



Nové možnosti profylaxe u osob s hemofilií

Farmakokinetika a léky s prodlouženým účinkem



Jan Blatný

**Oddělení dětské hematologie
FN Brno, CZ**



- Nitrožilní podání koncentrátu chybějícího faktoru ve snaze **předcházet** možnému krvácení.
 - » Berntorp et al., Haemophilia 2003
- Poprvé vyzkoušena, zhodnocena a publikována ve Švédsku
 - » Nilsson, Act Paed Scans 1976
- Nyní zlatý standard léčby dětí s těžkou formou hemofilie celosvětově

Kategorie profylaxe



- **Primární profylaxe**

- Zahájena před vznikem JAKÉHOKOLI poškození kloubů
 - Tedy před 2 rokem a ne později, než po prvním krvácení

- **Sekundární profylaxe**

- Zahájena až po objevení se kloubního poškození a/nebo po závažných krváceních
 - Každou profylaxi, zahájenou po opakovaných krváceních, je NUTNÉ považovat již za profylaxi sekundární
 - » Berntorp et al., Haemophilia 2003

- **Terciární profylaxe**

- Zahájena až v dospělém věku, kdy má předejít život ohrožujícím krvácením a zabránit zhoršení již existujícího poškození pohyb aparátu
 - » Gringeri et al. Haemophilia 2012

- **Čím později (po prvním krvácení) je profylaxe zahájena, tím vyšší je riziko arthropatii**

- » Fisher et al., Blood 2002



“Profylaxe by měla být dostupná všem osobám s hemofilií, protože bylo prokázáno, že zlepšuje chronické postižení kloubů. Profylaxe rovněž podporuje a zlepšuje sociální situaci osob s hemofilií a zmírňuje následky jejich onemocnění”

» Colvin et al., European principles of haemophilia care, Haemophilia 2008

Věk není nijak omezen!!!



Riziko vzniku inhibitoru?

Rostoucí význam inhibitoru



- Větší virová bezpečnost plazmatických preparátů
- Lepší prevence artropatie vzhledem k rostoucí dostupnosti
- Zdokonalování centralizace, přenosů dat, vytváření registrů
- Zkvalitnění psychologické a sociální péče

Do popředí se stále více dostává nejvážnější komplikace léčby hemofilie – **aloprotilátky proti FVIII = inhibitor**

Rizikové faktory pro vznik inhibitoru



- Protilátky vznikají u 25 - 30 % (dětí) s těžkou hemofilií A
- Většinou během prvních 50 dnů expozice F VIII
- Na jejich vznik mají **významný vliv**:
 - defekty genu pro F VIII (typ mutace)
 - některé HLA charakteristiky
 - rodinná anamnéza inhibitoru
 - etnická příslušnost (Afrika)
 - tzv. „**Danger signals**“
 - (vakcinace, dávkování, časování, způsob aplikace, koincidence etc...)

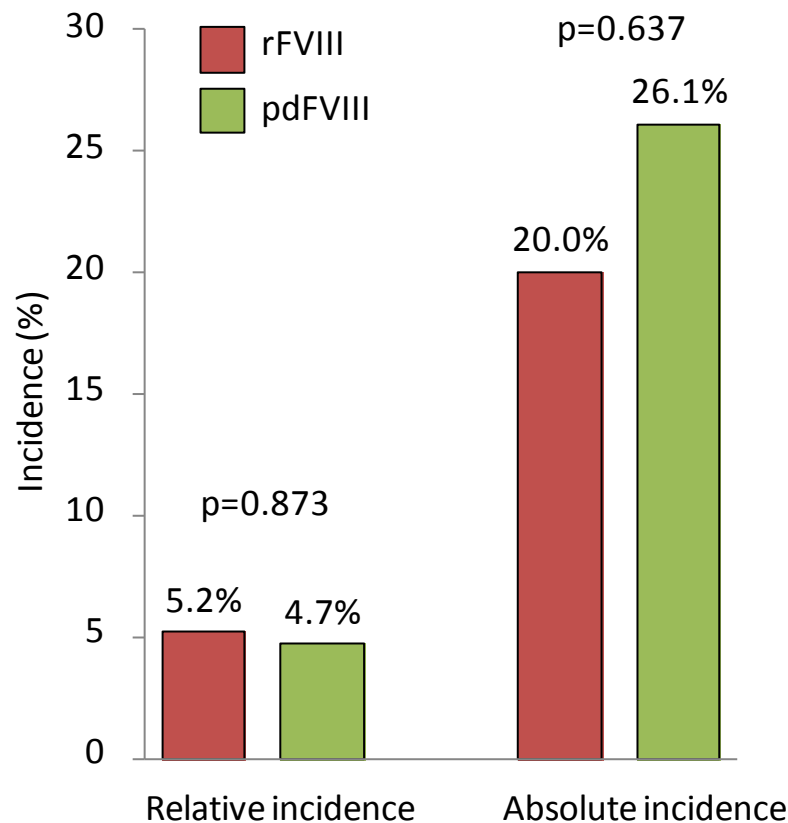
Užitý preparát a riziko inhibitoru: Současná data



- Plazmatické koncentráty vs. rekombinantní preparáty:
! Nelze potvrdit větší riziko vzniku inhibitoru u žádné z obou skupin !
- Změny v použitém preparátu nevedou ke zvýšenému riziku vzniku inhibitoru
- Studie, které uváděly jiné závěry, nebyly srovnatelné co do uspořádání (různé dny expozice, retrospektivní hodnocení...)

K.Peerlinck et al, Haemophilia (2006), 12

Incidence inhibitorů u PUPs s těžkou hemofilií 2003-2012



Inhibitory u PUPs (HR versus LR)

- Při léčbě pdFVIII všechny inhibitory HR
- Při léčbě rFVIII jen polovina (2 ze 4) inhibitorů HR
 - *Roční incidence HR inhibitorů u PUPs s těžkou formou hemofilie A léčených rFVIII tedy jen 2,6%, absolutní incidence 10%*

Inhibitory a profylaxe

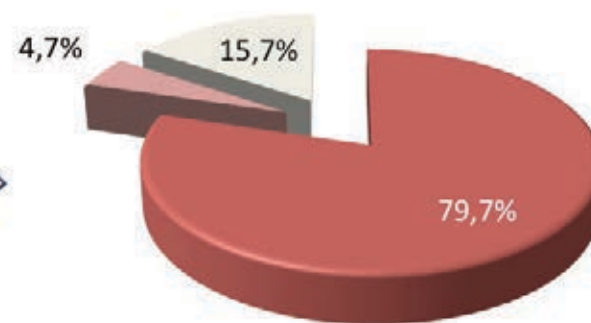
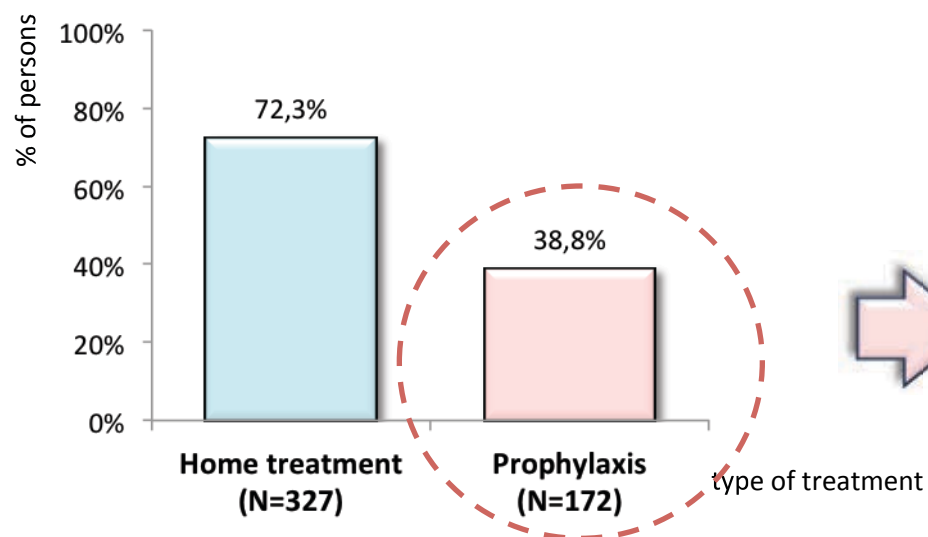
	No of PUPs	No of treatment-years	No of PUPs with inhibitor	No of HR/LR	No of inhibitors developed on / without prophylaxis
rFVIII	20	76	4	2/2	1/3
<i>annual incidence</i>			5.2%	2.6% / 2.6%	2.4% / 8.8% ($p=0.211$)
<i>absolute incidence</i>			20.0%	10% / 10%	7.1% / 50% ($p=0.028$)
pdFVIII	23	128	6	6/0	1/5
<i>annual incidence</i>			4.7%	4.7% / 0%	1.4% / 9.3% ($p=0.037$)
<i>absolute incidence</i>			26.1%	26.1% / 0%	9.1% / 41.7% ($p=0.076$)

- Většina inhibitorů vznikla u PUPs bez profylaxe!
 - Pouze 1 PUP léčený rFVIII a 1 PUP léčený pdFVIII v letech 2003-2012 profylakticky vyvinuli inhibitor!

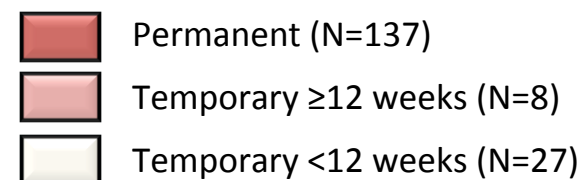


Efekt profylaxe – Česká data 2013

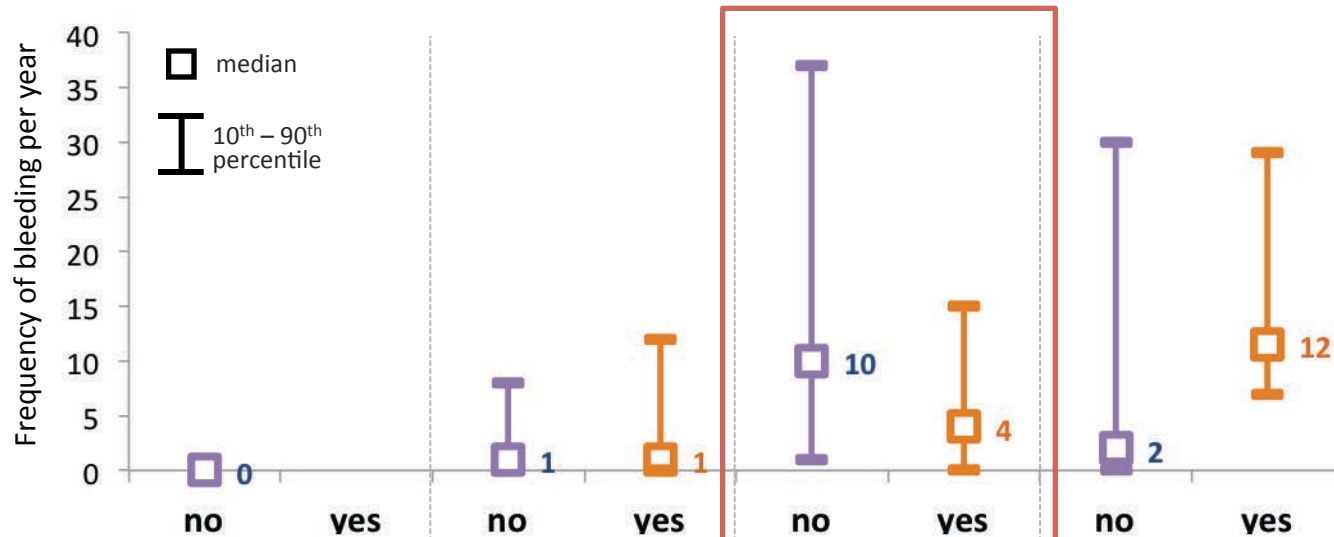
Type of treatment



Type of prophylaxis (N=172)



Bleeding requiring treatment according to prophylaxis



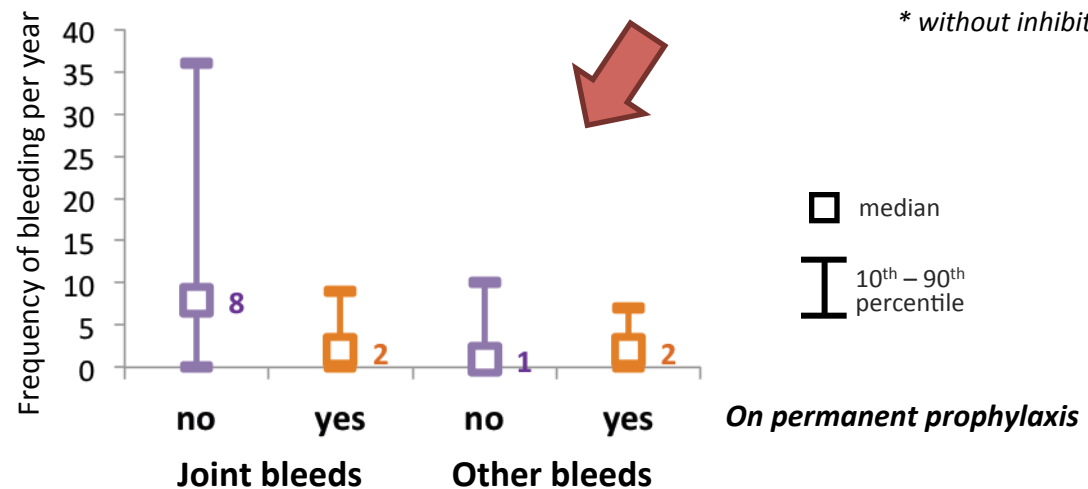
Frequency of bleeding	Mild*		Moderate*		Severe*		Inhibitor	
N	210	0	72	14	101	119	8	4
Mean	0.5		2.9	3.3	15.1	6.6	7.1	14.8
Median (min – max)	0 (0 – 7)		1 (0 – 30)	1 (0 – 16)	10 (0 – 124)	4 (0 – 45)	2 (0 – 30)	11.5 (7 – 29)
persons on permanent prophylaxis	0		14 (16.1%)		119 (53.6%)		4 (33.3%)	
% of drugs (FVIII and FIX) consumed by persons on permanent prophylaxis	-		4.8 %		63.5 %		3.9 %	

* without inhibitor

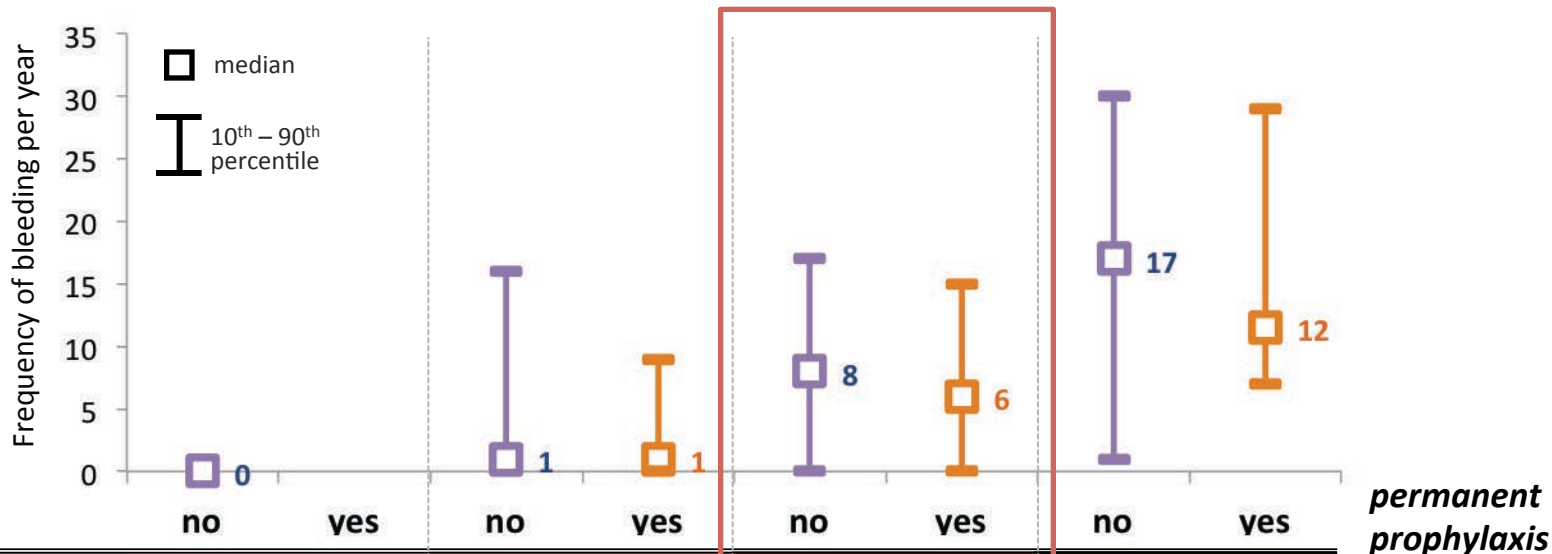
Joint and other bleeds according to prophylaxis

Frequency of bleeding	Mild*		Moderate*		Severe*		Inhibitor	
N total	210	0	72	14	101	119	8	4
N valid	193	0	63	13	71	96	6	4
JOINT BLEEDS								
Mean	0.1		1.4	2.7	13.7	3.7	4.5	6.3
Median (range)	0 (0 – 5)		0 (0 – 17)	1 (0 – 12)	8 (0 – 124)	2 (0 – 30)	0 (0 – 18)	6 (4 – 9)
Total bleeding rate	23		91	35	975	355	27	25
OTHER BLEEDS								
Mean	0.3		1.4	0.8	3.2	2.8	3.8	8.5
Median (range)	0 (0 – 5)		0 (0 – 13)	0 (0 – 6)	1 (0 – 36)	2 (0 – 16)	1.5 (0 – 12)	5.5 (3 – 20)
Total bleeding rate	52		88	10	226	264	23	34

* without inhibitor



Bleeding requiring treatment according to prophylaxis



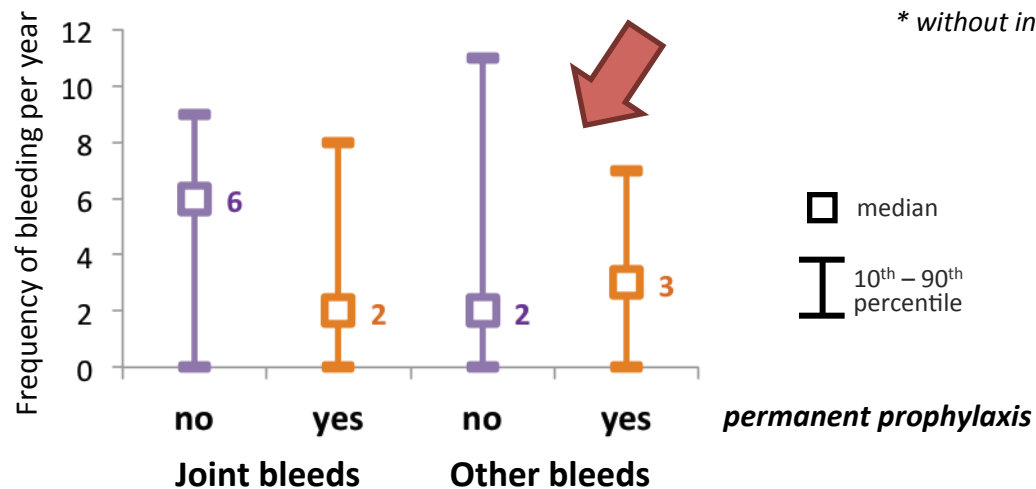
Frequency of bleeding	Mild*		Moderate*		Severe*		Inhibitor	
N	88		38	7	11	62	3	4
Mean	0.5		2.9	3.3	12.3	7.0	16.0	14.8
Median (min – max)	0 (0 – 7)		1 (0 – 22)	1 (0 – 16)	8 (0 – 59)	6 (0 – 45)	17 (1 – 30)	11.5 (7 – 29)
children on permanent prophylaxis	0 (0%)		7 (15.6%)		62 (84.9%)		4 (57.1%)	
% of drugs (FVIII and FIX) consumed by children on permanent prophylaxis	0 %		6.6 %		75.6 %		10.2 %	

* without inhibitor

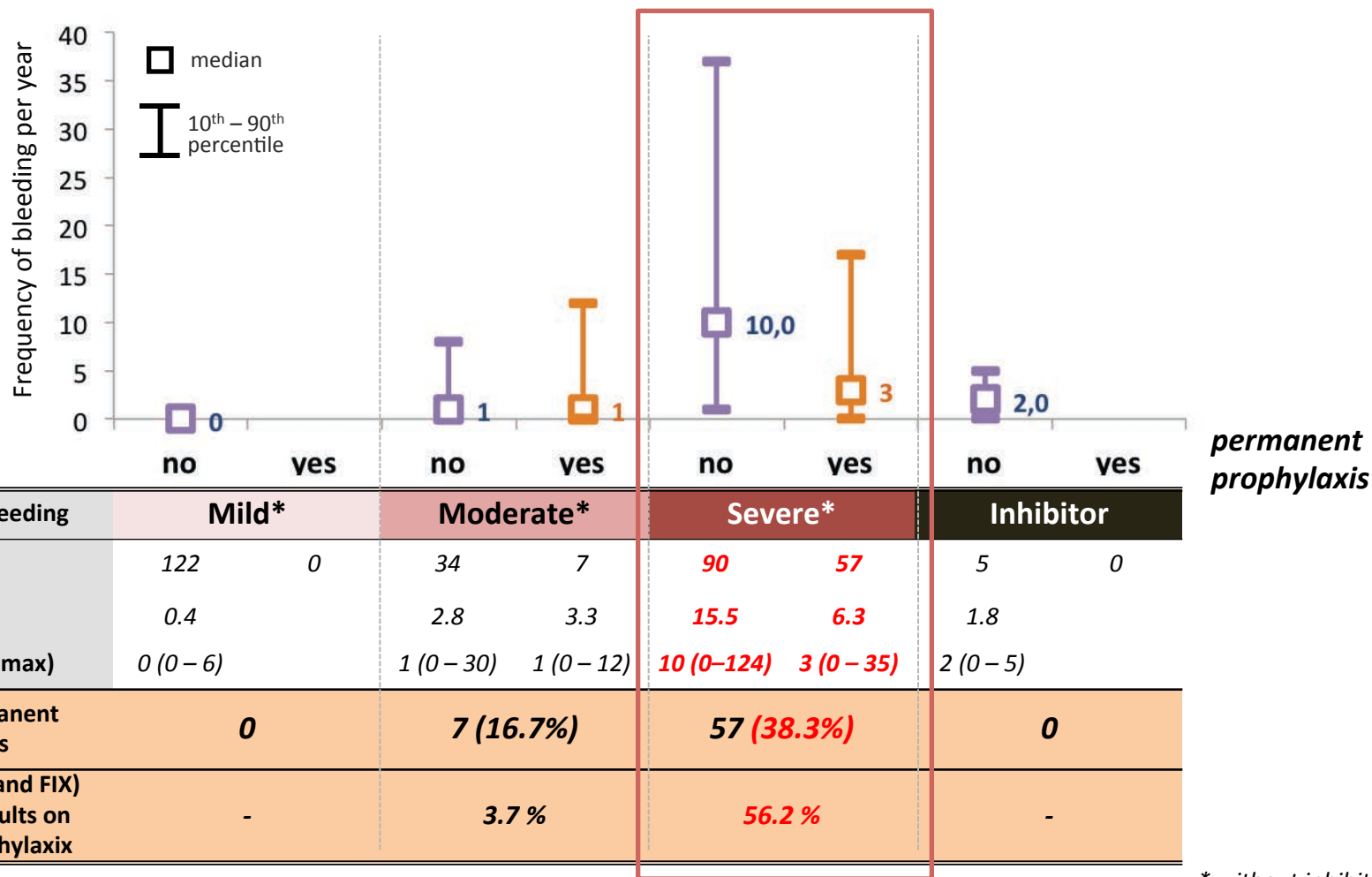
Joint and other bleeds according to prophylaxis

Frequency of bleeding	Mild*		Moderate*		Severe*		Inhibitor	
N total	88	0	38	7	11	62	3	4
N valid	86	0	38	7	11	61	3	4
JOINT BLEEDS								
Mean	0.2		1.3	1.9	5.7	3.6	9.0	6.3
Median (range)	0 (0 – 4)		1 (0 – 10)	1 (0 – 10)	6 (0 – 23)	2 (0 – 29)	9 (0 – 18)	6 (4 – 9)
Total bleeding rate	13		50	13	63	222	27	25
OTHER BLEEDS								
Mean	0.4		1.6	1.4	6.5	3.4	7.0	8.5
Median (range)	0 (0 – 5)		1 (0 – 12)	0 (0 – 6)	2 (0 – 36)	3 (0 – 16)	8 (1 – 12)	5.5 (3 – 20)
Total bleeding rate	33		61	10	72	209	21	34

* without inhibitor



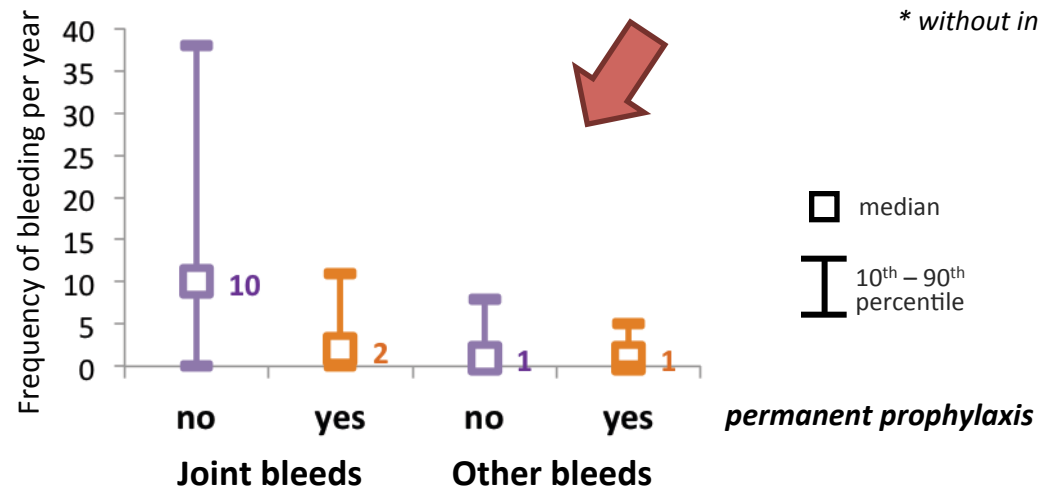
Bleeding requiring treatment according to prophylaxis



Joint and other bleeds according to prophylaxis

Frequency of bleeding	Mild*		Moderate*		Severe*		Inhibitor	
N total	122	0	34	7	90	57	5	0
N valid	107	0	25	6	60	35	3	0
JOINT BLEEDS								
Mean	0.1		1.6	3.7	15.2	3.8	0	
Median (range)	0 (0 – 5)		0 (0 – 17)	1 (0 – 12)	10 (0–124)	2 (0 – 30)	0	
Total bleeding rate	10		41	22	909	133	0	
OTHER BLEEDS								
Mean	0.2		1.1	0.0	2.6	1.6	0.7	
Median (range)	0 (0 – 3)		0 (0 – 13)	0	1 (0–24)	1 (0 – 8)	0 (0 – 2)	
Total bleeding rate	19		27	0	154	55	2	

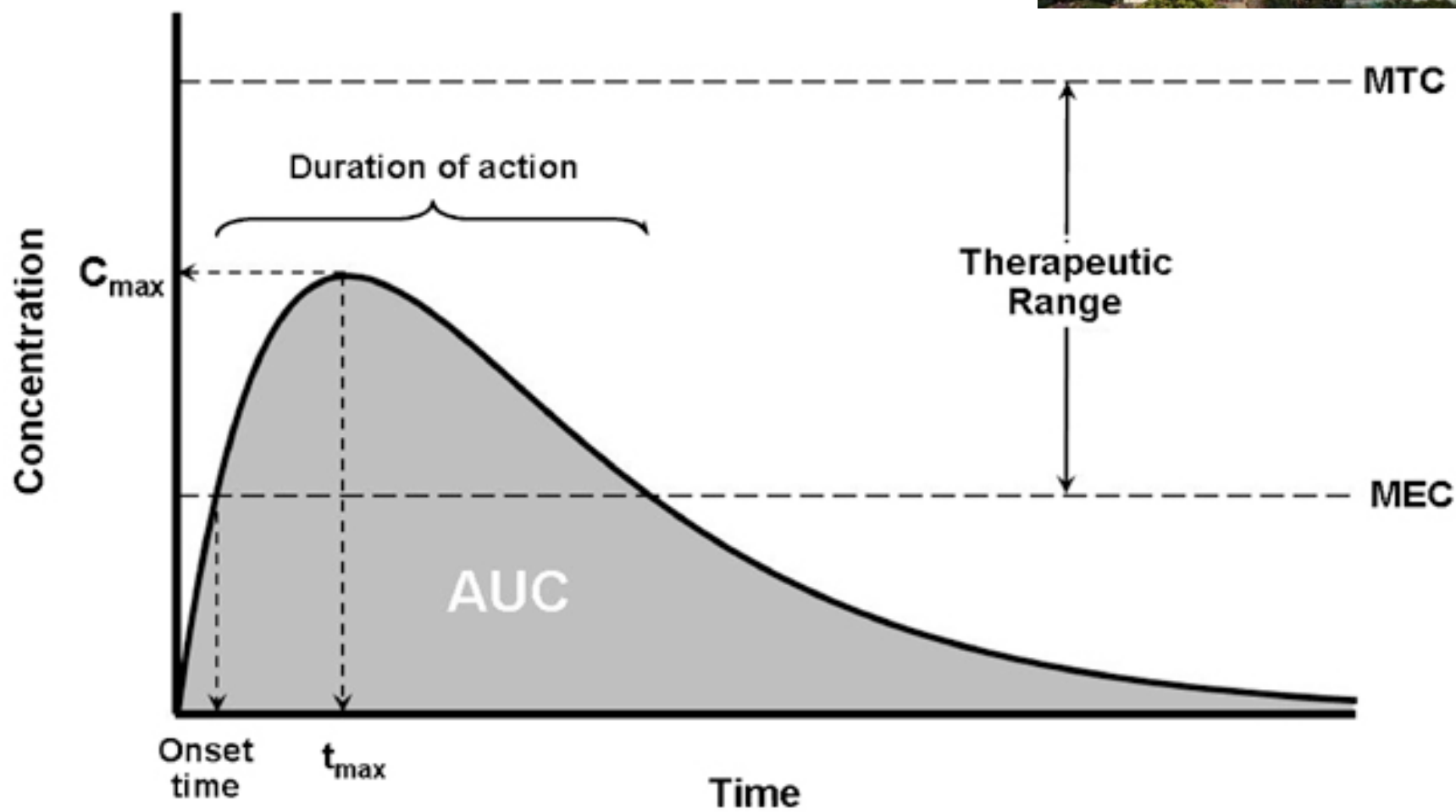
* without inhibitor





Farmakokinetika

Co je to farmakokinetika (PK)



Standardní koncentráty (pdF/rF)



- pdFVIII/rFVIII
 - Poločas v rozmezí 6-28 h
 - Pravděpodobně i v závislosti na hladině vWF
 - Různá “clearance”
 - Mění se s věkem
 - Profylaktické aplikace 2-3 x týdně
 - Doba účinku léku se liší i při léčbě “On demand”
- pdFIX/rFIX
 - Poločas minimálně 18-24 h
 - Částečně odlišná clearance
 - Mění se s věkem
 - Profylaktická aplikace 1-2 x týdně

Proč PK?



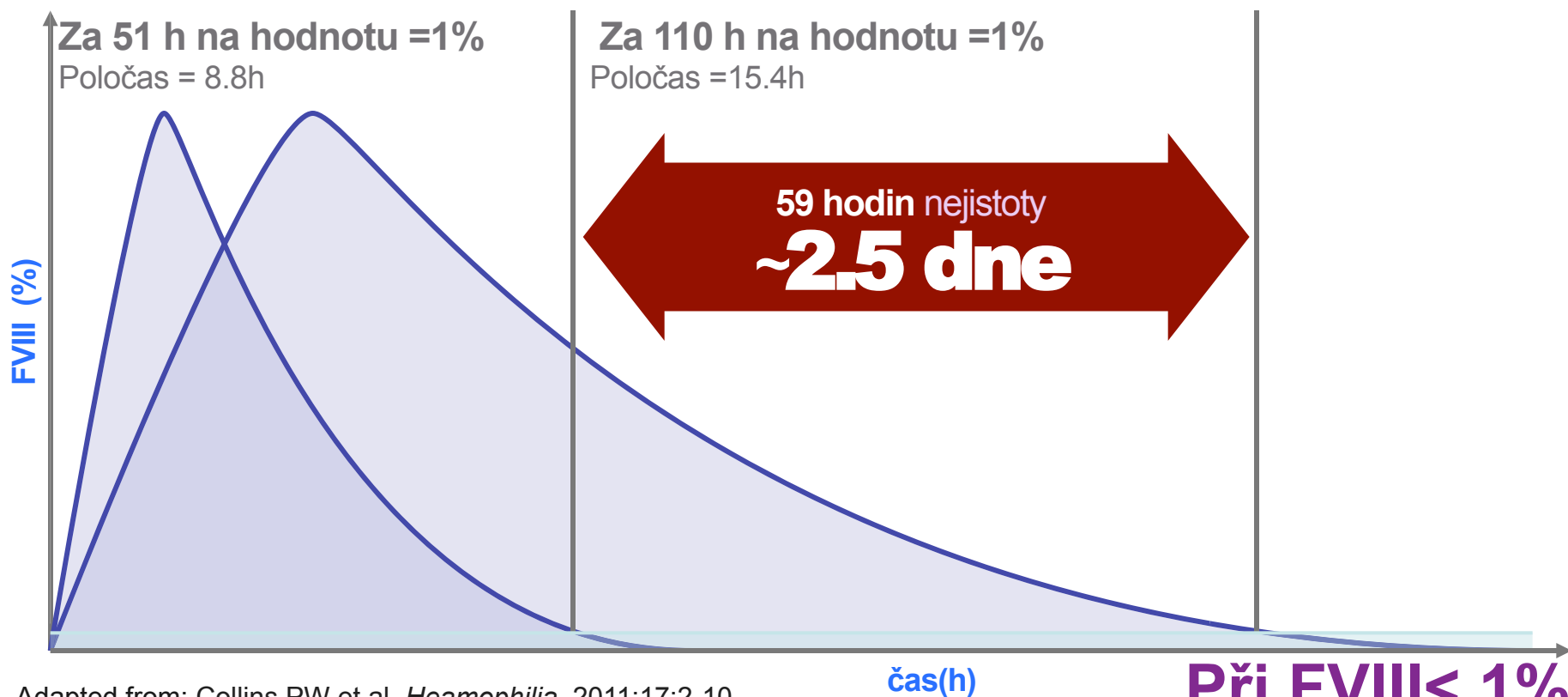
- Poločas (zejména u hemofilie A) se může lišit i o více, než 200% (8-28 h)
- Při standardní léčbě (“one fits all”):
 - Část osob poddávkována
 - Část osob je léčena zbytečně mnoho
- PK umožní “ušít léčbu na míru”
 - Určí potřebnou dávku i frekvenci pro konkrétního jedince
- PK umožní přizpůsobit léčbu požadovaným aktivitám a/ nebo naopak aktivity sladit s podávanou léčbou a tak zabránit (téměř) všem krvácením a navíc ušetřit finanční zdroje bez nebezpečí pro pacienta!

Rozdíl ve farmakokinetice mezi jednotlivci



Možný rozdíl u:

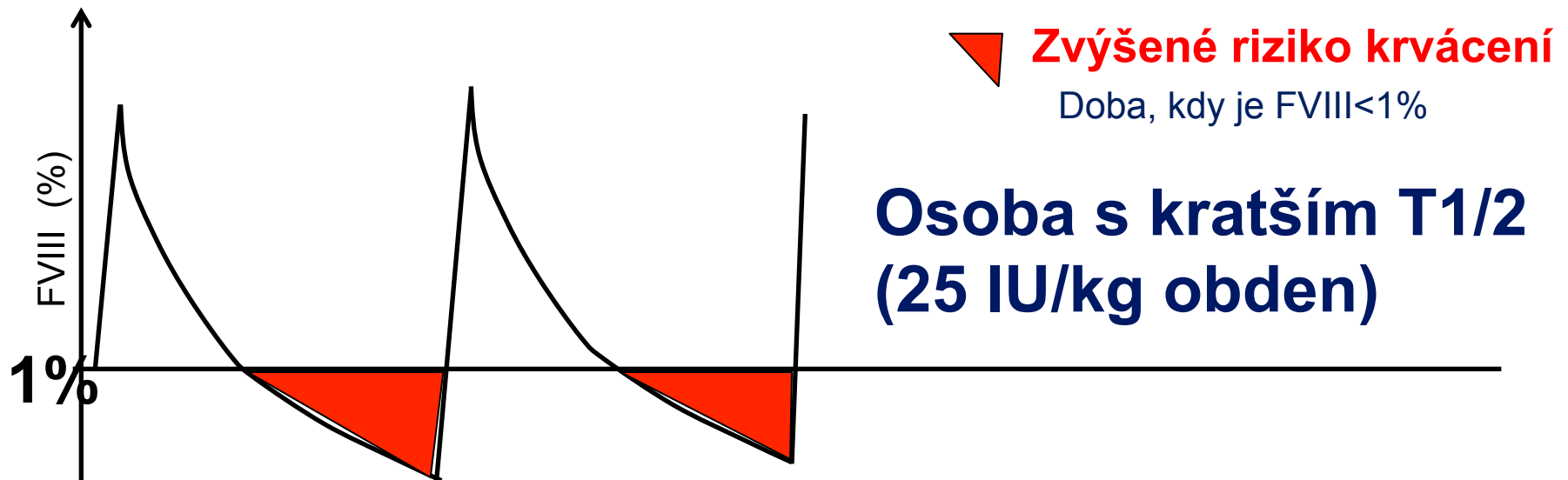
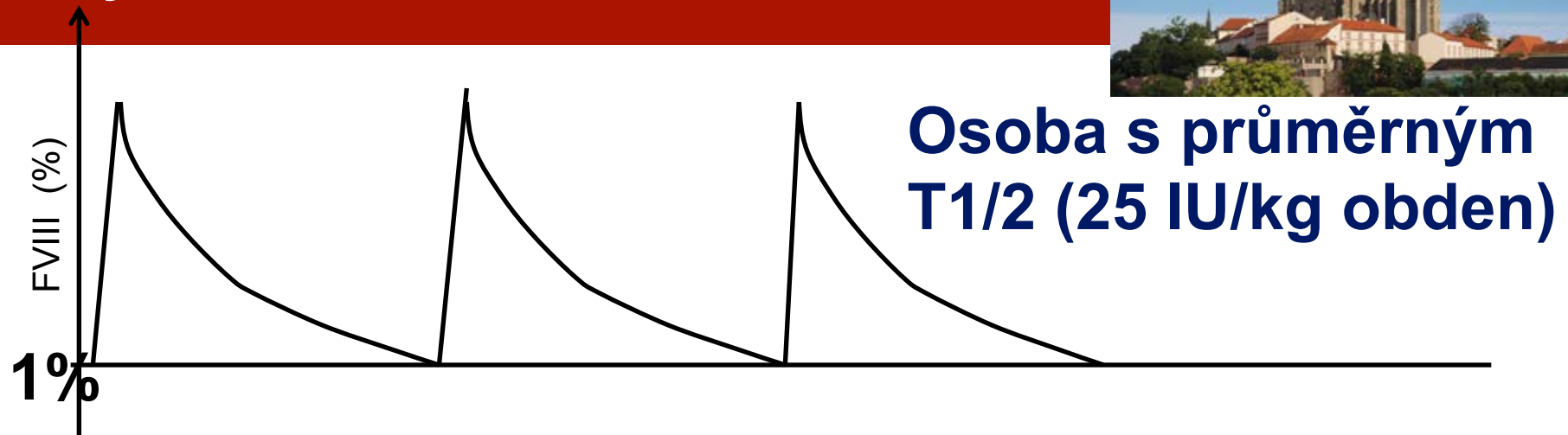
Dospělého/adolescenta 10-65 let, např. 70kg, 30 IU/kg identického koncentrátu FVIII



Adapted from: Collins PW et al. *Haemophilia*. 2011;17:2-10.

**Při FVIII < 1%
Riziko krvácení!**

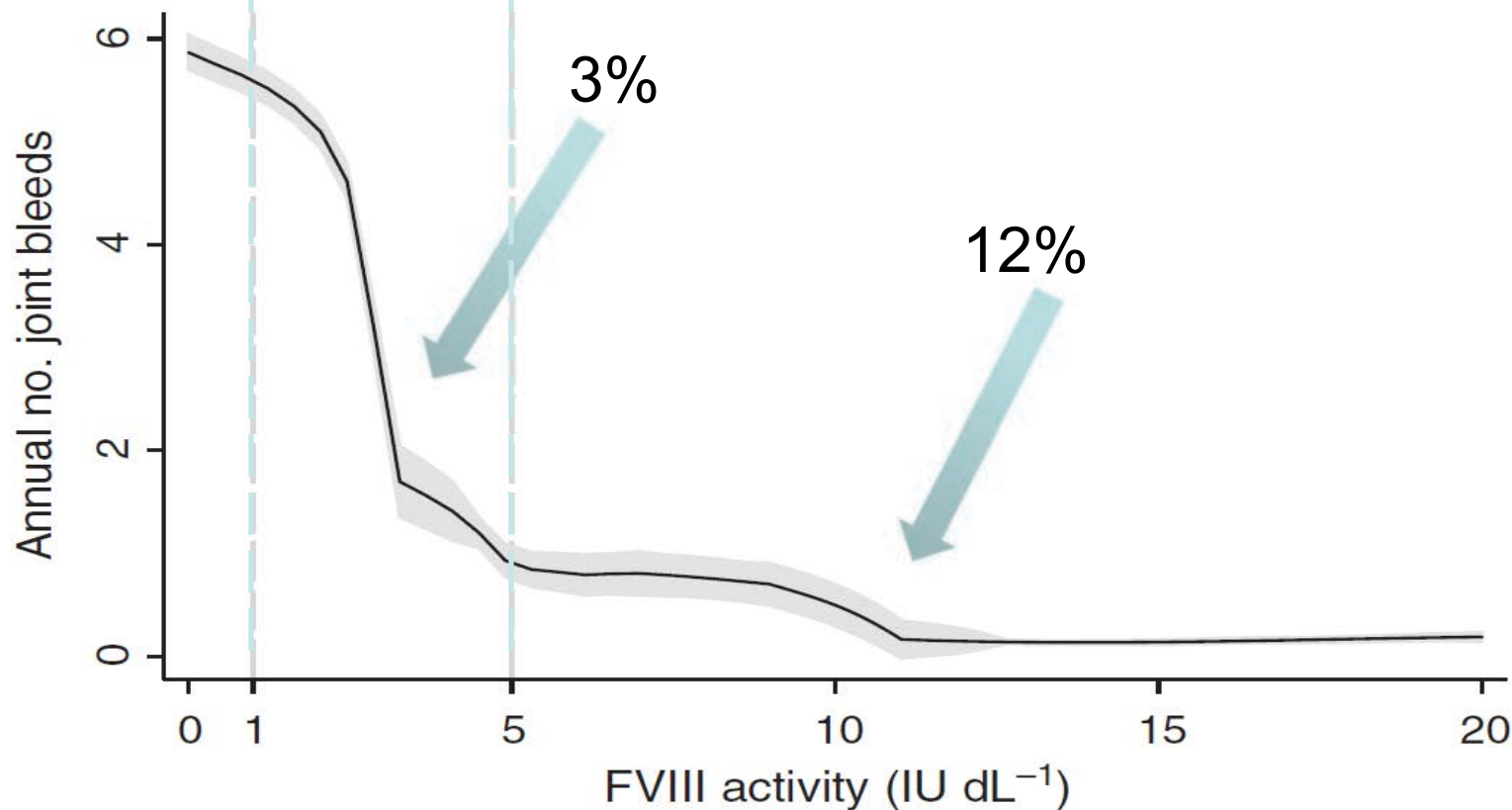
**Standardní profylaxe tedy nemusí
vyhovovat všem!**



Jaká hladina je třeba, abychom se vyhnuli VŠEM kloubním krvácením?



Korelace mezi hladinou FVIII a počtem kloubních krvácení/rok



Jak se PK provádí?



- Před odběry je nezbytná doba bez léčby!!!
 - FVIII min 48 h
 - FIX min 72 h
- Následuje odběr bazální hladiny FVIII/FIX
- Pak se podá lék (ideálně v dávce používané na profylaxi/ léčbu)
- Následují odběry v průběhu min 48, ideálně 72 h
 - Lze i ambulantně
 - Např u dítěte s FVIII deficitem:
 - 0, 30min, 1h, 3h, 6h, 12h, 24h, 48 h, (72 h) (lze modifikovat)
 - Malé děti max 5 odběrů
- Vyhodnocení pro lékaře i **pacienta**

PK křivka



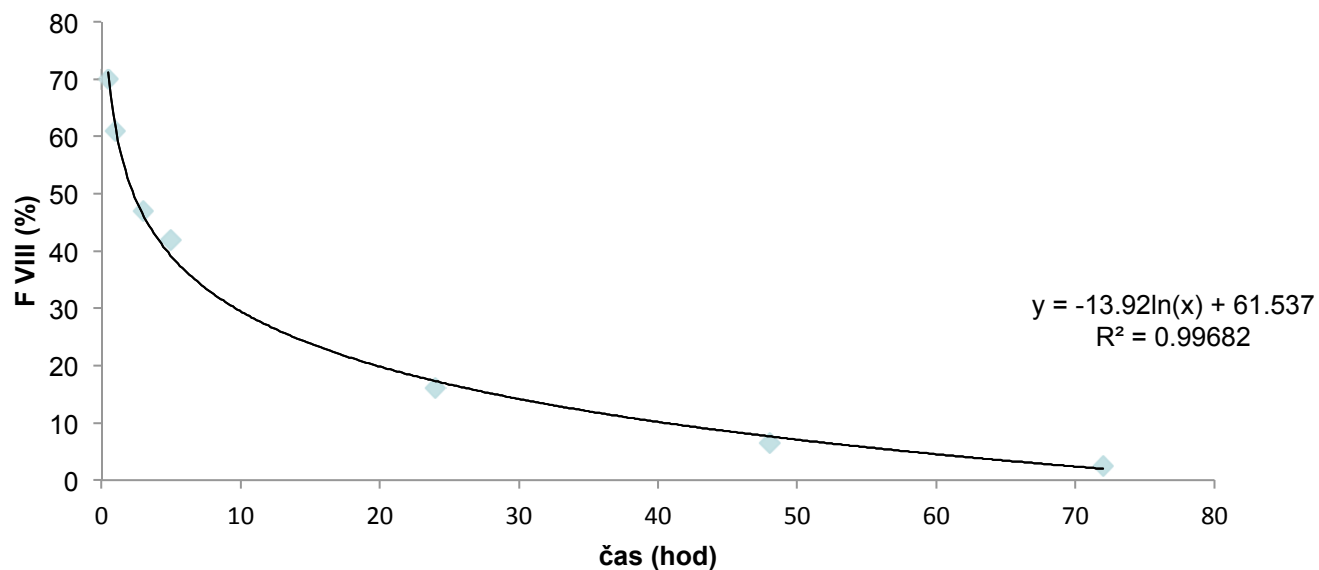
derivát: **Advate**

čas (hod)	F VIII (%)	Recovery
0	1,2	
0,5	70	1,243
1	61	1,083
3	47	0,835
5	42	0,746
24	16	0,284
48	6,5	0,115
72	2,5	0,044

Podaná dávka:	2500 IU/88,8 kg	28,15 IU/kg
Předpokládaný vzestup		56,3%

Reálný vzestup:	z 1,2 na 70 %	68,8%
------------------------	---------------	-------

recovery	122,2%
t $\frac{1}{2}$ (logaritmická fáze)	6,7hod



Výstup z preventivní prohlídky ODH FN Brno



- **Hodnocené období (většinou 6 měsíců): od: do:**

Hemofilie A/B , tíže:

Inhibitor ANO/NE

Hmotnost pacienta:

Počet krvácení:

- Kloubních: (z toho spontánních: traumatických:)
- Mimokloubních: (z toho spontánních: traumatických:)
- Celkem: (z toho spontánních: traumatických:)

Celkový počet krvácení, která vyžadovala léčbu (jinou než běžnou profylaxi):

Pacient je na profylaxi (ANO/NE)

Dávka podávaná při profylaxi:

- absolutní: IU při frekvenci:
- relativní: IU/kg

Dávka podávaná při krvácení:

- absolutní: IU
- relativní: IU/kg:

Výstup z PK

ODH FN Brno



- **Farmakokinetika (PK)**
 - dávka faktoru podaná při vyšetření PK: IU/kg
 - maximální hladina faktoru v rámci PK %
 - Recovery: %
 - Poločas faktoru: h
 - Vyšetření recovery a poločasu provedeno naposledy dne:
 - Při dávce IU/kg dojde k poklesu hladiny faktoru:
 - pod 12% za ??? h
 - pod 3% za ??? h
 - pod 1% za ??? h

Došlo na základě výše uvedených vyšetření ke změně léčby: ANO/NE

Jestliže ANO, pak byla změna následující:

Poučení pro pacienta při preventivní prohlídce a vyšetření PK

ODH FN Brno



- **Poučení pro pacienta:**

Poločas léku znamená dobu, kdy jeho hladina v krvi klesne na polovinu

V době, kdy se hladina faktoru pohybuje nad 12% lze provádět většinu aktivit ve stejném rozsahu, jako zdravý člověk (včetně většiny sportovních aktivit). Hladina faktoru brání i většině traumatických krvácení. (Čím kratší však je doba od aplikace do provádění dané aktivity, tím je riziko krvácení nižší)

Hladina v rozmezí mezi 12 a 3% brání většině spontánních krvácení, ale již nechrání dostatečně před krváceními traumatickými. Po tuto dobu lze provozovat běžné aktivity kromě rizikových (tedy např náročnějších sportů). V případě, že je třeba provést rizikovou aktivitu, je vhodné po poradě s lékařem vložit navíc dávku léku/koncentrátu faktoru

Při poklesu hladiny pod 1% již není osoba s hemofilií podanými léky nijak chráněna a riziko krvácení (včetně spontánního) je vysoké



Koncentráty s prolongovaným účinkem

Jak dosáhnout prodlouženého účinku

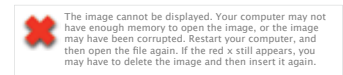


- Přidáním látky nebo navázáním na látku, která brání odstranění/metabolizaci molekuly FVIII/FIX obsažené v koncentrátu a udržuje ji tak v oběhu
- Tato látka však nijak neovlivňuje aktivitu faktoru ani není nebezpečná pro léčeného
- Množství této látky je velmi malé, může být podávána dlouhodobě

Linear plot of baseline-corrected FIX activity level after the infusion of 50 IU/kg of rIX-FP and previous FIX product (PK population).



Santagostino E et al. Blood 2012;120:2405-2411



Farmakinetika a nové faktory



- I u faktorů s prodlouženým účinkem je přínosné provést PK studii!
- Lze tak identifikovat např. pacienty, kterým bude stačit aplikace FVIII jen 1 x za týden a FIX i 1 x za 2-3 týdny
- PK rovněž pomáhá při rozhodování, jak vlastnosti nových léků nejlépe využít (viz dále)

Dvě možnosti využití koncentrátů s prodlouženým účinkem?



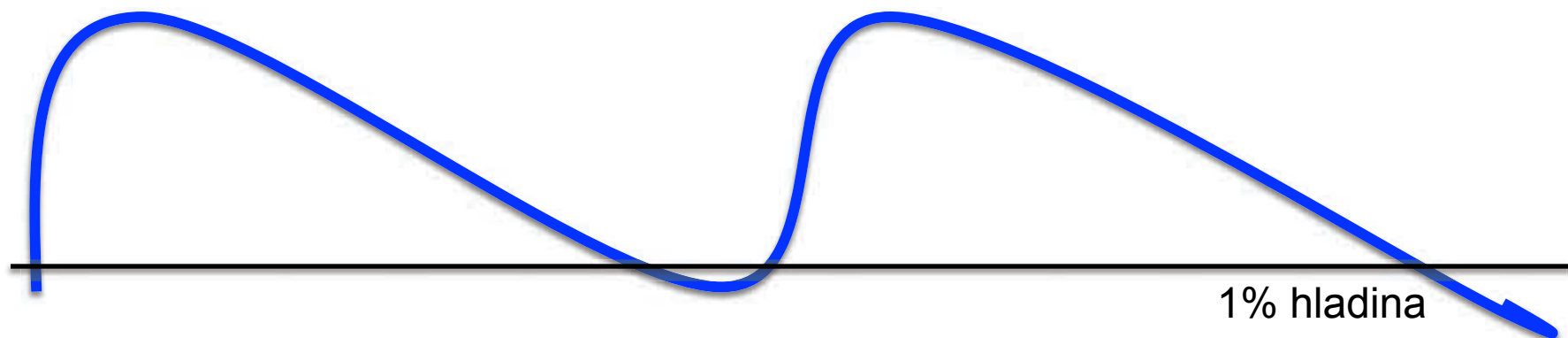
- Prodloužit interval

- Lék budu podávat cca 2-3 x méně často a zachovám si srovnatelný efekt léčby
- Není příliš výhodné pro velmi aktivní osoby
 - Poskytuje jen jeden “peak” ale dlouho udržuje hladinu
- Výhodné především pro dospělé s klidným způsobem života

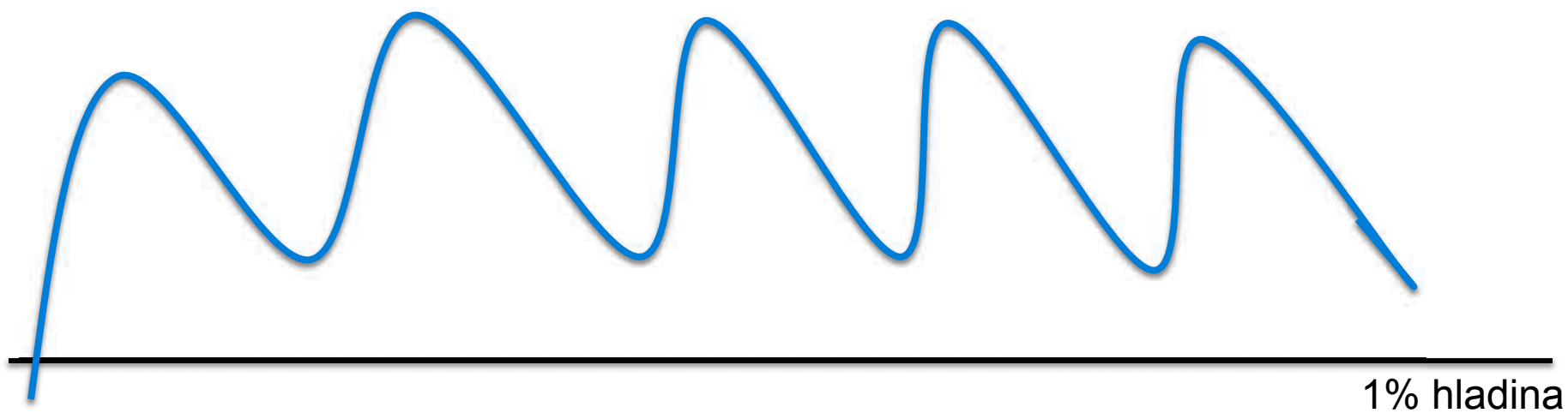
- Zvýšit účinnost

- Interval bude téměř stejný, ale trvale bude hladina významně vyšší (mezi 5-12%)
- Vhodné pro aktivní život
- Zabrání v podstatě všem krvácením
- Vyšší náklady!

Prodloužení intervalu



Vyšší účinnost





- Profylaxe snižuje riziko krvácení a dlouhodobého poškození pohybového aparátu u dospělých i dětí
- Farmakokinetika pomůže najít medicínsky i ekonomicky ideální léčbu pro každého jednotlivce s hemofilií
- Farmakokinetika Vám umožní využít Vaši léčbu na maximum (plný život)
- Farmakokinetika není nic složitého. Žádejte vždy pro Vás srozumitelný výstup z PK vyšetření
- Léky s delším poločasem mohou zvýšit Váš komfort a/ nebo efektivitu léčby
 - Brzy by měly být dostupné v ČR.
 - Zatím jen v rámci klinických hodnocení (studií)

PACIENTSKÝ PŘÍSTUPY DO ČNHP

Význam a možnosti přístupu

- Význam přístupu:
 - Aktivní zapojení pacienta do své léčby, vč. kontroly vyplněnosti dat
 - Pravidelné vyplňování části „Kvalita života“ a „Evidenční list domácí terapie“
- Pacienti mají nastavena taková práva do systému, že mohou otevřít pouze svůj vlastní záznam. Lékařské záznamy pouze vidí, **zapisovat mají právo pouze do části Kvalita života, Evidenční list domácí terapie a Nežádoucí účinek**
- U dětských pacientů dostávají přístupy rodiče, popř. jiní zákonní zástupci

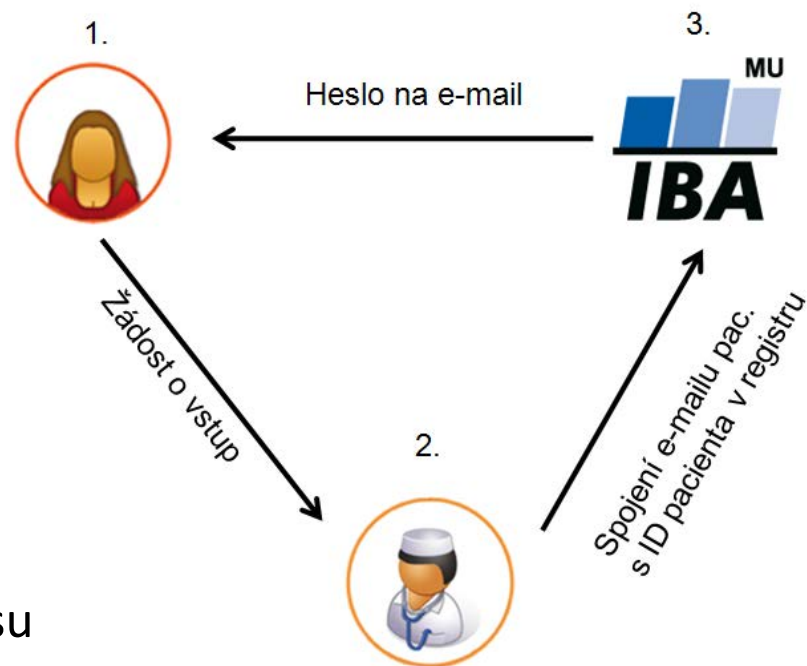
Přidělení přístupu

- Přístup do zadávací aplikace **vždy** zprostředkovává lékař z důvodu 100% ochrany osobních dat pacientů

➤ pacient projeví zájem o aktivní zapojení

➤ lékař zašle **e-mailovou adresu pacienta**, na kterou mají doputovat přístupové údaje do systému, společně s jedinečným **ID pacienta** (ID pod kterým je veden pacient v systému) na adresu helpdesk@iba.muni.cz

➤ pracovníci HelpDesku vytvoří jedinečné přístupové údaje do systému a společně s uživatelským manuálem zašle na uvedenou adresu



Děkuji za pozornost!!

