

CO-170

ANÁLISIS DEL SWITCH GUIADO POR FARMACOCINÉTICA DE FACTORES VIII DE SEMI-VIDA ESTÁNDAR A FACTORES DE SEMI-VIDA EXTENDIDA

Megías Vericat JE¹, Bonanad Boix Santiago, Martínez García F², Berrueco Moreno R³, Mingot Castellano ME⁴, Rodríguez López M⁵, Canaro Hirnyk M⁶, Mateo Arranz J⁷, Larrodé Leciñena I⁸, Haya Guaita S, Santamaría A², Mesegué Medea M³, Albo-López C⁵, Palomero-Masanet A⁹, Vilalta Seto N⁷, Calvo Villas JM¹⁰, Cid Haro AR, Gironella Mesa M², Poveda AJL¹¹

¹Servicio de Farmacia y Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario i Politècnic La Fe, Valencia; ²Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Vall D Hebrón, Barcelona.; ³Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona.; ⁴Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga; ⁵Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; ⁶Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitari Son Espases, Mallorca; ⁷Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Mallorca; ¹⁰Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.; ¹¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Introducción y objetivos: Los factores VIII (FVIII) de semivida extendida (EHL) han mostrado en los ensayos clínicos mejoras de al menos 1,3 veces la semivida plasmática ($t_{1/2}$) y 1,25 veces el área bajo la curva (AUC) respecto a los FVIII estándar (SHL). Herramientas basadas en modelos farmacocinéticos (PK) poblacionales permiten estimar los parámetros PK individuales y ajustar la profilaxis. El objetivo de este estudio es analizar el switch PK-guiado de SHL a EHL en pacientes con hemofilia A (HA).

Métodos: Estudio multicéntrico comparativo, cruzado, prospectivo que analiza las diferencias PK tras el cambio de factores SHL a EHL (Elocta® y Adynovi®) en pacientes con HA grave/moderada en profilaxis. Se ha empleado el PopPK WAPPS-Hemo® con 2-3 muestras para realizar un perfil PK individualizado de los valores de FVIII. Los parámetros PK analizados son: $t_{1/2}$, AUC, nivel pico (NP), nivel valle a las 24, 48 y/o 72 h (NV24/NV48/NV72) y tiempo para alcanzar niveles de FVIII del 5%, 2% y 1% (T5%/T2%/T1%). También analizamos los ratios de $t_{1/2}$ y AUC, el n° dosis semanales y la dosis/kg/semana. Para comparar los parámetros PK entre ambos periodos empleamos los test de Wilcoxon y Kruskal-Wallis (SPSS®). Los resultados se expresaron con la mediana y el rango o rango intercuartílico (RIC).

Resultados: Se han analizado 64 pacientes procedentes de 8 hospitales españoles (48 switch a Elocta® y 16 a Adynovi®), 62 con HA grave y 2 con HA moderada, con una mediana de edad de 32 años (rango=5-64) y sin diferencias en el peso entre ambos periodo [71,0 (rango=12-116) vs 72,0 (16,9-116) kg; p=0,156]. La dosis/kg/semana se redujo tras el switch a EHL [74,5 (RIC:59,2-108,1) vs 69,2 (RIC:46,2-96,7) UI/kg/semana; p<0,0001], así como una marcada reducción en el n° dosis semanales [3,0 (RIC:2,0-3,5) vs 2,0 (RIC:1,8-2,3); p<0,0001]. Se obtuvieron mejoras significativas en todos los parámetros PK tras el cambio de SHL a EHL (mediana y RIQ): $t_{1/2}$ [12,5 (9,5-16,0) vs 17,8 (13,0-22,8) h; p<0,0001]; AUC [9.358 (6.838-13.372) vs 15.599 (12.429-21.429); p<0,0001]; NP [74,0 (57,8-81,0) vs 80,0 (65,0-109,5); p=0,001]; NV24 [13,0 (8,8-20,8) vs 23,7 (20,0-34,3); p<0,0001]; NV48 [3,9 (2,0-7,5) vs 9,6 (5,9-16,8); p<0,0001]; NV72 [1,5 (1,0-3,2) vs 4,0 (2,0-8,2); p=0,003]; T5% [44,5 (32,7-60,1) vs 65,8 (51,5-90,0); p<0,0001]; T2% [64,4 (48,4-86,4) vs 94,8 (72,3-125,0); p<0,0001]; T1% [86,5 (69,6-111,9) vs 124,0 (93,5-161,8); p<0,0001]. Se obtuvieron medianas de 1,3 en el ratio $t_{1/2}$ (RIC:1,2-1,6) y de 1,7 en el ratio de AUC (RIC=1,3-2,2). Tras el switch se redujeron la frecuencia de dosis (mediana 30%, rango=0-53,3%) y la dosis/kg/semana (mediana 16,7%, rango=0-50%), con la excepción de 12 pacientes que aumentaron la dosis/kg/semana una mediana del 25%. No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros PK al comparar entre los pacientes con Elocta® y Adynovi®.

Conclusiones: Los EHL de FVIII han demostrado en la práctica clínica mejorar significativamente la PK, permitiendo reducir una infusión semanal y la dosis/kg/semana. También hemos verificado que las mejoras en los ratios de $t_{1/2}$ y AUC que definen a los EHL se cumplen también fuera del ámbito del ensayo clínico. Cuando se complete un año de seguimiento con EHL en todos los pacientes se compararán las tasas de sangrado frente a los SHL. El switch PK-guiado permite individualizar la profilaxis con una potencial reducción del coste del tratamiento.

CO-171

RESULTADOS CLÍNICOS DE LA PROFILAXIS CONTINUADA EN PACIENTES CON HEMOFILIA A SEVERA TRAS EL CAMBIO A UN FACTOR VIII DE VIDA MEDIA EXTENDIDA

Mingot Castellano ME¹, Nuñez R², Martín S¹, Entrena Ureña L³, Fernandez C⁴, Palomo Bravo A⁵, Domínguez JF⁶, GACC Grupo Andaluz de Coagulopatías Congénitas⁷

¹Hospital Regional Universitario de Málaga; ²Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ³Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ⁴Hospital Reina Sofía, Córdoba; ⁵Hospital Materno Infantil, Málaga; ⁶Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva; ⁷AAHH, Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia

Introducción: La profilaxis continuada con factor VIII (FVIII) es el tratamiento de elección en pacientes con hemofilia A (HA) severa. Sus resultados clínicos en forma de reducción del número de sangrados y prevención de la artropatía hemofílica dependen de la individualización adecuada del tratamiento en cada paciente y de la consecución de la mejor adherencia. Los productos de vida media extendida pueden reducir el número de infusiones intravenosas de FVIII y/o mejorar la cobertura hemostática dada su farmacocinética modificada.

Objetivos:

- Describir el perfil clínico y de consumo de recursos de la profilaxis continuada en sujetos con HA severa tratados con un FVIII de vida media extendida.
- Comparar dichos resultados clínicos con el de la profilaxis previa con FVIII estándar.

Métodos: Se analizan todos pacientes con HA severa tratados hasta marzo de 2019 con rFVIIIc en los centros andaluces. Se analizará el tipo de profilaxis, edad, peso y motivo del cambio a rFVIIIc y farmacocinética (PK). Así mismo, número de visitas al centro y motivo, unidades de FVIII consumidas, frecuencia de dosis, números de sangrados, número de hemartrosis, articulaciones diana (2 sangrados o más en 6 meses en una misma articulación) y cirugías durante los 6 meses de tratamiento inicial con rFVIIIc y los 6 meses previos al cambio con el FVIII estándar (FVIIIst). Análisis estadístico descriptivo: media, mediana y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para cualitativas, construyendo intervalos de confianza del 95%. La comparación entre los dos grupos de tratamiento se realizará mediante un test de diferencia de medias para muestras independiente (t-Student), al tratarse de variables cuantitativas y Chi cuadrado para cualitativas.

Resultados: Hemos estudiado un total de 20 pacientes varones con HA severa de 5 centros. La mediana de edad de inicio de la profilaxis es 3 años (RIQ, 0,2-49 años) y de peso 55 kg (RIQ, 17-110kg). El 50% tratados en profilaxis primaria, 35% secundaria y 15% terciaria. El 50% de los pacientes tratados con rFVIIIc tienen estudio de Pk con una mediana de vida media de 14,5 horas (RIQ, 9 a 23 horas). De forma previa al cambio el FVIII usado fue plasmático en un solo caso. El motivo del cambio fue reducción de inyecciones en 70% de los casos y aumento del valle en 15%. Los resultados clínicos del tratamiento de 6 meses con rFVIIIc vs los 6 meses previos con FVIII estándar son:

- Consumo FVIII anual UI (mediana, RIQ): rFVIIIc 110.000 UI (25.000-200.000) vs FVIIIst 137.500 (30000-350.000) (p. 0.001)
- Frecuencia 2 infusiones semanales o menos: rFVIIIc 80% vs FVIII st 15%, (p.0.000).
- Sangrados en 6 meses (mediana y RIQ): rFVIIIc 0 (0-4) vs FVIII st 1 (0-5) (p.0.383).
- Visitas hospitalarias en 6 meses (mediana y RIQ): rFVIIIc 7 (2-24) vs FVIII st 7 (2-23) (p.0.545). La mitad de estas visitas es para retirada de medicación. El resto a hematología, rehabilitación y urgencias.

Conclusiones: En nuestra experiencia la profilaxis con rFVIIIc permite optimizar los resultados de la profilaxis continuada en todos los sujetos analizados, reduciendo el número de unidades consumidas y/o la frecuencia de dosis semanales de FVIII, manteniendo la eficacia clínica y sin incrementar las visitas al centro hospitalario. El uso de este tipo de FVIII podría mejorar la adherencia al tratamiento, la calidad de vida de los pacientes con una reducción de costes.