

ORGANIZA



# FÁRMACOS QUE MARCAN UN ANTES Y UN DESPUÉS: RESULTADOS E IMPLICACIONES ECONÓMICAS DE LA INCORPORACIÓN DE EMICIZUMAB AL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

Nuria Blázquez Ramos

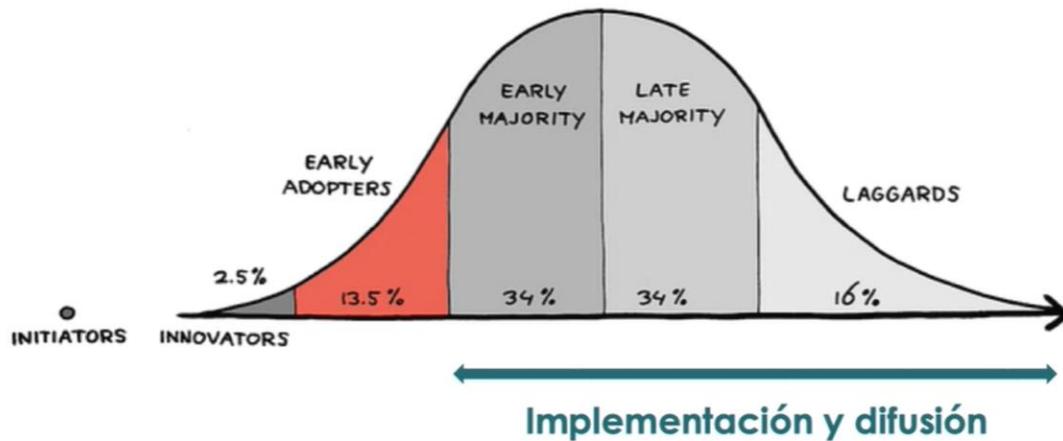
JORNADA  
INVESTIGA *sefh*



GRACIAS A LOS MADRUGADORES...

ESPERO QUE TRABAJEMOS JUNTOS

### Deslumbramiento de la novedad

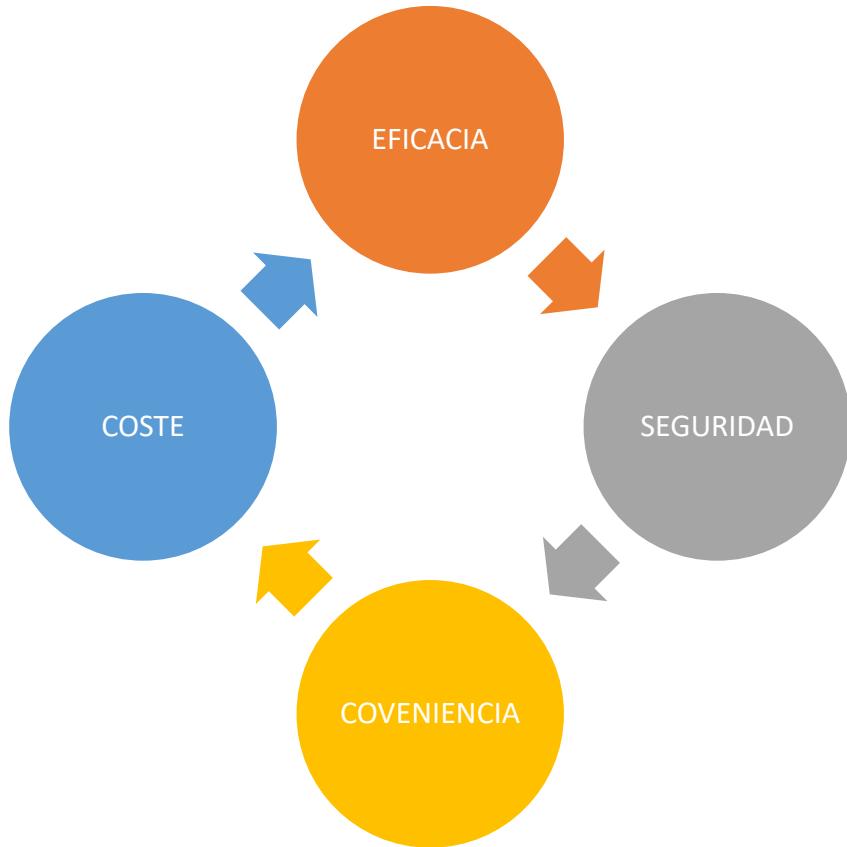


D. José Miguel Cacho

Digital Health Advisor. Founder de CuraeSalud

# HEMOFILIA A: UN ANTES Y UN DESPUÉS





# HEMOFILIA A CON INHIBIDOR (12%)



AGENTES BY PASS

## INMUNOTOLERANCIA INDUCIDA

- 1-3 AÑOS
- 60-80% ÉXITO
- ABR: 8



Tasa anualizada de sangrados con profilaxis con agentes by pass es de (9 ; 10; 26 según estudios)

- Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, et al. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. Thromb Res. diciembre de 2012;130(6):864-70.
- Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 3 de noviembre de 2011;365(18):1684-92.
- Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtzen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost JTH. septiembre de 2007;5(9):1904-13.

Table IV. Efficacy of BPA in patients with inhibitor Demonstrated in bibliography.

ESTADY		AGE	RESULTS		
PRO-PACT (16)		ALL	Pre-Prophylaxis (Bleedings/month (95%CI))	Prophylaxis (Bleedings/month) (95%CI)	
			1.37 (1.26,1.49)	<b>16.44</b>	0.74 (0.69,0.79) <b>9</b>
ESTUDIO (17)		ALL	Bleeds/ 6 months episodic treatment. Mean (SD)	Bleeding/ 6 months prophylactic treatment. Mean (SD)	
			13.1±7.1	<b>26.2</b>	5.0±5.0 <b>10</b>
ESTUDIO (18)		ALL	Bleeding/month without prophylaxis	Bleeds/month with 270mcg/kg rFVIIa	
			5.3	<b>63.6</b>	2.2 <b>26</b>

16. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, et al. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. Thromb Res. diciembre de 2012;130(6):864-70.

17. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 3 de noviembre de 2011;365(18):1684-92.

18. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtzen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost JTH. septiembre de 2007;5(9):1904-13.

TABLE 30. OBSERVED BLEEDING RATES IN PROSPECTIVE STUDIES OF FVIII PROPHYLAXIS.

FVIII Prophylaxis (Manufacturer)	Product Type	Frequency of IV Administration	N	Mean ABR (95% CI or $\pm$ SD)	Median ABR (IQR or range)	% Participants With Zero Bleeds	Ref.
<b>Standard half-life FVIII</b>							
ADVATE® (Shire)	Antihemophilic factor (recombinant)	Q2d	30 (std)	1.6 ( $\pm 1.2$ )	1 (2.1)*	42.0	ADVATE USPI <sup>13</sup>
			23 (PK)	1.9 ( $\pm 1.1$ )	1 (4.1)*		Valentino et al. 2012 <sup>14</sup>
NovoEight® (Novo Nordisk)	Turoctocog alfa	3x/week or Q2d	213	6.5 (5.3; 8)	3.1 (7.3)*	—	NovoEight USPI <sup>15</sup>
			32 (adult)	2.3 ( $\pm 3.7$ )	0.9 (0–14.7)		Lentz et al. 2013 <sup>16</sup>
NUWIQ® (Octapharma)	Simoctocog alfa	3x/week or Q2d	59 (peds)	4.1 ( $\pm 5.2$ )	1.9 (0–20.7)	33.9	NUWIQ USPI <sup>17</sup>
			18	3.8 ( $\pm 5.2$ )	1 (0–8)		Lissitchkov et al. 2015 <sup>18</sup>
KOVALTRY® (Bayer)	Octocog alfa	2x/week	44	2 (0.5–5)	62.5†	37.5‡	KOVALTRY USPI <sup>19</sup>
			28	4.9 ( $\pm 6.8$ )	4 (0–8)		Saxena et al. 2016 <sup>20</sup>
		3x/week	31	2 (0–4.9)	25.8	28.6	Kovaltry USPI <sup>19</sup>
				3.1 ( $\pm 5.1$ )	1.1 (0–4.2)		Kavakli et al. 2015 <sup>21</sup>
AFSTYLA® (CSL Behring)	Antihemophilic factor (recombinant), single chain	2x–3x/week	146	3.1 ( $\pm 5.1$ )	1.1 (0–4.2)	43.0	AFSTYLA USPI <sup>22</sup>
<b>Extended half-life FVIII</b>							
ELOCTATE® (Bioverativ)	Antihemophilic factor (recombinant), Fc fusion protein	Q3–5d	117	2.9 (2.3; 3.7)	1.6 (0–4.7)	45.0	ELOCTATE USPI <sup>24</sup>
ADYNONATE® (Shire)	Antihemophilic factor (recombinant), PEGylated	2x/week	120 (ITT)	4.7 ( $\pm 8.6$ )	1.9 (0–5.8)	38.0	ADYNONATE USPI <sup>25</sup>
Bay 94-9027 <sup>21</sup> (Bayer)	Antihemophilic factor (recombinant), PEGylated	Q5d	43	—	1.9 (0–4.2)	—	Konkle et al. 2015 <sup>26</sup>
		QW	43	—	3.9 (0–6.5)	—	
		2x/week	11	—	1.9 (0–5.2)	—	
		2x/week	13	—	4.1 (2–10.6)	—	
N8-GP® (Novo Nordisk)	Turoctocog alfa pegol (recombinant), GlycoPEGylated	Q4d	175	3.7 (2.9; 4.7)	1.3 (0–4.6)	40.0	Giangrande et al. 2017 <sup>28</sup>

\* reflects the difference between the 75th percentile (3rd quartile) and the 25th percentile (first quartile).

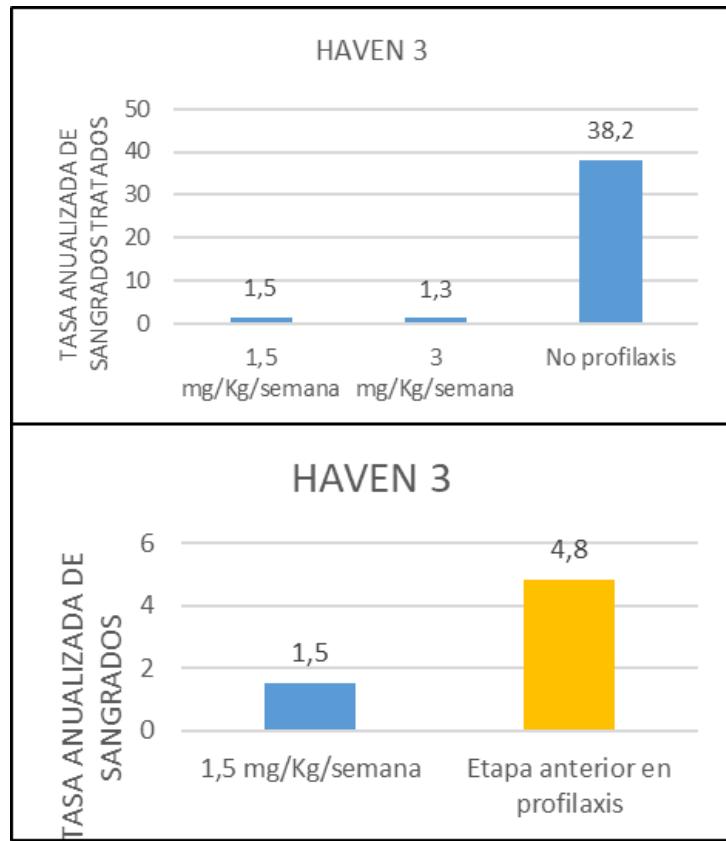
† subgroup of 16 patients with observation of 1-year treatment period.

‡oved therapy.

\*annualized bleeding rate, FVIII, factor VIII, IQR, interquartile range, Q2d, every 2 days, ITT, treated population, Q4d, every 4 days.

†W, once-weekly, PK, Pharmacokinetic-driven, std, standard, USPI, US prescribing information.

# HEMOFILIA A SIN INHIBIDOR



# Preguntas de investigación



Eficacia de emicizumab  
en práctica clínica  
habitual

Tasa anualizada de  
sangrados



Diferencias de eficacia  
con tratamiento  
anterior

Comparación de tasa  
anualizada de  
sangrado  
intrapaciente



Diferencias en el coste

Coste/año/paciente

# ESTRUCTURA DISPONIBLE PARA LA INVESTIGACIÓN:



- Hemorragias sufridas por el paciente
- Administraciones
- Dispensaciones

MS Sans Serif 8 N K S A

Escriba una pr

Archivo Edición Ver Insertar Formato Registros Herramientas Ventana ?

HemoAdherencia 20220905 : Base ...

Objetos Tablas Consultas Formularios Informes Páginas Macros Módulos Grupos

Pacientes

**Principal Episodios y Tratamientos**

**Comorbilidades**

- Hemartros previos
- Inhibidor
- Infecciosas
- ECV
- Neoplasias oncohematológicas
- Enfermedad Renal
- Artrófia/patología articular
- Otras

**VERITASpro**

Time	4	0
Inicio	01/01/2020	
Dosis	4	0
Plan	4	0
Recordar	4	0
Skip	4	0
Comunic	4	0
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>0</b>

**Periodo de Estudio**

Episodios	Nº	Dosis total	Inf	Uls
Hem.NO artic.	0	Dispensadas	160	317000
Hem. Artic.	0	Prescritas	181	362000
Quirúrgicos	0	Extra	0	0
<b>Adherencia</b> 87,6%				

**Observaciones**

20-2-2020 CIRUGIA DE LESION NEOPLASICA PAPILAR (RENAL)  
1-3-2020 HEMATURIA

Registro: 1 de 344

Fecha Analítica	Activ Factor Antes (%)	Desp. (%)	Hb (mg/dL)	Hcrito (%)	Colest. (mg/dL)	FvW (UI/dL)	Inhibidor (UB)	Otros inhibidores etc.
20/12/2017	2.90	55,60	14.90	45,00	163,00		0	
29/06/2018	4.30	82,30	15.80	48,90	142,00		0	
22/02/2019	5.20	83,60	16.50	49,00	127,00		0	
25/10/2019	6.00	75,40	16,00	48,20	143,00		0	
26/04/2021	5.90	78,40						
17/11/2021	3.60	76,60						
10/08/2022	4.10	80,00						

Id 146 NHC

Paciente

Principal Episodios y Tratamientos

Nueva visita de Fecha:

F Visita	Peso (kg)	Tipo tratamiento	Factor	Dosis (UI)	Pauta		Dispensado			Fecha Siguiente	Nº Episodios hem.		Total días Episodios		Dosis Extra		Prescrito	Adhen. (%)
					Cada	Semanal	Nº	UI	Domicilio		No Artic.	Artic.	Espong.	Traumát.	Nº Qx	Nº UI		
26/11/2021	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□		0	0	0	0	0	0	4	120 100,0%
01/10/2021	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	26/11/2021	0	0	0	0	0	0	8	240 50,0%
08/06/2021	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	01/10/2021	0	0	0	0	0	0	8	240 50,0%
09/04/2021	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	08/06/2021	0	0	0	0	0	0	4	120 100,0%
09/02/2021	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	09/04/2021	0	0	0	0	0	0	4	120 100,0%
23/12/2020	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	09/02/2021	0	0	0	0	0	0	3	90 133,3%
30/10/2020	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	23/12/2020	0	0	0	0	0	0	4	120 100,0%
31/08/2020	12	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	0,0	0	□	30/10/2020	0	0	0	0	0	0	17	510 0,0%
30/08/2020	10	Ingresado	Elocta	500	1 d	L M X J V S D	1,0	500	□	31/08/2020	1	0	0	1	0	0	1	500 100,0%
21/08/2020	10	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	30/08/2020	0	0	0	0	0	0	1	30 400,0%
25/06/2020	10	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	15 d	L M X J V S D	4,0	120	□	21/08/2020	1	0	0	1	0	0	4	120 100,0%
22/05/2020	10	2-Prof. Secundaria	Hemlibra	30	1 d	L M X J V S D	4,0	120	□	25/06/2020	0	0	0	0	0	0	5	150 80,0%
11/05/2020	10	Tratamiento	Elocta	725	1 d	L M X J V S D	5,2	3750	✓	22/05/2020	0	0	0	0	1	0	11	7975 47,0%
20/03/2020	10	2-Prof. Secundaria	Elocta	250	1 d	L M X J V S D	15,0	3750	□	11/05/2020	0	0	0	1	0	1,0	250	14 3500 100,0%
02/03/2020	10	Ingresado	Elocta	250	1 d	L M X J V S D	10,0	2500	□	20/03/2020	0	0	0	0	0	0	6	1500 166,7%
21/02/2020	10	2-Prof. Secundaria	Elocta	250	1 d	L M X J V S D	10,0	2500	□	02/03/2020	0	0	0	0	0	0	2	500 500,0%
15/01/2020	10	2-Prof. Secundaria	Elocta	250	1 d	L M X J V S D	10,0	2500	□	21/02/2020	0	0	0	0	0	0	11	2750 90,9%
<b>Localización episodios y cirugías</b>				Hematoma con edema subcutáneo en región frontal izquierda.							<b>Reacciones Adversas al factor</b>							

Registro: 14 146 de 324 ► ▶ Sin filtro Buscar

Table 3: Annualized Bleeding Rate of patients treated with emicizumab

	<b>ABR mean (95%CI) *</b>	<b>ABR median. (IQR)</b>	<b>Participants with zero BE. N (%; 95%CI)</b>	<b>Participantes con ce tres BE. N (%; IC9</b>
Sangrados	1.44 (1.32 - 1.55)	0 (0 - 2.8)	8 (61.5; 35.5-82.3)	13 (100; 77.2-100)
Sangrados espontáneos	1.24 (0.38 - 2.10)	0 (0 –1.9)	9 (69.2; 42.4–87.3)	13 (100; 77.2-100)
Sangrados articulares	1.24 (0.38 - 2.10)	0 (0 –1.9)	9 (69.2; 42.4–87.3)	13 (100; 77.2-100)
Hemorragias articulares diana		0 (0 –0)	13 (100; 77.2–100)	13 (100; 77.2-100)
Período de eficacia				
Duración semanas, mediana (rango)	51.1 (19.3 – 114.7)			

\*Estimada mediante un modelo de regresión binomial negativa.

BE: Bleeding Episodes

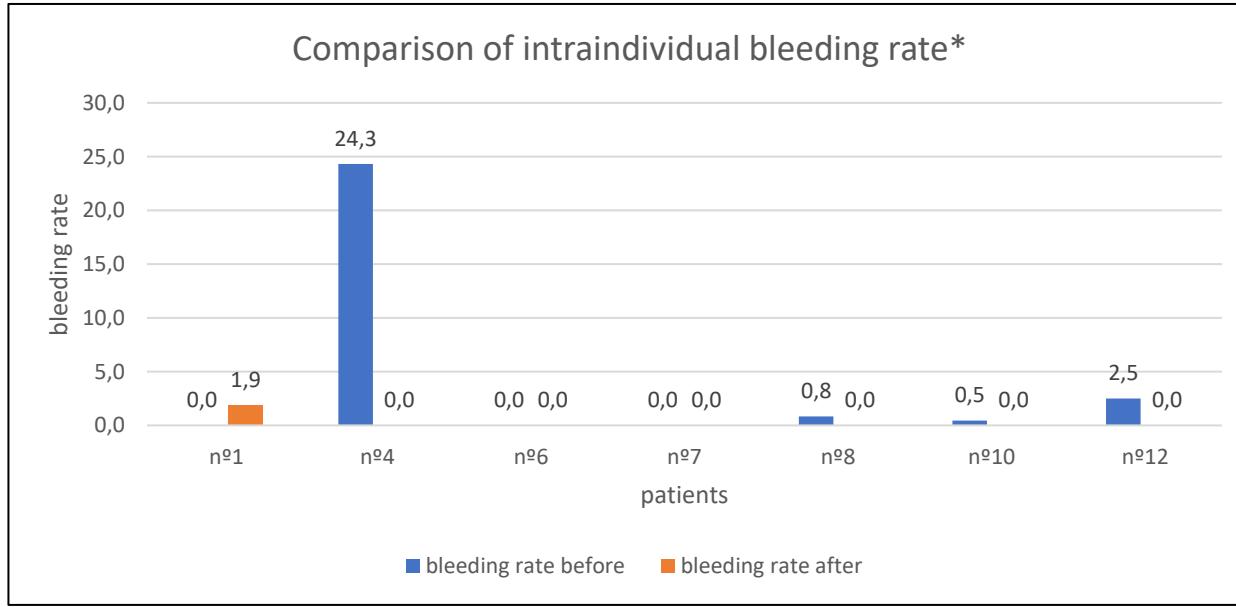


Figure 1: Intra-individual comparison of bleeding rate.

\* Follow-up times for previous treatment and with emicizumab were the same.

Nº 4 >12 years, mild hemophilia with arthropathies and target joints; Rest <12 years, all with severe hemophilia and without arthropathies or target joints; Nº. 4, 8 and 10 had inhibitor.



Nuria Blázquez Ramos

[Nuria.blazquez@salud.madrid.org](mailto:Nuria.blazquez@salud.madrid.org)

@Farmacia\_LaPaz

MUCHAS GRACIAS