

Impacto del tratamiento de las coagulopatías congénitas en la gestión del Servicio de Farmacia Comunidad Valenciana



Dr. José Luis Poveda Andrés
Director del Área Clínica del Medicamento del HUP La Fe
Twitter: @joseluis_pa

Hospital UNIVERSITARIO y POLITECNICO **La Fe**



Nuevo Hospital Universitario La Fe

CAPACIDAD

- * **260.000 m²** superficie construida
- * **1000 habitaciones** individuales
- * **35 Quirófanos**
- * **195 locales** consultas externas y 116 de exploraciones especiales
- * **113 puestos** hospitalización de día
- * Inversión **400 millones de €**

Nuevo Hospital Universitario La Fe

ACTIVIDAD

- * Cerca de **6.000 trabajadores** en el Departamento Valencia La Fe
- * Más de **50.000 ingresos** programados y urgentes al año
- * Más de **385.000 estancias** hospitalarias/ año
- * **6.000 partos/año**
- * Cerca de **500 trasplantes /año**
- * Más de **500.000 consultas externas/año** (primeras visitas y sucesivas)
- * Más de **36.000 intervenciones** programadas, urgentes y de Cirugía sin Ingreso al año
- * 700 pacientes al día atendidos en Urgencias / más de 250.000 urgencias anuales

ANTES: -2011

Selección de

Factores de Coagulación



ANTES:: -2011

Adquisición de Factores de Coagulación



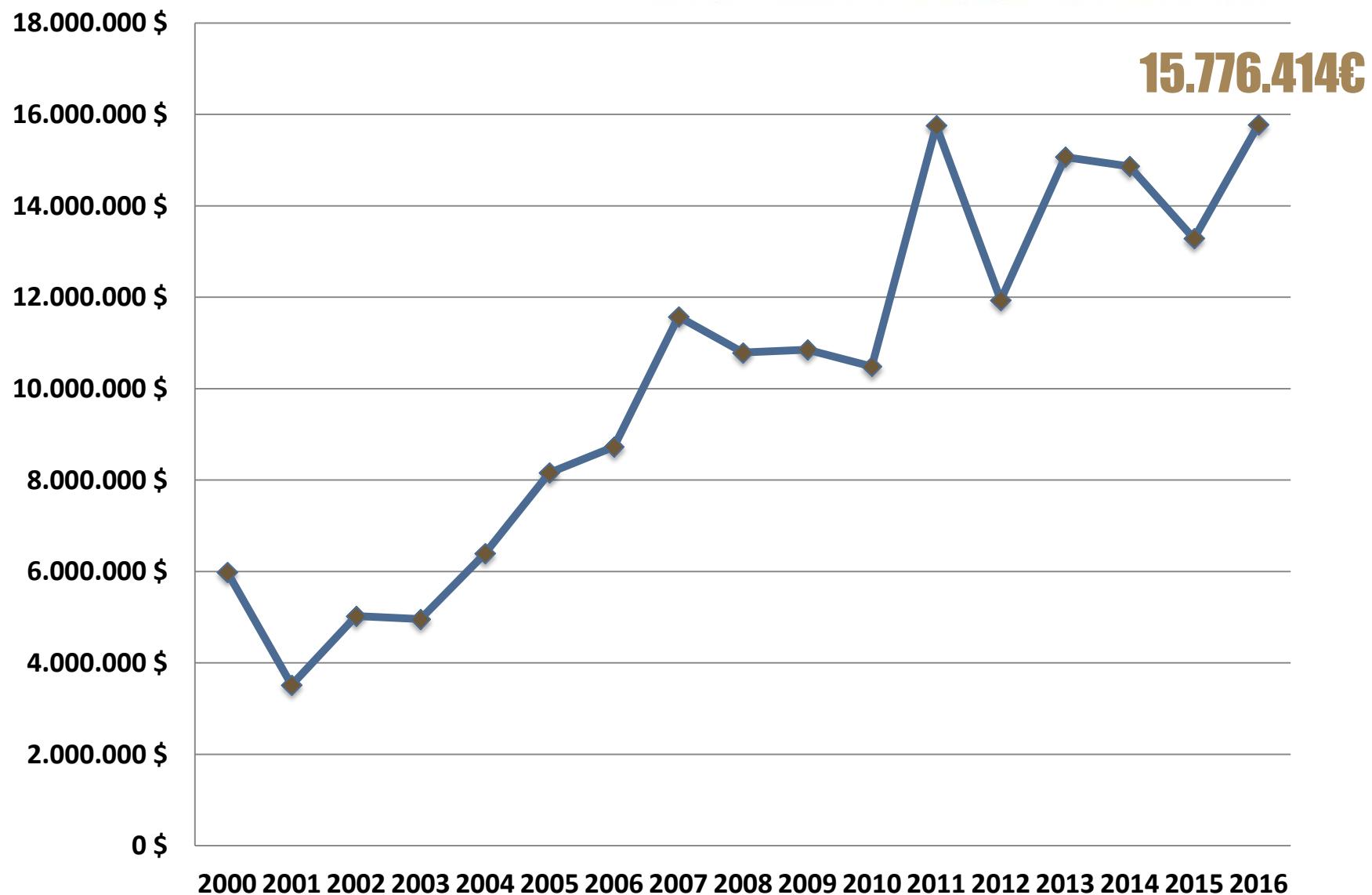
ANTES: -2011

Dispensación de Factores de Coagulación



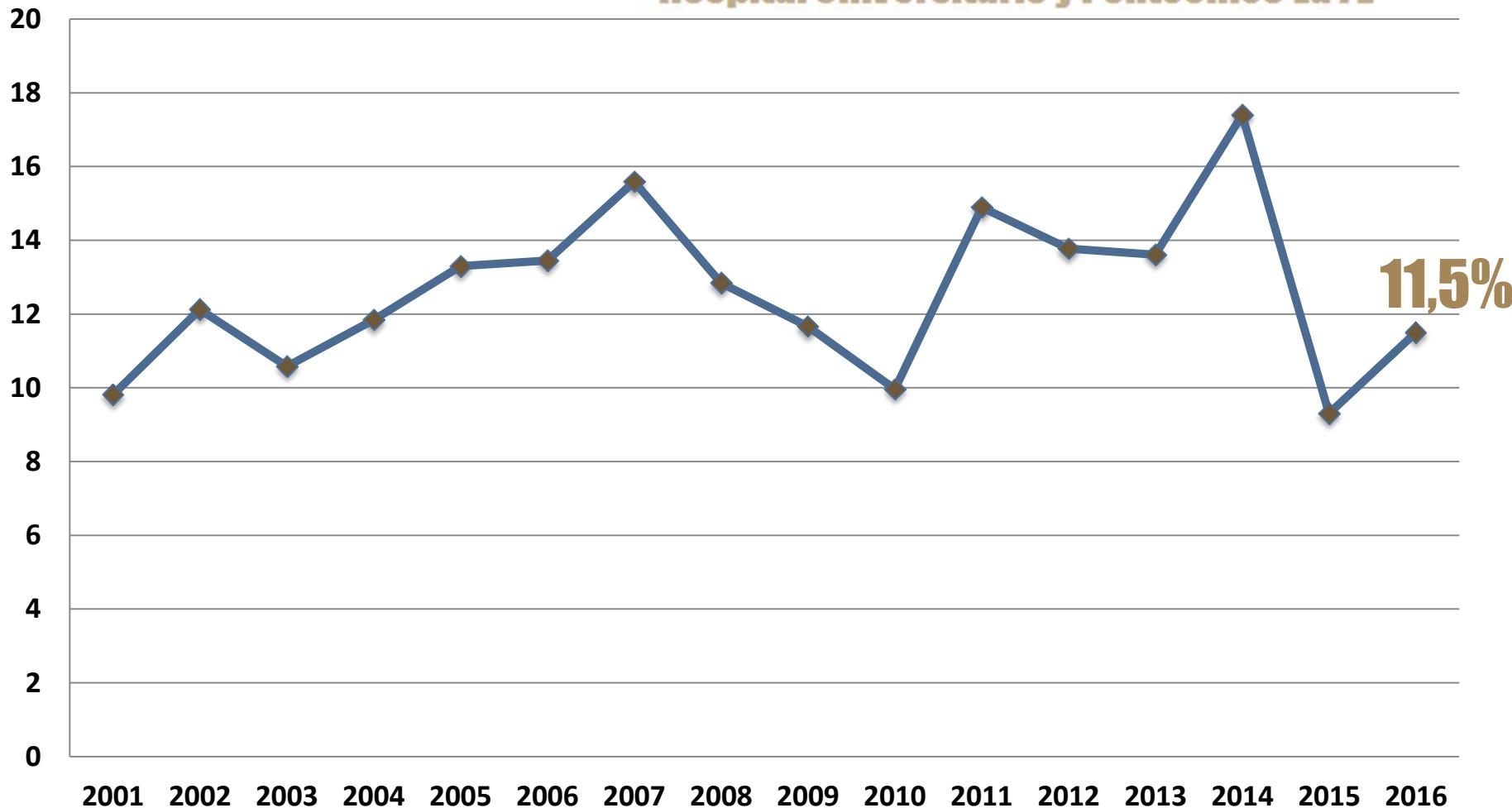
Evolución consumo Factores de Coagulación

Hospital Universitario y Politécnico La FE



Evolución % consumo factores de coagulación sobre el total de medicamentos

Hospital Universitario y Politécnico La FE



Dispensación de Factores de Coagulación en Servicio de Farmacia

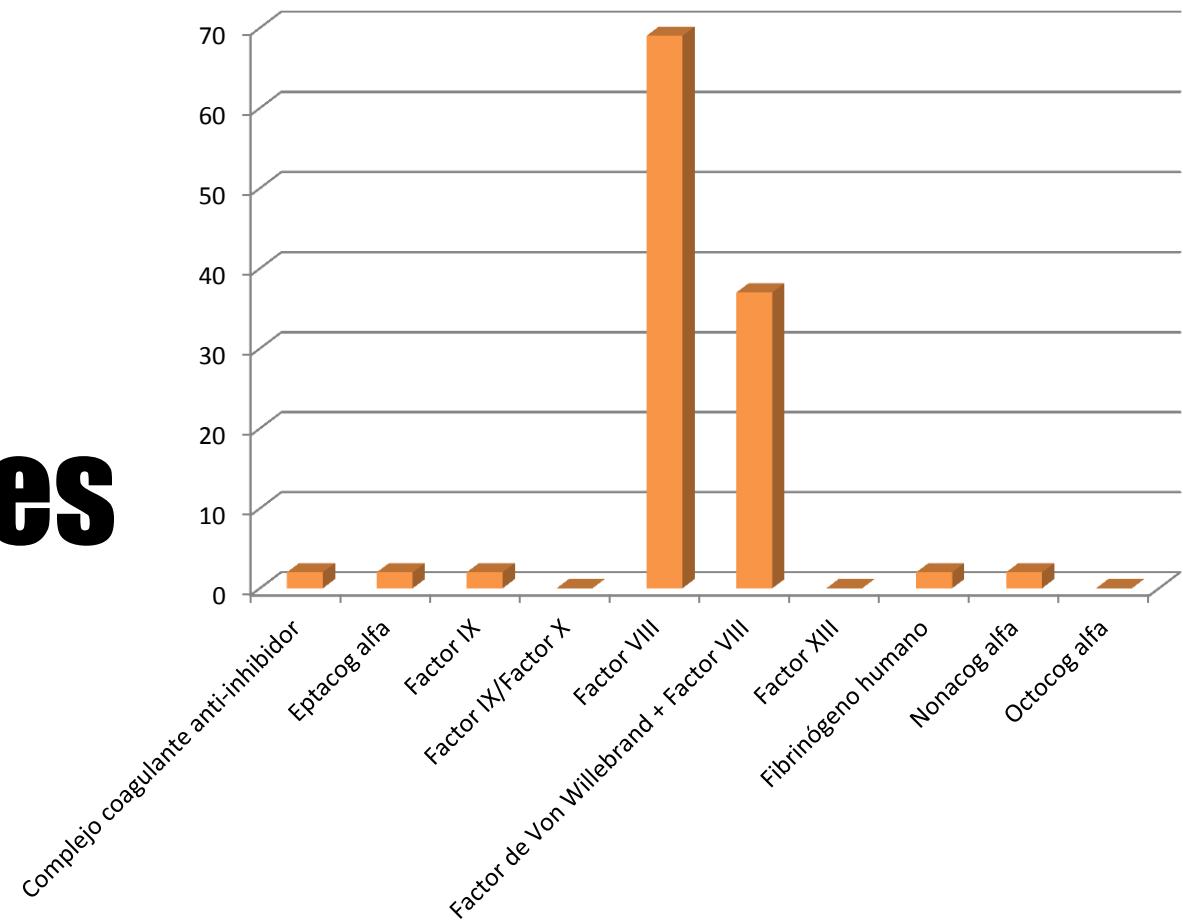


Pacientes en tratamiento con factores de coagulación

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

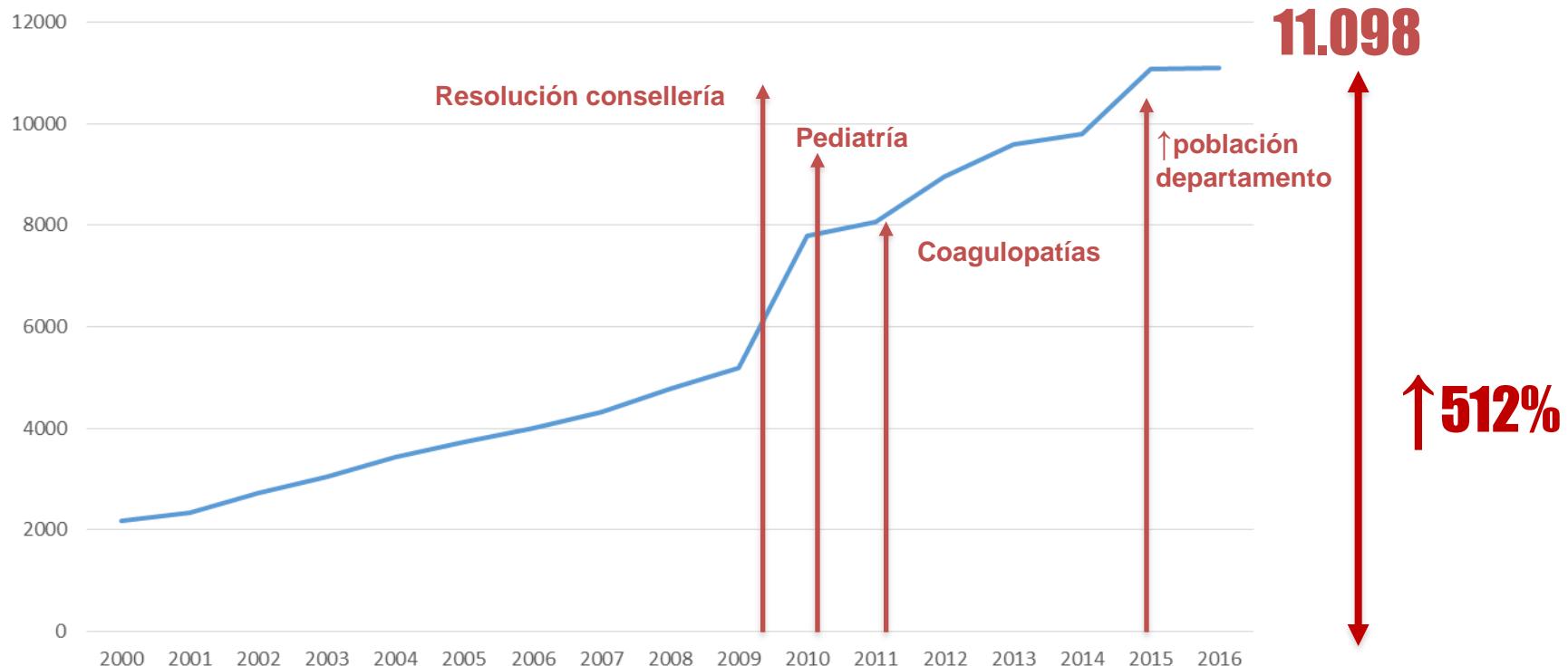
	COAGULOPATÍAS	TOTAL UFPE
PACIENTES	126 (1,14%)	11.098
VISITAS	1.242 (2,48%)	50.073
DISPENSACIONES	2.070 (2,23%)	90.140



Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

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

PACIENTES ATENDIDOS



UFPE del H.U.P. La Fe 2016

Sistema de gestión de citas

Estructura



Personal, horario

Utilización de herramientas 2.0

Integración en equipos multidisciplinares

Prescripción electrónica

Sistemas información

Robotización

Dispensación a domicilio

Gestión telemática de dispensaciones

Sistema de gestión de citas

Estructura



Personal, horario

Utilización de herramientas 2.0

Integración en equipos multidisciplinares

Prescripción electrónica

Sistemas información

Robotización

Dispensación a domicilio

Gestión telemática de dispensaciones

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA



Unidad de atención farmacéutica a pacientes



Asegurar la

TRAZABILIDAD

farmacoterapéutica



Información





Nuevas formas
de entender la
comunicación

WEB 2.0

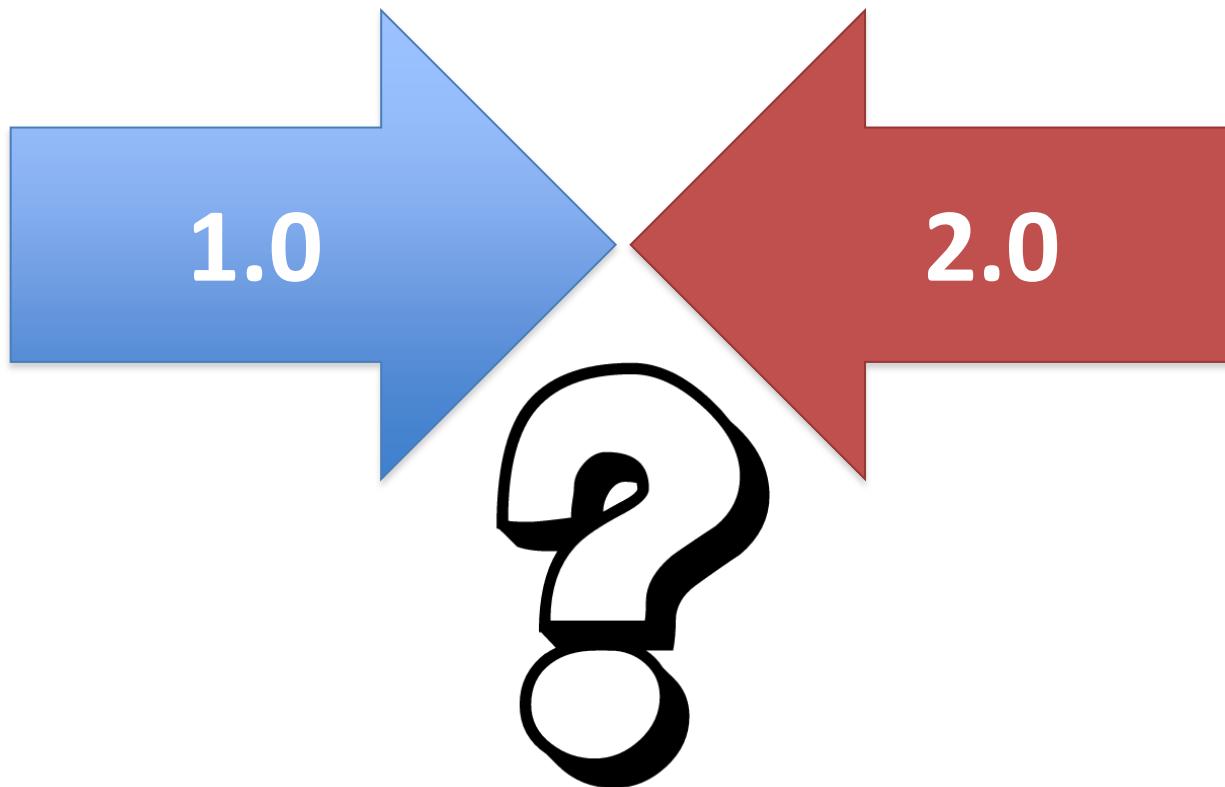


1.0

VS

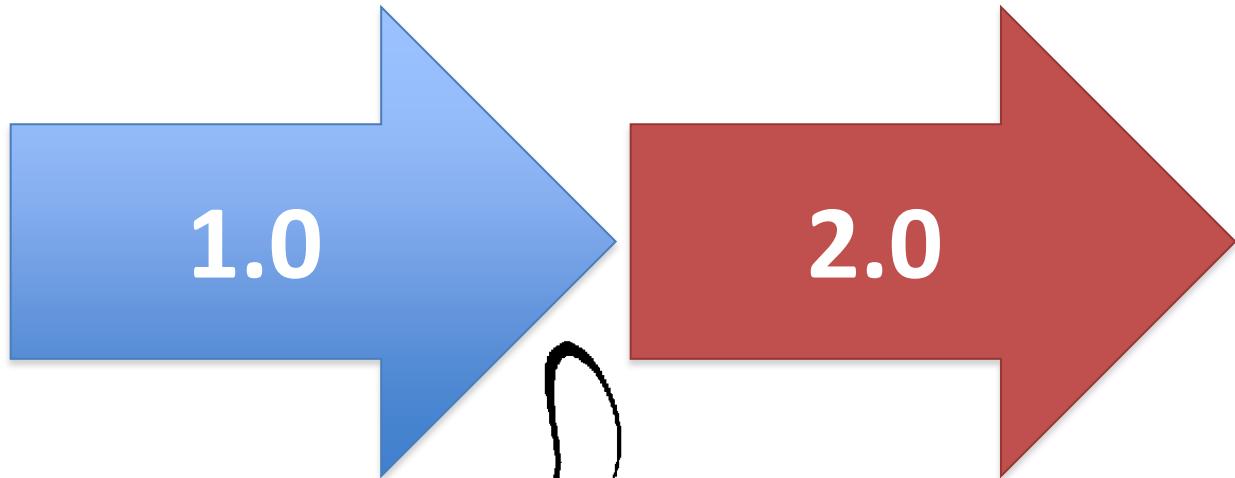


2.0



1.0

2.0





Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE)

Servicio de Farmacia
Hospital U.P. La Fe





Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

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

INICIO SOBRE NOSOTROS NORMAS FUNCIONAMIENTO UFPE 2.0 LOCALIZACIÓN INFORMACIÓN TERAPÉUTICA ENLACES Programa GPD CONTACTO

Farmacia 2.0

UFPE 2.0

BLOG



Difusión, entre nuestros pacientes y la población general, de información de interés, novedades farmacoterapéuticas, consejos sanitarios, recomendación de enlaces, noticias y artículos de opinión. Foro de discusión y opinión entre profesionales y pacientes.

TWITTER



Twitter es una vía de contacto con el paciente más cercana, accesible y dinámica, constituyendo un canal de comunicación ágil y eficaz. La principal utilidad en nuestra UFPE es la transmisión de mensajes concisos en salud, habitualmente conteniendo enlaces a sitios en la web que previamente han sido supervisados por nosotros.

[\[Entrar\]](#)

PINTEREST



En esta red social recopilamos, creamos y compartimos todo tipo de material informativo y educativo (especialmente imágenes). Todo el material está organizado por áreas temáticas en tablones y estará en continua renovación, por lo que recomendamos que te suscribas o nos visites con frecuencia para estar al día.

[\[Entrar\]](#)

UFPE 2.0

FACEBOOK



Facebook es, probablemente, la red social generalista más popular y con mayor número de usuarios activos. La principal utilidad de esta página es la difusión y amplificación de toda nuestra actividad.

[\[Entrar\]](#)

YOU TUBE



Canal en YouTube que pone a disposición de nuestros pacientes vídeos de interés. Su finalidad principal es difundir consejos de salud, procedimientos para la administración de medicamentos, recomendaciones para la conservación de medicamentos, etc...

[\[Entrar\]](#)

Paper.Li



Recopilación de noticias de salud, consejos y educación sanitaria de periodicidad semanal. Cada miércoles, a las 21 h (hora de España), un nuevo número de nuestro semanario digital.

[\[Entrar\]](#)

Estrategia UFPE 2.0



Nuestro (pen)último proyecto...



e
EMPO D₂ ERAMIENTO
FO R₁ MACIÓN
CI U₁ DADANOS
PAC I₁ ENTES
ME D₂ ICAMENTOS
FA A₁ RMACOTERAPIA

¡Tenéis que visitarlo!

<http://www.edruida.com/>

 @eDruida_





#SABER DEFARMA

Aprende todo sobre la farmacia y los medicamentos

¡CADA MARTES UN TEMA NUEVO!

33. Isoapariencia y errores de medicación

31 Oct 2017 | Pablo Pérez Huertas



Pongamos un caso: una niña que padece leucemia se queda al

32. Color, olor y sabor de los medicamentos

31. ¿Por qué no se anuncian todos los medicamentos?

30. Cuando el sistema falla: errores de medicación

29. Medicamentos: derechos y deberes de los pacientes

28. Último eslabón: el paciente

27. Administración de medicamentos

26. Medicamentos en el hospital: selección

25. ¿Qué es la Farmacia de Hospital?



Sistemas Telemáticos

FARMACIA HOSPITALARIA

La Fe alivia la gestión de terapias de crónicos con un sistema telemático

La Unidad de Atención a Pacientes Externos del centro valenciano diseña un plan de comunicación los pacientes que mejora el contacto y la gestión de las citas, ayuda a resolver dudas y envía información relevante al móvil.

B. G. S. | beatriz.garcia@correofarmaceutico.com | 05/03/2012 00:00

 (3 votos)  0 comentarios

compartir ([¿qué es esto?](#))       

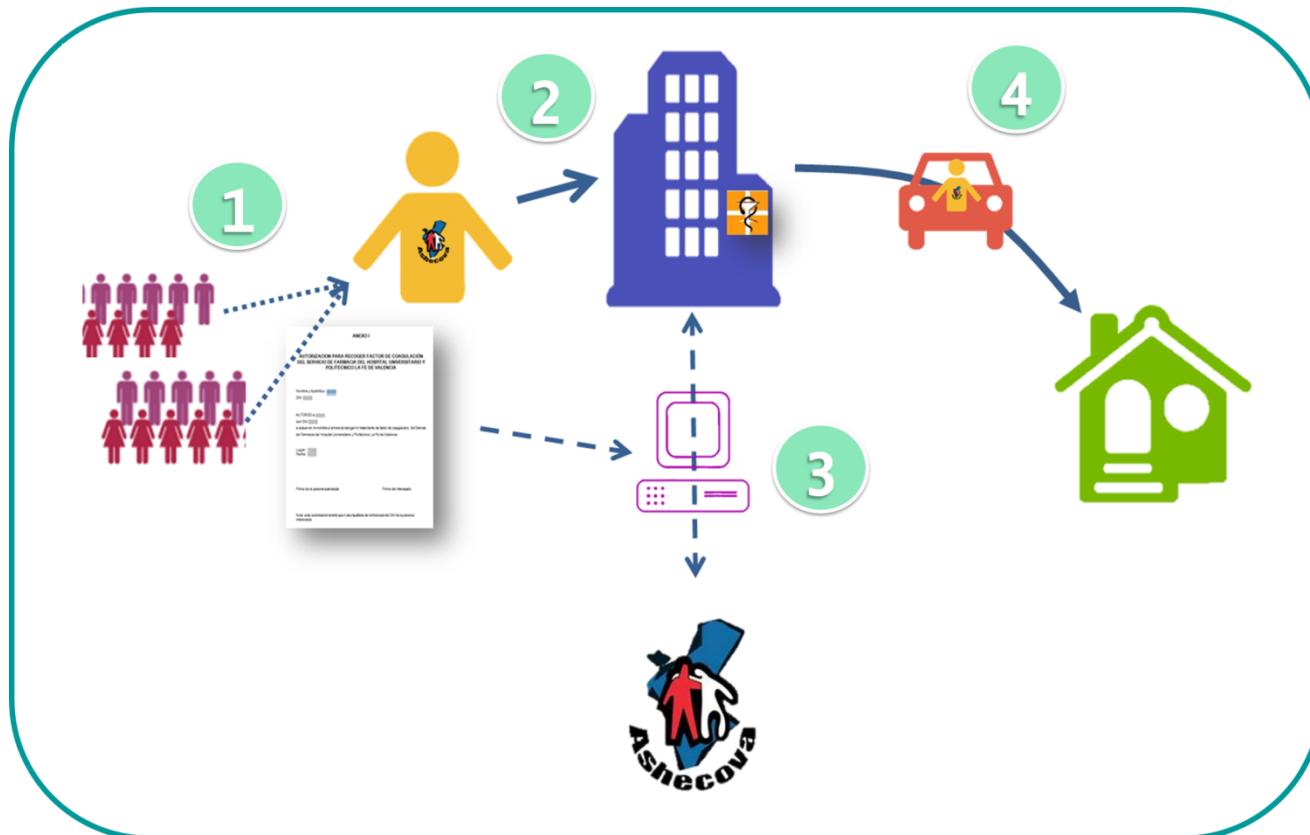


NUEVAS FORMAS DE DISPENSAR



Programa de dispensación domiciliaria en pacientes con hemofilia

Colaboración con la asociación de pacientes hemofílicos de la CV (ASHECOVA)

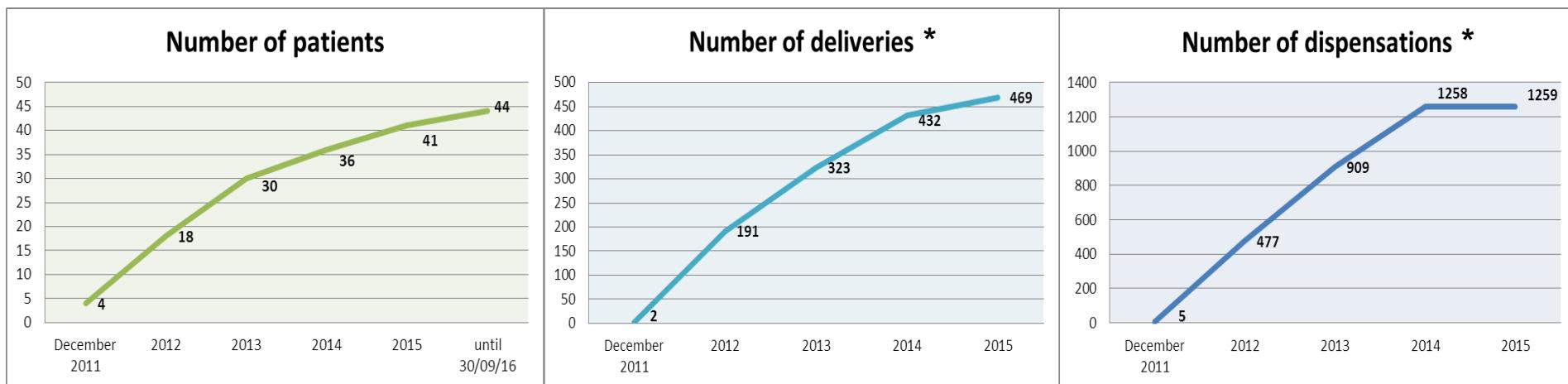


- 1) Prescripción delegada
- 2) Validación farmacéutica y preparación por adelantado de la dispensación
- 3) Comunicación on-line UFPE-ASHECOVA
- 4) ASHECOVA recoge y la lleva medicación al domicilio (trazabilidad y cadena de frío)

Programa en marcha desde diciembre de 2011

Programa de dispensación domiciliaria en pacientes con hemofilia

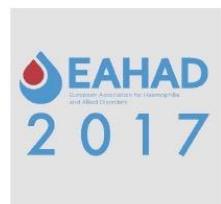
Colaboración con la asociación de pacientes hemofílicos de la CV (ASHECOVA)



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

Programa en marcha desde diciembre de 2011

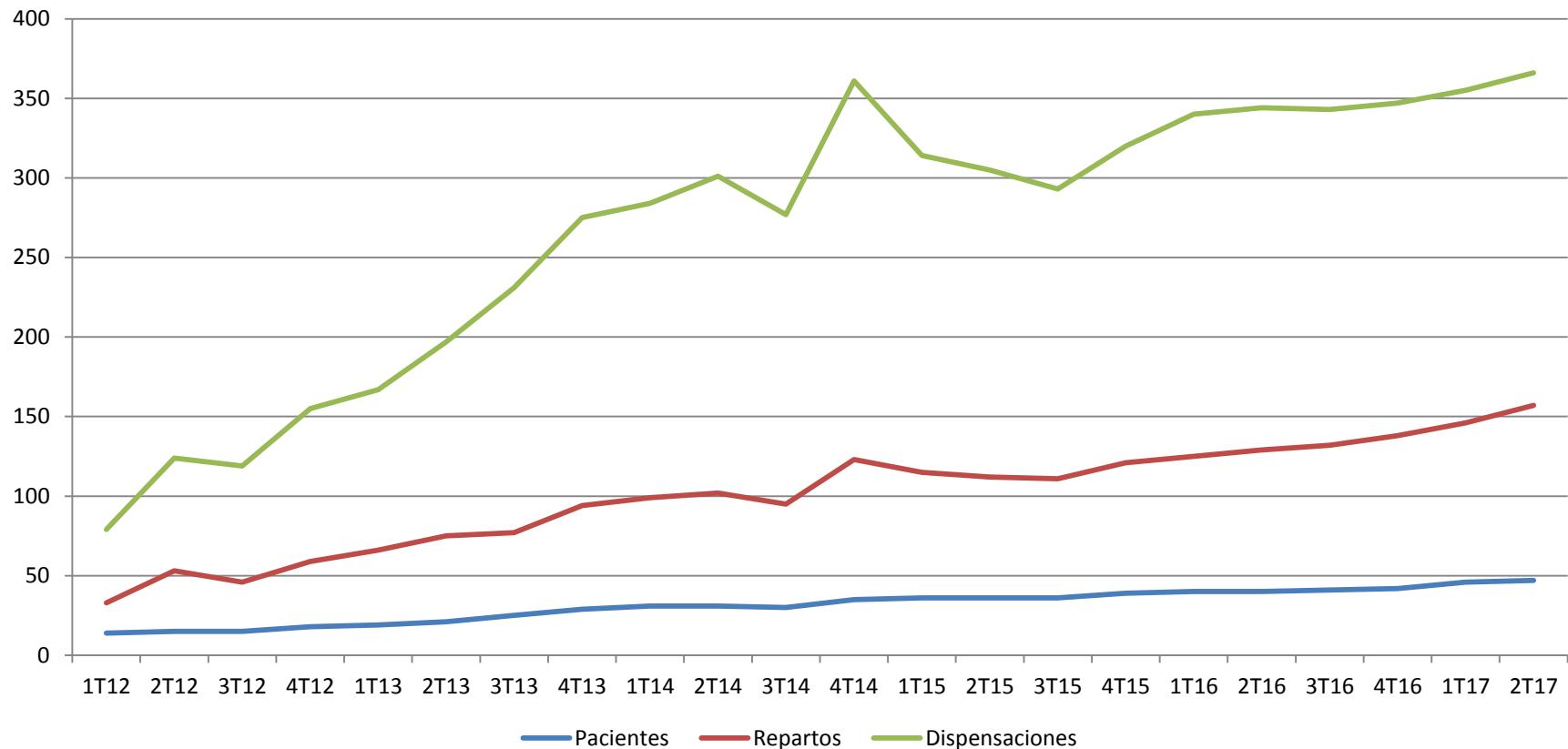
44 pacientes incluidos (Datos hasta 30/09/16)



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

Programa de dispensación domiciliaria en pacientes con hemofilia

Colaboración con la asociación de pacientes hemofílicos de la CV (ASHECOVA)



**En total, 47 pacientes incluidos, 2381 repartos,
6296 dispensaciones (Datos hasta 09/11/17)**

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

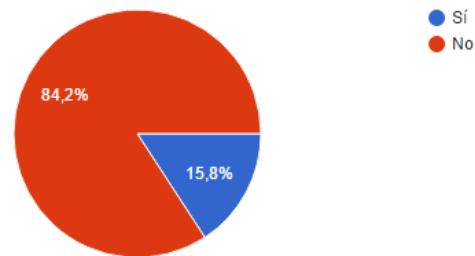


Empleo de APPs móviles en hemofilia



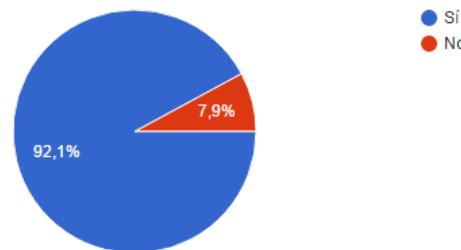
Encuesta de satisfacción: Apps

¿Utiliza alguna App relacionada con su patología o tratamiento?

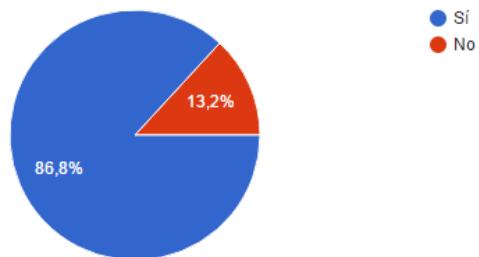


¿Estaría interesado en emplear una App que registrara todas las administraciones de factor, tanto profilaxis como en caso de sangrado o hemarthro?

(38 respuestas)

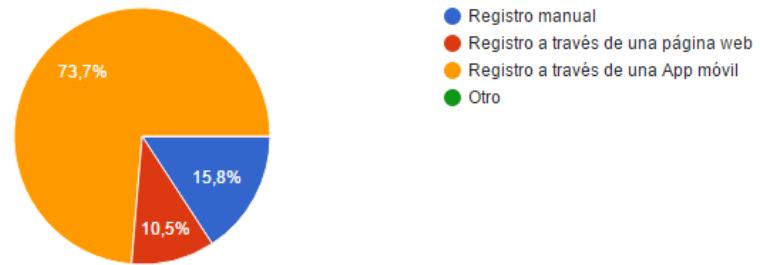


¿Lleva algún tipo de registro de sus administraciones? (38 resp)



En los registros de las administraciones, ¿cuál es el método que prefiere?

(38 respuestas)



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

Empleo de APPs móviles en hemofilia

Haemoassist®
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

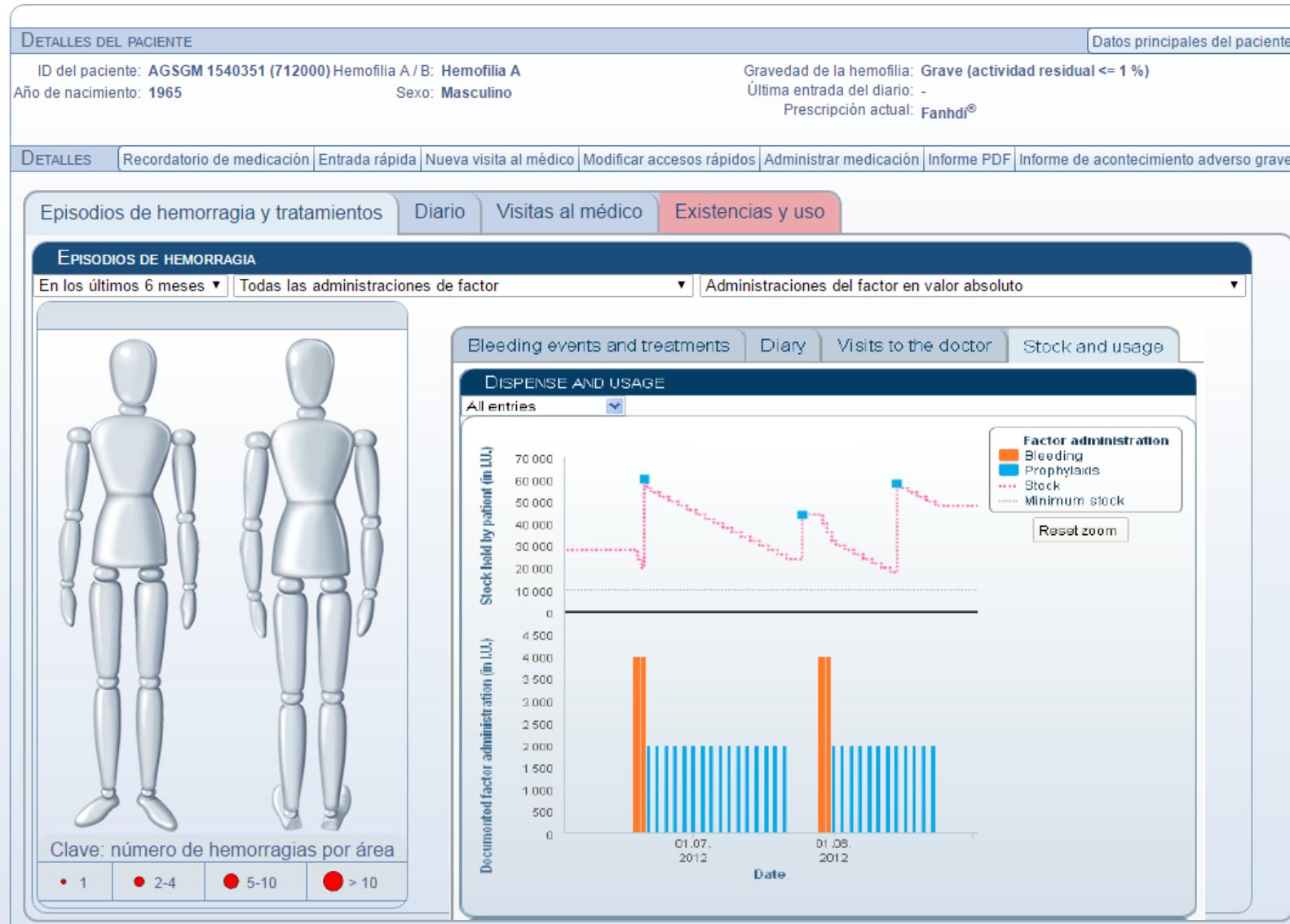
Nuevo paciente

Ajustes

Información de ayuda
/ editorial

Desconectar

ClinWise



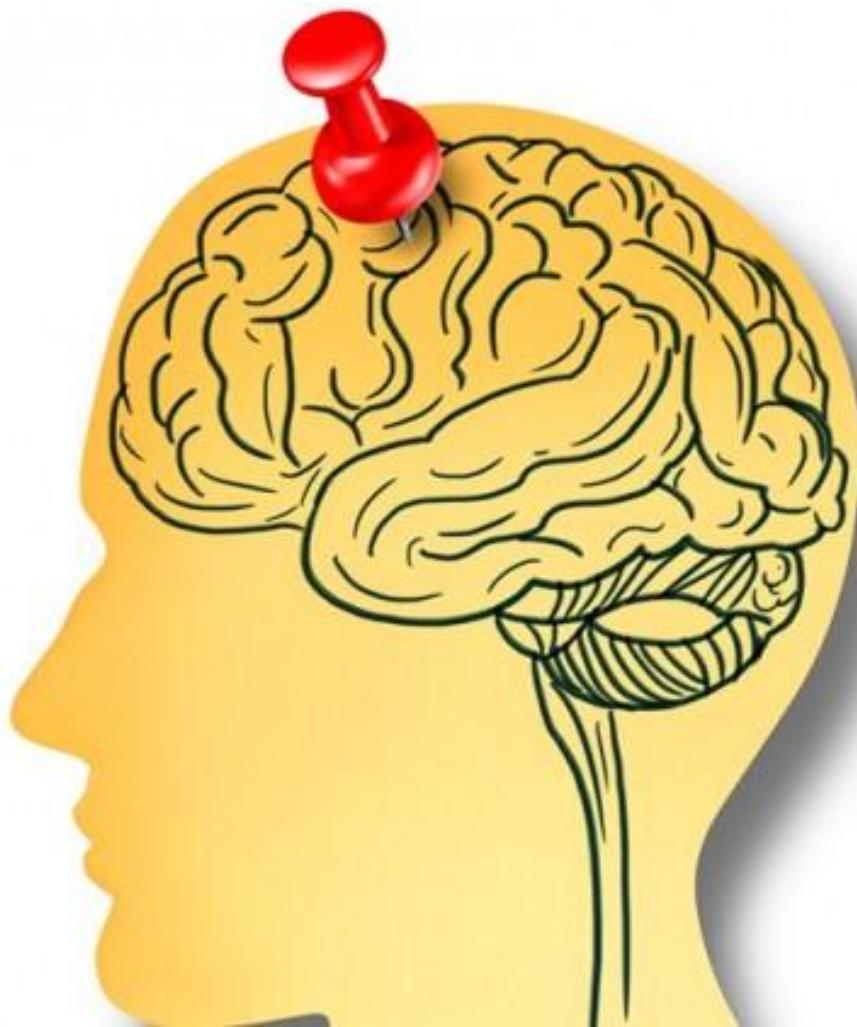
Empleo de APPs móviles en hemofilia myPKFit®



Four screenshots of the myPKFit mobile application interface are displayed side-by-side.

- Screenshot 1 (Left):** Shows the home screen for "User1". It includes a "Registrar sangrado" (Record Bleeding) button, a "Registrar infusión" (Record Infusion) button, and a "Calculadora de factor" (Factor Calculator) section. The calculator shows a battery-like graphic with a yellow segment labeled "88%" and "01d 01h hasta la zona roja". Below it is a calendar for Friday, February 24, 2017, with a red dot on March 22nd. At the bottom, there's a goal setting section and a note about alerts.
- Screenshot 2 (Second from Left):** Shows the "CALCULADORA DE FACTOR" (Factor Calculator) screen. It displays "88% SU FACTOR NIVEL ESTIMACIÓN" and "00d01h TIEMPO RESTANTE EN ZONA VERDE (73%)". A message says "Deslice el puntero naranja para calcular su nivel de factor VIII futuro". Below is a graphic of a battery with a lightning bolt icon above it.
- Screenshot 3 (Third from Left):** Shows the "INFUSIÓN" (Infusion) screen. It asks for "Fecha + Hora*" and "Seleccione la fecha de infusión". It also has fields for "Motivo" (Reason), "Dosis total*", and a "Añadir vial" (Add vial) button. A calendar for March 2017 is shown at the bottom.
- Screenshot 4 (Right):** Shows the "SANGRADO" (Bleeding) screen. It asks for "Lugar de la infusión" (Infusion site) and "Seleccione la parte del cuerpo". A 3D human body model is on the right with the left arm highlighted in orange. A vertical list on the right lists various body parts: "Hombro izquierdo", "Parte superior del brazo izquierdo", "Codo izquierdo", "Antebrazo izquierdo", "Muñeca izquierda", "Mano izquierda", and "Dedos de la mano izquierda".

**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

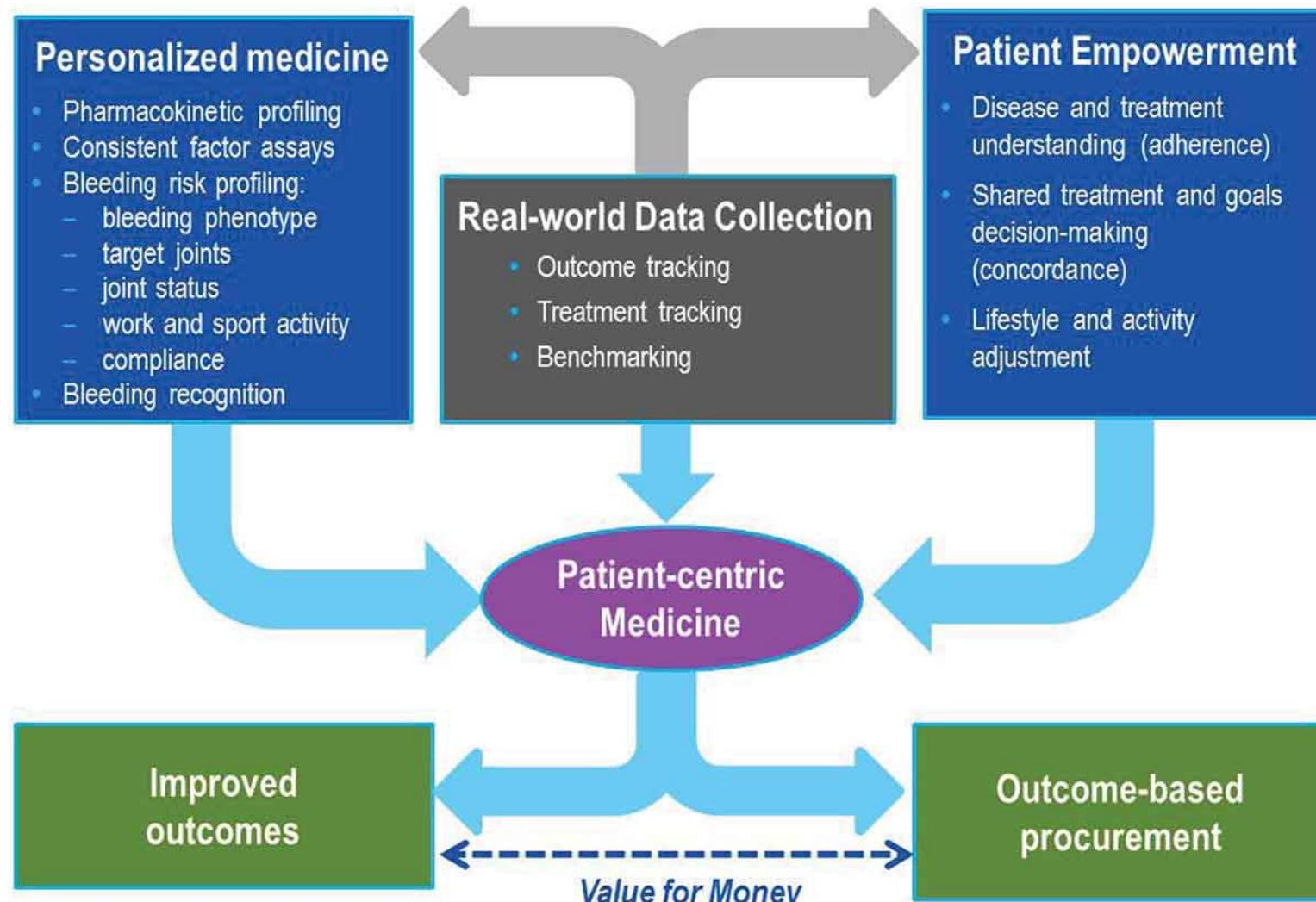
Escaso apoyo
familiar

Falta de tiempo

Personalizar los tratamientos



La farmacocinética es una herramienta fundamental en la medicina personalizada aplicada a la hemofilia



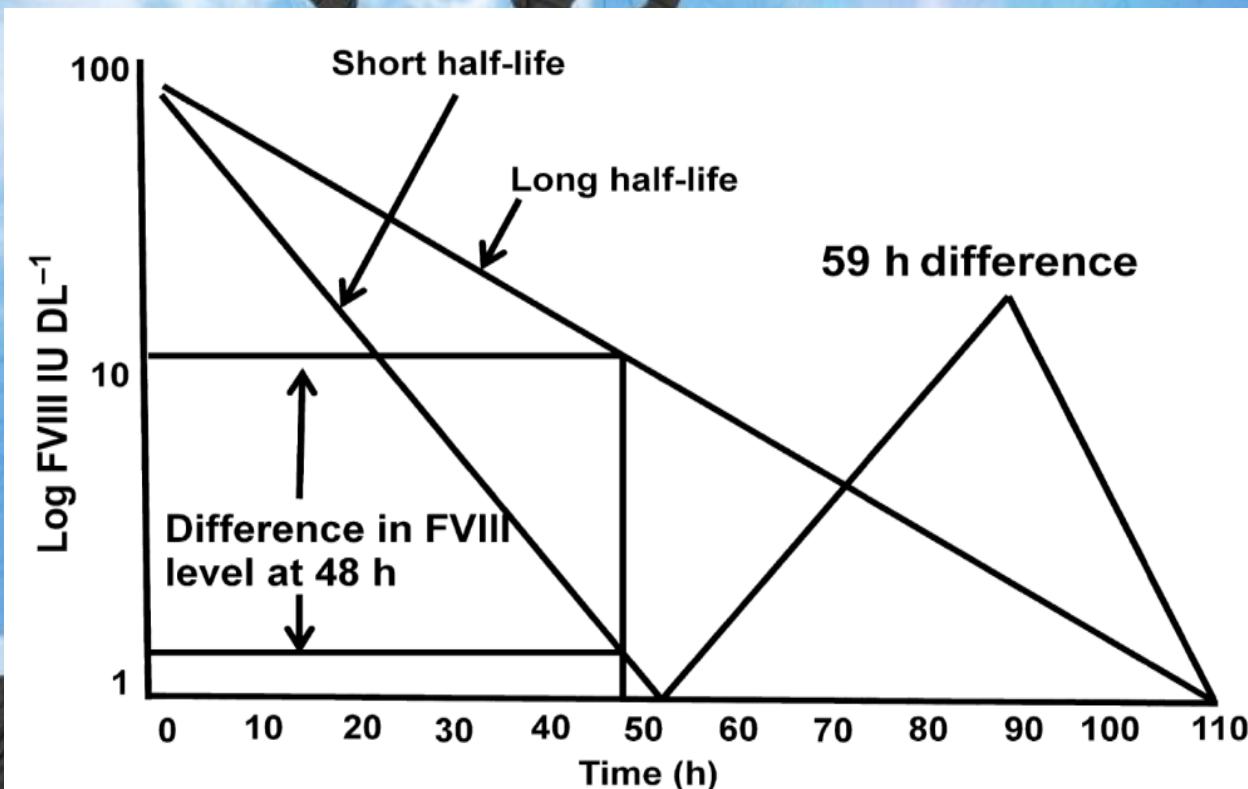
¿Cómo alcanzar la dosis óptima en pacientes con hemofilia?





**Diferencias en la
semivida plasmática**

Diferencias en la semivida plasmática



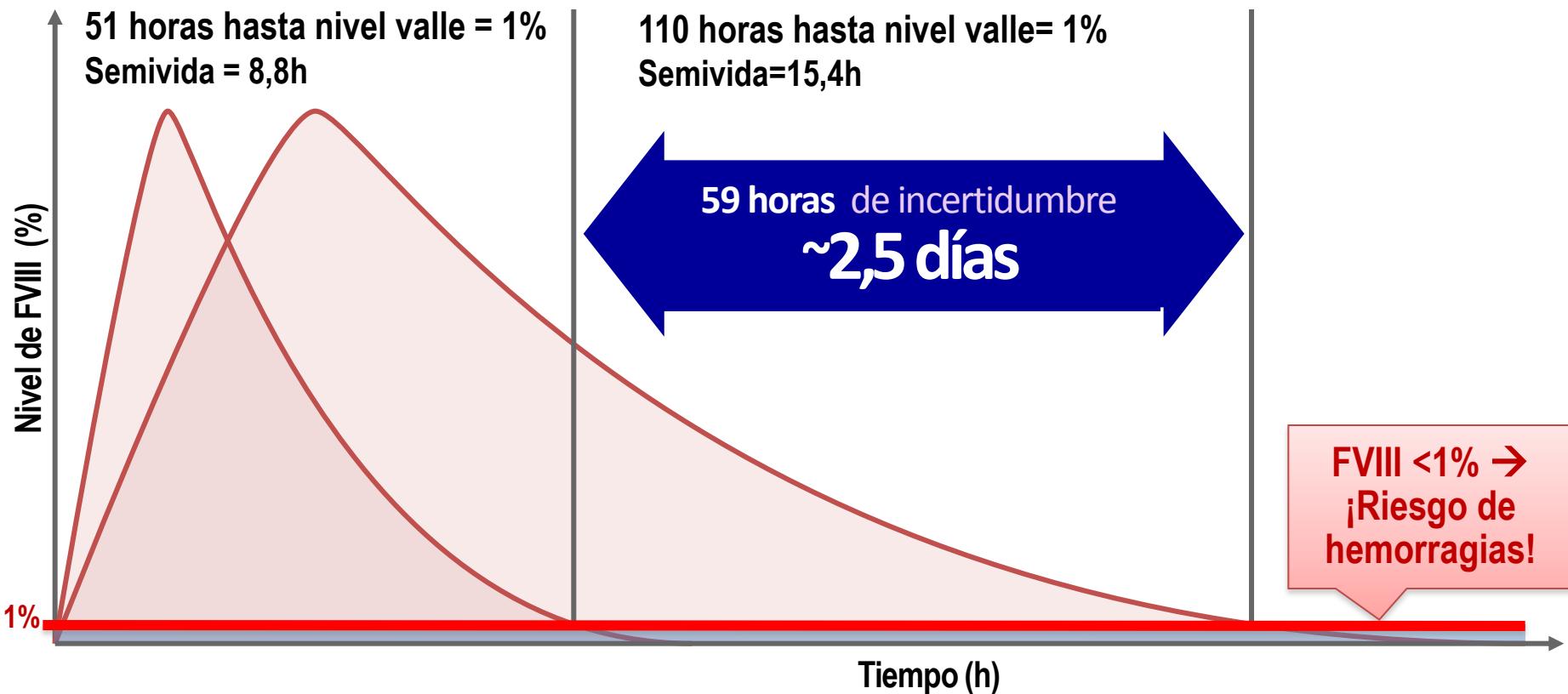
Comparando el tiempo hasta alcanzar 1% con diferentes las $t_{1/2}$ (corta vs larga) tras una profilaxis estándar (30UI/kg)

En niños 1-6 años: diferencias 44 h

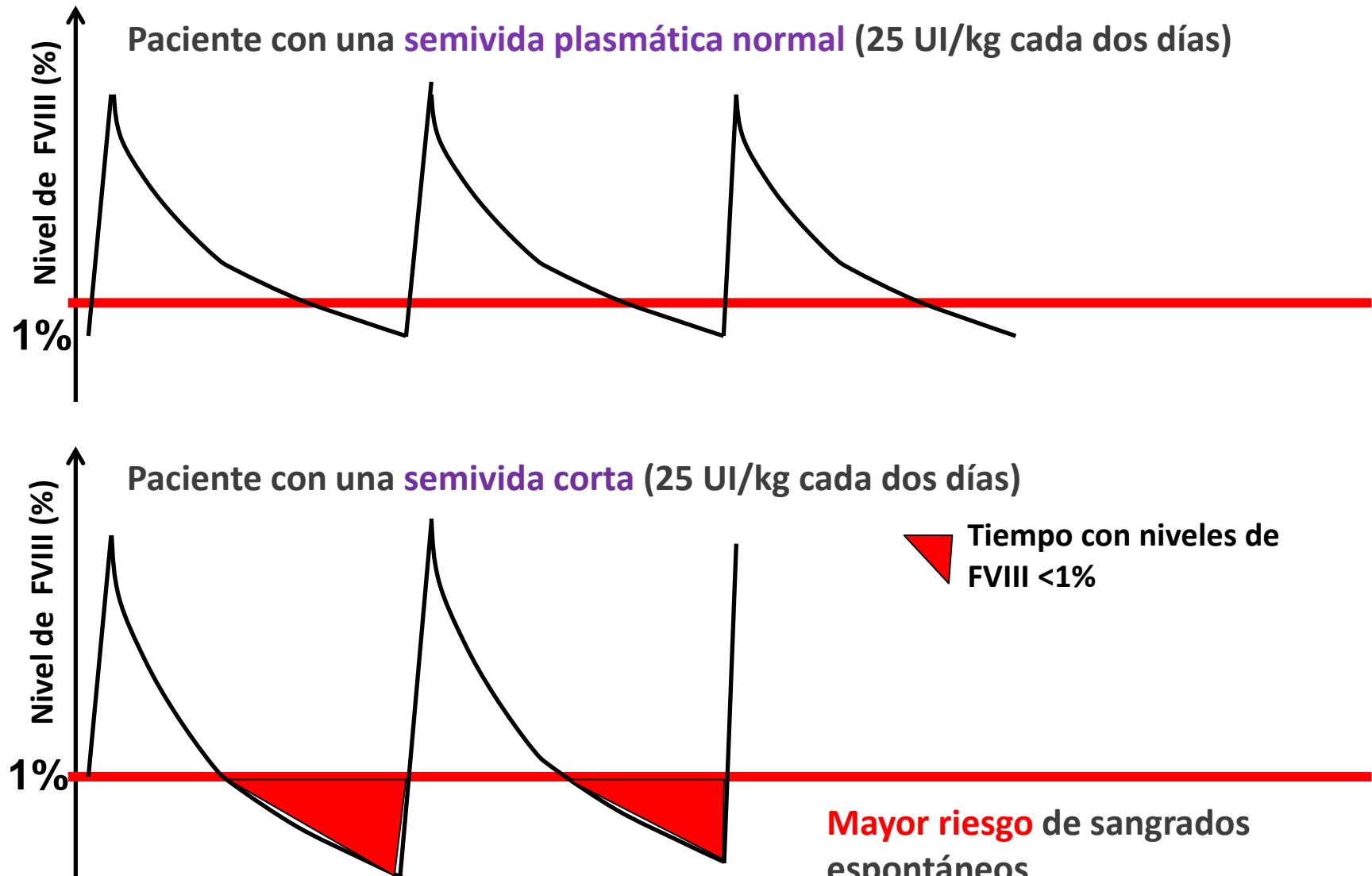
En pacientes 10-65 años: diferencias 59 h

Diferencias en la semivida plasmática

Adolescentes/Adultos de 10-65 años; ej. 70kg, 30 UI/kg del mismo FVIII



Inconvenientes de una profilaxis estándar



Collins et al. J Thromb Haemost 2009; 7

Collins et al. Haemophilia 2011 ; 17

Nivel Pico óptimo

↓ riesgo sangrado
actividad física repetida

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

Niveles valle óptimos

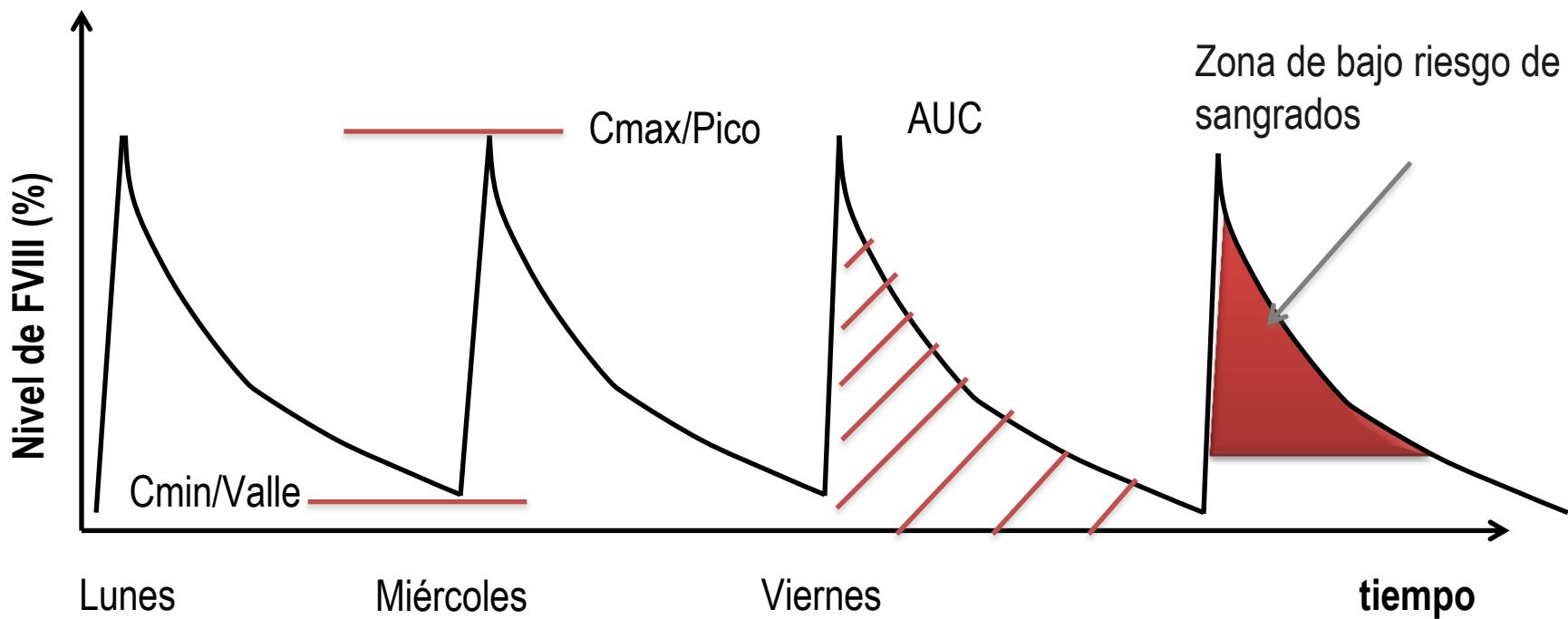
↓↓↓ Tiempo < 1 VI/dL
↓ riesgo sangrado

Diferentes valles

Control articular
Mucha act. física
Sang. frecuentes

Pacientes sin
sangrados
frecuentes

Significado de estas variables FC en hemofilia

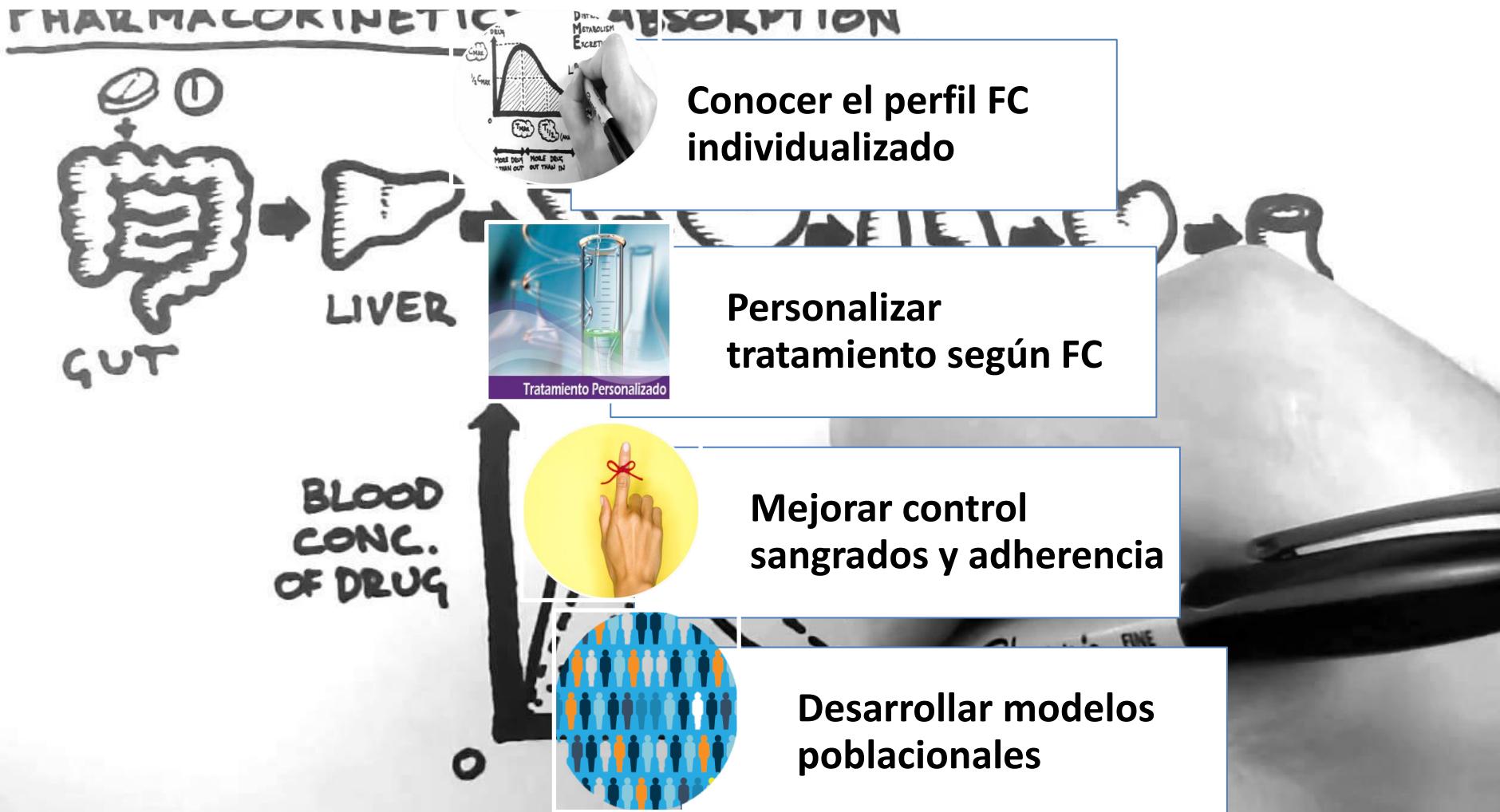


- ✓ *Cmax/Pico* y *Tiempo* en zona de bajo riesgo de sangrados: **prevenir sangrados traumáticos** o relacionados con el ejercicio
- ✓ *Cmin/Valles*: **prevenir los sangrados espontáneos**
- ✓ *AUC*: **prevenir los sangrados sub-clínicos** y maximizar la ventana de protección

Críterios que justifican la monitorización farmacocinética

- 1** **Analíticos**
Disponibilidad de una técnica analítica adecuada
- 2** **Farmacocinéticos**
Acusada variabilidad FC interindividual
Conocer los factores que afectan a la FC
- 3** **Farmacológicos**
Respuesta medible de forma objetiva
Relación entre efectividad y variables FC
- 4** **Clínicos**
Margen terapéutico definido
Utilidad clínica demostrada

Objetivos del empleo de la farmacocinética en pacientes con hemofilia



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 likelihoods

Bayes' theorem can also be stated 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.

With Bayes' theorem, we can calculate the probability of an event A given an event B has occurred.

Each term in Bayes' theorem has a conventional name:

- $P(B|A)$ is the prior probability or marginal probability of A. It is "prior" to the information B.
- $P(B)$ is the conditional probability of B given A. It is also called the "marginal probability of B".
- $P(A|B)$ is the conditional probability of A, given B. It is also called the "posterior probability of A".

Intuitively, Bayes' theorem describes the way in which new evidence or information changes our prior beliefs about the probability of an event.

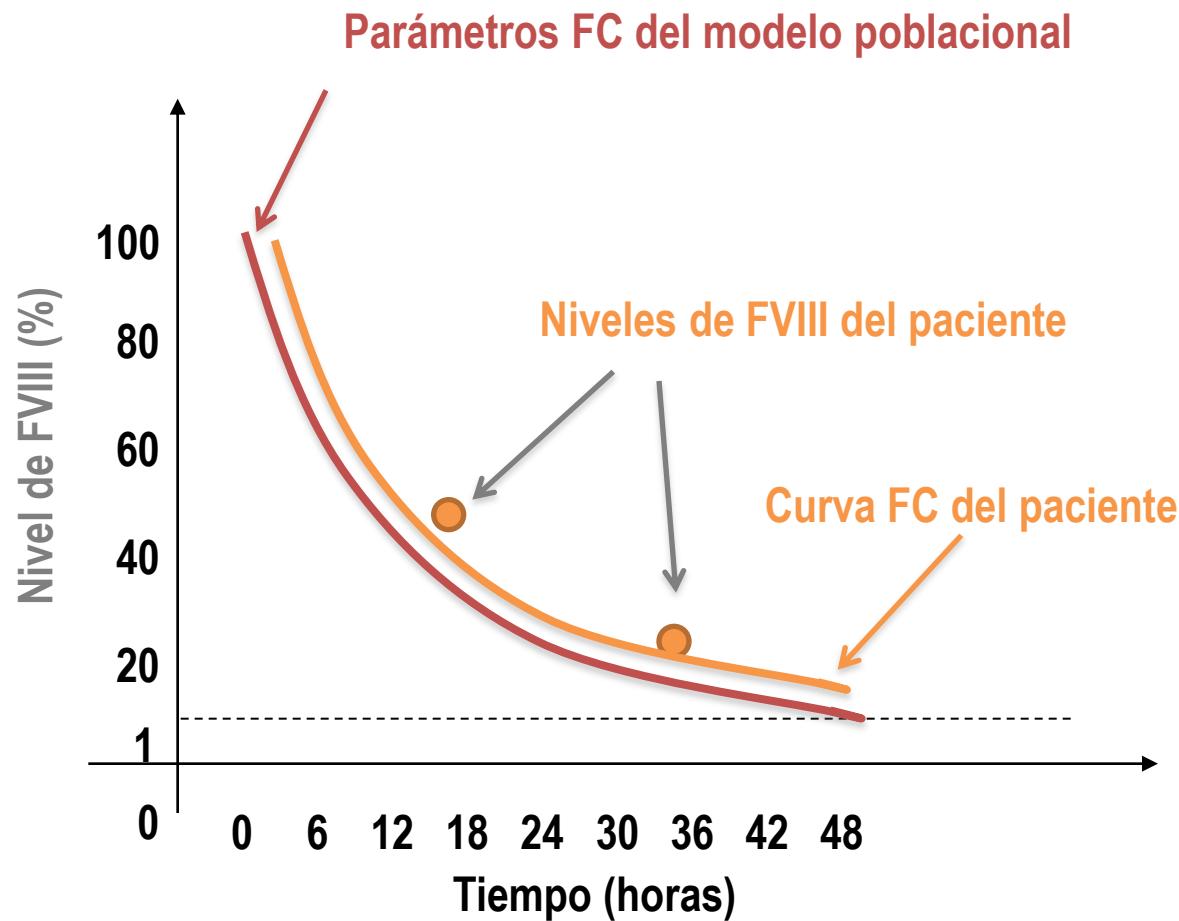


**Estimación
Bayesiana**
2-3 muestras
(3 y 24-32h)

**Farmacocinética
clásica**
8-12 muestras
en 48-72h

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

Estimación bayesiana





Individualización



**Personalized prophylactic treatment with Advate®
in severe or moderate haemophilia A patients**

Pregunta de investigación





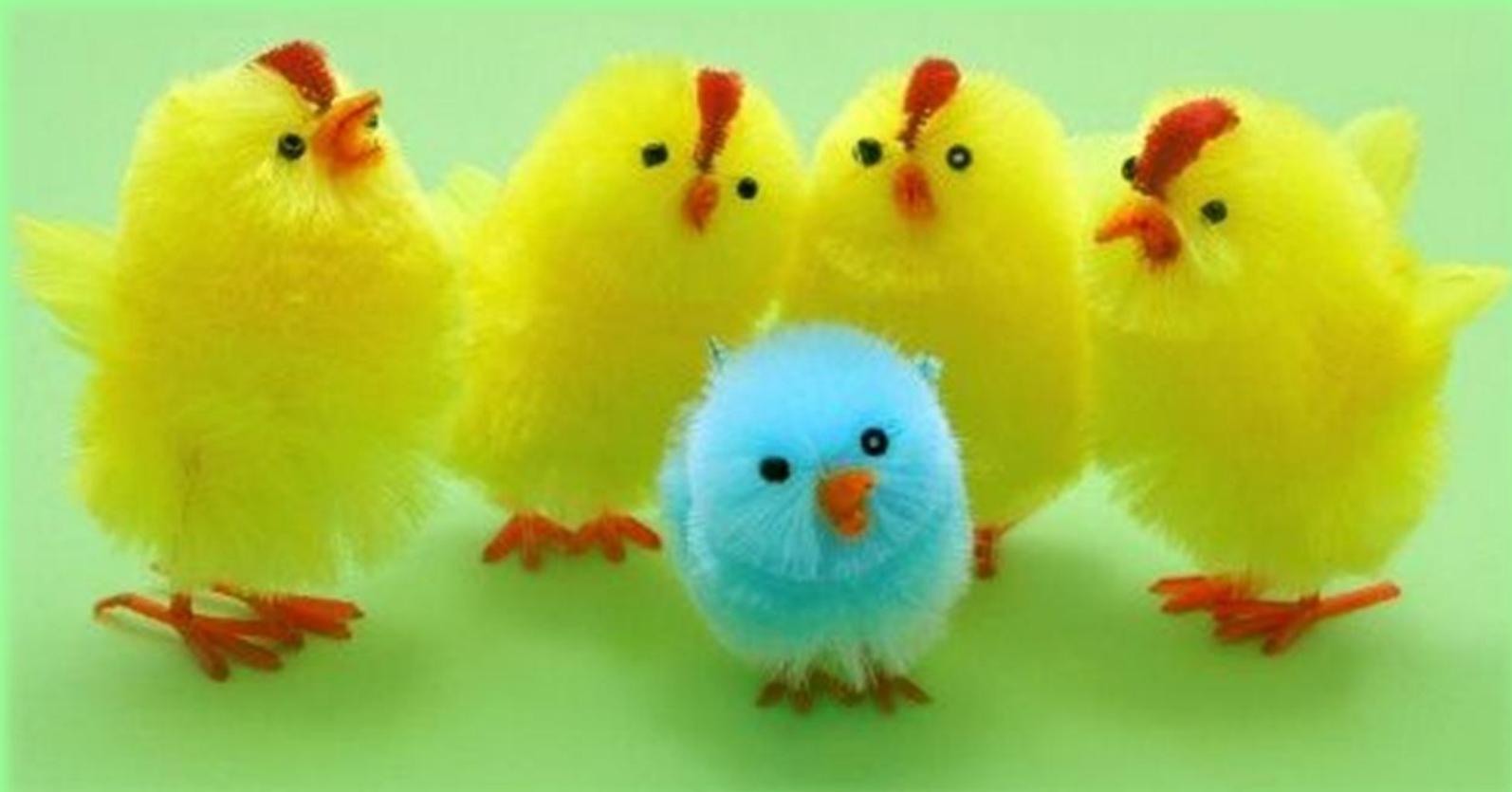
Hemofilia A profilaxis

Profilaxis estándar



¿es efectiva en todos los pacientes?

Pacientes con mala respuesta a la profilaxis



Causas de diferentes respuestas clínicas

Diseño del estudio



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



Buen Control



Mal Control

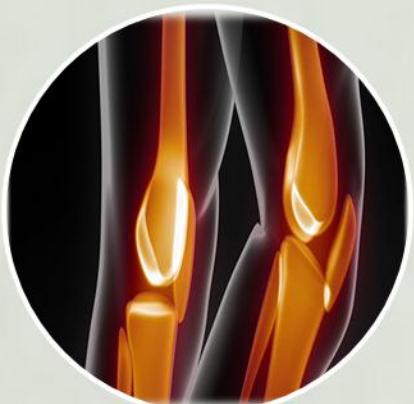


- >2 AJBR
- >2 ABR graves
- >5 ABR no graves

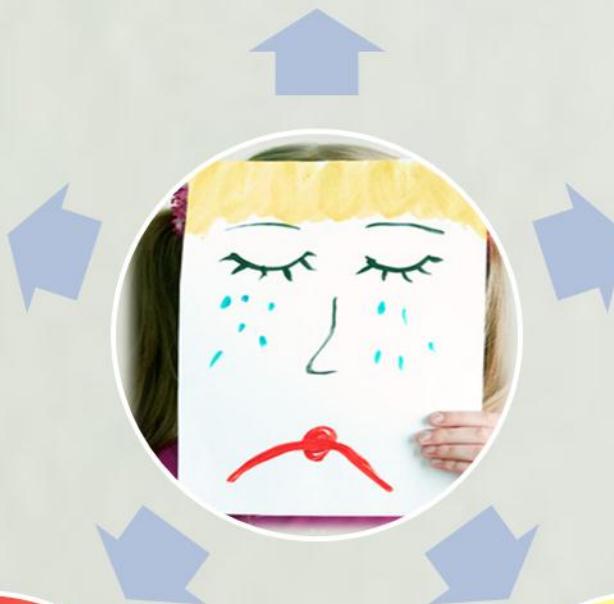
*Guía Clínica de la Hemofilia
A, Ministerio de Sanidad
(España); 2012*

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%



Herramientas disponibles basadas en modelo bayesianos



NONMEM

non-linear mixed effects modeling

- Desarrollado a finales de los años 70 por Stuart L. Beal and Lewis B. Sheiner con la finalidad de permitir el modelaje farmacocinético y farmacodinámico poblacional. Emplea regresión no lineal de efectos mixtos.
- Se considera el “gold standard” para la caracterización de la FC de nuevos fármacos en la industria farmacéutica y en la investigación
- No es específico del FVIII o el FIX, pero puede emplearse, y es la base de otros programas específicos (como WAPPS Hemo)
- Su empleo es muy complejo y suelen llevarlo a cabo farmacéuticos o estadísticos expertos en el campo
- Permite ensayar diferentes modelos compartimentales y no compartimentales, permitiendo mayor flexibilidad

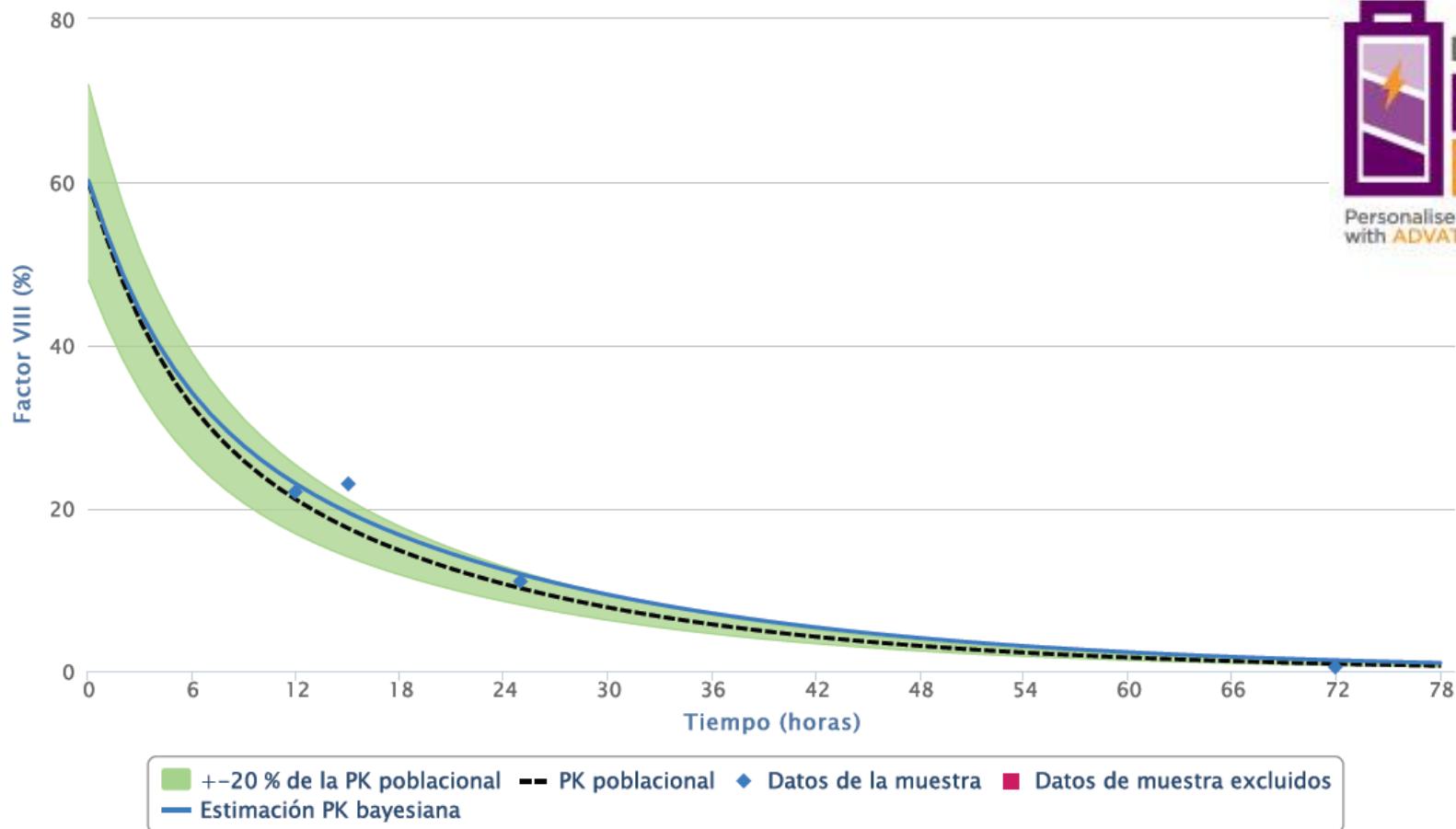
myPKFiT

- Es una aplicación médica online destinada a utilizarse para **crear perfiles farmacocinéticos individuales** y para **calcular el régimen de dosificación** del FVIII más apropiado para realizar una profilaxis basada en la FC en pacientes con hemofilia A en tratamiento con Advate®
- Permite realizar la estimación con **2 muestras** (3 y 24 h)
- Cálculo de parámetros FC y recomendación de dosis **inmediato**
- Obtuvo el **Marcado CE Europeo** como Producto Sanitario Clase I
- Herramienta **validada para Advate®**



myPKFiT

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

myPKFit

Objetivo de nivel valle sobre % del valor basal

2

Vida media del FVIII (horas)
13,4

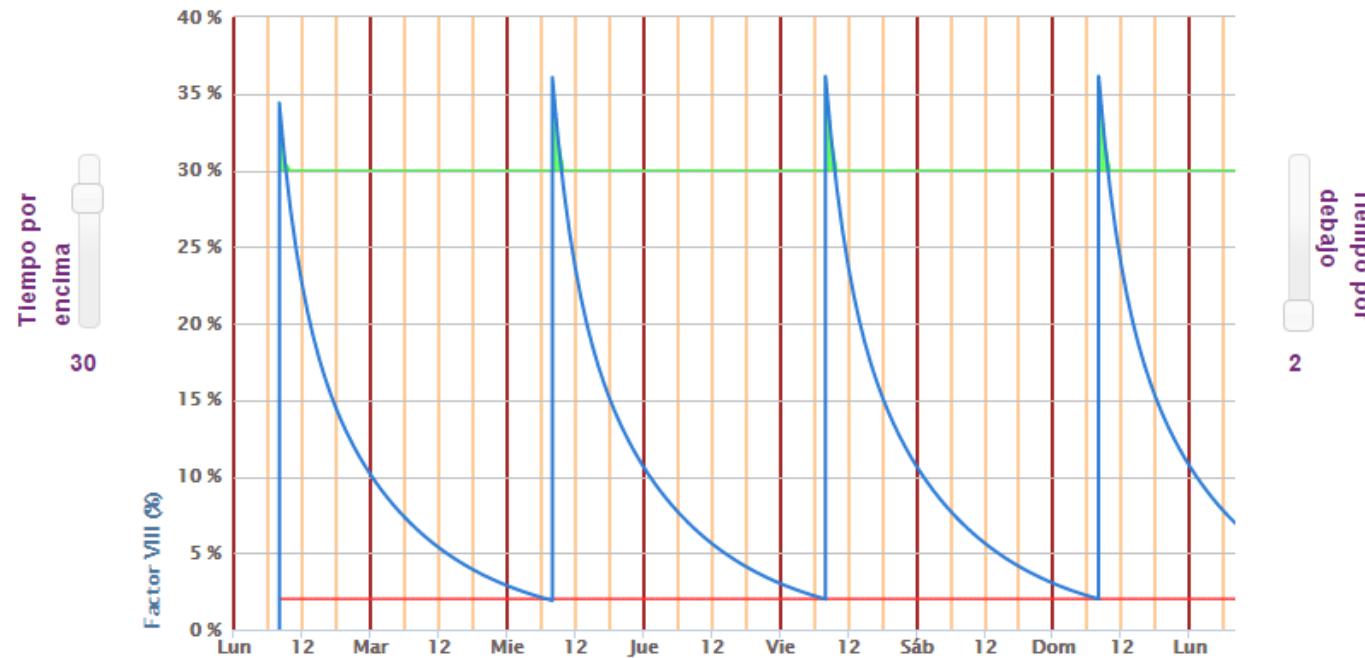
Intervalo de dosificación (horas)

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						

WAPPS Hemo

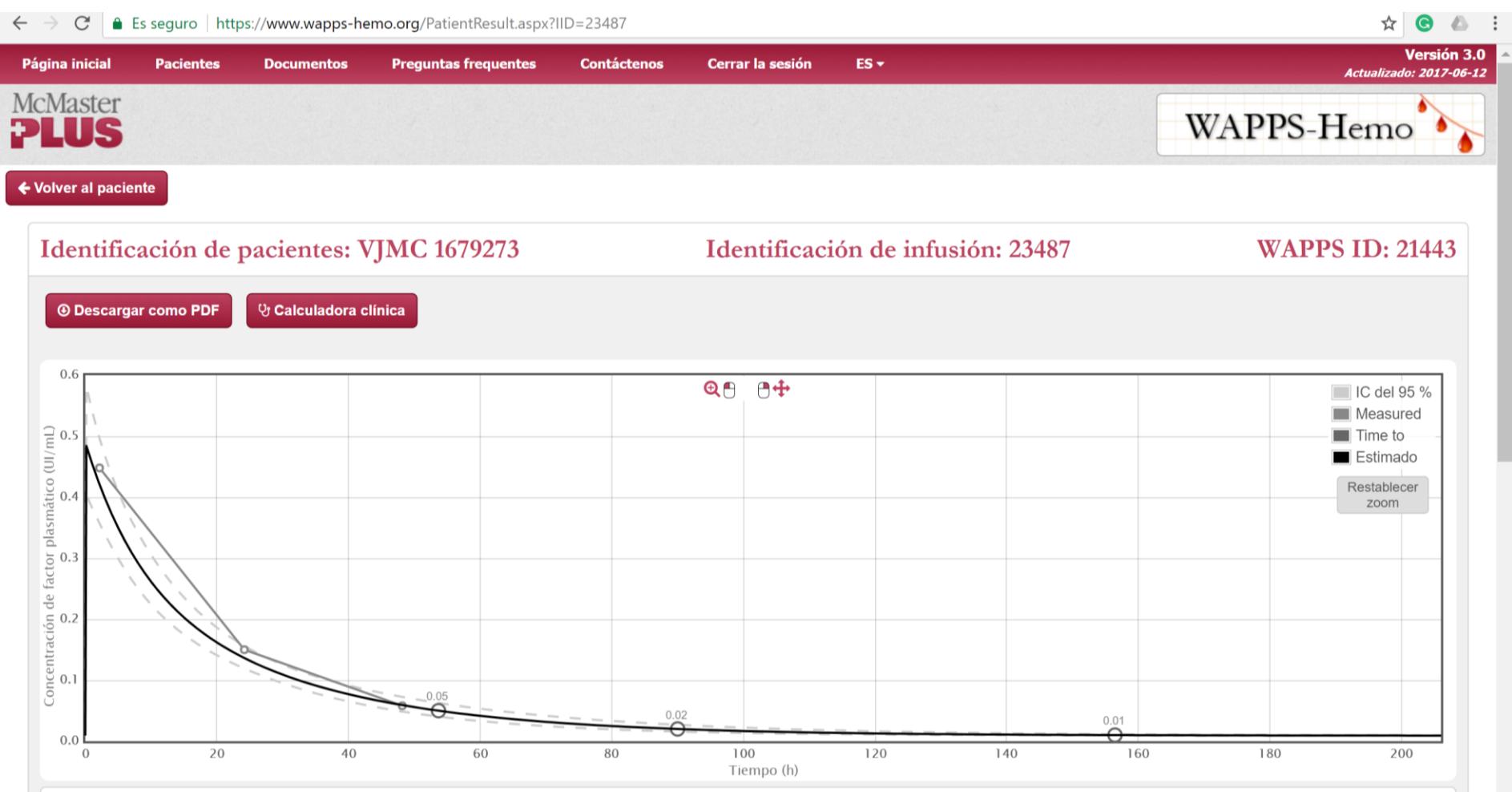
Web-accessible Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia

- Es una aplicación médica online destinada a utilizarse para **crear perfiles farmacocinéticos individuales** y para **calcular el régimen de dosificación** del FVIII más apropiado para realizar una profilaxis basada en la FC en pacientes con hemofilia A o B en tratamiento con cualquier FVIII o FIX (incluso long-acting)
- Permite realizar la estimación con **pocas muestras** (no específica)
- Cálculo de parámetros FC y recomendación de dosis **a las 24 h** (calculadas personalmente por un estadístico de McMaster)
- Herramienta **no validada** todavía



McEneny-King A et al. JMIR Res Protoc 2016;5(4):e232
Iorio et al. JMIR Res Protoc. 2016;5(4):e239

WAPPS Hemo



WAPPS Hemo

← → C Es seguro | https://www.wapps-hemo.org/PatientResult.aspx?ID=23487

Datos de perfusión utilizados para esta estimación:

+/- Identificación	Droga	Altura (cm)	PC (kg)	UI Tot	UI/kg	Fin de la infusión	Duración de infusión (min)	O	Notas
23487	Fanhdi	160	47	1000	21,3	2017-05-28 09:30	10		
Hora de la fecha en que se tomaron las muestras	Tiempo transcurrido (hh:mm)	Tipo de muestra		Concentración de factor plasmático	Notas				
2017-05-28 11:30	2:00			0,448					
2017-05-29 09:30	24:00			0,150					
2017-05-30 09:30	48:00			0,058					

Estimación farmacocinética

Tenga en cuenta que la **distancia** entre la estimación conservadora y la optimista es **directamente proporcional** a la **incertidumbre** de la estimación. Cuando los valores están tan alejados que elegir una estimación **equilibrada** o una conservadora conduciría a una decisión clínica distinta (p. ej., hay una separación de más de 24 h, lo que sugeriría una pauta de infusión un día más corta), recomendamos utilizar la estimación **conservadora**.

Información del concentrado

Concentrado	Prueba de laboratorio	Estándar
Fanhdi	Primera etapa de coagulación (Basada en TTP)	Generic

Parámetro	Valor estimado	Valor mínimo	Valor máximo	Unidad	Unidad
Tiempo hasta llegar a 0,05 UI/ml (h)	48,25	53,75	61,00		
Tiempo hasta llegar a 0,02 UI/ml (h)	78,50	89,00	103,50		
Tiempo hasta llegar a 0,01 UI/ml (h)	132,25	156,50	180,75		
Semidesintegración (h)	8,00	9,25	12,25		
Conversión de horas	Concentración en factor plasmático estimada (UI/ml)	Concentración	Equivalencia	Conversión	Unidad
Tiempo (Días)	Concentración	Equivalencia	Conversión	Conversión	Unidad
0	0,120	0,137	0,157		
2	0,048	0,058	0,073	Conversión óptima (UI/ml)	0,00
3	0,023	0,030	0,040	Conversión óptima (UI/ml)	0,00
4	0,014	0,018	0,024	Conversión óptima (UI/ml)	0,00
-	-	-	-	Válida como medida (%)	40,93

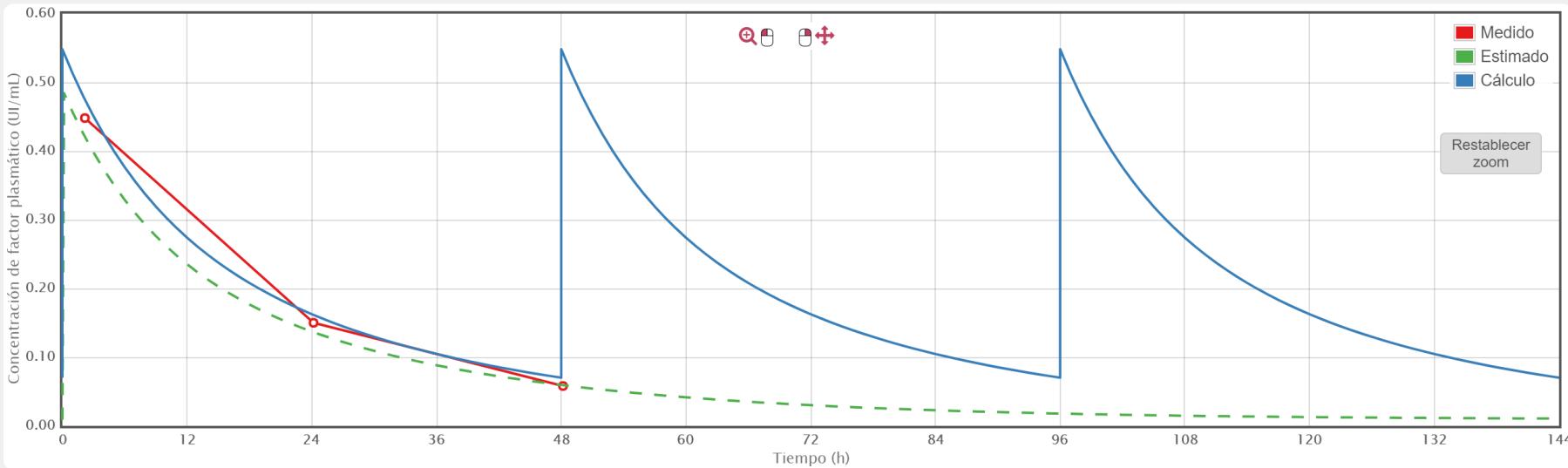
WAPPS Hemo

Estimación del tratamiento

Dosis (IU)	Intervalo de administración de las infusions	Valle (mínimo) (UI/mL)	Dosis semanal (IU)
1000	48 h (2 Días)	0,0702	3500

Add Note

La línea de puntos muestra las concentraciones **medidas** utilizadas para **estimar** (línea discontinua) el perfil farmacocinético del paciente. La línea continua muestra el perfil farmacocinético **predicho** para la pauta simulada. Cuanto más lejos se sitúe la línea (continua) **predicha** de la línea (de puntos) **medida** y del perfil farmacocinético**estimado** (línea discontinua) individual predicho, menor será nuestra confianza en la precisión del cálculo; considere extraer una o más muestras con la nueva pauta para confirmar el nuevo perfil farmacocinético individual.



Nota de descargo: Este servicio de investigación aún está en desarrollo, no ha sido validado para uso clínico. Cualquier uso de los resultados de esta estimación farmacocinética (FC) poblacional en el cuidado de un paciente no es recomendado y no puede formar parte de este servicio durante esta fase. El investigador local es la única persona responsable por usos como este.

Pros y Contras de los diferentes programas

NONMEM



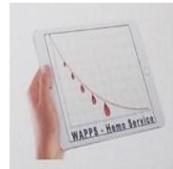
- Sirve para todos FVIII (long acting)
- Manejo complejo (experto NONMEN)
- Flexible al fijar o calcular dosis

myPKFiT

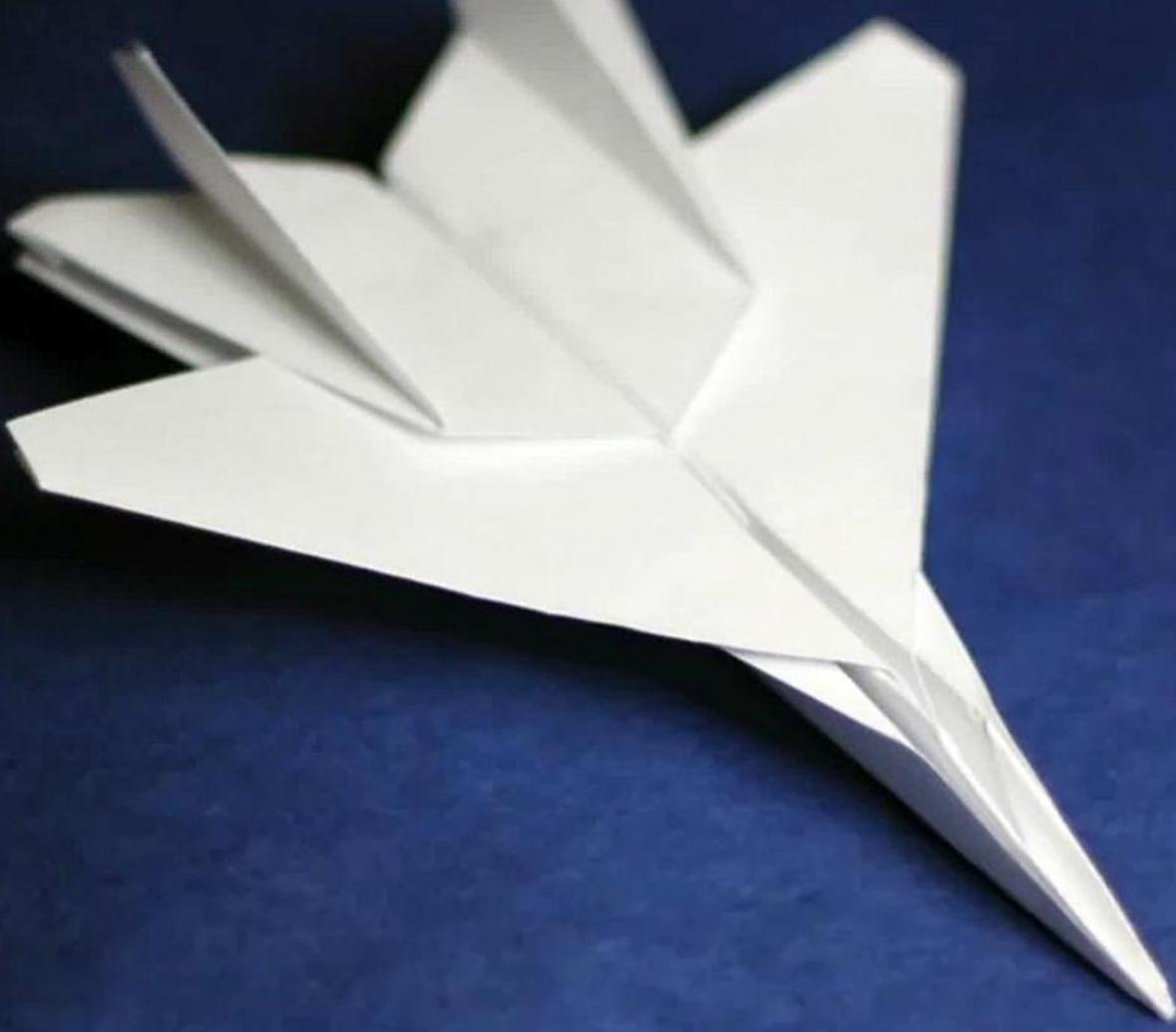


- Sólo Advate®
- Fácil y rápido de usar
- Sólo admite dosis 10-100 UI/kg, excluye dosis extremas
- Estima dosis según la pauta

WAPPS Hemo



- Todos FVIII y FIX (long acting)
- Estima $t_{1/2}$, tiempo 1, 2 y 5%
- Sin datos de Cl y Vss
- Calculadora dosis (según pauta o valle objetivo)



Programa piloto de Profilaxis Personalizada



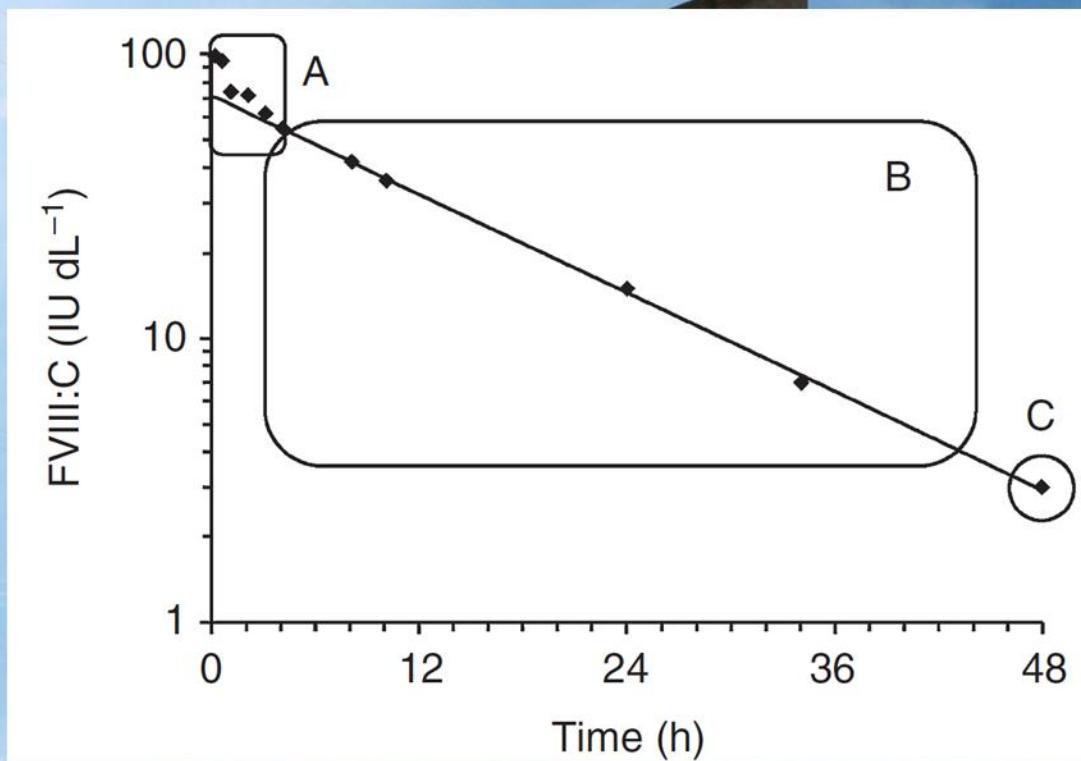
1) Pacientes con semivida corta

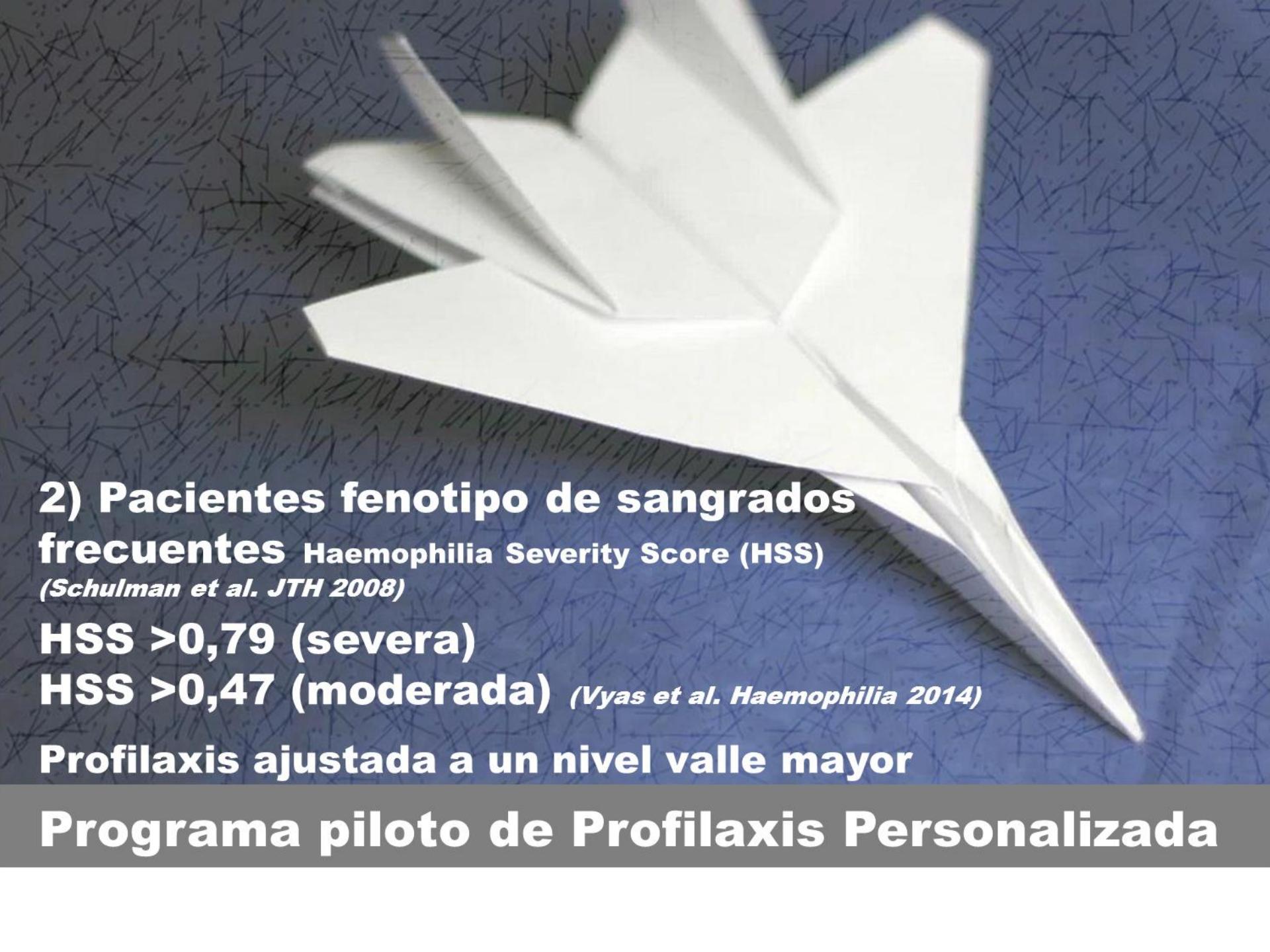
Profilaxis ajustada a su FC (myPKFiT)

Programa piloto de Profilaxis Personalizada

Se precisa sólo de 2 muestras:

- **Muestra a las 3 horas**
- **Muestra entre 24-32 horas**





2) Pacientes fenotipo de sangrados frecuentes Haemophilia Severity Score (HSS)

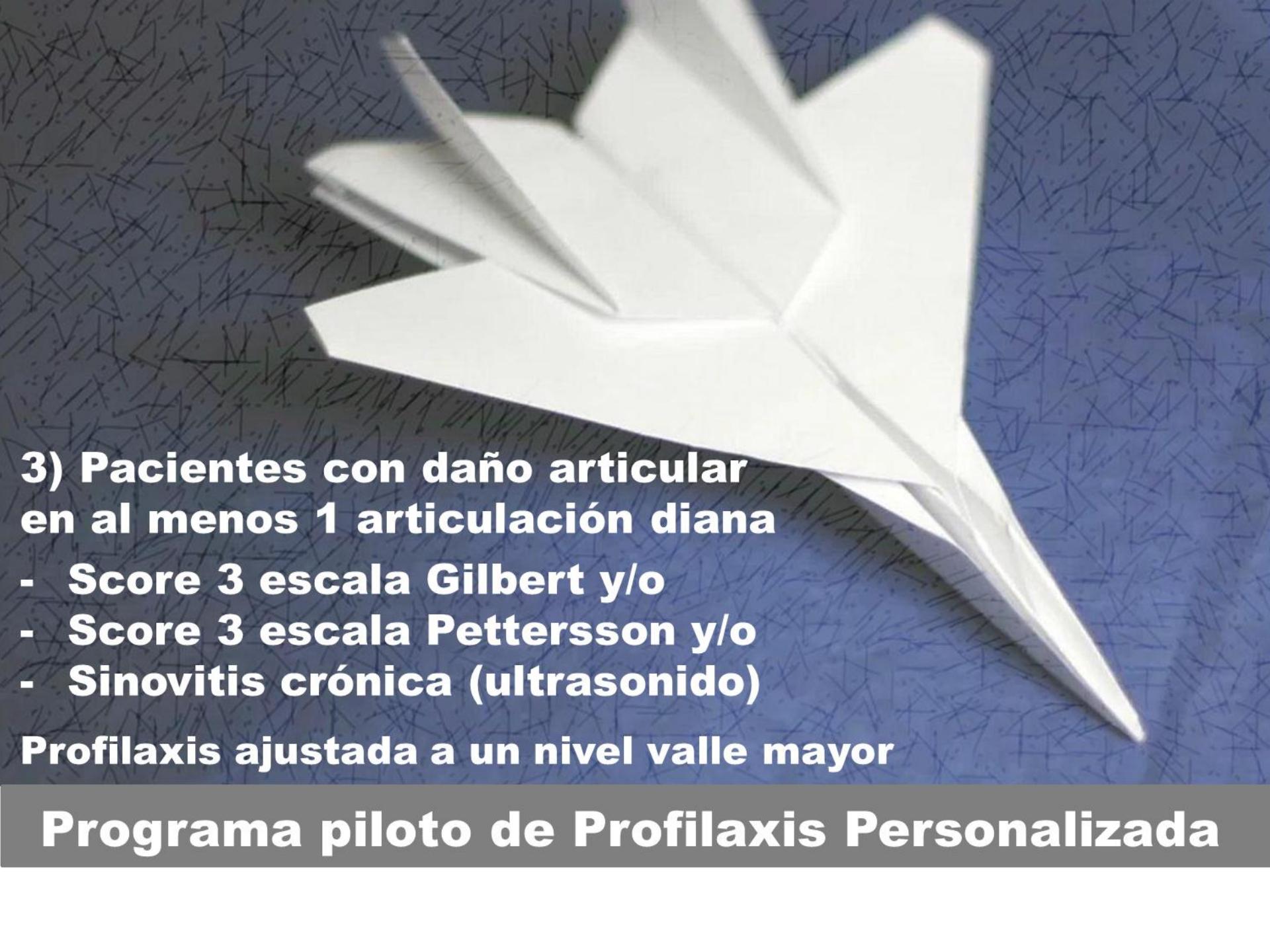
(Schulman et al. JTH 2008)

HSS >0,79 (severa)

HSS >0,47 (moderada) *(Vyas et al. Haemophilia 2014)*

Profilaxis ajustada a un nivel valle mayor

Programa piloto de Profilaxis Personalizada

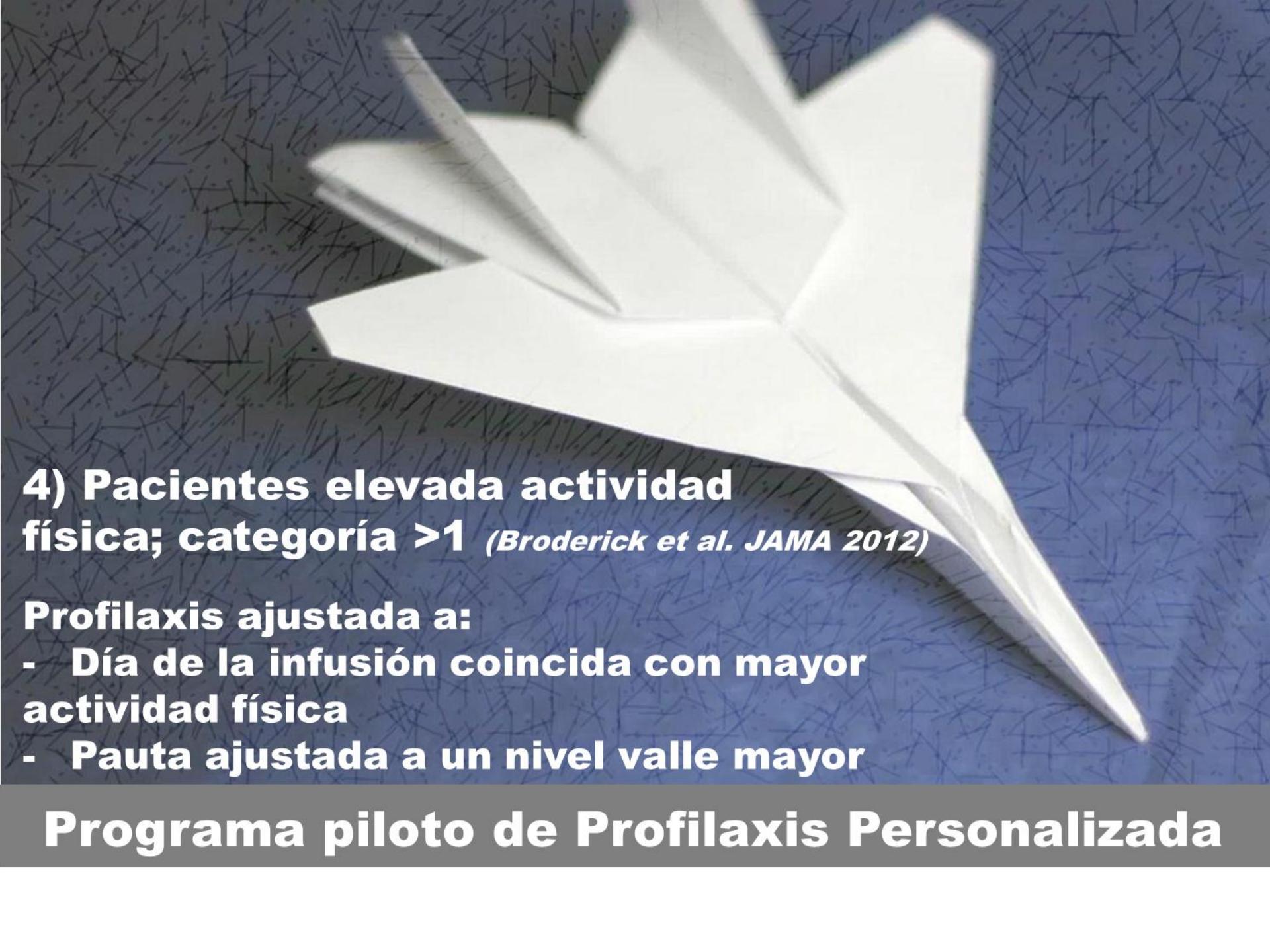


3) Pacientes con daño articular en al menos 1 articulación diana

- Score 3 escala Gilbert y/o**
- Score 3 escala Pettersson y/o**
- Sinovitis crónica (ultrasonido)**

Profilaxis ajustada a un nivel valle mayor

Programa piloto de Profilaxis Personalizada

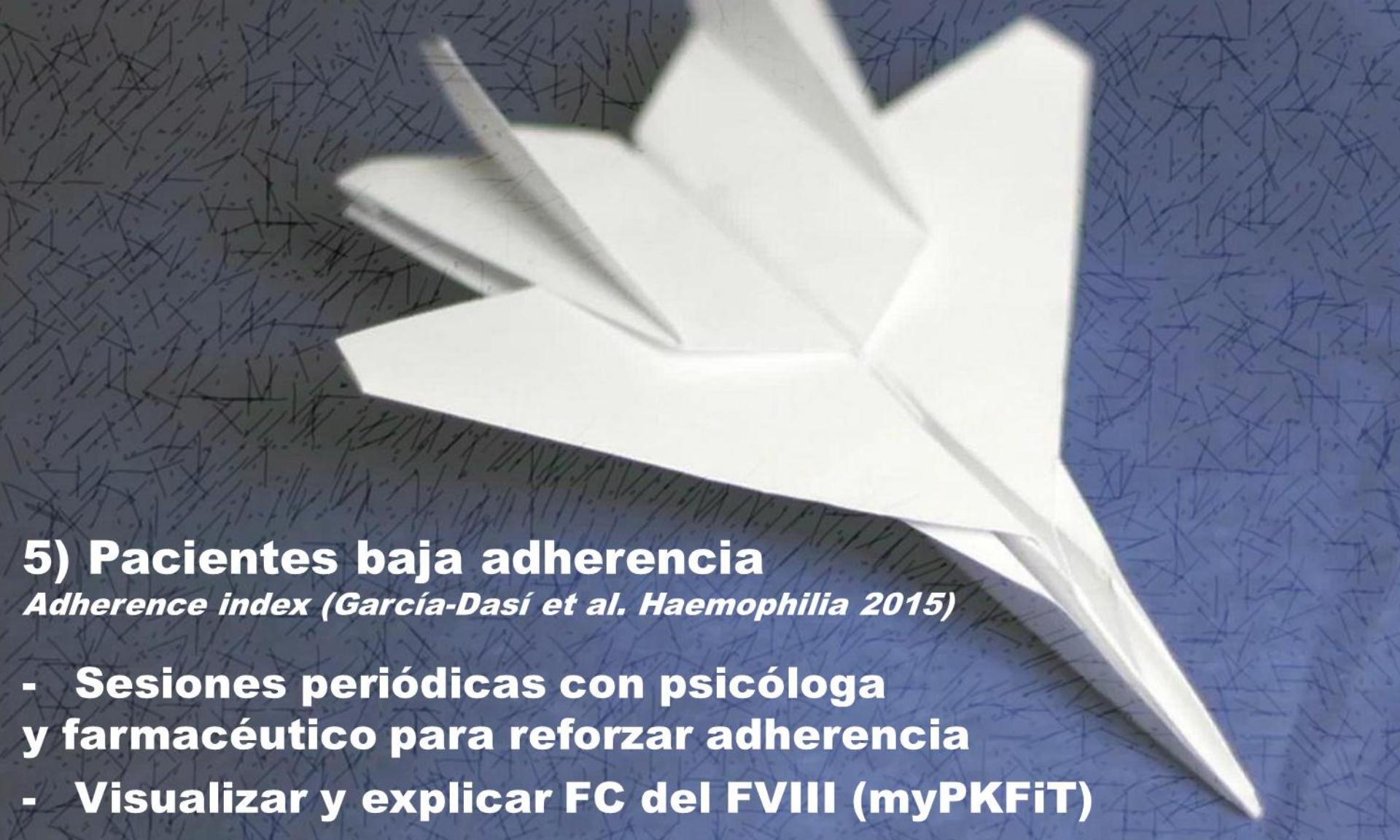


4) Pacientes elevada actividad física; categoría >1 (*Broderick et al. JAMA 2012*)

Profilaxis ajustada a:

- Día de la infusión coincide con mayor actividad física**
- Pauta ajustada a un nivel valle mayor**

Programa piloto de Profilaxis Personalizada

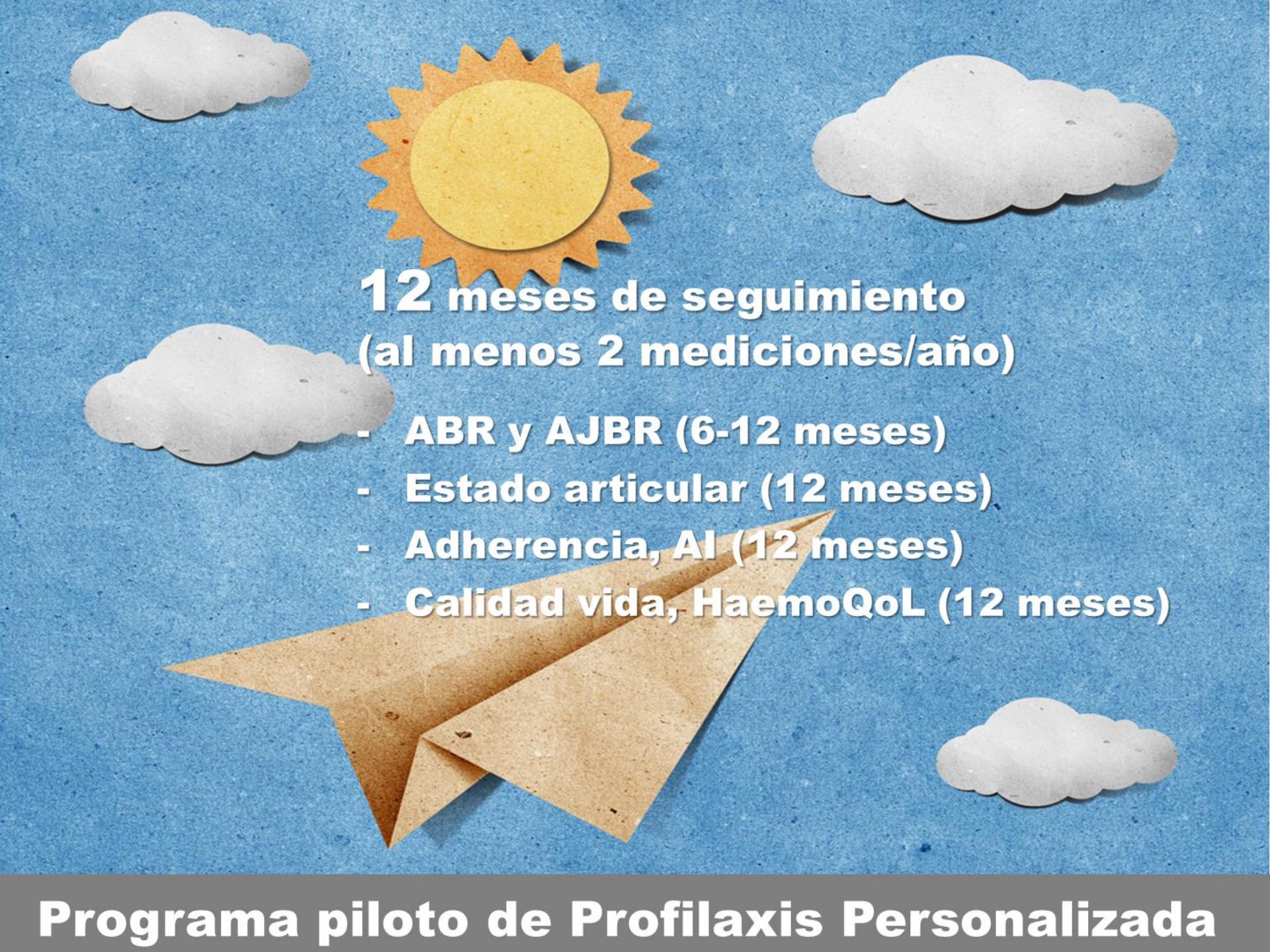


5) Pacientes baja adherencia

Adherence index (García-Dasí et al. Haemophilia 2015)

- Sesiones periódicas con psicóloga y farmacéutico para reforzar adherencia
- Visualizar y explicar FC del FVIII (myPKFiT)

Programa piloto de Profilaxis Personalizada



12 meses de seguimiento (al menos 2 mediciones/año)

- **ABR y AJBR (6-12 meses)**
- **Estado articular (12 meses)**
- **Adherencia, AI (12 meses)**
- **Calidad vida, HaemoQoL (12 meses)**

Resumen de las mediciones

Variable (Units)	#Measurements:	Baseline	Month 6	Month 12
PK parameters: a. Half-life (h) b. Clearance (dl/h) c. Volume on steady state (L) d. Time to FVIII level below 1% (h)	2	X		X
Annual Bleeding Rate (ABR), and Annual Joint Bleeding Rate (AJBR)	3	X	X	X
Gilbert Score HJHS	2	X		X
Annual factor consumption (IU/kg/year)	2	X		X
Category Risk of patients physical activity (1, 2 or 3)	3	X	X	X
Adherence index (AI) = 100% - IU administered /IU prescribed x 100	2	X		X
QoL (HaemoQoL)	2	X		X

Experiencia publicada del empleo de modelos bayesianos en hemofilia

Table 1. Baseline characteristics, pharmacokinetic profile calculated with myPKFit® and other considerations taken into account to make a decision on whether the regimen is adequate (physical activity levels and haemorrhagic phenotype). On the right, intended FVIII trough levels and the decision made on adjustment.

Pat.	Age (years)	Weight (kg)	Mutation	Patient characteristics			FVIII dose	Dosing frequency	HJHS	Pharmacokinetic profile		Phenotype and lifestyle		Target FVIII	Adjustment decided
				OD	PP	SP				Clearance	Half-life	BRisk	AJBR		
1	14.7	50	EXON-14 T deletion	✓	✓	✓	20	Every 48 h	0	11.9	3.1	0	1	30 IU kg ⁻¹	No
2	16.1	50	EXON-14 T deletion	✓	✓	✓	20	Every 48 h	0	11.9	3.1	0	1	30 IU kg ⁻¹	No
3	12.0	39	EXON-22 inversion	✓	✓	✓	38	M/W/F	0	11.9	3.1	2.7	1	30 IU kg ⁻¹	No
4	9.5	30	Unknown	✓	✓	✓	41	M/W/F	0	11.9	3.1	1.0	1	30 IU kg ⁻¹	M/W/F
5	24.7	74	Unknown	✓	✓	✓	41	M/W/F	0	11.9	3.1	1.0	1	30 IU kg ⁻¹	M/W/F
6	22.2	76	Unknown	✓	✓	✓	40	M/W/F	0	13.7	2.7	1.0	0	30 IU kg ⁻¹	M/W/F
7	1.7	12	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	42	M/W/F	0	7.8	5.7	1.0	0	30 IU kg ⁻¹	M/W/F
8	21.9	70	Unknown	✓	✓	✓	42	M/W/F	0	7.8	5.7	1.0	0	30 IU kg ⁻¹	M/W/F
9	42.2	90	EXON-14 T deletion	✓	✓	✓	62	Every 48 h	62	12.9	2.6	1.0	33	1	Start TP
10	19.4	91	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	41	M/W/F	0	11.2	3.6	2.7	2	2	No
11	14.2	57	EXON-14 T deletion	✓	✓	✓	26	M/W/F	0	11.0	3.8	2.7	0	2	No
12	3.2	13	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	18	M/W/F	0	8.7	5.1	1.0	0	1	El
13	9.1	49	Unknown	✓	✓	✓	18	M/W/F	0	8.7	5.1	1.0	0	0	No
14	2.8	13	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	18	M/W/F	0	8.7	5.1	1.0	0	1	El
15	14.1	49	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	43	M/W/F	0	11.5	3.4	2.7	0	3	No
16	19.9	69	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	43	M/W/F	0	11.5	3.4	2.7	0	3	43 IU kg ⁻¹ ever
17	19.0	101	INTRON-13 substitution	✓	✓	✓	20	M/W/F	0	12.7	3.0	2.7	2	2	No
18	14.7	53	INTRON-13 substitution	✓	✓	✓	18	M/W/F	0	12.7	3.0	2.7	2	2	43 IU kg ⁻¹ ever
19	19.7	73	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	49	M/W/F	0	11.5	3.4	2.0	0	2	No
20	32.1	66	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	31	M/W/F	31	10.9	3.7	1.0	1	1	No
21	55.2	55	Unknown	✓	✓	✓	25	2× week	25	12.6	2.4	1.0	28	1	48 IU kg ⁻¹
22	15.4	56	EXON-14 T deletion	✓	✓	✓	36	M/W/F	0	11.8	3.5	1.0	0	1	No
23	5.0	22	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	46	Every 48 h	0	8.8	4.6	1.0	1	1	No
24	52.9	70	INTRON-22 inversion	✓	✓	✓	43	2× week	62	9.11	4.8	0.0	1	1	No
25	45.1	64	Unknown	✓	✓	✓	47	Every 72 h	33	15.4	2.4	2.7	22	1	No
26	16.1	79	Unknown	✓	✓	✓	25	Every 48 h	0	12.6	2.9	1.0	0	2	No
27	20.8	74	Unknown	✓	✓	✓	47	Every 48 h	7	10.2	3.80	1.0	1	2	No

Prophylaxis regimens defined according to the World Federation of Haemophilia guidelines [1]: OD, on-demand treatment; PP, primary prophylaxis; SP, secondary prophylaxis; TP, tertiary prophylaxis; Frequency of FVIII infusion: M/W/F, Monday/Wednesday/Friday; HJHS, Haemophilia Joint Health Score [1]; BRisk, transient risk of bleeding associated with category of physical activities [9]; AJBR, annual joint bleeding rate; El, educational intervention so the patient or parents modify the physical activity schedules to improve protection.

Experiencia publicada del empleo de modelos bayesianos en hemofilia

Estudio retrospectivo, 6 pacientes pediátricos con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con Advate® (myPKFiT, 3 muestras: basal, 20 min, 4 h)

- ✓ Fase previa (profilaxis estándar) y fase posterior (profilaxis FC guiada)
- ✓ 6 ajustes de dosis: 3 aumentos frecuencia, 1 reducción frecuencia, 2 cambios dosis
- ✓ Reducción sangrados (6 vs 2), mejora adherencia y calidad de vida
- ✓ Ahorro con FC guiada (costes directos + indirectos): 54.797,4 €/año

Table 1

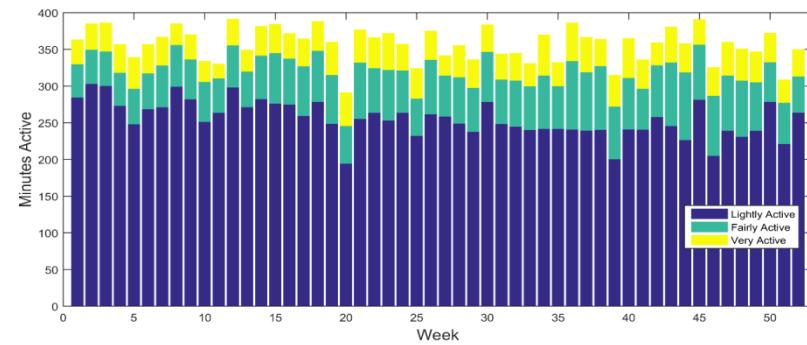
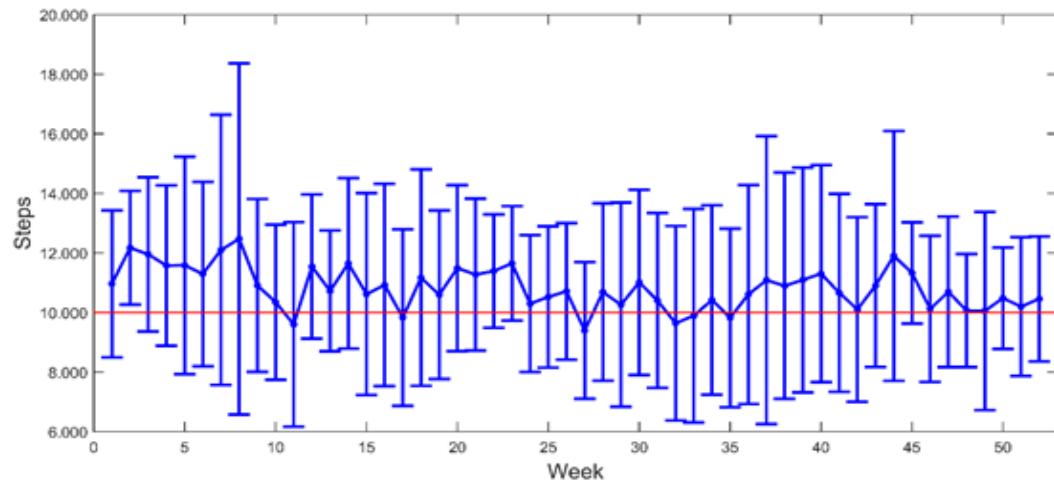
Difference between standard (white) and tailored (grey) prophylaxis estimated by MyPKfit® device. *Real infused dose considering the PK profile for each child and the available vials (250 IU, 500 IU, 1000 IU, and 2000 IU).

Patient ID	Weight (kg)	Dose (IU/kg)	Infusion dose (IU)	Frequency of prophylaxis	Infusions (no/yr)	Dose (IU/kg)	Theoretical dose to infuse (IU)	Real infused dose (IU)*	Frequency of prophylaxis	Infusions (no/yr)
PD-02	28	35.7	1000	3 times/wk	156	37.2	1042	Alternate 1000 and 1250	Every 72 hr	110
PD-03	37	27.0	1000	2 times/wk	156	15.3	566	500	2 times/wk	156
		54.0	2000	+ 1 time/wk		74.1	2740	2750	+ 1 time/wk	
PD-04	11	43.5	500	3 times/wk	156	29.7	327	Alternate 250 and 500	Every other day	182
PD-05	29	34.5	1000	3 times/wk	156	14.6	423	500	2 times/wk	156
						69.7	2021	2000	+ 1 time/wk	
PD-06	22	22.7	500	3 times/wk	156	20.3	447	500	Every other day	182
PD-08	20	25.0	500	3 times/wk	156	21.1	422	Alternate 250 and 500	Every other day	182

Experiencia publicada del empleo de modelos bayesianos en hemofilia

Cohorte de 7 pacientes con Hemofilia A grave con artropatía hemofílica en profilaxis con Advate® (myPKFiT, 2 muestras: 3 y 24-32 h)

- ✓ Se cuantificó la actividad física (fitbit®) y se ajustó el valle objetivo según estado articular y actividad física (comparación año pre y post)
- ✓ Se demostró que se pueden cumplir las recomendaciones de la OMS de actividad física (10.000 pasos) sin aumentar la tasa de sangrados



Nuestra experiencia con modelos bayesianos en hemofilia

Paciente	Edad	Tipo	Pauta	Dosis/kg	Gilbert	AJBR	$t_{1/2}$	Valle 48h	Valle 72h	Cl	Vss	t1
1	26	G	1500 2/SEM	54,5	8	1	10,2	0,8	NR	4,0	0,5	57
2	45	G	2000 MS	69,0	22	0	14,5	7,0	2,2	2,5	0,5	88
3	37	G	3000 MS	71,4	17	0	14,8	6,2	2,0	2,7	0,5	86
4	30	G	2500 MS	64,1	17	0	21,8	13,0	5,9	1,8	0,5	128
5	17	G	1500 LXV	65,0	3	0	13,2	2,6	1,7	3,0	0,5	66
6	30	G	1500/1500/2000	79,4	5	1	15,7	6,3	2,5	2,6	0,5	83
7	15	G	1000 LMV	75,0	0	1	12,1	3,0	NR	4,1	0,7	67
8	38	M	2000/96H	36,5	42	0	14,6	4,1	1,3	2,4	0,4	77
9	47	G	1500/48H	72,9	31	1	11,0	1,7	NR	3,8	0,5	56
10	29	G	1000-1500-1000 MJD	50,0	5	0	12,6	2,3	NR	3,3	0,5	63
11	69	G	1500 2/SEM	50,0	28	3	18,6	11,5	4,7	2,1	0,5	113
12	32	G	3000 LXV	60,4	14	0	11,0	1,5	0,9	3,3	0,4	54
13	37	G	2250-2500 MS	57,2	23	2	16,5	9,4	3,4	2,2	0,5	101
14	36	G	1750-2000 MV	51,4	5	0	13,5	8,6	6,1	3,0	0,5	73
15	19	G	1500-1500-2000 LXV	79,4	8	0	13,0	3,1	1,3	3,2	0,5	70
16	42	G	1500 LXV	63,4	19	0	13,2	3,1	NR	3,1	0,5	66
17	50	G	2000 LXV	80,0	36	1	16,5	6,6	2,4	2,4	0,5	93
18	46	G	1500-1750 XS	43,9	23	0	14,5	2,9	1,6	2,9	0,5	70

Parámetros FC medios (DE):

Cl: 2,9 (0,6) mL/h/kg

Vss: 50,0 (5,9) ml/kg

$t_{1/2}$: 14,3 (2,9) h

Valle 48 h: 5,2 (3,6) UI/dL,

Valle 72 h: 2,2 (1,7) UI/dL

T1%: 78,4 (20,2)

- 18 pacientes en profilaxis (17 graves, 1 moderada) , myPKFiT

- Edad media **35,8 años** (DE 13,2; rango 15-69)

- **126 monitorizaciones** FC (enero 2014-marzo 2017)

- 7 monitorizaciones/paciente (**2** por paciente/año)

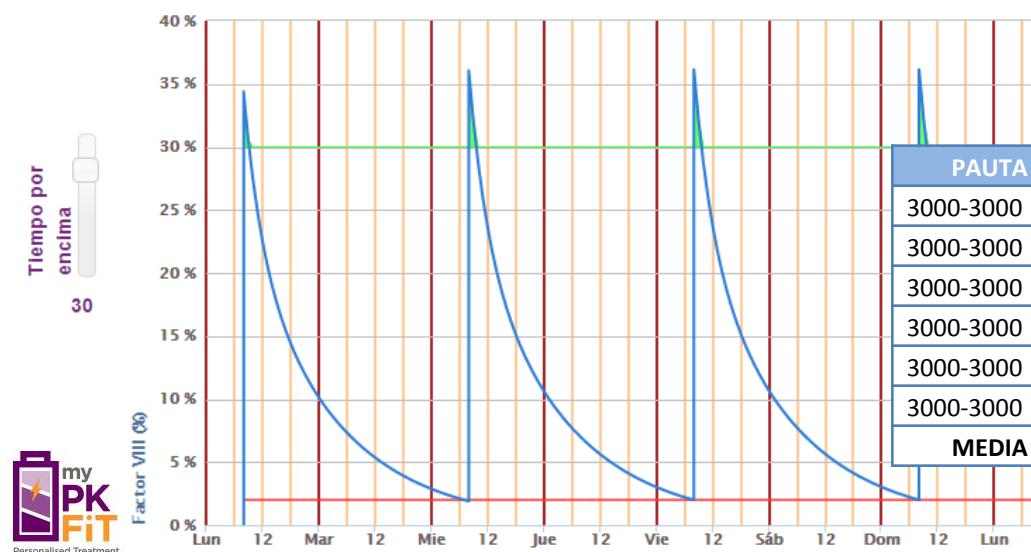
Nuestra experiencia con modelos bayesianos en hemofilia

Variabilidad intra e 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



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
MEDIA	86	0,03	0,5	15,7	90,8

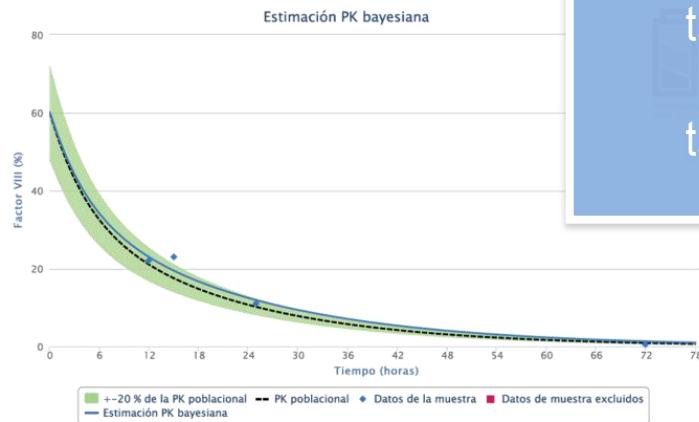
Ejemplo: Paciente 17

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

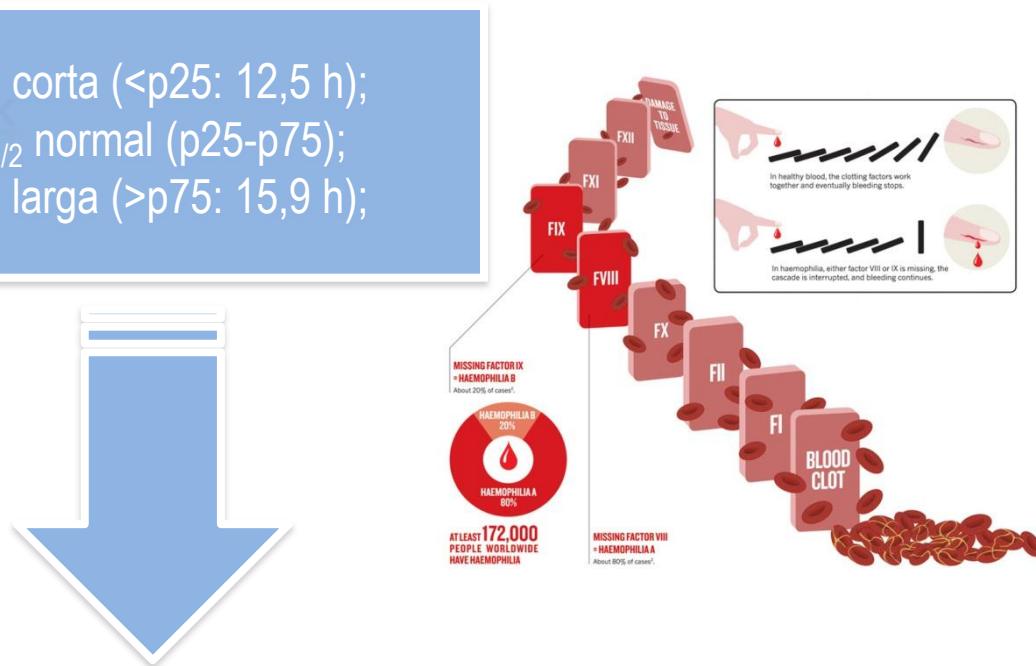
En cambio
CV: 14,8% *interpaciente*

	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						

Nuestra experiencia con modelos bayesianos en hemofilia comparación FC y variables clínicas



$t_{1/2}$ corta (<p25: 12,5 h);
 $t_{1/2}$ normal (p25-p75);
 $t_{1/2}$ larga (>p75: 15,9 h);



Prueba de Kruskal-Wallis (R® versión 3.1.2) para comparar la $t_{1/2}$ y las variables clínicas: edad, dosis/kg, AJBR 2016 y score de Gilbert

- Asociación significativa entre la $t_{1/2}$ y AJBR ($P=0,019$)

Nuestra experiencia con modelos bayesianos en hemofilia comparación FC y variables clínicas

- Durante 2016: **7 pacientes** (38,9%) sangrados articulares
- Media 0,6 sangrados/paciente/año
- 3 pacientes con sangrados presentaban niveles valle 48h bajos y $t_{1/2}$ corta



Paciente	Edad	Tipo	Pauta	Dosis/kg	Gilbert	AJBR	$t_{1/2}$	Valle 48h	Valle 72h	Cl	Vss	t1
1	26	G	1500 2/SEM	54,5	8	1	10,2	0,8	NR	4,0	0,5	57
7	15	G	1000 LMV	75,0	0	1	12,1	3,0	NR	4,1	0,7	67
9	47	G	1500/48H	72,9	31	1	11,0	1,7	NR	3,8	0,5	56

Nuestra experiencia con modelos bayesianos en hemofilia comparación FC y variables clínicas

- Se produjeron varios sangrados en 3 pacientes con scores de Gilbert elevados y artropatía grave (Gilbert paciente#11: 28, paciente#13: 23; paciente#17: 36), pese a tener $t_{1/2}$ largas y niveles valle adecuados



Paciente	Edad	Tipo	Pauta	Dosis/kg	Gilbert	AJBR	$t_{1/2}$	Valle 48h	Valle 72h	Cl	Vss	t1
11	69	G	1500 2/SEM	50,0	28	3	18,6	11,5	4,7	2,1	0,5	113
13	37	G	2250-2500 MS	57,2	23	2	16,5	9,4	3,4	2,2	0,5	101
17	50	G	2000 LXV	80,0	36	1	16,5	6,6	2,4	2,4	0,5	93

Conclusiones

- Existe poca variabilidad intraindividual en la $t_{1/2}$ del rFVIII, pero la variabilidad interindividual está presente en nuestra población
- Los pacientes con $t_{1/2}$ corta tienen mayor tendencia a los sangrados y sería adecuada una profilaxis personalizada. También influyen en el AJBR otros factores, como el estado articular.
- La FC es una herramienta útil en la personalización de la posología según actividad física y el patrón de sangrados

Equipo multidisciplinar



Dr. Querol
Médico Rehabilitador

Dr. Megías
Farmacéutico

Dr. Bonanad
Hematólogo

Dr. Carrasco
Ingeniero

Reconocimientos



Noticias

El Hospital La Fe recibe dos premios a las mejores iniciativas innovadoras para la gestión de la hemofilia

Valencia (07-06-2016). La Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia ha recibido dos premios a las mejores iniciativas innovadoras para la gestión de la hemofilia que impulsan cambios en la atención al paciente y la mejora de su calidad de vida. Estos reconocimientos se denominan "Heroes in Haemophilia Awards" y son otorgados por el Pan -EMEA Haematology Exchange Forum, reunión internacional anual que congrega a los especialistas más destacados en hemofilia de más de 30 países.



El primer premio ha sido otorgado al proyecto "Monitorización de la actividad física en pacientes adultos con artropatía hemofílica con el dispositivo Fitbit Charge HR", realizado por el Departamento de Fisioterapia y el Laboratorio de Análisis Inteligente de Datos de la Universidad de Valencia en colaboración con la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Esta iniciativa, liderada por los doctores Felipe Querol y Santiago Bonanad, permite medir la adherencia a las recomendaciones de la Organización Mundial de Salud (OMS) y la cantidad de actividad física diaria de estos pacientes mediante las pulseras electrónicas "Fitbit Charge HR".

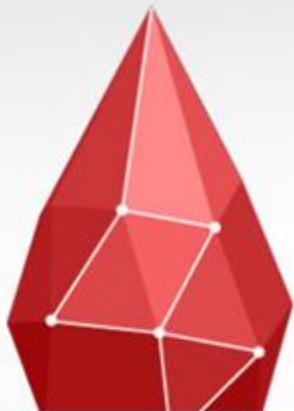
Se ha demostrado que con la monitorización de la actividad física de los pacientes adultos con artropatía hemofílica, estos se adhieren a las recomendaciones sin aumentar el riesgo de sangrado pese a su patología severa y contribuye a mejorar su estado de salud y es una estrategia en proceso de exploración para adaptar el tratamiento de una manera más eficiente y racional.

El segundo premio ha recaído sobre el proyecto "Personalización del tratamiento de profilaxis con factor VIII recombinante en pacientes con hemofilia A severa o moderada".

Este estudio tiene como objetivo analizar las posibles causas del mal control de este tipo de pacientes e implantar un "programa piloto personalizado" que mejore el control de la patología empleando mediciones farmacocinéticas y ajuste de dosis basado en la colaboración entre farmacéuticos y hematólogos.

La herramienta empleada es la monitorización farmacocinética del factor VIII recombinante empleando un modelo de estimación bayesiana.

Este proyecto ha sido desarrollado por la Unidad de Hemostasia y Trombosis en colaboración



Jose Luis Poveda
@joseluis_pa

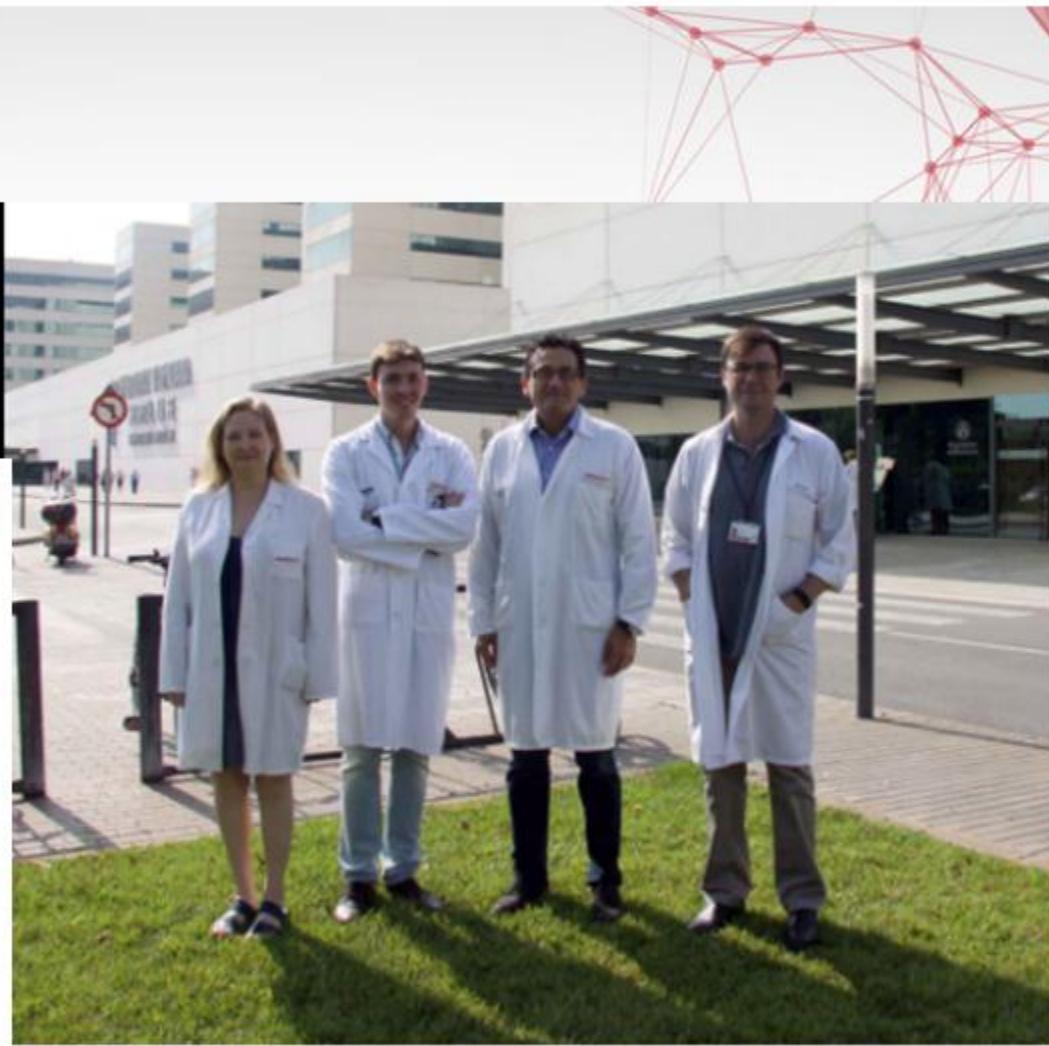


Siguiendo

Son los pequeños detalles los q marcan la diferencia.
Gracias President @generalitat @ximopuig por la felicitación

SALUDA

el Dr. José Luis Poveda, director de l'Àrea Clínica del Medicament de La Fe, i el felicita pel Premio ConfiHe, categoría de cooperación, pel projecte Programa de Tratamiento profiláctico personalizado con factor VIII en pacientes con hemofilia a moderada o



IIS La Fe @IISLaFe · 3 ago.

Tres #investigaciones del IIS La Fe reciben sendos premios ConfiHe a mejores proyectos españoles sobre #Hemofilia.



11

15

...



PK Online Course

1^{er} CURSO DE MONITORIZACIÓN DE
FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Docentes



Alfonso Iorio MD, PhD.
Associate Professor
Department of Health Research Methods,
Evidence, and Impact.
McMaster University, Canada.



Tamara Navarro-Ruan, MLIS, MEd.
Research Coordinator WAPSS-Hemo
McMaster University, Canada.



Santiago Bonanad MD,
Jefe Unidad de Hemostasia y Trombosis,
Hospital La Fe, Valencia, España.



Juan Megías
Farmacéutico
Especialista en Farmacia Hospitalaria
Hospital La Fe, Valencia, España.



Science For A Better Life

Resumen de las actividades en **investigación** 2016-2017

2 artículos en revistas indexadas
8,824 factor impacto acumulado

Congresos nacionales/internacionales

22 posters

3 comunicaciones orales

10 jornadas/workshops patrocinados industria

3 premios



**El futuro va a pasar por afianzar la
ALIANZA con todos los actores
involucrados en el circuito del
medicamento**



**Estrategias de colaboración
público –privadas que contribuyan
a mantener un modelo de salud
seguro y de calidad a la vez que
garantice su viabilidad**

No sólo es **hacer bien**
nuestro trabajo sino
hacerlo además generando un
VALOR SOCIAL cuantificable

para los **PACIENTES**, para los
profesionales y para las
organizaciones sanitarias





**Dr. José Luis
Poveda Andrés**

**Twitter
@joseluis_pa**

¡Muchas gracias!