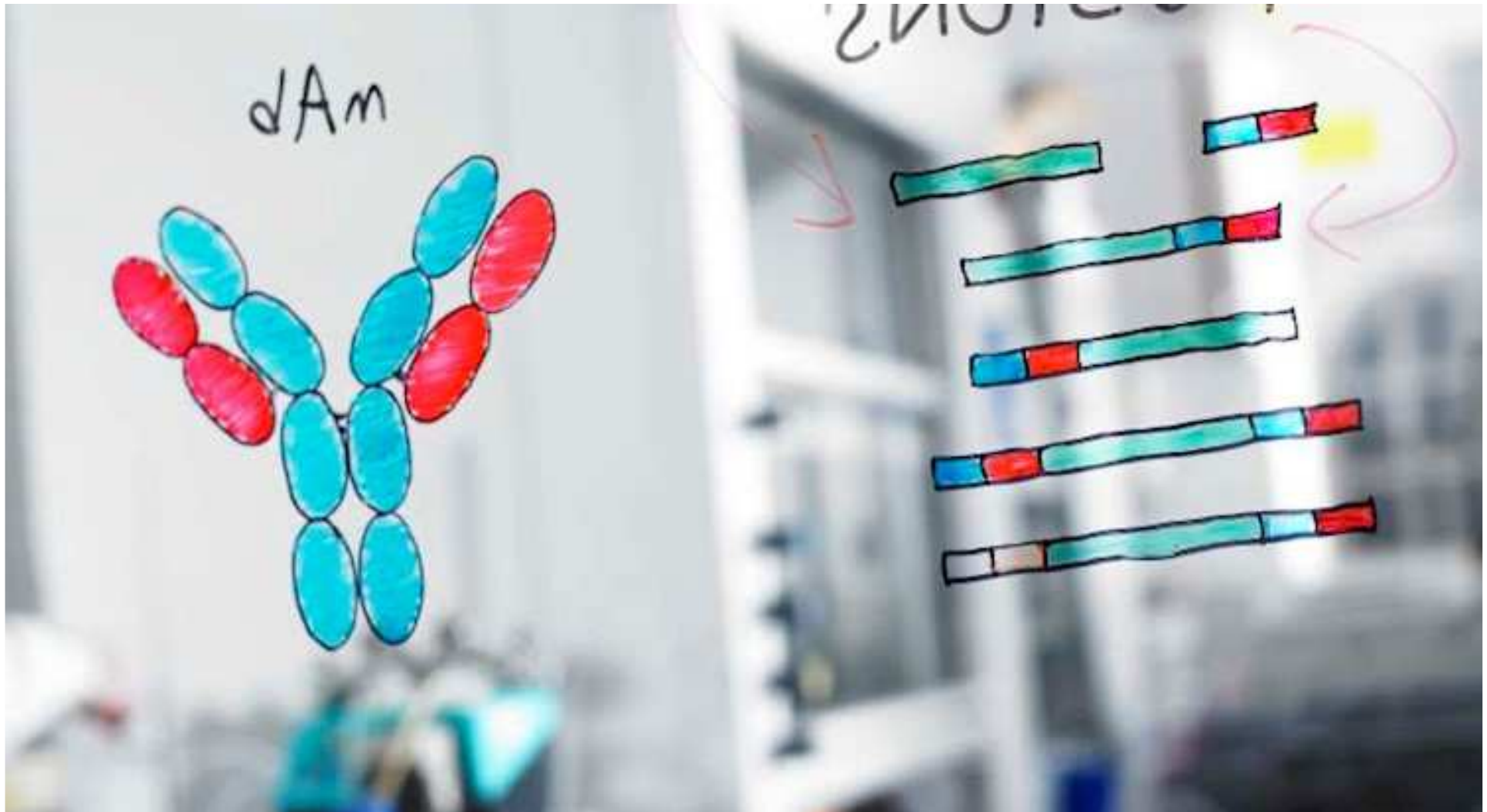
Nombre comercial	Tipo de FC	Laboratorio	$t_{1/2}$ (h)	Estado
Alprolix®	rFIX-Fc	Biogen (Sobi)	82,1	No disponible (USA 05-14)
N9-GP	GlycoPEG-FIX	Novo Nordisk	93	Fase III
Idelvion®	rFIX-FP (albúmina)	CSL Behring	101,7	No disponible (USA 04-16)

# 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



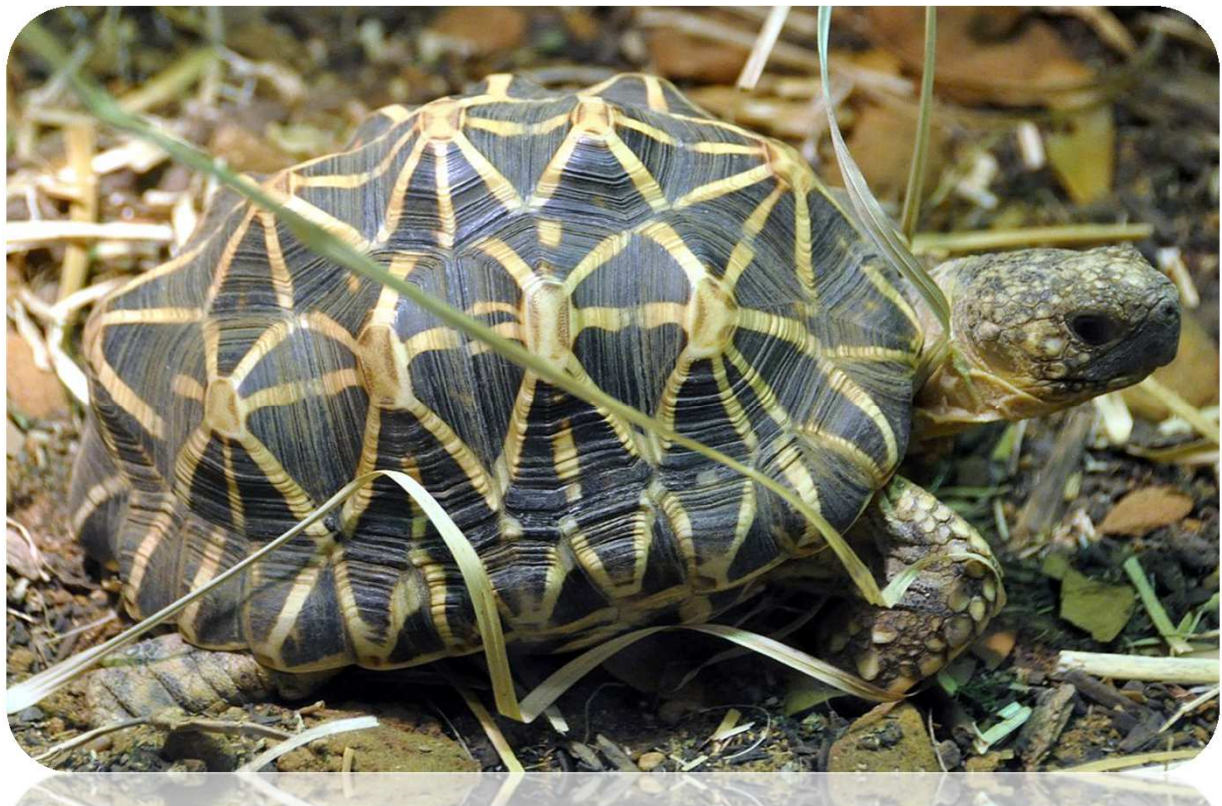
Estrategias para **aumentar** la semivida  
plasmática

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**





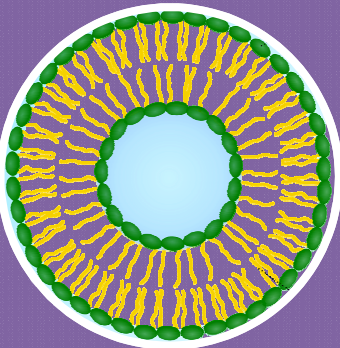
Estrategias para **aumentar** la semivida  
plasmática

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



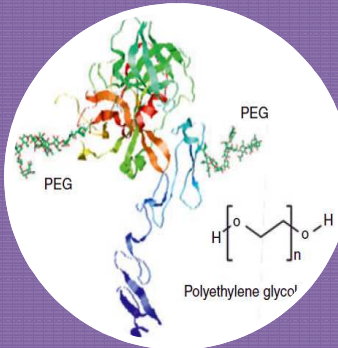


# Estrategias para **aumentar** la semivida plasmática



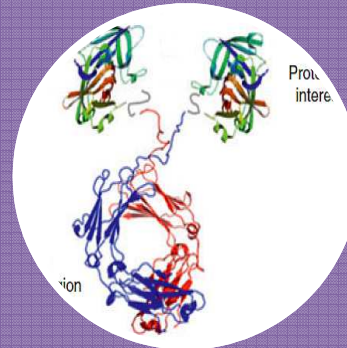
Fijación o  
encapsulación  
partículas

EJ. Liposomas



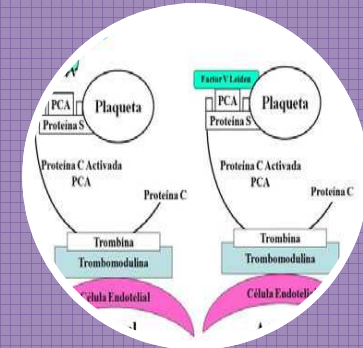
Conjugación  
con polímeros  
hidrofílicos

EJ. PEGilación,  
polisialización



Proteínas de  
fusión

EJ. IgFc o fusión  
con albúmina

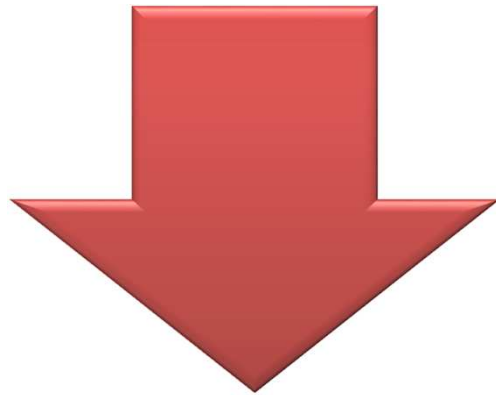


Variantes  
resistentes a la  
inactivación

EJ. FVIII  
resistente APC

# Efectos de la **PEGilación** de proteínas

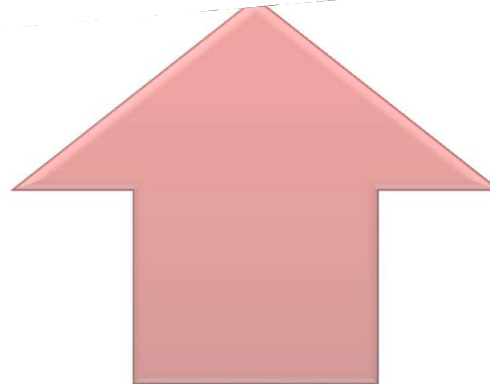
CONOCIDOS



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

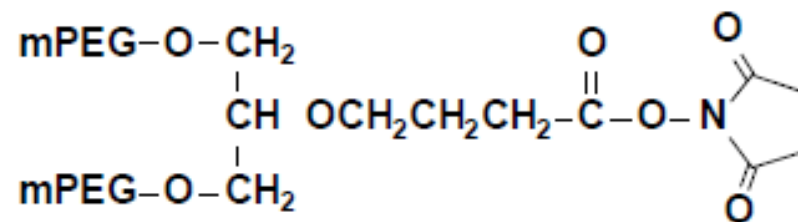


DESCONOCIDOS

# 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

*mPEG<sub>2</sub>-SBA (succinimidil butirato)*



# Polisialización: Unión a ácido polisiálico



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

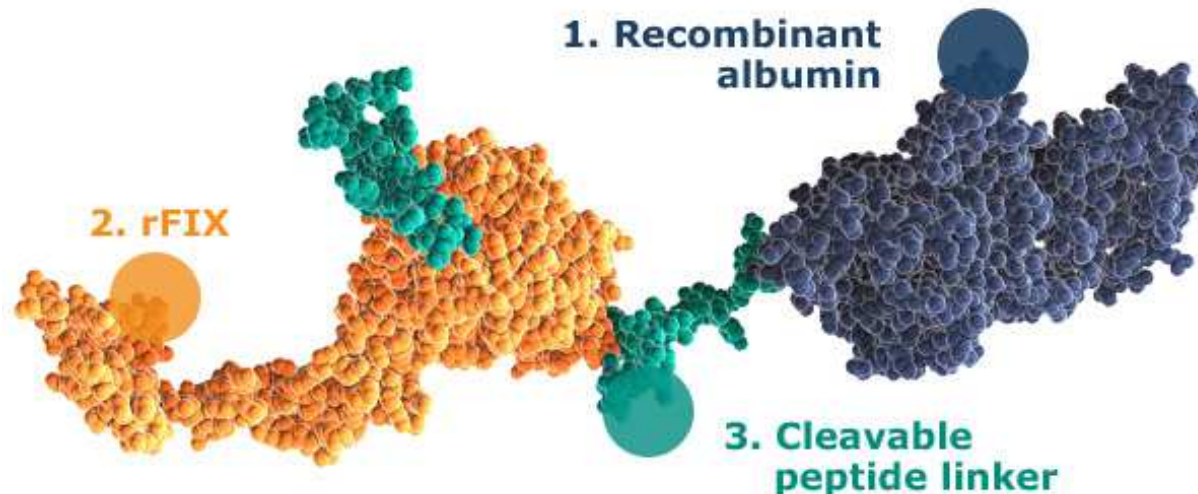
Ampliamente distribuido en los tejidos de mamíferos, es biodegradable y menos inmunógeno

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

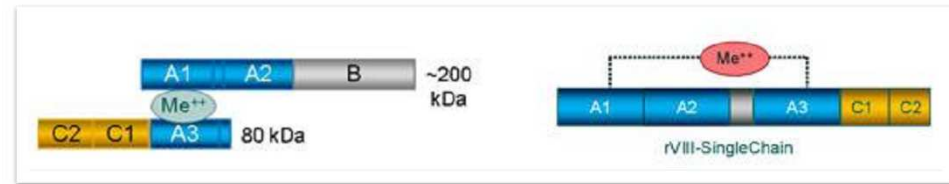


# Proteínas de fusión: Unión con albúmina

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



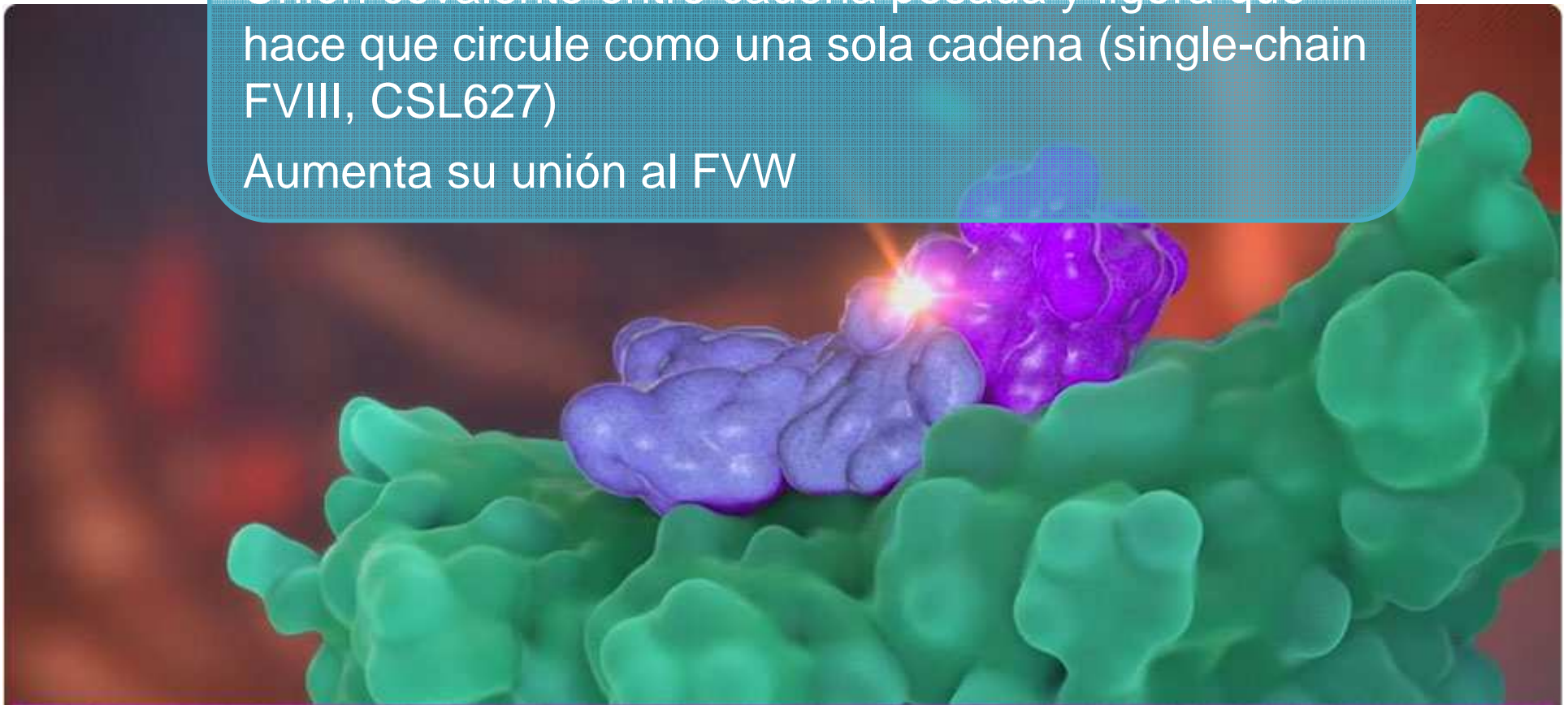
# Modificación de la secuencia proteica



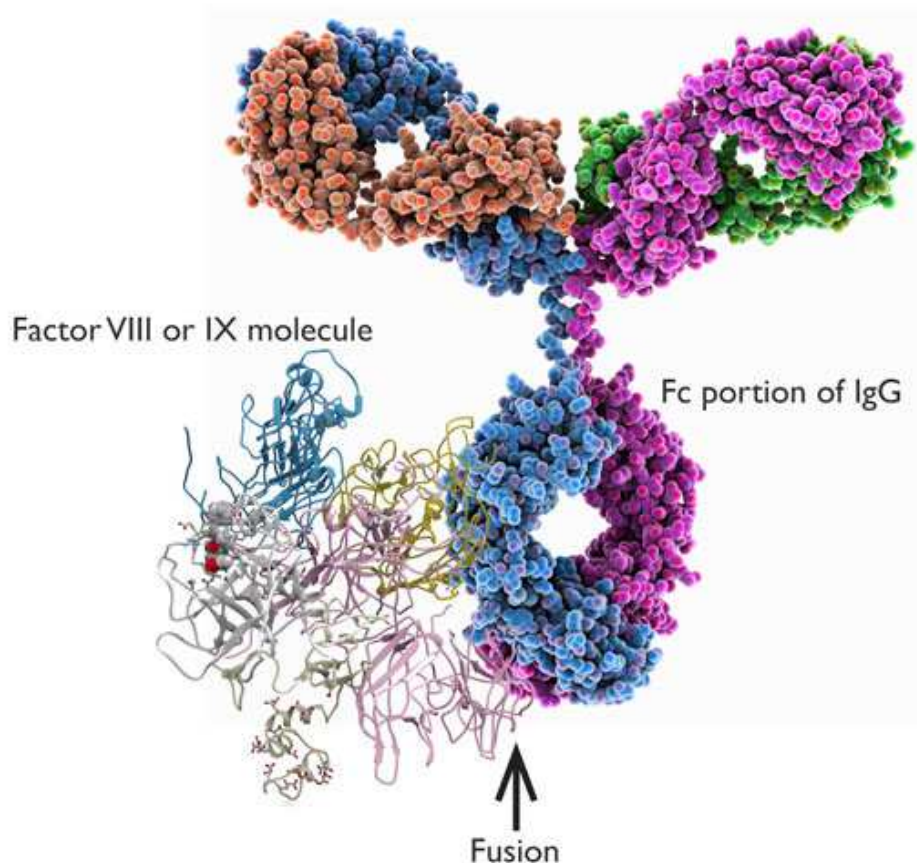
FVIII sin dominio B

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-IgG<sub>1</sub>



- 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

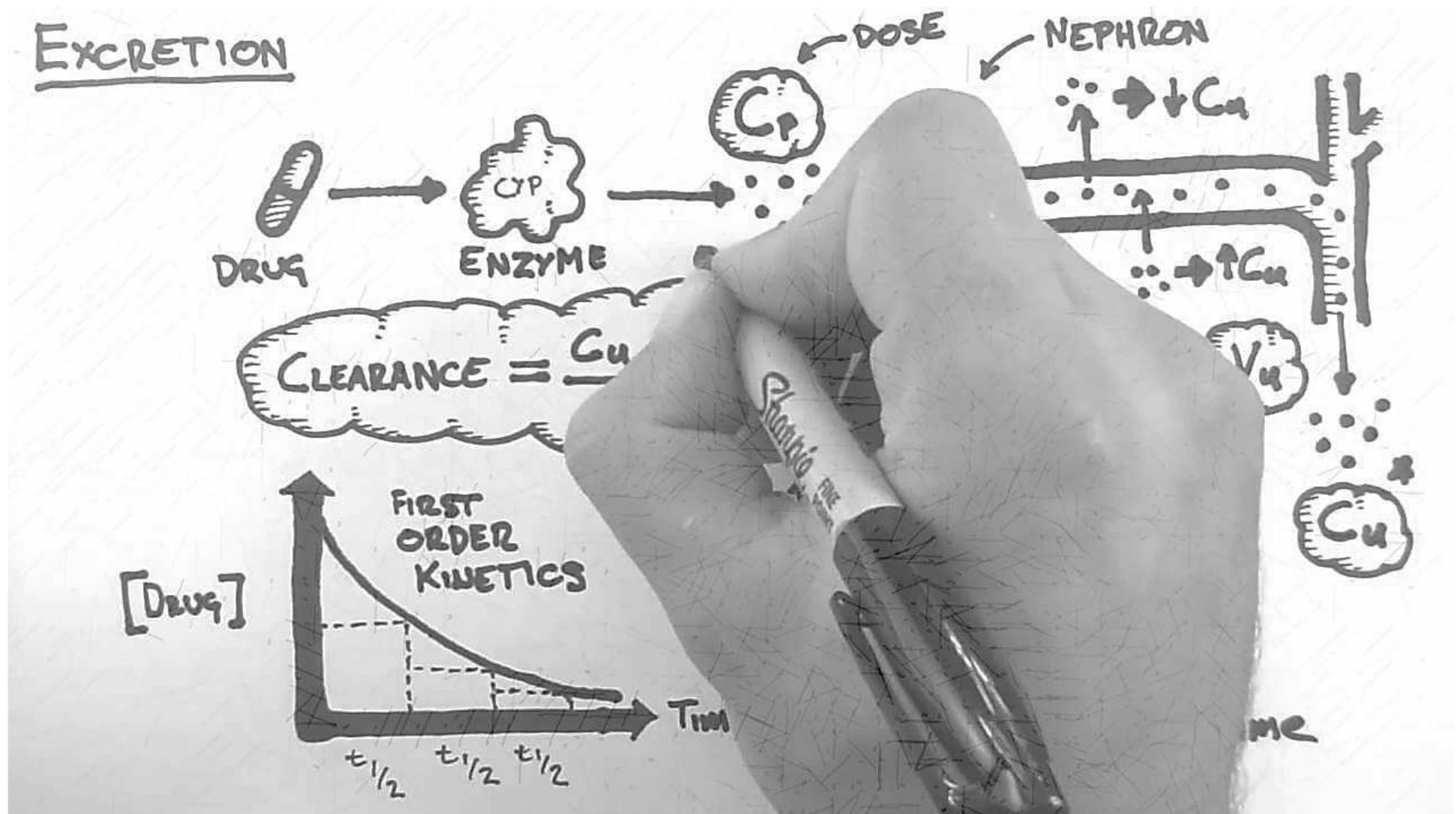
# Long-acting de proteínas fusión o modificación de la secuencia protéica **en desarrollo**

Tecnología	Molécula	Producto	Vida media	Administración	Estado
FC-fusión	FVIII	Elocta (rFVIII-Fc)	1,5 x	Intravenosa	Disponible
	FIX	Alprolix (rFIX-Fc)	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

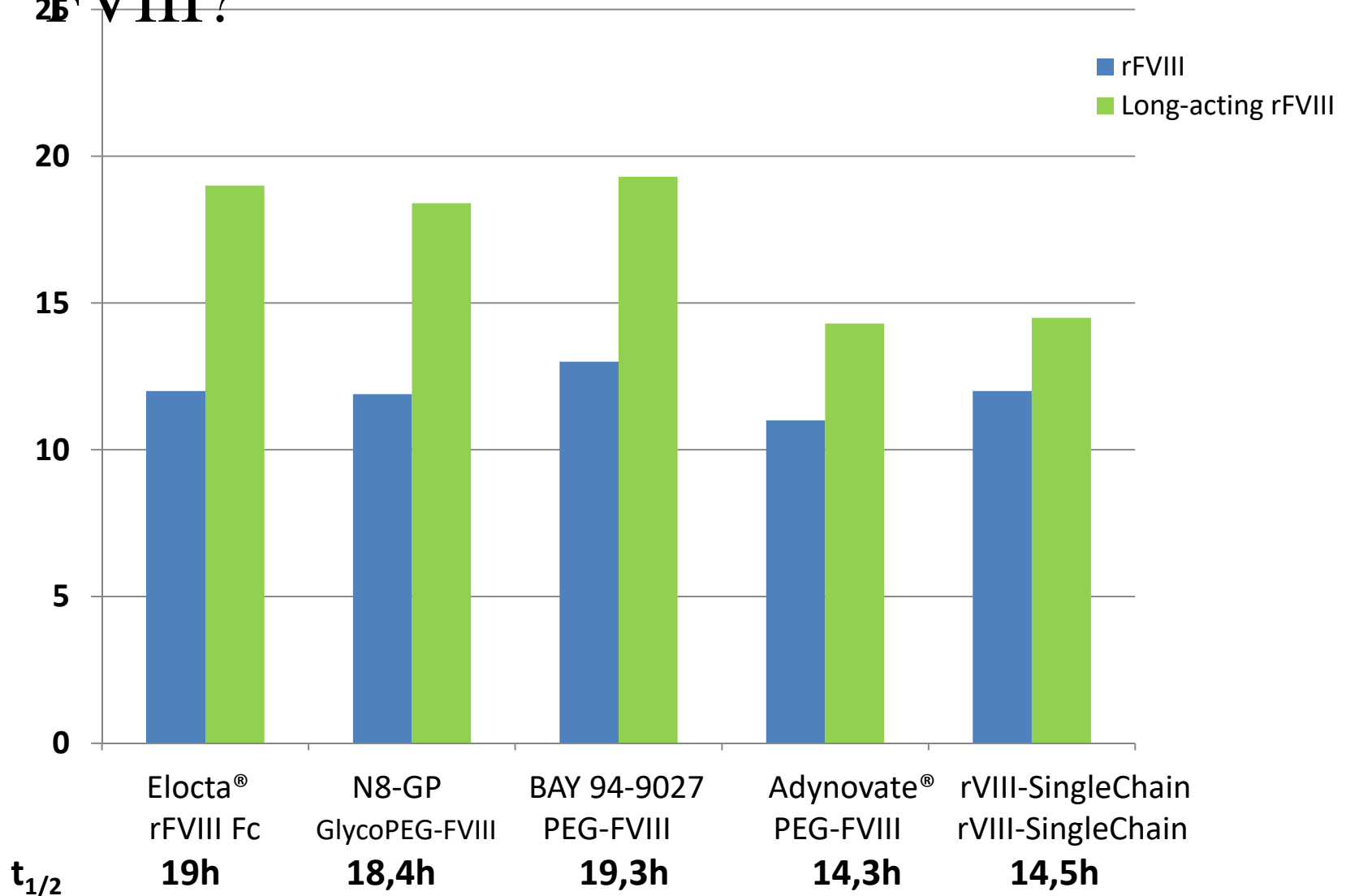




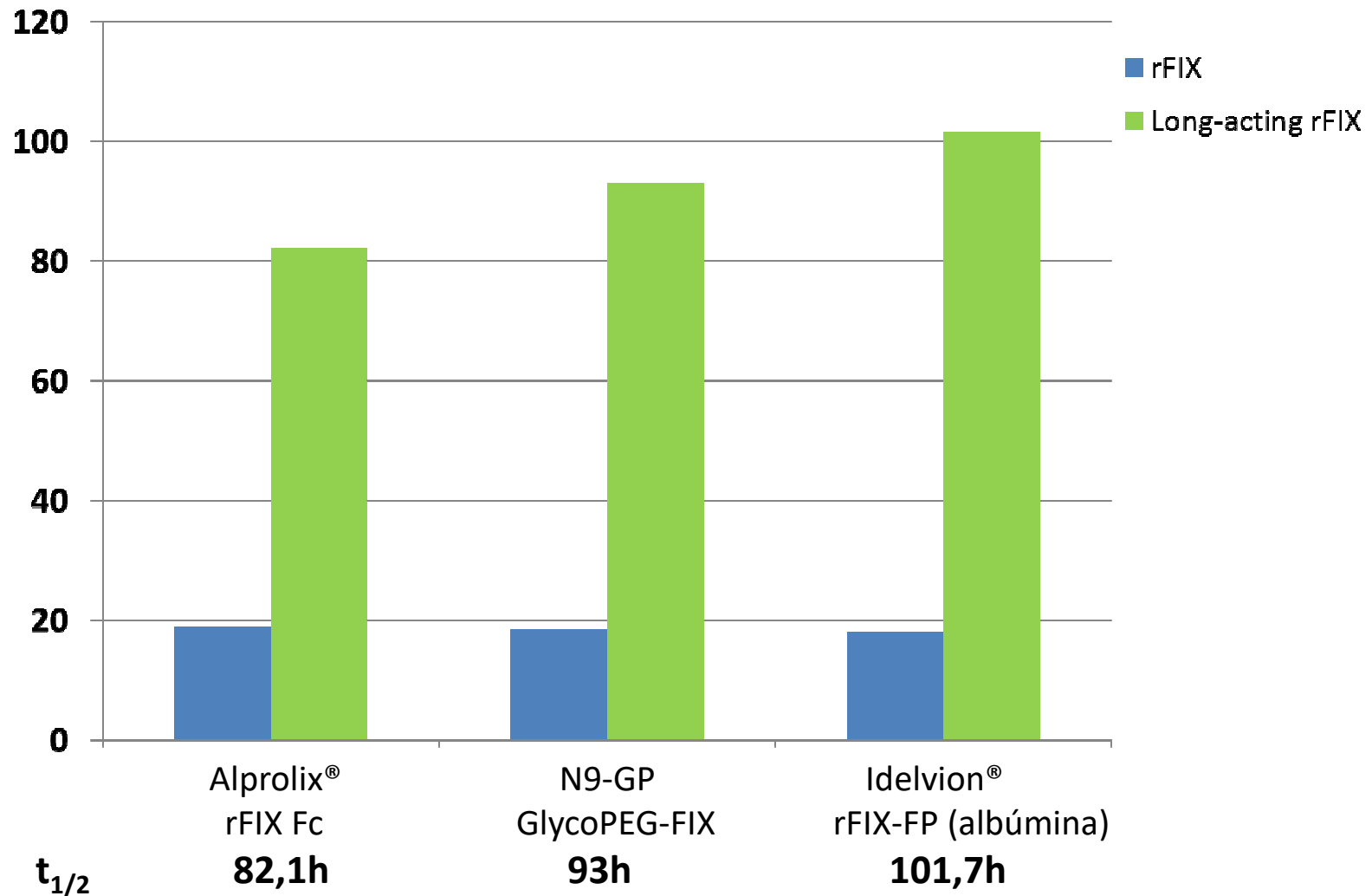
¿Qué diferencias de **semivida** hay entre los distintos Long-acting?



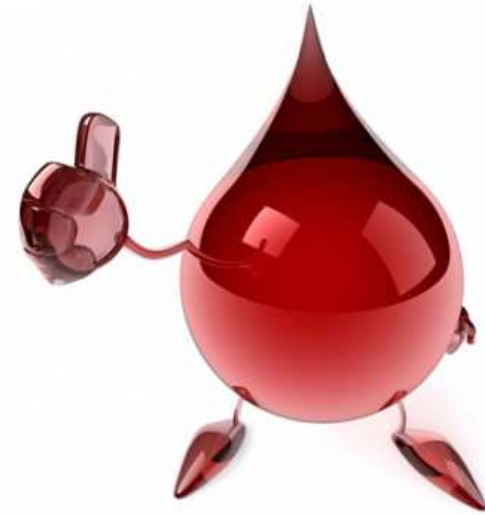
¿Qué diferencias de **semivida**  
hay entre los distintos Long-acting de  
FVIII?



# ¿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  $\rightarrow$   $t_{1/2}$  muy corta
- Alta frecuencia (2-4 veces por semana)
- Proteínas  $\rightarrow$  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            |

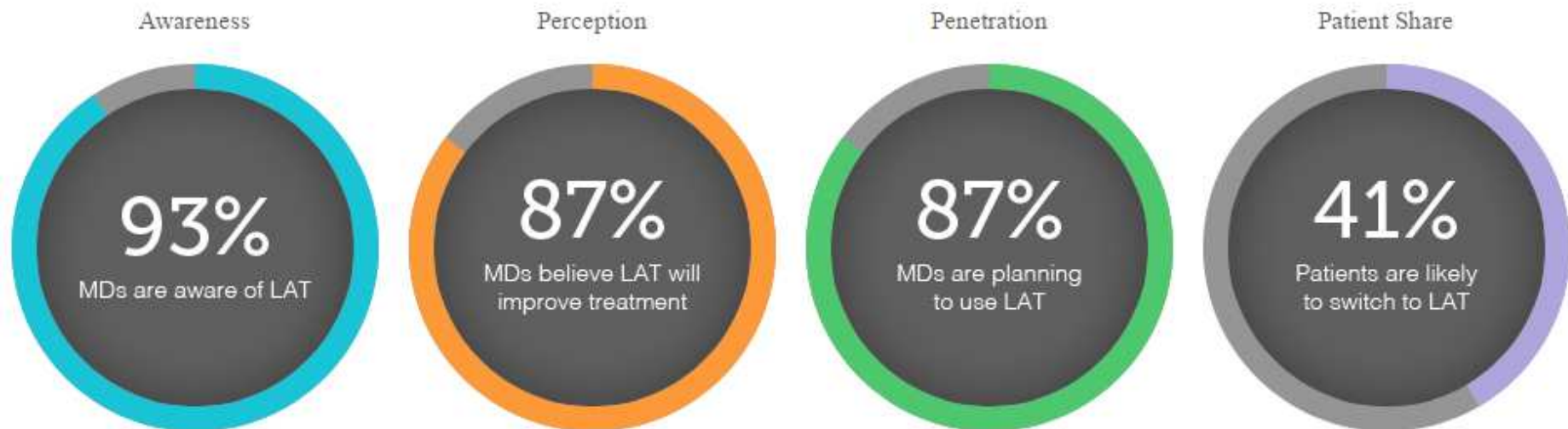
Muy caro

¿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

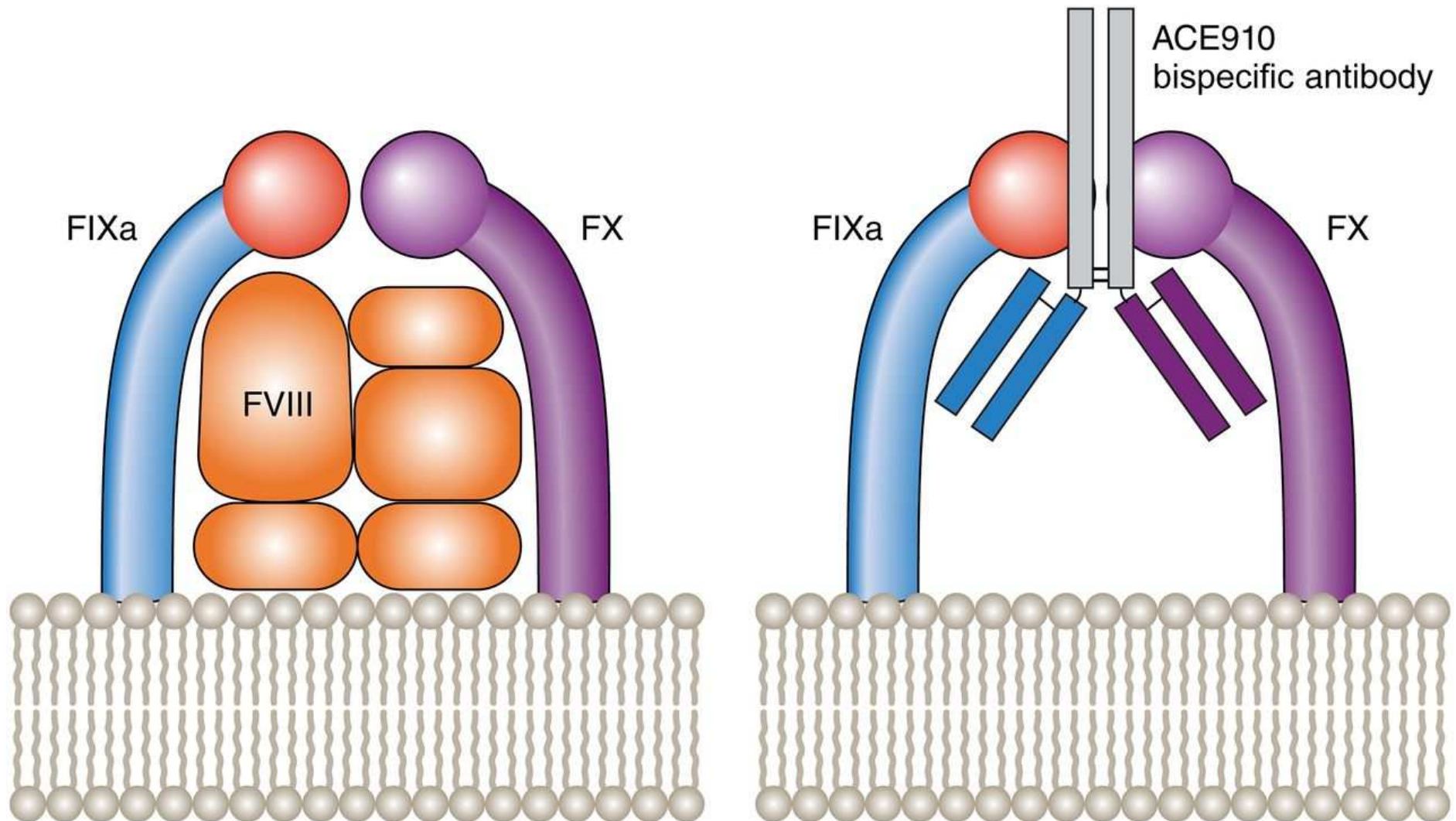
- CONOCE los Long-acting (93%)
- CREE que mejoran el tratamiento (87%)
- PLANEAN prescribirlos (87%)

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



# FUTURO:

## Tratamiento no sustitutivo



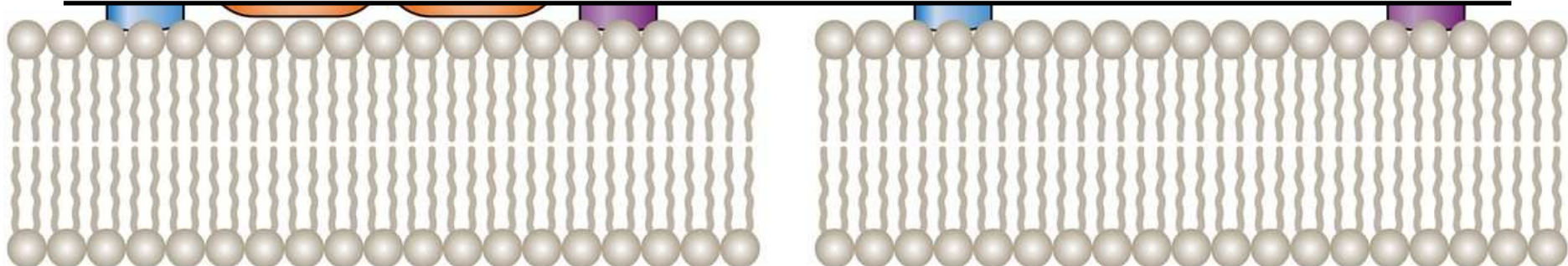


# FUTURO:

## Tratamiento no sustitutivo

ACE910  
bispecific antibody

Nombre	Clase	Laboratorio	Mecanismo de acción	Fase
<b>NN-7415 (concizumab)</b>	Anti-TFPI	Novo Nordisk	Anticuerpo anti-TFPI para disminuir el TFPI	Fase I
<b>ALN-AT3 (fitusiran)</b>	Anti-AT3 Reduce la producción de la antitrombina	Alnylam	RNAi terapéutico con diana en la antitrombina	Fase I
<b>ACE910 (emicizumab)</b>	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***



Paciente del ensayo Fase III  
de emicizumab (ACE910)

ENDPOINTS NEWS

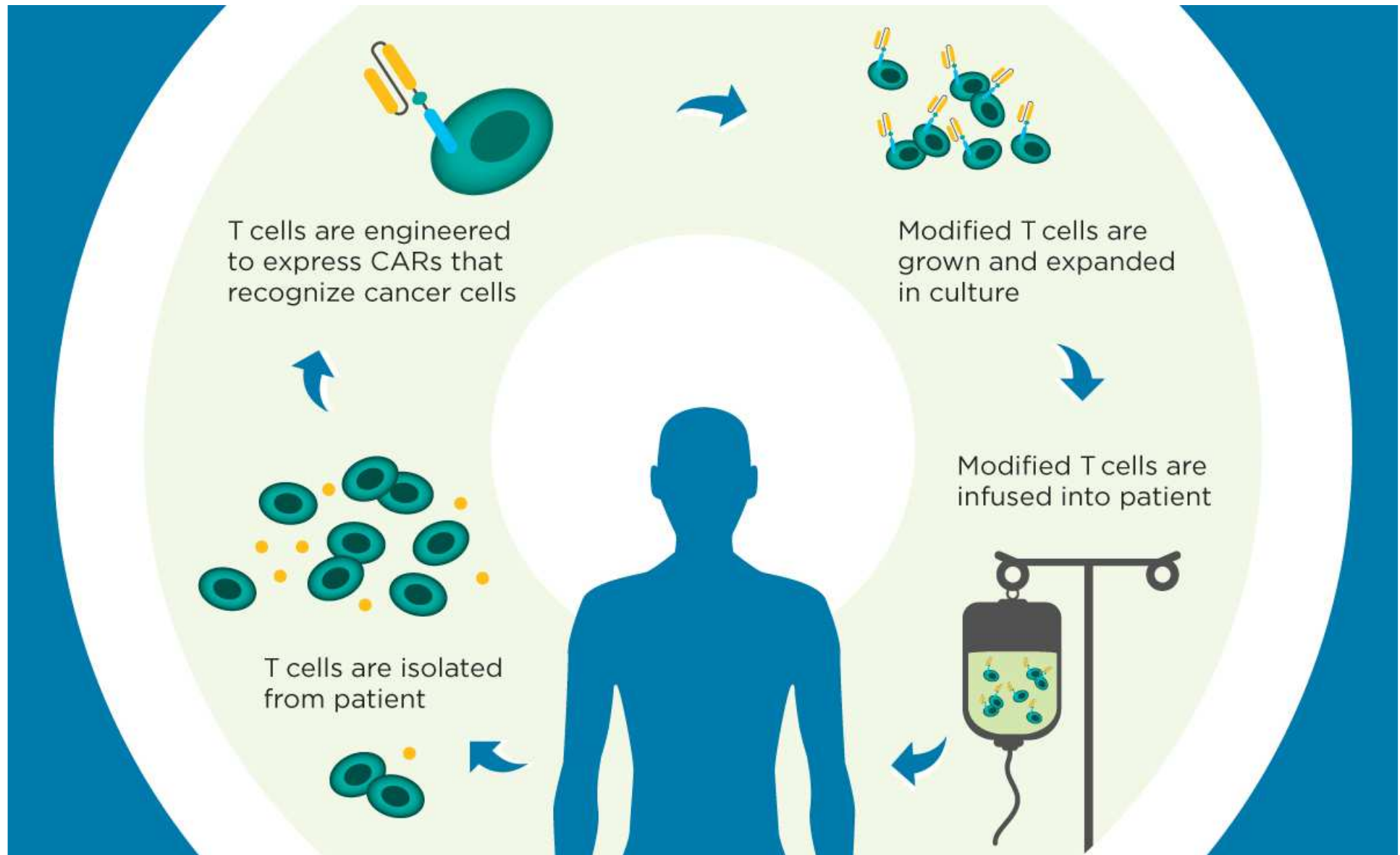
**23/02/2017**

# 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

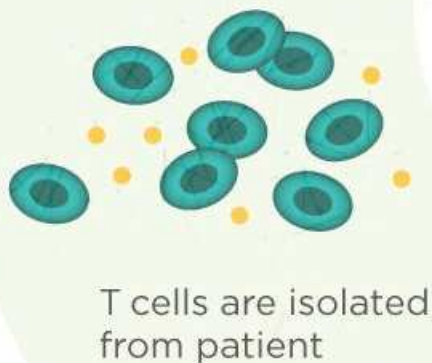
Type: Oral

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

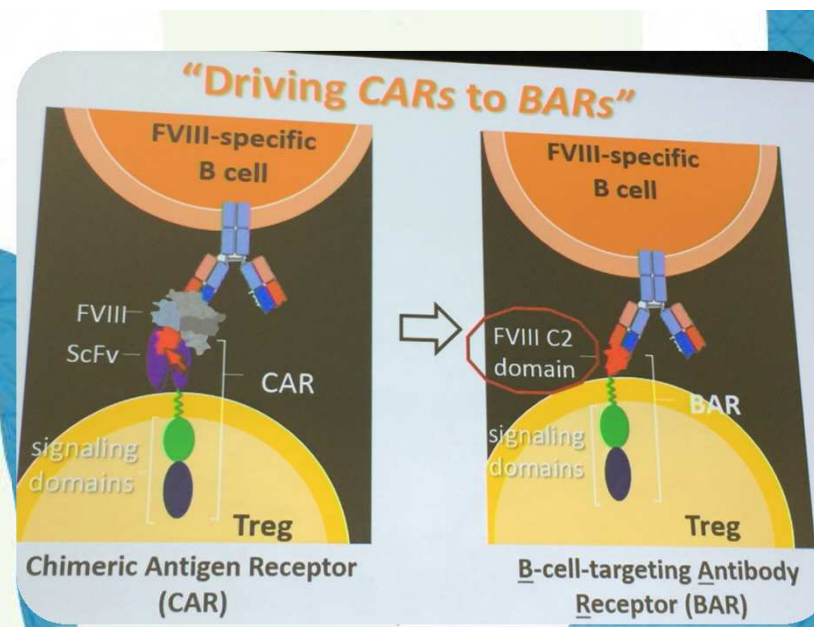
Sunday, December 4, 2016: 10:30 AM

Room 33 (San Diego Convention Center)

*Ai-Hong Zhang, PhD<sup>1</sup>, Jeong Heon Yoon, PhD<sup>1\*</sup>, Yong Chan Kim, PhD<sup>2\*</sup> and David W. Scott, PhD<sup>1</sup>*



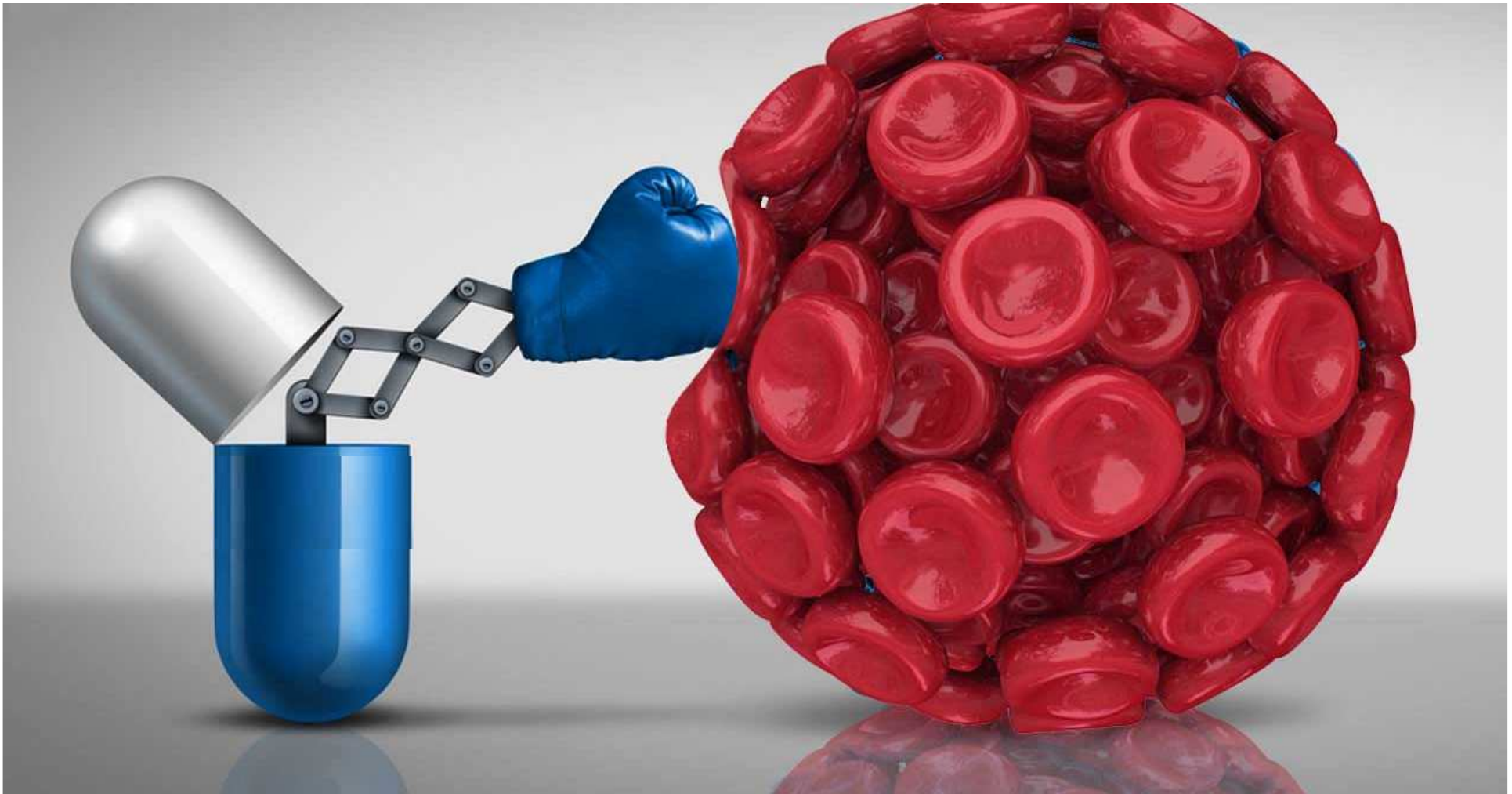
Similar a las CAR-T cells, se crean BAR-T cells, linfocitos B con un antígeno de membrana específico para la unión del FVIII



# FUTURO: Terapia génica



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





# Hospital UNIVERSITARIO y POLITECNICO La Fe





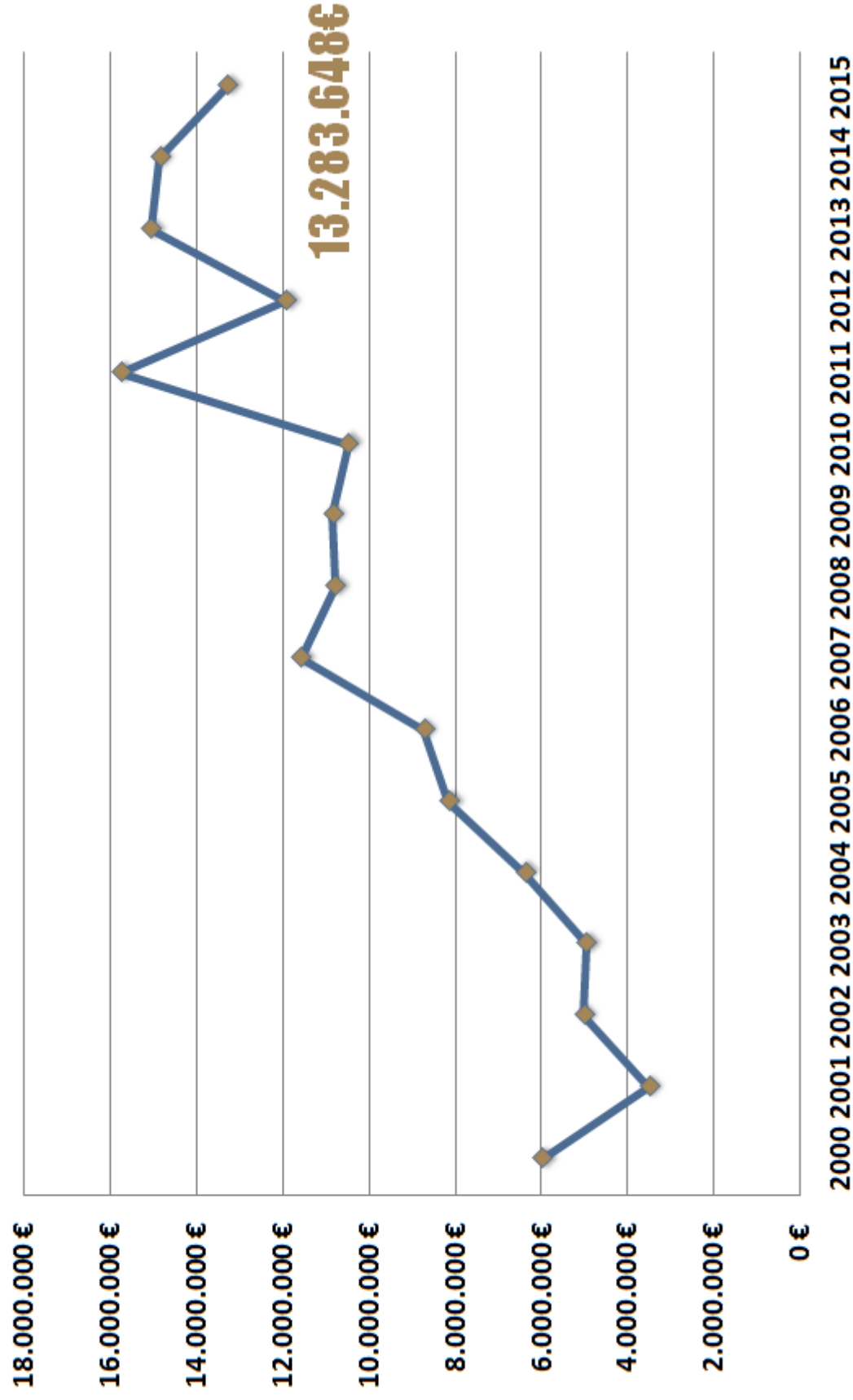
# ANTES:

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







## SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

- Validación de los tratamientos
- Adherencia al tratamiento
- Efectos adversos
- Interacciones
- Conciliación

## DISPENSACIÓN



- Uso hospitalario (H)
- DH de dispensación hospitalaria
- Especial vigilancia, supervisión y control



## INFORMACIÓN / EDUCACIÓN AL PACIENTE

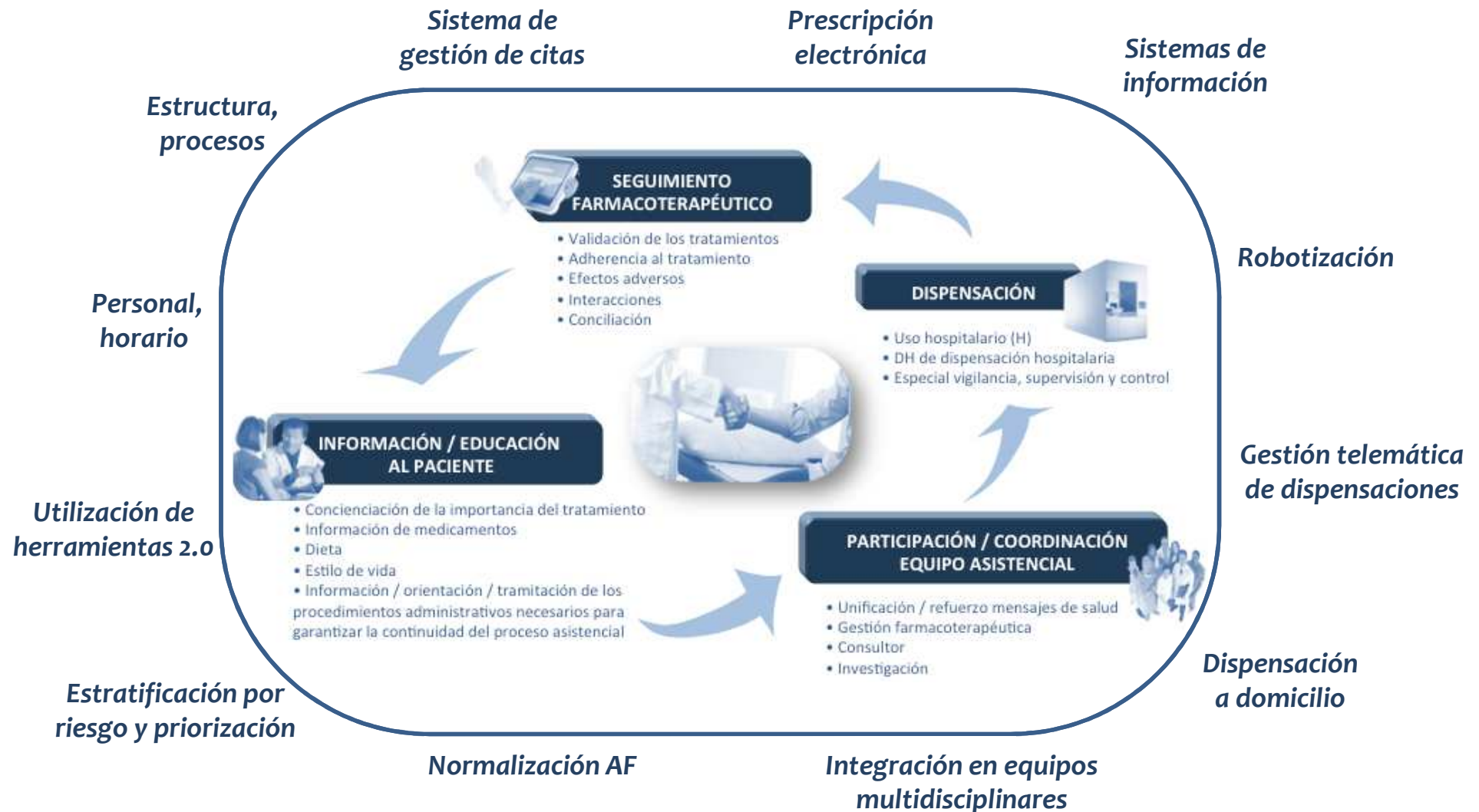
- Concienciación de la importancia del tratamiento
- Información de medicamentos
- Dieta
- Estilo de vida
- Información / orientación / tramitación de los procedimientos administrativos necesarios para garantizar la continuidad del proceso asistencial

## PARTICIPACIÓN / COORDINACIÓN EQUIPO ASISTENCIAL



- Unificación / refuerzo mensajes de salud
- Gestión farmacoterapéutica
- Consultor
- Investigación

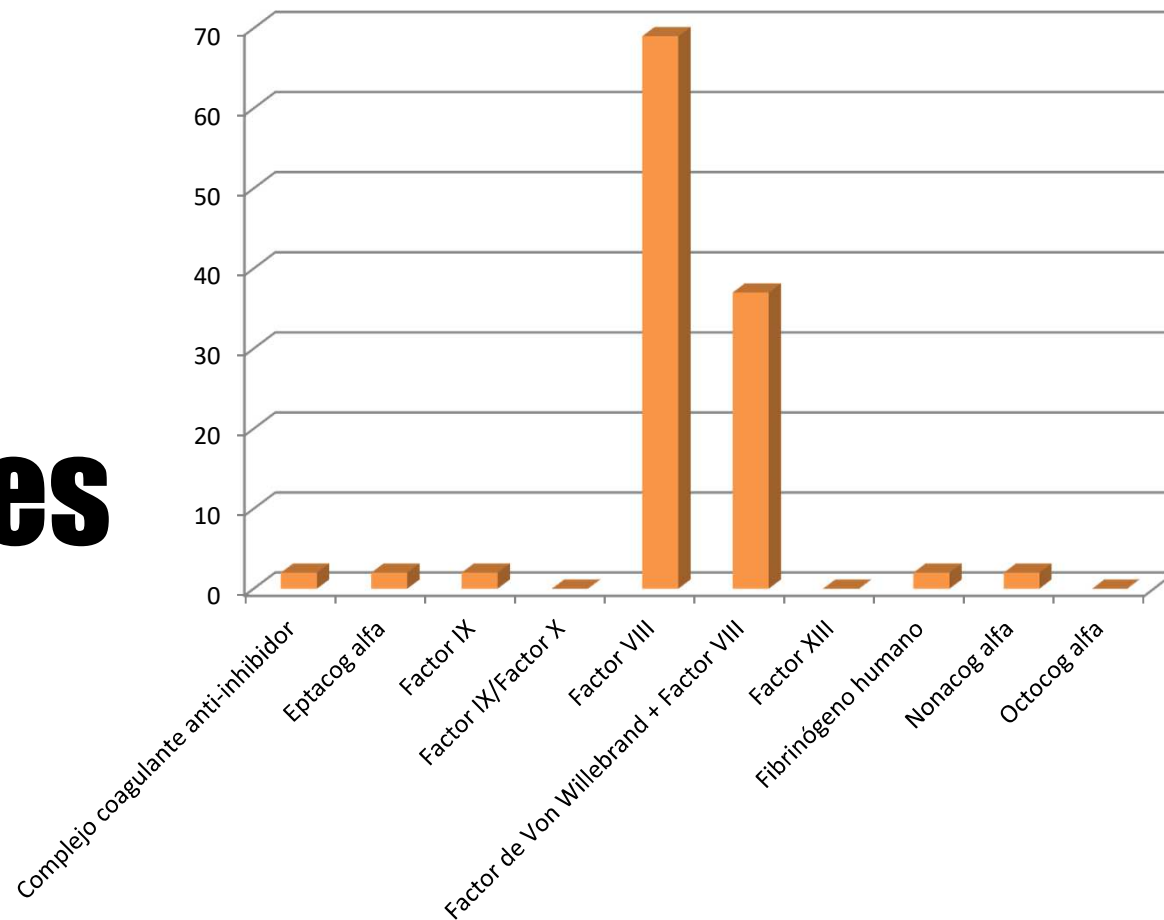
# INNOVACIÓN DE LA UFPE- SERVICIO DE FARMACIA.



# 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**

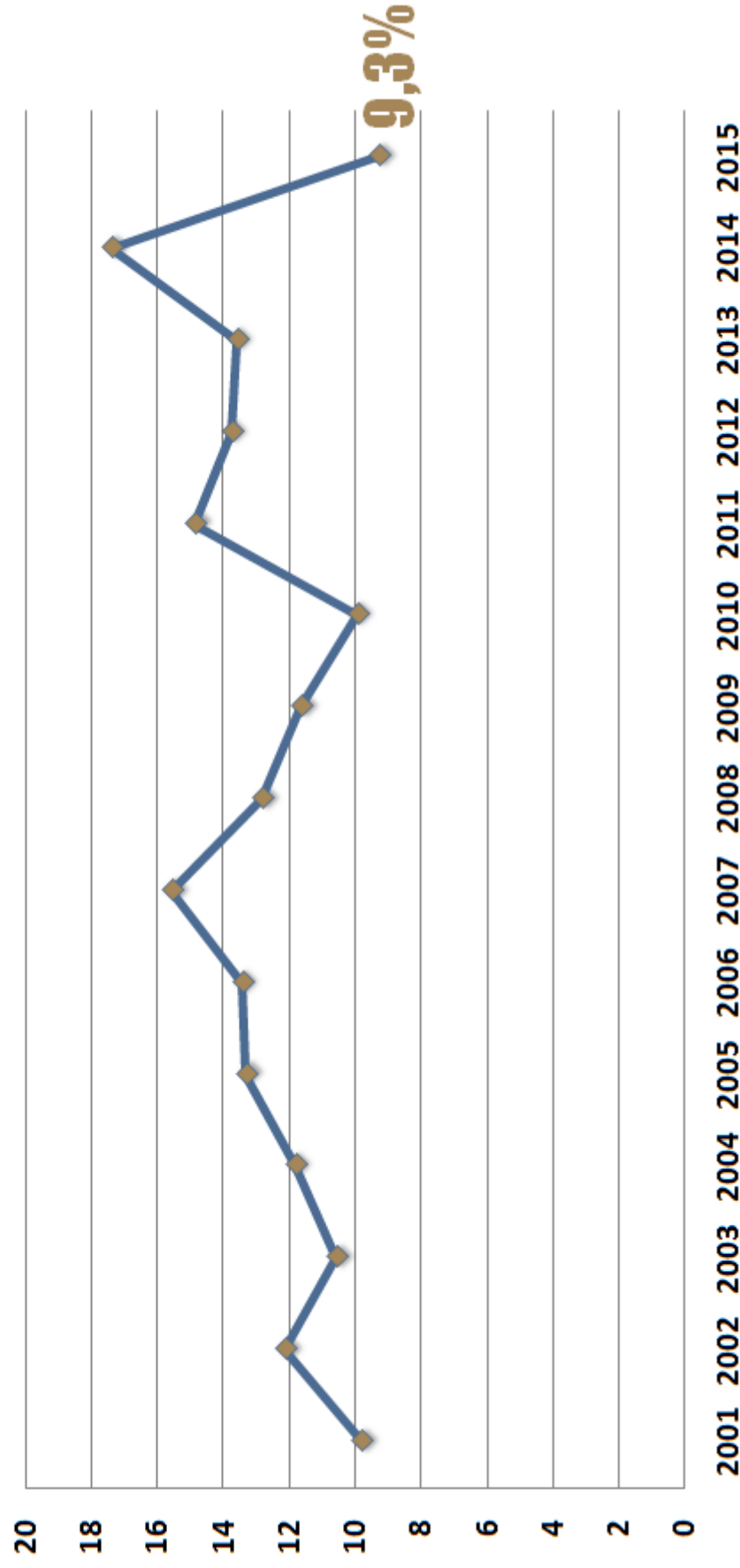
# Pacientes en tratamiento con factores de Coagulación

**UFPE del H.U.P. La Fe 2016**

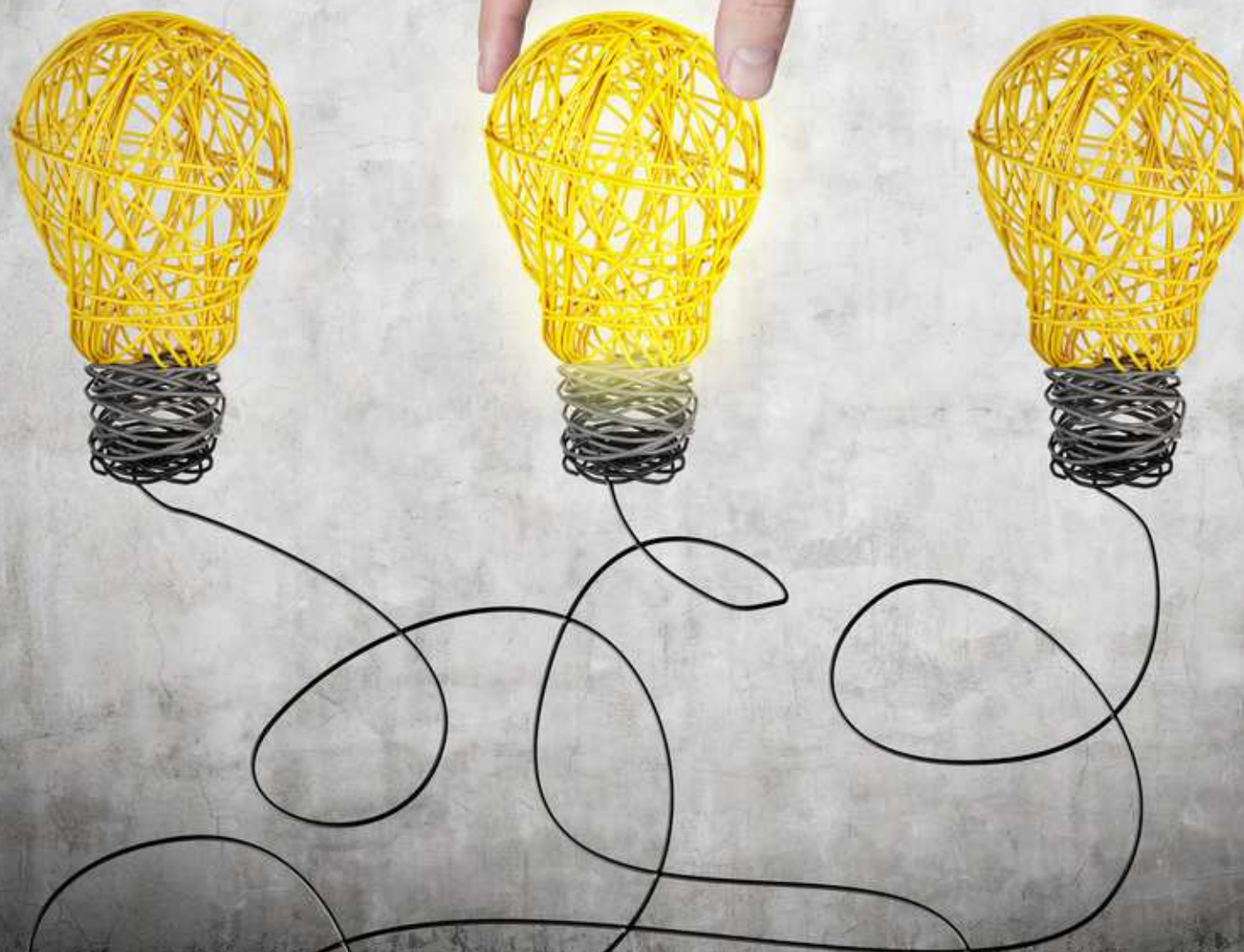
	COAGULOPATÍAS	TOTAL UFPE
PACIENTES	126 (1,14%)	11.098
VISITAS	1.242 (2,48%)	50.073
DISPENSACIONES	2.070 (2,23%)	90.140

# Evolución % consumo factores de coagulación sobre el total de medicamentos

Hospital Universitario y Politécnico La FE



# Nuevo enfoco





# Contratos de riesgo- compartido



# Contratos de riesgo- compartido



1er contrato de  
riesgo compartido en  
hemofilia

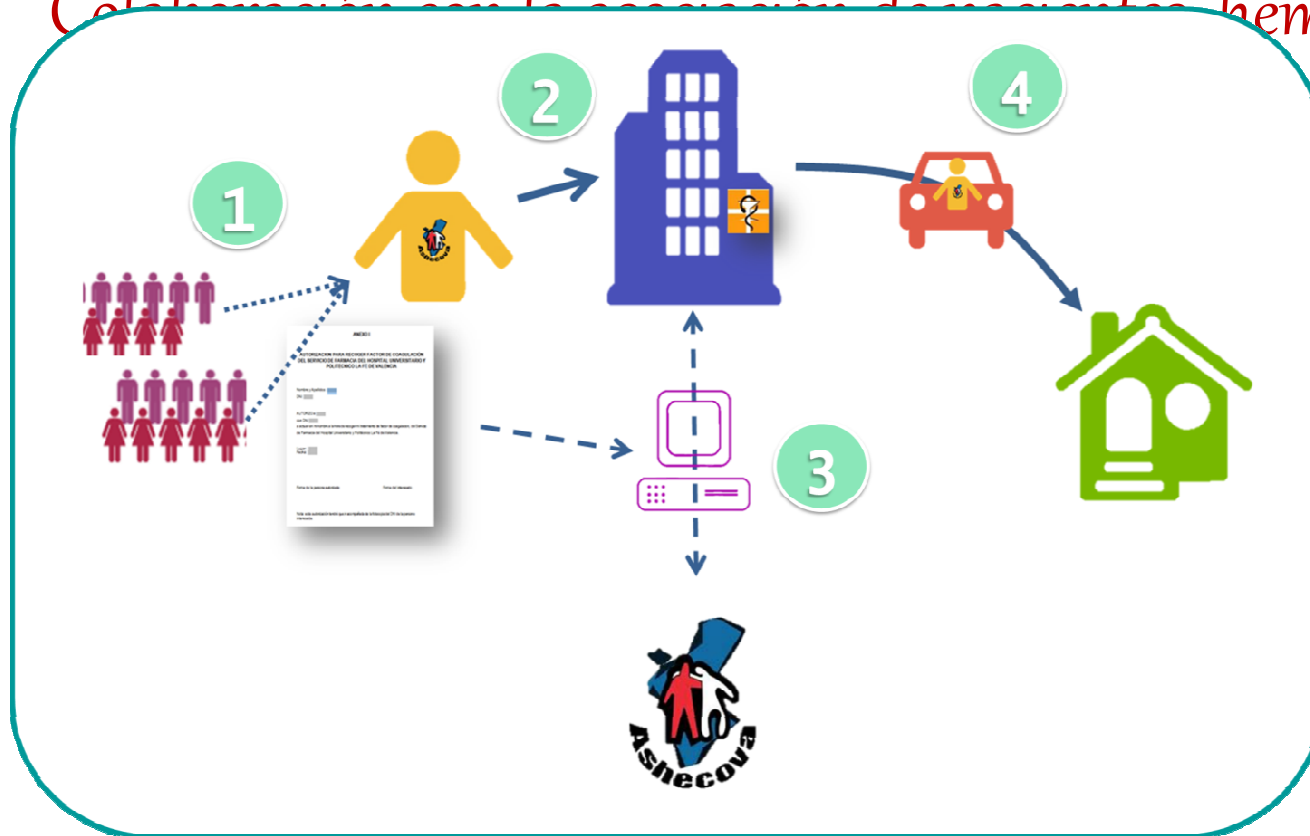
# NUEVAS FORMAS DE DISPENSAR





# Programa de dispensación domiciliaria en pacientes con hemofilia

Colaboración con la asociación de pacientes hemofílicos de la



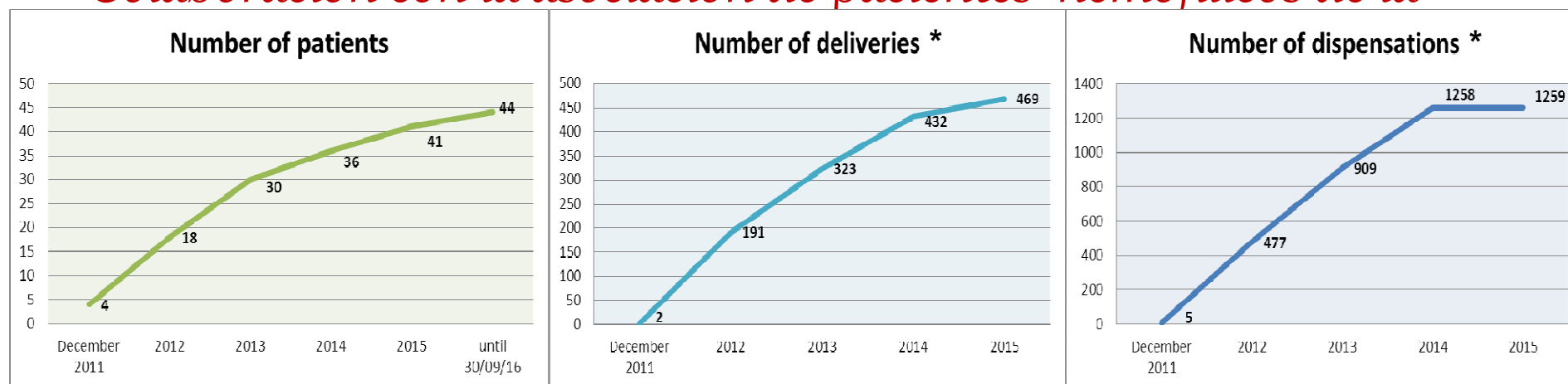
- 1) Prescripción delegada
- 2) Validación farmacéutica y preparación por adelantado de la dispensación
- 3) Comunicación on-line UFPE-ASHECOVA
- 4) ASHECOVA recoge y la lleva medicación al domicilio (trazabilidad y cadena de frío)

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)

# 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/>



**Ashecova**

Asociación de Hemofilia  
de la Comunidad Valenciana

Declarada de utilidad pública desde el 15 de diciembre de 2000

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



# Encuesta de satisfacción

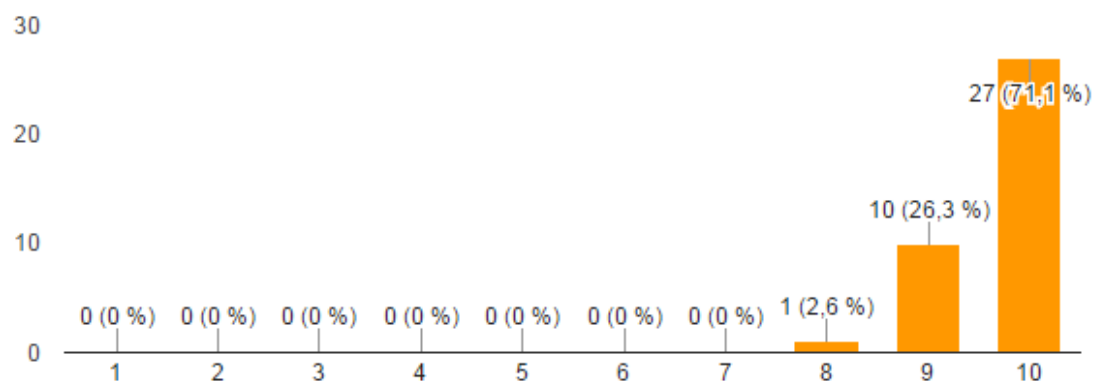
38 pacientes participaron (de 44 encuestados)

- 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



Haemoassist®

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  $\leq 1\%$ )  
Última entrada del diario: -  
Prescripción actual: Fanhdi®

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

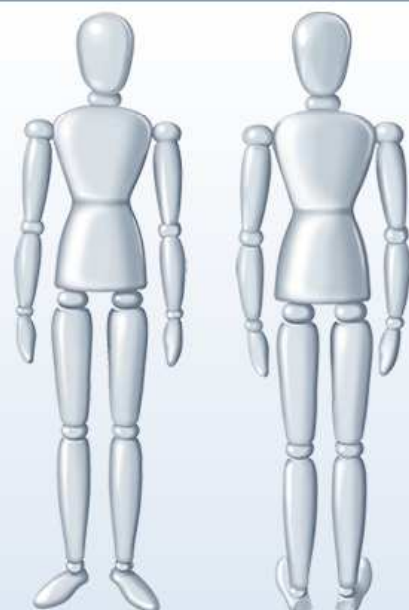
Existencias y uso

EPISODIOS DE HEMORRAGIA

En los últimos 6 meses

Todas las administraciones de factor

Administraciones del factor en valor absoluto



Clave: número de hemorragias por área

• 1 • 2-4 • 5-10 • > 10

Bleeding events and treatments

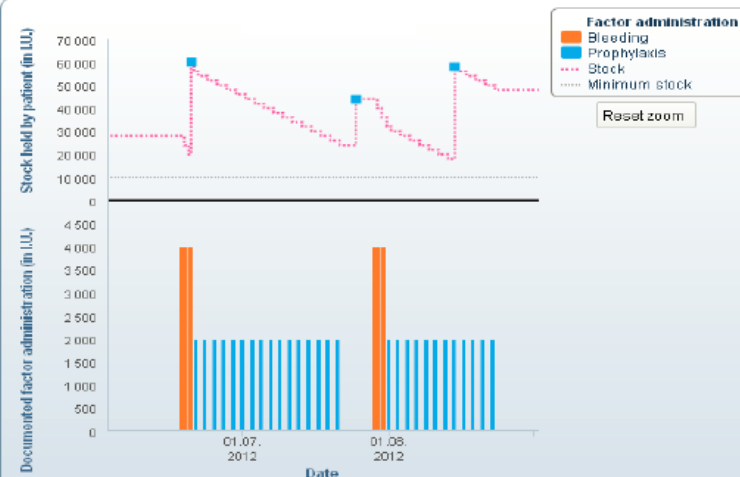
Diary

Visits to the doctor

Stock and usage

DISPENSE AND USAGE

All entries





# 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





The background of the slide is an aerial photograph of a steep, mountainous landscape. A narrow, winding asphalt road snakes through the valley, surrounded by rocky terrain with patches of snow and green vegetation. In the distance, more mountain peaks are visible under a blue sky with scattered white clouds. Overlaid on this image are several green rectangular text boxes with white text, each representing a factor that influences adherence in patients with hemophilia.

# 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



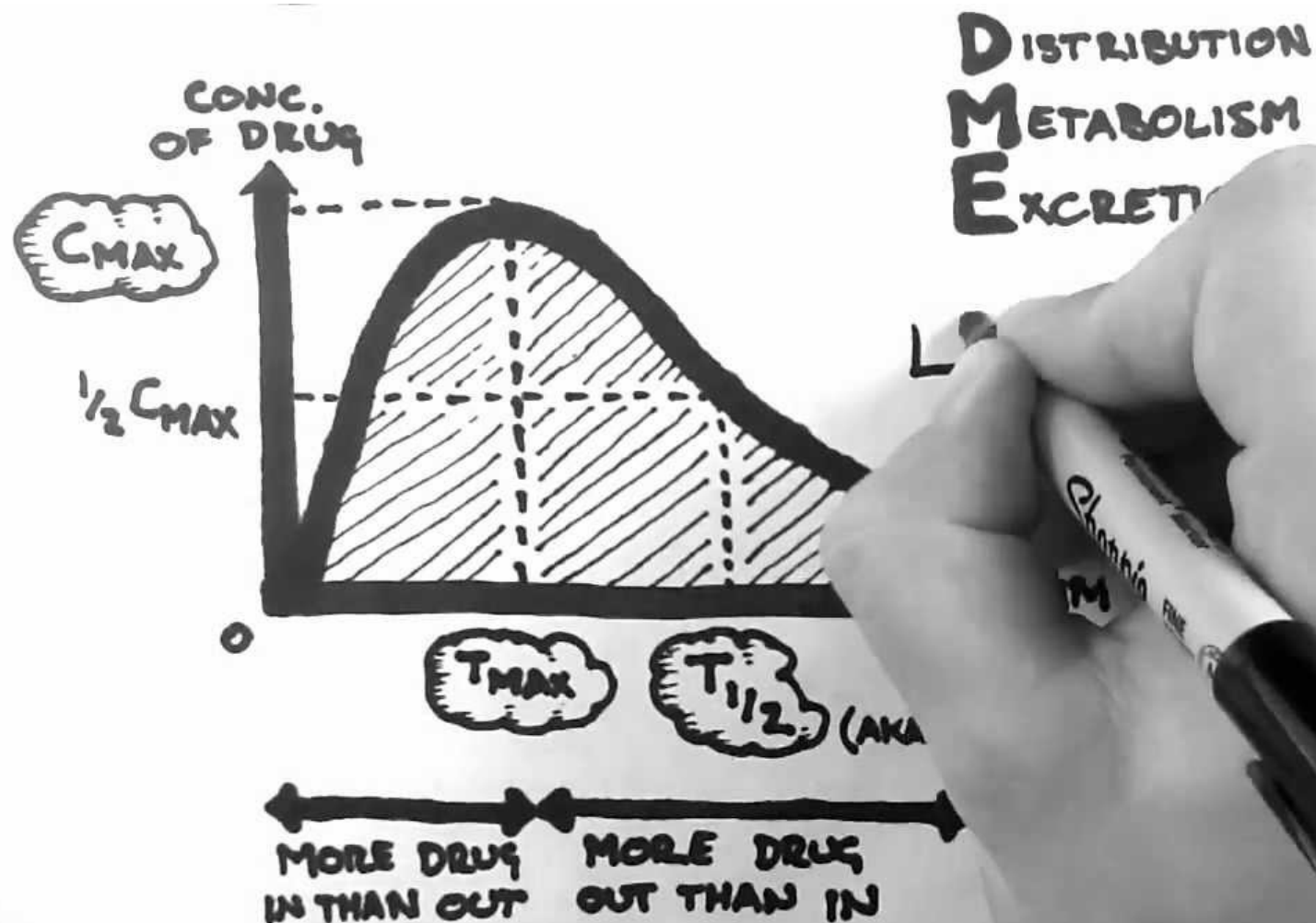




Individualización

Implementar modelo Bayesiano

# Monitorización FC de factor VIII



FC TRADICIONAL

Estima los parámetros FC individuales de los **niveles del fármaco** obtenidos en los **diferentes tiempos** (sin modelo poblacional)

Estima los parámetros FC individuales **sin medir** los niveles del fármaco en **todos los tiempos** (requiere modelo poblacional previo)

FC POBLACIONAL

Bayes' theorem in terms of likelihood

Bayes' theorem can also be expressed as:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) P(A)}{P(B)}$$

Statement of Bayes' theorem

Bayes' theorem relates the conditional and marginal probabilities of events A and B:

Each term in Bayes' theorem has a conventional name:

- $P(B|A)$  is the **conditional probability** of B, given A. It is also called the **likelihood**.
- $P(A)$  is the **prior probability** or **marginal probability** of A. It is "prior" because it is known before we know anything about B.
- $P(B)$  is the **marginal probability** of B, and acts as a normalizing constant.

Intuitively, Bayes' theorem describes the way in which the probability of a hypothesis changes as more evidence is gathered.



**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 UI/dL  
↓riesgo sangrado


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



# Diferentes valles



Pacientes sin  
sangrados  
frecuentes



Control articular  
Mucha act. física  
Sang. frecuentes



# 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



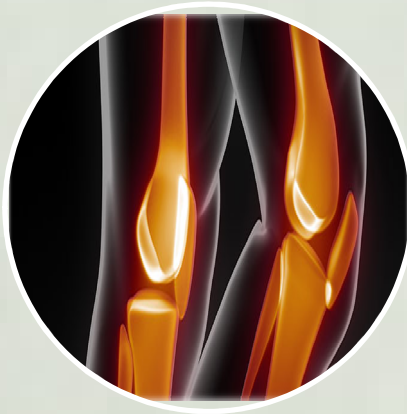
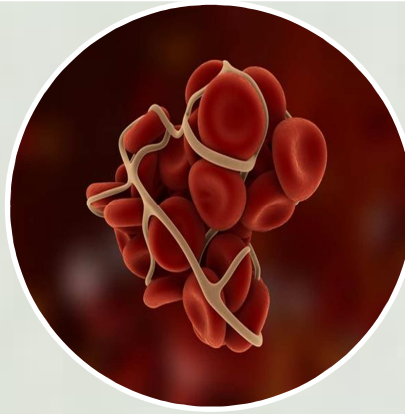


Integrar todas  
las variables

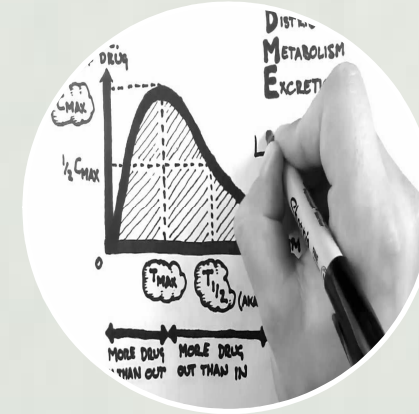


# Identificar las posibles causas

**PATRÓN DE SANGRADOS**



**ESTADO ARTICULAR**



**FARMACOCINÉTICA**

**ACTIVIDAD FÍSICA**



**ADHERENCIA**



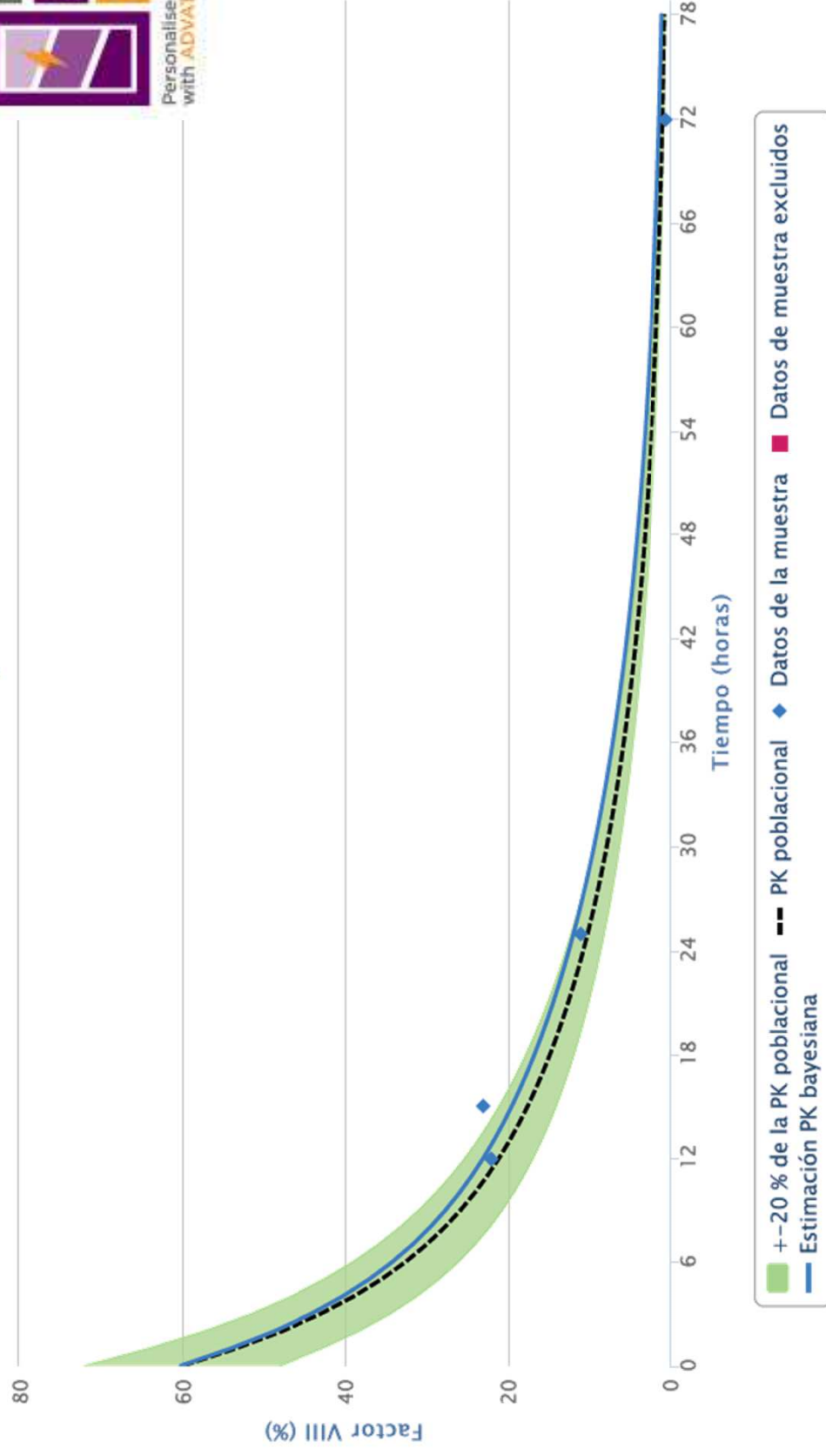


# Comparar parámetros Farmacocinéticos

- 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

Vida media del FVIII (horas)  
13,4

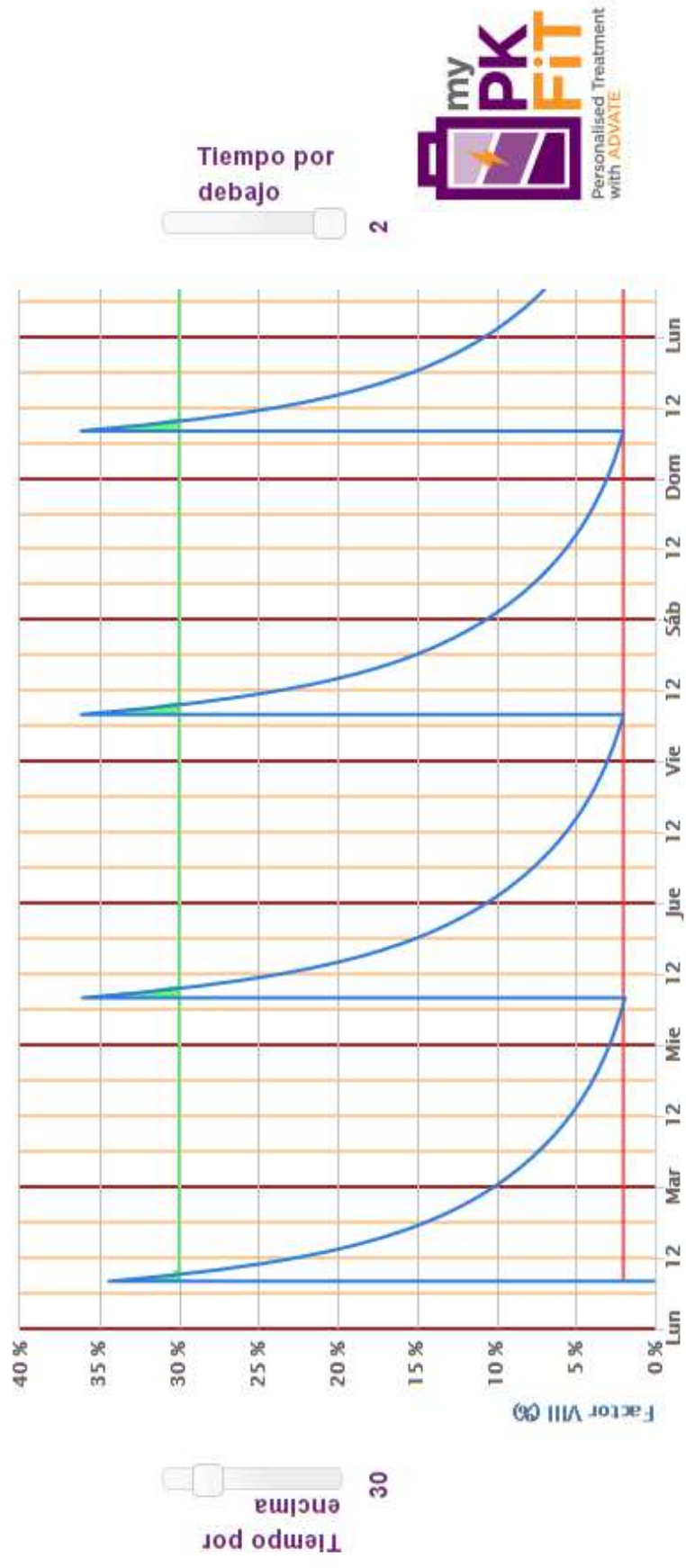
Intervalo de dosificación (horas)

24

48

72

Personalizado

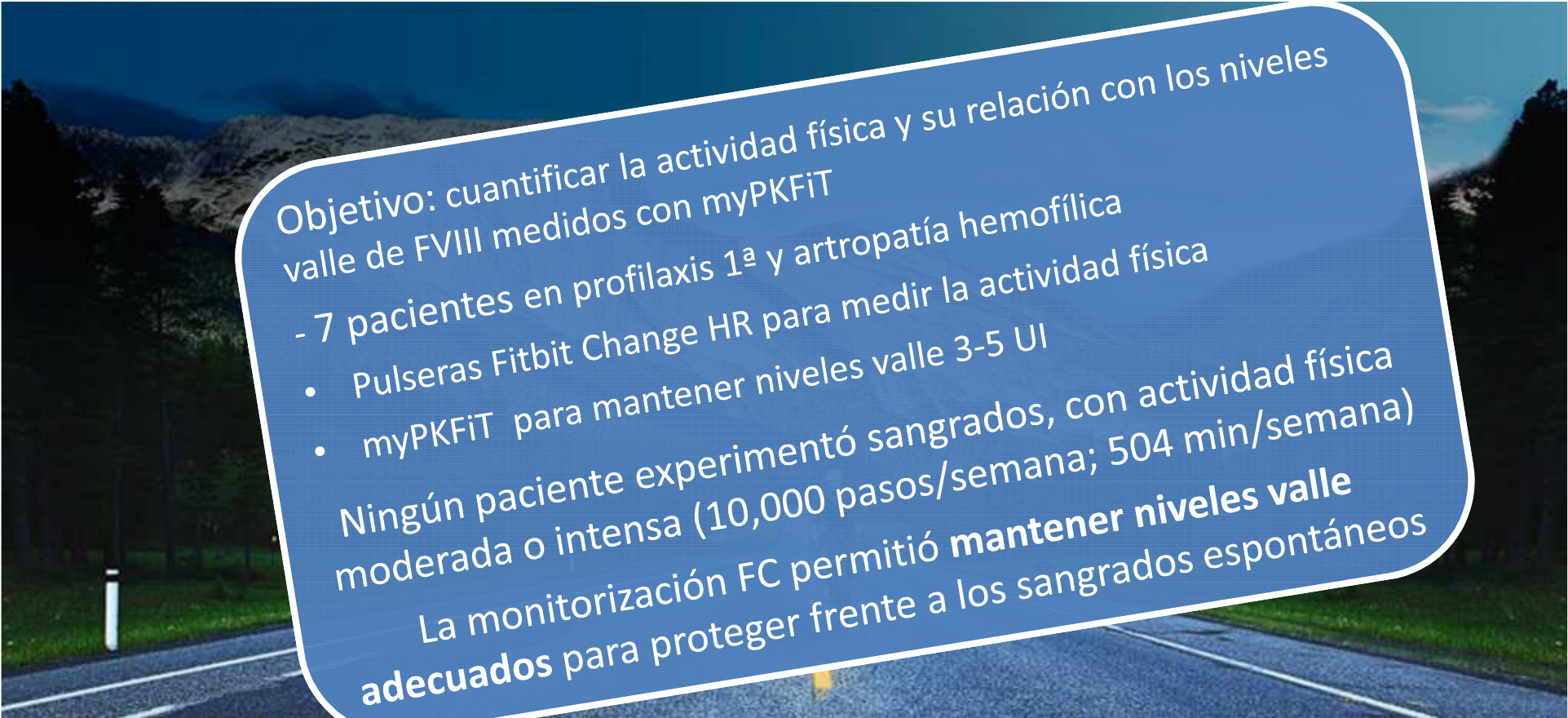


	Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
Dosis UI	982 UI		982 UI		982 UI		982 UI
Dosis UI/kg	15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg
Tiempo por encima 30%	2 horas		2 horas		2 horas		2 horas
Tiempo por debajo 2%	1 horas						

# 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



Objetivo: cuantificar la actividad física y su relación con los niveles valle de FVIII medidos con myPKFiT

- 7 pacientes en profilaxis 1ª y artropatía hemofílica
- Pulseras Fitbit Charge HR para medir la actividad física
- myPKFiT para mantener niveles valle 3-5 UI

Ningún paciente experimentó sangrados, con actividad física moderada o intensa (10,000 pasos/semana; 504 min/semana)

La monitorización FC permitió **mantener niveles valle adecuados** para proteger frente a los sangrados espontáneos

# Resultados:

FC basal de  
nuestra población

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

Paciente	Edad	Tipo (G/M)	Peso medio	Cl media	Vss media	t <sub>1/2</sub> 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				
12	30	G	73,8	0,03	0				
13	35	G	74,9	0,03	0				
14	46	G	75,0	0,03	0				
15	50	G	76,3	0,02	0				
16	37	G	84,6	0,02	0				
17	37	G	85,7	0,03	0				
18	38	M	96,8	0,03	0				
19	32	G	143	0,034	0				

DISTRIBUCIÓN



BLOOD  
(PLASMA)

## Parámetros FC medios (DE) pacientes de >15:

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

Vss: 0,5 (0,001) L

t<sub>1/2</sub>: 14,1 (2,1) h

T1UI: 74,4 (14,4) h

• CSF  
• PERIT  
• SINDR  
• FETUS



# Resultados: CV

## intraindividual/interindividual

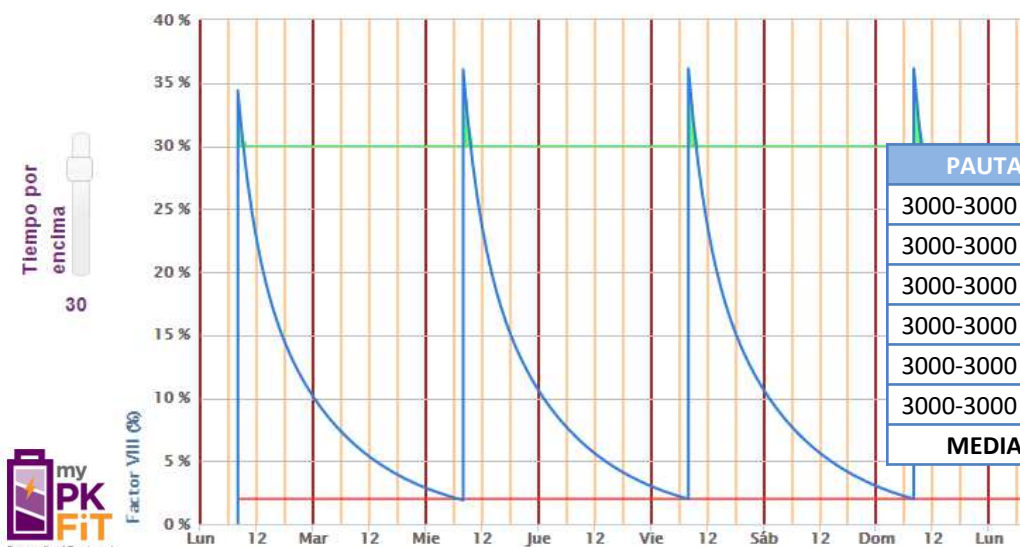
CV intraindividual medio  $t_{1/2}$ : 3,6% (rango 0,3-6,6%)

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

*Se excluyen 2 pacientes <15 años ( $t_{1/2}$  menor)*

Objetivo de nivel valle sobre % del valor basal  
2

Vida media del FVIII (horas)  
13,4



**Ejemplo: Paciente 17**

PAUTA	PESO	Cl (dl/h/kg)	Vss (dl/kg)	$t_{1/2}$ (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
<b>MEDIA</b>	<b>86</b>	<b>0,03</b>	<b>0,5</b>	<b>15,7</b>	<b>90,8</b>



	Lun	Mar	Mié	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						

Desviación estándar  $t_{1/2}$ : 0,12

CV: 0,8% *intrapaciente*

En cambio

CV: 14,8% *interpaciente*

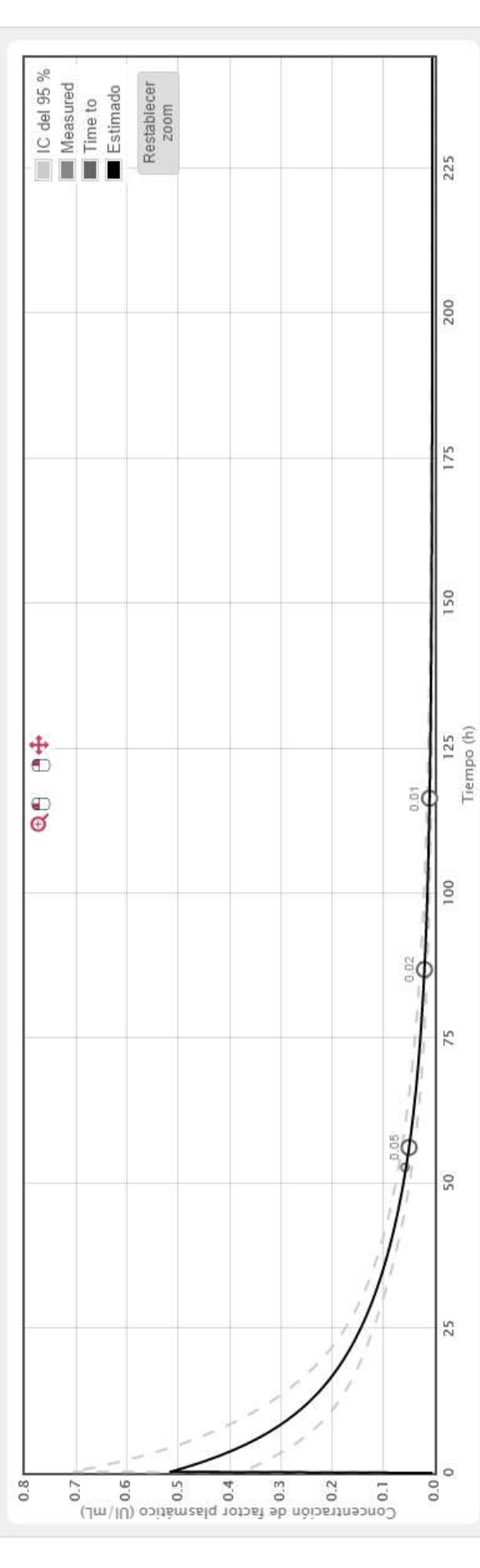


# Profilaxis individualizada con los diferentes rFVIII



Comentarios sobre esta estimación

i suppose this trough is matching the peak in infuauon 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 [lorioa@mcmaster.ca](mailto:lorioa@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.

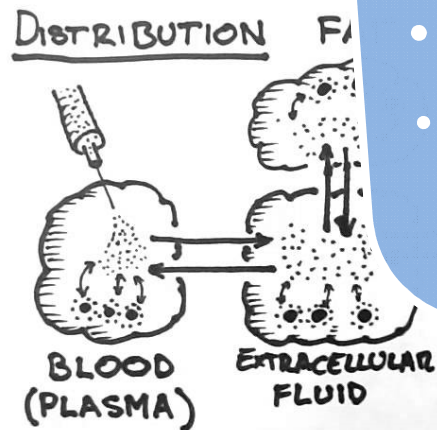


Datos de perfusión utilizados para esta estimación:

+/-	Identificación	Droga	PC (kg)	UI Tot	UI/kg	Fin de la infusión	Duración de infusión (min)	O	Notas
⊕	18136	Fanhdi	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**



OTI  
• CSF  
• PERIT  
• SYNOV  
• FETUS



# 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/SETH, 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

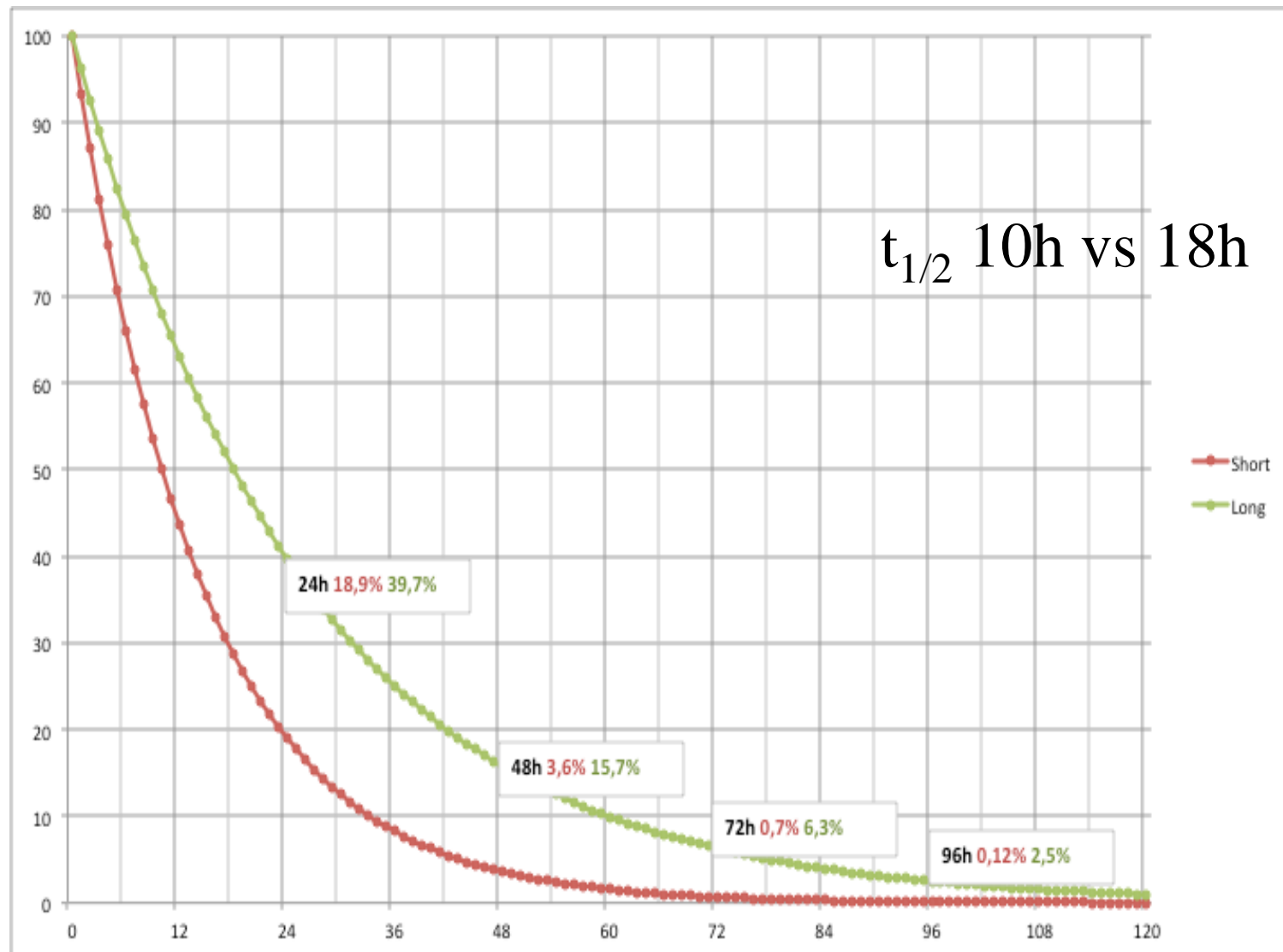
- Estilo de vida más activo

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

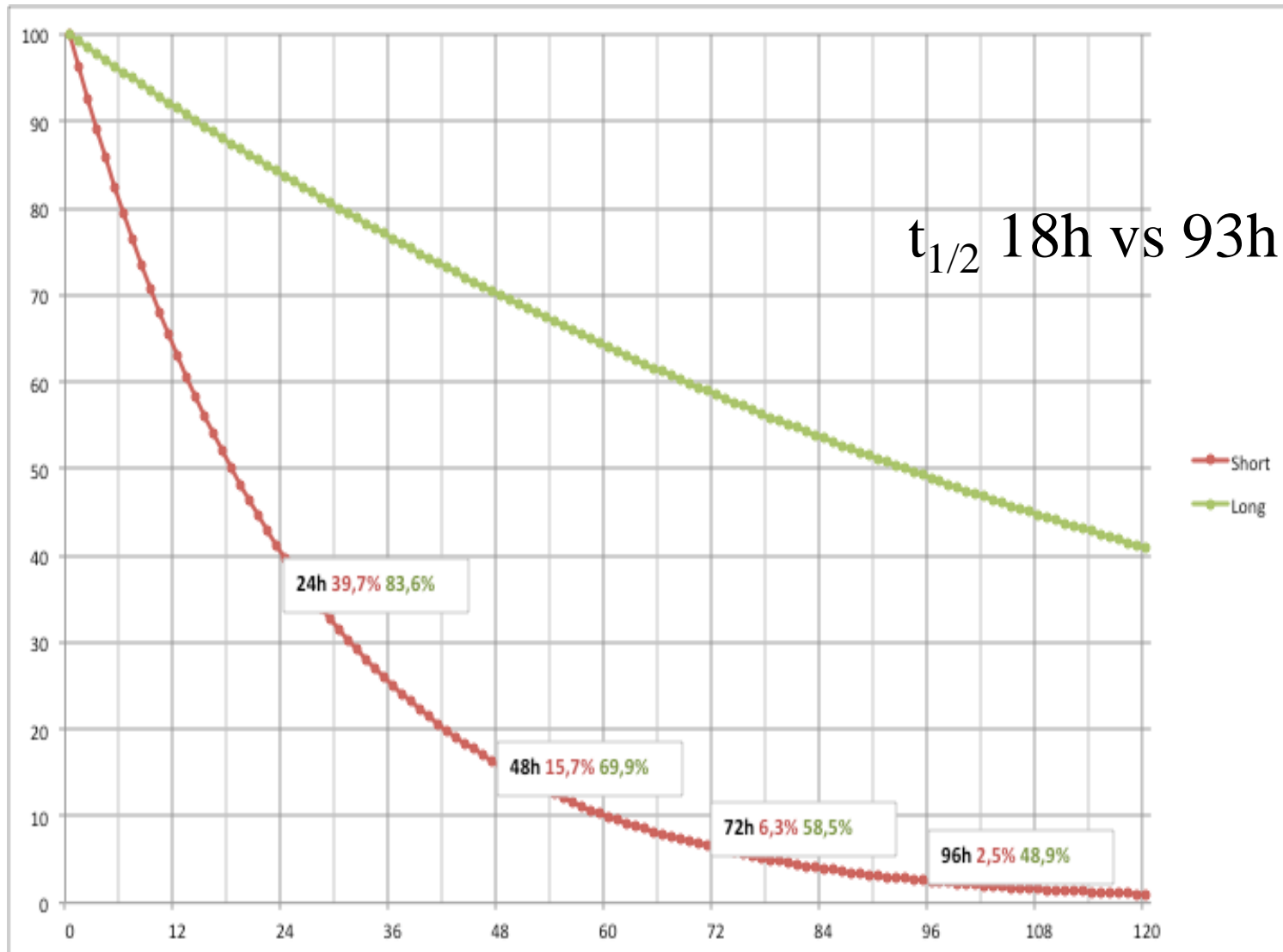




# ¿Monitorizar la farmacocinética de los long-acting de FVIII?

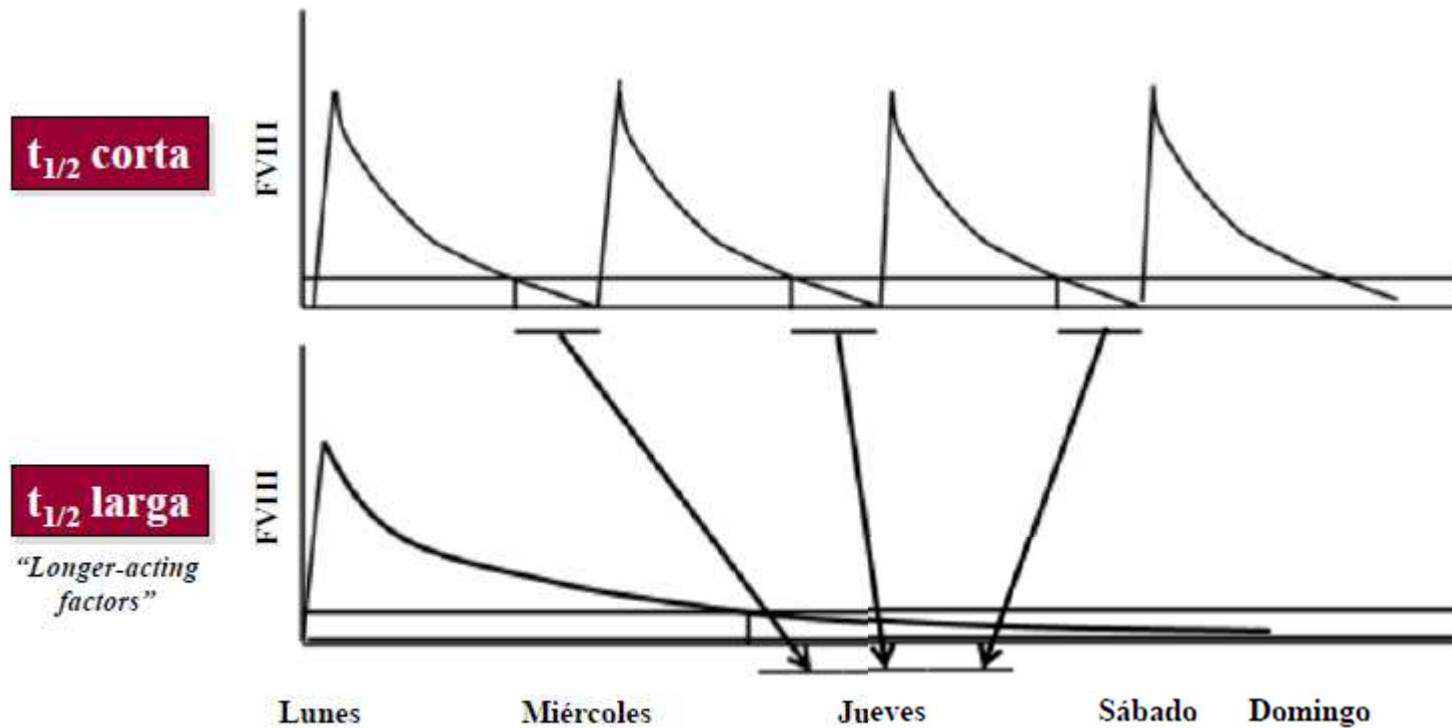


# ¿Monitorizar la farmacocinética de los long-acting de FIX?



# 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