VI Congreso SVFH 23-25 abril 2015 HOTEL PRIMUS VALENCIA

SOCIEDAD VALENCIANA DE FARMACIA HOSPITALARIA

INTEGRACIÓN, UNA NECESIDAD DE FUTURO

GENERALITAT VALENCIANA

HOSPITAL UNIVERSITARI DOCTOR PESET

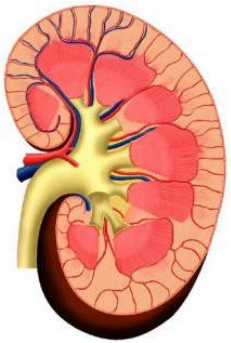
VI Congreso de la Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria

Estudio comparativo entre tacrolimus de liberación rápida vs prolongada en trasplante renal

Marina Sáez Belló

Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Dr. Peset

Viernes, 24 de Abril 2014



SVFH

1. Introducción y justificación.

Trasplante renal

↑ supervivencia y calidad de vida de los pacientes con ERCT

ONT ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

2014 **2.678 transplantes renales (11% donante vivo, 2% cruzado)[1]**

Terapia inmunosupresora

✓ **Objetivo:** prevenir **rechazo** contra el injerto e incrementar la **supervivencia**.

✓ **Fases:**

Inducción → **Mantenimiento**

0 – 6 semanas — 6 semanas en adelante

- ✓ Corticoide (prednisona).
- ✓ Inhibidor calcineurina:
  - ✓ **tacrolimus**
  - ✓ ciclosporina
- ✓ Inhibidor proliferación celular (MMF/sódico)
- ✓ Inhibidor m-TOR (sirolimus y everolimus).

1. Fuente: ONT.

1. Introducción y justificación.

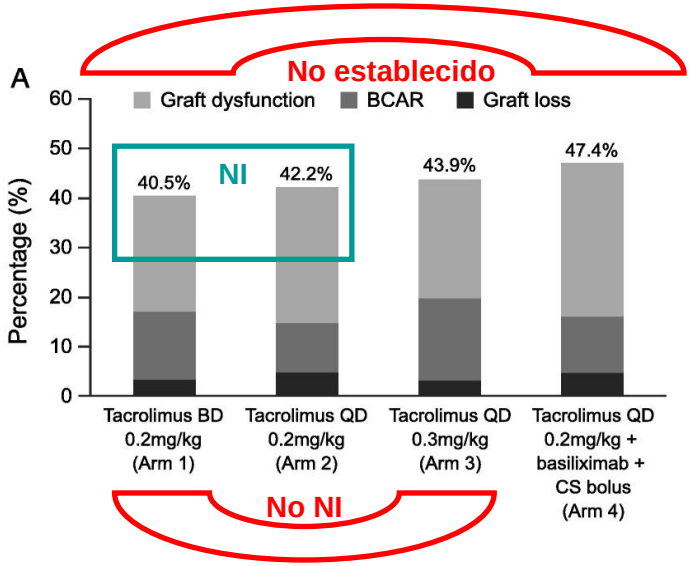
Presentación[2]	**PROGRAF®**	**ADVAGRAF®**
Forma de liberación	Rápida	Prolongada
Dosificación	0,2 - 0,3 mg/kg/día	0,2 - 0,3 mg/kg/día
Indicaciones		
Factor de conversión	1mg ⟷	1mg
Equivalencia terapéutica	**Diferencias en AUC0-24.** Relación **Cmin** y **AUC0-24 es similar.**	

2. Fuente: ficha técnica AEMPS.

1. Introducción y justificación.

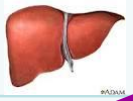
Presentación[2]	**PROGRAF®**	**ADVAGRAF®**
Forma de liberación	Rápida	Prolongada
Dosificación	0,2 - 0,3 mg/kg/día	0,2 - 0,3 mg/kg/día
Indicaciones		
Factor de conversión	1mg ⟷	1mg
Equivalencia terapéutica	**Diferencias en AUC0-24.** Relación **Cmin** y **AUC0-24 es similar.**	

Estudio OSAKA[3]

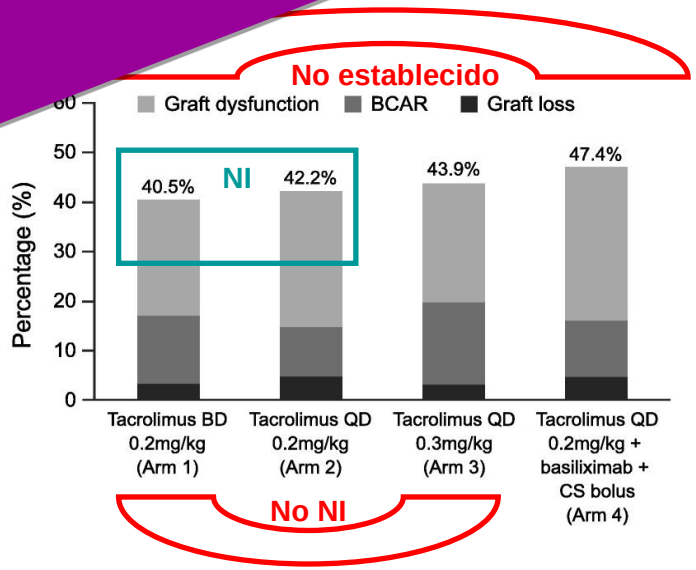


3. OSAKA trail: A Randomized, Controlled Trial Comparing Tacrolimus QD and BD in Kidney Transplantation. Albano, Banas, Klempnauer, Glyda, Viklicky, Kamar. Transplantation . Volume 96, N° 10, November 27, 2013

1. Introducción y justificación.

Presentación[2]	**PROGRAF®**	**ADVAGRAF®**
Forma de liberación	Rápida	Prolongada
Dosificación	0,2 - 0,3 mg/kg/día	0,2
Indicaciones		
Factor de conversión		
Equivalencia terapéuti		s similar.

Individualización posológica



3. OSAKA trail: A Randomized, Controlled Trial Comparing Tacrolimus QD and BD in Kidney Transplantation. Albano, Banas, Klempnauer, Glyda, Viklicky, Kamar. Transplantation . Volume 96, N° 10, November 27, 2013

1. Introducción y justificación.

KDIGO guideline[4] — Cmin: 5–15 ng/ml

Estudio SYMPHONY[5] — Cmin: 3-7 ng/ml

Protocolo monitorización FCC tacrolimus. H. U. Dr. Peset.

	Inducción	Mantenimiento	
	0 – 6 sem	6 sem en adelante	
Tx renal	10 – 15 ng/ml	5 – 10 ng/ml	2009 – 2012
	FCC 48 – 72 h	FCC semanal – bisemanal - mensual	

4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Si–Si
5. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. American Journal of Transplantation 2009; 9: 1876–1885

1. Introducción y justificación.

KDIGO guideline[4] — Cmin: 5–15 ng/ml

Estudio SYMPHONY[5] — Cmin: 3-7 ng/ml

Protocolo monitorización FCC tacrolimus. H. U. Dr. Peset.

	Inducción	Mantenimiento	
	0 – 6 sem	6 sem en adelante	
Tx renal	12 – 8 ng/ml	8 – 5 ng/ml	2013 – 2014
	FCC 48 – 72 h	FCC semanal – bisemanal - mensual	

4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): Si–Si
5. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation. American Journal of Transplantation 2009; 9: 1876–1885

2. Objetivo y método.

Objetivo

Estudio comparativo tacrolimus liberación rápida vs prolongada tx renal.

Método

Estudio **observacional retrospectivo de cohortes.**

C. Inclusión

Inicio con tacrolimus (Prograf® o Advagraf®), MMF/sódico (Cellcept®/Myfortic®) y corticoides.

C. Exclusión

Cambio de presentación antes de los 6 meses postrasplante.

Terapia concomitante con inhibidores de m-Tor.

Grupos de estudio

2009 – 2012

Prograf®

2013 – 2014

Advagraf®

2. Objetivo y método.

Variables calculadas por PACIENTE

Indicadores FARMACOCINÉTICOS

- ✓ Determinaciones totales (**Det^{TOTAL}**) (μ, IC95%).
- ✓ % Determinaciones supraterapéuticas (**$\%Det^{SUPRA}$**$=Det^{SUPRA}/Det^{TOTAL}*100$; %) (μ, IC95%).
- ✓% Determinaciones infraterapéuticas (**$\%Det^{INFRA}$** $= Det^{INFRA}/Det^{TOTAL}*100$; %) (μ, IC95%).

Indicadores CLÍNICOS

- ✓% Modificaciones dosis (**%Mod =** $Mod / (Det^{TOTAL} - 1) *100$; %) (μ, IC95%).
- ✓ Pacientes que alcanzan el IT a los 5 días (n; %).
- ✓ INDUCCIÓN: Pacientes con RA (n, %).
- ✓ MANTENIMIENTO: Creatinina (mg/dl; μ, IC95%).

2. Objetivo y método.

Variables poblacionales

Demográficas y biométricas

Peso (kg), edad, sexo, etnia, urea (mg/dl), hematocrito (%) y hemoglobina (g/dl), creatinina (mg/dl).

Riesgo inmunológico

- ✓ DONANTE: edad, sexo, creatinina (≥1,5mg/dl), causa de la muerte.
- ✓ RECEPTOR: retrasplante, nº compatibilidades e incompatibilades HLA y necrosis tubular aguda (NTA).
- ✓ ÓRGANO: tiempo de isquemia fría (horas).

Tratamiento inmunosupresor

Dosis tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona (mg/kg/día), inducción.

Estadística

Cálculo de la potencia.

3. Resultados. Variables DEMOGRÁFICAS y BIOMÉTRICAS.

Variable	PROGRAF® N= 50 pacientes Media (IC95%)	ADVAGRAF® N=26 pacientes Media (IC95%)	p
Peso (kg)	72,0 (68,2; 75,8)	74,7 (68,6; 80,8)	0,449
Edad (años)	60,0 (56,8; 63,2)	59,9 (56,2; 63,6)	0,955
Sexo	17/50 mujeres (34%) 33/50 hombres (66%)	12/26 mujeres (46,2%) 14/26 hombres (53,9%)	0,329
Etnia	46/50 (92%) caucásicos 2/50 (4%) este – europeos 2/50 (4%) africanos	24/26 (92,3%) caucásicos 2/26 (7,7%) este–europeos	0,510
Creatinina (mg/dl)	6,8 (6,1; 7,5)	6,4 (5,2; 7,7)	0,582
Urea (mg/dl)	95,7 (84,6; 106,7)	89,4 (72,3; 106,4)	0,530
Hto (%)	34,2 (21,7; 48,3)	35,7 (33,2; 38,2)	0,345
Hg (g/dl)	11,4 (10,8; 12,0)	11,9 (11,0; 12,7)	0,319

3. Resultados. Variables predictoras del RIESGO INMUNOLÓGICO.

Variable	PROGRAF® N= 50 pacientes Media (IC95%)	ADVAGRAF® N=26 pacientes Media (IC95%)	p
DONANTE			
Edad (años)	47,5 (39,0; 56,0)	63,6 (56,3; 70,9)	**0,005**
Sexo	10/26 mujeres (38%) 16/26 hombres (62%)	16/24 mujeres (66%) 8/24 hombres (33%)	0,055
Cr≥1,5mg/dl	4/25 (16%)	1/24 (4,2%)	0,349
Causa de la muerte por ACV	23/29 (79,3%)	20/25 (80%)	1,000
Donante a corazón parado	6/29 (20,7%)	5/25 (20%)	1,000
RECEPTOR			
Retrasplante	6/50 (12%)	0/26 (0%)	0,089
N° de compatibilidades HLA	2,5 (2,1; 2,8)	2,1 (1,6; 2,7)	0,312
N° de incompatibilidades HLA	3,5 (3,2; 3,9)	3,9 (3,3; 4,4)	0,372
NTA	17/50 (34%)	7/26 (26,9%)	0,606
ÓRGANO			
Tiempo de isquemia fría (h)	18,3 (16,4; 20,1)	15,8 (12,8; 18,7)	0,144

3. Resultados. Variables relacionadas TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

Variable	PROGRAF® N= 50 pacientes Media (IC95%)	ADVAGRAF® N=26 pacientes Media (IC95%)	p
Dosis tacrolimus (mg/kg/día) inducción.	0,16 (0,15; 0,18)	0,14 (0,13; 0,16)	0,151
Dosis tacrolimus (mg/kg/día) mantenimiento.	0,13 (0,09; 0,17)	0,10 (0,08; 0,12)	0,201
Dosis MMF (mg/kg/día)	22,18 (20,55; 23,80)	19,46 (17,42; 21,51)	0,039
Dosis prednisona (mg/kg/día)	0,23 (0,21; 0,24)	0,16 (0,14; 0,17)	0,001
INDUCCIÓN	47/50 (94%)	26/26 (100%)	0,104
Basiliximab	17/50 (34%)	4/26 (15,4%)	
Timogloblina	30/50 (60%)	22/26 (84,6%)	

3. Resultados. Indicadores.

INDUCCIÓN

Variable	PROGRAF® N= 50 pacientes Media (IC95%)	ADVAGRAF® N=26 pacientes Media (IC95%)	p
Indicadores farmacocinéticos (μ, IC95%)			
✓ Det^{TOTAL}	11,1 (10,7; 11,6)	9,1 (8,6; 9,6)	**0,000**
✓ $\%Det^{SUPRA}$	20,8 (14,6; 27,6)	41,3 (34,7; 47,9)	**0,001**
✓ $\%Det^{INFRA}$	20,8 (15,8; 25,7)	12,0 (6,3; 17,8)	**0,031**
Indicadores clínicos			
✓ %Mod (μ, IC95%).	51,6 (47,1; 56,2)	60,7 (53,9; 67,5)	**0,025**
✓ Pacientes IT 5° días (n; %).	33/50 (66%)	0/26 (0%)	**0,001**
✓ Pacientes RA (n, %).	5/50 (10%)	2/26 (7,7%)	1,000

3. Resultados. Indicadores.

INDUCCIÓN

Variable	PROGRAF® N= 50 pacientes Media (IC95%)	ADVAGRAF® N=26 pacientes Media (IC95%)	p
Indicadores farmacocinéticos (μ, IC95%)			
✓ Det^{TOTAL}	11,1 (10,7; 11,6)	9,1 (8,6; 9,6)	**0,000**
✓ $\%Det^{SUPRA}$	20,8 (14,6; 27,6)	41,3 (34,7; 47,9)	**0,001**
✓ $\%Det^{INFRA}$	20,8 (15,8; 25,7)	12,0 (6,3; 17,8)	**0,031**
Indicadores clínicos			
✓ %Mod (μ, IC95%).	51,6 (47,1; 56,2)	60,7 (53,9; 67,5)	**0,025**
✓ Pacientes IT 5° días (n; %).	33/50 (66%)	0/26 (0%)	**0,001**
✓ Pacientes RA (n, %).	5/50 (10%)	2/26 (7,7%)	1,000

α = 0,05 contraste bilateral potencia 97%

3. Resultados. Indicadores.

MANTENIMIENTO

Variable	PROGRAF® N= 32 pacientes Media (IC95%)	ADVAGRAF® N=21 pacientes Media (IC95%)	p
Indicadores farmacocinéticos (μ, IC95%)			
✓ Det^{TOTAL}	15,4 (14,4; 16,5)	11,3 (10,1; 12,5)	**0,001**
✓ $\%Det^{SUPRA}$	49,5 (43,3; 55,6)	74,13 (67,4; 80,9)	**0,001**
✓ $\%Det^{INFRA}$	1,4 (0,2; 2,6)	0,9 (-1,0; 2,8)	0,623
Indicadores clínicos			
✓ %Mod (μ, IC95%).	50,8 (46,2; 55,5)	56,8 (51,2; 62,5)	0,099
✓ Pacientes IT 5º días (n; %).	0/32 (0%)	4/21 (19,1%)	**0,020**
✓ Creatinina (mg/dl; media, IC95%).	1,7 (1,4; 2,1)	1,67 (1,4; 1,9)	0,711

*Pérdidas:

Grupo Advagraf®: 1 por no haber alcanzado a los 6 meses post-trasplante y 4 por cambios a inhibidores de m-Tor en asociación a tacrolimus.

Grupo Prograf®: 7 por cambio a presentación de liberación retardada, 1 cambio a Ciclosporina, 1 cambio a inhibidor de m-Tor y 9 pérdidas de seguimiento.

4. Conclusiones

Advagraf®

↑ % **Det** fuera del ámbito terapéutico de referencia

↑ % **Mod**

COMPLEJIDAD MANEJO

Pacientes IT 5° días ↓ inducción ↑ mantenimiento

Similar **rechazo agudo** y niveles **creatinina.**

4. Conclusiones

Advagraf®

⇧ % **Det** fuera del ámbito terapéutico de referencia

⇧ % **Mod**

COMPLEJIDAD MANEJO

Pacientes IT 5° días ⇩ inducción ⇧ mantenimiento

Similar **rechazo agudo** y niveles **creatinina.**

Presentaciones	PROGRAF®	ADVAGRAF®
INDUCCIÓN		
MANTENIMIENTO		

4. Conclusiones

Advagraf®

↑ % **Det** fuera del ámbito terapéutico de referencia

↑ % **Mod**

COMPLEJIDAD MANEJO

Pacientes IT 5° días ↓ inducción ↑ mantenimiento

Similar **rechazo agudo** y niveles **creatinina.**

Presentaciones	PROGRAF®	ADVAGRAF®
INDUCCIÓN		
MANTENIMIENTO		

INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA
PERSONALIZACIÓN ÁMBITOS TERAPÉUTICOS

obrigado
Dank U
Merci
mahalo
Köszi
спасибо
Grazie
Thank you
mauruuru
Takk
Gracias
Dziękuję
Děkuju
danke
Kiitos