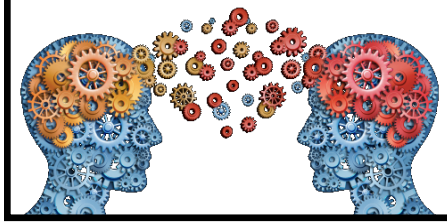
VI Congreso SVFH
SOCIEDAD VALENCIANA DE FARMACIA HOSPITALARIA
23-25 abril 2015
HOTEL PRIMUS VALENCIA

MESA REDONDA - Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria



Integración en Equipos Multidisciplinares

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Rafael Ferriols Lisart
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario de Valencia
24 de abril de 2015

Índice – PRESENTACIÓN DE LA AGENDA

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

01 Los preliminares
¿Cómo empezamos?

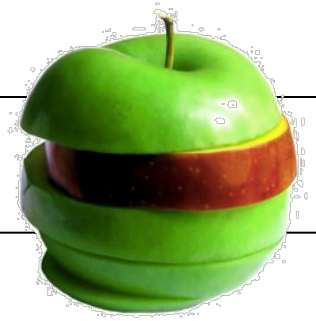
02 El día a día
¿Cómo estamos trabajando?

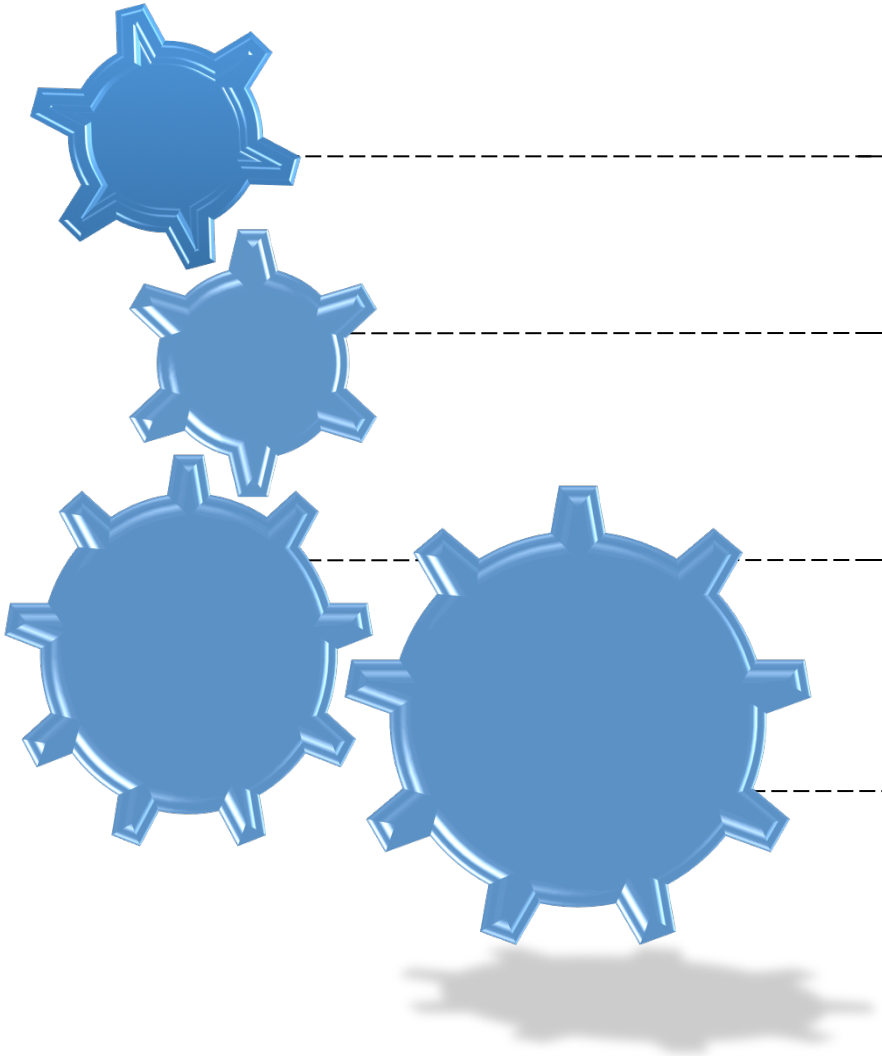
03 Los resultados

04 Los retos

Los preliminares – LA SITUACIÓN INICIAL

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria





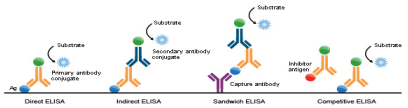
Evidencias científicas

Asociación efecto – concentración anti-TNF-α

Profesionales sanitarios

Unidad de Medicina Digestiva, Servicio de Farmacia

Tecnología accesible

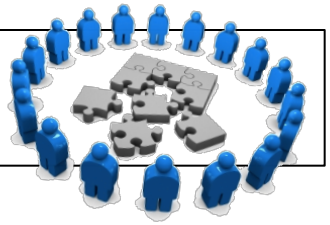


Infraestructura

Unidad de Motilidad Digestiva
Unidad de Farmacocinética Clínica

Los preliminares – EL EQUIPO DE TRABAJO

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria



Medicina Digestiva

FUNCIONAL
Dinámico y eficiente

Farmacia Hospitalaria

EVALUACIÓN DE RESULTADOS. Flujos de acción.

Individuales

Acción inmediata

Evitar la sobreexposición al tratamiento

Acción no inmediata

Comunicación escrita

Comunicación oral

Informe iGestLab

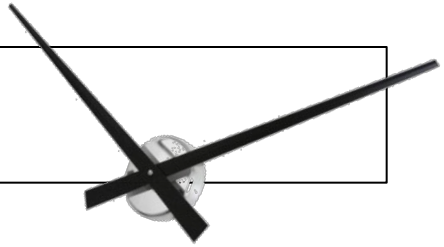
Colectivos

Reuniones periódicas c/3-6 meses

Evaluar resultados, estrategias, algoritmos, …

Los preliminares – CONSTRUYENDO EL MODELO

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria



¡ Empezar Ahora !

Hospital General Universitari de Castelló

- Anticuerpos anti-fármaco — CI
- Tratamiento concomitante — ADA
- Patología — EC, CU, Actividad
- Paciente — Género, peso, alb.

Los preliminares – CONSTRUYENDO EL MODELO

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

Concentraciones objetivo

IFX: 3-7 mg/L ADA: 5-12 mg/L

Zandvliet ML et al. *Monitoring antigen-specific biologics: current knowledge and future prospects*. Ther Drug Monit 2013; 35; 588-94.

Modelos farmacocinéticos

Infliximab en pacientes con colitis ulcerosa.

Modelo bicompartimental

Covariables: CL: ALB, ATI, SEX

Vd: WGT, SEX

$$CL = 0.407 * \left(\frac{ALB}{4.1}\right)^{-1.54} * (1.471)^{ATI} * (0.764)^{SEX}$$

$$V_1 = 3.29 * \left(\frac{WGT}{77}\right)^{0.538} * (0.863)^{SEX}$$

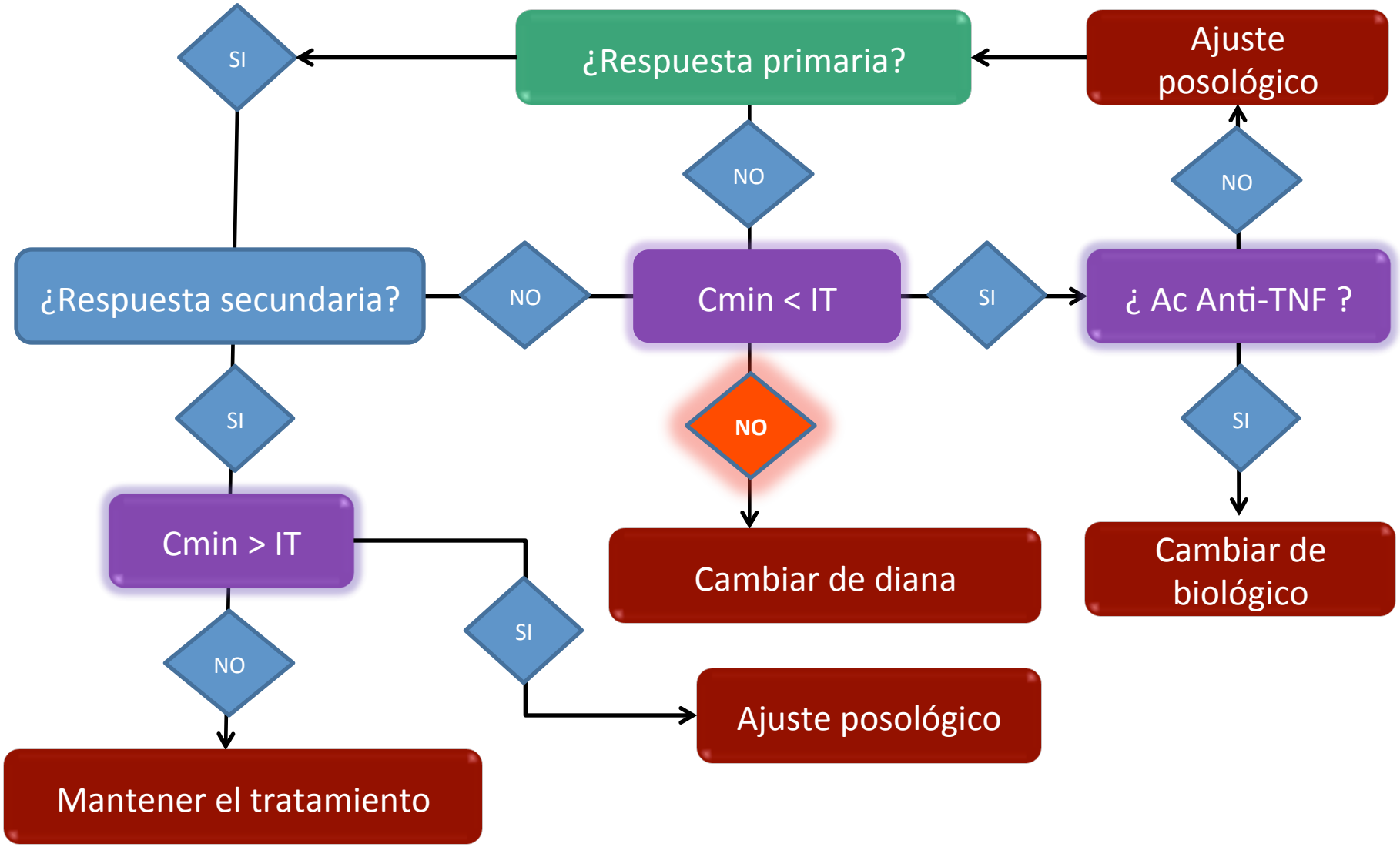
$$Q = 7.14$$

$$V_2 = 4.13$$

Fasanmade AA et al. *Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis*. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65:1211-28.

Los preliminares – INDIVIDUALIZANDO EL TRATAMENTO

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria



Los preliminares – INDIVIDUALIZANDO EL TRATAMENTO

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

NO

NO ASUMIR QUE LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS INDICA FALLO TERAPÉUTICO DEL ANTI-TNFα

Síntomas (+); anti-TNF(+)

Reevaluación

La enfermedad activa explica los síntomas

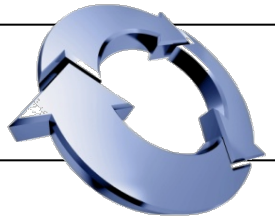
- Fallo primario → Cambiar de anti-TNF
- Fallo secundario → Ajuste de dosis o cambio de anti-TNF
- Intolerancia → Cambiar a otro anti-TNF

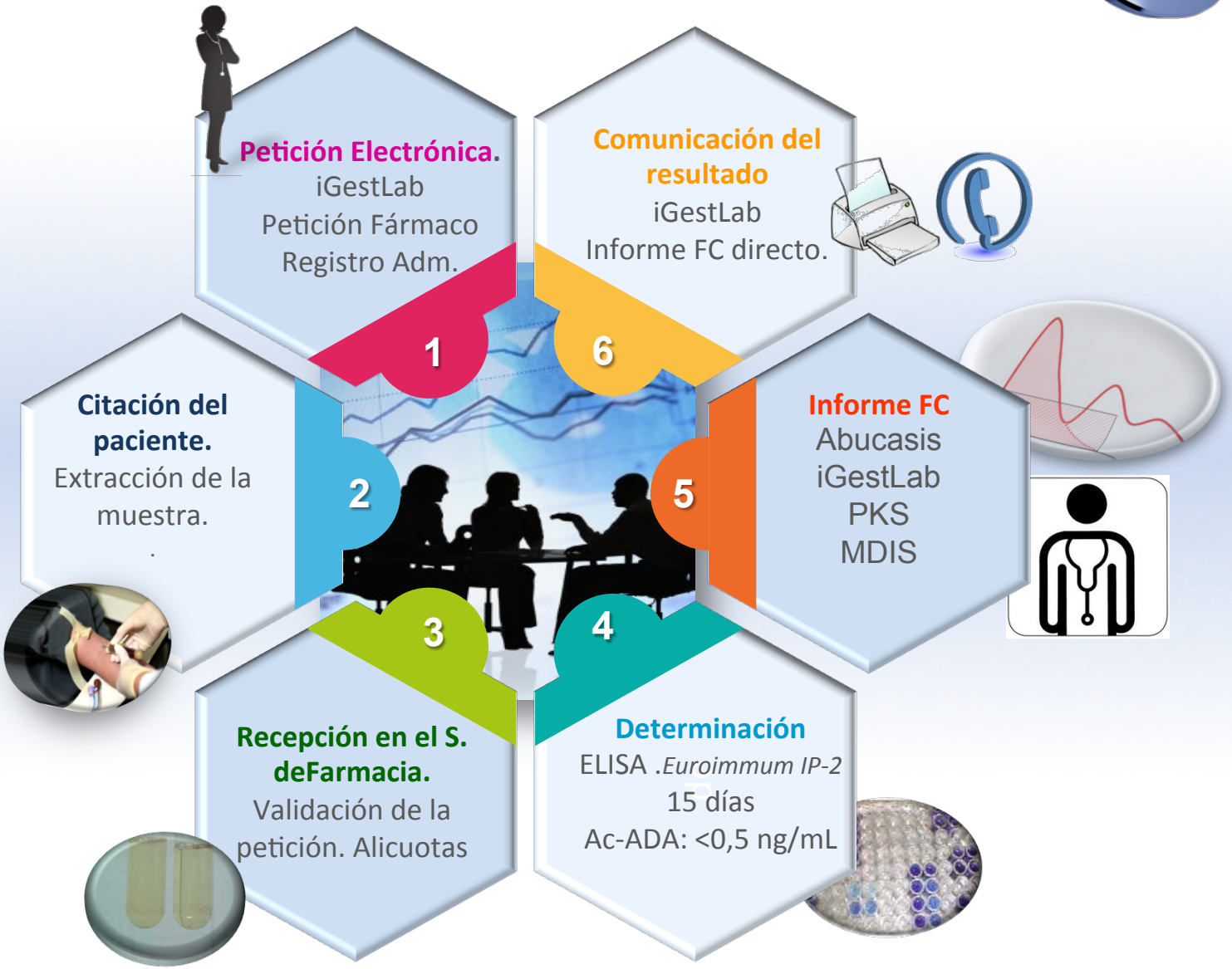
La enfermedad activa NO explica los síntomas

- ETIOLOGIA →
  - Estenosis, fistula, abscesos, nueva localización de la enfermedad, tumor.
  - Complicaciones Qx
  - Infecciones entéricas
  - Enf.celíaca
  - Síndrome de intestino irritable
  - Depresión

El día a día – EL CIRCUITO

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria





Los resultados – INFLIXIMAB

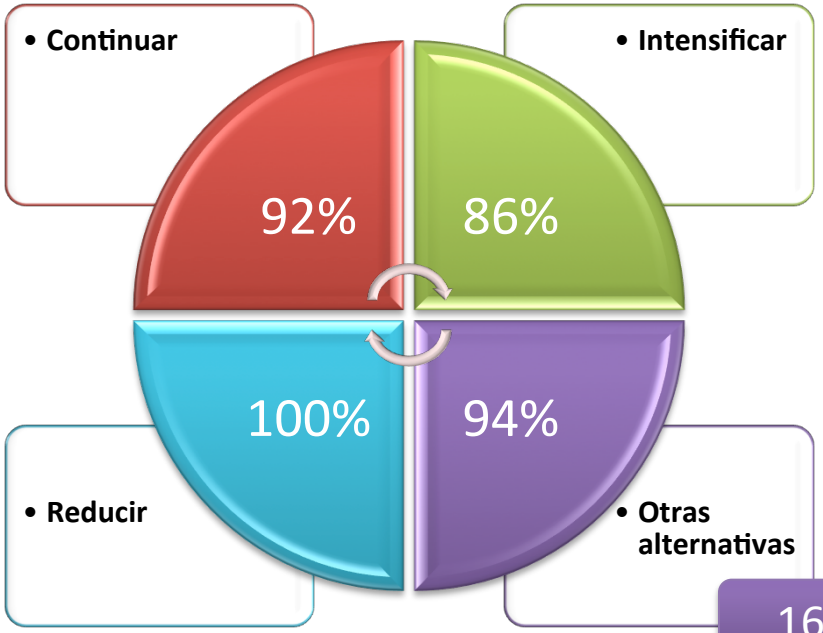
Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

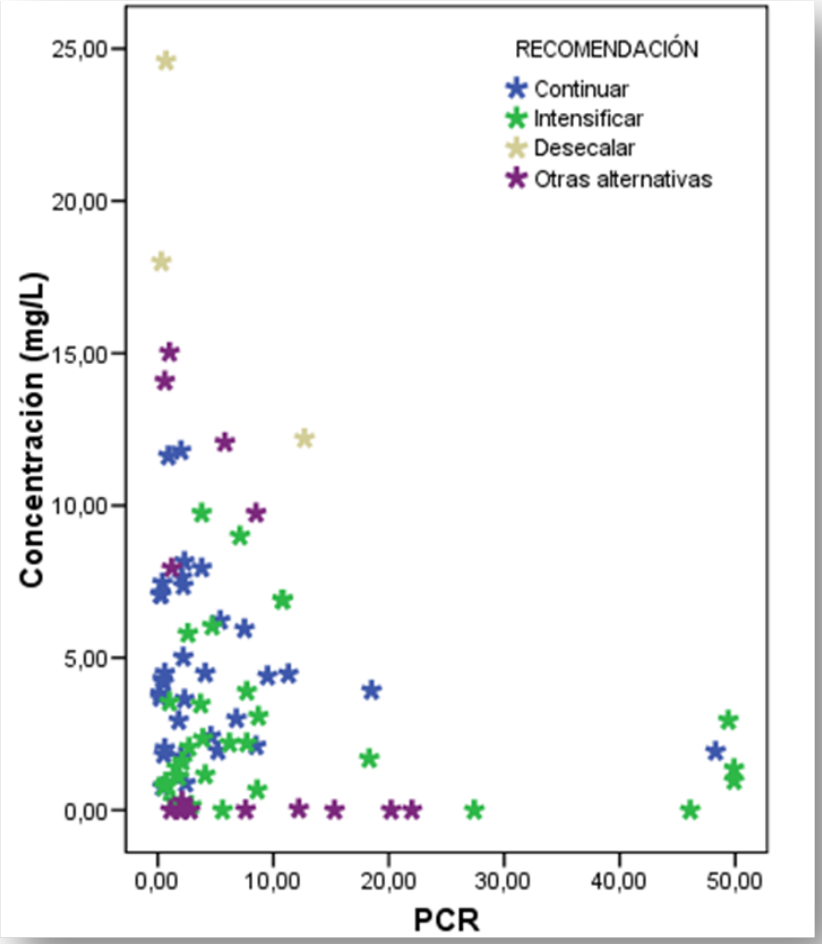
IFX 03/14-03/15

n=83 ; [IFX]=112; [Ac-IFX]: 10 *(11%)*

E.Crohn: 70%; C.U.:28%; Otros: 2%

FT1º: 6% (5.2±3.1 mg/L)
FT2ª: 18% (4.3±4.9 mg/L).
SBD: 36% (5.04±1.5 mg/L)
Control: 38% (5.0±5.1 mg/L)
Otros: 2%





16 pacientes (19%)

Los resultados – ADALIMUMAB

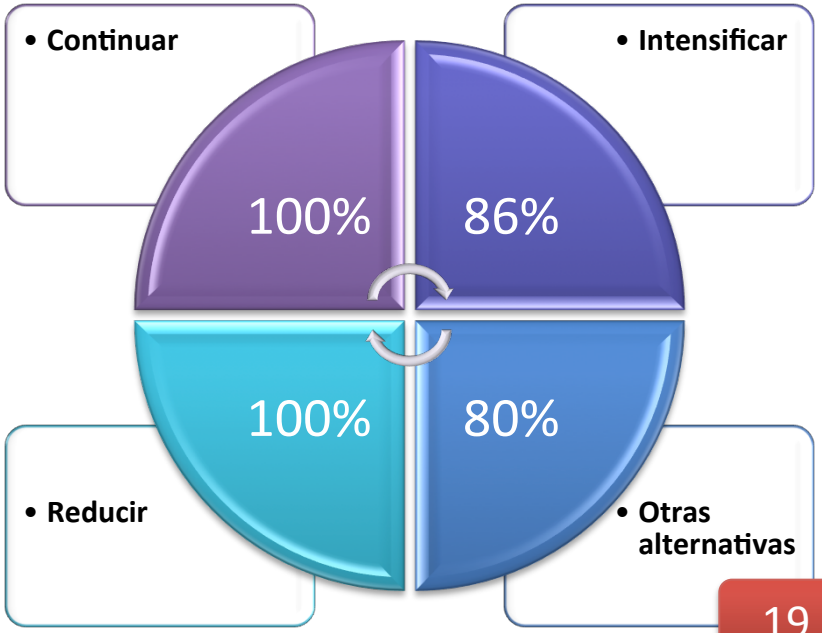
Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

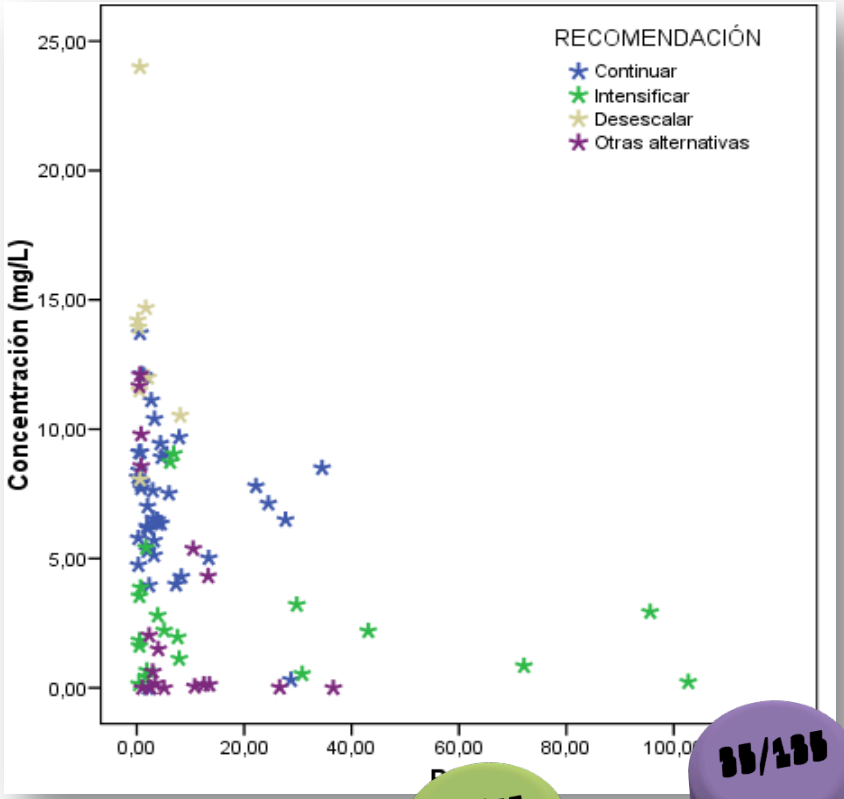
ADA 03/14-03/15

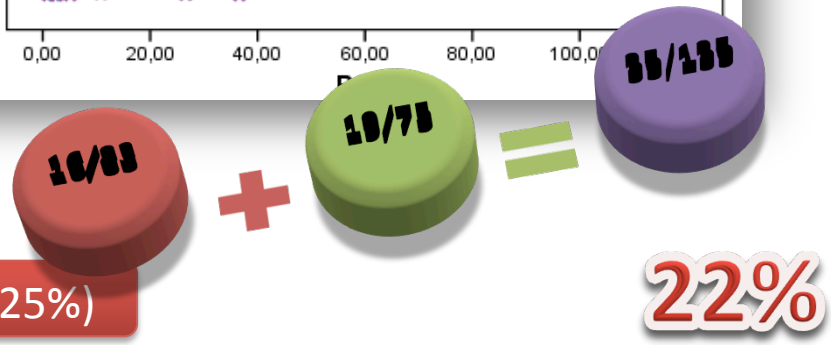
n=75 ; [ADA]=104; [Ac-ADA]: 13 *(17%)*

E.Crohn: 64%; C.U.:32%; Otros: 4%

FT1º: 5% (4.2±4.4 mg/L)
FT2ª: 18% (3.6±4.0 mg/L).
SBD: 32% (5.9±4.6 mg/L)
Control: 37% (7.9±4.9 mg/L)
Otros: 8%







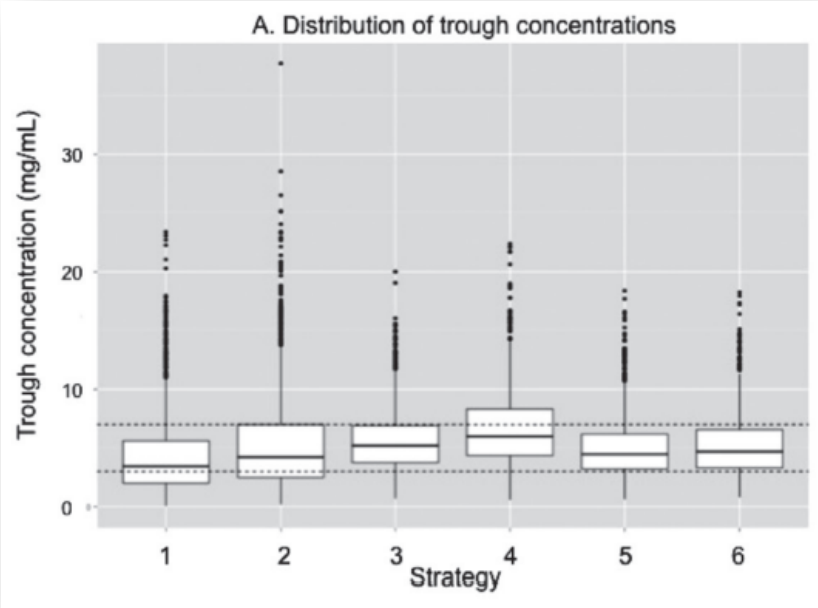
19 pacientes (25%)

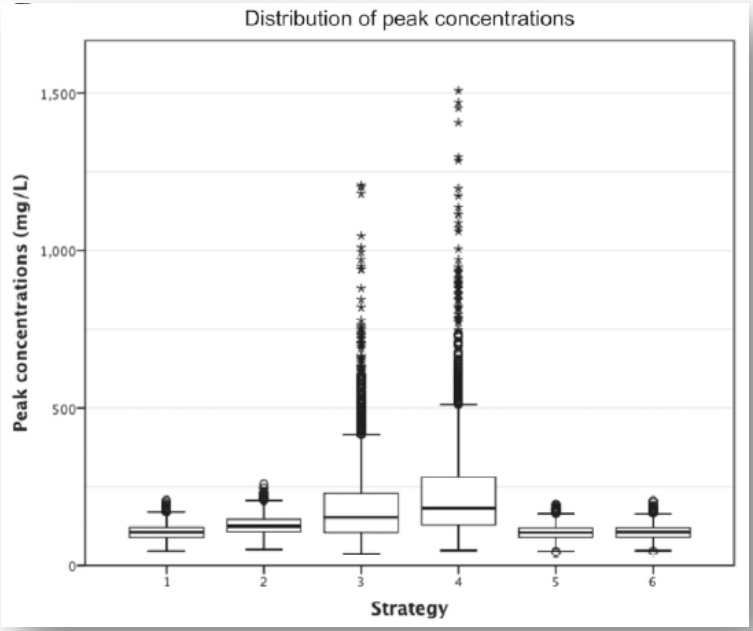
Los resultados – LOS INTERROGANTES

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

Table I. Dosing strategies and proportion of patients classified according to serum trough levels of infliximab

Dosing strategy	*Dosing strategy description*		*Patients (%)*				
	Mean dose [SD] (mg/kg)	*Mean Inter-dose interval [SD] (weeks)*	*No responders*	*Responders*	*Overdose*	*> 10 mg/L*	*< 1 mg/L*
1	5 [fix]	8 [fix]	43	40	17	20	8
2	6 [fix]	8 [fix]	33	42	25	12	6
3	9.9 ± 8.8	8 [fix]	12	64	24	5	0
4	12.2 ± 16.2	8 [fix]	8	54	37	14	0
5	5 [fix]	7.32 ± 1.20	21	62	17	4	0
6	5 [fix]	7.31 ± 1.18	20	60	20	5	0

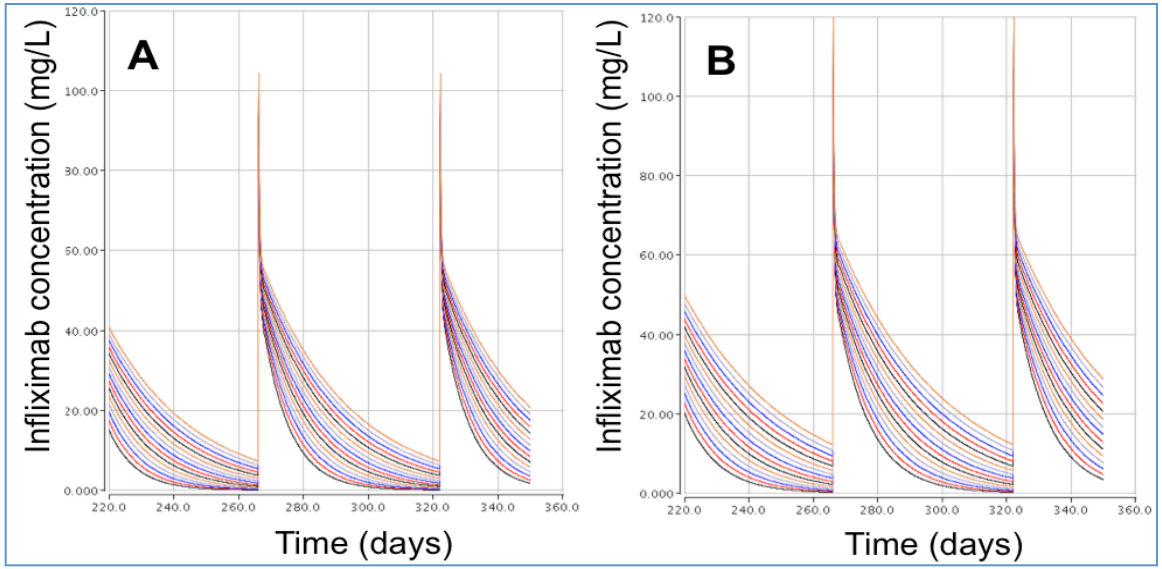




Pérez A, Ferriols R, Alós M, Mínguez P. *A pharmacokinetic approach to model-guided design of infliximab schedules in ulcerative colitis patients*. Rev Esp Enferm Dig 2015; 3: 137-41

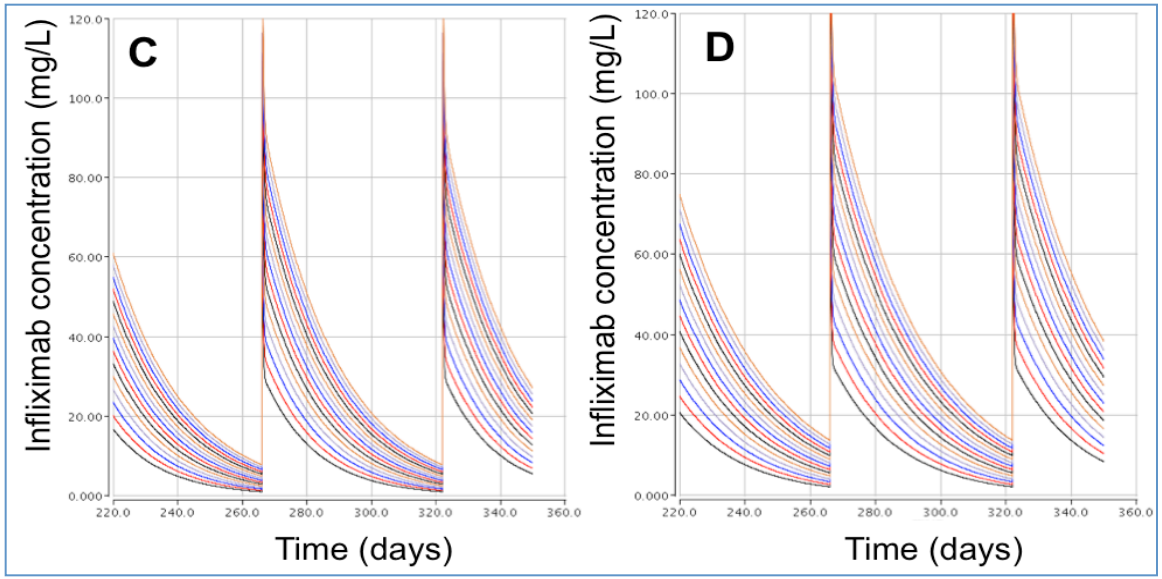
Los resultados – INFLUENCIA DE LAS COVARIABLES

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria



(A) Male patients with **albumin** values ranging from 2.4 to 5.2 g/dL and fix weight 78.8 Kg

(B) Female patients with **albumin** values ranging from 2.4 to 5.2 g/dL and fix weight 78.8 Kg;



(C) Male patients with fix albumin level 4.1 g/dL and **weights** ranging from 40 to 160 Kg

D) Female patients with fix albumin level 4.1 g/dL and **weights** ranging from 40 to 160 Kg.

Concluyendo – DIFERENCIAS CON LA TDM TRADICIONAL

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

Enfermedad dinámica. Recidivas, rebrotes, recurrencias, progresión,...

ENFERMEDAD DINÁMICA

ELEVADA VARIABILIDAD

Variabilidad elevada y multifactorial inter e intraindividual. Enfermedad, tratamientos asociados, procedimientos quirúrgicos, paciente.

Ac. anti-fármaco. Neutralizantes, no-neutralizantes, transitorios

ANTICUERPOS ANTIFARMACO

CORRELACIÓN CLÍNICA

Baja correlación entre los **síntomas clínicos** y la evidencia objetiva de ulceración de la mucosa intestinal e inflamación

Asociación entre concentraciones mínimas elevadas y toxicidad a medio-largo plazo.

TOXICIDAD

Los retos – ALGUNAS CUESTIONES PENDIENTES

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

1. **TÉCNICA ANALÍTICA**
   Flexible, sensibilidad, especificidad

2. **MODELOS PK-PD**
   Enfermedad de Crohn, ADA,…

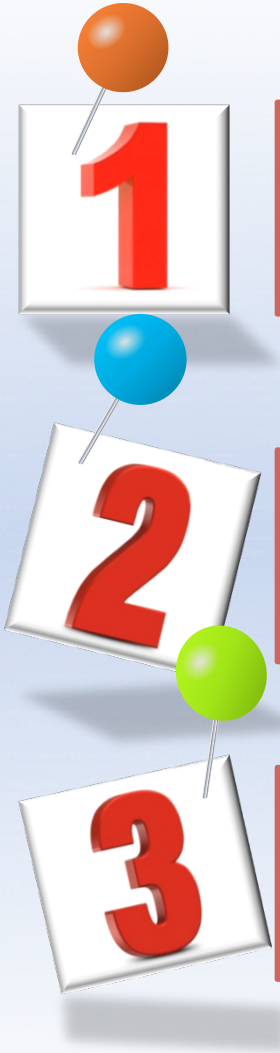
3. **INTERVALO TERAPÉUTICO – CONC. OBJETIVO**
   Pre-quirúrgico, inducción, mantenimiento, Cmáx, AUC,…

4. **DIFERENTES ANTICUERPOS**
   Neutralizantes, no neutralizantes, transitorios

5. **ANÁLISIS DEL TNF-α**
   ¿Cuándo, dónde, …?

En resumen … – CONCLUSIONES

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

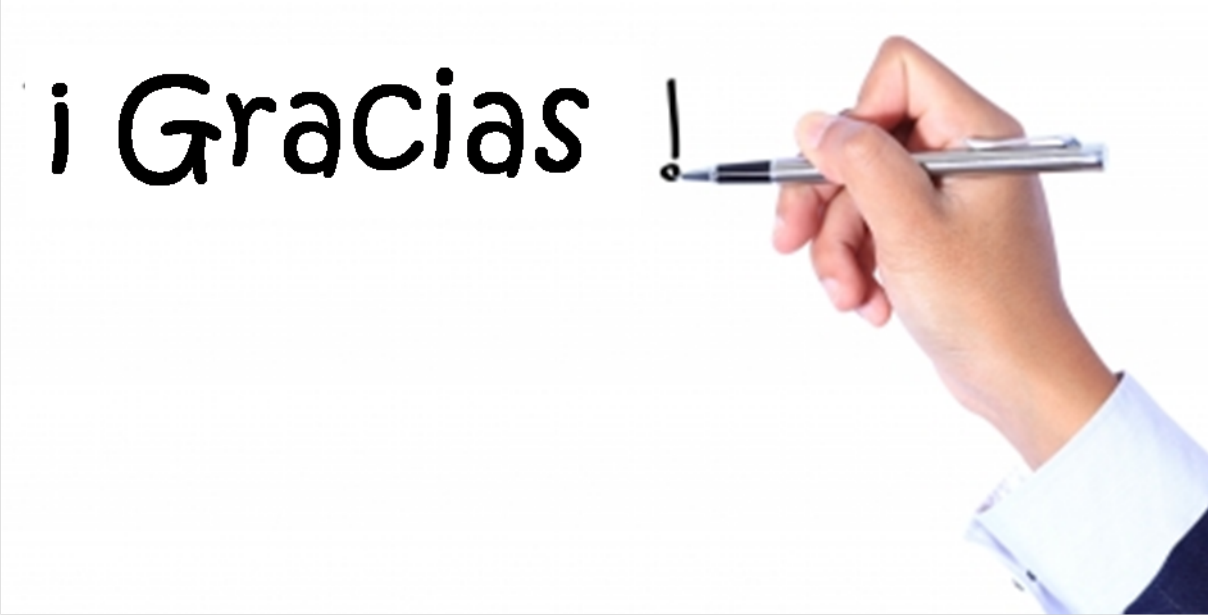


1. La monitorización de las concentraciones séricas de IFX o ADA proporciona una información “útil” para la toma de decisiones clínicas

2. La farmacocinética de los anticuerpos monoclonales presenta características diferenciales respecto a la de los fármacos “tradicionales”

3. La formación de equipos multidisciplinares, con la presencia del farmacéutico de hospital, permite optimizar la información derivada de la monitorización de los fármacos biológicos

VI Congreso
SVFH
SOCIEDAD VALENCIANA DE
FARMACIA HOSPITALARIA
23-25 abril
2015
HOTEL PRIMUS
VALENCIA


¡ Gracias !

Los resultados – ALGUNOS CASOS PARTICULARES

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

Especificidad

Solicitud IFX

[IFX]: 0,14 mg/L; [Ac-AntiIFX]: 307 ng/mL.

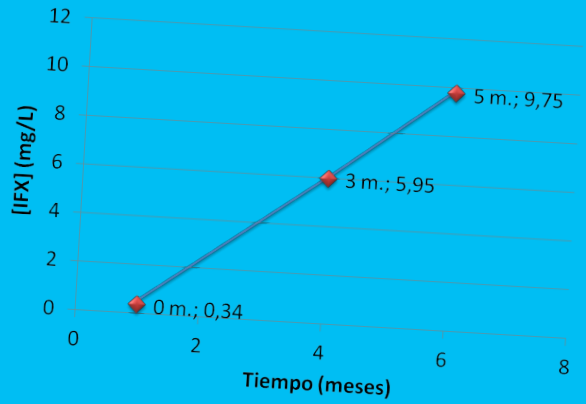
Revisión HªClínica Abucasis.
Tratamiento con ADA

Cambio TNF

Mujer 31 años, 45 kg,
C.U: 250 mg/8s.

[IFX]= 0,04 mg/L;[Ac-IFX:]= 255 ng/mL
Cambio a ADA:
$[ADA]_{6\ meses}$= 7,13 mg/L.

Variabilidad



IFX 350 mg/mes

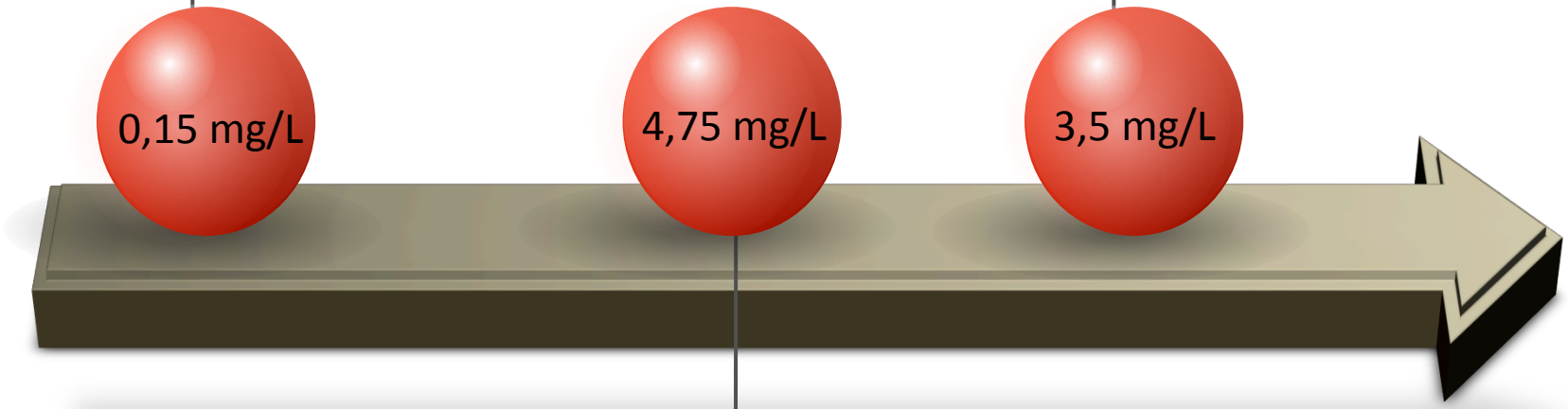
Los resultados – IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA

Monitorización de biológicos: integración en la cartera de servicios de farmacia hospitalaria

Paciente, 61 kg, 25 a, EC; ADA 40 mg/14 días+ Budenosida

[ADA]: 0,15 mg/L. Intensificar 40 mg/7 días

10 meses: 3,5 mg/L. Intenta alargar la administración. EA cutáneos, neutropenia por ADA



Dos meses despues, [ADA]= 4,75 mg/L. Continuar igual