SVFH 2015

Monitorización de biológicos: Integración en la cartera de servicios de Farmacia Hospitalaria

Apuesta estratégica de la Farmacia Hospitalaria

Jose Luis Poveda Andrés
Jefe de Servicio de Farmacia.
Director Área Clínica del Medicamento.
HUP La Fe (Valencia)
@joseluis_pa

“somos lo que somos porque recordamos lo que hemos sido”

A L Z H E I M E R

MEMORIA

Sistema que debe responder a estas preguntas

¿QUIÉN SOY YO?

¿QUÉ SE YO?

¿CÓMO APRENDERÉ?

¿ Qué ha significado la **individualización** de la **Farmacoterapia** para los **Servicios** de **Farmacia Hospitalaria** ?

HALMA

HEROISME

La **Farmacocinética Clínica** fue una de las primeras herramientas para ***salir del armario***

Ensom MH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes? Clin Pharmacokinet. 1998 Apr;34(4):265-79.

IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA INTEGRACIÓN DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO ASISTENCIAL EN LA PROXIMIDAD DEL PACIENTE

Tipo de intervención	N (%)
Modificar dosis o intervalo posológico	2.627 (30,3)
Suspender medicamento	2.527 (29,1)
Iniciar medicamento	810 (9,3)
Cambio a vía de administración más coste-efectiva	785 (9,0)
Modificar forma de dosificación	456 (5,3)
Cambiar a medicamento más coste-efectivo	436 (5,0)
Cambiar a medicamento más efectivo	214 (2,5)
Recomendar monitorización farmacocinética	161 (1,9)
Cambiar a vía o método de administración más efectivo	116 (1,3)
Cambiar a diluyente más adecuado	70 (0,8)
Cambiar a volumen de diluyente más adecuado	70 (0,8)
Evitar prescripción injustificada	32 (0,4)
Otras	299 (3,4)
TOTAL	**8.678 (100)**

Irene Aquerreta, Ana Ortega, Azucena Aldaz, Carlos Lacasa, Mª Ángeles García del Barrio, Antonio Idoate, Joaquín Giráldez, Carmen Asiain, Ricardo Calderón3, Jesús García-Foncillas. Clínica Universitaria de Navarra

Hechos

¿ Investigamos en individualización de la farmacoterapia?

¿ Investigamos en individualización de la farmacoterapia?

La Fe Hospital Universitari i Politècnic

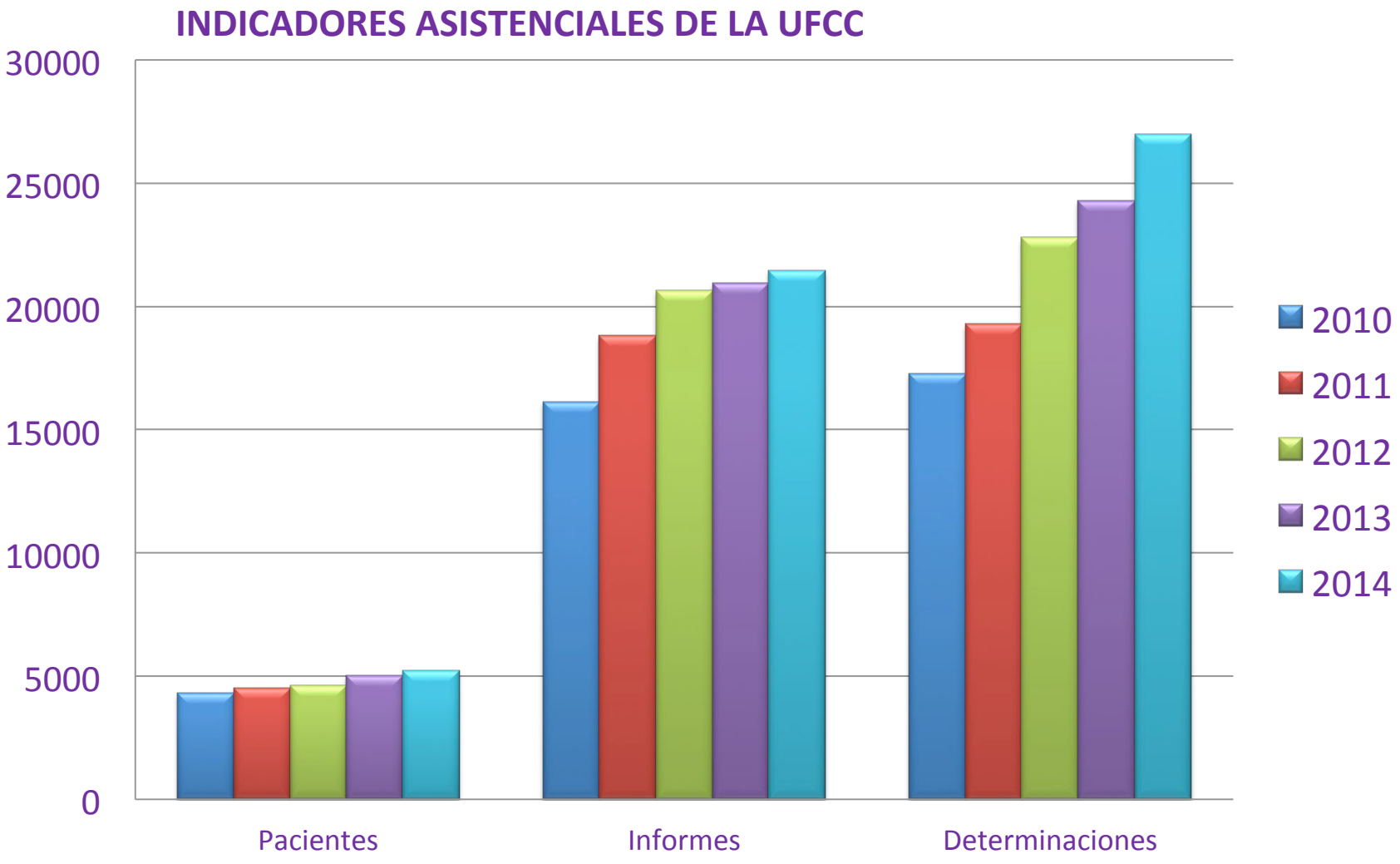
Servicio de Farmacia

¿ Investigamos en individualización de la farmacoterapia?

La Fe Hospital Universitari i Politècnic

Servicio de Farmacia

SERVICIO FARMACIA
HOSPITAL LA FE



example
good
honor
every
promises
respect
times
humble
positive
live
actions
values
integrity
life
right
people
honesty
words
word
value
total
everyone
keep
always
honest
everything
sincere
make
person
highest
others
day
know
take
commitments

LEY 6/1998, de 22 de junio, de la Generalitat Valenciana de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Valenciana.

(DOCV núm. 3273 de 26.06.1998) Ref. 1264/1998

Artículo 45. Funciones de los servicios de farmacia hospitalaria

1. Las funciones que desarrollan los servicios de farmacia hospitalaria son las siguientes:

[...]

h) Desarrollar programas de farmacocinética clínica.

[...]

Artículo 49. Funciones de los servicios de farmacia, botiquines sociosanitarios y de los depósitos de medicamentos de los centros sociosanitarios.

1. Para lograr el uso racional de los medicamentos los servicios farmacéuticos de los centros sociosanitarios, bajo la responsabilidad de un farmacéutico con presencia física del mismo, realizarán las funciones siguientes:

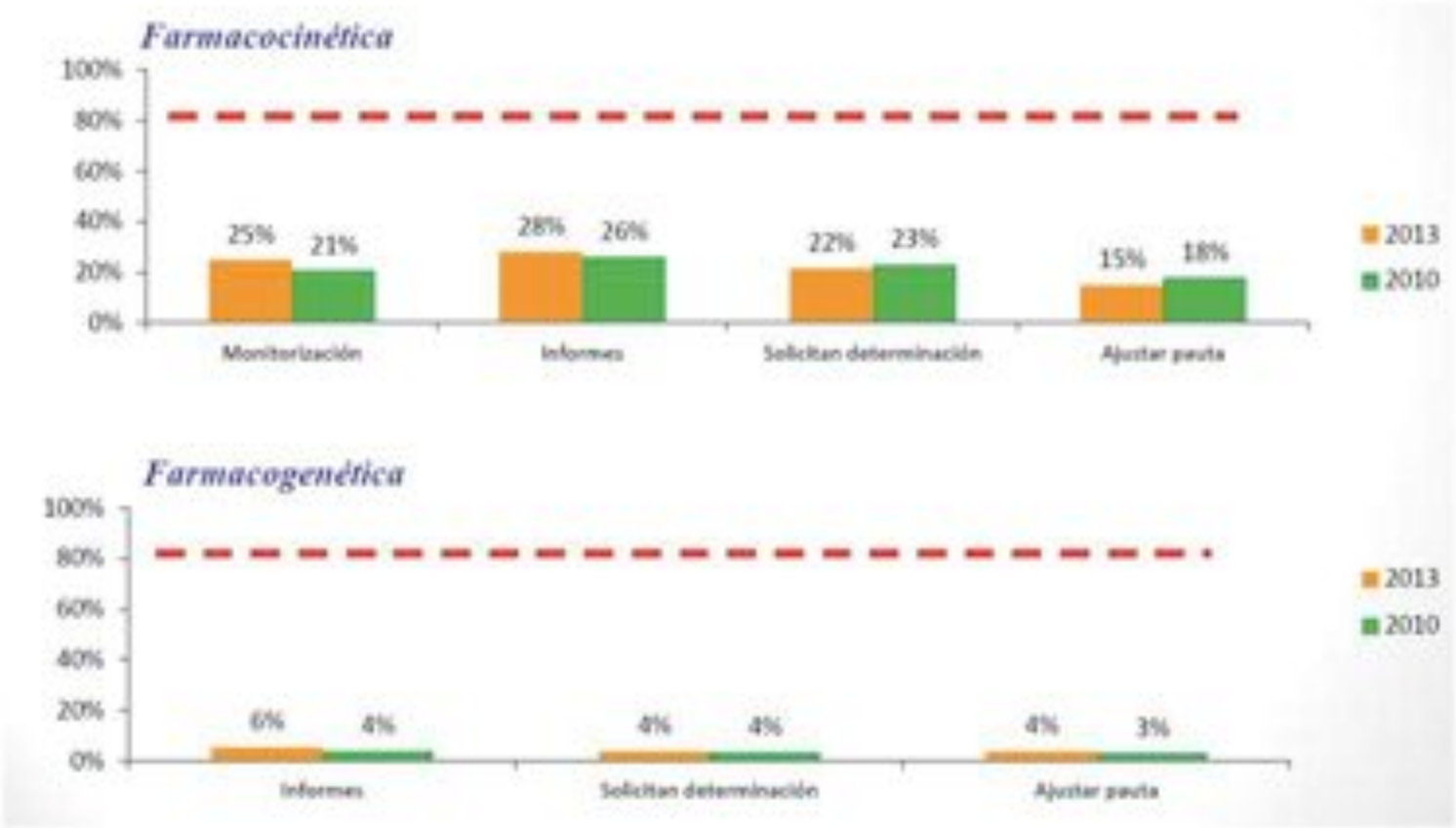
[...]

c) Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal sanitario. Colaborar con los sistemas de farmacovigilancia, realizar estudios de utilización de medicamentos y actividades de farmacocinética clínica.

Punto 4. Atención Farmacéutica

Incrementar la participación del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia individualizada

Punto 4.6 En el 80% de los hospitales, el SF realizará informes de monitorización terapéutica (farmacocinética y/o farmacogenética) en aquellos pacientes o medicamentos que lo precisen.


Farmacocinética
100%
80%
60%
40%
20%
0%
25%
21%
28%
26%
22%
23%
15%
18%
Monitorización
Informes
Solicitan determinación
Ajustar pauta
2013
2010
Farmacogenética
100%
80%
60%
40%
20%
0%
6%
4%
4%
4%
4%
3%
Informes
Solicitan determinación
Ajustar pauta
2013
2010

HABILIDAD

FASE PRE-ANALÍTICA

Valoración paciente

Dosificación inicial

Programación obtención muestras

FASE ANALÍTICA

Determinación analítica

Interpretación farmacocinética

Recomendación posológica

FASE POST-ANALÍTICA

Seguimiento farmacocinético

Valoración respuesta clínica (eficacia-toxicidad)

Generación nuevas determinaciones

¿ Podemos delegar en otros (servicios / hospitales) alguna fase ?
¿ Debemos realizar todo el proceso ?

Humildad
Grandeza
Autenticidad
Libertad
Alegría
AUTENTICIDAD
HUMILDAD
GRANDEZA
ALEGRÍA
LIBERTAD

Situación de la Individualización de la Farmacoterapia en España

Encuesta PK.gen **Situación de la Farmacocinética Clínica en los Servicios Farmacia**

CENTROS QUE CONTESTARON LA ENCUESTA DE PKGEN (N=72)

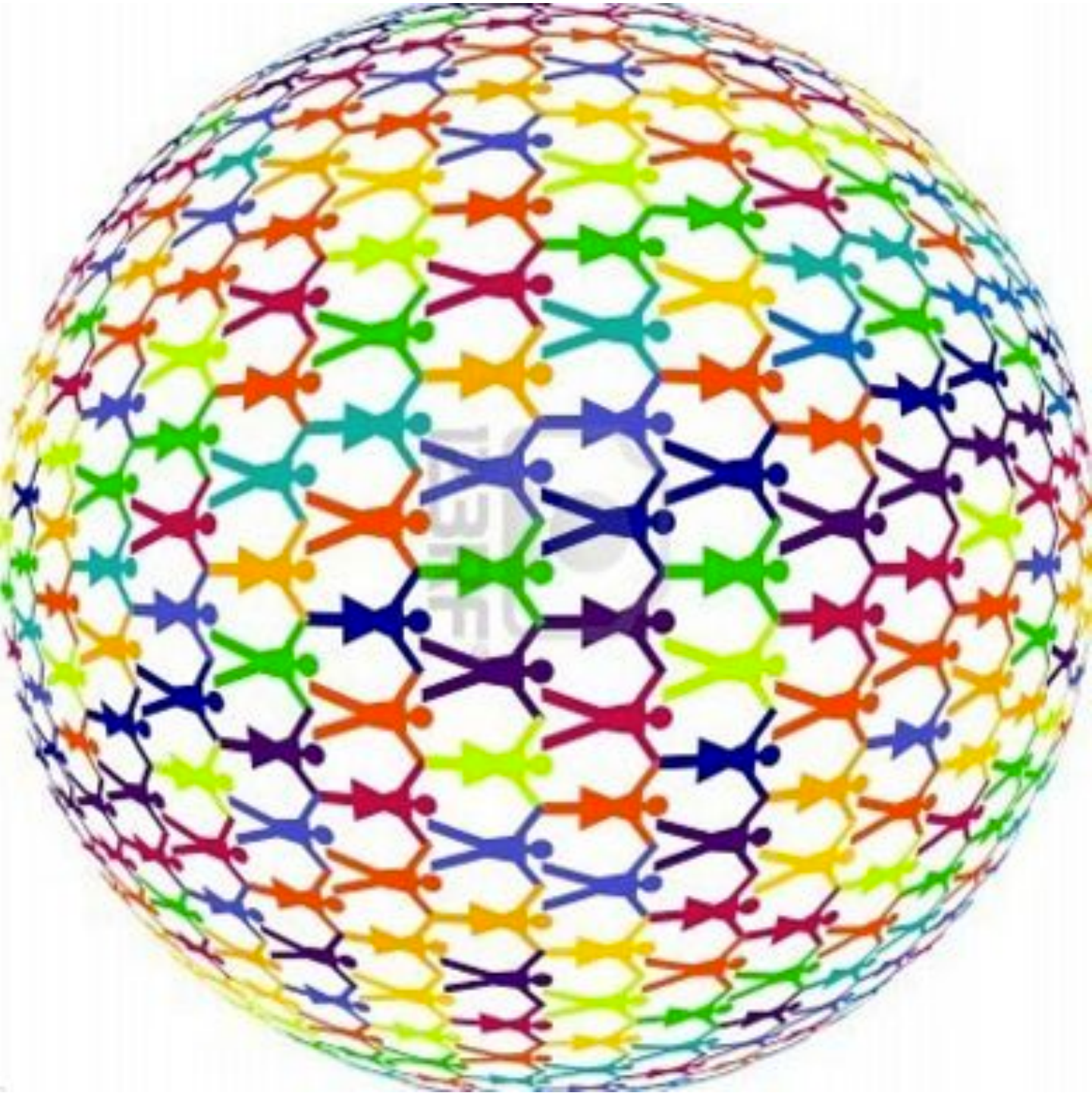
Encuesta PK.gen

Situación de la PGx en los Servicios Farmacia Nacionales

SF que **SI** realizan FG asistencial o en investigación (o bien está proyectada en un futuro)

SF que **NO** realizan FG asistencial o en investigación

HUMANIDAD



necesidad de
COMPARTIR

La Fe Hospital Universitari i Politècnic

Servicio de Farmacia

COMO LABORATORIO EXTERNO

469 muestras procesadas de otros centros en HUPLF

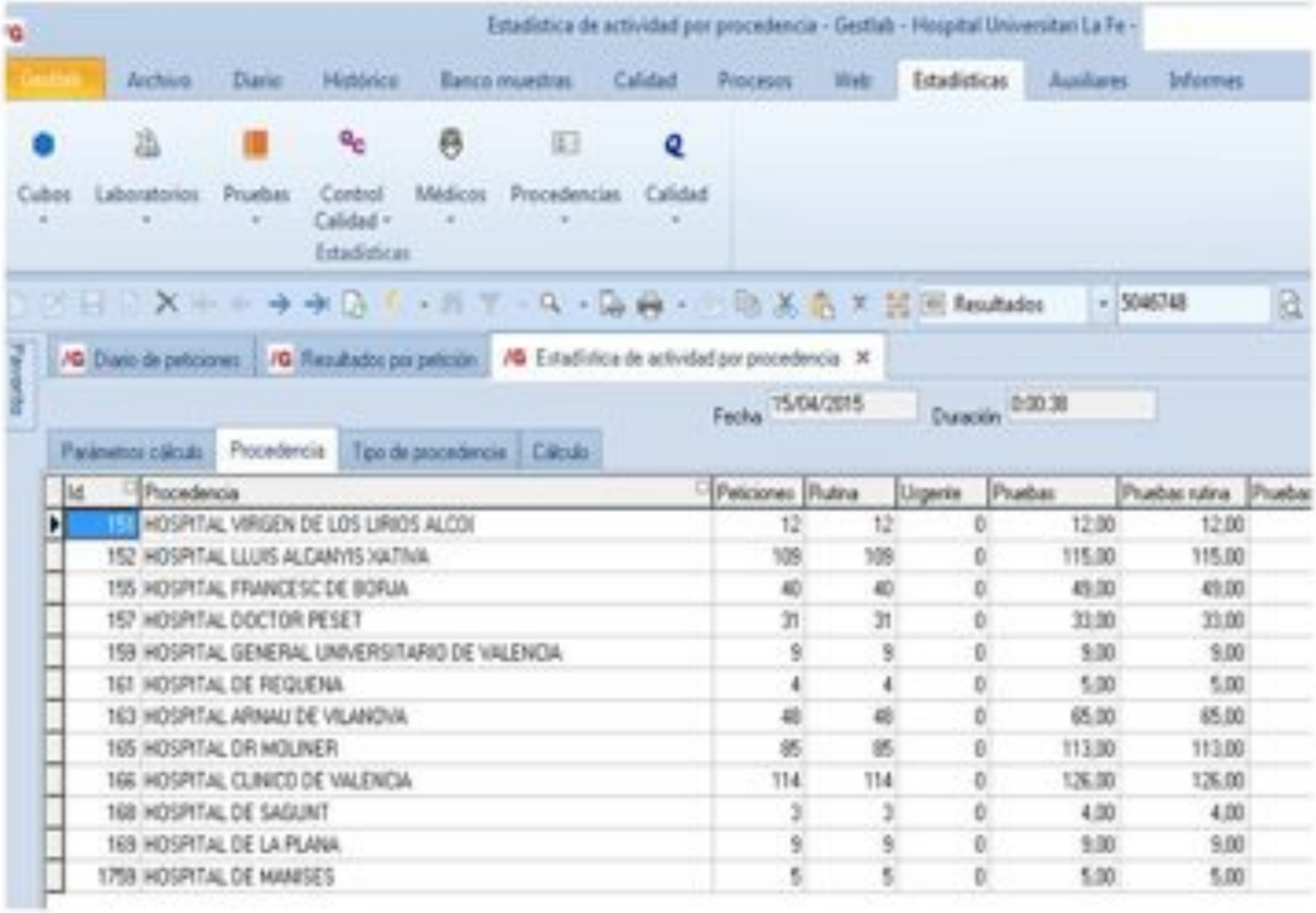
17 muestras enviadas a otros SF

PERIODO 1-ENERO-2015 A 15-ABRIL-2015

La Fe Hospital Universitari i Politècnic

Servicio de Farmacia

COMO LABORATORIO EXTERNO



Id	Procedencia	Peticiones	Rutina	Urgente	Pruebas	Pruebas rutina	Pruebas
151	HOSPITAL VIRGEN DE LOS LIRIOS ALCOI	12	12	0	12.00	12.00	
152	HOSPITAL LLUIS ALCANYIS XATIVA	109	109	0	115.00	115.00	
155	HOSPITAL FRANCESC DE BORJA	40	40	0	49.00	49.00	
157	HOSPITAL DOCTOR PESET	31	31	0	33.00	33.00	
159	HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA	9	9	0	9.00	9.00	
161	HOSPITAL DE REQUENA	4	4	0	5.00	5.00	
163	HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA	48	48	0	65.00	65.00	
165	HOSPITAL DR MOLINER	85	85	0	113.00	113.00	
166	HOSPITAL CLINICO DE VALENCIA	114	114	0	126.00	126.00	
168	HOSPITAL DE SAGUNT	3	3	0	4.00	4.00	
169	HOSPITAL DE LA PLANA	9	9	0	9.00	9.00	
1759	HOSPITAL DE MANISES	5	5	0	5.00	5.00	

PERIODO 1-ENERO-2015 A 15-ABRIL-2015

Docencia
Residentes

GUIA DE FORMACION DE ESPECIALISTAS

SEPARATA:

FARMACIA HOSPITALARIA

Programa elaborado por la Comisión Nacional de la Especialidad y aprobado por la Secretaría de Estado de Educación, Universidades, Investigación y Desarrollo del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por Resolución de fecha 20 de mayo de 1999.

AREA 1 INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

AREA 2 ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS

AREA 3 FARMACOTECNIA

AREA 4 DISPENSACIÓN INDIVIDUALIZADA DE MEDICAMENTOS

AREA 5 FARMACIA ONCOLÓGICA ASISTENCIAL

AREA 6 TERAPIA IV Y NUTRICIÓN ARTIFICIAL

AREA 7 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA Y MONITORIZACIÓN

AREA 8 PACIENTES EXTERNOS

AREA 9 PRODUCTOS SANITARIOS

AREA 10 RADIOFARMACIA

AREA 11 INVESTIGACIÓN CLÍNICA

AREA 12 DIRECCIÓN Y GESTIÓN

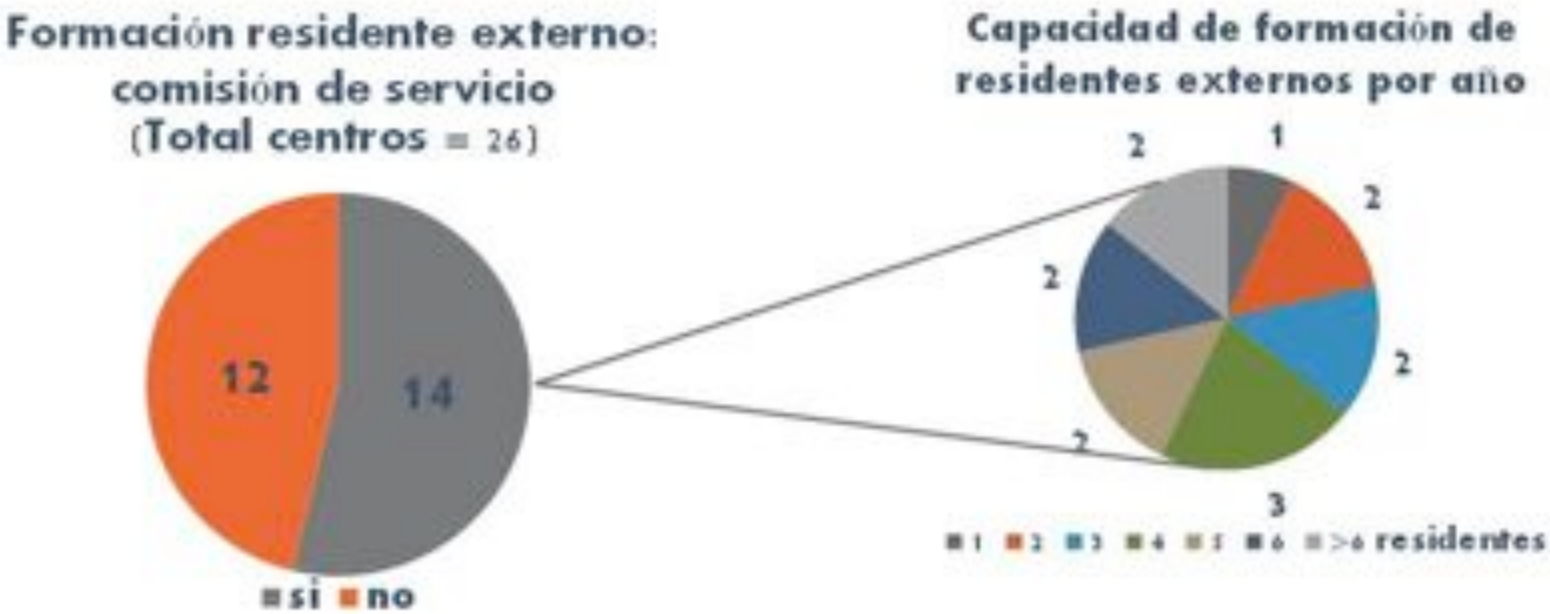
Área 6. Individualización y Monitorización Farmacoterapéutica

CONCEPTO - DESCRIPCIÓN DEL ÁREA

FARMACOCINÉTICA CLINICA: La farmacocinética clínica es el área de la Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria que tiene por objetivo la "optimización de la farmacoterapia en grupos especiales de pacientes y/o fármacos". Se trata de una actividad de seguimiento (monitorización) de un tratamiento farmacológico y por ello una responsabilidad profesional en el uso de los medicamentos.

FARMACOGENÓMICA CLINICA: La farmacogenómica es el área de la Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria que tiene la función de analizar la influencia de la composición y estado del material genético de cada individuo sobre la respuesta y toxicidad a los medicamentos.

CENTROS CON ROTACIONES EXTERNAS: FARMACOCINÉTICA CLÍNICA



Fuente: Encuesta Grupo de trabajo PK.gen, *Situación de la Farmacocinética Clínica en los Servicios de Farmacia Hospitalaria*

Actividad docente externa, en farmacocinética, realizada por el grupo PK.GEN en 2010

Responsable	Hospital	Nº rotaciones externas	Periodo
Aldaz Azucena	CUN, Navarra	5	1m (*1,5 m)
Aumente, Mª Dolores	HRS, Cordoba	4	2m
Calvo, MªVictoria	HGU, Salamanca	13	1m
Farré Riba, Rosa	HSJD, Barcelona	5	2 m (*3m)
Ferriols, Rafael	HGU, Castellón	2-3	1m
García, Benito	HSO, Leganés	4	1m (*2m)
Marqués, Remé	HU La FE, Valencia	3	1m
Más, Patricio	HGU, Alicante		
Outeda, María	CHJC, A coruña	3	3m (*2m)
Porta, Begoña	HUDP, Valencia	4	1m (*2m)
Soy, Dolors	HC, Barcelona	3	-
TOTAL ANUAL	*INTERNOS 22*	*48 (51-52)*	*72 (%)*

HUMOR

GENERALITAT VALENCIANA

CONSELLERIA DE SANITAT

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Registre General
Data - 7 JUL. 2014
Entrada 32467

DG de Farmacia y Productos Sanitarios
PAISE

RESOLUCIÓN DEL SECRETARIO AUTONÓMICO DE LA CONSELLERIA DE SANITAT DE DECLARACIÓN COMO MAISE DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE USO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y ESTABLECIMIENTO DE DIRECTRICES Y CRITERIOS CLÍNICOS DE SU UTILIZACIÓN.

INTENSIFICACION TRATAMIENTO BIOLOGICO

1. Descartar complicaciones de la enfermedad (especialmente infecciones) y confirmar el cumplimiento terapéutico
2. Intensificación tratamiento biológico según niveles

Determinación de niveles valle de anti-TNF

A. En todos los pacientes que inician tratamiento con infliximab (Remicade®) y adalimumab (Humira®)

- Infliximab : Previo a la primera infusión de mantenimiento (semana 14)
- Adalimumab: Previo a la dosis de la semana 12

B. En los pacientes con fracaso primario o pérdida de respuesta hay que hacer una determinación de niveles previo a la primera dosis que corresponda tras la evaluación clínica

3. Actitud según resultados de niveles
   a. Niveles indetectables:
      - Determinar anticuerpos: Si positivos ....CAMBIO BIOLOGICO
   b. Niveles bajos:
      - Determinar anticuerpos:
        - Negativos: AUMENTAR DOSIS BIOLOGICO
        - Positivos títulos bajos: AUMENTAR DOSIS BIOLOGICO
   c. Niveles rango terapéutico / altos*
      - Enfermedad inactiva: Seguir igual (valorar desintensificar)
      - Enfermedad activa: CAMBIO BIOLOGICO CON OTRO MECANISMO ACCION

SEGUIMIENTO TRAS LA INTENSIFICACION

1. Evaluar la respuesta siempre a las 8-12 semanas de inicio de la pauta de intensificación (clínica /biológica)
2. NO RESPUESTA / PERDIDA DE RESPUESTA A INTENSIFICACION
   a. Sin niveles: CAMBIO DE BIOLOGICO (Infliximab -Remicade®) / (Adalimumab-Humira®)
   b. Con niveles: Debe realizarse nueva determinación de niveles entre la semana 8 – 10 postintensificación
      i. Niveles en rango / altos: CAMBIO BIOLOGICO OTRO MECANISMO DE ACCION
      ii. Niveles bajos: CAMBIO BIOLOGICO

JUAN 39 AÑOS

Diagnosticado de espondilitis desde 2009

En 2013 debuta con fístulas perianales y se le diagnostica de enfermedad de Crohn.

Varias líneas de tratamiento con anti-TNF.

Tratamiento actual: IFX intensificado.

Muy mala respuesta.

Esta semana en la consulta le dijeron que, si la cosa no cambia, tendrá que pasar por quirófano.

INEFECTIVIDAD !

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

Factores genéticos

Edad y Sexo

Estado inmune y nutricional

Patología

Atzeni F et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. Autoimmun Rev . 2013;12(7):703–8.
Jani M et al. The Role of DMARDs in Reducing the Immunogenicity of TNF Inhibitors in Chronic Inflammatory Diseases. Rheumatology. 2014;53(2):213222.

Contaminantes en el proceso de formulación

Variaciones en la secuencia / componentes murinos

Capacidad de unión a la diana

Estructura

Atzeni F et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. Autoimmun Rev . 2013;12(7):703–8.
Jani M et al. The Role of DMARDs in Reducing the Immunogenicity of TNF Inhibitors in Chronic Inflammatory Diseases. Rheumatology. 2014;53(2):213222.

TRATAMIENTO

Dosis e intervalo

Vía de administración

Tratamiento concomitante (inmunosupresión)

Atzeni F et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. Autoimmun Rev . 2013;12(7):703–8.
Jani M et al. The Role of DMARDs in Reducing the Immunogenicity of TNF Inhibitors in Chronic Inflammatory Diseases. Rheumatology. 2014;53(2):213222.

MÉTODO DE DETECCIÓN

Tipo de ensayo (ELISA, RIA, PIA...)

Momento toma de muestra

Duración del tratamiento

Atzeni F et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. Autoimmun Rev . 2013;12(7):703–8.
Jani M et al. The Role of DMARDs in Reducing the Immunogenicity of TNF Inhibitors in Chronic Inflammatory Diseases. Rheumatology. 2014;53(2):213222.

El impacto clínico dependerá en la cantidad anticuerpos anti-fármaco producida y si son neutralizantes o no

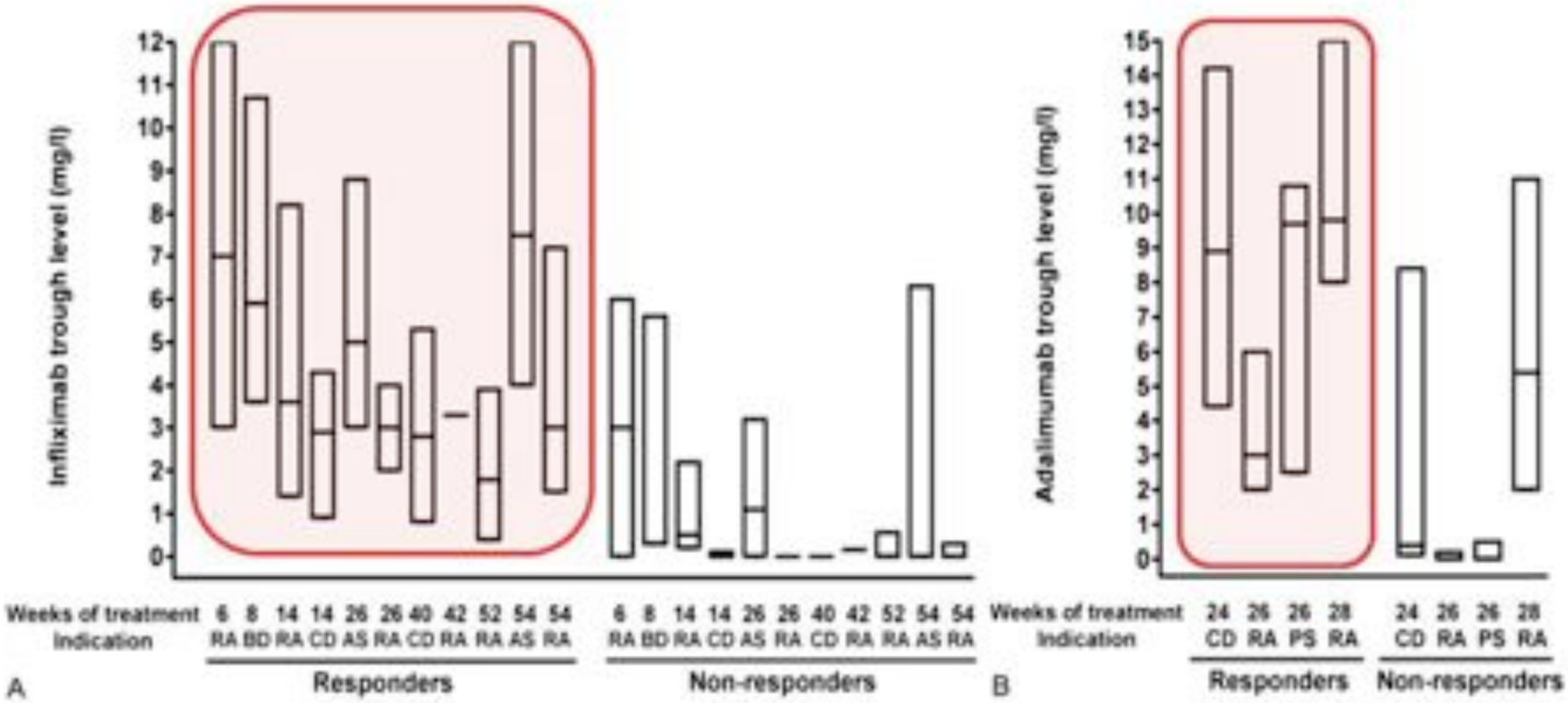
Implicación clínica de los ADA en la farmacocinética y farmacodinamia de los anti-TNF

Niveles

Respuesta

RAM

Los **NIVELES DE FÁRMACO** están relacionados con la **RESPUESTA AL TRATAMIENTO**



Zandvliet ML, van Bezooijen JS, Bos M a, et al. Monitoring antigen-specific biologics: current knowledge and future prospects. Ther Drug Monit. 35(5), 588–94 (2013).

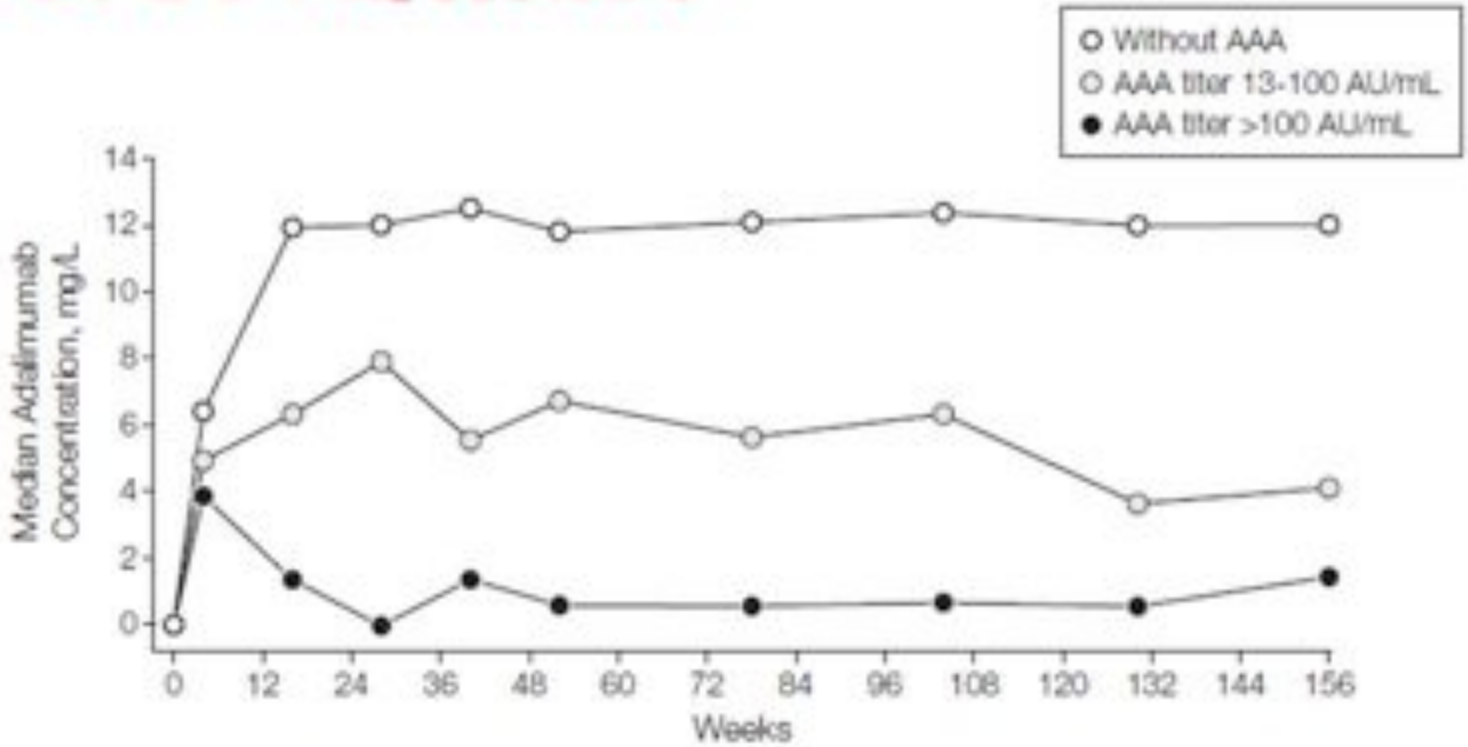
El cut-off varia en función de la variable considerada para definir remisión

Caso de infliximab en EII:

Variable	Cut-off (mcg/ml)	Sensibilidad	Especificidad
Remisión Clínica	2.1	78%	76%
PCR	2.9	69%	66%
Calprotectina	3.9	74%	80%

Roblin X et al. OP005. Infliximab trough level thresholds vary depending on the efficacy criterion chosen in IBD patients. J Crohns Colitis. 2015 Feb;9 Suppl 1:S3. PMID: 25717928.

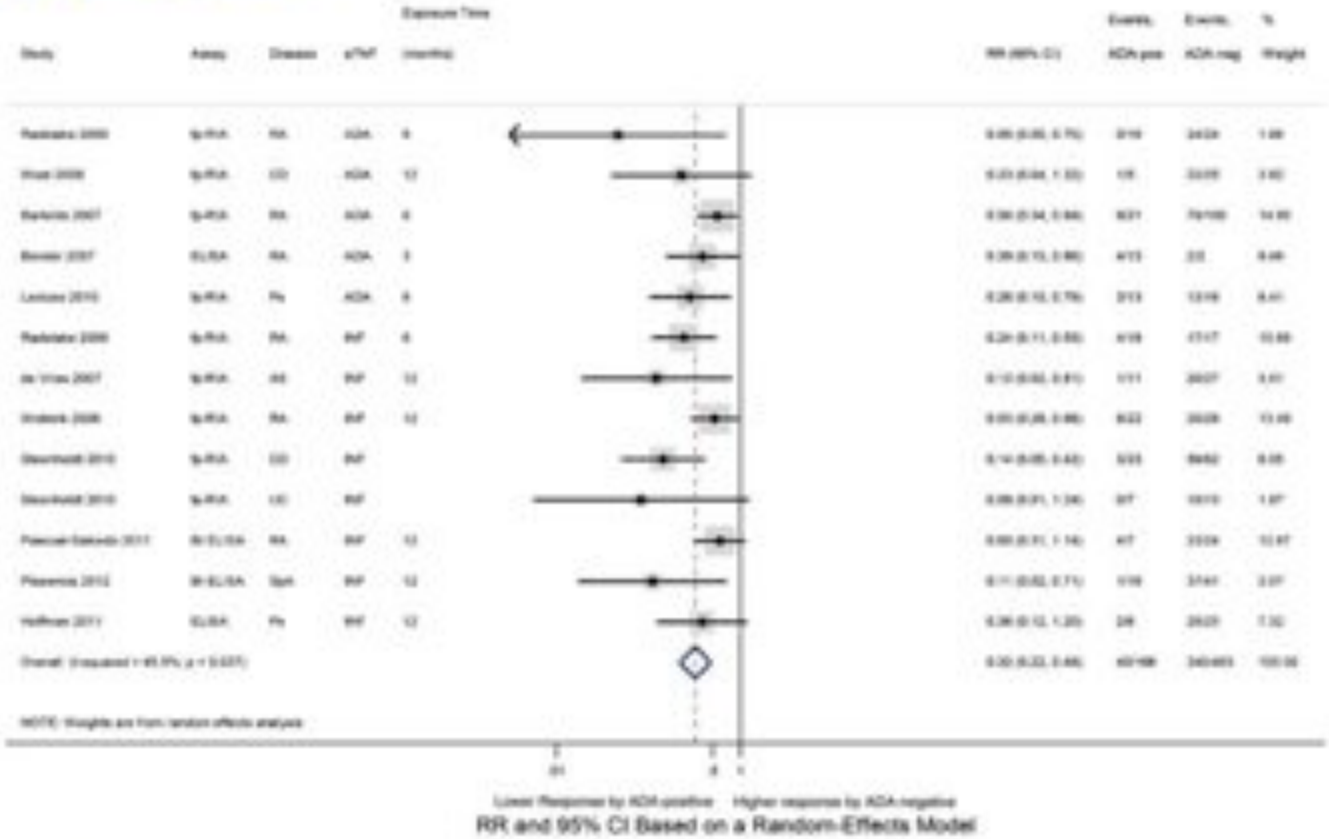
La presencia de ADA disminuye el nivel de fármaco



Week	0	4	16	28	40	52	78	104	130	156
No. of patients										
Without AAA	196	187	177	164	145	139	131	118	107	93
AAA 13-100 AU/ml	45	43	42	37	34	34	28	24	19	17
AAA >100 AU/ml	31	31	28	27	22	19	16	14	11	8

Bartelds GM et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA 2011;305(14):1460–8.

La presencia de ADA empeora la respuesta

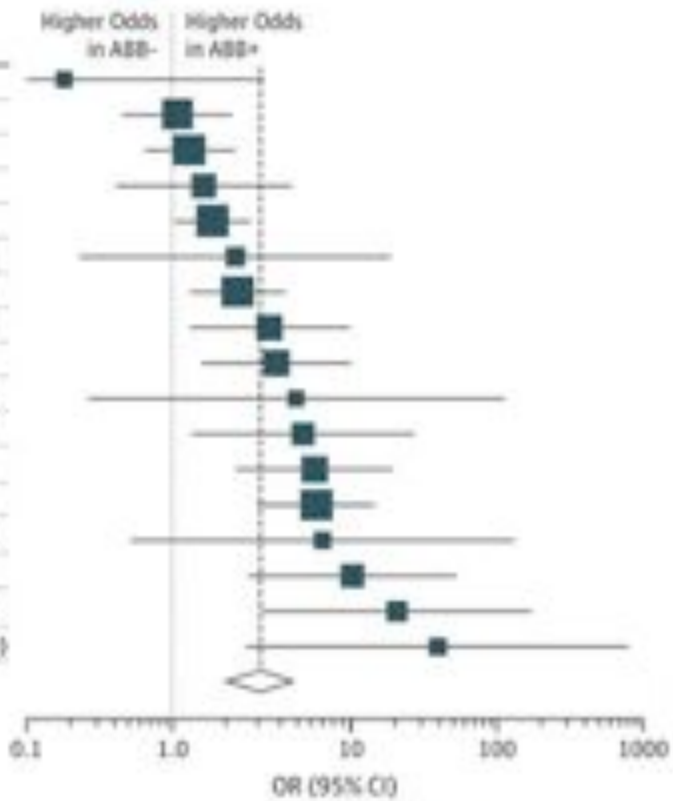


Detectable ADA reduced the drug response rate by 68% (RR=0.32, 95%CI=0.22 to 0.48)

Garcês S et al. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2012:1–9.

La presencia de ADA aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad

Source	No. of Patients	OR (95% CI)	Weight, %
Bender et al,[17] 2007	15	0.18 (0.01-4.26)	2.20
Gottlieb et al,[21] 2004	249	1.07 (0.45-2.55)	8.76
Abe et al,[16] 2006	129	1.31 (0.64-2.69)	9.49
Asahina et al,[21] 2010	169	1.64 (0.41-6.59)	6.34
Hanauer et al,[12] 2002	573	1.87 (1.01-3.46)	9.97
Hyams et al,[13] 2007	112	2.69 (0.23-31.43)	3.23
Sands et al,[14] 2004	195	2.79 (1.30-5.96)	9.28
Ruperto et al,[49] 2010	72	4.64 (1.31-16.42)	6.87
Rutgeerts et al,[49] 2005, ACT1	243	5.13 (1.57-16.74)	7.24
de Vries et al,[17] 2009	35	7.00 (0.26-186.26)	2.07
Farrell et al,[50] 2003, 085	53	7.80 (1.34-45.28)	4.98
Rutgeerts et al,[49] 2005, ACT2	241	9.35 (2.71-32.23)	7.00
Braun et al,[15] 2008	279	9.64 (3.84-24.25)	8.49
Wolbink et al,[8] 2006	51	10.59 (0.52-216.54)	2.37
Plasencia et al,[10] 2011	94	17.00 (3.29-87.85)	5.38
Ben-Horin et al,[51] 2011	62	34.29 (4.12-285.48)	3.96
de Vries et al,[18] 2007	38	65.00 (3.18-1330.09)	2.37
Overall: I^2 = 62.5%, P < .001		3.97 (2.36-6.67)	100.00



The resulting OR was 3.97 (95% CI, 2.36 - 6.67), with I^2 = 62.5% (P < .001).

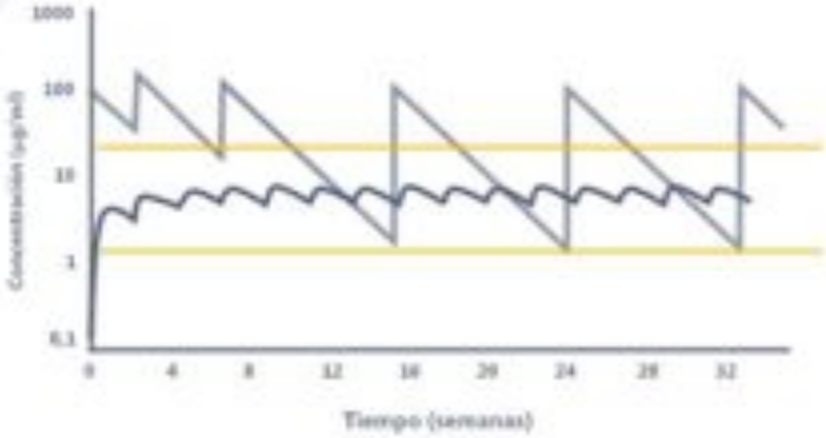
Maneiro JR et al. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2013; 173(15):1416–28.

INTERVALO TERAPÉUTICO

incertidumbre

3 – 7 µg/ml (EII) infliximab

≥8; 5 – 12 µg/ml (EII) adalimumab



EFICIENCIA

¿LA PERSONALIZACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS SUPONE UNA MEJOR UTILIZACIÓN DE LOS RECURSOS?

Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects

C L M Krieckaert,[1] S C Nair,[2] M T Nurmohamed,[1,3] C J J van Dongen,[1] W F Lems,[4] F P J G Lafeber,[2] J W J Bijlsma,[2] H Koffijberg,[5] G Wolbink,[1,6] P M J Welsing[2,5]

Table 2 Expected Costs, QALYs and ICER over 3 years for the cohort of 272 patients for each treatment approach

Discounted	Usual care (UC)	Personalised care (PC)	Difference (PC-UC) 2.5% to 97.5% CI
Direct costs	€ 4 261 555	€ 4 238 248	−€ 23 307 −€ 56 058 to € 49 346
Productivity costs	€ 1 875 160	€ 1 859 802	−€ 15 357 −€ 225 986 to € 195 370
Drug costs	€ 12 009 964	€ 9 678 572	−€ 2 314 354
Testing costs	€ 0	€ 10 872.52	€ 10 872.52
Total costs	€ 18 028 517	€ 15 466 869	−€ 2 561 648 −€ 3 252 529 to € −1 898 087
QALYs	587.81	591.65	3.84 −8.39 to 16.20
Healthcare ICER			**−€ 646 266/QALY**
Societal ICER			**−€ 666 541/QALY**

Represented values are discounted for costs and effects at 4% and 1.5% respectively. The results represent mean of 5000 simulations.
ICER, incremental cost-effectiveness ratio; PC, personalised care; QALY, quality adjusted life year; UC, usual care.

Krieckaert CLM et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. Ann Rheum Dis. 2013;361–8.

Individualized Therapy Is a Long-Term Cost-Effective Method Compared to Dose Intensification in Crohn's Disease Patients Failing Infliximab

Casper Steenholdt · Jørn Brynskov · Ole Ø. Thomsen · Lars K. Munck · Jan Fallingborg · Lisbet A. Christensen · Gitte Pedersen · Jens Kjeldsen · Bent A. Jacobsen · Anne Sophie Oxholm · Jakob Kjellberg · Klaus Bendtzen · Mark A. Ainsworth

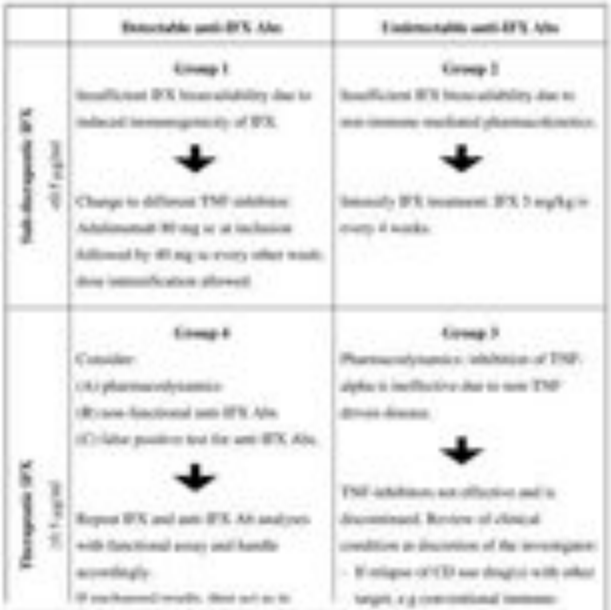


Table 2 Primary and secondary end points at week 12

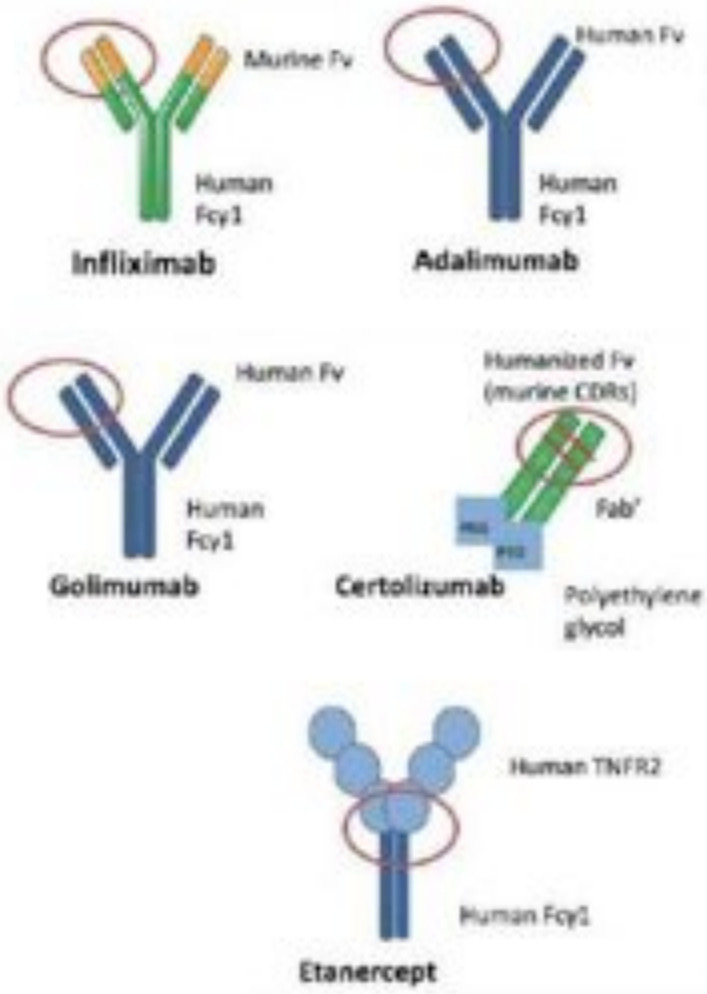
	Intention-to-treat				Per protocol			
End point	Algorithm* (n=23)	IFX intensification (n=36)	p Value	RR (binary) or mean difference (scale) (95% confidence interval)	Algorithm (n=19)	IFX intensification (n=36)	p Value	RR (binary) or mean difference (scale) (95% confidence interval)
Primary								
Costs of Crohn's disease (€), mean (SD)	6039 (4146)	9179 (2958)	<0.001	−3141 (−4913; −1373)	4862 (2763)	9179 (2958)	<0.001	−5116 (−6482; −3751)
Clinical response, n (%)	19 (58)	19 (53)	0.819	1.091 (0.713–1.670)	8 (47)	19 (53)	0.791	0.898 (0.510–1.580)
Secondary								
CDAI 100 response, n (%)	16 (89)	17 (47)	1.000	1.827 (0.623–1.681)	8 (42)	17 (47)	0.791	0.892 (0.475–1.675)
Clinical remission, n (%)	10 (30)	14 (39)	0.613	0.779 (0.403–1.507)	4 (21)	14 (39)	0.234	0.545 (0.203–1.013)
CDAI decrease†, mean (SDM)	98 (10)	108 (20)	0.683	−11 (−64–43)	90 (24)	109 (20)	0.173	−19 (−84–47)
PGAI decrease‡, mean (SDM)	2.4 (0.8)	1.5 (0.7)	0.421	0.9 (−1.4–3.2)	1.4 (0.5)	1.5 (0.7)	0.911	−0.1 (−2.1–1.9)
IBDQ increase, mean (SDM)	8.8 (1.7)	8.8 (1.9)	0.996	0.0 (−5.1–5.2)	5.4 (2.0)	8.8 (1.9)	0.264	−3.4 (−9.6–2.7)
CRP change (mg/L), median (IQR)	−3 (−75–0)	−1 (−16–0)	0.985	−2	−3 (−3–0)	−1 (−16–0)	0.870	−2
WBC change (×10⁹/L), median (IQR)	0.0 (−1.1–1.0)	−0.6 (−2.1–0.1)	0.055	0.6	0.1 (−0.9–1.3)	−0.6 (−2.1–0.1)	0.022	0.7
Hb change (mM), median (IQR)	0.0 (−0.4–0.3)	0.1 (−0.2–0.3)	0.506	−0.1	0.1 (−0.4–0.2)	0.1 (−0.2–0.3)	0.478	0
Albumin change (g/L), median (IQR)	0 (−2–2)	0 (−1–2)	0.556	0	0 (−2–2)	0 (−1–2)	0.316	0

*Cost data were unavailable for one patient in the algorithm group.
†Patients with active luminal disease at inclusion (CDAI ≥220).
‡Patients with active fistulising disease at inclusion (≥1 draining fistula).
CDAI, Crohn's Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; Hb, haemoglobin; IFX, infliximab; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PGAI, Perianal Disease Activity Index; WBC, white blood cell.

Steenholdt C et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. Gut. 2014;63(6):919–27.

Monitorización de biológicos:

Integración en la cartera de servicios de Farmacia Hospitalaria



GENERALITAT VALENCIANA

CONSELLERIA DE SANITAT

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Registre General
Data - 7 JUL. 2014
Entrada 32467

DG de Farmacia y Productos Sanitarios
PAISE

RESOLUCIÓN DEL SECRETARIO AUTONÓMICO DE LA CONSELLERIA DE SANITAT DE DECLARACIÓN COMO MAISE DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE USO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y ESTABLECIMIENTO DE DIRECTRICES Y CRITERIOS CLÍNICOS DE SU UTILIZACIÓN.

INTENSIFICACION TRATAMIENTO BIOLOGICO

1. Descartar complicaciones de la enfermedad (especialmente infecciones) y confirmar el cumplimiento terapéutico
2. Intensificación tratamiento biológico según niveles

Determinación de niveles valle de anti-TNF

A. En todos los pacientes que inician tratamiento con infliximab (Remicade®) y adalimumab (Humira®)

- Infliximab : Previo a la primera infusión de mantenimiento (semana 14)
- Adalimumab: Previo a la dosis de la semana 12

B. En los pacientes con fracaso primario o pérdida de respuesta hay que hacer una determinación de niveles previo a la primera dosis que corresponda tras la evaluación clínica

3. Actitud según resultados de niveles
   a. Niveles indetectables:
      - Determinar anticuerpos: Si positivos ....CAMBIO BIOLOGICO
   b. Niveles bajos:
      - Determinar anticuerpos:
        - Negativos: AUMENTAR DOSIS BIOLOGICO
        - Positivos títulos bajos: AUMENTAR DOSIS BIOLOGICO
   c. Niveles rango terapéutico / altos*
      - Enfermedad inactiva: Seguir igual (valorar desintensificar)
      - Enfermedad activa: CAMBIO BIOLOGICO CON OTRO MECANISMO ACCION

SEGUIMIENTO TRAS LA INTENSIFICACION

1. Evaluar la respuesta siempre a las 8-12 semanas de inicio de la pauta de intensificación (clínica /biológica)
2. NO RESPUESTA / PERDIDA DE RESPUESTA A INTENSIFICACION
   a. Sin niveles: CAMBIO DE BIOLOGICO (Infliximab -Remicade®) / (Adalimumab-Humira®)
   b. Con niveles: Debe realizarse nueva determinación de niveles entre la semana 8 – 10 postintensificación
      i. Niveles en rango / altos: CAMBIO BIOLOGICO OTRO MECANISMO DE ACCION
      ii. Niveles bajos: CAMBIO BIOLOGICO

La Fe
Hospital Universitari i Politècnic

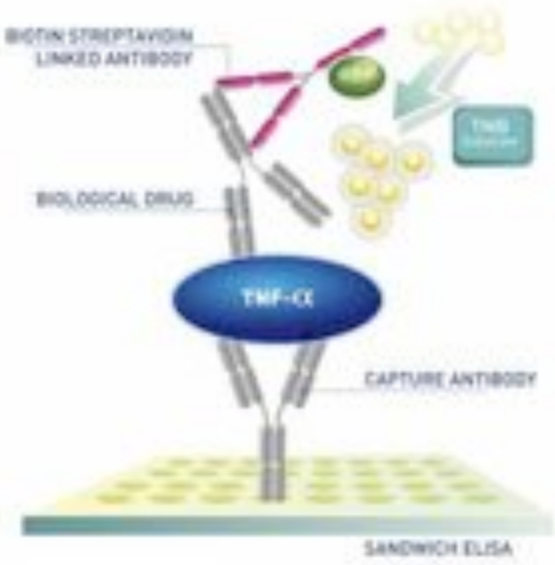
Servicio de Farmacia

Nuestra experiencia

Determinación de fármaco y anticuerpo

PROmonitor

Niveles **valle** (importante coordinación CCEE, toma de muestras, hospital de día).



ELISA

Solo detecta la fracción **libre** (tanto de fármaco como de anticuerpo).

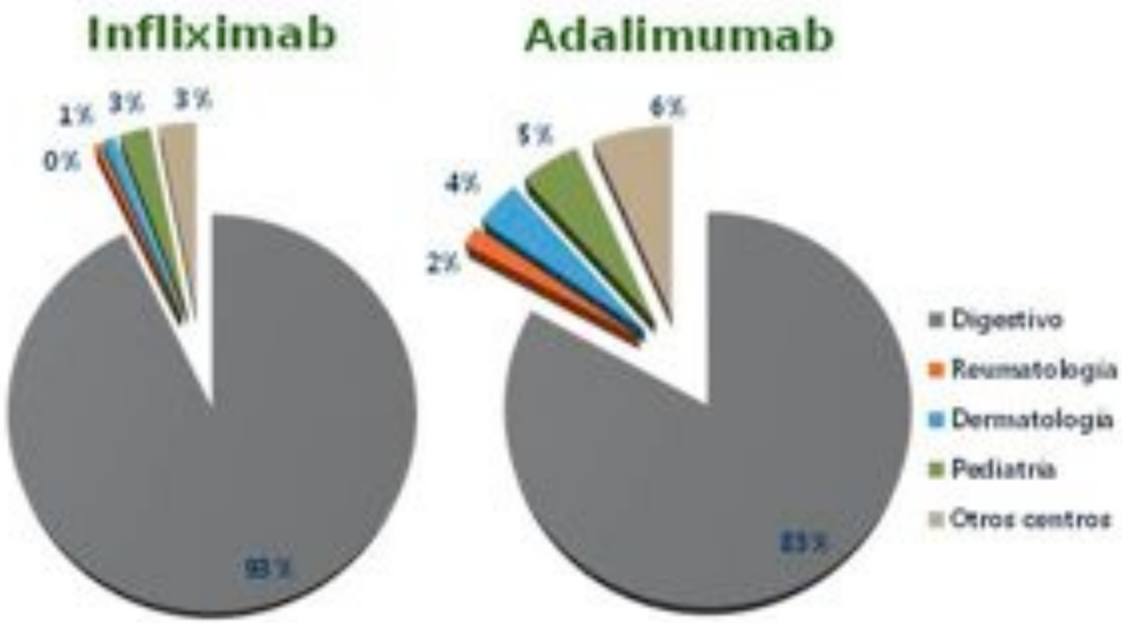
Placas de 96 pocillos (hasta 40 muestras / placa, fracciones de 40, 16 muestras).

Límites de detección	
Infliximab	0.035 mcg/ml
Ac anti-infliximab	2.0 UA/ml
Adalimumab	0.024 mcg/ml
Ac anti-adalimumab	3.5 UA/ml

N pacientes y determinaciones

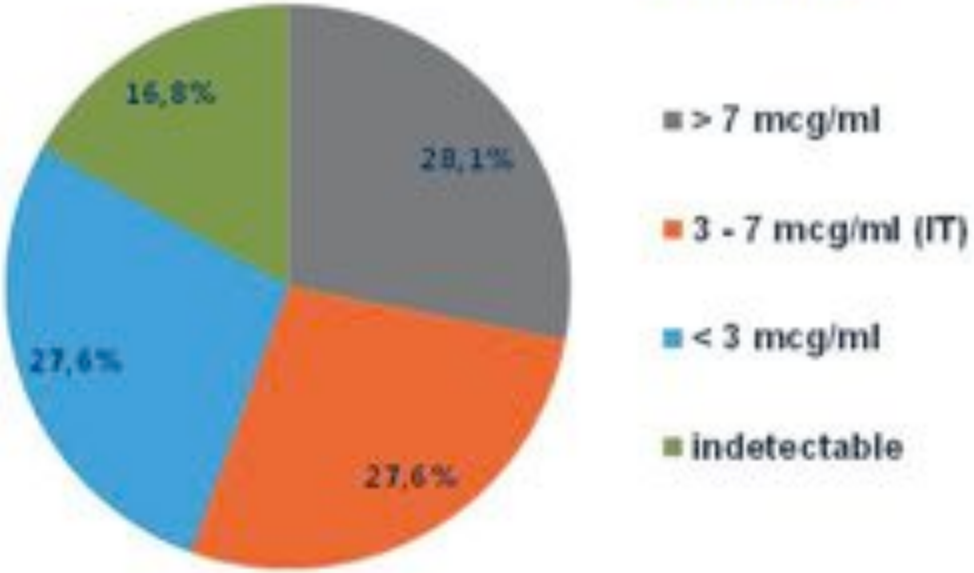
Determinaciones

distribución por servicios



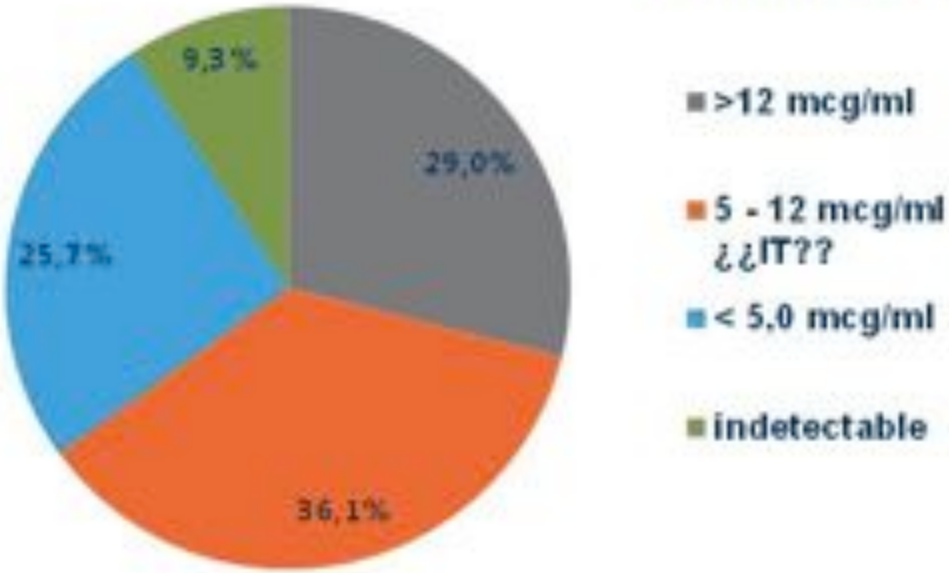
Infliximab

distribución de niveles



Adalimumab

distribución de niveles



Anti-drug antibodies

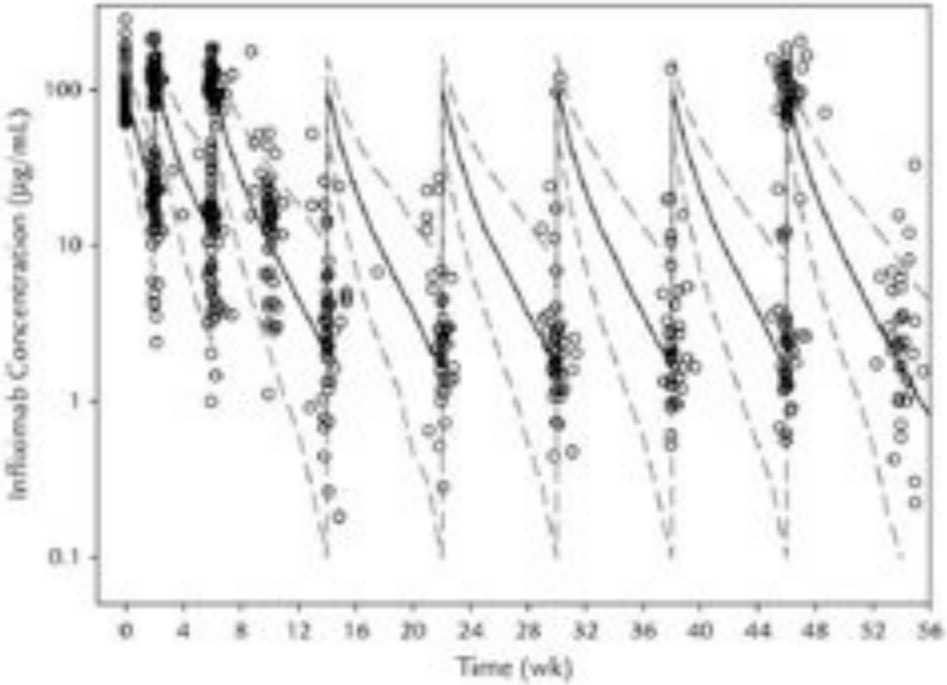
Sólo determinados en pacientes SIN niveles de fármaco

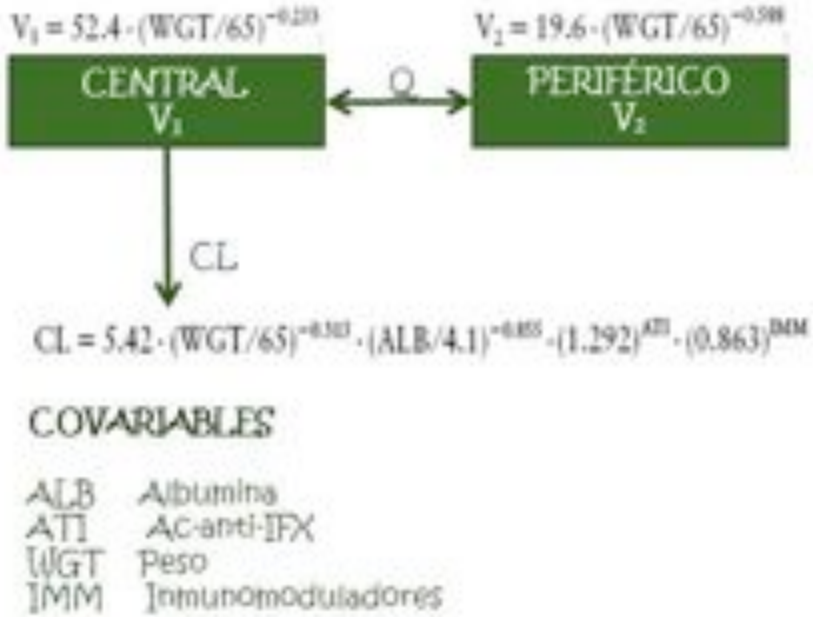
Infliximab **15** ptes ADA positivos (15/114; *13,2%*)

Adalimumab **12** ptes ADA positivos (12/113; *10,6%*)

Vande Casteele N et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients with Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. Elsevier Ltd; 2015 Feb 24 [cited 2015 Mar 10]

Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials





Parameter	NONMEM Estimate (%RSE) Children (n = 112)	Adults (n = 580)	All Patients (N = 692)
CL, mL/kg/d	5.43 (2.8)	5.39 (2.3)	5.42 (2.0)
V_1, mL/kg	54.2 (2.1)	52.7 (0.9)	52.4 (0.9)
V_2, mL/kg	29.2 (7.0)	19.0 (8.1)	19.6 (4.2)
Q, mL/kg/d	3.52 (20.1)	2.15 (18.3)	2.26 (9.9)

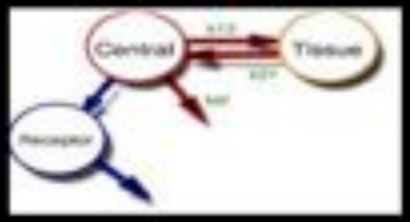
Fasanmade AA et al. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. Clin Ther. 2011;33(7):946–64.

Estimación de parámetros farmacocinéticos

DOSBox 0.74, Cpu speed: 3000 cycles, Frameskip 0, Program: PK5

Two compartment linear Parameter Estimates Date : 13/06/13 11:00

	Initial		Bayesian		
Sum of squares :			0.0048		
Vc :	0.0524 ±	0.00629	0.052 ±	0.00608	L/kg
Cl :	0.00018 ±	0.000054	0.000194 ±	0.0000316	L/hr/kg
k12 :	0.00179 ±	0.000322	0.00178 ±	0.000318	1/hr
k21 :	0.0048 ±	0.000064	0.00483 ±	0.000063	1/hr
Total Vc :	3.25		3.22		L
Total Cl :	0.0112		0.012		L/hr
K10 :	0.00344		0.00373		1/hr
Alpha :	0.00795		0.00812		1/hr
Beta :	0.00207		0.00222		1/hr
Vd steady state :	4.46		4.41		L
Half-life :	334.0		313.0		hr
Lean weight :	62.0 kg				
Dosing weight :	62.0 kg				
Total weight :	62.0 kg				



F1=Help F3=View Estimated Drug Concentrations Esc=Exit

Individualización farmacoterapéutica

5 mg /kg cada 6 semanas

C_{min}: 5,13 µg/mL

C_{max}: 100,76 µg/mL

AUC: 1107 µg. dia/mL

C_{ss}: 26,3 µg/mL

Cl: 0,28 L/dia

Vdss: 4,41 L

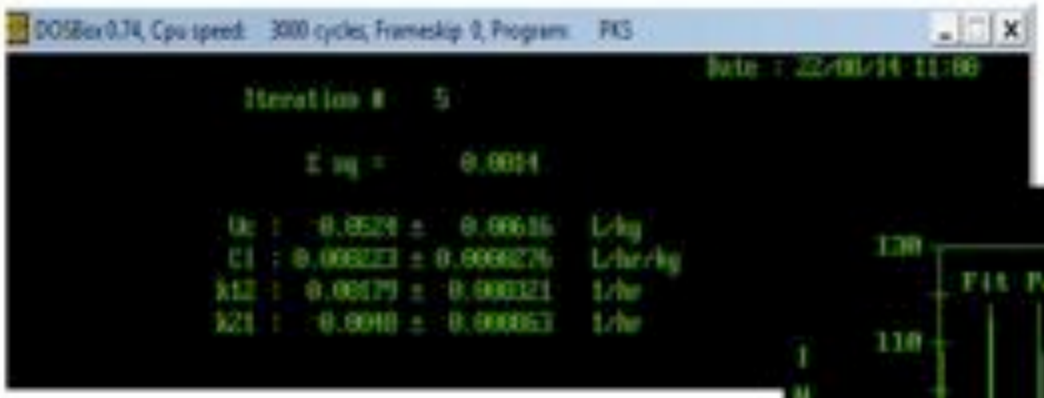
t1/2: 13 dias

Ke: 0,0037 h-1

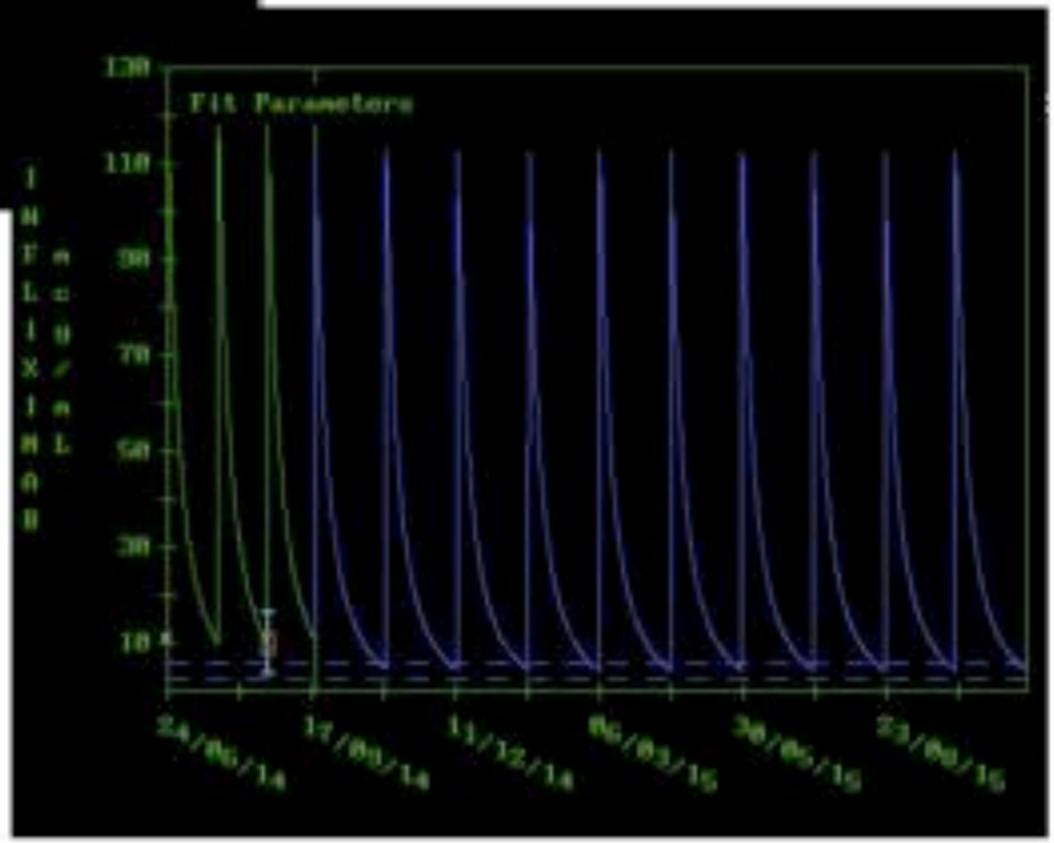
Paciente 1

Cmin: 10 µg/mL con 5 mg /kg/ 4 semanas

C_{min} estimado: 4,14 µg/mL → 5 mg /kg / 6 semanas



Parámetros farmacocinéticos bayesianos



Gráfica simulación concentración-tiempo

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT
Departament Salut Valencia - La Fe

HOSPITAL UNIVERSITARI LA FE
FARMACIA
Avenida de Campanar, 21 - Teléfono 96 386 27 00
46009 VALENCIA

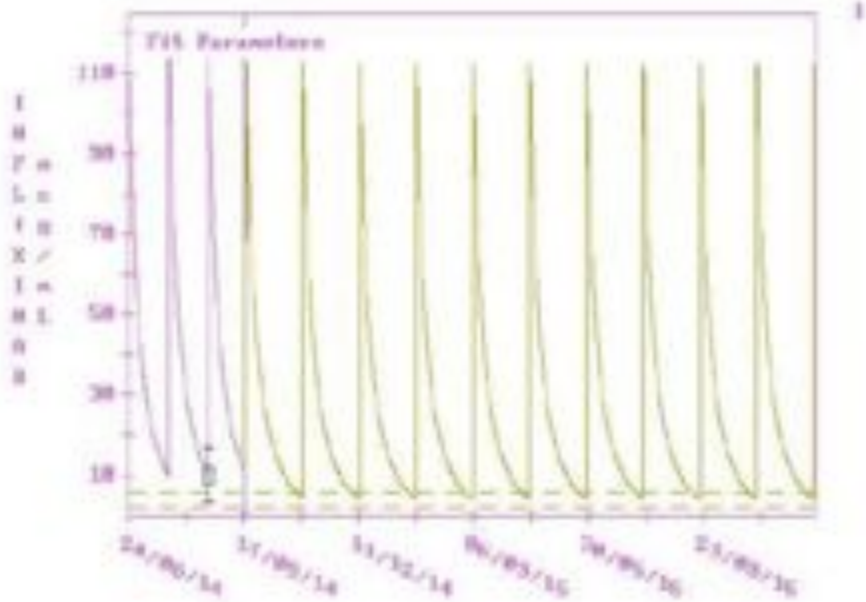
Paciente	Localización	Fecha 09/05/2014
Sexo: Hombre Edad: 48 años	Centro: HOSPITAL LA FE Servicio: Doctor:	Nº Muestra: Nº Historia: Nº de SIP:

UNIDAD DE FARMACOCINETICA CLINICA

	Resultado	Valor de referencia
DETERMINACIÓN ANALITICA		
INFLIXIMAB	+ 10,00 µg/mL	

INFORME FARMACOTERAPEUTICO

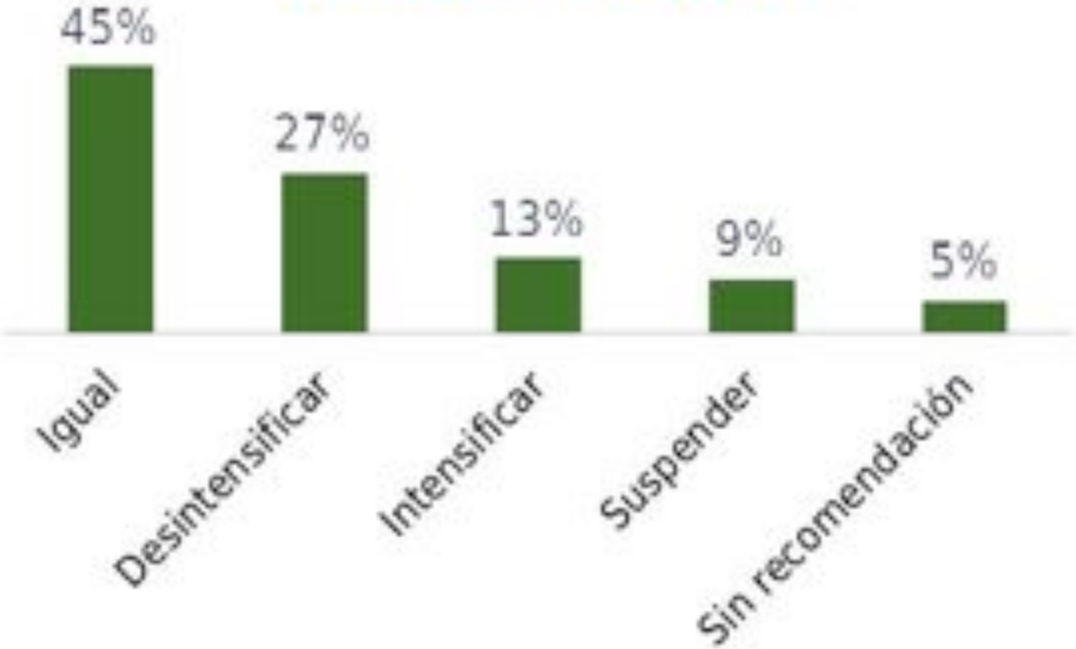
Se recomienda, en función de la evolución clínica, valorar
5 mg/kg / 6 semanas
Nuevo control en 2 - 3 meses
Grafica de simulación concentración-tiempo



Individualización

tratamiento con anti-TNF

Recomendación



Individualización

tratamiento con anti-TNF

Coste/año medio antes de la individualización	Coste/año medio después de la individualización	Ahorro anual medio por paciente	Ahorro total al año
17.649 €	15.519 €	2.234 €	49.143 €

Análisis cohorte primeros 55 pacientes de EII con infliximab incluidos programa monitorización farmacocinética

Investigación

AISEFH 2013

CONVOCATORIA DE AYUDAS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN
MEMORIA DE SOLICITUD

Expediente Nº

TITULO: OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: JOSE LUIS POVEDA ANDRÉS

TIPO DE PROYECTO: ○ INDIVIDUAL ◉ MULTICÉNTRICO

DURACION: ☒ 1 AÑO (prorrogable máx 3 años)

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Servicio de Farmacia
Servicio de Digestivo
Multicéntrico

Objetivos principales

1. Determinación de la respuesta clínica y biológica al tratamiento con adalimumab en pacientes con EC en función de los niveles de fármaco.
2. Definir el ámbito de concentraciones óptimo de adalimumab para nuestra población.

Objetivo secundario

1. Evaluarla farmacocinética poblacional de adalimumab en pacientes con EC y caracterizar las covariables que afectan a la disposición y aclaramiento del fármaco en nuestra población.

¿Qué nos aporta la monitorización farmacocinética de Anti-TNF?

- *Dato objetivo*

para la toma de decisiones

- *La monitorización PK es una herramienta útil*

para optimizar la terapia con anti TNF, mejorar los resultados en salud y la eficiencia de los tratamientos

El camino hacia la eficiencia pasa por la personalización de los tratamientos

Muchas gracias!

Jose Luis Poveda Andrés
Jefe de Servicio de Farmacia.
Director Área Clínica del Medicamento.
HUP La Fe (Valencia)
@joseluis_pa