



SERVIZO  
GALEGO | Xerencia Xestión Integrada  
de SAÚDE | A Coruña



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE



*Comprometidos  
Contigo*

MARIA ISABEL MARTIN HERRANZ  
JEFE DE SERVICIO DE FARMACIA CHUAC  
EOXI A CORUÑA



*Comprometidos  
Contigo*

# **Pacientes con EERR: ¿hacemos lo suficiente?**

- I. INTRODUCCION
- II. SITUACION ACTUAL MEDICAMENTOS HUERFANOS
- III. PERSPECTIVA DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA
- IV. CONSIDERACIONES FINALES

# I. INTRODUCCION

✓ Enfermedades raras y medicamentos huérfanos centran una **CONSIDERABLE** atención



✓ Impacto **SOCIAL y MEDIATICO** muy relevante

✓ Momento coyuntural en el que la **SOSTENIBILIDAD** adquiere gran relevancia y el debate consecuente sobre el coste de **OPORTUNIDAD**

Objetivo 2020: que no haya enfermedad rara sin diagnóstico



# ✓ Incremento en la autorización de Medicamentos Huérfanos

Año	Solicitudes remitidas	Solicitudes evaluadas por el COMP	Opiniones Positivas	Solicitudes Retiradas	Opiniones Negativas Finales	Designaciones efectuadas por la Comisión	Fármacos Huérfanos autorizados
2014	329	259	196 (76%)	61 (24%)	2 (1%)	187	15
2013	201	197	136 (70%)	60 (30%)	1 (1%)	136	7
2012	197	192	139 (71%)	52 (27%)	1 (1%)	148	10
2011	166	158	111 (70%)	45 (29%)	2 (1%)	107	5
2010	174	176	123 (70%)	51 (29%)	2 (1%)	128	4
2009	164	136	113 (82%)	23 (17%)	0 (1%)	106	9
2008	119	118	86 (73%)	31 (26%)	1 (0%)	73	6

Fuente: Agencia Europea del Medicamento (EMA)

**Año 2014 : de 82 nuevos medicamentos , 15 están indicados para el tratamiento de enfermedades raras**

# ✓ El asociacionismo de los pacientes con ER es muy marcado



Danos tu opinión

¿Buscas ayuda?

¿Quieres ayudar?

Acceso

Descargas

Colaboradores

Contacto

Somos la voz de más de 3 millones de personas en España



Enfermedades raras Actualidad Quienes somos Proyectos Testimonios Movimiento Asociativo Ayúdanos

FEDER también celebra hoy Día Mundial de Wolf Hirschhorn

S.M. la Reina muestra su compromiso con la inclusión educativa de las ER

El IMSERSO apoyará la jubilación anticipada para personas con ER

15 de Abril: Acto Oficial de FEDER Madrid en la Asamblea

II Congreso Escolar sobre ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

S.M. la Reina muestra su compromiso con la inclusión educativa de las ER

Accede aquí al dossier del Congreso donde se recogen todas las iniciativas

Actualidad

- » FEDER Andalucía
- » FEDER Cataluña
- » FEDER Madrid
- » FEDER Extremadura
- » FEDER Comunidad Valenciana
- » FEDER Murcia
- » FEDER País Vasco
- » Coordinadores de zona
- » Asociaciones

**FEDER** agrupa a 285 asociaciones que totalizan mas de 83.000 pacientes





**epaciente** : paciente muy ligado a la tecnología y que la utiliza de una forma natural para cuidar aspectos de su salud

**Las TICs son un activo muy importante para ellos**

# ¿Cómo vivimos esta situación como farmacéuticos de Hospital?

## Aprobados en la UE

### ONCOLOGÍA

#### Fármaco

Ceplene  
Atriance  
Gliolan  
Yondelis  
Torisel  
Tasigna  
Evoltra  
Sutent  
Nexavar  
Sprycel  
Photobarr  
Litak  
Lysodren  
Onsenal  
Trisenox  
Glivec

Compa  
EpiCep  
Glaxo  
Meda  
Pharm  
Wyeth  
No  
Ge  
Pf  
Bayer  
Bristol-Myers Squibb  
Axen Pharma  
Lipomed  
Laboratoire HRA  
Pfizer  
Cephalon  
Novartis

## INDICACIONES AVETALISD

Elaprase  
Shire

Replagal  
Shire

Revlimid  
Belgene

### OTRO RESPIRATORIO

GlaxoSmithKline  
Encysive  
Pfizer  
Orphan Europe  
Schering AG  
Actelion

### SISTEMA NERVIOSO

Diacomit  
Inovelon  
Prialt  
Xyrem  
Biocodex  
Eisai  
Eisai  
UCB Pharma

### OTROS

Firazyr  
Savene  
Tracleer  
Jerini AG  
TopoTarget  
Actelion

Fuente: EMEA



Compartir

Recomendar 0

Twitter 24

in Compartir 6

G+1 0

;) | G | e | +

Herramientas

Valorar [0]

Imprimir | Enviar

POLÍTICA /

# La SEFH crea el Grupo de Trabajo de ER y Medicamentos Huérfanos

Temas relacionados: José Luis Poveda · SEFH · Pacientes · Farmacia Hospitalaria · Medicamentos huérfanos · Investigación · Enfermedades raras · medicamentos huérfanos

REDACCIÓN/ MADRID

@GacetaMedicaCom

lunes, 23 de diciembre de 2013 / 12:00

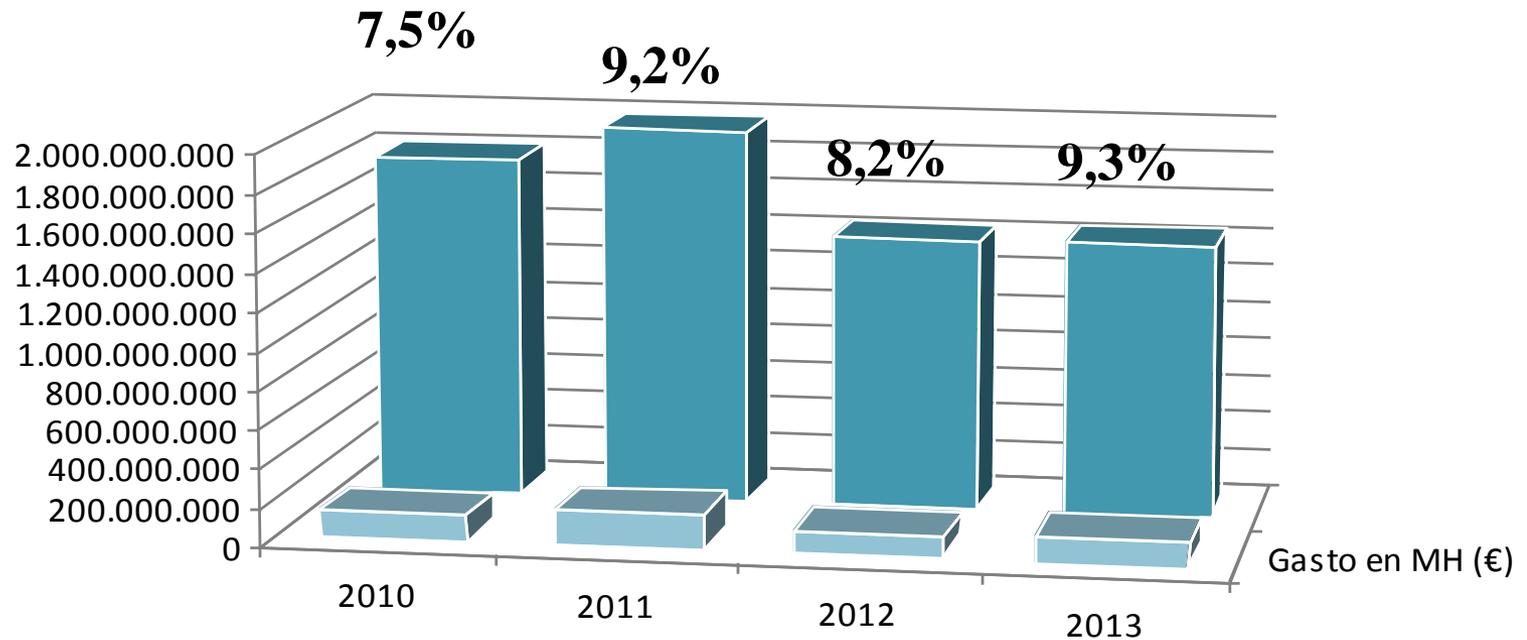
En España existen entre 5.000 y 7.000 enfermedades raras (ER), que son aquellas que afectan a menos de cinco por cada 10.000 habitantes. Se calcula que unas tres millones de personas padecen

- **M<sup>a</sup> Reyes Abad**
- **José Luis Poveda**
- **Miguel Angel Calleja**
- **Alicia Herrero Ambrosio**
- **Silvia Manrique Rodríguez**
- **Julio Martínez Cutillas**
- **M<sup>a</sup> Pilar Bachiller Cacho**
- **Olga Delgado Sánchez**
- **Amelia de la Rubia Nieto**
- **M<sup>a</sup> Teresa Iglesias Garcia**
- **Carmen Encinas Barrios**
- **M<sup>a</sup> Isabel Martin Herranz**

# IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS HUERFANOS

Año	Nº hospitales	Nº camas	Gasto total medicamentos (€)	Gasto MMHH (€)	Gasto total/cama (€)	Gasto MMHH/cama (€)
2010	75	38.501	1.795.819.619	133.915.485	46.643	3.478
2011	78	41.779	1.973.243.715	181.729.045	47.231	4.350
2012	55	29.930	1.425.555.919	117.264.293	47.630	3.918
2013	50	29.415	1.429.381.468	132.445.117	48.594	4.503

# IMPACTO DE LOS MEDICAMENTOS HUERFANOS





V

**VISIBILIDAD, VINCULO, VALOR**

## II. SITUACION ACTUAL MEDICAMENTOS HUERFANOS EOXI A CORUÑA

18 € / ciudadano / año



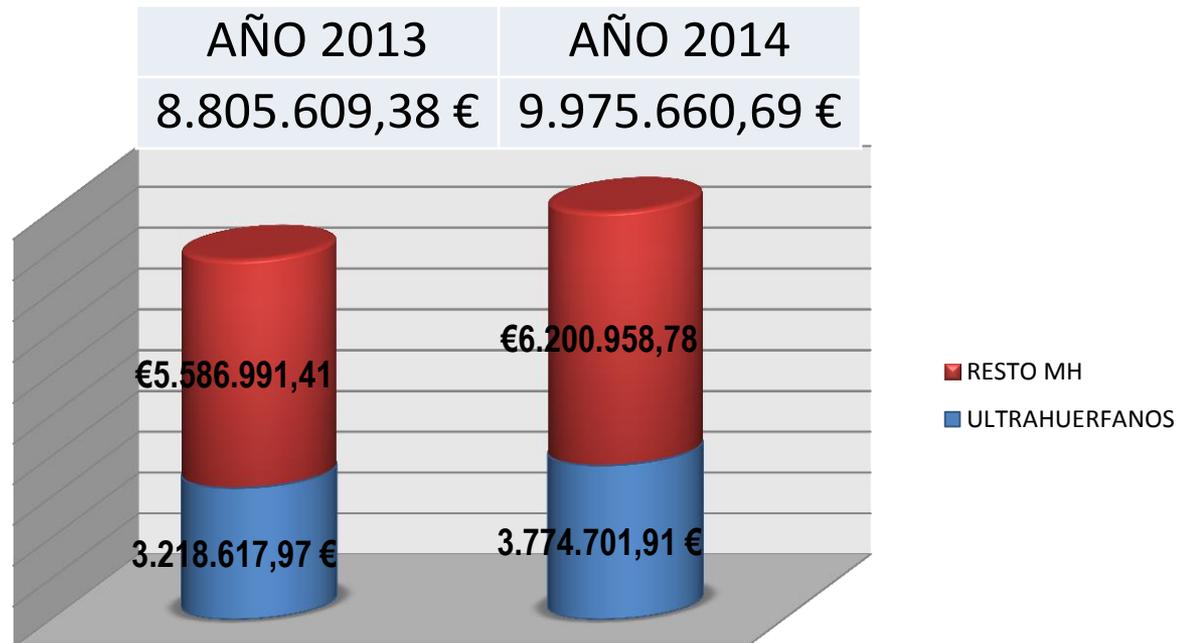
CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA  
HOSPITALARIA  
VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2010

*Comprometidas  
Contigo*

## II. SITUACION ACTUAL MEDICAMENTOS HUERFANOS EOXI A CORUÑA

41 MH

ÁC. AMINOLEVULINICO	IBEDENONA
AGALSIDASA BETA	IDURSULFASA
ALGLUCOSIDASA ALFA	ILOPROST
AMBRISENTAN	IMATINIB
ANAGRELIDA	IMIGLUCERASA
ARSÉNICO TRIÓXIDO	KETOCONAZOL
ASPARAGINASA	LENALIDOMIDA
AZACITIDINA	MIFAMURTIDA
BOSENTANO	MIGLUSTAT
BUSULFANO	NILOTINIB
CAFÉINA	PEGVISOMANT
CANAKINUMAB	PLERIXAFOR
CLADRIBINA	ROMIPLOSTIM
CLOFARABINA	RUFINAMIDA
DASATINIB	SILDENAFILO
ECULIZUMAB	SORAFENIB
ELTROMBOPAG	SUNITINIB
EVEROLIMUS	TALIDOMIDA
FAMPRIDINA	TEMSIROLIMUS
ICATIBANT	TRABECTADINA



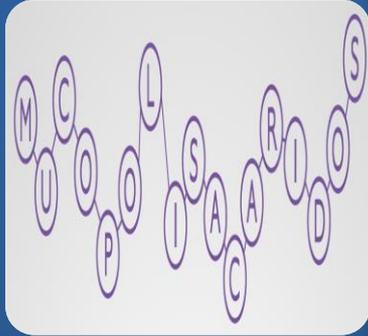
MH – destinado a ER ( 5/10.000 )

Ultra huérfanos – termino acuñado para ER con prevalencia 1/50.000

### III. PERSPECTIVA DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA



### III. PERSPECTIVA DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA



**EVALUACION,  
PROTOCOLIZACION  
TERAPEUTICA**



**ADQUISICION**



**OPTIMIZACION  
PROCESOS  
LOGISTICOS**



**GESTION  
CLINICA**

IN

IC  
OS



- ✓ Escasez y dificultad para realizar EECC
- ✓ Poblaciones de pacientes muy pequeñas
- ✓ EECC no controlados
- ✓ Duración de los estudios corta
- ✓ Variables subrogadas
- ✓ Presión comercial y social para acortar el proceso de comercialización

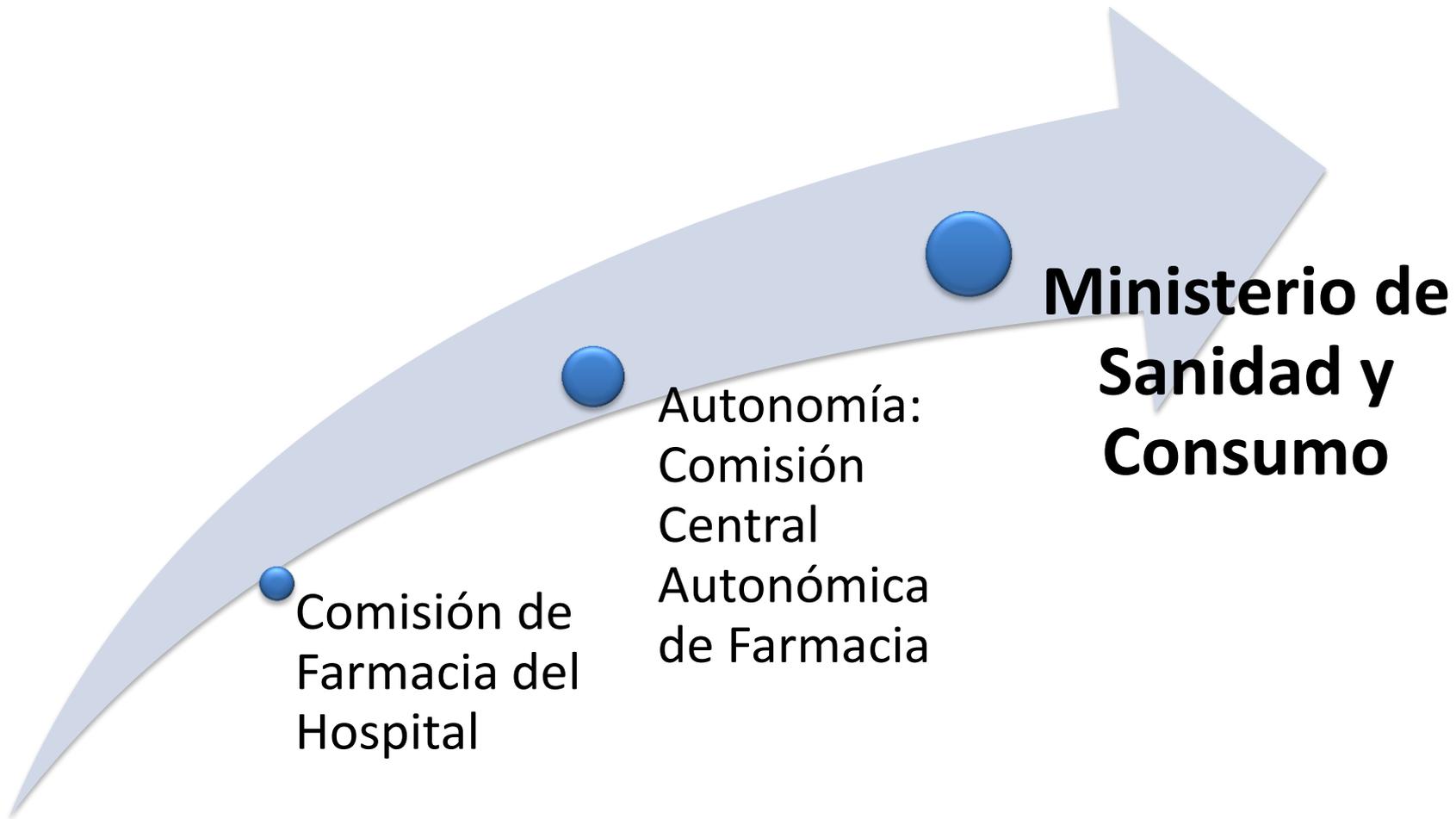
**MH - 37.000€ – 50.000€ por AVAC**

**“End-of-life” (EoL): 50.000€ – 62.500€ AVAC**

**Ultra-huérfanos: 250.000€ – 373.000€ AVAC**

**INCERTIDUMBRE  
CRITERIOS MAS LAXOS**

Intervención	Indicación	RCEi	País (moneda)
Laronidasa	Mucopolisacáridosis de tipo I	450.000	Reino Unido (£)
Imiglucerasa	Enf. De Gaucher	400.000	Reino Unido (£)
Agalsidasa beta	Enf. De Fabri	252.000	Reino Unido (£)
Agalsidasa alfa	Enf. De Fabri	252.000	Reino Unido (£)
Antitripsina alfa	Deficiencia de alfa-1 antitripsina (FEV1)	207.841	EEUU (\$)
Bortezomib	Mieloma múltiple	190.476	España (€)
Eculizumab	Hemoglobinuria pa-roxística nocturna (HPN)	132.500	Reino Unido (£)
Interferon	Mieloma múltiple	94.000	España (€)
<b>Mifamurtida</b>	<b>Osteosarcoma</b>	<b>75.495</b>	<b>España (€)</b>
Sorafenib	Carcinoma de células renales avanzado	75.398	Reino Unido (£)
Temsirolimus	Carcinoma de células renales avanzado	74.369	Reino Unido (£)
Lenalidomida	Mieloma múltiple	53.000	España (€)
Sunitinib	Tumor de estroma GI	49.090	España (€)



### Líneas Estratégicas

1. Información sobre Enfermedades Raras
2. Prevención y detección precoz
3. Atención sanitaria

### 4. Terapias

- 4.1. Medicamentos huérfanos, coadyuvantes y productos sanitarios
- 4.2. Terapias avanzadas

5. Atención sociosanitaria
6. Investigación
7. Formación

Ministerio de  
Sanidad y  
Consumo

ía:

ica  
cia

## Objetivo 11

Garantizar la accesibilidad en tiempo y forma de los medicamentos huérfanos necesarios para el tratamiento de las enfermedades raras en todo el territorio nacional.

11.13 Desarrollar protocolos de posicionamiento terapéutico en el Sistema Nacional de Salud.



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT/V1/18062014.1

Informe de Posicionamiento  
Terapéutico de Ivacaftor  
(Kalydeco®)

#### IVACAFTOR (KALYDECO®)

Kalydeco® está autorizado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 años de edad y mayores con la mutación G551D en el gen *CFTR* (5).

Ivacaftor está disponible en comprimidos recubiertos de 150mg. La posología recomendada es 150mg cada 12 horas coincidiendo con la ingesta de comida rica en grasas debido al aumento de exposición sistémica (de 2 a 4 veces) que ello produce (5).



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
ECULIZUMAB-HPN/V1/25022015

Informe de Posicionamiento  
Terapéutico de eculizumab  
(Soliris®) en la Hemoglobinuria

#### ECULIZUMAB (SOLIRIS®)

Eculizumab es un medicamento huérfano autorizado en adultos y niños para el tratamiento de pacientes con:

- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico de eculizumab en el tratamiento de pacientes con HPN se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones.
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Ministerio de Sanidad y Consumo

## Autonomía: Comisión Central Autonómica

- Protocolos /resoluciones armonizados
- Comités de Expertos Grupos de trabajo
- Registro de casos

Comisión de Farmacia del Hospital



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

### Criterios y recomendaciones de uso de alglucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud

- 1) Dado que sólo existe evidencia sólida de la eficacia de alglucosidasa alfa para la variable subrogada distancia caminada en el TM6M y el porcentaje de la CVF prevista, estas variables deben guiar los criterios de selección de los pacientes a tratar. (A / 1+)<sup>1-2</sup>
- 2) Se recomienda iniciar tratamiento con alglucosidasa alfa, lo antes posible, en aquellos pacientes sintomáticos<sup>3</sup> que cumplen los criterios de inicio de tratamiento, tras el establecimiento del diagnóstico clínico y la confirmación del déficit enzimático de alglucosidasa alfa. (C / 2+)

Dada la ausencia de evidencia en relación al beneficio de iniciar el TRE en pacientes que no presentan manifestaciones clínicas, se recomienda no iniciar el tratamiento con alglucosidasa alfa en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío presintomáticos. (D / 4)

Resolución: SA 0381/12 de 10 de diciembre 2012

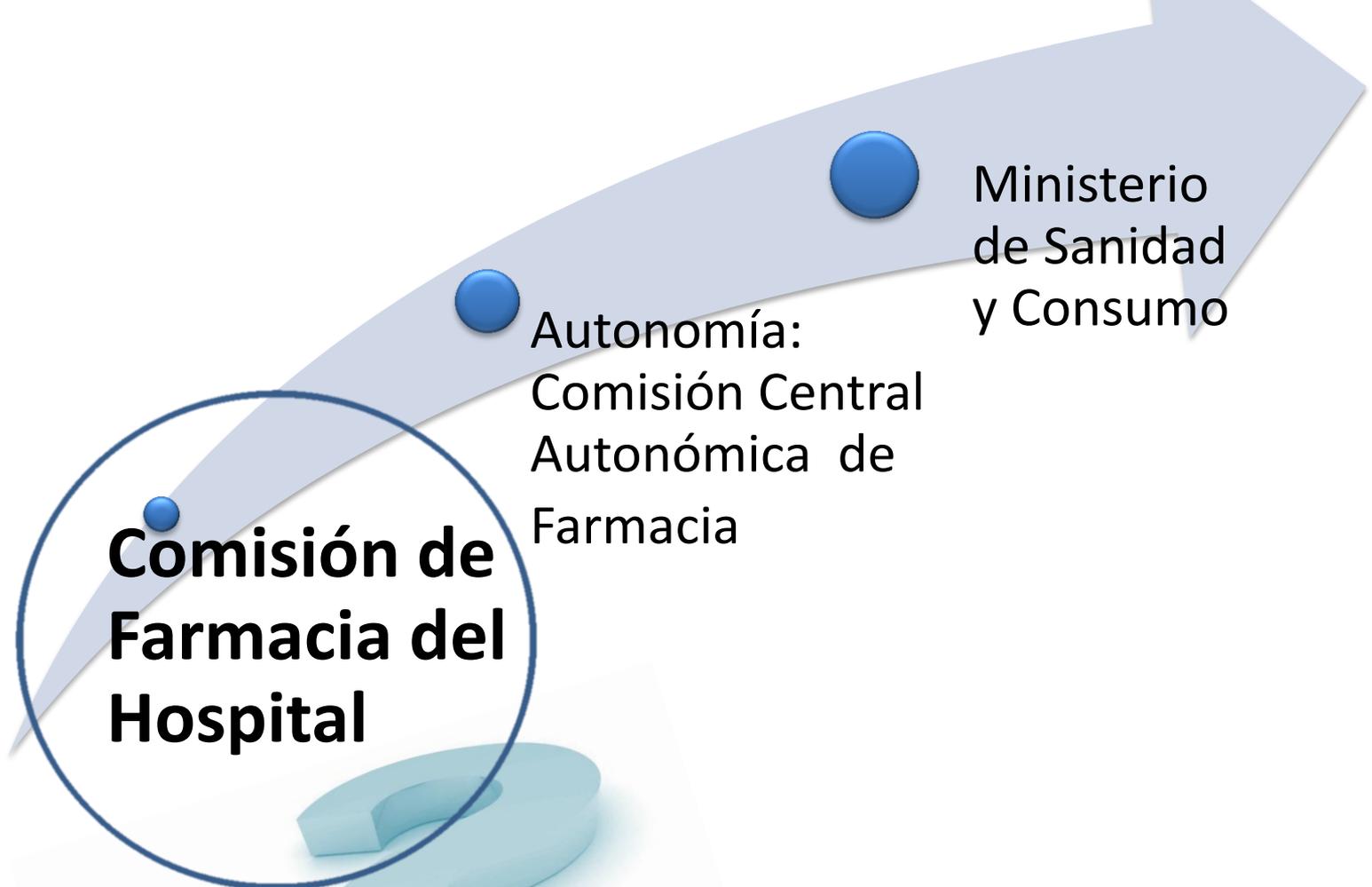
R. SA 0381/12 (10/12)

Asunto: Creación de la "Comisión para el control y seguimiento de tratamientos con medicamento alglucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud"

Origen: Dirección Gerencia del SAS

Ámbito de Aplicación: HOSPITALES DEL SAS  
ÁREAS DE GESTION SANITARIA

La Resolución 380/12, de 10 de diciembre de 2012, del SAS, sobre "Condiciones de uso de alglucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío", dicta las instrucciones que establecen el mecanismo específico para que su utilización siga unos criterios homogéneos en todos los hospitales del SAS, por haber considerado que este medicamento tiene un especial impacto sanitario, social y económico, garantizando, con ello, la igualdad en el acceso de los pacientes a dicho medicamento.



## **Comisión de Farmacia del Hospital**

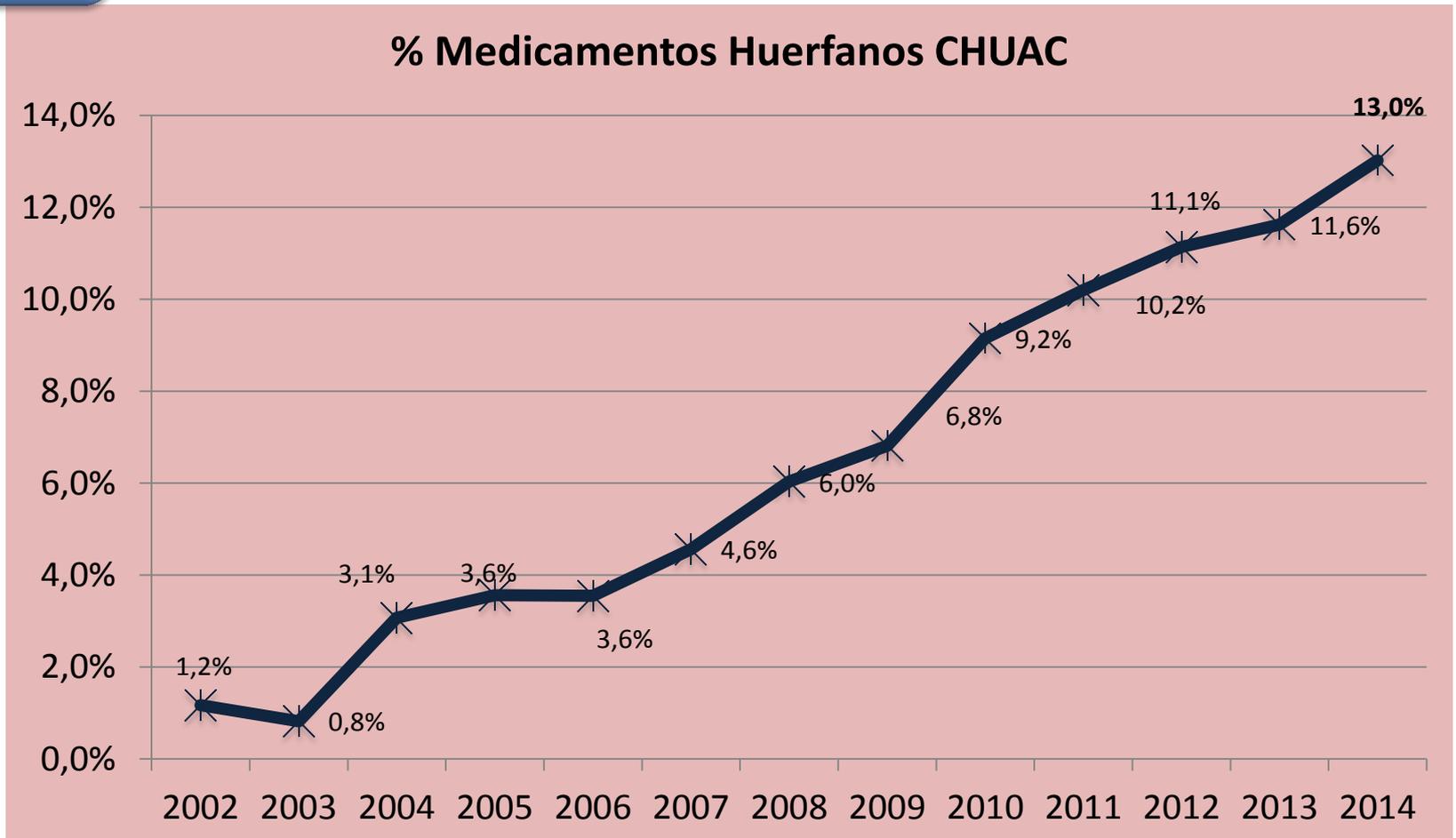
Autonomía:  
Comisión Central  
Autonómica de  
Farmacia

Ministerio  
de Sanidad  
y Consumo

- Adecuación y seguimiento de protocolización
- Seguimiento de Efectividad y Seguridad
- Equivalentes terapéuticos

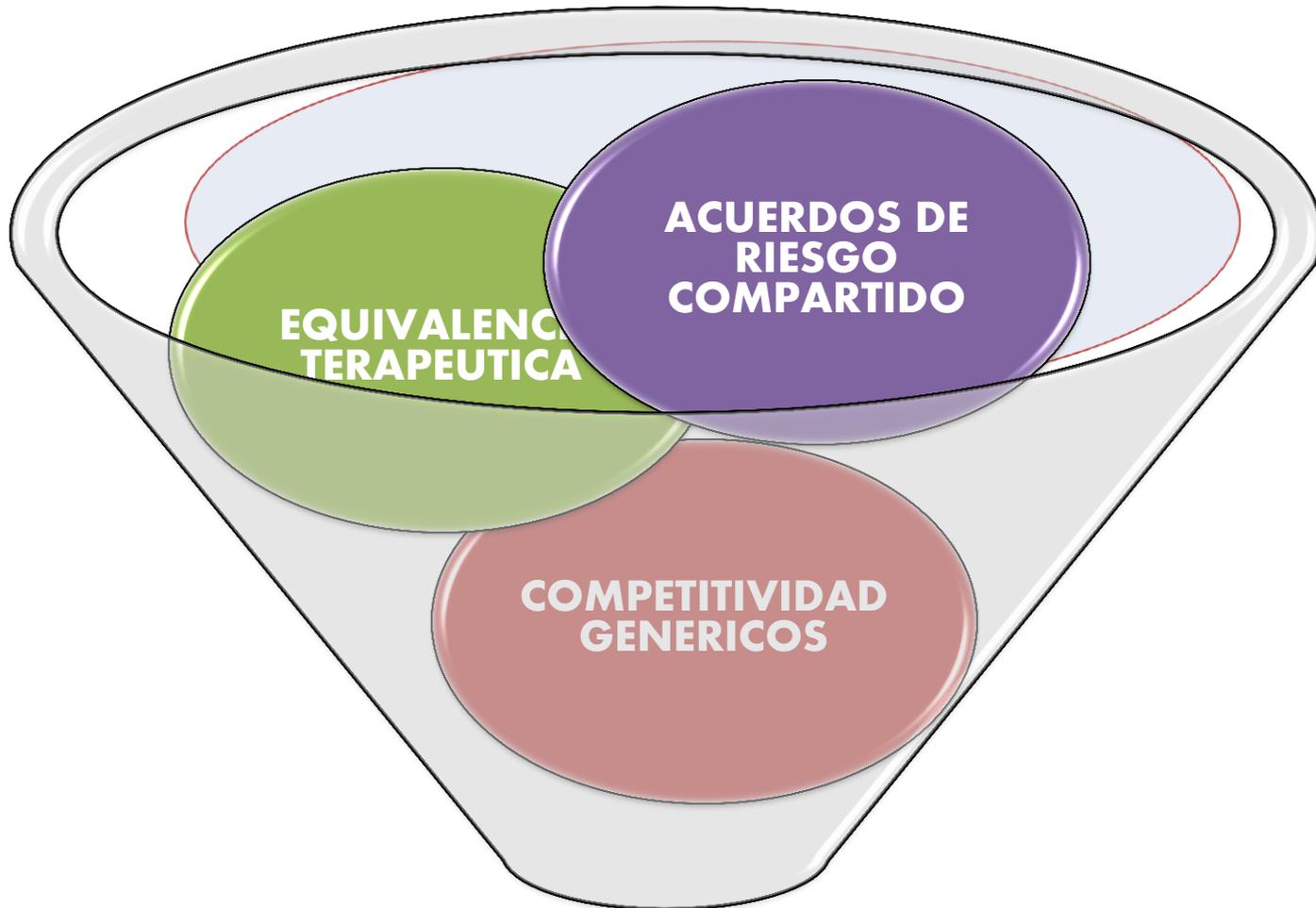


- Proceso clave dado el elevado volumen económico
- En hospitales de nivel terciario pueden llegar a ser 10-20% del presupuesto total de FH



- Área terapéutica , especialmente ultra huérfanos, en la cual hay poca experiencia de aplicación de sistemas de contratación pública
- En general , se aplica gestión de adquisición a nivel de centro, influenciado por el impacto de ciertas enfermedades
- Observamos ciertas reticencias a la negociación de precio por parte de la industria
- Área donde se han tomando iniciativas nuevas en la FINANCIACION





**EFICIENCIA**



# ACUERDOS RIESGO COMPARTIDO



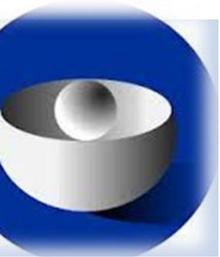
**ALTO  
IMPACTO  
ECONÓMICO**



**EVIDENCIA  
CLINICA**



**PROCESO DE  
EVALUACION  
POR LAS  
AGENCIAS**



## Incertidumbre

- Reducir la incertidumbre sobre el impacto presupuestario, la efectividad alcanzada y la fiabilidad de la información aportada por la evaluación económica

## Resultados en salud

- Incorporar estos medicamentos a un sistema más exhaustivo de seguimiento y monitorización lo que va a permitir obtener información sobre efectividad, seguridad y costes en condiciones reales

# ACUERDOS RIESGO COMPARTIDO

Farm Hosp. 2012;36(6):455-463



EDITORIAL

## Contratos de riesgo compartido, ¿con medicamentos huérfanos?

C. Campillo-Artero<sup>1\*</sup>, J. del Llano<sup>2</sup> y J. L. Poveda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servei de Salut de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España. <sup>2</sup> Fundación Gaspar Casal, Madrid, España.  
<sup>3</sup> Hospital La Fe, Valencia, España.

Escocia	Shire	Fabry	agalsidasa alfa	Resultado
Escocia	Genzyme	Fabry	agalsidasa beta	Resultado
Escocia	Genzyme	Gaucher 1	imiglucerasa	Resultado
Escocia	Actelion	Gaucher 1	miglustat	Resultado
Escocia	Orphan Europe	hiperamoniemia	ácido carglúmico	Resultado
Escocia	Genzyme	Pompe	aglucosidasa alfa	Resultado
Escocia	Genzyme	Hurler	laronidasa	Resultado
Escocia	Genzyme	Hunter	idursulfasa	Resultado

# ACUERDOS de RIESGO COMPARTIDO

- Enfermedad de Fabry
- Enfermedad de Pompe
- Enfermedad Gaucher
- Enfermedad Hurler
- Hipertensión Arterial Pulmonar



***¿ Quien debe tomar la iniciativa ?***

# EQUIVALENCIA TERAPEUTICA

- AGALSIDASA  $\alpha$
- AGALSIDASA  $\beta$

96,3 € /kg / dosis

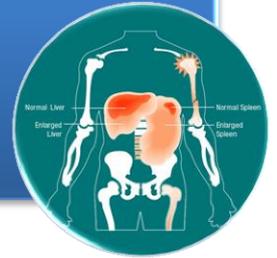
ENF.  
FABRY



- VERAGLUCERASA
- IMIGLUCERASA

3,9 € /kg / dosis

ENF.  
GAUCHER



# COMPETITIVIDAD EFG

- Primer genérico comercializado **SILDENAFILO** , competitividad según dosis
- Primer genérico de un medicamento ultra huérfano : **MIGLUSTAT**

ACUERDOS  
RIESGO  
COMPATIDO



EQUIVALENTES  
TERAPEUTICOS



COMPETIVIDAD  
EFG



EFICIENCIA  
2014

675.410,75 €



NINGUNO



AGALSIDASA E  
IMIGLUCERASA  
203.943 €



SILDENAFILO-402.088 €  
TALIDOMIDA-69.378 €

**6,8 %  
eficiencia**



## OPTIMIZACION PROCESOS LOGISTICOS



Agrupación de  
pacientes y  
aprovechamiento  
de viales

Estudios de  
extensión de  
estabilidad

Ajuste de pautas  
de dosificación

Redosificación

Mecanismo de eficiencia	Medicamento	Gasto sin ajuste 2014	Gasto Real 2014	Ahorro 2014
<b>Agrupación de pacientes</b>	Agalsidas beta	532.428 €	529.430,9 €	2.997,0 €
	Romiplostim	658.642,5 €	410.868,3 €	247.774,0 €
	Mifamurtide	410.868,35€	262.028,8 €	148.839,5 €
<b>Extensión de estabilidad</b> Mifamurtide				
<b>Ajuste en pauta de dosificación</b>	Idursulfasa	306.055,8 €	287.262,9 €	18.792,9 €
	Clofarabina	198.152,0 €	150.165,0 €	47.987,0 €
	Eculizumab	1.808.169 €	1.446.207 €	361.962,0 €
<b>Redosificación</b>	Plerixafor	164.205,0 €	113.077,9 €	51.127,0 €
<b>Redosificación / fraccionamiento orales</b>	Lenalidomida	597.986,0 €	330.124,0 €	267.861,0 €
	Ambrisentan	52.308,0 €	26.154,0 €	26.154,0 €
	Bosentan	95.408,0 €	47.704,0 €	47.704,0 €

**RETORNO- 1.173.494 €**

**11,8% eficiencia**



# GESTION CLINICA IV

## Revista de Calidad Asistencial

Vol. 17. Núm. 05. Julio 2002

← Documento Anterior - Documento Siguiente →

### Gestión clínica: conceptos y metodología de implantación

Juan José Pérez <sup>a</sup>, Javier García <sup>b</sup>, Martín Tejedor <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Profesor del Área de Gestión de Servicios de Salud. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.

<sup>b</sup> Director del Área de Medicina. Hospital Costa del Sol. Málaga. Profesor Asociado de la Escuela Andaluza de Salud Pública de Granada.

<sup>c</sup> Jefe de Sección de Calidad y Documentación Clínica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. Profesor Asociado a la Escuela Andaluza de Salud Pública de Granada.

- Uso de los recursos intelectuales, humanos, tecnológicos y organizativos, para el mejor cuidado de los enfermos.
- El objetivo último de la GC es el de ofrecer a los pacientes los mejores resultados posibles en nuestra práctica diaria (**efectividad**), con los menores inconvenientes y costes para el paciente y para la sociedad en su conjunto (**eficiencia**).

# ENFERMEDADES RARAS

**RARAS**  
( Prevalencia 5:10.00 )

**ULTRARARAS**  
(Prevalencia 1:50.000)

-En general , incorporados a programas de atención farmacéutica ya disponibles en la mayoría de los S.Farmacia .

- Cáncer: ITKs
- Hipertensión pulmonar
- Antiinfecciosos
- Enf. Autoinmunes

-En general , no experiencia previa en muchos S.Farmacia

-Englobar el seguimiento de la enfermedad por clasificación órgano afectado o según la clínica

-SUPERespecialistas ??.

## CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIO

Volibris	GlaxoSmithKline
Thelin	Encysive
Revatio	Pfizer
Pedea	Orphan Europe
Ventavis	Schering AG
Tracleer	Actelion

## SISTEMA NERVIOSO

Diacomit	Biocodex
Inovelon	Eisai
Prialt	Eisai
Xyrem	UCB Pharma

## OTROS

Firazyr	Jerini AG
Savene	TopoTarget
Tracleer	Actelion

Fuente: EMEA

Orphan Europe	Orphan Europe
Increlex	Tercica Europe
Naglazyme	BioMarin
Myozyme	Genzyme
Orfadin	Eisai
Wilzin	Orphan Europe
Carbaglu	Orphan Europe
Aldurazyme	Genzyme



## CONTACTO PRESENCIAL CON EL PACIENTE -CONSULTA EXTERNA



- Seguimiento eficacia y seguridad periódica en las citas en la consulta de Farmacia. **Alta frecuentación**
- Validación de requisitos previos a la dispensación
- Revisión integral del tto. :  
interacciones farmacológicas
- Seguimiento de adherencia
- Entrevista clínica, consejo sobre cuidados, dieta , terapias alternativas .



## NO CONTACTO PRESENCIAL-ADMINISTRACION H. DE DIA



- El farmacéutico pierde visibilidad y seguimiento
- Centrados en los aspectos relacionados con la preparación de la dosis .



Los equipos asistenciales que atienden a pacientes con Enf. Raras mantienen un **VINCULO ESTRECHO** con estos pacientes y su entorno



# Asignatura Pendiente

Seguimiento integrado con otros niveles asistenciales :

- Farmacia Atención Primaria
- Farmacia Comunitaria



Ofrecer a cada paciente la máxima probabilidad de obtener una respuesta óptima

# La Importancia de la Individualización.

2



- Los pacientes mejoran en un amplio rango de dosis
- Observamos fenotipos extremos : buenos y malos respondedores
- Toxicidades no esperadas

**monitorización farmacocinética y biomarcadores**

## ENFERMEDAD DE GAUCHER

### Tipo I



Guías clínicas ( cuando, con qué, qué dosis,...)

Tto. Altamente estandarizado

Parametros de seguimiento bien definidos

**Los pacientes mejoran en un amplio rango de dosis  
Pacientes buenos y malos respondedores**

**Dra. Mónica Climente. Servicio de Farmacia Hospital Universitario Dr. Peset**

**PRIMER ESTUDIO (2009-2011 ):** Estudio analítico, ambispectivo, longitudinal y Semi-experimental . Valorar la aportación de la monitorización posológica de Imiglucerasa en pacientes Gaucher I, basada en los criterios clínicos actuales y complementarla con la medida de la actividad de la glucocerebrosida en leucocitos.

**SEGUNDO ESTUDIO (CÓDIGO: IS-IMI-2012-01  
VERSIÓN/FECHA: v1.1; 01/12/2012)**  
Demostrar que la **respuesta terapéutica a la TES** en pacientes Gaucher tipo I alcanzada mediante la **individualización posológica** fundamentada en la monitorización de la **actividad de la glucocerebrosida** en leucocitos no es inferior a la obtenida mediante los criterios posológicos basados en la práctica clínica habitual.

# Enfermedad de Fabry

## Búsqueda de la mínima dosis eficaz , según variables clínicas :

1. Función renal: creatinina sérica, filtrado glomerular (FG) estimado por MDRD-4 e índice albúmina/creatinina (IAC) en orina.
2. Función cardíaca: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-pro BNP) y Troponina T; masa y espesor del septo y de la pared posterior , volúmenes y fracción de eyección de ventrículo izquierdo y diámetros telediastólicos y telesistólicos .
3. Función neurológica: presencia de accidentes cerebrovasculares o lesiones nuevas, y trastornos de la visión o audición no admisibles según la edad del paciente.
4. Niveles de globotriaosilceramida (GL3): disminución al inicio del tratamiento y no aumento durante el mismo.
5. Calidad de vida

### 101. PARÁMETROS CLÍNICOS A MONITORIZAR PARA ESTABLECER UNA ESTRATEGIA DE INDIVIDUALIZACIÓN DE DOSIS DEL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY

AUTORES: Manrique Rodríguez S, García Robles JA, Goicoechea Diezhondino M, Jimeno Blanes JT, De La Rubia Nieto A, Sanjurjo Sáez M.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**OBJETIVOS:** Definir las variables clínicas en base a las que iniciar un plan de individualización de dosis en pacientes con enfermedad de Fabry en tratamiento con Fabrazyme®. Establecer los valores umbrales de las mismas que permitan objetivar la evolución de la patología en función de la respuesta de cada paciente a la dosis administrada.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo de intervención realizado durante 2013 en dos hospitales generales universitarios con un total de seis pacientes diagnosticados de enfermedad de Fabry en tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con Fabrazyme®.

Se organizaron reuniones con los clínicos implicados en el tratamiento de los pacientes para identificar, según el grado y tipo de afectación clínica de los mismos en el momento en que se encontraban en tratamiento con la enzima a dosis plenas (1 mg/Kg), la experiencia clínica y la información disponible en la literatura, las variables clínicas a monitorizar en base a las que establecer la mínima dosis eficaz de fármaco para cada paciente. Se definió el valor umbral de cada variable que, en comparación con el nivel basal antes del inicio de tratamiento o en cada evaluación comparada con la previa, objetive estabilización o progresión de la enfermedad.

**RESULTADOS:** De los seis pacientes incluidos, uno presentaba afectación con predominio renal, otro con predominio cardíaco, y los cuatro restantes afectación mixta, cardíaca, renal y neurológica. Se establecieron las siguientes variables clínicas a monitorizar:

- Función renal: creatinina sérica, filtrado glomerular (FG) estimado por MDRD-4 e índice albúmina/creatinina (IAC) en orina. Se considerará función renal estable si no se objetiva disminución de la FG mayor de 5mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, no desciende el FG en más de un 25% o no aumenta el IAC en orina.
- Función cardíaca: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-pro BNP) y Troponina T; masa y espesor del septo y de la pared posterior (variaciones del 15% se considerarán significativas); volúmenes y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (valores normales >55% y cambios significativos si variaciones > 10%) y diámetros telediastólicos y telesistólicos (valores normales  $\geq$  8 cm/s).
- Función neurológica: presencia de accidentes cerebrovasculares o lesiones nuevas, y trastornos de la visión o audición no admisibles según la edad del paciente.
- Niveles de globotriaosilceramida (GL3): disminución al inicio del tratamiento y no aumento durante el mismo.
- Calidad de vida: valorado por el cuestionario de calidad de vida ajustado por edad basado en el publicado en 2010 por Hughes y cols<sup>1</sup>.

**CONCLUSIONES:** La búsqueda de la mínima dosis eficaz para un determinado paciente es una de las estrategias que más importancia está adquiriendo en el ámbito de las enfermedades raras. La escasa evidencia publicada en la literatura y la falta de experiencia acumulada en los centros sanitarios hace necesario promover iniciativas de este tipo para optimizar estos tratamientos de alto impacto presupuestario. El presente trabajo ha permitido sentar las bases clínicas y objetivas para iniciar el proceso de individualización de dosis en pacientes con enfermedad de Fabry según la evolución de su respuesta a TES.

1. (Mol Genet Metab. 2010;101(2-3):219-27).

# ECULIZUMAB en SHUa y HPN

blood-enero 2015.pdf - Adobe Reader

na Ayuda

From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org) by guest on April 10, 2015. For personal use only.

## Regular Article

### CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

#### Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab

Régis Peffault de Latour,<sup>1,2</sup> Véronique Fremeaux-Bacchi,<sup>3,4</sup> Raphaël Porcher,<sup>5,6</sup> Allénor Xhaard,<sup>1</sup> J. Diana Cadena Castaneda,<sup>3</sup> Paula Vieira-Martins,<sup>3,4</sup> Stéphane Roncoletti,<sup>3</sup> Paula Rodriguez-Otero,<sup>1</sup> Flore Sicre de Fontbrune,<sup>1</sup> Sarah Abbes,<sup>1</sup> Marie Robin,<sup>1</sup> and Gérard Socie<sup>1,5,9</sup>

<sup>1</sup>Service d'Hématologie Greffe, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Louis, Paris, France; <sup>2</sup>Equipe d'accueil de l'Immunologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Georges Pompidou, Paris, France; <sup>3</sup>Institut National de Recherche Médicale Unité Mixte de Recherche Scientifiques 1136, Cordeliers Research Center, Team "Complement and Disease of Epidemiologie Hôpital-Dieu, Paris, France; <sup>4</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1153, Paris, France; <sup>5</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Beaujon, Clichy, France; <sup>6</sup>Université Paris Diderot, Paris, France; and <sup>9</sup>Institut National de Recherche Médicale U1160, Paris, France

#### Key Points

- CH50 activity reflects C5 blockade in PNH patients treated with eculizumab and is directly related to circulating free eculizumab levels.
- Both CH50 and free eculizumab level markers look promising for the monitoring of complement blockade in patients with PNH receiving eculizumab.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is characterized by a hemolytic anemia that is effectively controlled with eculizumab, a human antibody that binds complement protein 5 (C5). The residual function of C5 is screened using a 50% hemolytic complement (CH50) assay: the reduction, absence, and/or inactivity of any component of the terminal complement pathway. Little data exist on complement activity in PNH patients receiving eculizumab. From 2010 to 2012, clinical data, hemolysis bil assessment, and free eculizumab circulating levels were assessed immediately before every injection given to 22 patients with PNH receiving eculizumab therapy. During the study, 6 patients received transfusion. Lack of detectable CH50 activity (defined by values) was found in 184 samples (51%) and was significant (P = .002). Low levels of circulating CH50 activity (<50 µg/mL) correlated with detectable CH50 activity (CH50 > 50 µg/mL) (P < .0001), and the need for transfusions (P = .034). This study

suggests that both CH50 activity and circulating free eculizumab levels may help physicians to manage PNH patients receiving eculizumab. (*Blood*. 2015;125(5):775-783)

Low levels of circulating free eculizumab (<50 mg/mL) correlated with detectable CH50 activity (CH50 >10%; P5.004), elevated bilirubin levels (P < .0001), and the need for transfusions (P 5 .034). This study suggests that both CH50 activity and circulating free eculizumab levels may help physicians to manage PNH patients receiving

noris-2014.pdf - Adobe Reader

uda

## Regular Article

### CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

#### Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy

Vioris,<sup>1</sup> Miriam Galbusera,<sup>1</sup> Sara Gastoldi,<sup>1</sup> Paolo Macor,<sup>2</sup> Federica Banterla,<sup>1</sup> Elena Bresin,<sup>1</sup> Claudio Tripodo,<sup>3</sup> Bettini,<sup>1</sup> Roberta Donadelli,<sup>1</sup> Elisabetta Valoti,<sup>1</sup> Francesco Tedesco,<sup>4</sup> Alessandro Amore,<sup>5</sup> Rosanna Coppo,<sup>5</sup> Iggenenti,<sup>6</sup> Eliana Gotti,<sup>6</sup> and Giuseppe Remuzzi<sup>1,6</sup>

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri," Clinical Research Center for Rare Diseases "Aldo e Cole Daccò," Ranica, Bergamo, Italy and "na Maria Astor" Science and Technology Park, Klomero Rosso, Bergamo, Italy; <sup>2</sup>Department of Life Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy; <sup>3</sup>Immunology Unit, Human Pathology Section, Department of Health Sciences, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>4</sup>IRCCS, Istituto Nazionale di Ricerche in Neurologia, Dialysis and Transplantation, Regina Margherita University Hospital, Turin, Italy; and <sup>5</sup>Unit of Nephrology and Dialysis, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

#### Key Points

Endothelial-restricted complement activation occurs in aHUS, and clinical diagnosis relies on efficient endothelial complement activation. In vivo serum-induced endothelial C5b-9 deposits are a sensitive tool to monitor complement activation and eculizumab effectiveness in aHUS.

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is associated with genetic complement abnormalities and anti-complement factor H antibodies, which paved the way to treatment with eculizumab. We studied 44 aHUS patients and their relatives to (1) test new assays of complement activation, (2) verify whether such abnormality occurs also in unaffected mutation carriers, and (3) search for a tool for eculizumab titration. An abnormal circulating complement profile (low C3, high C5a, or SC5b-9) was found in 47% of patients, irrespective of disease phase. Acute aHUS serum, but not serum from remission, caused wider C3 and C5b-9 deposits than control serum on unstimulated human microvascular endothelial cells (HMEC-1). In adenosine 5'-diphosphate-activated HMEC-1, also sera from 84% and 100% of patients in remission, and from all unaffected mutation carriers, induced excessive C3 and C5b-9 deposits. At variance, in most patients with C3 glomerulopathies/immune complex-associated membranoproliferative glomerulonephritis, serum-induced endothelial C5b-9 deposits were normal. In 8 eculizumab-treated aHUS patients, C3/SC5b-9 circulating levels did not change posteculizumab, whereas serum-induced endothelial C5b-9 deposits normalized after treatment, paralleled or even preceded remission, and guided drug dosing and timing. These results point to efficient complement inhibition on endothelium for aHUS treatment. C5b-9 endothelial deposits might help monitor eculizumab effectiveness, avoid drug overexposure, and save money considering the extremely high cost of the drug. (*Blood*. 2014;124(11):1715-1726)

#### Introduction

Cmin > 35 mg/ml provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes.

# RETOS ...

CONTINUOS  
AVANCES

NUEVOS MEDICAMENTOS PARA ENFERMEDADES NO TRATADAS : primer medicamento para el tratamiento de la distrofia muscular de DUCHENNE, así como el primer tratamiento para la porfiria eritropoyética ,

CONTINUOS  
AVANCES

TERAPIA CELULAR : primera recomendación de una terapia basada en células para el tratamiento para la insuficiencia cardíaca (SIL)

CONTINUOS  
AVANCES

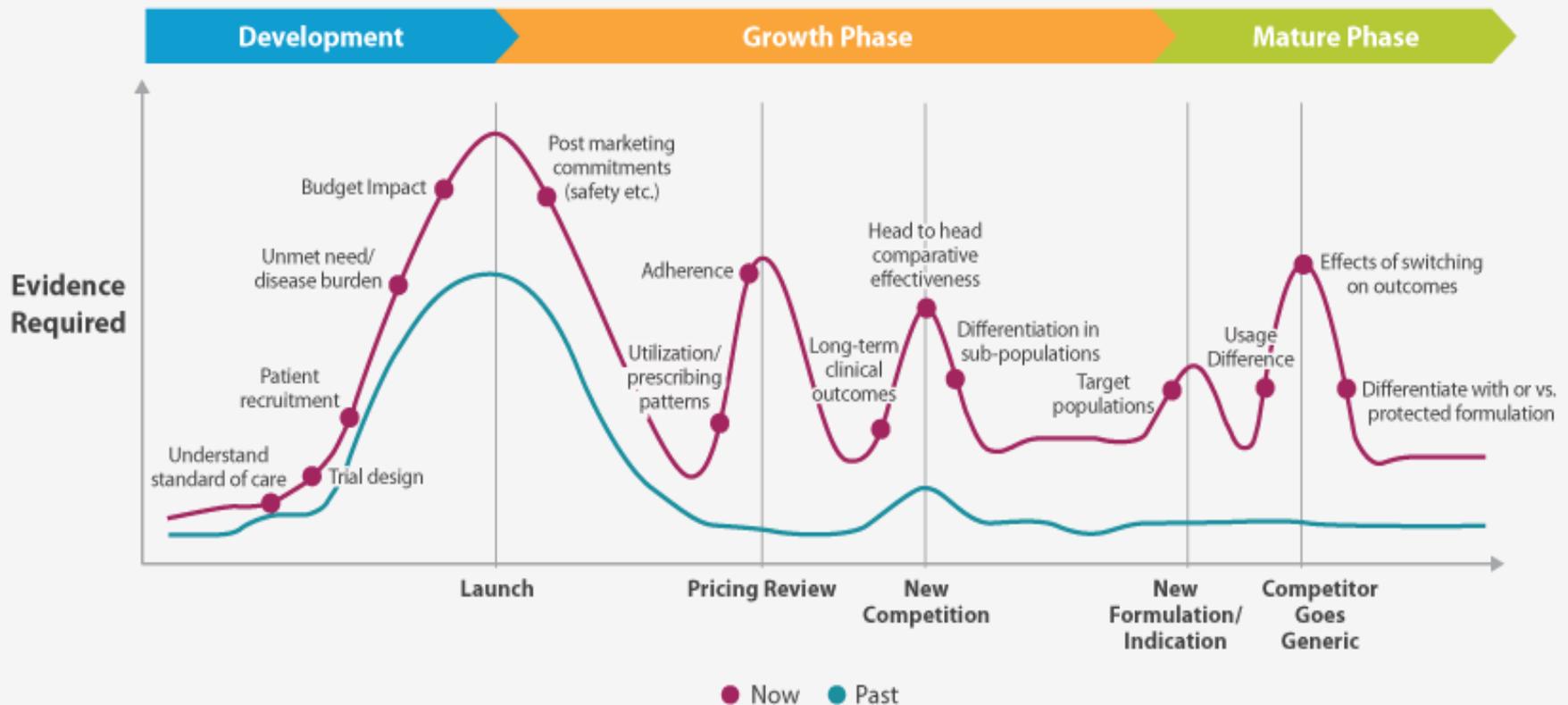
Búsqueda de biomarcadores que ayuden a mejorar el diagnóstico , los resultados y a minimizar los riesgos

CONTINUOS  
AVANCES

Registro obligatorio de casos , monitorizar efectividad y seguridad y establecer reglas de parada ( stopping rules)

# RETOS ... REAL WORLD DATA / EVIDENCE

## RWE Intensifying Across Product Lifecycle



# RWD para mejorar la práctica clínica y el consumo de recursos

	Fase inicial	Fase intermedia	Fase avanzada	Fase final
Productos	Historia natural enfermedad Experiencias de pacientes,... Patrones prescripción,... Uso recursos, carga enfermedad	Efectividad Factores, perfiles riesgo Seguridad, farmacovigilancia Adherencia a tratamientos Costes	Efectividad comparada E. Econ.: A. coste-efectividad, ... Evaluación provisión y gestión servicios sanitarios QOL, Patient reported outcomes	RWD , facilitando la identificación y difusión de las MEJORES PRÁCTICAS EN: Planificación Gestión Provisión Prevención y educación sanitaria  RWD, facilitando una medicina personalizada, predictiva, preventiva y participativa  RWD, complementando la información sobre eficacia y seguridad de los ECA, en un entorno real.
Herramientas Tipo estudios	Bases de datos administrativas Historias Clínicas electrónicas Encuestas de salud	Registros de enfermedades, tratamientos, etc... Estudios observacionales prospectivos Ensayos clínicos simples	ECA pragmáticos  Evaluaciones económicas	
Tecnología Conocimiento	<b>ESTANDARIZACIÓN:</b> Interoperabilidad Estandarización códigos Estandarización diagnóstica Estandarización indicadores	<b>IMPLEMENTACIÓN:</b> Recolección datos protocolizada Automatización informática Control de calidad, ético y de confidencialidad	<b>ANÁLISIS:</b> Control factores confusión Modelización Resultados de interés Transparencia resultados	
Recursos	Financiación pública			Financiación privada
				RWD, facilitando la <b>SOSTENIBILIDAD</b>

Aportación de los  
"Real World Data (RWD)"  
a la mejora de la práctica clínica  
y del consumo de recursos  
de los pacientes

Tomado de :

JOSE L. GARCIA LOPEZ  
JUAN E. DEL LLANO SERRAS  
JORGE DEL DISCO SALAS  
JOSE M. REALDE MARIQUE



# ¿Cómo encaja la eSALUD?

## Los pilares de la eSalud

@eSaludqQueremos

Telemedicina

Teleasistencia

Cita online

Consulta  
online

Gestión  
telemática

Historial  
Clínico Online

Apps  
sanitarias

Tecnología  
wearable

Big data

# Consideraciones finales

El medicamento huérfano es algo más que un medicamento **CARO** .

Es una oportunidad para los farmacéuticos de hospital para mejorar los resultados en salud en los pacientes , en colaboración con los equipos asistenciales y la integración de cuidados con otros niveles asistenciales

*enfermedades*  
**RARAS**

**¿Hacemos lo suficiente ?**

¡ Muchas  
Gracias !