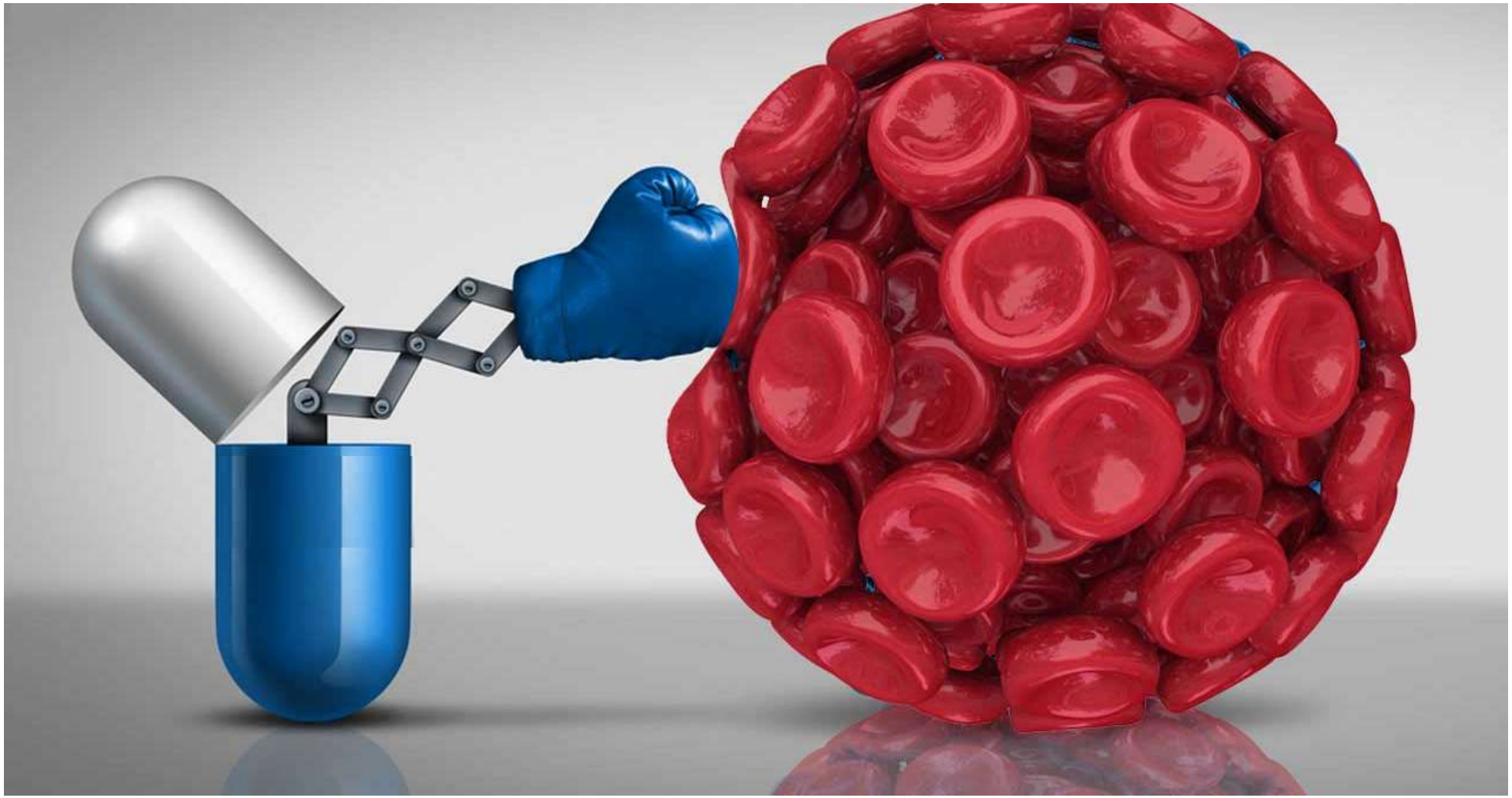
Impacto del tratamiento de las coagulopatías congénitas en la gestión del Servicio de Farmacia Comunidad Valenciana

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

¿Cuál es el papel del Farmacéutico Hospitalario en la Unidad de Coagulopatías congénitas?



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

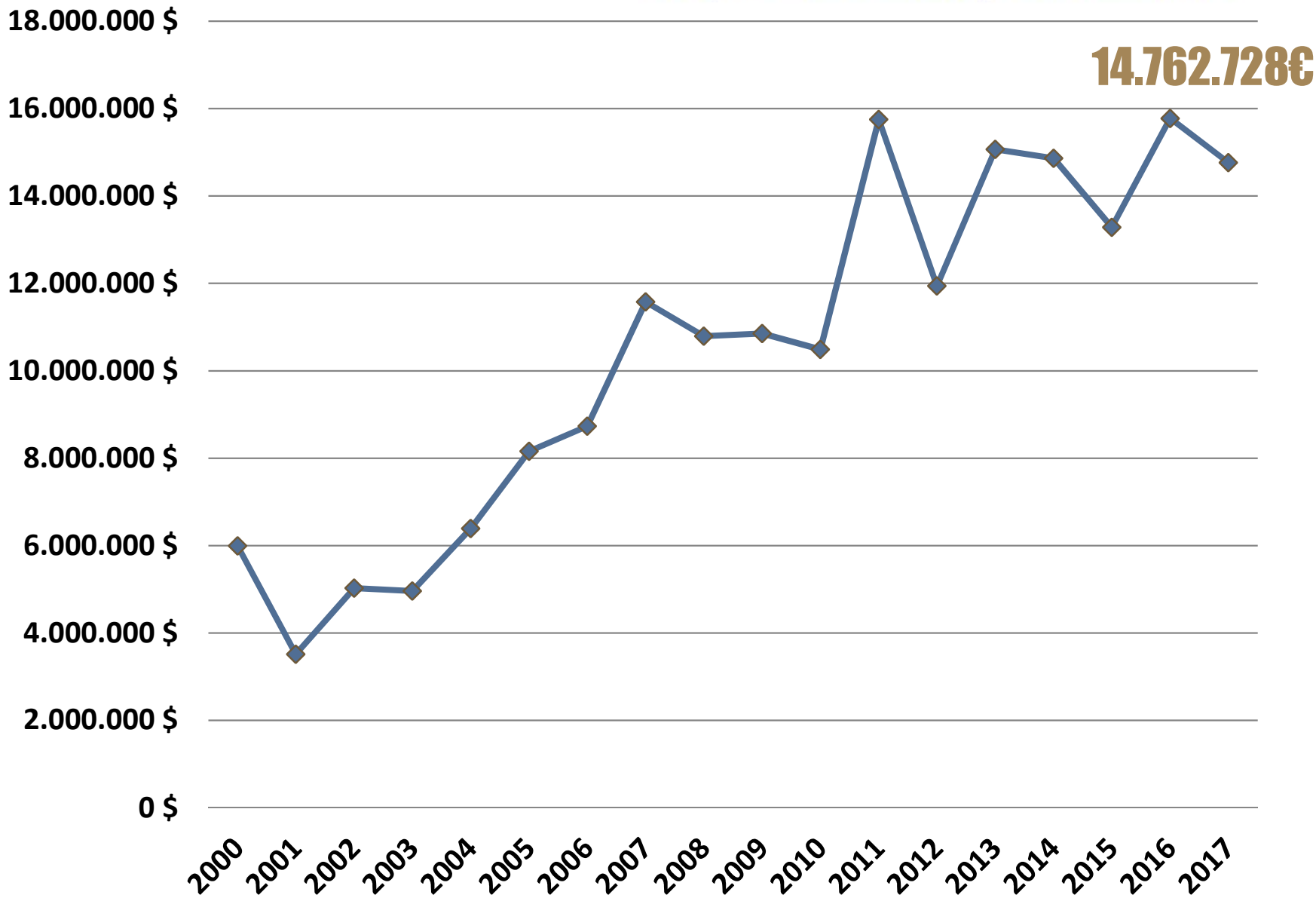
* Cerca de **6.000 trabajadores** en el Departamento Valencia La Fe
* Más de **50.000 ingresos** programados y urgentes al año
* Más de **385.000 estancias** hospitalarias/ año
* **6.000 partos/año**
* Cerca de **500 trasplantes /año**
* Más de **500.000 consultas externas/año** (primeras visitas y sucesivas)
* 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:
Selección de
Factores de Coagulación

Antes:
Adquisición de
Factores de Coagulación

Evolución consumo Factores de Coagulación

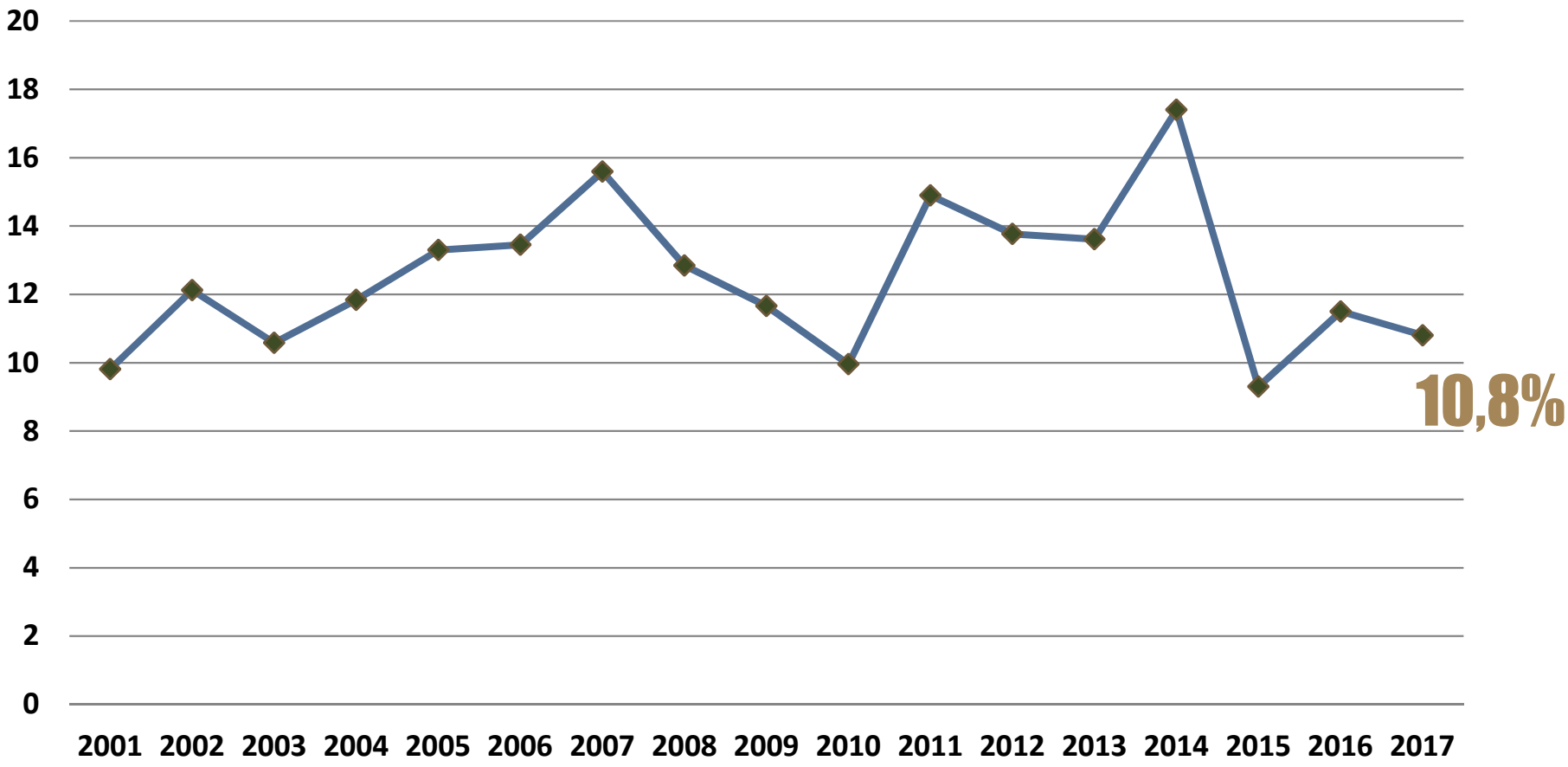
Hospital Universitario y Politécnico La FE



14.762.728€

Evolución % consumo factores de coagulación sobre el total de medicamentos

Hospital Universitario y Politécnico La FE



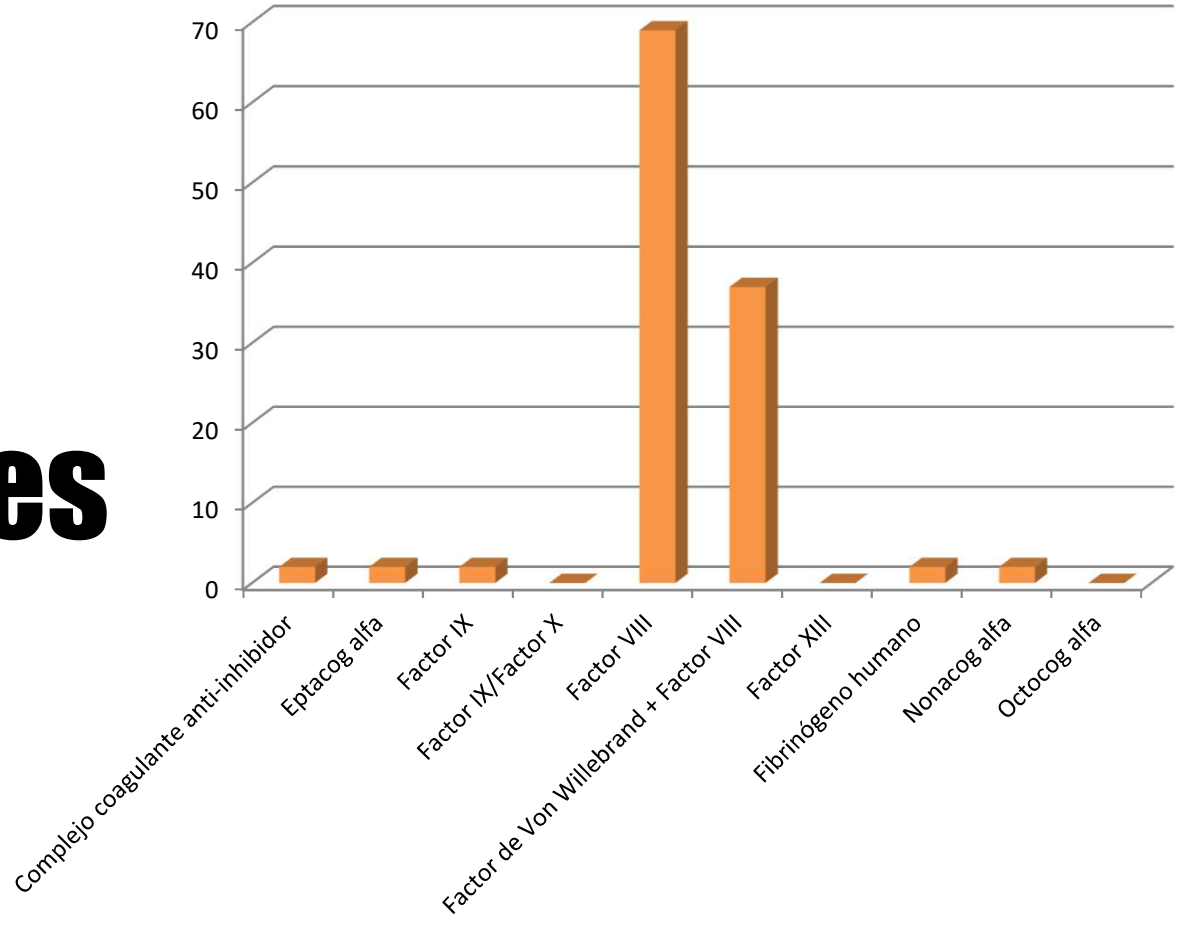
Antes:
Dispensación de
Factores de Coagulación

Pacientes en tratamiento con factores de coagulación

H.U.P. La Fe 2017

129

Pacientes



Pacientes en tratamiento con factores de coagulación

H.U.P. La Fe 2017

1128 Consultas

Pacientes en tratamiento con factores de coagulación

H.U.P. La Fe 2017

1954

Dispensaciones

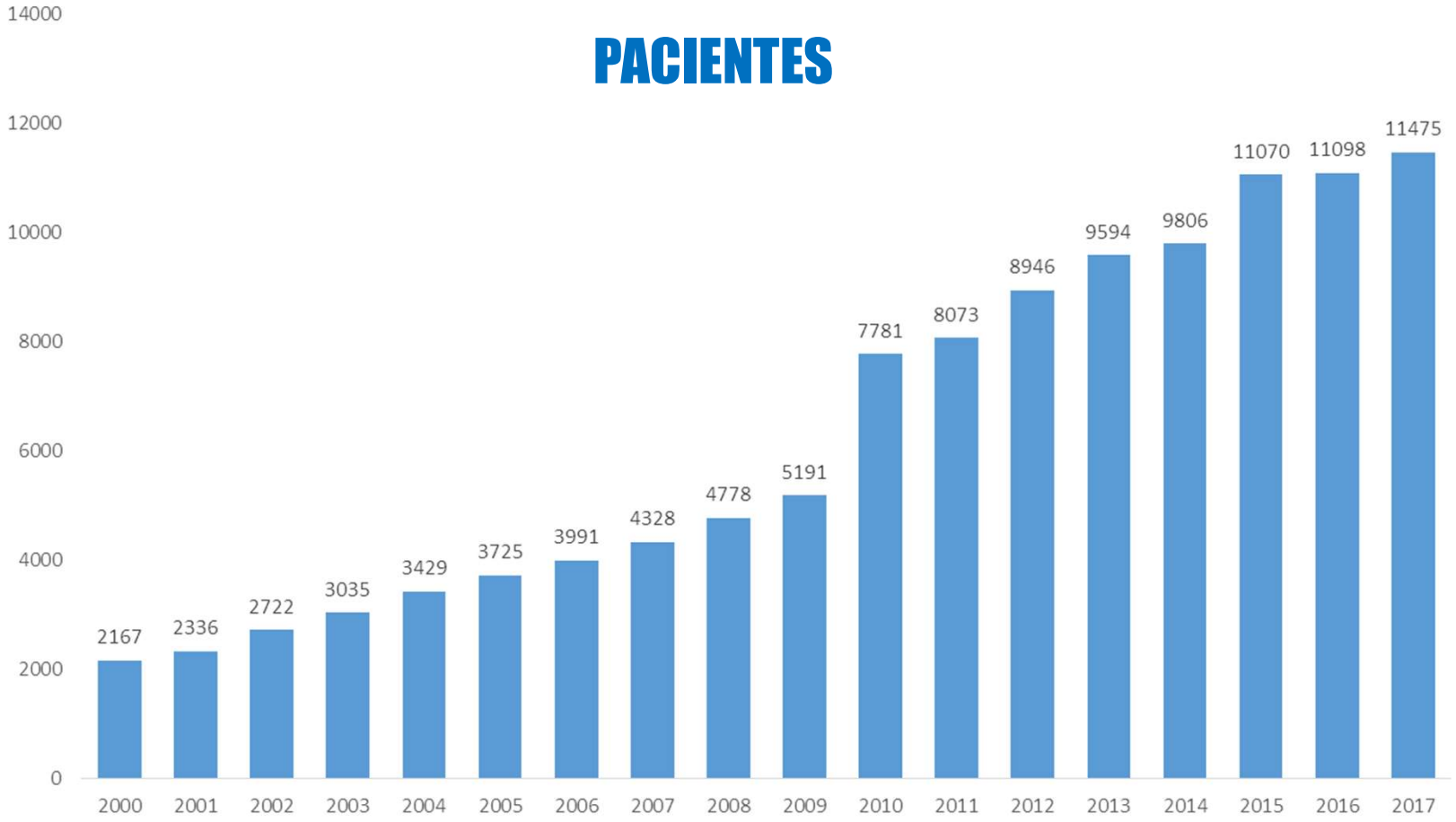
Observar sólo
una pequeña parte...

del total

Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

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

PACIENTES



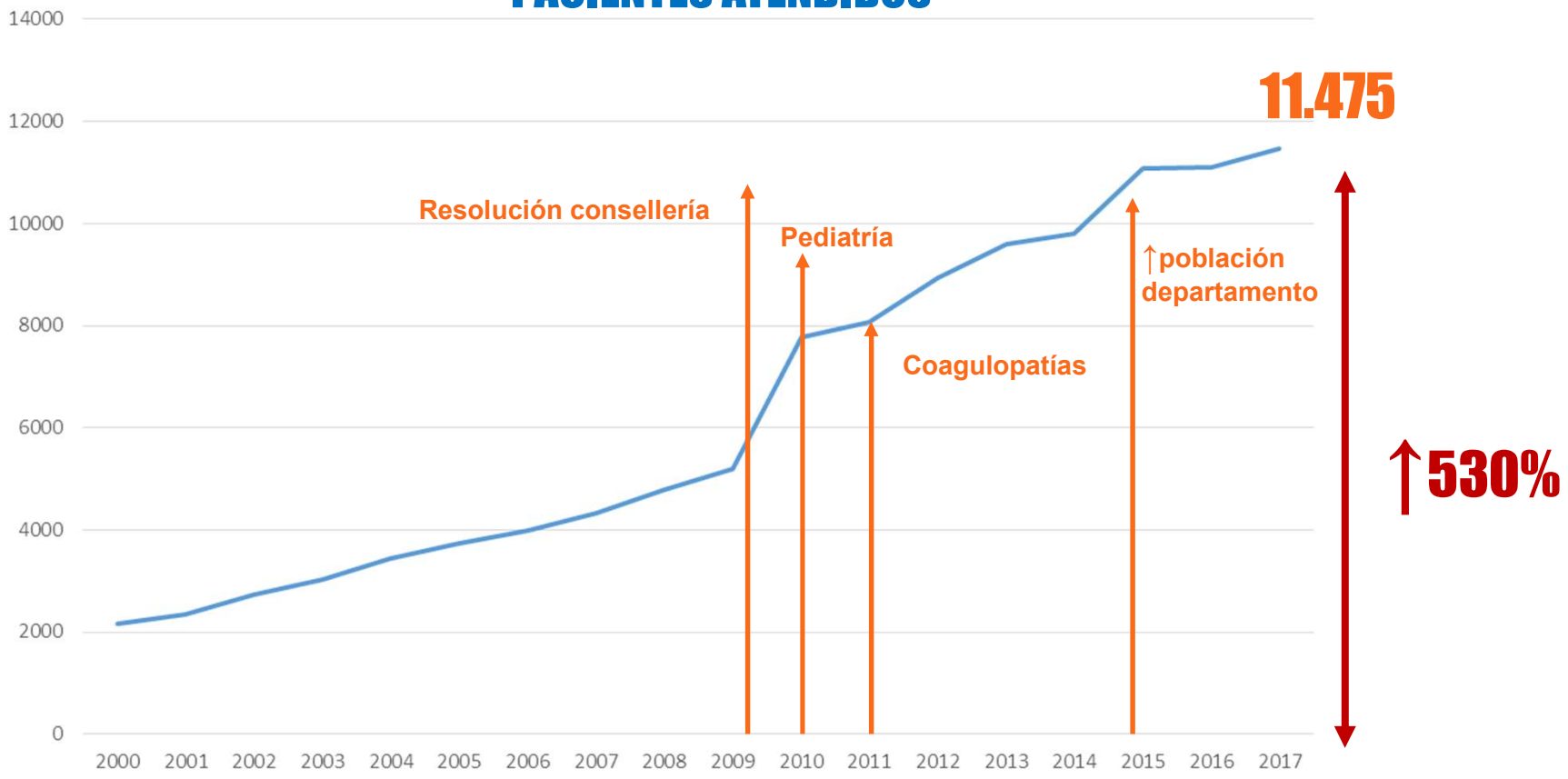
UFPE del H.U.P. La Fe 2017

CM2

Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos

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

PACIENTES ATENDIDOS



UFPE del H.U.P. La Fe 2017

Diapositiva 17

CM2 Cuenta Microsoft; 24/11/2017

Pacientes en tratamiento con factores de Coagulación

UFPE del H.U.P. La Fe 2017

	COAGULOPATÍAS	TOTAL UFPE
PACIENTES	129 (1,12%)	11.475
VISITAS	1.228 (2,33%)	52.683
DISPENSACIONES	1.954 (2,02%)	96.805

Nuevo enfoque

ORGANIZACIÓN
ADAPTABLE
A LAS NECESIDADES CAMBIANTES
DE LOS PACIENTES
Y DE LAS ORGANIZACIONES SANITARIAS

Cuanto más grande es el caos más

CERCA **está la solución**

Proverbio chino

Cambio operativo

Inversión tecnológica
...inversión estratégica

SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

Unidad de atención farmacéutica a pacientes

Asegurar la TRAZABILIDAD farmacoterapéutica

Atentos a los cambios

El paciente está

CAMBIANDO

- Actitud más activa y participativa
- Alta implicación sobre su enfermedad
- Mayor demanda de información

Nuevas formas
de entender la
comunicación
WEB 2.0

Farmacia

+CORREOFARMACEUTICO.com

Sistemas Telemáticos

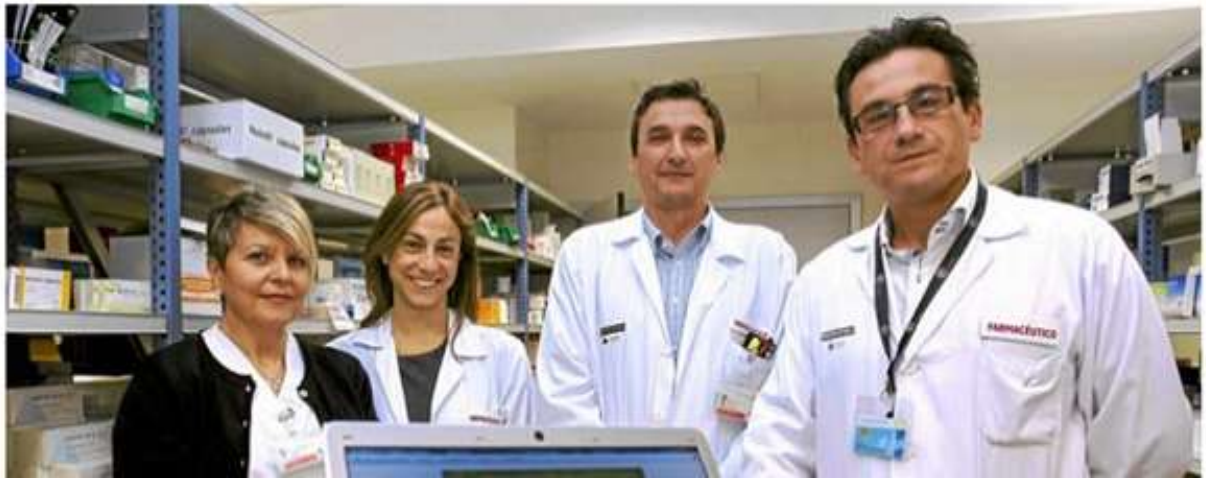
FARMACIA HOSPITALARIA

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?)



Difusión información farmacoterapéutica
Difusión de información de la UFPE
Educación sanitaria
Difusión de eventos
Noticias
Foro de opinión
Feedback de pacientes
Proyectos colaborativos

Entorno 2.0

Farmacia 2.0

UFPE 2.0

BLOG

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

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|

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|

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|

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|

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|

eDruida

www.edruida.com

Iniciativa para el empoderamiento y la formación de ciudadanos y pacientes en el manejo de medicamentos y farmacoterapia

¿Empezamos?

Sobre el proyecto

Durante los últimos años estamos asistiendo a profundos cambios sociales en los que el ciudadano reivindica un mayor poder de participación y quiere implicarse en la toma de decisiones que afectan a su vida. En el ámbito de la salud sucede lo mismo y el paciente se corresponsabiliza cada vez en mayor medida de la gestión de su enfermedad y su tratamiento, buscando activamente información, participando en foros y redes sociales y estableciendo relaciones tanto con otros pacientes como con profesionales sanitarios a través de Internet.

Este nuevo perfil de paciente se ha denominado "e-paciente", término que hace referencia a la persona preparada, capacitada, empoderada y comprometida con su salud y la toma de decisiones en relación a la misma. Se trata de un paciente activo en lo que se refiere a su salud y que utiliza Internet y otras tecnologías de la información y la comunicación (TICs) para mantener y mejorar su estado de salud. Además, el término no se refiere solamente al propio paciente, sino también a las personas de su entorno.

Dado que está muy reconocido que la figura del paciente activo o empoderado se relaciona

Sistema de gestión de citas

Prescripción electrónica

Estructura

Sistemas información

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

- Validación de tratamientos
- Adherencia al tratamiento
- Eventos adversos
- Interacciones
- Conciliación

DISPENSACIÓN

- Uso hospitalario (H)
- Diagnóstico hospitalario
- Especial vigilancia, supervisión y control

Personal, horario

Robotización

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 ASITENCIAL

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

Utilización de herramientas 2.0

Integración en equipos multidisciplinares

Dispensación a domicilio

Gestión telemática de dispensaciones

Sistema de gestión de citas

Prescripción electrónica

Estructura

Sistemas información

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

- Validación de tratamientos
- Adherencia al tratamiento
- Eventos adversos
- Interacciones
- Conciliación

DISPENSACIÓN

- Uso hospitalario (H)
- Diagnóstico hospitalario
- Especial vigilancia, supervisión y control

Personal, horario

Robotización

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 ASITENCIAL

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

Utilización de herramientas 2.0

Integración en equipos multidisciplinares

Dispensación a domicilio

Gestión telemática de dispensaciones

NUEVAS FORMAS
DE DISPENSAR

Programa de Dispensación domiciliaria

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

Received: 12 March 2018 | Accepted: 14 May 2018
DOI: 10.1111/jcpt.12718

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

WILEY Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics

Pilot evaluation of home delivery programme in haemophilia

J. E. Megías-Vericat PharmD[1] | E. Monte-Boquet PhD, PharmD[1] | M. Martín-Cerezuela PharmD[1] | M. J. Cuéllar-Monreal PharmD[1] | M. V. Tarazona-Casany PharmD[1] | P. Pérez-Huertas PharmD[1] | S. Bonanad PhD, MD[2] | J. L. Poveda-Andrés PhD, PharmD[1]

[1]Pharmacy Department, Drug Clinical Area, University and Polytechnic Hospital La Fe, Valencia, Spain

[2]Haemostasis and Thrombosis Unit, University and Polytechnic Hospital La Fe, Valencia, Spain

Correspondence
J. E. Megías-Vericat and E. Monte-Boquet, Pharmacy Department, Drug Clinical Area, University and Polytechnic Hospital La Fe, Valencia, Spain.
Emails: megias_jua@gva.es; monte_emi@gva.es

Summary

What is known and objectives: Most of the clotting factor (CF) dispensations to haemophiliac patients are centralized in a few haemophilia treatment centres, necessitating frequent visits and long travel distances. The aim was to evaluate the home delivery programme developed by the Outpatient Pharmaceutical Care Unit (OPCU) through the association of patients (ASHECOVA).

Methods: A specific software programme was designed to communicate the individual CF requirements. Dispensations were prepared in advance, and an ASHECOVA member collected and delivered to patients' homes in optimal conditions.

Data regarding the programme were analysed from December 2011 to December 2017. An electronic satisfaction survey with 34 questions was conducted, asking about organizational aspects, education and communication, use of apps and satisfaction level.

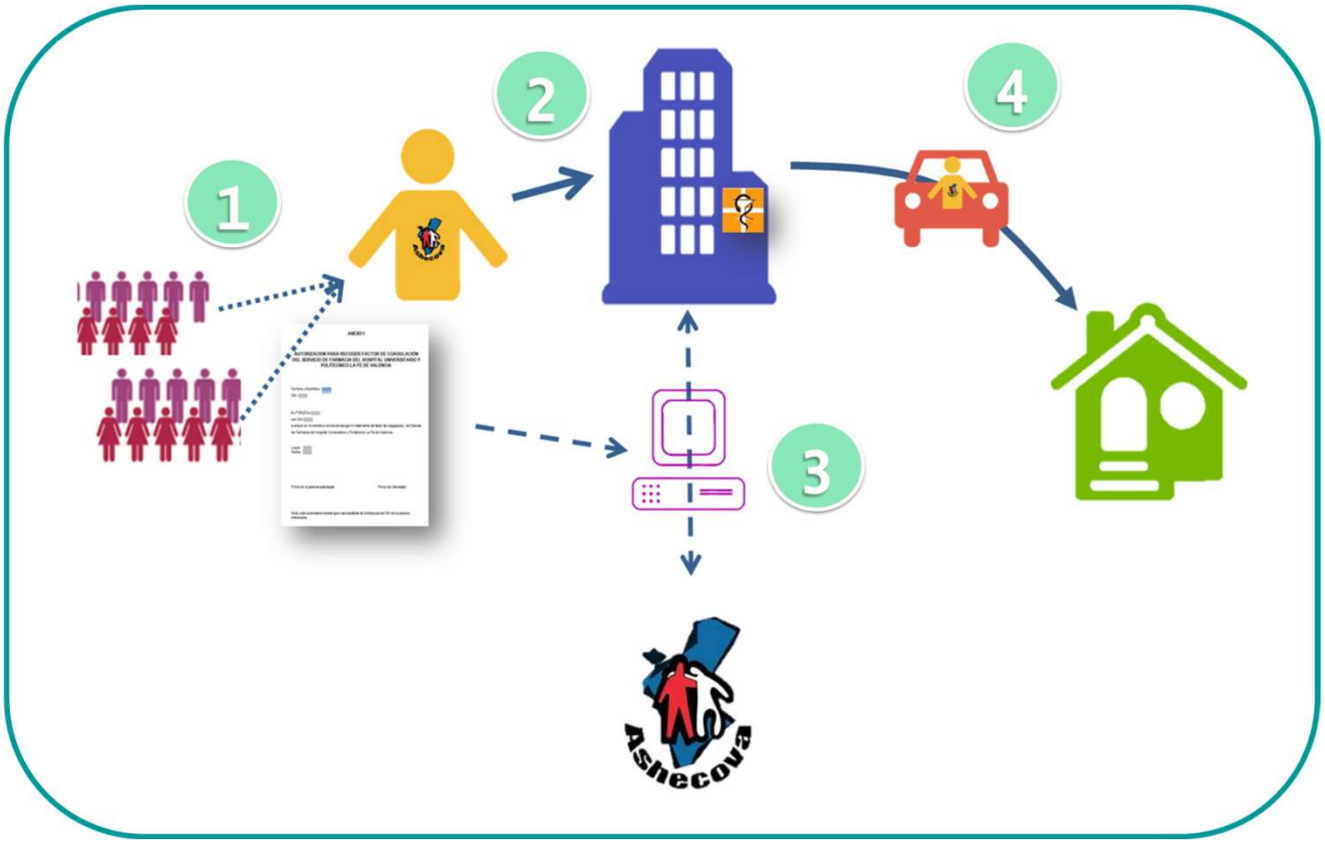
Results and discussion: Forty-nine patients were included and 2464 home deliveries were made, without any reported incident related to dispensation errors, drug preservation, communication or confidentiality problems. This system avoids 11.4 annual dispensation visits per patient to OCPU, and a mean travel distance, time and cost of 1189.1 km, 945.3 minutes and 373.5 euros, respectively.

Overall satisfaction with home delivery was 9.7, without any change suggested in the current system. Ninety-five per cent of individuals believed that the programme improves adherence and all patients would recommend it to other patients. The most

Megías-Vericat JE, et al. J Clin Pharm Ther 2018 [Epub ahead of print]

Programa de Dispensación domiciliaria

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



1) Dispensación 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

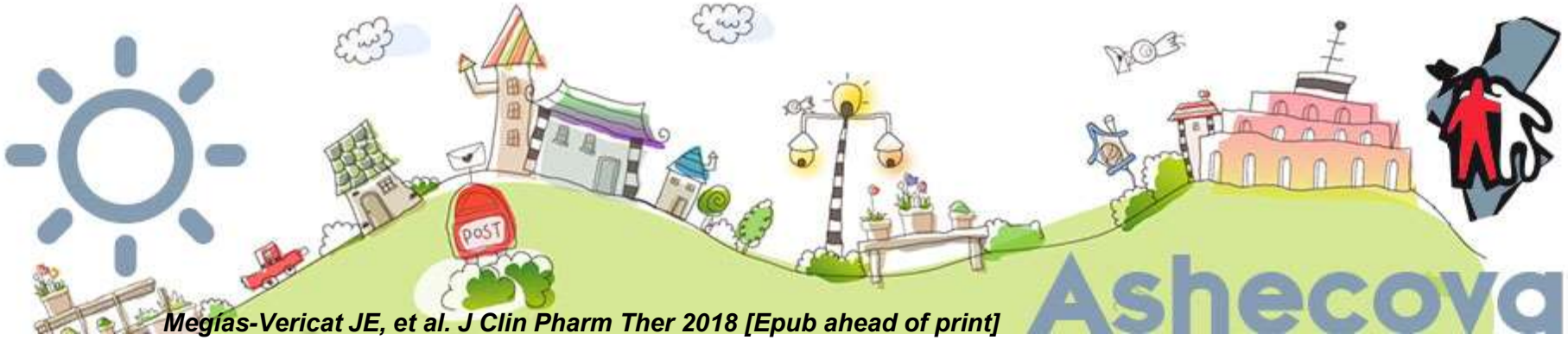
Megías-Vericat JE, et al. J Clin Pharm Ther 2018 [Epub ahead of print]

Programa de Dispensación domiciliaria

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

49

Pacientes



Megías-Vericat JE, et al. J Clin Pharm Ther 2018 [Epub ahead of print]

Programa de Dispensación domiciliaria

Megías-Vericat JE, et al. J Clin Pharm Ther 2018 [Epub ahead of print]

Programa de Dispensación domiciliaria

6484

Dispensaciones

Megías-Vericat JE, et al. J Clin Pharm Ther 2018 [Epub ahead of print]

Programa de Dispensación domiciliaria

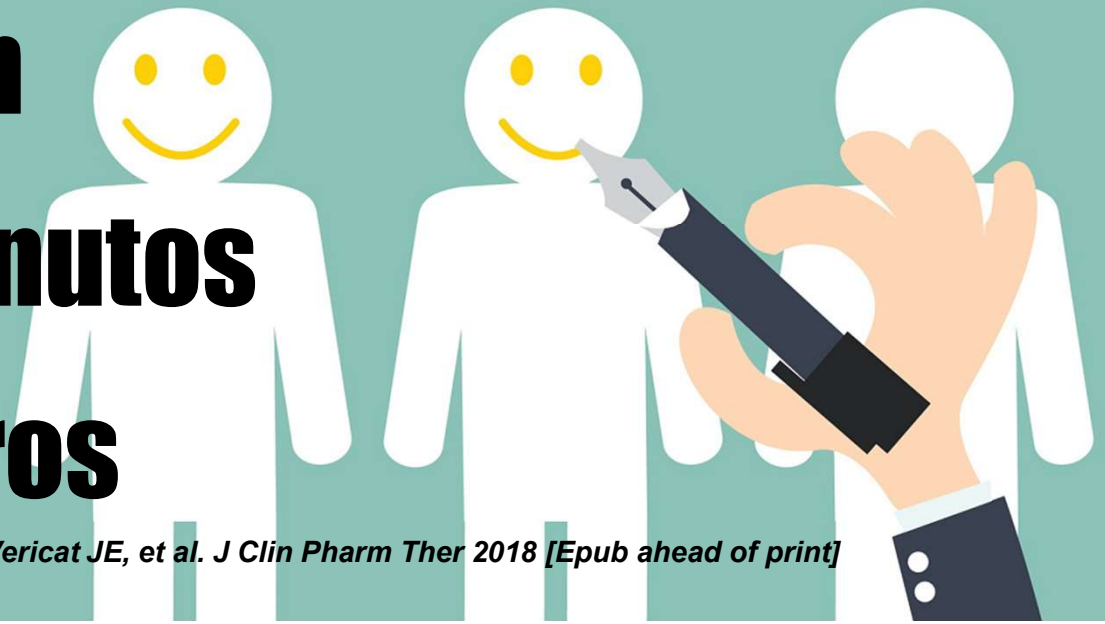
Ahorra por paciente/año:

11,4 visitas de dispensación

1189,1 km

945,3 minutos

373,5 euros



Megías-Vericat JE, et al. J Clin Pharm Ther 2018 [Epub ahead of print]

Introducir las
preferencias
del paciente

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

- Encuesta electrónica realizada enero 2017
- 22 preguntas cerradas y 12 abiertas
- Formulario Google específico
- Preguntas sobre aspectos organizativos, comunicación, uso de apps y satisfacción
- 38 participantes (86,4% encuestados)

Encuesta de satisfacción

9,7 Satisfacción global

Escala Likert

Ventajas del sistema de dispensación

PRO: Patient Reported Outcomes

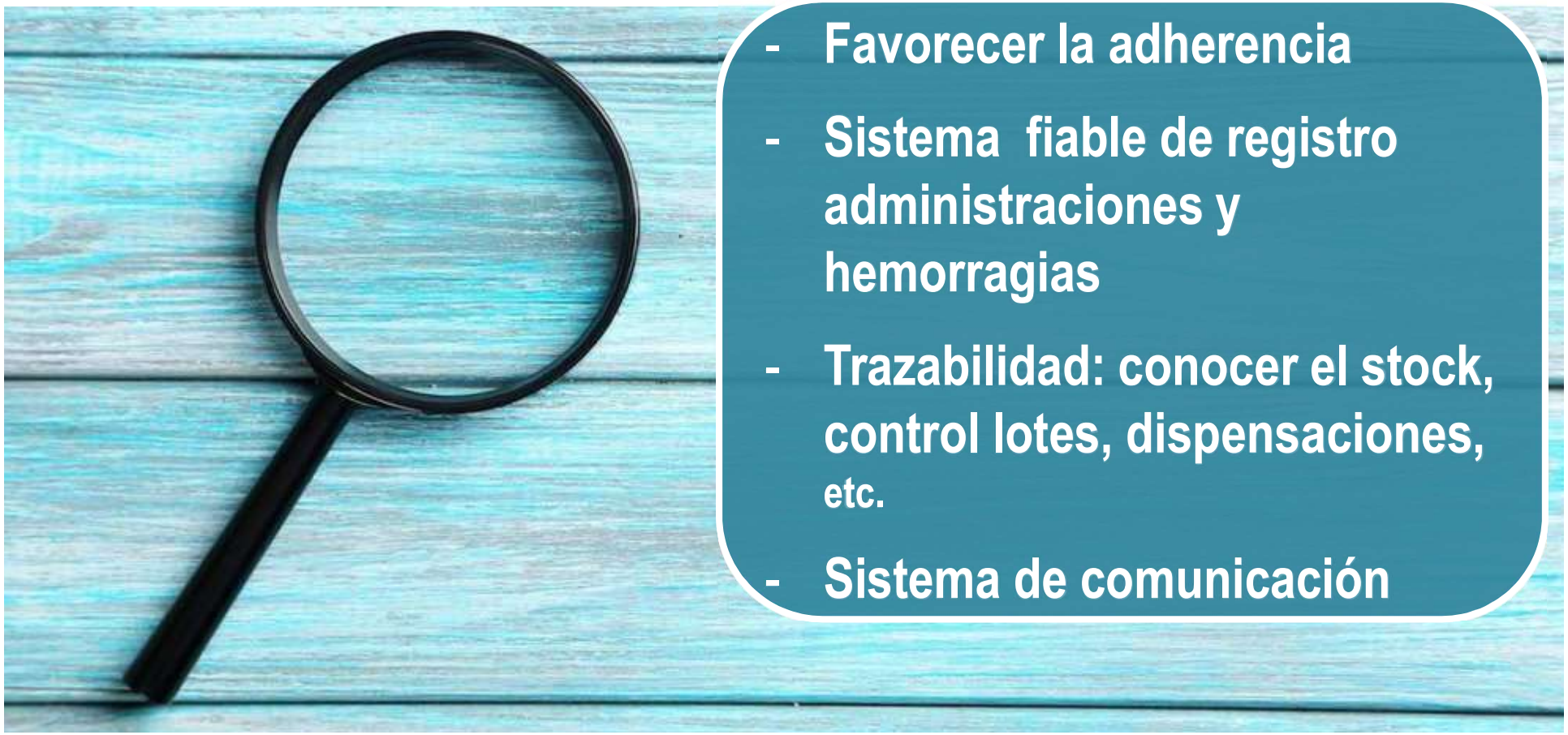
"Cualquier resultado evaluado directamente por el paciente, relacionado con su percepción sobre su enfermedad o su tratamiento"

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

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

¿Qué buscamos en una app en pacientes con hemofilia?

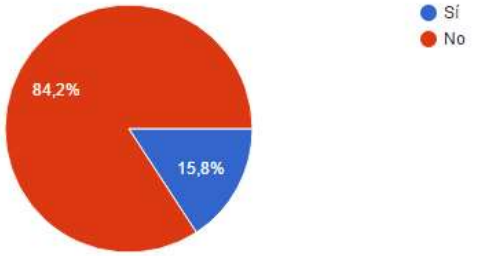


- Favorecer la adherencia
- Sistema fiable de registro administraciones y hemorragias
- Trazabilidad: conocer el stock, control lotes, dispensaciones, etc.
- Sistema de comunicación

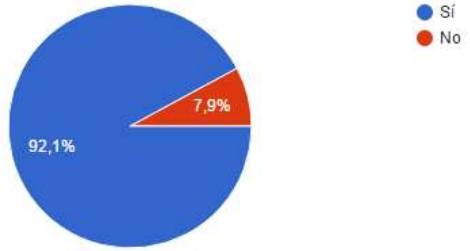
¿Qué busca el paciente en una app en pacientes con hemofilia?

Encuesta de satisfacción: Apps

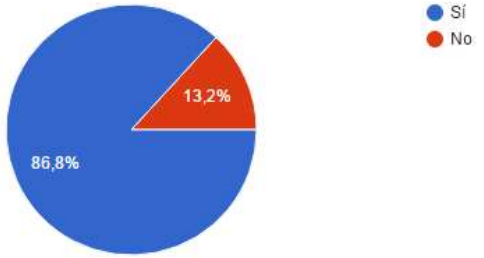
¿Utiliza alguna App relacionada con su patología o tratamiento?



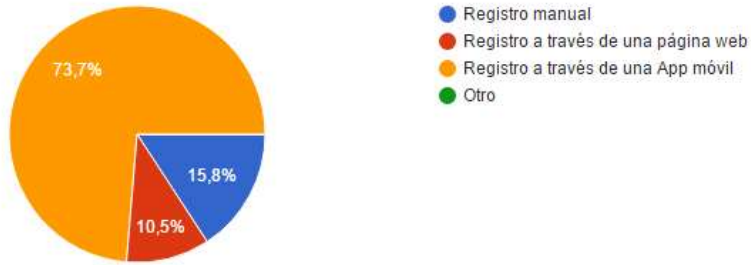
¿Estaría interesado en emplear una App que registrara todas las administraciones de factor, tanto profilaxis como en caso de sangrado o hemartro?
(38 respuestas)



¿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

DETALLES DEL PACIENTE — Datos principales del paciente

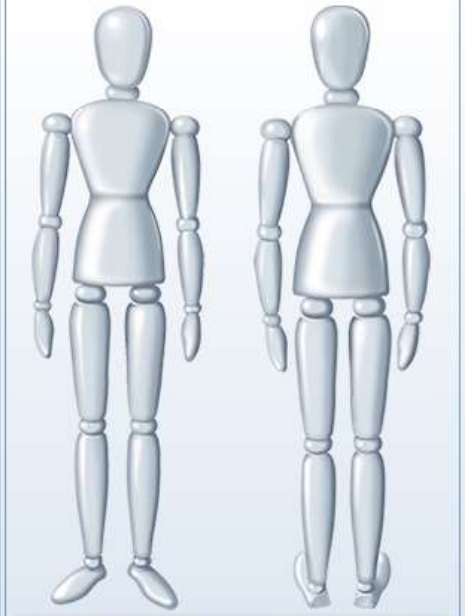
ID del paciente: **AGSGM 1540351 (712000)** Hemofilia A / B: **Hemofilia A**
Año de nacimiento: **1965** Sexo: **Masculino**
Gravedad de la hemofilia: **Grave (actividad residual <= 1 %)**
Última entrada del diario: -
Prescripción actual: **Fanhdi®**

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 ▾

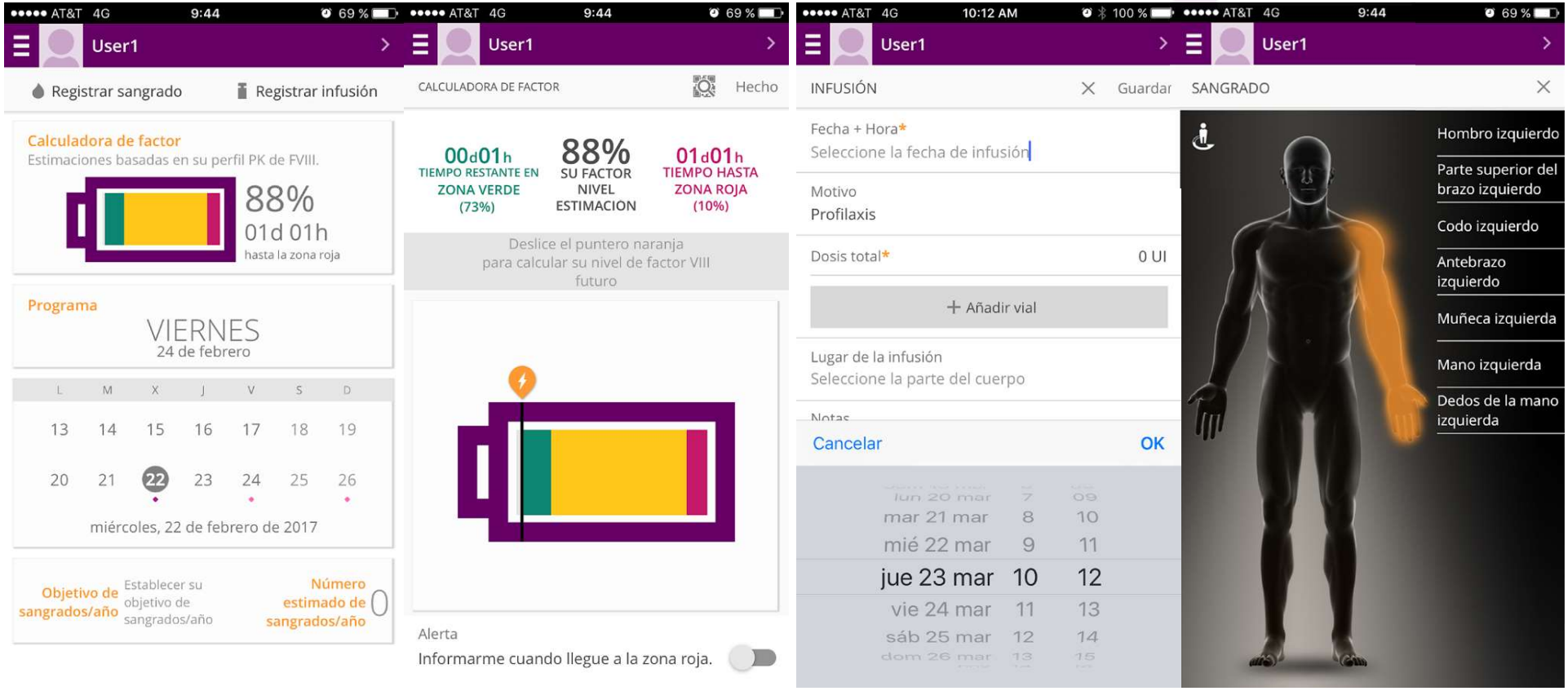


Bleeding events and treatments | Diary | Visits to the doctor | Stock and usage

DISPENSE AND USAGE

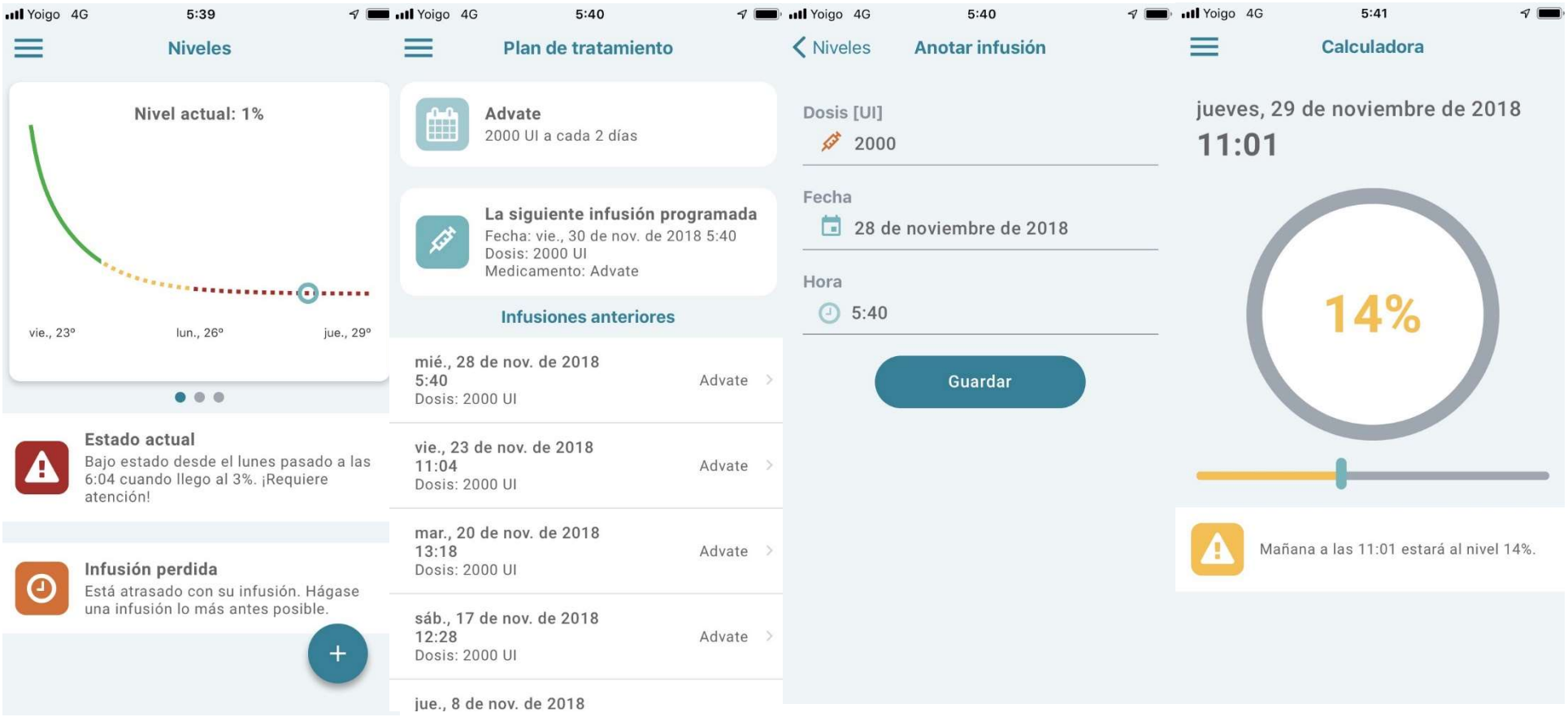
All entries

Empleo de APPs móviles en hemofilia myPKFiT®



Guía de usuario de la aplicación para móviles myPKFiT

Empleo de APPs móviles en hemofilia
myWAPPS®

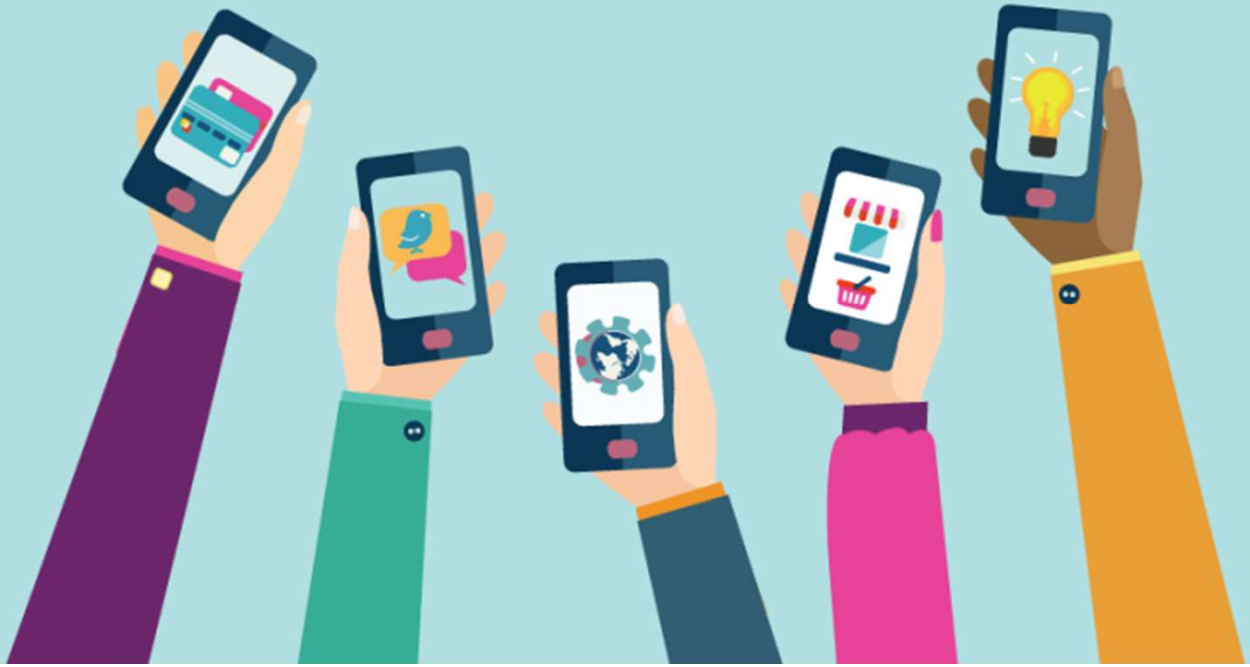


Edad media: 29,3 años

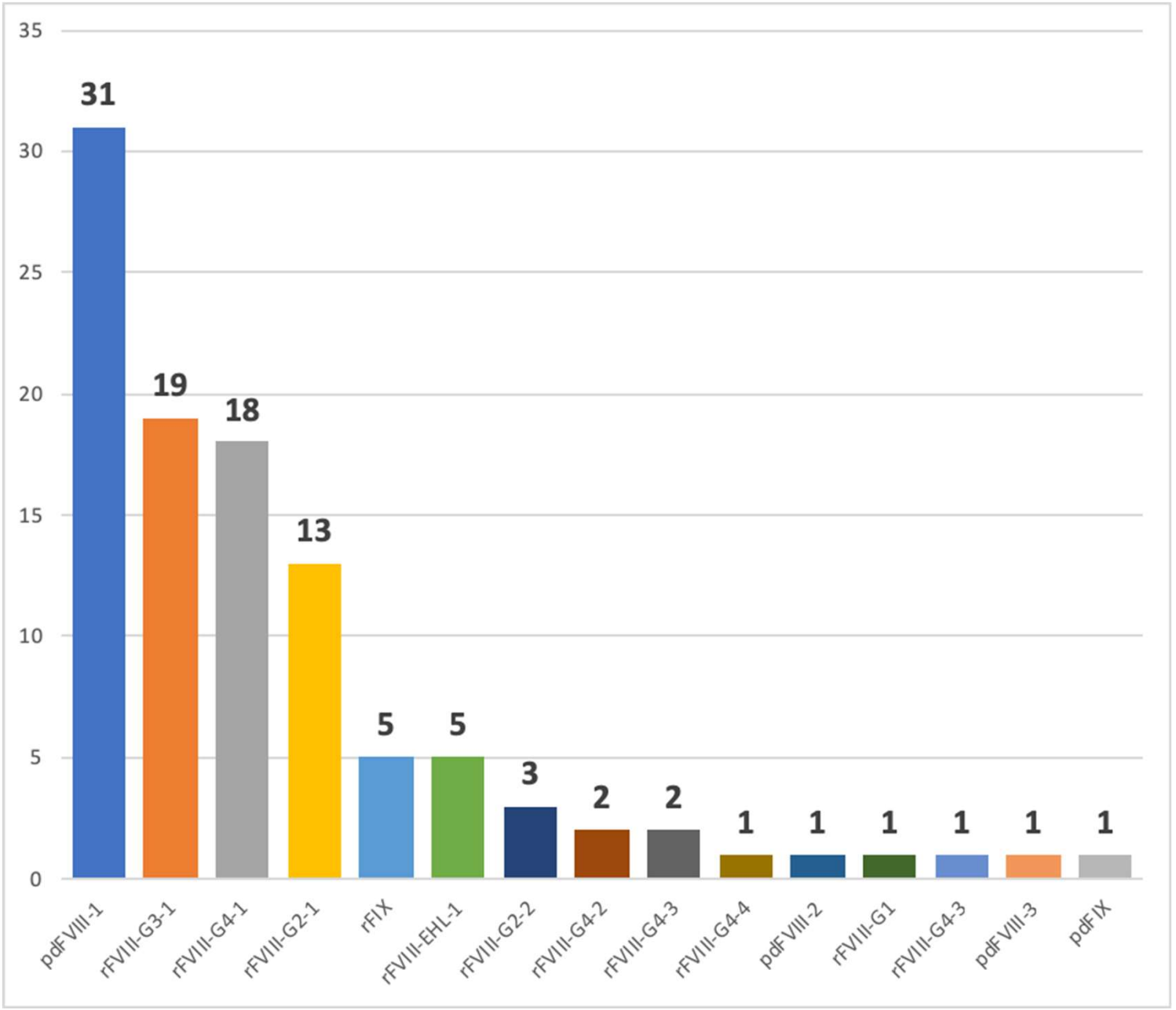
Hemofilia A: 95 vs Hemofilia B: 6

91 graves, 8 moderados y 3 leves

92 profilaxis vs. 10 a demanda

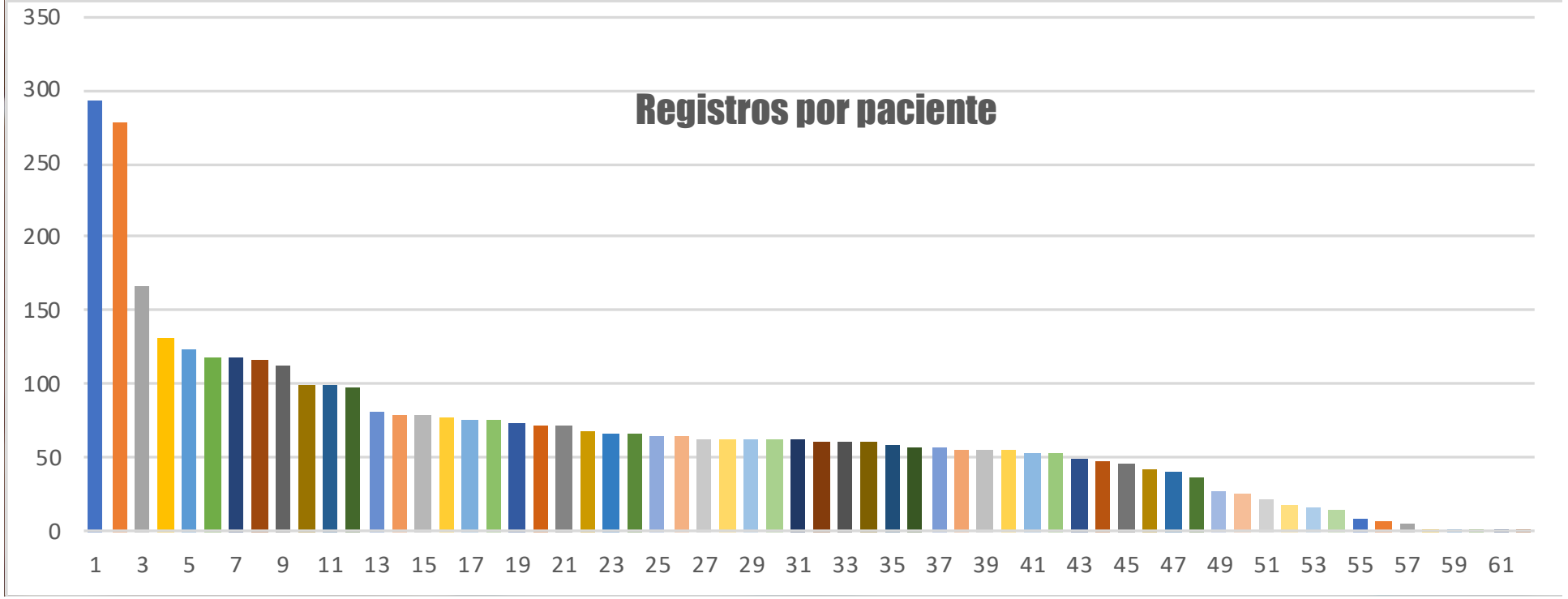


Distribución de factores



5.175 Registros
1.040 registros en 2017
4.135 registros en 2018
~~~~
4.740 Profilaxis
168 A demanda
~~~~

66 registros por paciente media
mediana 61,5
moda 62
rango 1 – 292


Registros por paciente
350
300
250
200
150
100
50
0
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 41 43 45 47 49 51 53 55 57 59 61

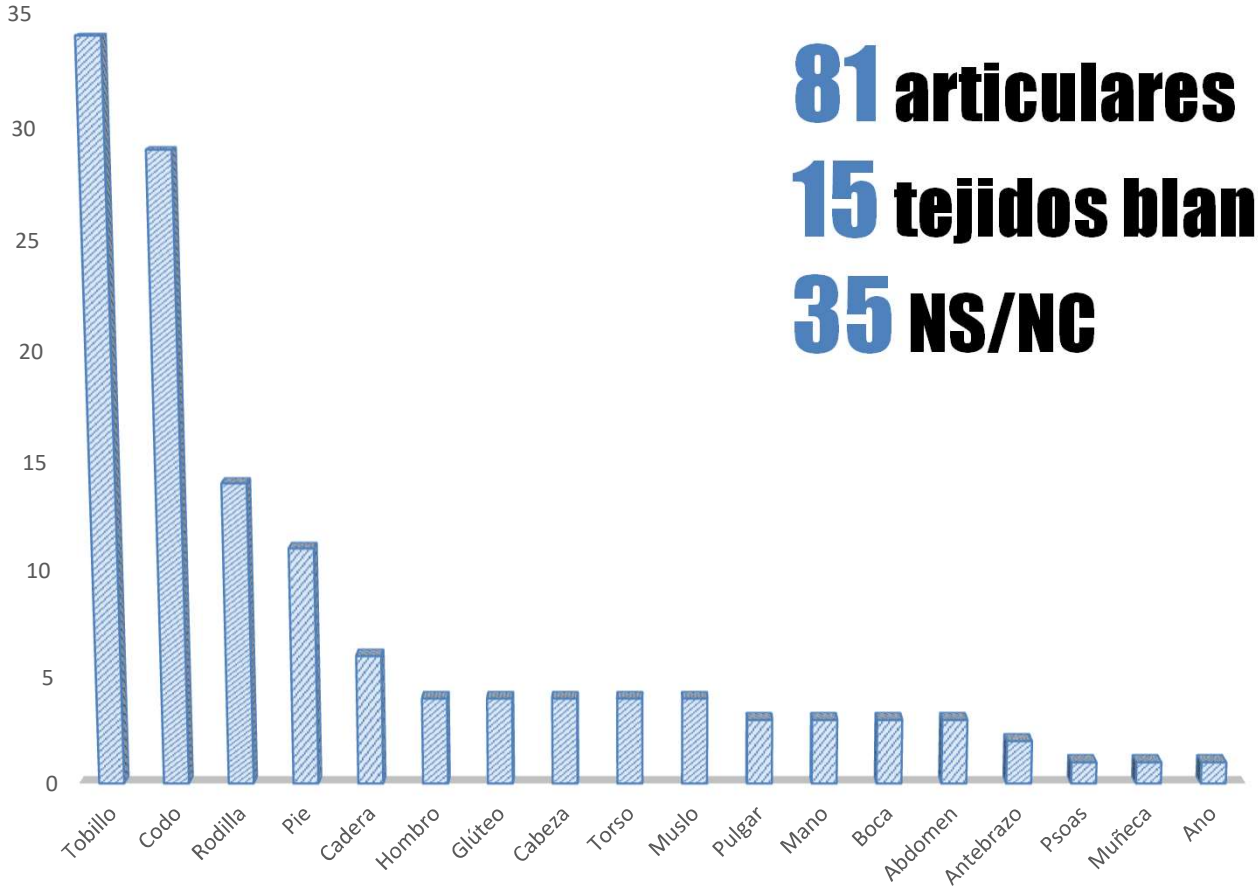
131 Hemorragias

70 traumáticas

61 espontáneas

194 seguimiento

Localización de las hemorragias



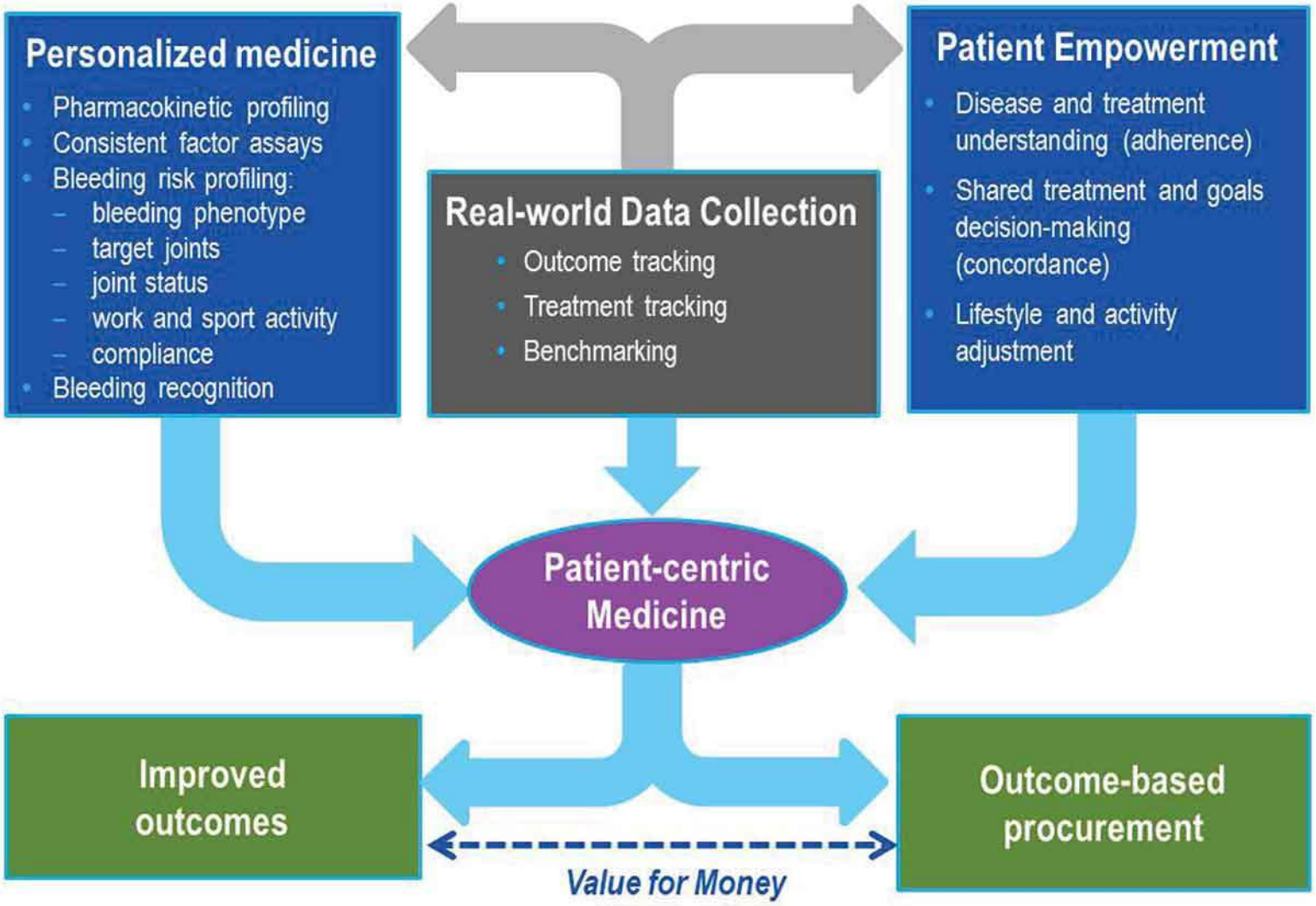
81 articulares

15 tejidos blandos

35 NS/NC

Personalizar los tratamientos

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



Gringeri et al. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016; 16(3):337-45

¿Cómo alcanzar la dosis óptima en pacientes con hemofilia?

Paciente

- Peso (Peso ideal)
- Edad
- Aclaramiento plasmático
- Patrón sangrados
- Actividad física
- Estado articular
- Adherencia
- Mutación causal gen FVIII
- Grupo sanguíneo
- Nivel factor von Willebrand
- Farmacocinética individual

Tratamiento

- Tipo de factor
- Posología
- Índice recuperación *in vivo*
- Nivel Pico o Cmax
- Nivel Valle o Cmin
- Semivida plasmática
- Tiempo alcanzar nivel diana
- Distribución extravascular
- Eficacia
- Seguridad
- Farmacocinética poblacional

Diferencias en la semivida plasmática

Haemophilia

Haemophilia (2011), 17, 2–10 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x

REVIEW ARTICLE

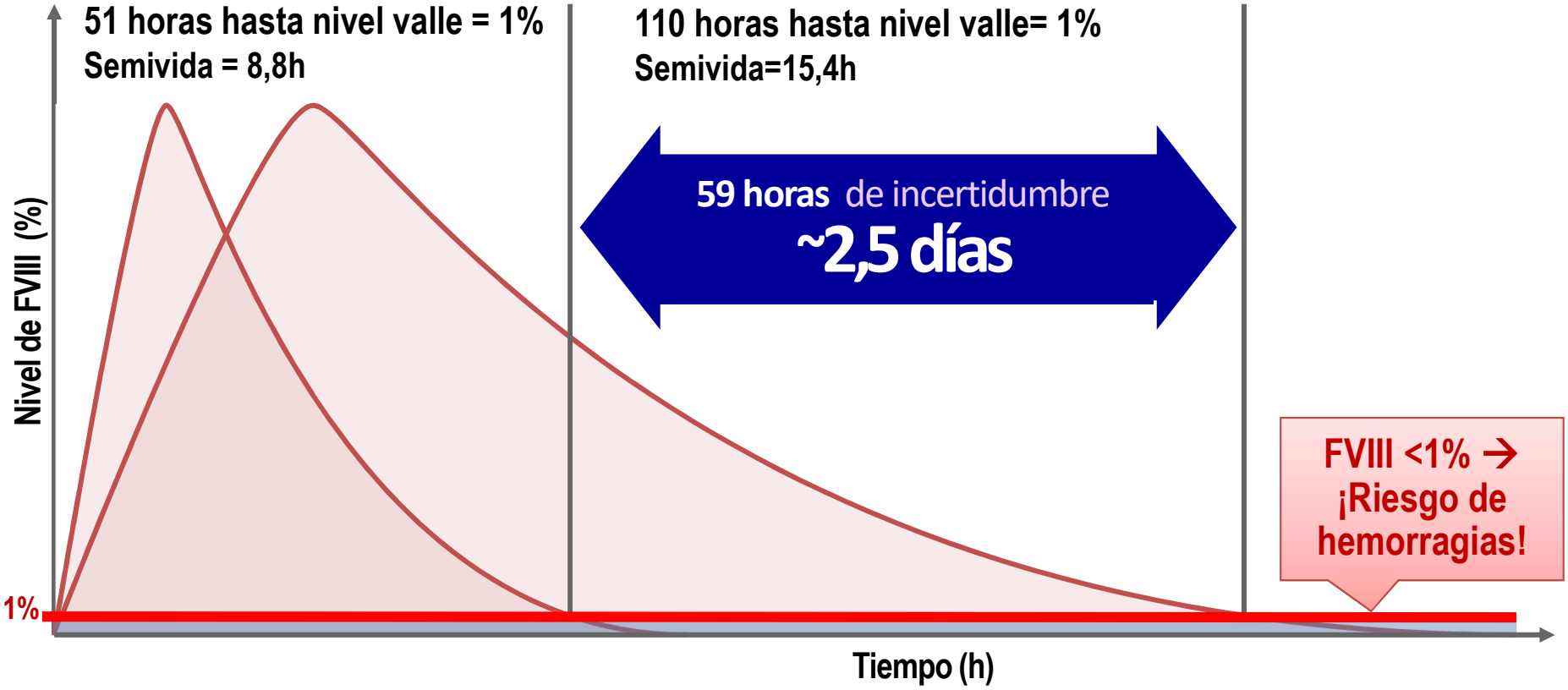
Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia

P. W. COLLINS,* K. FISCHER,†‡ M. MORFINI,§ V. S. BLANCHETTE¶ and S. BJÖRKMAN** ON BEHALF OF INTERNATIONAL PROPHYLAXIS STUDY GROUP (IPSG) PHARMACOKINETICS EXPERT WORKING GROUP

**School of Medicine, Cardiff University and University Hospital of Wales, Cardiff, UK; †Van Creveldkliniek, ‡Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; §Agency for Haemophilia, University Hospital of Florence, Florence, Italy; ¶Division of Hematology/Oncology, Hospital for Sick Children and Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Canada; and **Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden*

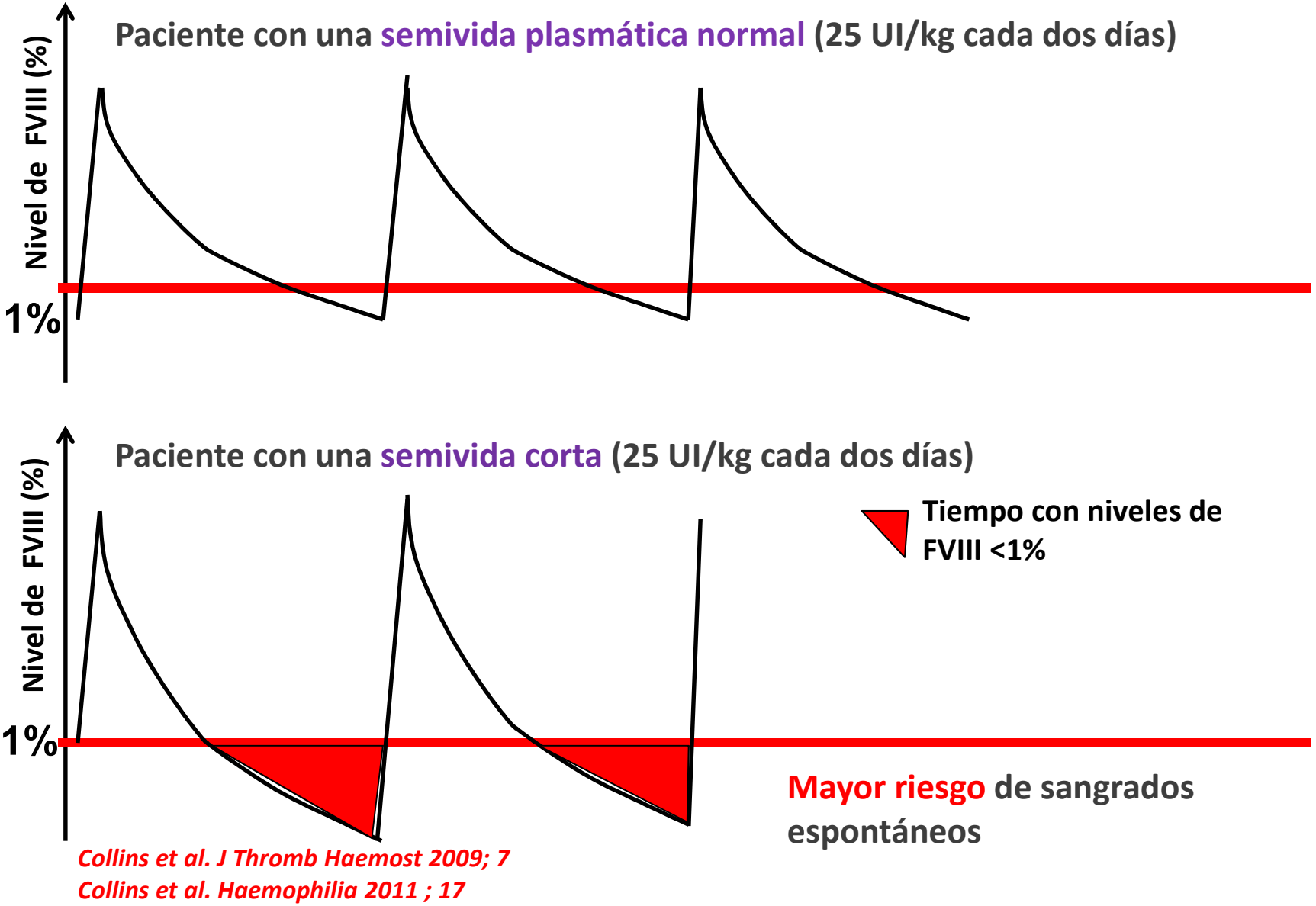
Diferencias en la semivida plasmática

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



Collins et al. Haemophilia 2011; 17: 1-10

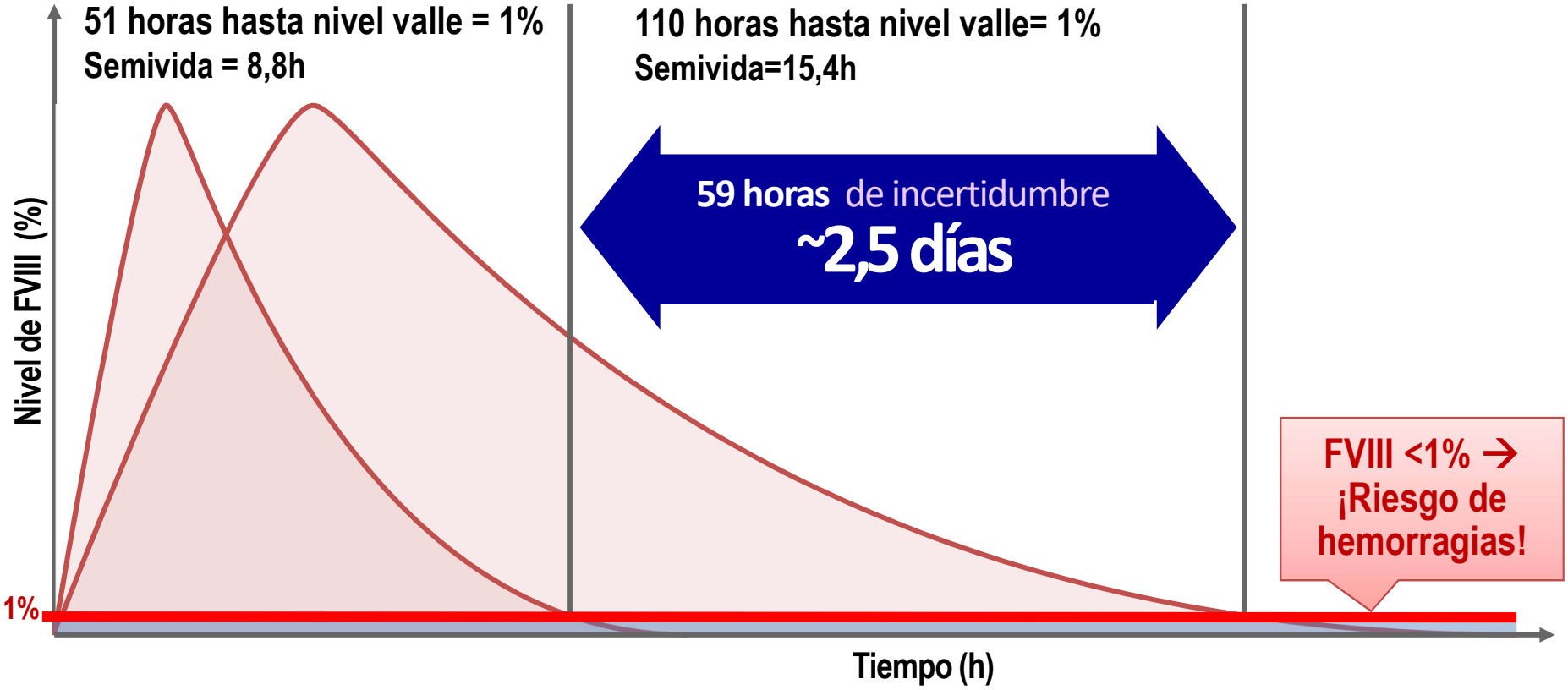
Inconvenientes de una profilaxis estándar



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

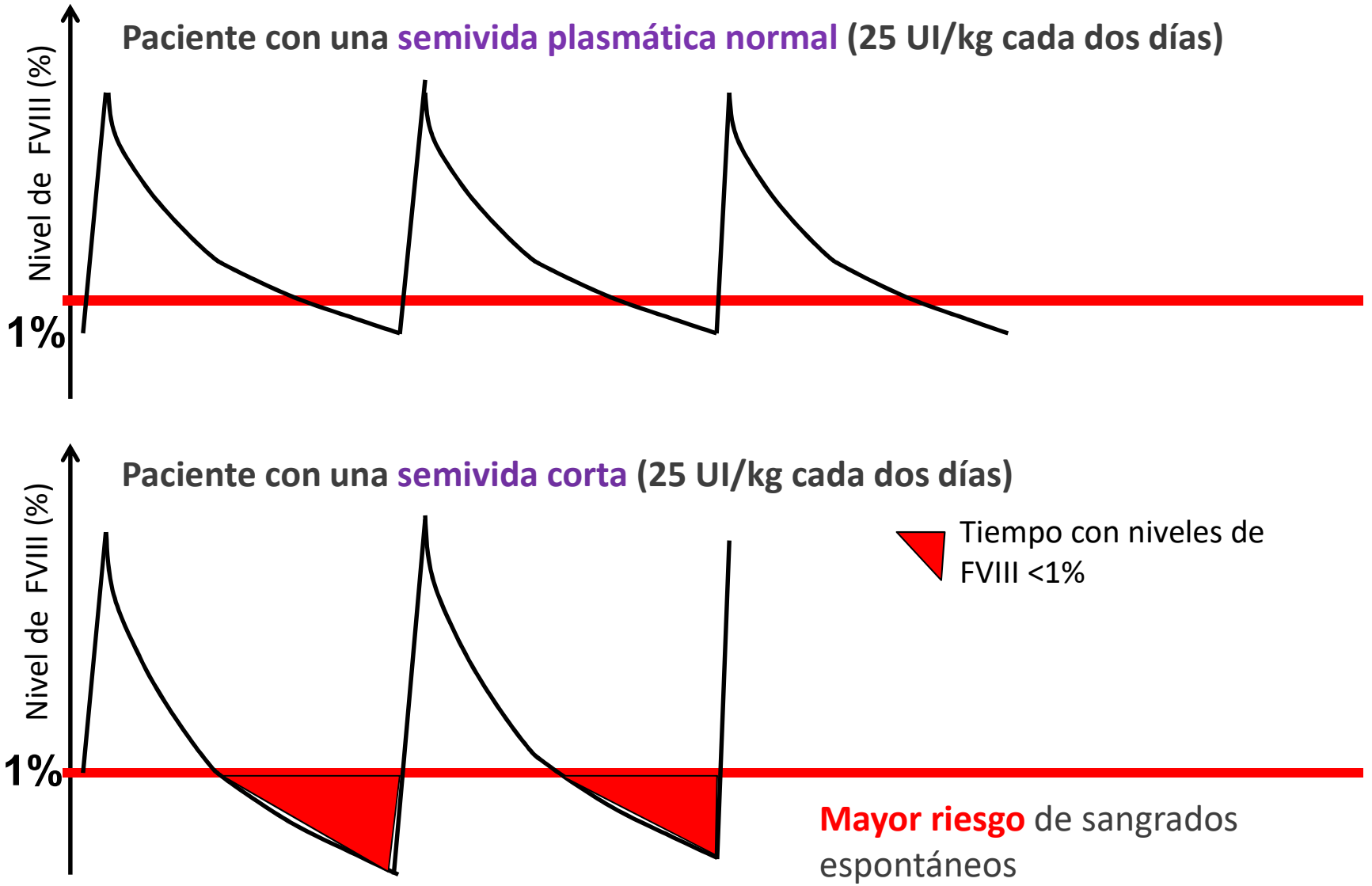
Diferencias en la semivida plasmática

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



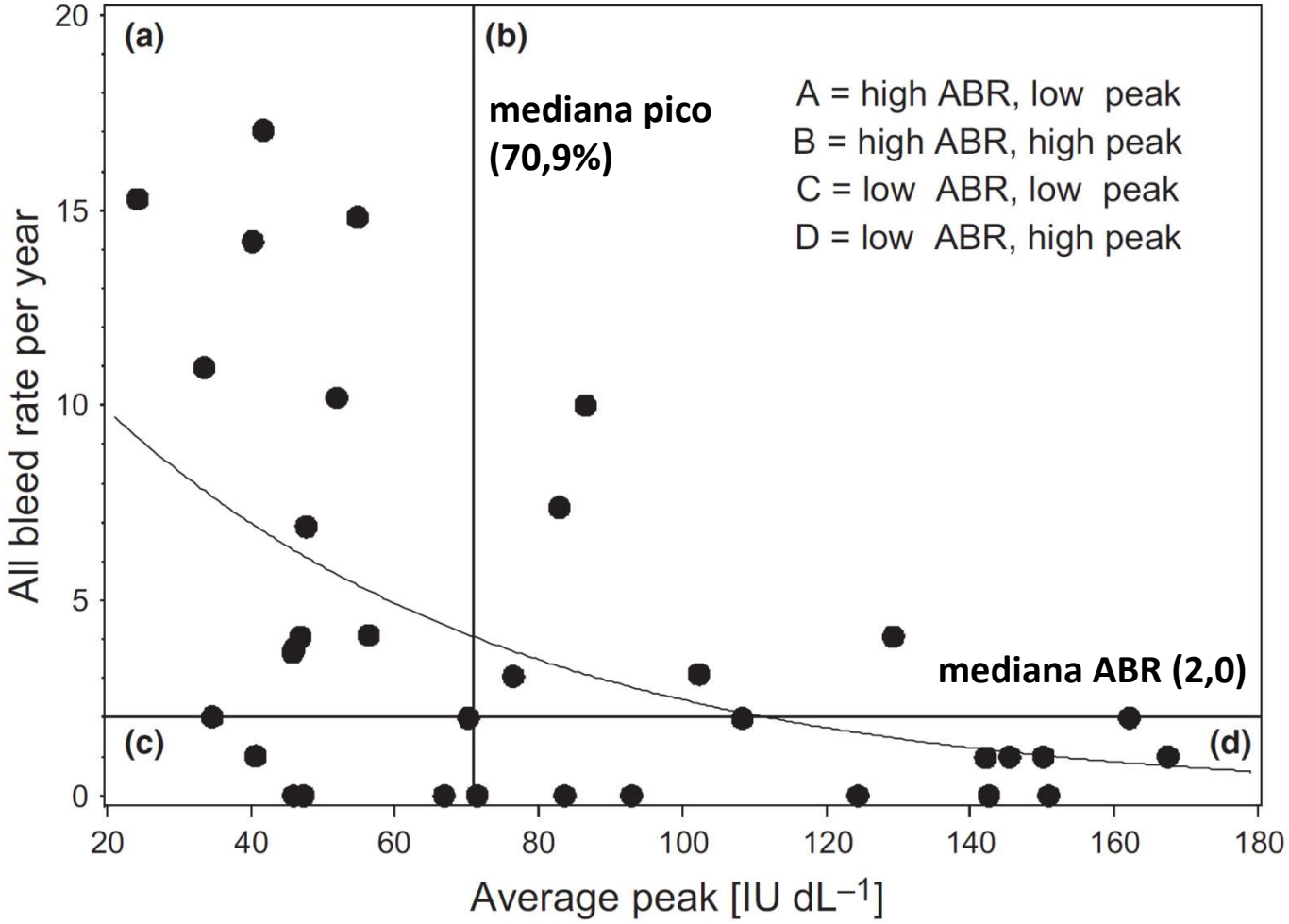
Collins et al. Haemophilia 2011; 17: 1-10

Inconvenientes de una profilaxis estándar



Collins et al. J Thromb Haemost 2009;7:413-420. Collins et al. Haemophilia 2011;17:2-10.

Influencia de los niveles pico en la tasa de sangrados



Niveles bajos de ***Cmax o pico*** *se relacionaron con* ***mayor riesgo de sangrados por cualquier causa (p<0,001)*** *y de* ***sangrados articulares (p<0,001)***

Valentino et al. Haemophilia. 2016; 22(4):514-20

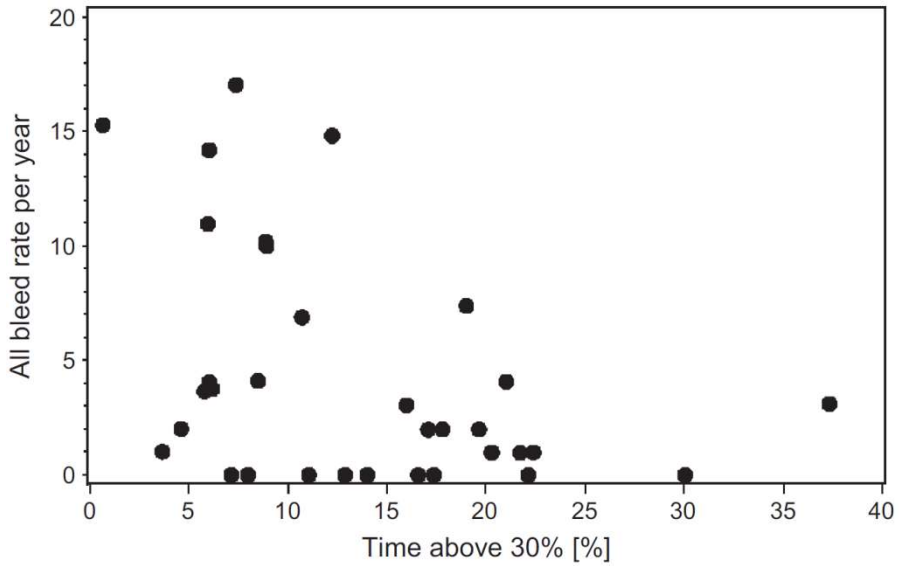
Influencia de los AUC y Cmax en la tasa de sangrados

Table 2. Peak factor VIII (FVIII) and area under the curve (AUC) levels within 12-h post infusion in non-bleeding and bleeding patients.

	Non-bleeding patients (N = 9)					Bleeding patients (N = 25)					
	Min	Q25	Median	Q75	Max	Min	Q25	Median	Q75	Max	P-value*
Average peak FVIII (IU dL^{-1})	45.9	66.9	83.6	124.4	150.9	24.3	45.9	56.4	108.3	167.5	0.4793
Weekly AUC for 12 h after infusion	852.2	1134.5	1263.0	1846.0	2882.0	490.3	774.5	1097.5	1712.1	2353.4	0.3765

*P-value is from t-test.

*Los **pacientes sin sangrados** en los 12 meses de estudio presentaban **mayores valores de $AUC_{0\text{-}12\,h}$ y de Cmax** (tendencia no significativa)*

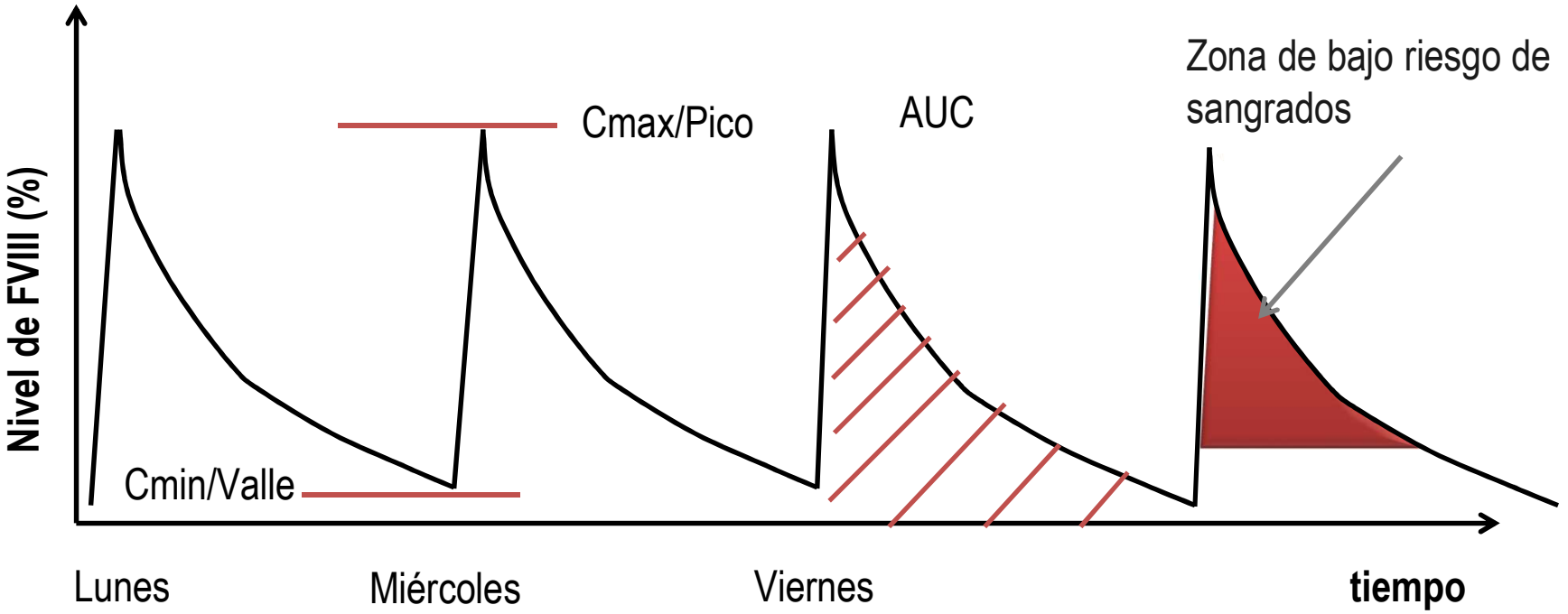


*Se asociaron **menores ABR** durante los periodos con niveles post-infusión **FVIII >30%***

Menores AJBR** con niveles post-infusión **FVIII >20%

Valentino et al. Haemophilia. 2016; 22(4):514-20

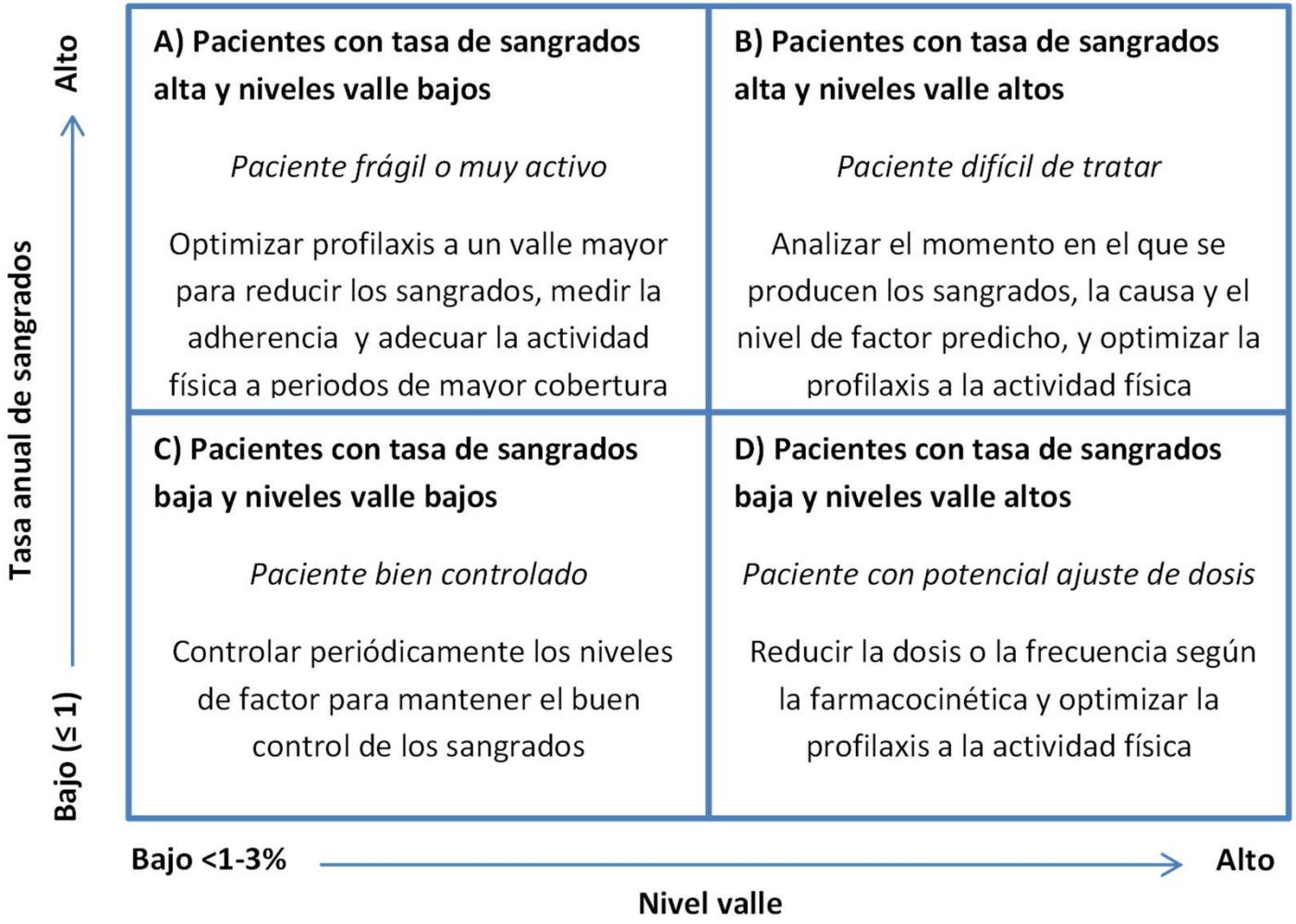
Significado de estas variables PK en hemofilia



- ✓ *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

Collins PW. Plenary lecture "Personalized Prophylaxis" WFH Congress July 10 2012

¿Cómo tratamos a cada tipo de pacientes?

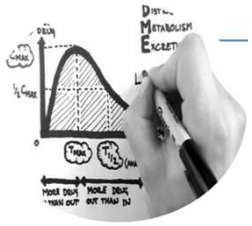


Adaptado de Gringeri et al. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016; 16(3):337-45

Criterios que justifican la monitorización farmacocinética

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

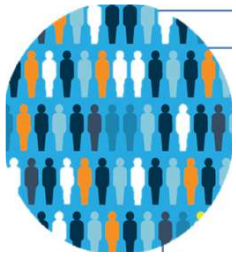
Objetivos del empleo de la farmacocinética en pacientes con hemofilia



Conocer el perfil PK individualizado

Personalizar tratamiento según PK

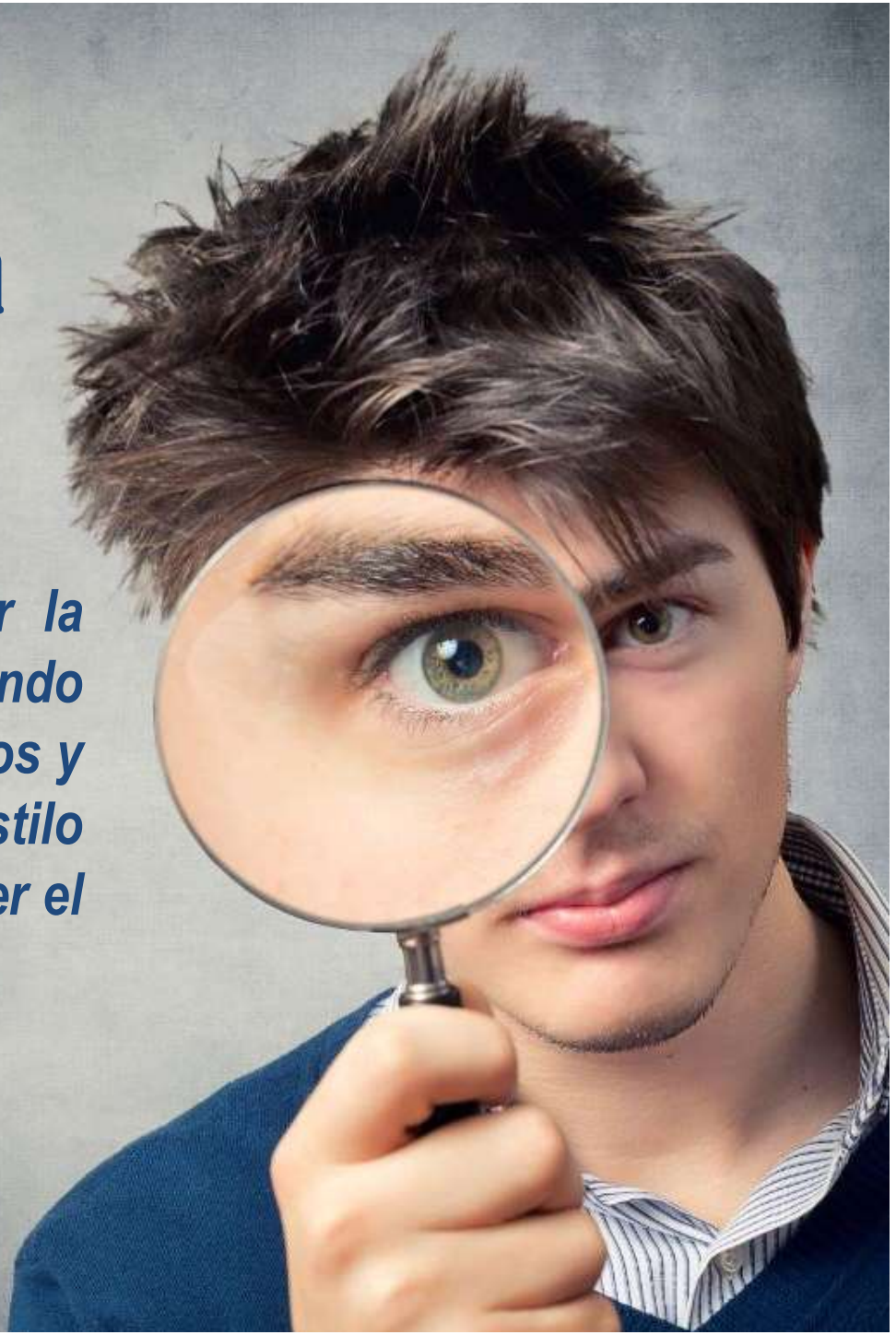
Mejorar control sangrados y adherencia



Desarrollar modelos poblacionales

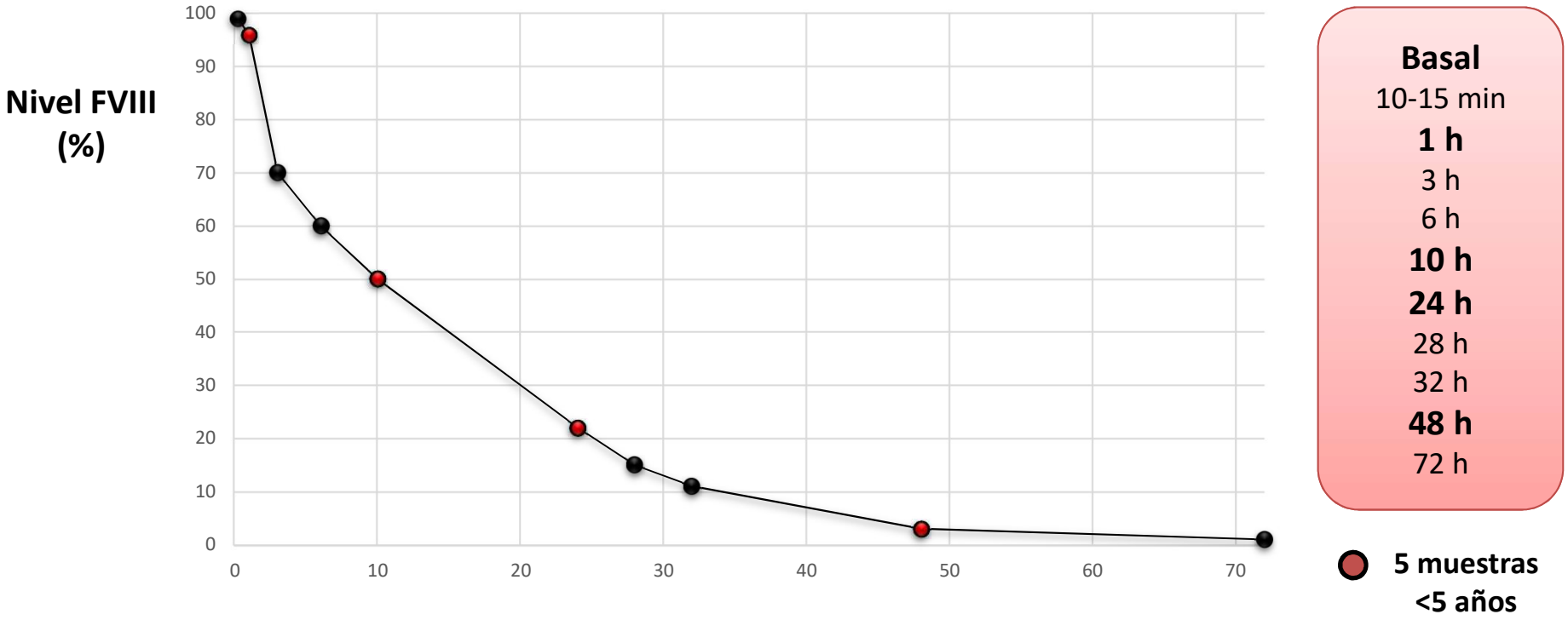
Objetivo de la Monitorización farmacocinética

Optimizar e individualizar la posología de la profilaxis, buscando obtener el control de los sangrados y la pauta que se ajuste mejor al estilo de vida del paciente para favorecer el cumplimiento



JM1

Farmacocinética individualizada



Lee et al. ISTH 2008

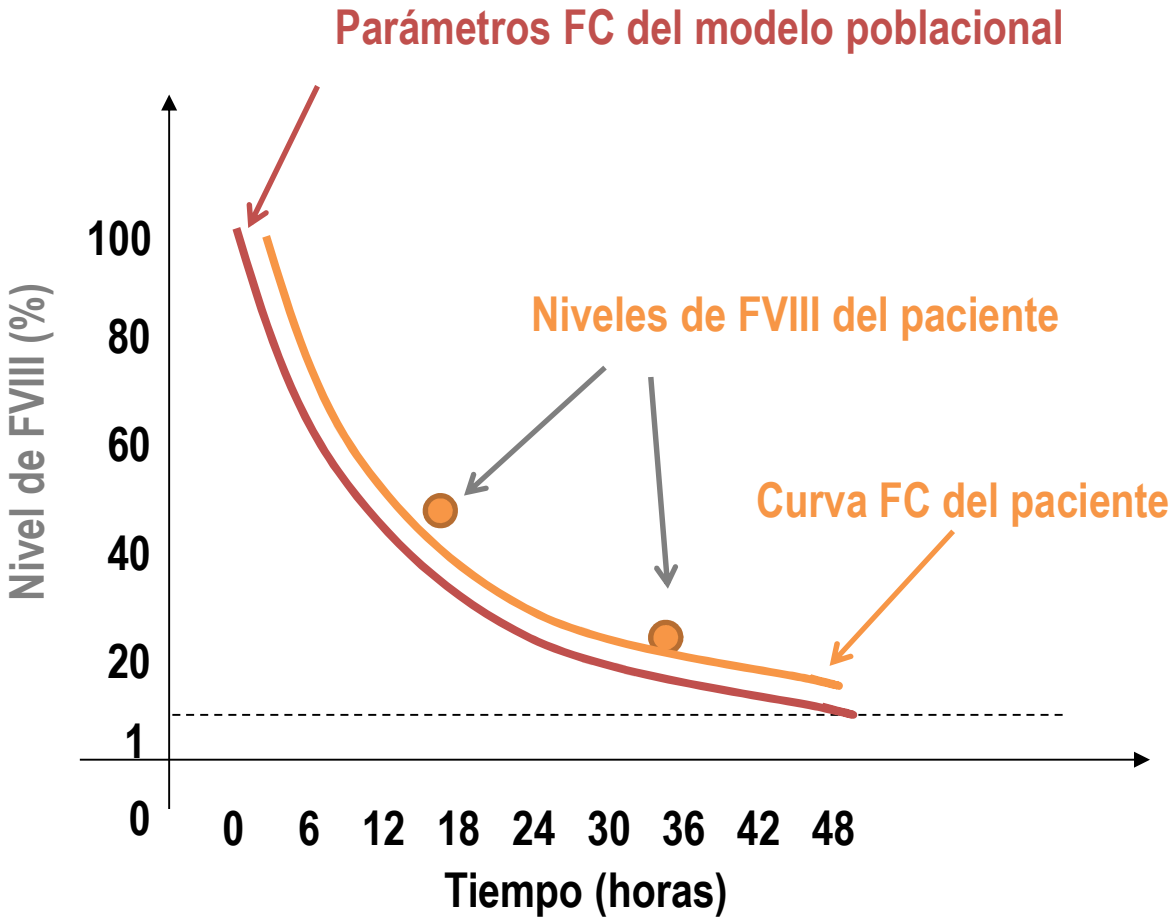
La ISTH recomienda extraer al menos 9-**11 muestras** durante 48-72h, y requiere de un periodo de lavado de 72 h

En menores de 5 años se admite extraer sólo **5 muestras**

Diapositiva 80

JM1 Juane Megías; 24/03/2018

Estimación bayesiana



Bjorkman S et al. Blood. 2012;119(2):612-618.

Herramientas disponibles basadas en modelo bayesianos

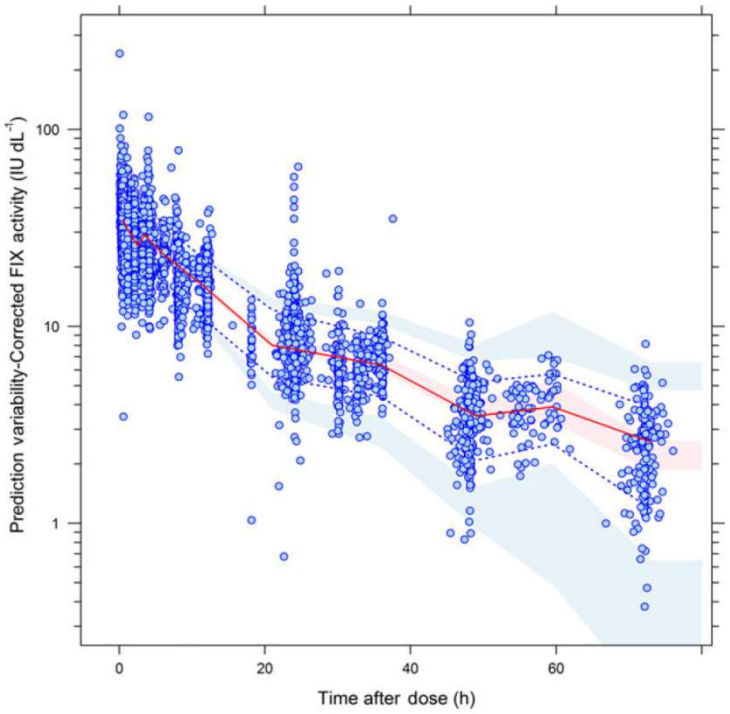
NONMEM

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 PK 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

NONMEM7™
The program for Nonlinear Mixed Effects Modeling

NONMEM



Modelo bicompartimental
201 pacientes con Benefix (nonacog α)
para desarrollar el modelo poblacional
75 pacientes para validarlo

Table 3. Final model.

$CL_{ij} = \theta_1 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_{CL_i} + \kappa_{CL_{ij}}}$

$V1_{ij} = \theta_2 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_{V1_i} + \kappa_{V1_{ij}}}$

$V2_i = \theta_3 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_{V2_i}}$

$Q_i = \theta_4 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_{10}} \times e^{\eta_{Q_i}}$

Residual error

$Y_{ijk} = F_{ijk} + w_{ijk} \cdot \varepsilon_{ijk}$

$w_{ijk} = \sqrt{\theta_6^2 + \theta_p^2 \cdot F_{ijk}^2}$

where Y_{ijk} denotes the observed concentration for the ith individual in occasion j at time t_k, F_{ijk} denotes the corresponding predicted concentration based on the PK model, and θ_6 and θ_p denote the standard deviations of additive and proportional residual errors respectively

3090A1-200 and 3090A1-201: $\theta_p = \theta_{11}$

3090A1-300: $\theta_p = \theta_{12}$

Other study: $\theta_p = \theta_5$

	NONMEM estimation	Bootstrap*	
Parameter	Estimates (RSE%)	Median (RSE%†)	95% Confidence interval
CL (θ_1)	5.51 dL h^{-1} (2.2%)	5.50 dL h^{-1} (2.5%)	(5.23, 5.78 dL h^{-1})
V1 (θ_2)	97.7 dL (4.0%)	97.0 dL (2.6%)	(92.4, 102 dL)
V2 (θ_3)	46.2 dL (4.1%)	46.2 dL (4.1%)	(43.1, 50.4 dL)
Q (θ_4)	5.77 dL h^{-1} (12.6%)	5.97 dL h^{-1} (17.1%)	(4.74, 8.31 dL h^{-1})
Power for WT on CL (θ_7)	0.799 (3.6%)	0.800 (4.1%)	(0.739, 0.872)
Power for WT on *V1* (θ_8)	0.881 (3.9%)	0.879 (2.9%)	(0.828, 0.927)
Power for WT on *V2* (θ_9)	1.02 (9.9%)	1.03 (9.8%)	(0.793, 1.18)
Power for WT on *Q* (θ_{10})	0.741 (22.1%)	0.732 (18.3%)	(0.422, 0.950)
Inter individual variability (IIV)			
IIV_{CL}	25.6% (18.9%)	25.4% (19.2%)	(16.3, 34.8%)
$IIV\omega_{V1}$	23.2% (10.2%)	22.7% (11.0%)	(18.5, 28.0%)
$IIV\omega_{V2}$	35.7% (13.7%)	35.0% (15.4%)	(25.5, 45.7%)
$IIV\omega_{Q}$	69.1% (17.6%)	73.4% (22.5%)	(41.7, 102.2%)
ρ_{V2-Q}	0.481	0.505	(0.0711, 0.841)
Interoccasion variability (IOV)			
IOV_{CL}	24.7% (14.3%)	23.8% (16.4%)	(17.4, 31.1%)
IOV_{V1}	18.9% (8.6%)	18.8% (9.8%)	(16.2, 23.0%)
Residual variability			
Proportional error			
3090A1-200 & -201 (θ_{11})	0.122 (5.4%)	0.120 (5.6%)	(0.109, 0.135)
3090A1-300 (θ_{12})	0.260 (11.7%)	0.260 (15.4%)	(0.182, 0.338)
Other studies (θ_5)	0.117 (16.2%)	0.114 (17.3%)	(0.0809, 0.151)
Additive error (θ_6)	0.614 IU dL^{-1} (8.4%)	0.639 IU dL^{-1} (12.0%)	(0.480, 0.769 IU dL^{-1})

η-shrinkage:η_{CL}: 20.2%, η_{V1}: 14.9%, η_{V2}: 30.8%, η_{Q}: 25.8%.

ε-shrinkage: 13.0%.

*409 of 500 runs converged successfully.

†RSE% for bootstrap = SE/median × 100.

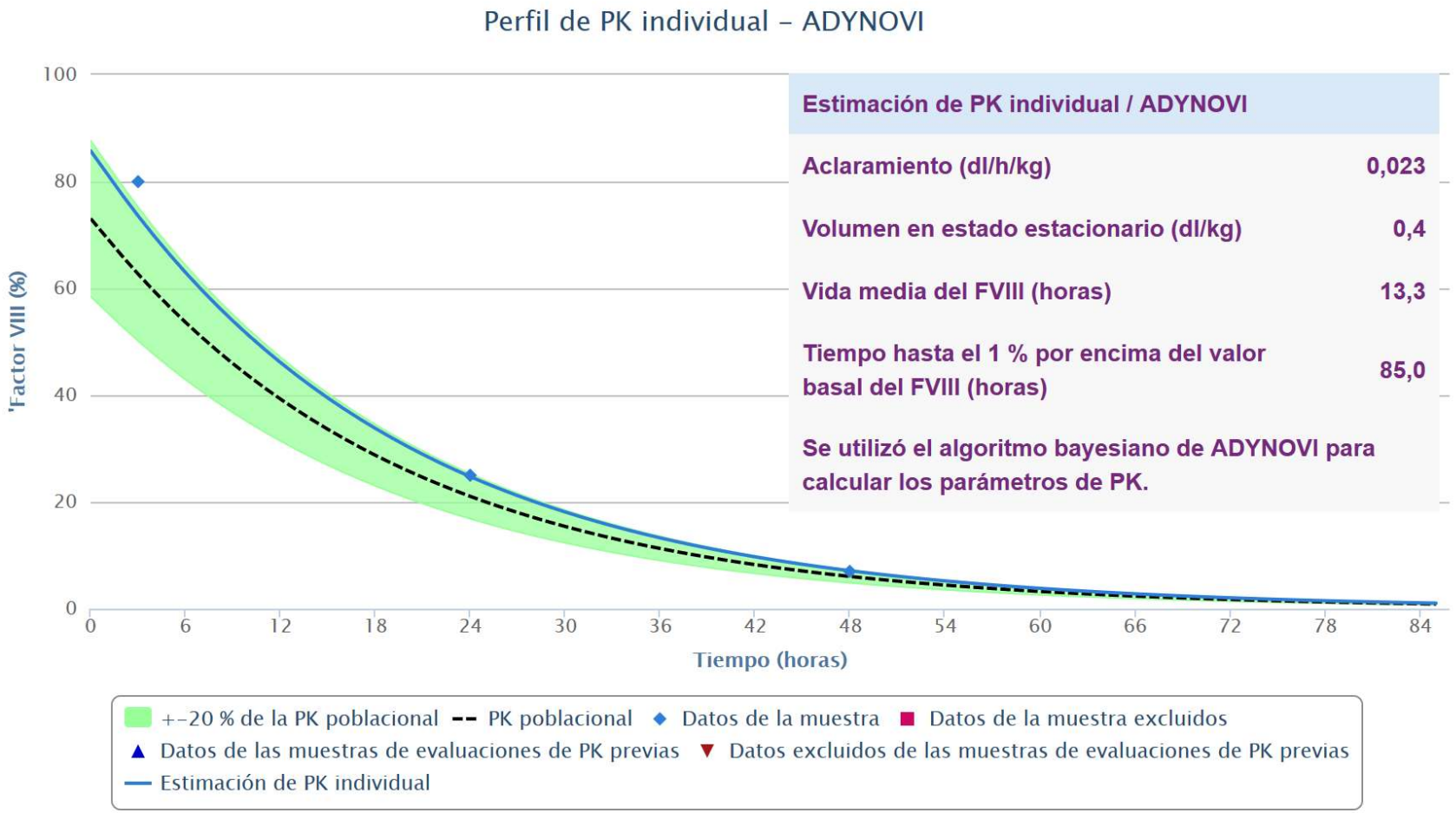
Suzuki et al. Haemophilia. 2016; 22(5):e359-66

myPKFiT versión 3.0

- 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 PK en pacientes con hemofilia A en tratamiento con **Advate® y Adynovi®**
- Estimación con **2 muestras** (Advate: 3 y 24 h; Adynovi: 3 y 48-72 h)
- Cálculo de parámetros PK y recomendación de dosis **inmediato**
- Ligada a una App móvil: **myPKFiT app v 2.0**
- Obtuvo el **Marcado CE Europeo** como Producto Sanitario Clase I
- Herramienta **validada para Advate® y Adynovi®**

my PK FiT
Tratamiento personalizado con ADVATE

myPKFiT 3.0 Curva y parámetros PK individuales



myPKFiT 3.0 Calculadora de dosis

Los márgenes que establecemos son los que definen la pila de myPKFiT app

WAPPS Hemo

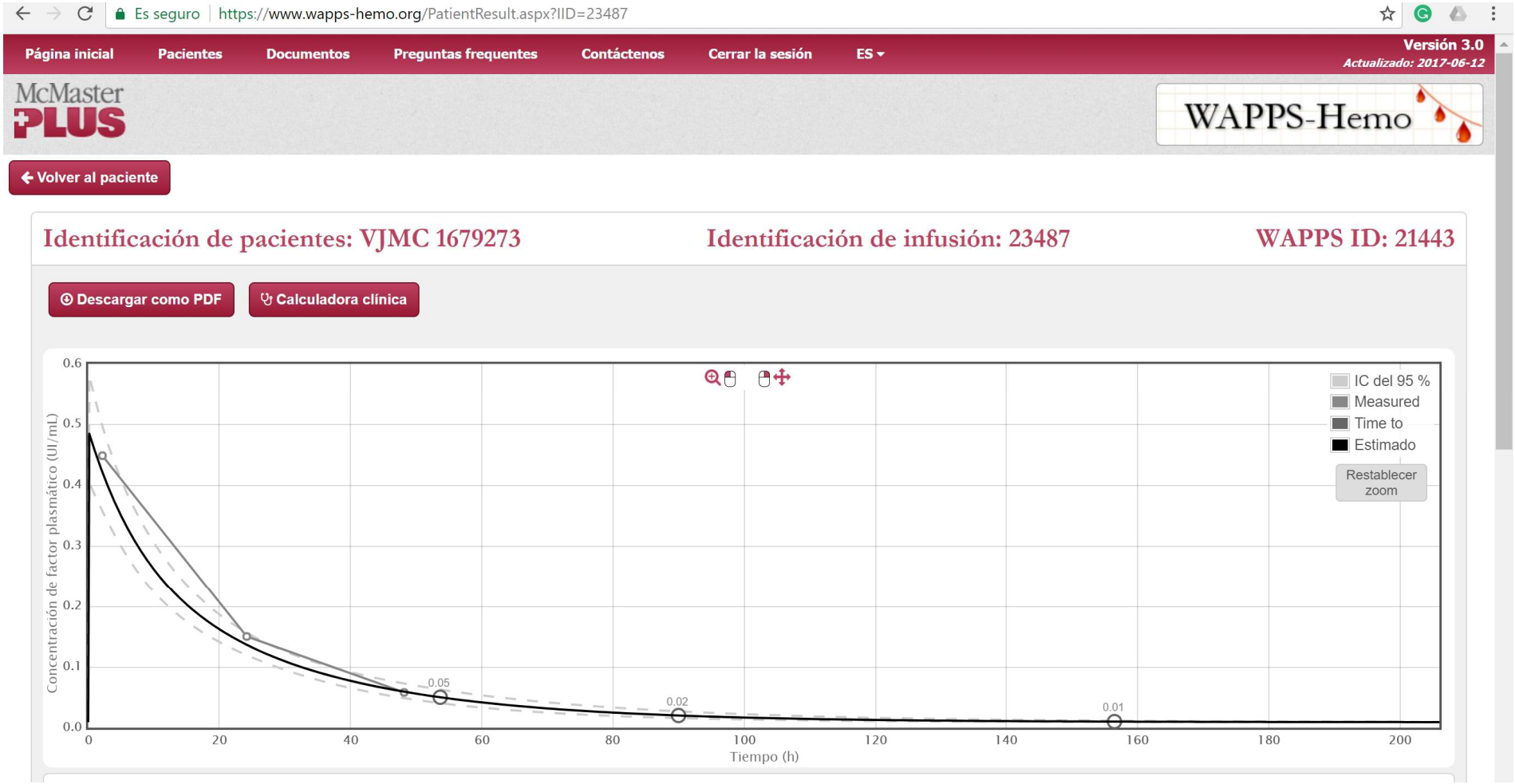
Web-accessible Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia

- 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 PK en pacientes con hemofilia A o B en tratamiento con **cualquier FVIII o FIX** (incluso extended half-life)
- Permite realizar la estimación con **pocas muestras** (no especifica)
- Incluye además de las covariables conocidas (edad y peso) otras en investigación (grupo sanguíneo, factor Von Willebrand, hematocrito, hemoglobina, creatinina)
- Cálculo de parámetros PK y recomendación de dosis **a las 24 h** (calculadas personalmente por un estadístico de McMaster)
- Herramienta **no validada** todavía

WAPPS·HEMO

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

WAPPS Hemo



https://www.wapps-hemo.org

WAPPS Hemo

https://www.wapps-hemo.org

WAPPS Hemo

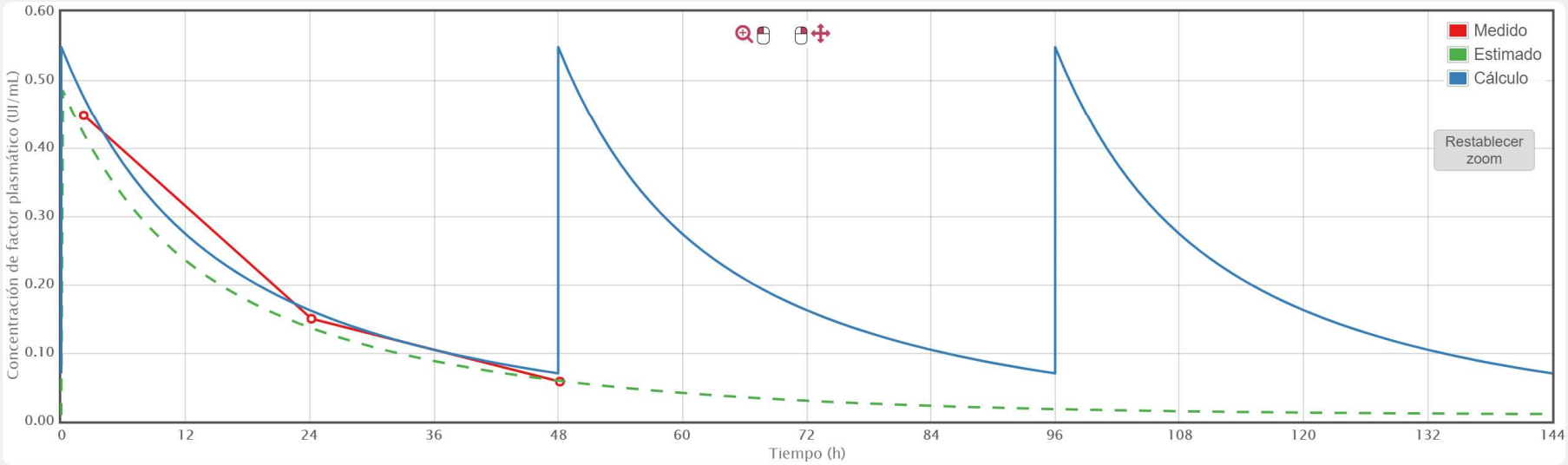
Estimación del tratamiento

Dosis (IU)	Intervalo de administración de las infusiones	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 farmacocinéticoestimado (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.*

https://www.wapps-hemo.org

Pros y Contras de los diferentes programas

NONMEM

- Sirve para todos FVIII y FIX (EHL)
- Manejo complejo (experto NONMEM)
- Flexible al fijar el modelo o calcular dosis

myPKFiT v 3.0

- Sólo Advate® y Adynovi®
- Estimación inmediata
- Admite dosis 10-100 UI/kg, excluye dosis fuera de ficha técnica
- Covariables: edad, peso, FVW
- Calculadora dosis (según dosis, pauta o valle objetivo)
- Validada
- Ligada a App móvil

WAPPS Hemo

- Todos FVIII y FIX (EHL)
- Estimación a las 24h
- Estima $t_{1/2}$, tiempo 1, 2 y 5%, valle tras 1, 2, 3, 4 y 5 días
- Sin datos Cl y Vss
- Covariables: edad, peso, altura, grupo sanguíneo, FVW, etc
- Calculadora dosis (según dosis, pauta o valle objetivo)
- No validada (CEIC)
- App móvil en desarrollo

https://www.iconplc.com/innovation/nonmem/
https://www.wapps-hemo.org/
myPKFiT versión 2.0 | Manual del usuario, VV-00952298, 02/2015

¿Influye el modelo bayesiano empleado?

Estudio de **comparación** entre las **myPKFiT®** y **WAPPS-Hemo® frente a NONMEM®**

39 pacientes con HA grave o moderada con muestras disponibles a las **4, 24 y 48 h** tras la administración de dosis de 50 UI/kg (Advate® en 30 pacientes y Kogenate® en 9 pacientes)

	Total cohort		Adults		Children	
	No. (%) or median (minimum–maximum)					
Patient characteristics						
No. of patients	39		33		6	
Age (y)	40.2	(7.6–76.7)	48.3	(18.4–76.7)	14.1	(7.6–17.6)
Body weight (kg)	82.0	(28.0–105.0)	85.7	(60.8–105.0)	64.0	(28.0–75.0)
Height (cm)	177.5	(135.0–192.0)	179.5	(148.0–192.0)	170.0	(135.0–185.0)
Severe haemophilia A (< 0.01 IU mL^{-1})	27	(69)	22	(67)	5	(83)
On prophylaxis	28	(72)	23	(70)	5	(83)
Blood group O[a]	24	(62)	19	(58)	5	(83)
Neutralizing antibodies (historically)[b]	3	(8)	3	(9)		
Replacement therapy with factor concentrate						
Patients using Advate	30	(77)	25	(76)	5	(83)
Patients using Kogenate	9	(23)	8	(24)	1	(17)
Availability of output after PK analysis						
PK tool						
myPKFiT	24	(62)	21	(64)	3	(50)
WAPPS	39	(100)	33	(100)	6	(100)
Time of blood sampling						
First measurement (h)	4.0	(2.1–4.6)	4.0	(2.1–4.6)	3.9	(3.3–4.1)
Second measurement (h)	24.0	(20.2–28.1)	24.0	(20.2–25.9)	26.4	(23.8–28.1)
Third measurement (h)	48.0	(44.2–52.1)	48.0	(44.2–50.9)	48.4	(45.6–52.1)

Preijers et al. Thromb Haemost 2018;118(3):514-525

Diferencias en los parámetros PK: myPKFiT vs NONMEM

Advate® (N= 24)

	N[a]	NONMEM		myPKFiT		p-Value[b]
		Median	(Minimum–maximum)	Median	(Minimum–maximum)	
Parameter						
Half-life (h)	24	13.0	(9.4–19.7)	12.6	(8.1–17.9)	< 0.001
Clearance (mL h^{-1} kg^{-1})	24	3.04	(1.54–5.44)	3.1	(1.7–6.0)	< 0.001
Distribution volume in steady state (mL kg^{-1})	24	50.3	(37.9–64.6)	50	(40–60)	0.60
Time to 0.01 IU mL^{-1} above baseline level (h)	24	81.0	(56.0–132.1)	77.5	(47.0–118.0)	< 0.001
Recommended dose regimen (IU kg^{-1})						
Trough 0.01 IU mL^{-1}, per 48 h	11	11.0	(7.5–30.0)	15.1	(10.0–57.3)	< 0.01
Trough 0.01 IU mL^{-1}, per 72 h	20	29.2	(13.6–69.5)	32.1	(17.6–85.4)	< 0.001
Trough 0.03 IU mL^{-1}, per 48 h	22	23.5	(12.6–56.0)	27.1	(16.8–88.6)	< 0.001
Trough 0.03 IU mL^{-1}, per 72 h	12	61.5	(16.9–100.9)	81.7	(24.5–97.7)	< 0.01
Trough 0.05 IU mL^{-1}, per 48 h	21	37.5	(10.7–73.9)	43.5	(16.1–88.6)	< 0.001
Trough 0.05 IU mL^{-1}, per 72 h	3	67.9	(28.1–72.4)	88.0	(40.8–89.2)	0.25

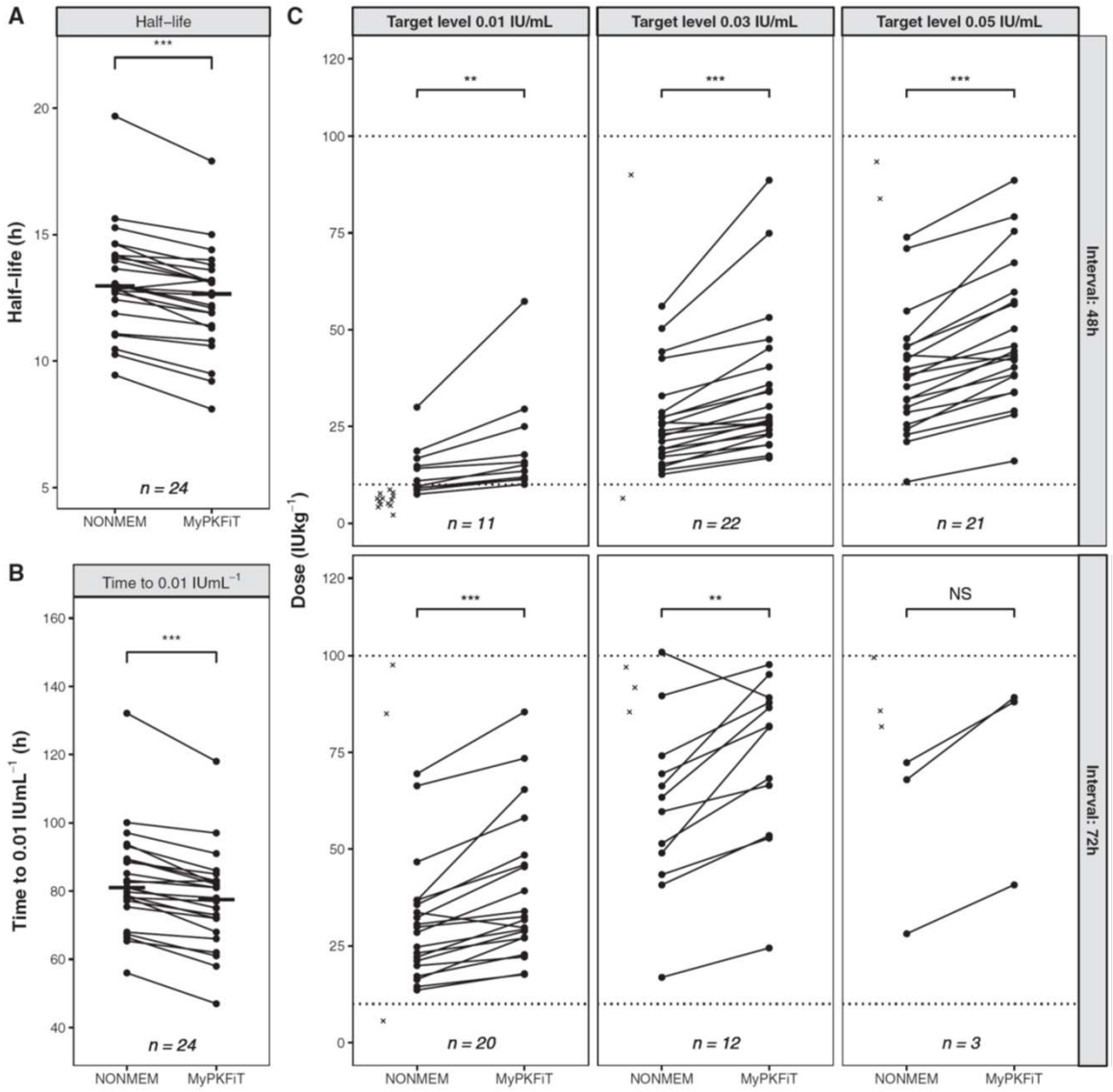
Abbreviation: PK, pharmacokinetic.
[a]Number of estimates used for comparison.
[b]*p*-Value is obtained using a paired Wilcoxon's signed rank test.

Diferencias significativas en $t_{1/2}$, Cl, tiempo hasta alcanzar 1%, dosis estimadas a las 48-72 h

Preijers et al. Thromb Haemost 2018;118(3):514-525

Diferencias en los parámetros PK: myPKFiT vs NONMEM

Advate® (N= 24)



Mediana $t_{1/2}$:

12,6 h vs **13,0 h**

Mediana tiempo hasta alcanzar 1%:

77,5 h vs **81,0 h**

Dosis calculada valle 1 UI/dL a las 48 h

15,1 UI/kg vs **11,0 UI/kg**

Preijers et al. Thromb Haemost 2018;118(3):514-525

Diferencias en los parámetros PK: WAPPS Hemo vs NONMEM

Advate® (N= 30)

	N[a]	NONMEM		WAPPS		p-Value[b]
		Median	(Minimum–maximum)	Median	(Minimum–maximum)	
Parameter						
Half-life (h)	30	13.0	(9.4–20.3)	11.2	(4.5–19.5)	< 0.001
Time to 0.01 IU mL^{-1} (h)	23	81.0	(56.0–137.6)	79.8	(35.2–154.5)	0.60
Time to 0.03 IU mL^{-1} (h)	23	67.9	(46.5–117.2)	65.0	(28.0–123.5)	0.15
Time to 0.05 IU mL^{-1} (h)	29	52.7	(34.1–132.1)	51.0	(20.8–108.0)	< 0.01
Recommended dose regimen (IU kg^{-1})						
Trough 0.01 IU mL^{-1}, per 48 h	23	8.0	(1.9–30.0)	9.0	(1.8–718.9)	< 0.01
Trough 0.01 IU mL^{-1}, per 72 h	23	30.6	(5.0–179.1)	41.5	(4.9–27,366.1)	< 0.001
Trough 0.03 IU mL^{-1}, per 48 h	23	23.9	(5.8–90.0)	26.9	(5.5–2,156.6)	< 0.01
Trough 0.03 IU mL^{-1}, per 72 h	23	91.7	(15.0–537.2)	124.6	(14.6–82,098.3)	< 0.001
Trough 0.05 IU mL^{-1}, per 48 h	29	35.3	(2.1–150.0)	44.9	(9.2–3,594.3)	< 0.001
Trough 0.05 IU mL^{-1}, per 72 h	29	123.6	(5.6–895.3)	220.4	(120.4–1e+05)	< 0.001

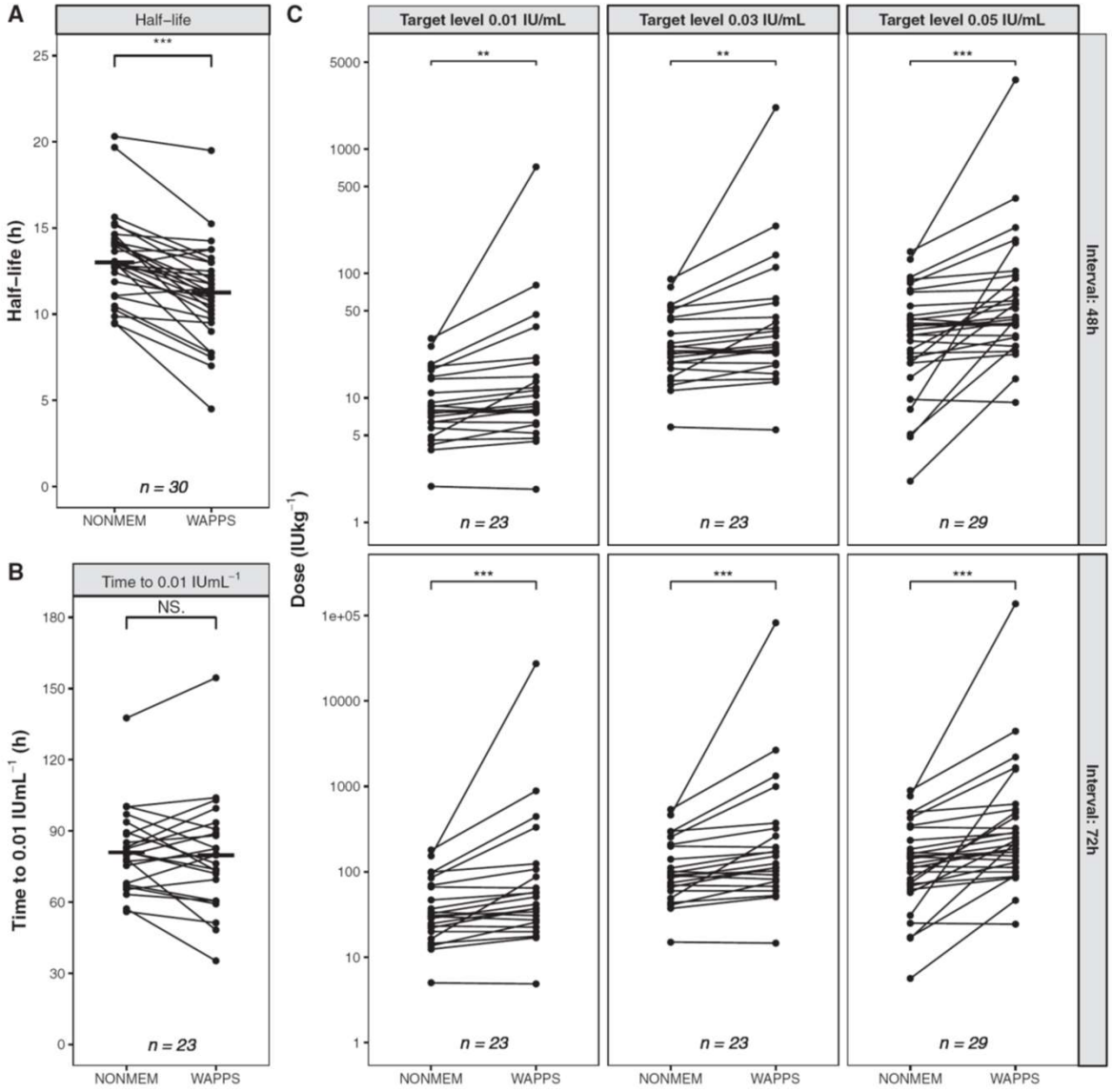
Abbreviations: PK, pharmacokinetic; WAPPS, Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia.
[a]Number of estimates used for comparison.
[b]*p*-Value is obtained using a paired Wilcoxon's signed rank test.

Diferencias significativas en $t_{1/2}$, tiempo hasta alcanzar 5%, dosis estimadas a las 48-72 h

Preijers et al. Thromb Haemost 2018;118(3):514-525

Diferencias en los parámetros PK: WAPPS Hemo vs NONMEM

Advate® (N= 30)



Mediana $t_{1/2}$:

11,2 h vs **13,0 h**

Mediana tiempo hasta alcanzar 1%:

79,8 h vs **81,0 h**

Dosis calculada valle 1 UI/dL a las 48 h

9,0 UI/kg vs **8,0 UI/kg**

LIMITACIÓN:
No se introdujo nivel FVIII predosis en WAPPS-Hemo, pero sí que se estimó en NONMEM y myPKFiT

Preijers et al. Thromb Haemost 2018;118(3):514-525

¿Cuáles son los tiempos óptimos de muestreo?

Journal of Thrombosis and Haemostasis, **15**: 2461–2465 DOI: 10.1111/jth.13867

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH

A. IORIO,*† V. BLANCHETTE,‡ J. BLATNY,§ P. COLLINS,¶ K. FISCHER** and E. NEUFELD††FOR THE SUBCOMMITTEE ON FACTOR VIII, FACTOR IX AND RARE COAGULATION DISORDERS

**Department of Health Research, Methods, Evidence and Impact, McMaster University; †Department of Medicine, McMaster University, Hamilton; ‡Division of Hematology/Oncology, Hospital for Sick Children and Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; §Department of Pediatric Hematology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; ¶Arthur Bloom Haemophilia Centre, School of Medicine, University Hospital of Wales, Cardiff University, Cardiff, UK; **Van Creveldkliniek, University Medical Center, Utrecht, the Netherlands; and ††St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA*

¿Cuáles son los tiempos óptimos de muestreo?

FVIII	FIX
• Protocolo 2-3 muestras (4-48 h) - 4-8 h - 16-28 h - 40-60 h • La muestra 24h la más importante	• Protocolo 2 muestras - 24-36 h - 48-60 h
FVIII EHL	**FIX EHL**
Añadir 2ª muestra a las 48h y/o 72 h	Añadir muestra entre 5-14 días

Iorio et al. J Thromb Haemost 2017;15:2461-5.

Experiencia publicada del empleo de myPKFiT

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.

	Patient characteristics							Pharmacokinetic profile		Phenotype and lifestyle				
Pat.	Age (years)	Weight (kg)	Mutation	Regimen	FVIII dose (IU kg^{-1})	Dosing frequency	HJHS	Clearance (mL h^{-1} kg^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	BRisk	AJBR	Target FVIII trough (%)	Adjustment decided
1	14.7	74	EXON-2 GlnAmb>Stop	PP	27	M/W/F	0	11.0	3.9	2.7	1	2	EI
2	16.1	76	Unknown	SP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	30 IU kg^{-1} M/W/F
3	12.0	90	EXON-10, Pro>Arg	SP	40	M/W/F	0	13.7	2.7	1.0	0	1	40 IU kg^{-1} M/W/F
4	9.5	31	EXON-14 T del	PP	31	M/W/F	0	14.2	2.4	1.0	0	1	No
5	24.7	74	Unknown	SP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	30 IU kg^{-1} M/W/F
6	22.2	76	Unknown	SP	40	M/W/F	0	13.7	2.7	1.0	0	1	40 IU kg^{-1} M/W/F
7	1.7	90	EXON-10, Pro>Arg	SP	31	M/W/F	0	14.2	2.4	1.0	0	1	No
8	21.9	31	EXON-14 T del	PP	31	M/W/F	0	14.2	2.4	1.0	0	1	No
9	42.2	98	INTRON-22 inversion	OD	-	-	62	12.9	2.6	1.0	33	1	Start TP
10	19.4	98	INTRON-22 inversion	PP	41	M/W/F	0	11.2	3.6	2.7	2	2	No
11	14.2	52	EXON-14 T del	PP	31	M/W/F	0	14.2	2.4	1.0	0	1	No
12	3.2	49	INTRON-22 inversion	PP	45	M/W/F	0	9.2	4.4	1.0	0	1	EI
13	9.1	52	EXON-17 T del	PP	31	M/W/F	0	14.2	2.4	1.0	0	1	No
14	2.8	32	EXON-17 T del	PP	31	M/W/F	0	14.2	2.4	1.0	0	1	No
15	14.1	69	INTRON-22 inversion	SP	43	M/W/F	0	11.5	3.4	2.7	0	3	43 IU kg^{-1} every 48 h
16	19.9	58	INTRON-22 inversion	PP	48	M/W/F	0	11.5	3.4	2.0	0	2	No
17	19.0	64	EXON-17 T del	TP	49	M/W/F	31	10.9	3.7	1.0	1	1	No
18	14.7	44	Unknown	SP	48	2× week	25	12.6	2.4	1.0	28	1	48 IU kg^{-1} M/W/F
19	19.7	74	EXON-17 GAT>GTT	PP	56	M/W/F	0	11.0	5.5	1.0	0	1	No
20	32.1	22	INTRON-22 inversion	PP	46	Every 48 h	0	8.8	4.6	1.0	1	1	No
21	55.2	70	INTRON-22 inversion	SP	43	2× week	62	9.11	4.8	0.0	1	1	No
22	15.4	64	Unknown	SP	47	Every 72 h	33	15.4	2.4	2.7	22	1	No
23	5.0	79	Unknown	PP	25	Every 48 h	0	12.6	2.9	1.0	0	2	No
24	52.9	74	Unknown	SP	47	Every 48 h	7	10.2	3.80	1.0	1	2	No
25	45.1												
26	16.1												
27	20.8												

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; EI, educational intervention so the patient or parents modify the physical activity schedules to improve protection.

Cohorte de **27 pacientes** con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con ADVATE® (myPKFiT, 2 muestras: 3 y 24-32 h; 3-4 muestras si PK atípica)

✓Se fijó el **valle objetivo** según **estado articular y actividad física**: 1% (16), 2% (10), 3% (1)

✓**7 ajustes de dosis**; 2 intervenciones educacionales, 17 pacientes bien controlados sin ajuste; 1 paciente pasó de a demanda a profilaxis

✓Herramienta útil para **ajustar la profilaxis**, aumentar la **adherencia** y **educar** al paciente

Álvarez-Román et al. Haemophilia. 2017; 23:e50-e54

Experiencia publicada del empleo de myPKFiT

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 PK 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 PK 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 54.0	1000 2000	2 times/wk + 1 time/wk	156	15.3 74.1	566 2740	500 2750	2 times/wk + 1 time/wk	156
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 69.7	423 2021	500 2000	2 times/wk + 1 time/wk	156
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

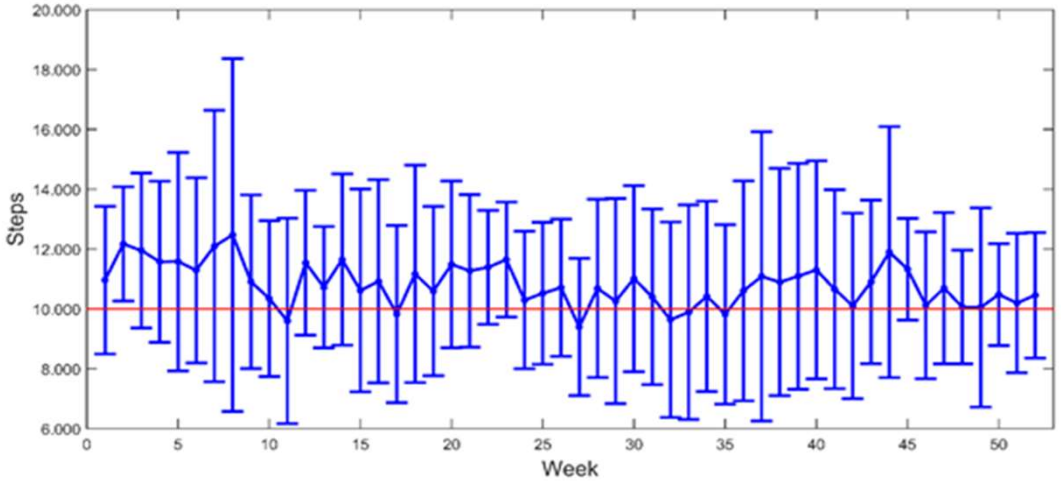
Pasca et al. Thromb Res. 2017;157:58-63

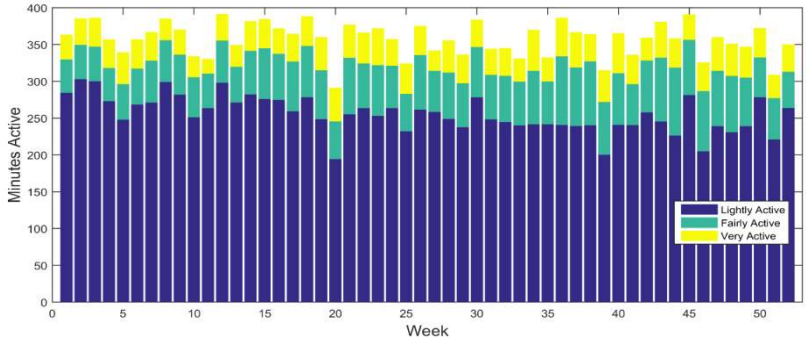
Experiencia publicada del empleo de myPKFiT

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**





Pérez-Alenda et al. Haemophilia. 2018; 24(1):e28-e32.

Experiencia publicada del empleo de myPKFiT

	All n = 35	Age ≤15 y n = 13	Age >15 y n = 22
Mean annual FVIII use before adjustment (IU)	199 466 ± 103 670	100 061 ± 54 288	255 652 ± 79 69[illegible]
Mean annual FVIII use after adjustment(IU)	198 784 ± 110 387	91 942 ± 58 433	259 173.9 ± 83[illegible]9.7
P-value FVIII use	.737	.347[a]	.926[a]
Preadjustment ABR	2.2 ± 2.2	0.7 ± 0.7	3.1 ± 2.4
Postadjustment ABR	1.5 ± 1.9	0.6 ± 0.8	2 ± 2.2
P-value ABR	**.018**[b]	.713[b]	**.011**[b]
No. patients who reduced ABR after adjustment	16 (45.7%)	5 (38.5%)	11 (50%)
Mean ABR reduction	−2.2 ± 1.3	−1.4 ± 0.6	−2.6 ± 1.4
No. patients who increased ABR after adjustment	8 (22.9%)	4 (30.8%)	4 (18.2%)
Mean ABR increase	1.3 ± 0.7	1.5 ± 1.0	1.0 ± 0.0
Preadjustment AJBR	1.3 ± 1.7	0.2 ± 0.4	2 ± 1.8
Postadjustment AJBR	0.7 ± 1.1	0.3 ± 0.5	1 ± 1.2
P-value AJBR	**.012**[b]	.655[b]	**.005**[b]
No. patients who reduced AJBR after adjustment	14 (40.0%)	2 (15.4%)	12 (54.5%)
Mean AJBR reduction	−1.9 ± 1.2	−1.0 ± 0.0	−2.0 ± 1.2
No. patients who increased AJBR after adjustment	5 (14.3%)	3 (23.1%)	2 (9.1%)
Mean AJBR increase	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0

Cohorte de **36 pacientes** con Hemofilia A grave en profilaxis con ADVATE® (3 centros)

✓Se comparan 1 año antes y después de instaurar **profilaxis PK-guiada**

✓Se demostró una **reducción en las tasas sangrados** (ABR y AJBR) en toda la cohorte y en los >15 años.

✓Sin diferencias en pacientes pediátricos.

✓Sin diferencias en el **consumo anual de FVIII**: 18 reducen y 14 aumentan consumo.

✓Primer estudio que demuestra **mejoría clínica** con profilaxis PK-guiada.

Mingot-Castellano et al. Haemophilia. 2018 Sep;24(5):e338-e343

¿Qué grado de aceptación tiene la dosificación guiada por farmacocinética?

Attributes	Current treatment	PK-guided dosing of prophylaxis 1	2	3
1. Number of blood samples necessary to construct PK-profile	*No PK-profile*	*PK-profile* Determination Factor VIII/IX levels at 3 time points after single administration of Factor VIII/IX	*PK-profile* Determination Factor VIII/IX levels at 3 time points after single administration of Factor VIII/IX	*PK-profile* Determination Factor VIII/IX levels at 3 time points after single administration of Factor VIII/IX
2. Advised frequency of prophylactic infusions	*Dosage not adjusted to PK-profile,* with infusions two to three times a week	*Dosage adjusted to PK-profile,* with infusions every other day	*Dosage adjusted to PK-profile,* with infusions two to three times a week	*Dosage adjusted to PK-profile,* with infusions every other day
	Su – Mo X Tu – We – Th X Fr – Sa –	Su X Mo – Tu X We – Th X Fr – Sa X	Su – Mo X Tu – We – Th X Fr – Sa –	Su X Mo – Tu X We – Th X Fr – Sa X
3. Frequency of repetitive PK-profiling	No construction of PK-profile	Every other year	Every other year	Every other year
4. Risk of bleeding	Current frequency of bleeding	Current frequency of bleeding	Current frequency of bleeding	Reduced frequency of bleeding
5. Estimated cost reduction of treatment with benefit for society	Cost reduction of 0%	Cost reduction of 25%	Cost reduction of 25%	Cost reduction of 25%
Choice probability for PK-guided dosing of prophylaxis (compared with current treatment)				
Patients and parents; total		0.60 (0.40)	0.73 (0.27)	0.87 (0.13)
Latent class 1		0.61 (0.39)	0.60 (0.40)	0.84 (0.16)
Latent class 2		0.49 (0.51)	0.64 (0.36)	0.55 (0.45)
Professionals; total		0.78 (0.22)	0.84 (0.16)	0.94 (0.06)
Latent class 1		0.56 (0.44)	0.61 (0.39)	0.74 (0.26)
Latent class 2		0.73 (0.27)	0.78 (0.22)	0.85 (0.15)

[a] For haemophilia B patients current treatment consists of prophylactic infusions one to two times weekly due to the longer half-life of factor IX concentrates.

El **84%** de los pacientes **acepta** cambiar a una pauta **PK-guiada** cuando se les explica que pueden **reducir la tasa de sangrados**

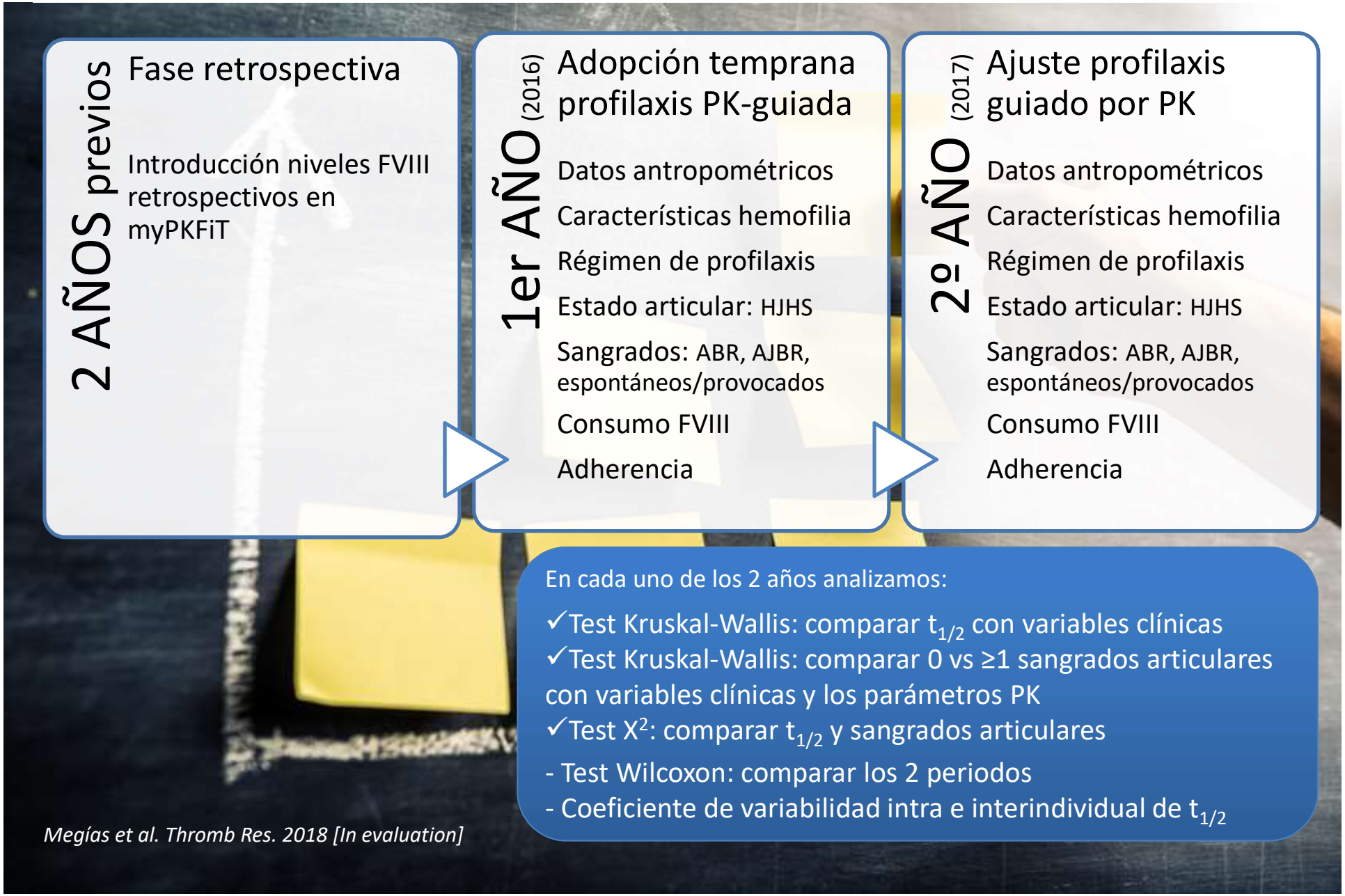
Lock et al. Haemophilia. 2016; 22(1):e1-e10.

Nuestro proyecto:

Profilaxis personalizada en pacientes con hemofilia A grave o moderada

Estudio está financiado por la grant de Baxalta® part of Shire® "H15-29403".

Nuestra experiencia con myPKFiT



2 AÑOS previos

Fase retrospectiva

Introducción niveles FVIII retrospectivos en myPKFiT

1er AÑO (2016)

Adopción temprana profilaxis PK-guiada

- Datos antropométricos
- Características hemofilia
- Régimen de profilaxis
- Estado articular: HJHS
- Sangrados: ABR, AJBR, espontáneos/provocados
- Consumo FVIII
- Adherencia

2º AÑO (2017)

Ajuste profilaxis guiado por PK

- Datos antropométricos
- Características hemofilia
- Régimen de profilaxis
- Estado articular: HJHS
- Sangrados: ABR, AJBR, espontáneos/provocados
- Consumo FVIII
- Adherencia

En cada uno de los 2 años analizamos:

- ✓Test Kruskal-Wallis: comparar $t_{1/2}$ con variables clínicas
- ✓Test Kruskal-Wallis: comparar 0 vs ≥1 sangrados articulares con variables clínicas y los parámetros PK
- ✓Test X^2: comparar $t_{1/2}$ y sangrados articulares
- Test Wilcoxon: comparar los 2 periodos
- Coeficiente de variabilidad intra e interindividual de $t_{1/2}$

Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

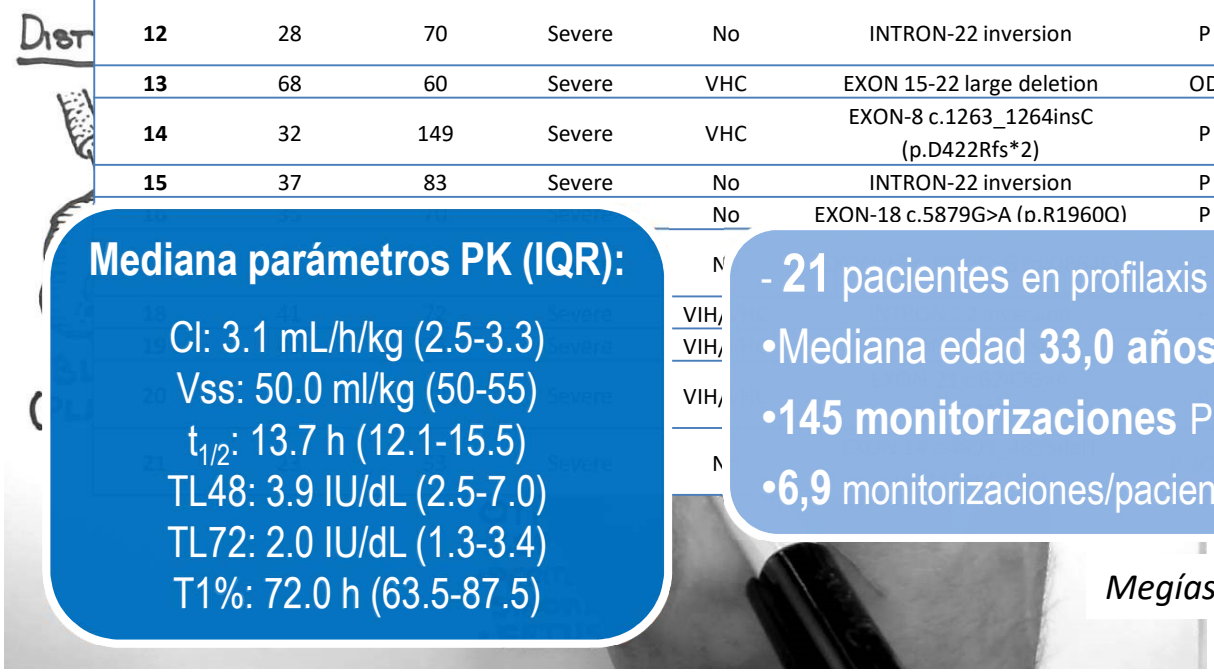
Nuestra experiencia con myPKFiT

Patient #	Age (years)	Weight (kg)	Severity	Coinfection	Mutation	Regimen	Dose (IU/kg/week)	Dosing frequency (IU)	HJHS
1	25	53	Severe	No	INTRON-24 c.6723+1G>A	P	75.5	2000 (T/F)	14
2	44	56	Severe	VIH/VHC	EXON-24 c.6682C>T (p.R2228*)	P	71.4	2000 (M/TH)	5
3	36	83	Severe	VIH/VHC	Unknown	P	72.3	3000 (T/S)	21
4	30	76	Severe	No	Unknown	P	65.8	2500 (T/S)	33
5	16	67	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	67.2	1500 (M/W/F)	0
6	29	63	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	79.4	1500/1500/2000 (M/W/F)	7
7	33	88	Severe	No	EXON-24 c.6682C>T (p.Arg2228Ter)	OD	NA	OD	5
8	14	50	Severe	No	EXON-14 c.4841_4841delA (p.K1614Rfs*7)	P	90.0	1500 (M/W/F)	0
9	37	97	Moderate	No	EXON-15 c.5286T>A (p.F1762L)	P	28.9	2000/120H	36
10	28	78	Severe	No	EXON-14 c.4450_4450delA (p.S1484Vfs*83)	OD	NA	OD	6
11	46	63.5	Severe	VIH/VHC	EXON-14 c.4428_4431delAGAG (p.E1477Lfs*89)	P	82.7	1500/48H	24
12	28	70	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	50.0	1000-1500-1000 (T/TH/SU)	7
13	68	60	Severe	VHC	EXON 15-22 large deletion	OD	NA	OD	40
14	32	149	Severe	VHC	EXON-8 c.1263_1264insC (p.D422Rfs*2)	P	60.4	3000 (M/W/F)	15
15	37	83	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	57.2	2250-2500 (W/S)	15
				No	EXON-18 c.5879G>A (p.R1960Q)	P	53.6	1750-2000 (T/F)	12

Mediana parámetros PK (IQR):

Cl: 3.1 mL/h/kg (2.5-3.3)
Vss: 50.0 ml/kg (50-55)
$t_{1/2}$: 13.7 h (12.1-15.5)
TL48: 3.9 IU/dL (2.5-7.0)
TL72: 2.0 IU/dL (1.3-3.4)
T1%: 72.0 h (63.5-87.5)

- **21** pacientes en profilaxis (20 graves, 1 moderada) , myPKFiT
- Mediana edad **33,0 años** (IQR: 26,5-42,5)
- **145 monitorizaciones** PK (enero 2014-diciembre 2017)
- **6,9** monitorizaciones/paciente (**1,7** por paciente/año)



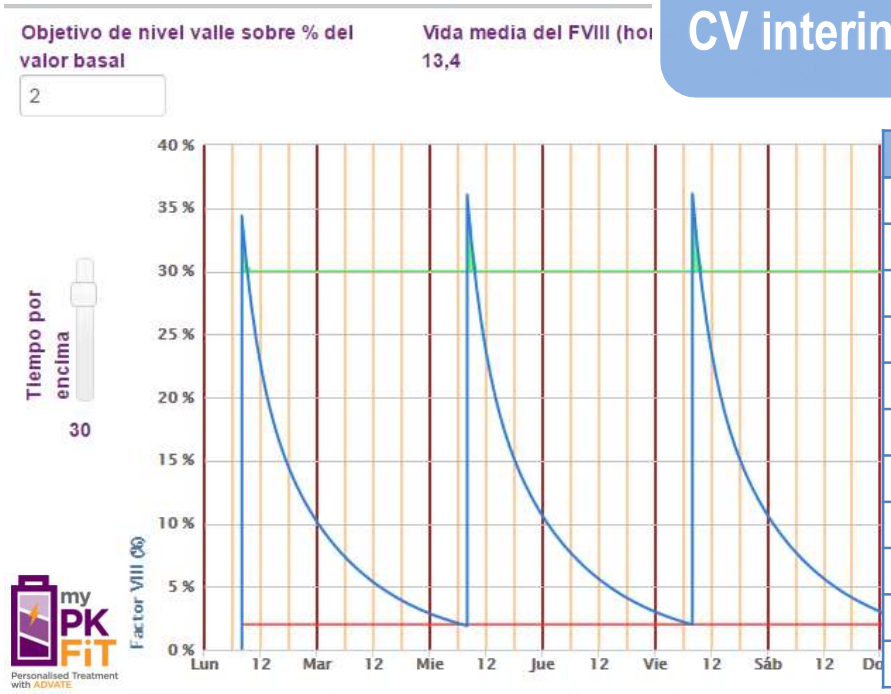
Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

Nuestra experiencia con myPKFiT

Variabilidad intra e interindividual

CV intraindividual medio $t_{1/2}$: **4,9%** (SD: 0,03; rango 1,0-11,3%)

CV interindividual medio $t_{1/2}$: **17,2%**



PAUTA	$t_{1/2}$ (h)
1500-1750 X-S	13,5
1500-1750 X-S	13,6
1500-1750 X-S	13,3
1500-1750 X-S	13,7
1500-1750 X-S	13,5
1500-1750 X-S	13,8
1500-1750 X-S	14,2
1500-1750 X-S	14,2
1500-1750 X-S	14,3
1500-1750 X-S	14,3
MEDIA	**13,84**

Ejemplo: **Paciente 20**

Media $t_{1/2}$: 13,84 h
Desviación estándar $t_{1/2}$: 0,38

CV: 2,73% ***intrapaciente***

En cambio
CV: 17,2% ***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		
Tiempo por encima 30%	2 horas		2 horas		2 horas		
Tiempo por debajo 2%	1 horas						

La CV interindividual puede alcanzar 30%[2]

1- Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]
2- McEneny et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016; 12:1313-21.

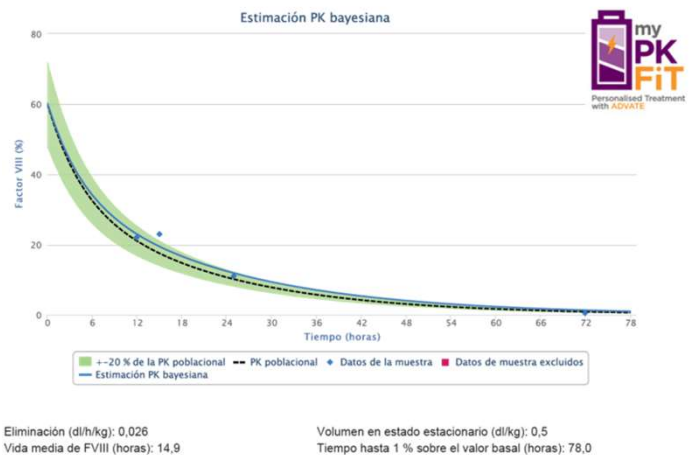
Nuestra experiencia con myPKFiT
comparación PK y variables clínicas: 1er AÑO

- Durante 2016: **8 pacientes** (38,9%) sangrados articulares
- **4 pacientes** con sangrados presentaban niveles **valle 48h bajos y $t_{1/2}$ corta**
- **2 pacientes** con **artropatía grave** (HJHS>40) tenían fenotipo hemorrágico pese a tener $t_{1/2}$ largas y niveles valle adecuados

Paciente	Edad	Tipo	Pauta	Dosis/kg	Consumo	Adherencia	HJHS	AJBR	ABR	SP/PR	$t_{1/2}$	Valle 48h	Valle 72h
1	25	G	2000 MV	69,8	132443	68,6	14	**1**	1	**1/0**	**10,2**	**0,8**	NR
8	14	G	1500 LXV	90,0	204041	86,9	0	**1**	1	**1/0**	**11,6**	**3,1**	NR
11	46	G	1500/48H	82,7	284474	103,8	24	**1**	1	0/1	**11,0**	**1,7**	NR
21	23	G	1500 LXV	84,9	76000	32,4	15	**3**	0	**2/1**	**11,8**	**3**	NR
13	68	G	OD; 1500MV	52,6	177716	175,7	**40**	**4**	0	**4/0**	18,5	15,2	4,6
19	49	G	2000 LXV	80,0	361133	115,4	**44**	**1**	0	**0/1**	14,8	5,5	1,8

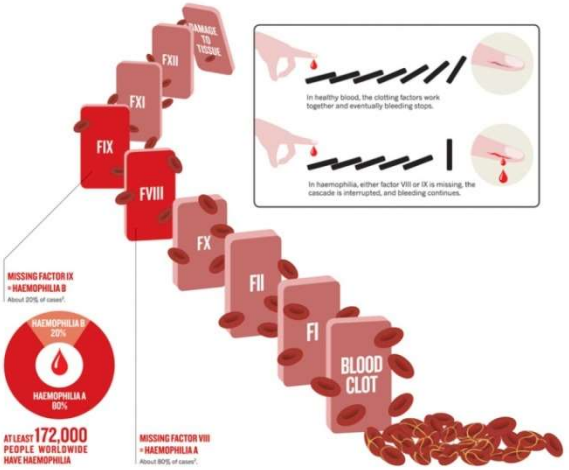
Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

Nuestra experiencia con myPKFiT
comparación PK y variables clínicas: 1er AÑO



Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

$t_{1/2}$ corta (<p25: 11,8 h);
$t_{1/2}$ normal (p25-p75);
$t_{1/2}$ larga (>p75: 14,8 h);



- Asociación significativa entre la **$t_{1/2}$** y **AJBR** (P=0,010)
- Asociación **$t_{1/2}$ corta** y **AJBR ≥ 1** (P=0,001)
- Si se **excluyen 2 pacientes con artropatía grave**, fenotipo sangrante y $t_{1/2}$ normal-larga se **mantienen las 2 asociaciones** (P=0,013 y 0,003)
- $t_{1/2}$ corta vs normal/larga: **$t_{1/2}$ corta** se relaciona con **mayor ABR** (P=0,057), **AJBR** (P=0,012), sangrados espontáneos (NS), menos sangrados provocados (P=0,024) y mayor dosis/kg/semana (P=0,045)

Nuestra experiencia con myPKFiT

Sangrados articulares vs variables clínicas y parámetros PK: 1er AÑO

Variables	First period: early of adoption of PK- guided prophylaxis					
	N	Zero joint bleeds		1 or more joint bleeds		P-value
		Median	IQR	Median	IQR	
Age (years)	21	34	29-39	29	25-46	.972
Weight (kg)	21	74	68.5-85.5	63	53-75	**.039**
HJHS	21	13.5	6-27	15	7-24	.722
Dose (IU/kg/week)	19	62.5	51.8-69.3	79.7	63.5-83.8	**.032**
Consumption (IU/year)	21	194641	180725-226633.5	184953	132443-263893	.619
Adherence index (%)	19	96.8	86.3-100.8	94.0	71.6-109.6	.869
Cl (mL/h/kg)	19	2.9	2.8-3.0	3.2	2.4-3.9	.678
Vss (mL/kg)	19	50	50-50	50	50-55	.068
$t_{1/2}$ (h)	19	14	12.9-14.5	13.3	11.3-15.9	.863
$t_{1/2}$ (h)*	17	14	12.9-14.5	11.7	11-15.2	.269
TL48 (IU/dL)	19	3.2	2.7-5.9	3.9	2.4-7.5	.869
TL72 (IU/dL)	13	1.6	1.3-2.0	2.6	1.7-4.0	.353
T1% (h)	19	70	67-80	74	61.5-92.5	.967

Pacientes con sangrados articulares tienen **menos peso** (P=0,039) y **mayor dosis/kg/semana** (P=0,032).

No se encontraron asociaciones entre sangrados articulares y $t_{1/2}$ pese a que los pacientes con AJBR≥1 tenían menor mediana $t_{1/2}$ que los pacientes sin sangrados (11,7 vs 14 h)

Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

Nuestra experiencia con myPKFiT
comparación entre los 2 periodos

PRE

Profilaxis estándar (dosis/kg)

POST

Profilaxis PK-guiada

Variable	N	Early of adoption of PK-guided prophylaxis		After one year of PK-guided prophylaxis		p-value
		Mean	SD	Mean	SD	
Weight (kg)	21	73.8	21.1	74.0	20.6	.78
Dose (IU/kg/week)	19	65.6	15.7	65.9	15.7	.85
Consumption (IU/year)	21	203331.9	95315.3	192778.4	103660.7	.48
Adherence index (%)	21	94.8	27.1	92.6	22.5	.43
Cl (mL/h/kg)	19	3.0	0.6	3.0	0.7	.58
Vss (mL/kg)	19	50.5	4.0	52.1	7.1	.19
$t_{1/2}$ (h)	19	14.0	2.8	14.0	2.7	.67
TL48 (IU/dL)	19	5.0	3.8	4.9	3.3	.85
TL72 (IU/dL)	12	2.7	1.8	2.6	1.5	.90
T1% (h)	19	76.7	19.2	16.8	19.4	.87
AJBR	21	0.8	1.2	0.8	1.2	.82
ABR	21	1.0	1.2	0.9	1.3	.79
Spontaneous bleeds	21	0.8	1.1	0.5	1.1	**.08**
Provoked bleeds	21	0.1	0.4	0.4	0.7	.14

Tras ajustar la profilaxis con la PK **desaparecen** las asociaciones entre **sangrados articulares y $t_{1/2,}$** así como con el peso y la dosis/kg/semana

Al comparar ambos periodos no hay diferencias significativas, pero hay una tendencia a una **reducción en los sangrados espontáneos** el 2º año (P=0,08)

Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

7 cambios de dosis (33%)

3 pacientes (14%) pasan de tratamiento a demanda a profilaxis

3 pacientes (14%) aumentaron la dosis

1 paciente (5%) redujo la dosis

Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

Adherencia

Elevada adherencia (96,8 vs 97,6%)[1]
estudios previos 89-64%[2,3]

4 pacientes (19%) mejoraron la adherencia >5%

4 pacientes (19%) con consumo aumentado por sangrados, lo redujeron el 2º año

3 pacientes (14%) con mala adherencia

1-Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]
2-Collins et al. J Thromb Haemost. 2009; 7:413-20.
3- García-Dasí et al. Haemophilia. 2016; 21:458-64.

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

El segundo año

15 pacientes (71%) redujeron el consumo FVIII

Mediana: **10.611 UI** (IQR=6423-19001)

Ahorro **6.579** €/paciente/año
(IQR=3.982-11.780)

Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

Nuestra experiencia con myPKFiT

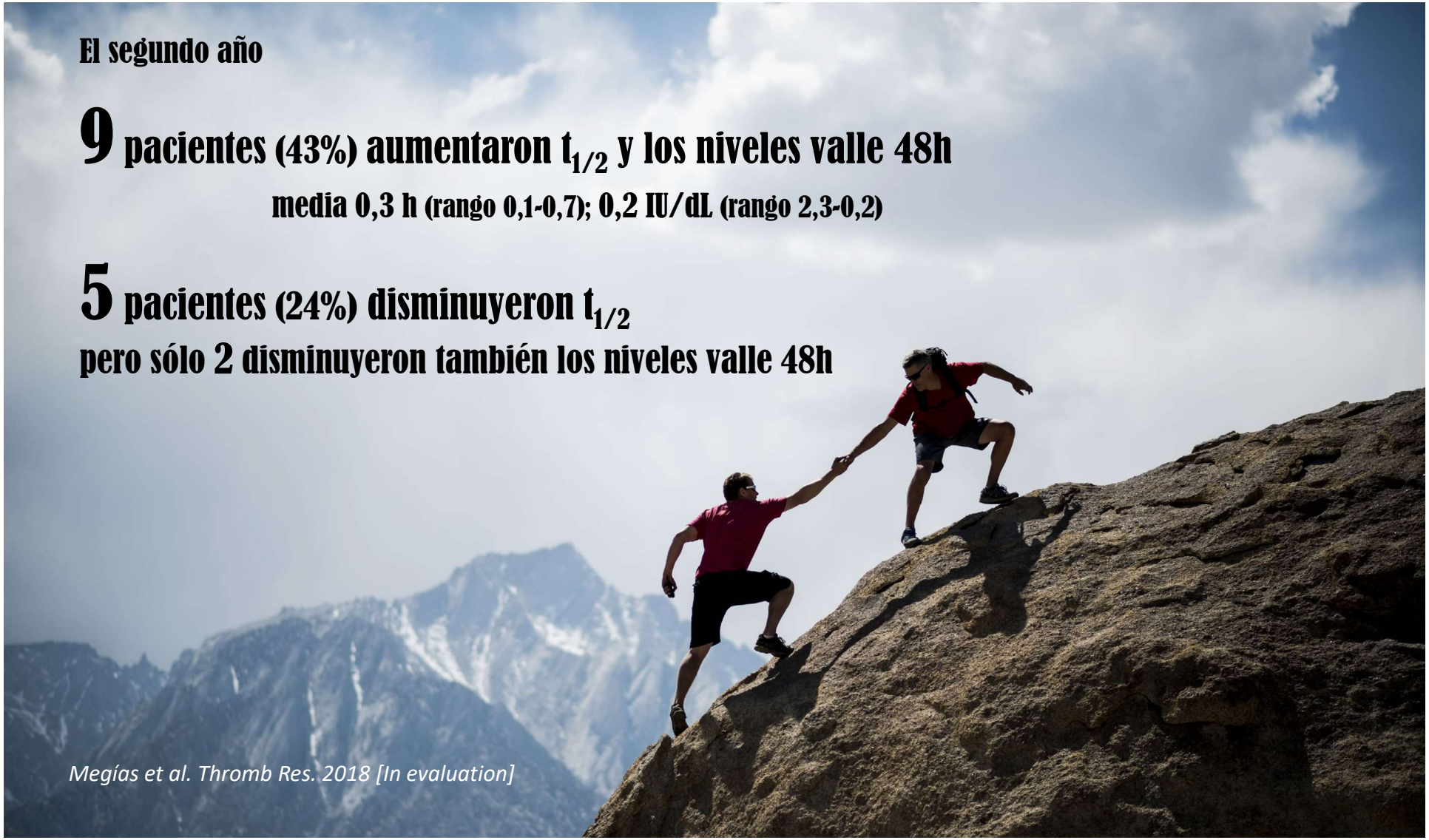
comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes



Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

Tasas similares ABR y AJBR ambos periodos

El segundo año

Reducción tasa sangrados espontáneos

5 pacientes (24%) redujeron nº sangrados espontáneos

Aumento de la tasa de sangrados provocados

6 pacientes (29%) aumentaron nº sangrados provocados

Megías et al. Thromb Res. 2018 [In evaluation]

Nuestra experiencia con WAPPS-Hemo

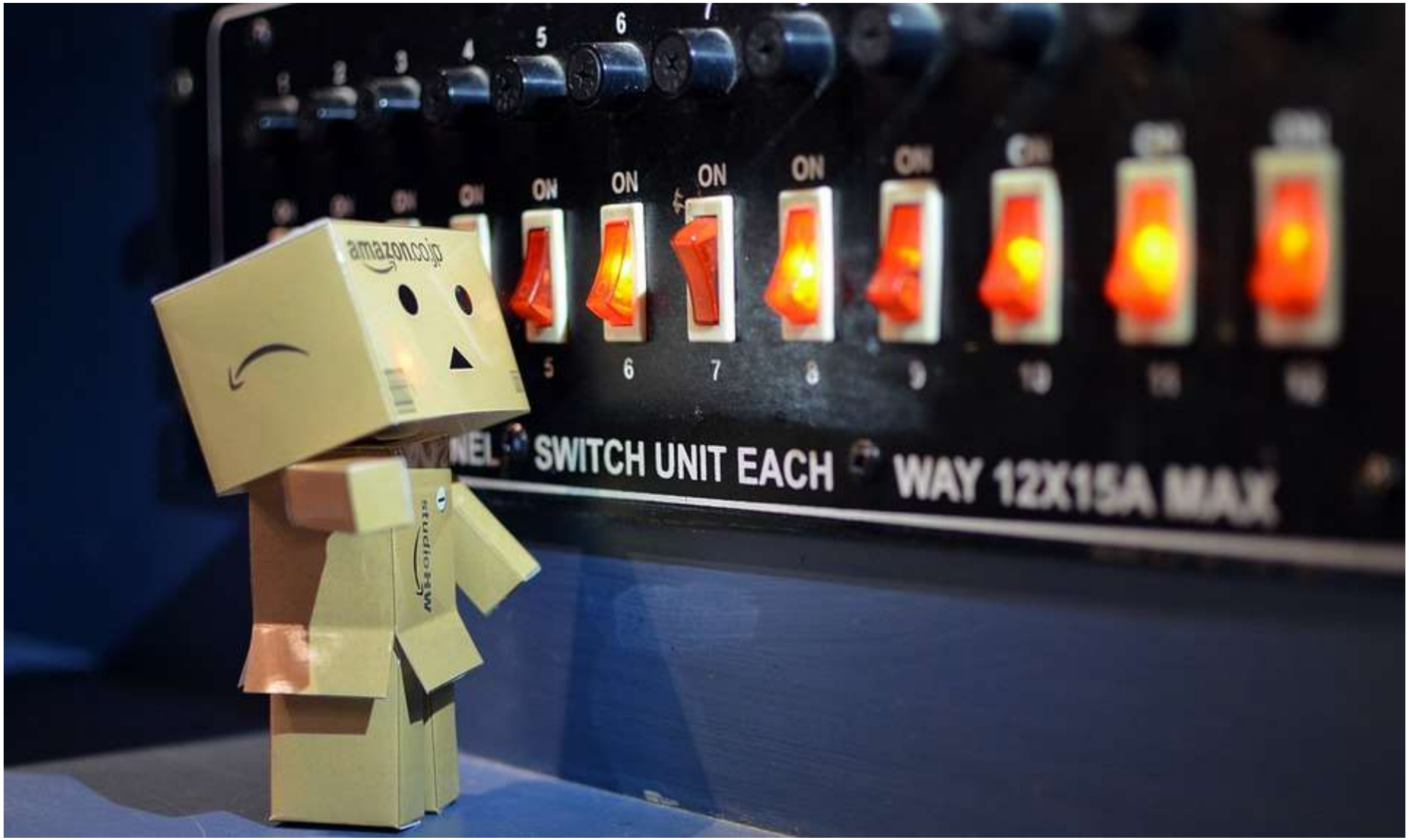
121 pacientes monitorizados con hemofilia A y B

17 productos diferentes FVIII/FIX

Empleado antes de realizar cualquier switch

Nuestra experiencia con WAPPS Hemo

Switch entre diferentes factores



WAPPS Hemo ¿Cómo hacer un switch?

Tener monitorizaciones PK previas con el factor previo en WAPPS

Emplear la misma dosis que se usaba con el factor previo con el nuevo factor (sin ajustar)

Repetir la monitorización PK en WAPPS con nuevo factor y valorar ajustar la dosis (calculadora dosis)

Tener en cuenta los ajustes de dosis en función de la edad (niños), peso, patrón de sangrados y la actividad física

Nuestra experiencia con WAPPS Hemo

Switch entre Kogenate® y Kovaltry®

Estudio retrospectivo, **11 pacientes** con Hemofilia A grave/moderada sin inhibidores en profilaxis con Kogenate® que cambian a Kovaltry®

- ✓PK estimada con **WAPPS**, 3 muestras: **2-6, 20-26, 44-52 h**
- ✓Se comparan en **2 periodos de 1 año** los parámetros PK de cada FVIII
- ✓Valores **similares** de los parámetros **PK y niveles valle 48/72 h**
- ✓En **6 pacientes** se obtuvieron **aumentaron la $t_{1/2}$** al pasar a Kovaltry, con una media de 2,96 h (DE=1,52)
- ✓Si excluimos a un paciente con sólo 2 muestras con Kovaltry, las medias de $t_{1/2}$ entre **Kogenate y Kovaltry** pasan a **15,25** y **16,50 h**.

FVIII	$t_{1/2}$ (h)	Valle 24h (IU/dL)	Valle 48h (IU/dL)	Valle 72h (IU/dL)	T5% (h)	T2% (h)	T1% (h)
Kogenate	16,07	15,18	6,22	3,22	53,91	81,25	138,44
Kovaltry	16,23	18,00	7,37	3,59	58,30	80,38	123,72

Bonanad S, Megías JE, Haya S, et al. Estudio comparativo cruzado de la farmacocinética de Kogenate vs Kovaltry en pacientes con hemofilia A moderada o grave en profilaxis. Congreso SETH 2018

Actualización de datos

Switch entre Kogenate® y Kovaltry®

N=14 pacientes

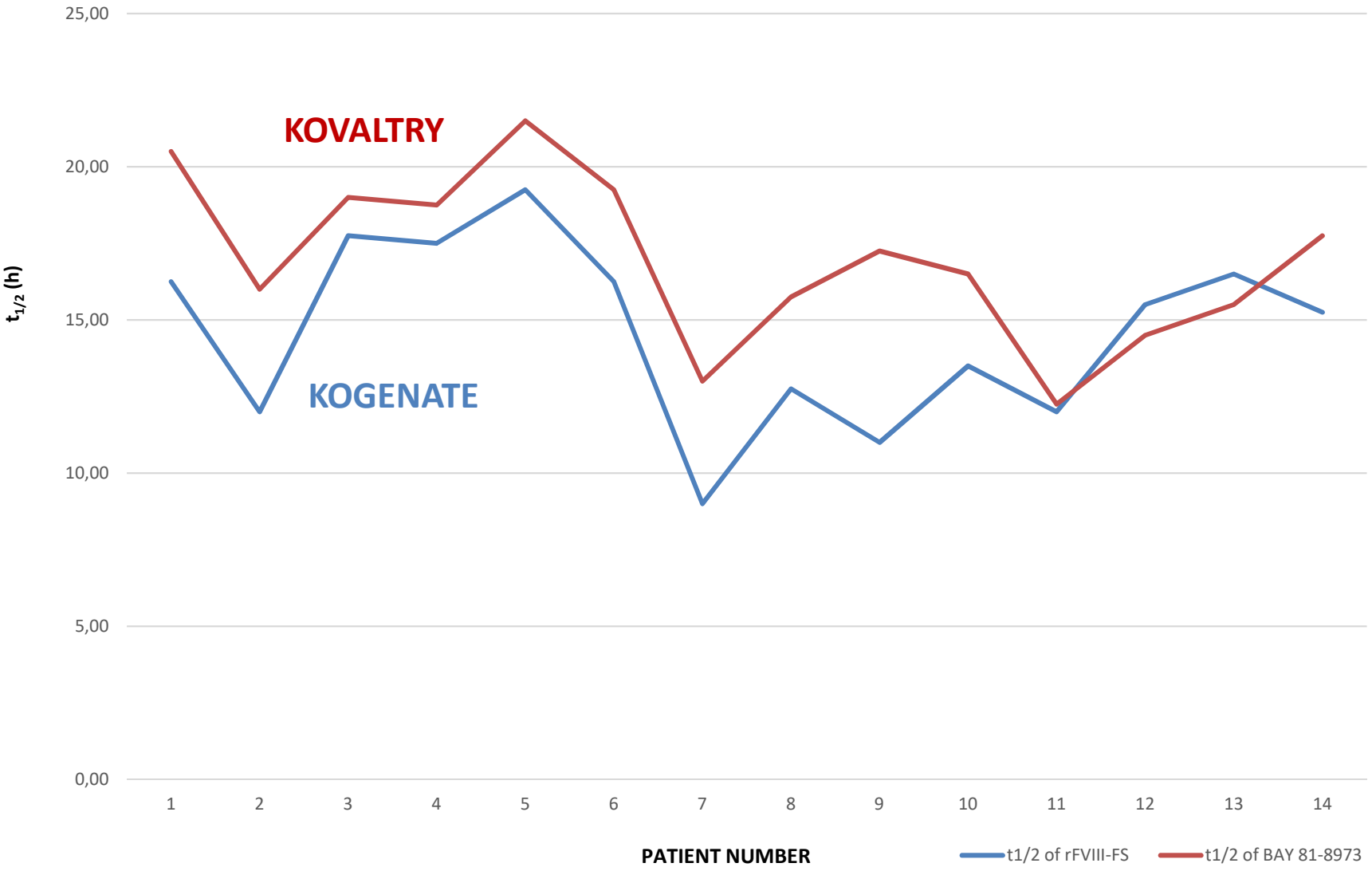
PK parameters & clinical variables	rFVIII-FS (Kogenate)		BAY 81-8973 (Kovaltry)		P-value
	Median	IQR	Median	IQR	
$t_{1/2}$ (h)	15.4	12.0-16.8	16.9	15.3-19.1	**0.001**
TL24 (IU/dL)	13.3	11.0-22.3	14.0	12.6-20.4	0.534
TL48 (IU/dL)	5.3	3.5-8.4	6.0	4.6-7.6	0.152
TL72 (IU/dL)	2.6	1.7-3.7	2.5	1.9-3.8	0.137
T5% (h)	49.6	39.6-61.0	52.6	46.0-60.6	0.060
T2%* (h)	81.8	64.5- 91.3	76.0	70.8-90.3	0.880
T1%* (h)	108.8	93.5-148.5	101.0	94.0-133.5	0.351
Nº Points	3	2-4	3	3-4	0.391
Dose (IU/kg/week)	60.6	43.5-74.3	61.6	43.5-74.4	0.400
ABR	2.0	1.0-3.3	0.5	0.0-1.0	**0.038**
AJBR	1.0	0.0-3.0	0.0	0.0-1.0	**0.021**
Spontaneous bleeds	1.0	0.0-3.0	0.0	0.0-0.3	**0.028**
Provoked bleeds	0.0	0.0-3.0	0.5	0.0-2.0	0.640

ABR, annualized bleeding rate; AJBR, annualized joint bleeding rate; IQR, interquartile range;
*En los 3 pacientes con hemofilia A moderada no se ha podido calcular T2% y T1% al tener niveles basales mayores o próximos a esos valores, por lo que la n es 8 en esos 2 análisis

Actualización de datos

Switch entre Kogenate® y Kovaltry®

N=14 pacientes



Actualización de datos

Switch entre Kogenate® y Kovaltry®

N=14 pacientes

Nuestra experiencia con WAPPS Hemo

Desarrollar modelos poblacionales

Nuestra experiencia con WAPPS Hemo
desarrollo de un modelo bayesiano pdFVIII

Estudio retrospectivo, **49 pacientes adultos** con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con pdFVIII de 2 cohortes (España 22; Chile 27)

- ✓PK estimada con **WAPPS**, 3 muestras: **2-6, 20-26, 44-52 h**
- ✓Valores **similares** en ambas cohortes parámetros **PK y AJBR**
- ✓Pequeñas diferencias en dosificación y tiempo hasta alcanzar 1%
- ✓Pacientes con **$t_{1/2}$ corta y artropatía** mayor riesgo de **sangrado articular**

pdFVIII/VWF	Age (years)	Dose (IU/kg/week)	AJBR 2016	$t_{1/2}$ (h)	TL at 48h (IU/dL)	TL at 72h (IU/dL)	T1% (h)
Total; mean (SD) (Fanhdi®, Spain)	32.3 (21.7)	86.0 (60.3)	1.3 (2.8)	15.9 (4.7)	6.3 (5.3)	3.5 (4.3)	124.5 (28.1)
Total; mean (SD) (Alphanate®, Chile)	27.5 (13.7)	54.9 (26.3)	1.2 (1.8)	15.9 (4.4)	5.8 (4.5)	3.3 (3.9)	109.6 (41.9)
Total pdFVIII/VWF mean (SD)	29.7 (17.7)	69.8 (47.9)	1.3 (2.3)	15.9 (4.5)	6.0 (4.8)	3.4 (4.1)	116.4 (36.7)

Megías et al. abstract presentado WFH 2018

Nuestra experiencia con WAPPS Hemo

desarrollo de un modelo bayesiano pdFVIII

Se emplearon datos obtenidos de WAPPS procedentes de **92 pacientes adultos** con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con Fanhdi/Alphanate procedentes de 12 centros (67 pacientes de Brasil, España, Chile)

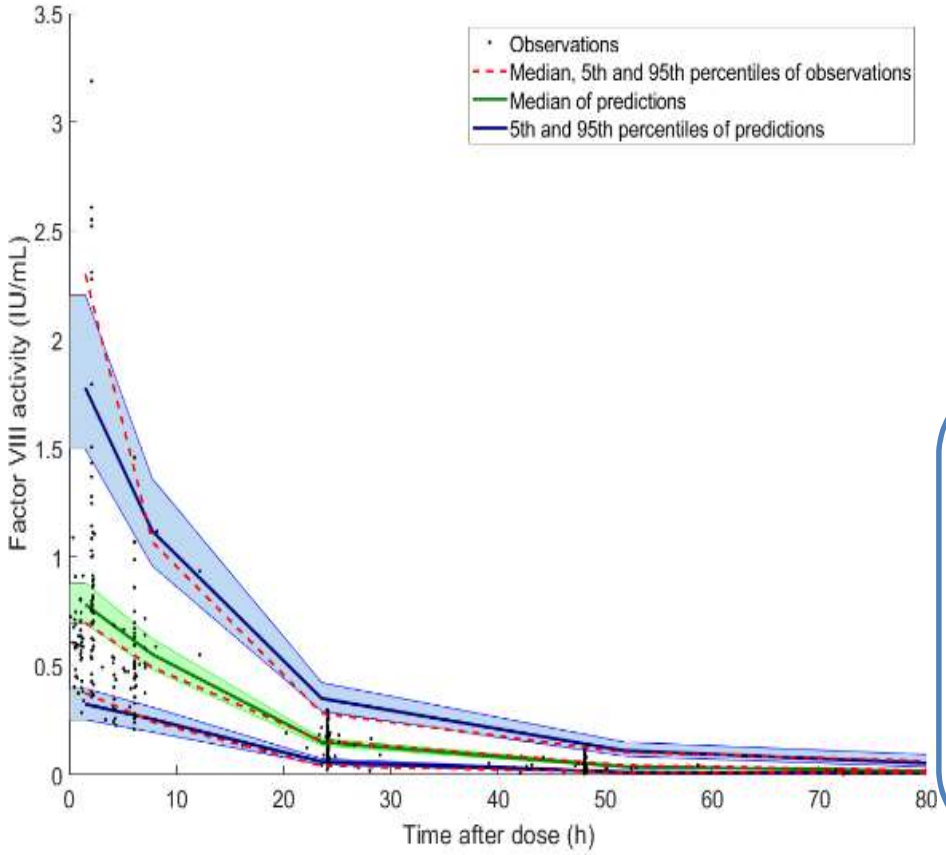
- ✓El **modelo bicompartimental** es el que mejor ajusta
- ✓Covariables: **edad y masa magra** (masa libre de grasa)
- ✓El modelo poblacional demostró una **excelente capacidad predictiva**

	Age (yrs)	HT (cm)	BW (kg)	BMI (kg/m²)	FFM (kg)	Sex	Samples/ Patient
N	92	87	92	87	87	92 males	92
Mean	26.1	155.4	59.9	23.4	45.3	-	4.2
SD	18.3	26.6	25.9	5.5	18.0	-	1.5
CV%	70.2 %	17.1 %	43.3 %	23.4 %	39.7 %	-	35.7 %
Median	25	167	63.5	23.9	50.5	-	5
Min	1	73.8	9.68	11.1	7.5	-	1
Max	72	188	119	39.3	73.0	-	8

HT: height, BW: body weight, BMI: body mass index, FFM: fat free mass.

Chelle et al. Routine clinical care data for population pharmacokinetic modeling: the case for Fanhdi/Alphanate in hemophilia A patients (Prepublished data)

Nuestra experiencia con WAPPS Hemo
desarrollo de un modelo bayesiano pdFVIII



$$\begin{cases} CL = CL_{pop}\left(\frac{FFM}{50.5}\right)^{\theta_{FFM-CL}}\left(1+\theta_{AGE-CL}\frac{\max(0,AGE-25)}{25}\right)e^{\eta_{CL}} \\ V1 = V1_{pop}\left(\frac{FFM}{50.5}\right)^{\theta_{FFM-V1}}e^{\eta_{V1}} \\ Q = Q_{pop} \\ V2 = V2_{pop}\left(\frac{FFM}{50.5}\right)^{\theta_{FFM-V2}} \end{cases}$$

Curva predictiva visual del modelo poblacional

-Las líneas discontinuas representan el 5, 50 y 95% de los datos observados.

-Las líneas continuas y las áreas sombreadas son, los datos simulados correspondientes y sus intervalos de confianza del 90%.

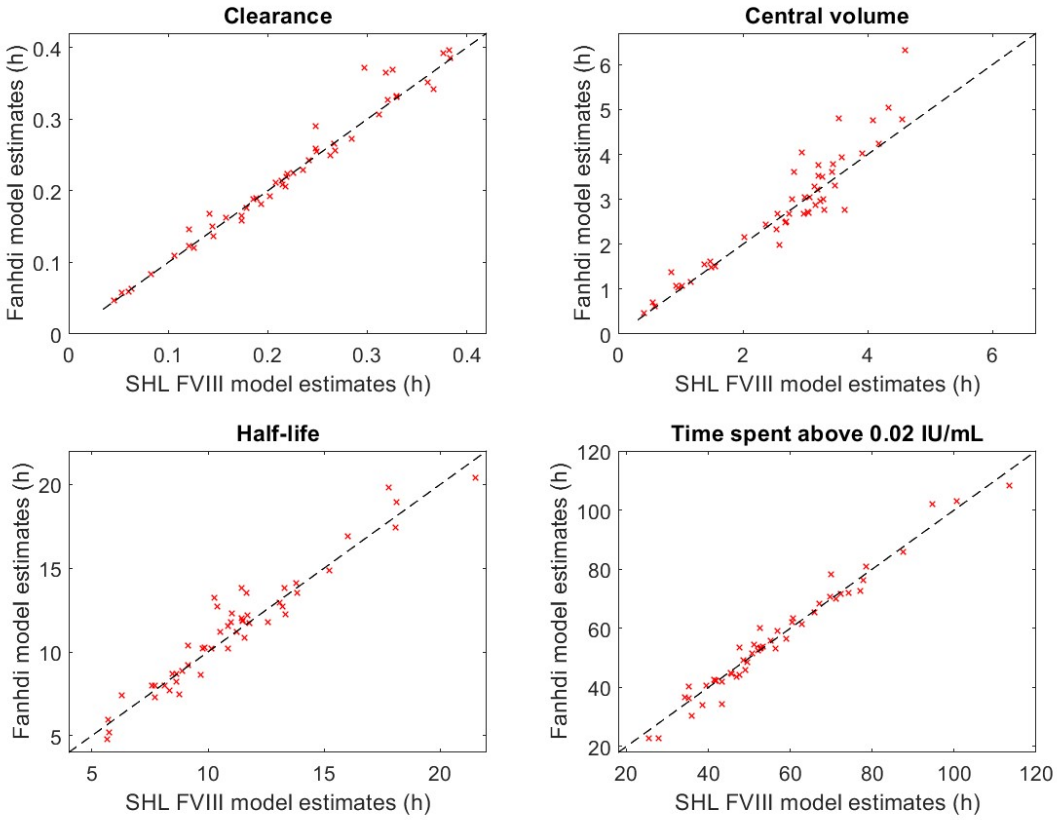
-Se realizaron **500 simulaciones**

Chelle et al. Routine clinical care data for population pharmacokinetic modeling: the case for Fanhdi/Alphanate in hemophilia A patients (Prepublished data)

Iorio et al. Oral communication WFH Mayo 2018

Nuestra experiencia con WAPPS Hemo

desarrollo de un modelo bayesiano pdFVIII



Valores semejantes en las variables PK entre :

PK individual (17 muestras) **vs PK poblacional** (2-3 muestras)

Chelle et al. Routine clinical care data for population pharmacokinetic modeling: the case for Fanhdi/Alphanate in hemophilia A patients (Prepublished data)

Iorio et al. Oral communication WFH Mayo 2018

Reconocimientos

Expanding Horizons
MOVING FORWARD IN HAEMOPHILIA
Madrid 2016

Home | Agenda | Register | Venue | Travel | Heroes in Haemophilia | Contact

Baxalta
This meeting is organised and funded by Baxalta

Pan-EMEA Haematology Exchange Forum

PERSONALIZED PROPHYLACTIC TREATMENT WITH RECOMBINANT FACTOR VIII IN SEVERE OR MODERATE HAEMOPHILIA A PATIENTS

Megías JE[1*], Marqués R[1], Haya S[2], Cid AR[2], Querol F[2], García-Dasi M[2], Caunedo P[2], Vila C[2], Bosch P[2], Curats R[2], Poveda JL[1], Bonanad S[2].

[1]Servicio de Farmacia, Área Clínica del Medicamento, Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia, Spain. [2]Unidad de Hemostasia y Trombosis, Área Clínica de Onco-Hematología. Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia, Spain. *On behalf of the Instituto Investigación Sanitaria La Fe. This study will be supported by Baxalta grant "H15-29403".* **corresponding author: **megias_jua@gva.es***

BACKGROUND

Prophylaxis with recombinant factor VIII (rFVIII) is considered the optimal treatment for severe or moderate haemophilia A (HA). Bleeding into joints determines a proportional chronic joint damage to its frequency and severity. Bleeding events (BE) are recorded with a standardised rate per year (ABR) as well joint bleeds (AJBR). Knowledge of the **individual's pharmacokinetics** (PK) using Bayesian analysis helps to determine both the dosing level and the frequency of administration needed to **achieve optimal rFVIII levels** and **minimize the risk of bleeding**.

PURPOSE

Identify and analyze **causes of poor bleeding control** in patients on prophylaxis treatment and study the clinical impact of a "**personalized pilot program**" (PPP).

METHODS

This prospective, open-label, observational study will include **25-30 patients** with severe and moderate HA in prophylactic treatment with rFVIII.

1 Determination of **individual PK** by sparse blood sampling (2-3 samples) and Bayesian analysis (myPKFiT Medical Device).
a) Half-life (h)
b) Clearance (dl/h)
c) Volume on steady state (L)
d) Time to FVIII level below 1% (h)

2 Patients will be divided in two groups of patients according to the clinical outcome in the previous year:
a) Well controlled patients: AJBR≤2, non-severe ABR≤5 and severe ABR≤2.
b) Poor controlled patients: AJBR>2, non-severe ABR>5 or severe ABR>2.

3 **Differences in PK parameters** in these 2 groups will be analyzed and compared adjusting by age and weight.

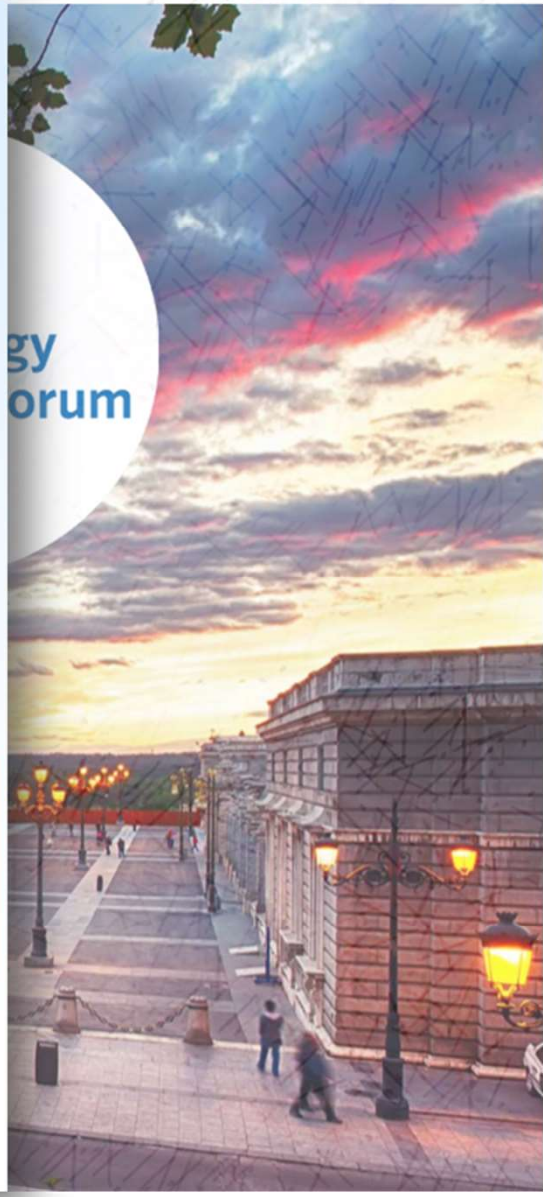
4 Poor-controlled patients will be studied and interviewed to **identify causes of poor disease control**:
a) Individual PK parameters
b) Bleeding pattern: Haemophilia Severity Score (HSS)
c) Joint status (Gilbert score and HJHS)
d) Physical activity (Broderick JAMA 2012)
e) Patient's adherence

5 PPP will be designed to act on the **specific factors that may cause bleeding** despite prophylaxis.
a) Shorter half-life compared to PK Population (myPKFiT)
- Prophylaxis adjustment (PA) to individual PK.
b) Patients with bleeding phenotype: HSS>0.79 (severe HA) or HSS>0.47 (moderate HA)
- PA to increase through level according to bleeding phenotype
c) Patients with joint damage and at least one target joint
- PA to increase through level according to Joint status
d) Physical activity: Category>1
- Match physical activity with the day of infusion
- Increase through level according to physical activity
e) Patients with poor adherence
- Monthly sessions to address adherence issues (myPKFiT)

6 Using a prospective design, patients will be **studied during 12 months** following the start of the PPP.

CONCLUSION

Knowledge of the **specific causes of bleeding** in prophylaxis therapy, and **individualized educational program** to each patient could **improve clinical control** of HA.



Equipo multidisciplinar

Dr. Querol	Dr. Megías	Dr. Bonanad	Dr. Carrasco
Médico Rehabilitador	Farmacéutico	Hematólogo	Ingeniero

HospitalLaFe @HospitalLaFe · 7 jun.
@HospitalLaFe recibe dos premios sobre la gestión de la hemofilia
lafe.san.gva.es/home/-/asset_p... @ioseluis_pa @juanemegias

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

confiHe

Condiciones Participación Instrucciones Participación Participar

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

+CORREOFARMACEUTICO.com 15 Aniversario

FARMACOCINÉTICA

Hemofilia: La Fe inicia un plan para mejorar la terapia

El Hospital La Fe de Valencia lanza un plan coordinado entre el Servicio de Farmacia y la Unidad de Hemostasia que se centra en los concentrados de factor VIII.

Enrique Mezquita. Valencia | redaccion@correofarmaceutico.com | 25/06/2016 10:00

compartir Compartir Tweet

Megías, Bonanad y Poveda, responsables del proyecto del Hospital La Fe, de Valencia. (Enrique Mezquita)

PK Online Course

1er 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.

McMaster University

BAYER Science For A Better Life

Megías et al. abstract EAHAD 2018

Resumen de las actividades en investigación
2016-2018

3 artículos en revistas indexadas

10,50 factor impacto acumulado

2 artículos en proceso de evaluación

1 monografía sobre PK en hemofilia

Congresos nacionales/internacionales

28 posters

3 comunicaciones orales

40 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

¡Muchas gracias!