

# MODELOS DE PROFILAXIS

## PROFILAXIS PERSONALIZADA

Dr Rafael Parra  
Unitat d'Hemofilia  
Hospital Vall d'Hebron - Barcelona



## HEMOFILIA: CLASIFICACION

|          |       |                                                           |
|----------|-------|-----------------------------------------------------------|
| GRAVE    | < 1 % | Hemorragia espontánea<br>> 2 episodios / mes              |
| MODERADA | 1-5 % | Hemorragia tras traumatismo leve<br>< 4-6 episodios / año |
| LEVE     | > 5 % | Hemorragia tras traumatismo o cirugía<br>Infrecuente      |



# HISTORIA NATURAL DE LA HEMOFILIA

HEMARTROS RECURRENTE



SINOVITIS

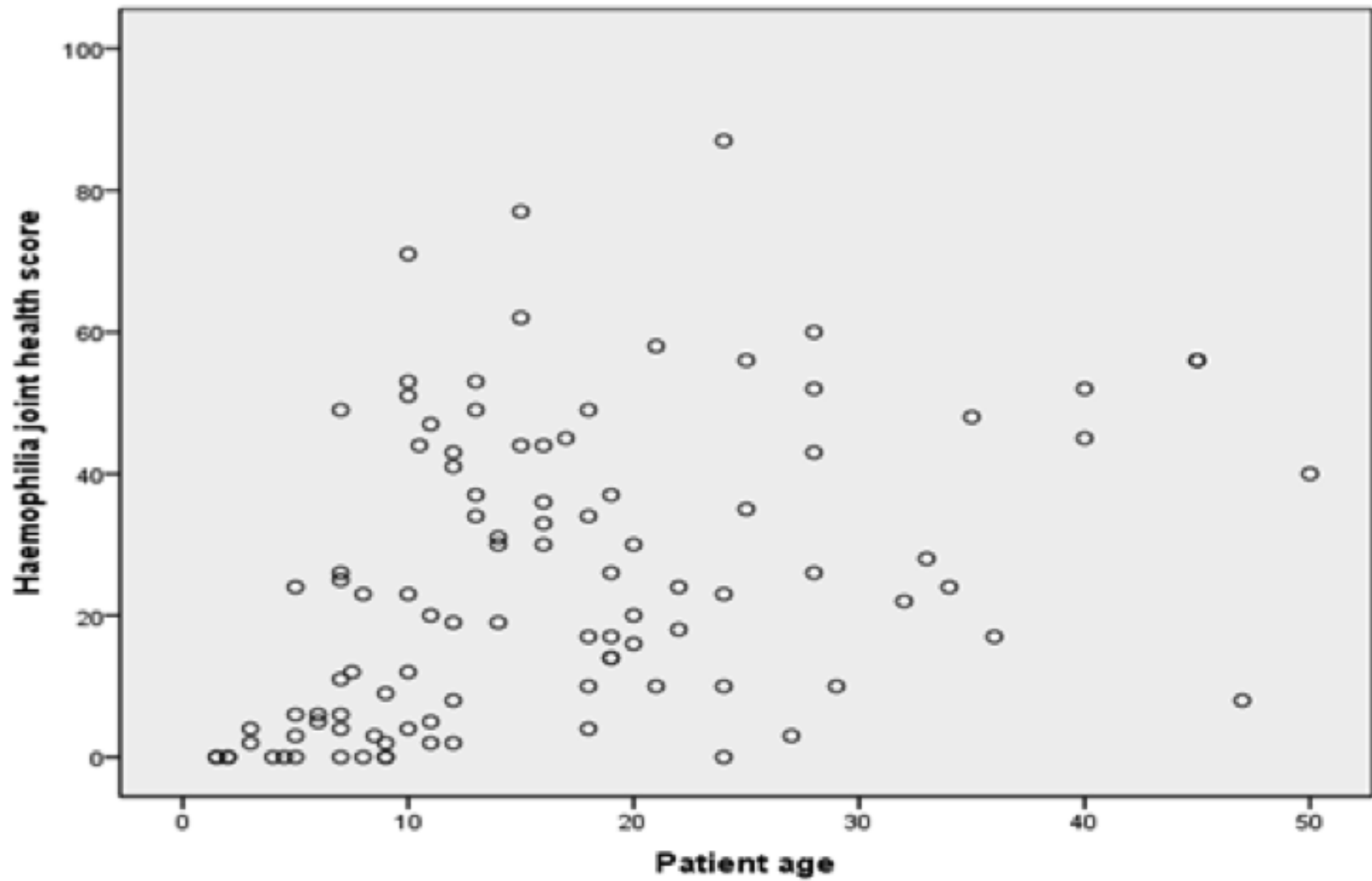


ARTROPATIA DESTRUCTIVA



MINUSVALIA GRAVE  
REEMPLAZO ARTICULAR





66 pacientes. Pakistan. Sin tratamiento / plasma  
F. Khanum

## LOGICA DE LA PROFILAXIS

### Observación inicial<sup>1</sup>:

Pacientes con hemofilia moderada (1-5%) tenían menos hemartrosis y estaban menos predispuestos a la artropatía que los pacientes con hemofilia grave.

### Hipótesis<sup>2</sup>:

Manteniendo niveles FVIII / FIX por encima de 1% mediante tratamiento profiláctico se conseguirá un cambio en el número de hemorragias y en la preservación a largo plazo de la función musculoesquelética.



<sup>1</sup>: Ahlberg A. Acta Orthop Scand 1965; 77(suppl): 3-132

<sup>2</sup>: Nilsson IM. J Intern Med 1992; 232: 25-32

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

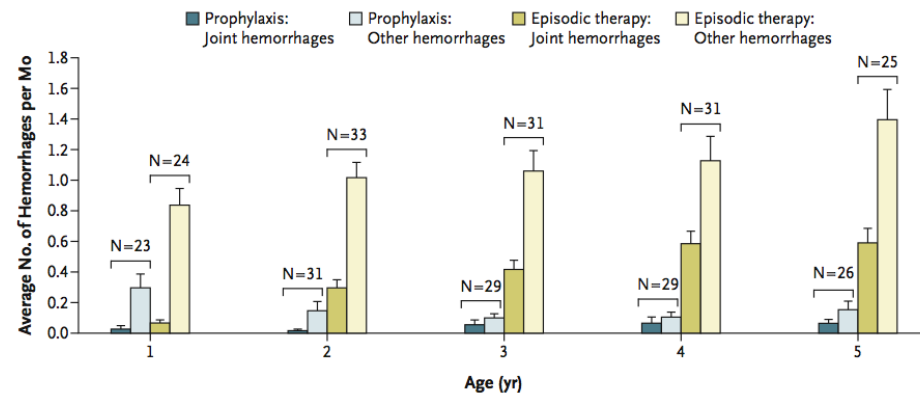
AUGUST 9, 2007

VOL. 357 NO. 6

## Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia

Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D.,  
Brenda Riske, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D.,  
Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., P.T., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D.,  
W. Keith Hoots, M.D., George R. Buchanan, M.D., Donna DiMichele, M.D., Michael Recht, M.D., Ph.D.,  
Deborah Brown, M.D., Cindy Leissing, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D.,  
Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D.,  
Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McRedmond, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D.,  
and Bruce L. Evatt, M.D.

B



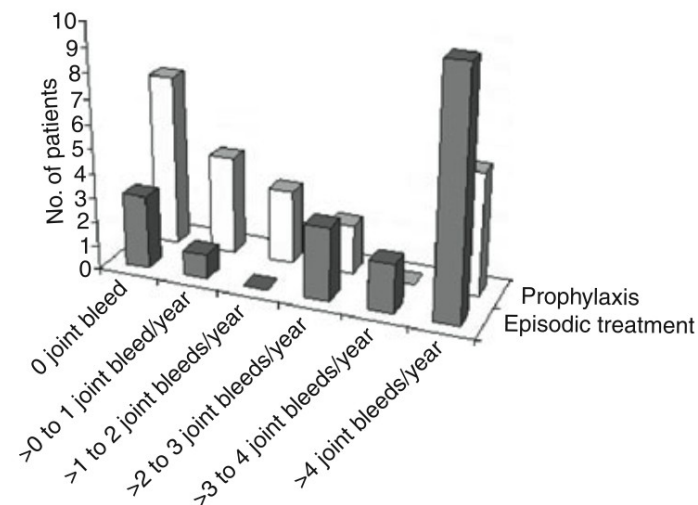
Previene la lesión articular y disminuye la frecuencia de hemorragia articular y en otras localizaciones

El tratamiento profiláctico es superior al tratamiento a demanda en la prevención de la lesión articular

### ORIGINAL ARTICLE

## A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)

A. GRINGERI,\* B. LUNDIN,† S. VON MACKENSEN,\*‡ L. MANTOVANI,§ P. M. MANNUCCI\*¶ and THE ESPRIT STUDY GROUP<sup>1</sup>



## PROFILAXIS EN HEMOFILIA

Tratamiento de primera línea para niños con hemofilia grave recomendado por OMS, WFH, NHF desde los años 90.



Se recomienda que los niños con hemofilia grave reciban infusiones profilácticas de FVIII / FIX con la intención de prevenir las hemartrosis y otros episodios hemorrágicos. (Recomendación 1A).

Guideline UKHCDO 2010

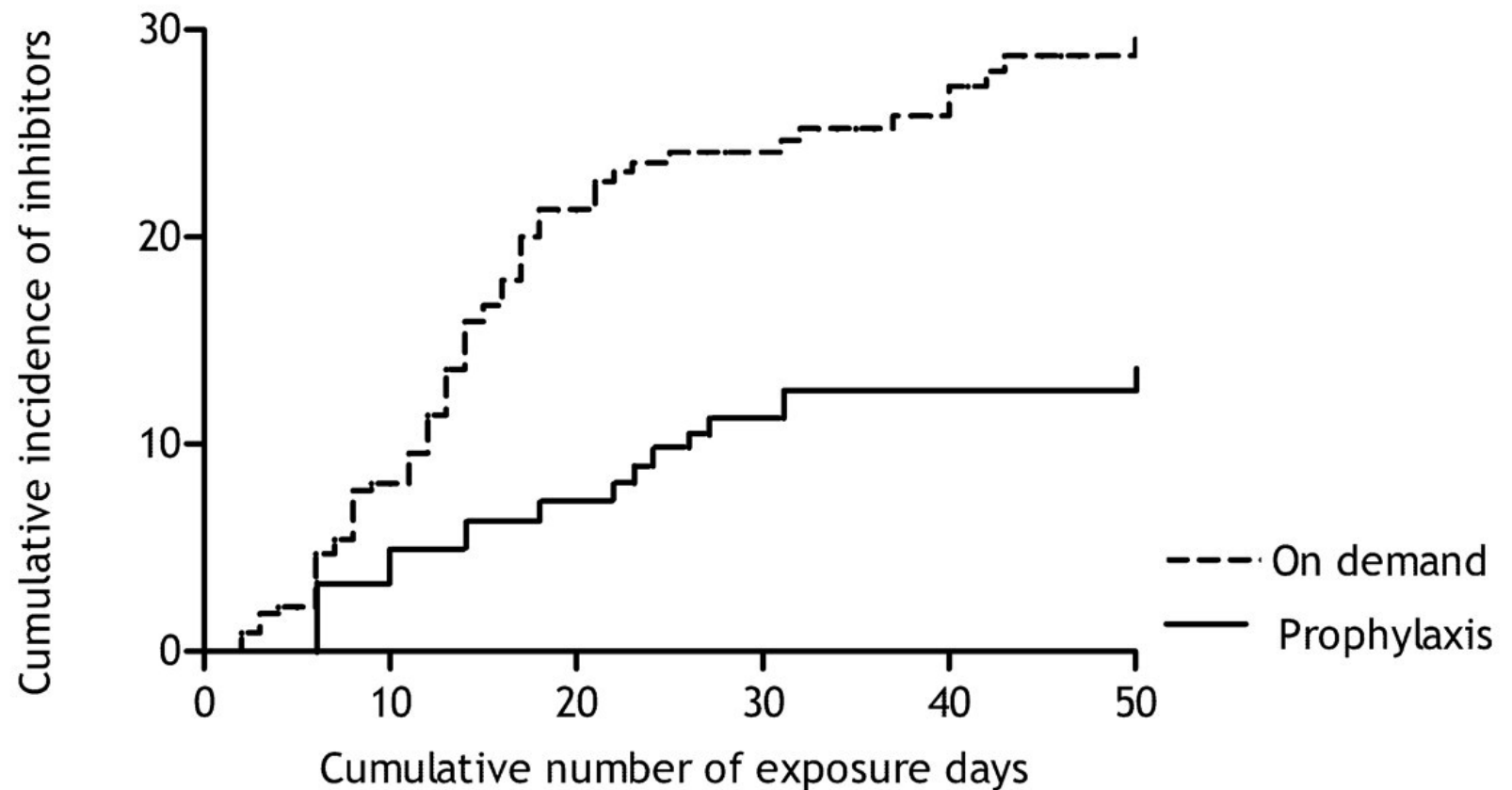
## PROFILAXIS: BENEFICIOS

- ❑ Prevención de la artropatía crónica y de sus secuelas
- ❑ Prevención de la hemorragia intracraneal y otras hemorragias graves
- ❑ Prevención del dolor y del sufrimiento.
- ❑ Mejoría en la movilidad.
- ❑ Mejoría de la calidad de vida del paciente / familia.
- ❑ Mejoría del rendimiento escolar y la empleabilidad.
- ❑ Permite la participación en actividades deportivas y recreativas
- ❑ Reducción en los costes sociales a largo plazo mediante la prevención de la discapacidad, mejoría en los resultados de salud y maximización del potencial humano.

## Incidencia acumulada de inhibidor en relación al tipo de tratamiento

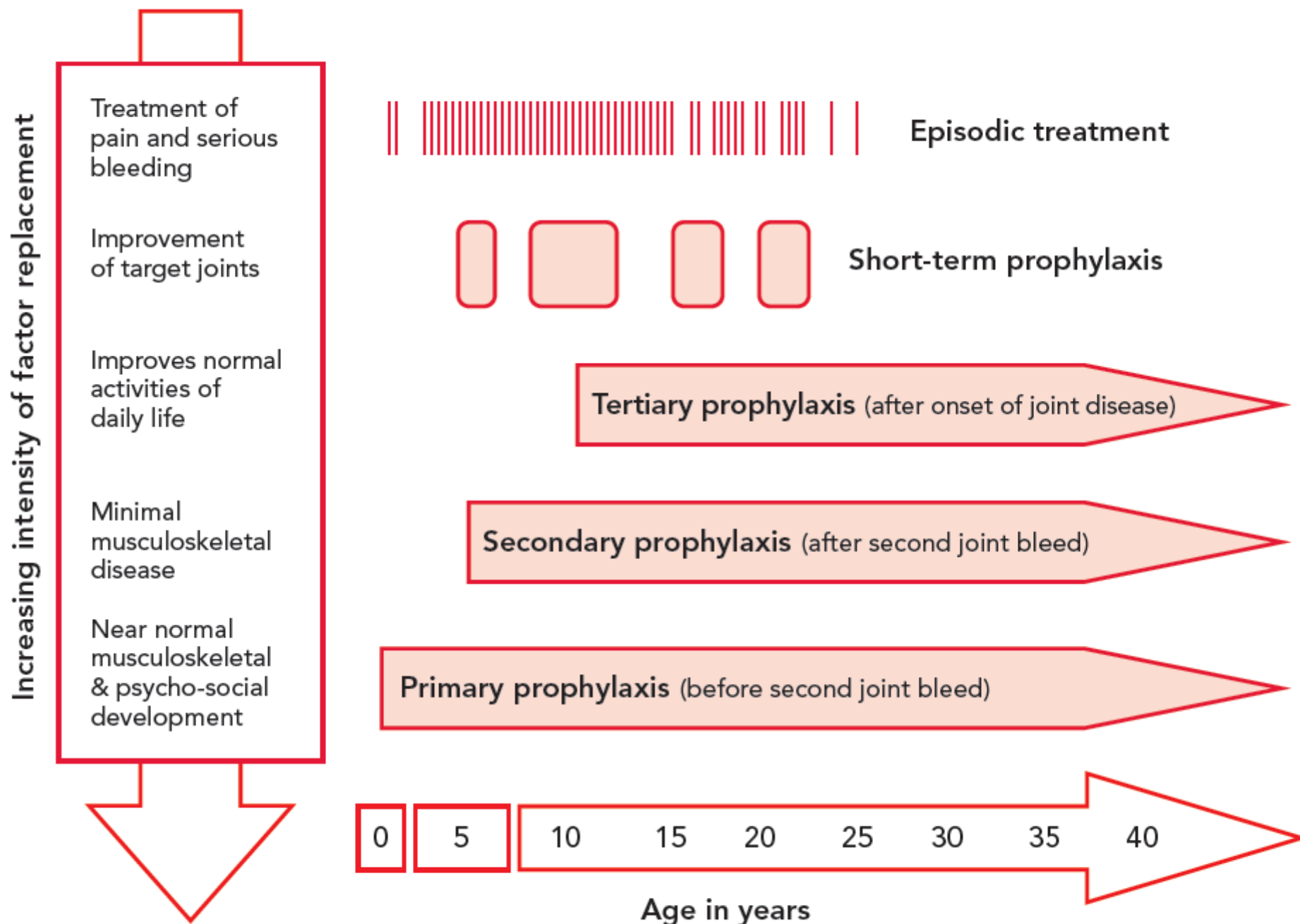
Patients at risk:

|             |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| On demand   | 339 | 263 | 177 | 136 | 107 | 89  |
| Prophylaxis | 4   | 54  | 103 | 133 | 157 | 168 |



Gouw S C. Blood 2007;109:4648-4654

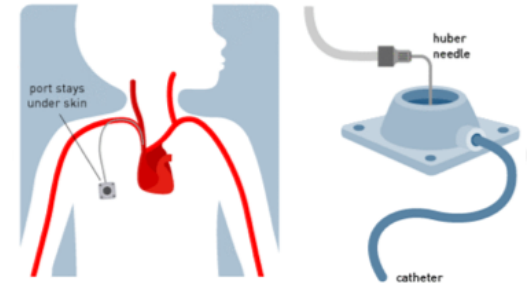
El tratamiento profiláctico se asocia con una disminución del 60% del riesgo de aparición de inhibidor comparado con el tratamiento a demanda



## TRATAMIENTO PROFILACTICO

Certeza: Tratamiento de elección en hemofilia grave de inicio precoz en la infancia

Dudas: Cuando iniciar el tratamiento ?



Dosis e intervalo apropiado ?

Es seguro pasar a tratamiento a demanda y cuando hacerlo?

## MODELOS DE PROFILAXIS



**Modelo Sueco** (dosis altas)  
Inicio < 2 años. Determinación de niveles “valle” y la dosis ajustada para niveles > 1%.  
Cateter venoso central



**Modelo Holandés** (dosis intermedias)  
Inicio > 2 años. Dosis y frecuencia ajustadas a las manifestaciones clínicas (presencia de hemorragias espontaneas intercurrentes, estado articular) sin prestar atención a los niveles “valle” de FVIII.

## PAUTA DE PROFILAXIS

**Modelo Sueco** (dosis altas)

FVIII: 25-40 U/Kg/48h  
FIX: 25-40 U/ Kg 2/sem.

**Modelo Holandés** (dosis intermedias)

FVIII: 15-25 U/Kg/2-3/sem  
FIX: 30-50 U/Kg/1-2/sem.

## Regular Article

### CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

#### **Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s**

Kathelijn Fischer,<sup>1,2</sup> Katarina Steen Carlsson,<sup>3</sup> Pia Petrini,<sup>4,5</sup> Margareta Holmström,<sup>5</sup> Rolf Ljung,<sup>6,7</sup> H. Marijke van den Berg,<sup>2</sup> and Erik Berntorp<sup>3,7</sup>

|                                               |  |  | p    |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Pacientes                                     | 70                                                                                  | 45                                                                                  | 1.00 |
| Edad en la evaluación                         | 24,8 (19,3 – 30,2)                                                                  | 23,2 (18,7 – 28)                                                                    | .47  |
| Peso (Kg)                                     | 75 (64 – 85)                                                                        | 73 (62 – 80)                                                                        | .28  |
| <b>Tratamiento</b>                            |                                                                                     |                                                                                     |      |
| Edad diagnóstico                              | 0,7 (0,4 – 1,2)                                                                     | 0,6 (0,3 – 0,9)                                                                     | .55  |
| Edad 1º tratamiento                           | 1,1 (0,9 – 1,7)                                                                     | 0,9 (0,5 – 1,2)                                                                     | <.01 |
| Edad inicio profilaxis                        | 4,5 (3,2 – 6)                                                                       | 1,5 (1,1 – 2,5)                                                                     | <.01 |
| Profilaxis antes de 1º hemartros              | 6 / 69 (9%)                                                                         | 19 / 45 (42%)                                                                       | <.01 |
| Edad inicio tratamiento domiciliario          | 5,7 (3,9 – 9,3)                                                                     | 3,3 (2,0 – 4,5)                                                                     | <.01 |
| <b>Tratamiento durante los últimos 5 años</b> |                                                                                     |                                                                                     |      |
| Profilaxis “full time”                        | 61 (78%)                                                                            | 48 (96%)                                                                            | <.01 |
| Dosis semanal (U/Kg)                          | 46 (34 – 55)                                                                        | 88 (61 – 113)                                                                       | <.01 |
| Infusiones / semana                           | 3 (2,5 – 3)                                                                         | 3,3 (1,6 – 3,5)                                                                     | .19  |
| Consumo anual (U/Kg/año)                      | 2.100 (1.400-2.900)                                                                 | 4.000 (3.000-4.900)                                                                 | <.01 |



|                                                 |                    |                    |      |
|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| <b>Hemorragia</b>                               |                    |                    |      |
| Hemartros / año                                 | 1,3 (0.8 – 2,7)    | 0 (0 – 2.0)        | <.01 |
| Hemartros en 5 años                             | 10 (4 – 18)        | 2,5 (0 – 9,3)      | <.01 |
| <b>Resultado articular</b>                      |                    |                    |      |
| Pérdida de función (HJHS max 144)               | 9,0 (2.0 – 18.0)   | 4.0 (2.0 – 6.8)    | .01  |
| HJHS > 10                                       | 31 / 68 (46%)      | 5 / 44 (11%)       | <.01 |
| Articulaciones afectadas                        | 2 (1 – 4)          | 3 (2 – 3)          | .47  |
| Limitación en la actividad (HAL; max 100)       | 93 (81 – 98)       | 99 (93 - 100)      | <.01 |
| <b>Calidad de vida relacionada con la salud</b> |                    |                    |      |
| EQ-5D                                           | 0.84 (0.81 – 1.00) | 1.00 (0.81 – 1.00) | .93  |



|                              |                        |                          |      |
|------------------------------|------------------------|--------------------------|------|
| <b>Coste tratamiento</b>     |                        |                          |      |
| Coste anual medio (€ x 1000) | 136<br>(123,4 – 148,6) | 225.6<br>(205,1 – 246,1) | <.01 |

## CONCLUSIONES

Resultado final favorable en la gran mayoría de pacientes.

A los 24 años de media, NO tienen artropatía significativa:  
(HJHS < 10/144)

54% pacientes profilaxis dosis intermedias

89% pacientes profilaxis dosis elevadas

Calidad de vida y situación laboral similar

Coste del tratamiento 66% mayor en profilaxis a dosis elevadas.

Dosis elevadas: beneficio incremental pequeño pero significativo  
Estadísticamente, a costa de casi doblar la dosis de tratamiento.  
Beneficio en todos los parámetros excepto en calidad de vida.

Individualizar la profilaxis: buenos resultados en muchos pacientes con dosis más bajas.

## MODELOS DE PROFILAXIS



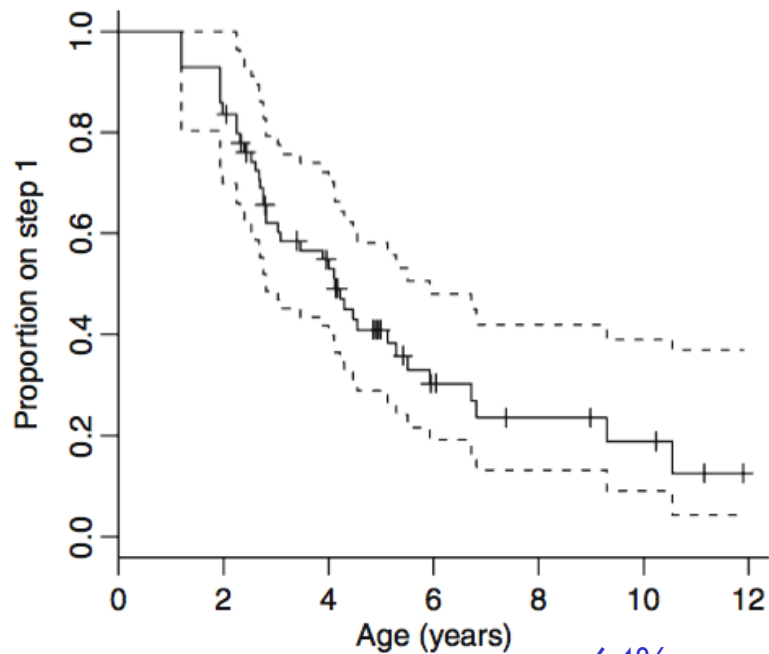
**Modelo Canadiense** (dosis escaladas): algunos pacientes con hemofilia grave tienen un fenotipo hemorrágico menos grave y una infusión a la semana puede ser suficiente. Evita sobretratamiento y acceso venoso central. No evita hemartros completamente.

## PAUTA DE PROFILAXIS

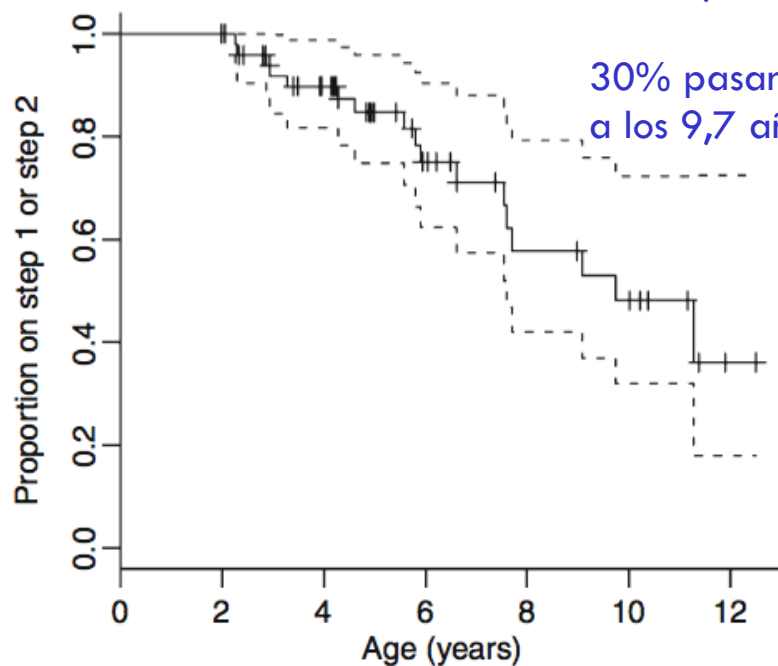
**Modelo Canadiense** (dosis escaladas)

FVIII: 1 / 50U/Kg/semana  
2 / 30U/Kg/ 2/semana  
3 / 25 U/Kg/48h

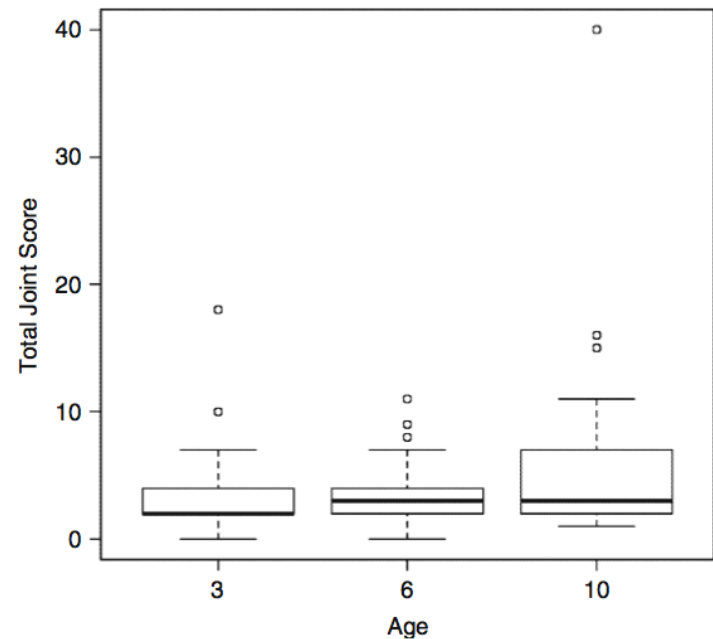
Escalar si 3-5 hemartros en 3 meses



64% pasan a etapa 2  
a los 4,1 años de media.



30% pasan a etapa 3  
a los 9,7 años



Hilliard P. J Thromb Haemost 2012; 11: 460-466

Alteraciones articulares mínimas s/ exploración  
física y mínima discapacidad funcional

**MODELO CANADIENSE**

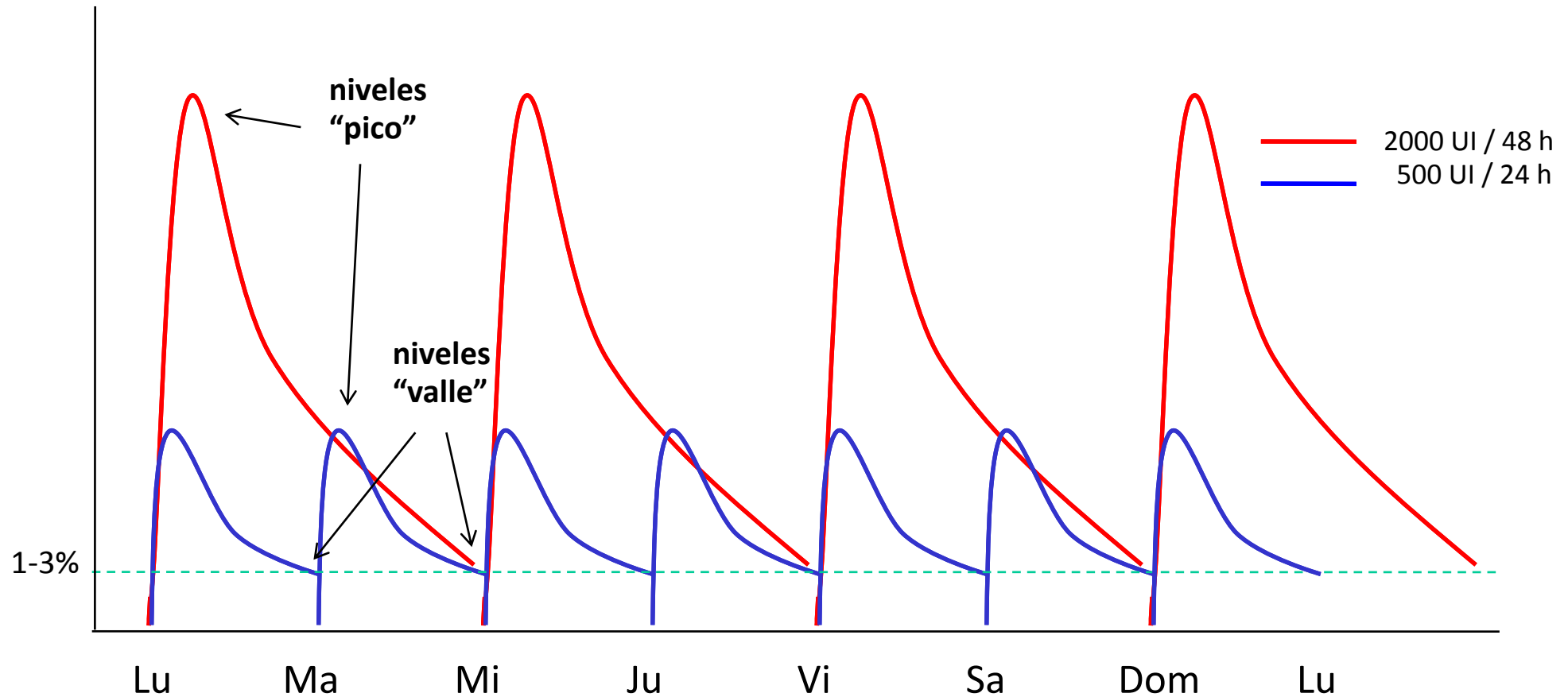
## MODELOS DE PROFILAXIS

### Modelo farmacocinético

(Bjorkman, Collins)

Administración frecuente y a dosis bajas.

Nivel  
FVIII



## PAUTA DE PROFILAXIS

### Modelo farmacocinético

Dosis diaria según PK individual.

| Paciente | Score articular | Hemorragia espontánea estándar / diaria | Hemorragia traumática estándar / diaria |
|----------|-----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1        | 36              | 4 / 6                                   | 1 / 11                                  |
| 2        | 37              | 1 / 5                                   | 1 / 9                                   |
| 3        | 1               | 0 / 0                                   | 0 / 1                                   |
| 4        | 0               | 0 / 3                                   | 0 / 0                                   |
| 5        | 2               | 2 / 1                                   | 1 / 1                                   |
| 6        | 1               | 0 / 1                                   | 0 / 2                                   |
| 7        | 38              | 3 / 5                                   | 3 / 2                                   |
| 8        | 0               | 0 / 0                                   | 0 / 0                                   |
| 9        | 3               | 1 / 1                                   | 1 / 0                                   |
| 10       | 6               | 0 / 11                                  | 1 / 2                                   |

10 patients (seleccionados)  
26,5 años  
Hemofilia A y B  
12 meses + 12 meses  
Nivell “valle”: 1-3%

|                                 | Profilaxis estándar            | Profilaxis diaria             |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| U / semana<br>(min – max)       | 5.863<br>(2.625 – 9.750)       | 4.025<br>(1.750 – 7.000)      |
| U / año<br>(min – max)          | 305.671<br>(136.868 – 508.365) | 209.864<br>(91.245 -364.980)  |
| Coste annual (€)<br>(min – max) | 208.467<br>(93.343 -346.704)   | 143.126<br>(62.229 – 248.916) |



**30 % reducción**

## CONCLUSIONES

Número de hemorragias espontáneas significativamente más alto en el grupo de profilaxis diaria que en profilaxis estándar.

La reducción de los niveles “pico” disminuye la eficacia del tratamiento.

Mantener el nivel “valle” no siempre es suficiente cuando se reduce el intervalo entre infusiones.

Impacto negativo en las actividades diarias. Mayor grado de estrés

Reducción en el 30% del coste de la profilaxis

Puede ser útil en pacientes seleccionados.

|                                | <b>Pauta</b>                                                             | <b>Conveniencia</b> | <b>Eficacia</b> | <b>Coste</b> |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|--------------|
| Suecia<br>(dosis altas)        | 25-40 U/Kg (Inicio antes de hemartros)                                   | +/-                 | ++              | --           |
| Holanda<br>(dosis intermedias) | 15-25 U/Kg (Inicio precoz tras hemartros)                                | +/-                 | +               | +            |
| Canada<br>(dosis escalonadas)  | 50 U/Kg/sem. Intensificar segun hemorragia. Inicio precoz tras hemartros | +                   | -/+             | +            |
| PK (dosis diaria)              | Reducción del intervalo entre dosis                                      | -                   | -/+             | +            |

Adaptado de  
Berntorp E. The Lancet 2012; 379: 1447-1456

## PROFILAXIS EN ADULTOS

Los pacientes adolescentes y adultos con hemofilia grave deberían continuar el tratamiento profiláctico regular al menos hasta alcanzar la madurez física.

(Recomendación grado 2B. UKHCDO 2010)

Profilaxis a corto o largo plazo en pacientes con artropatía avanzada si los episodios de hemartros recurrente interfieren de manera significativa con la movilidad o la vida laboral

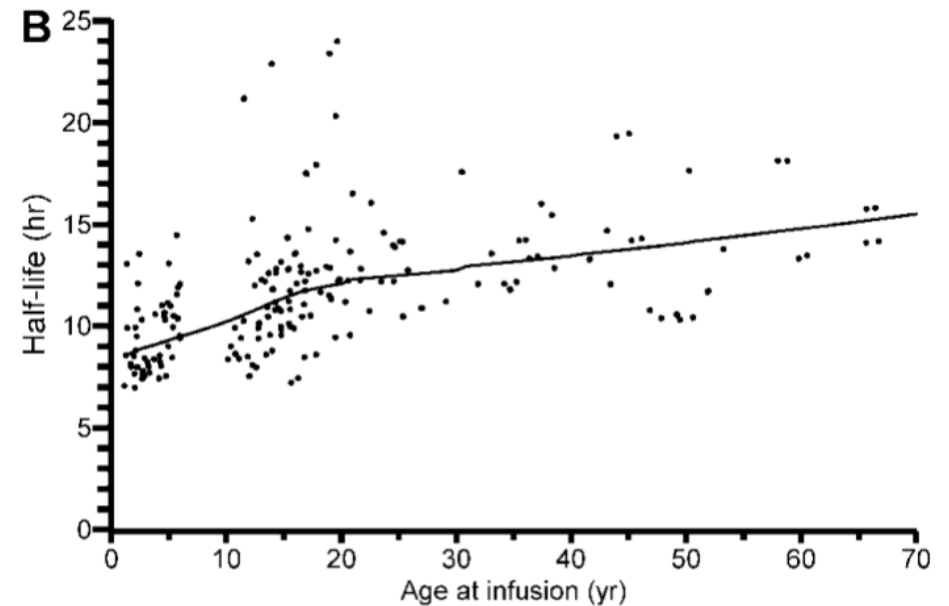
(Recomendación grado 2C. UKHCDO 2010. )

Dado el beneficio demostrado de la profilaxis en niños, parece lógico extender el tratamiento a la edad adulta (continúa el riesgo de hemorragia y artropatía).

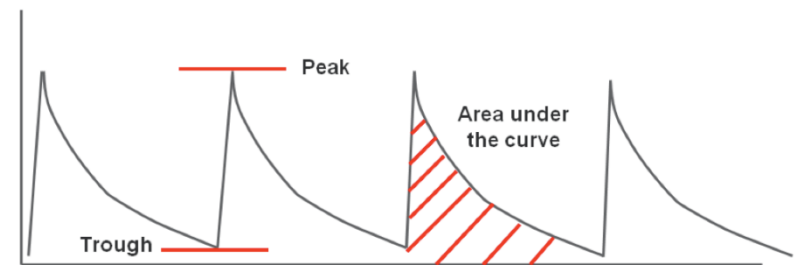
Estudios retrospectivos: el resultado a largo plazo del tratamiento a demanda es peor que el tratamiento profiláctico en términos de estado articular, nº hemorragias graves, calidad de vida y participación en el mundo laboral.

## HEMOFILIA Y EDAD ADULTA

Vida media FVIII más larga



Asociación más débil entre niveles “valle” y hemorragia



Patrones de actividad física más regulados



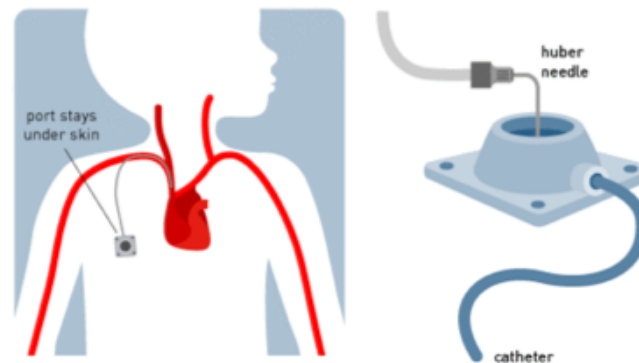
## PROFILAXIS: BARRERAS



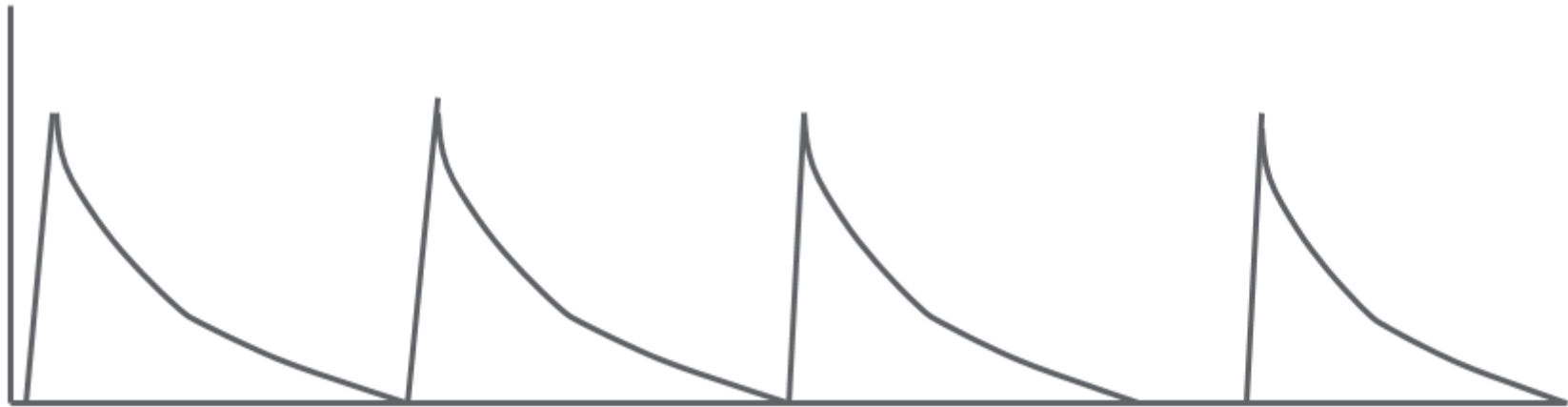
Coste elevado: 130.000 – 162.00 €/paciente/año  
(3x el tratamiento a demanda)

Cumplimiento inadecuado. Falta de adherencia al tratamiento.

Acceso venoso



## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

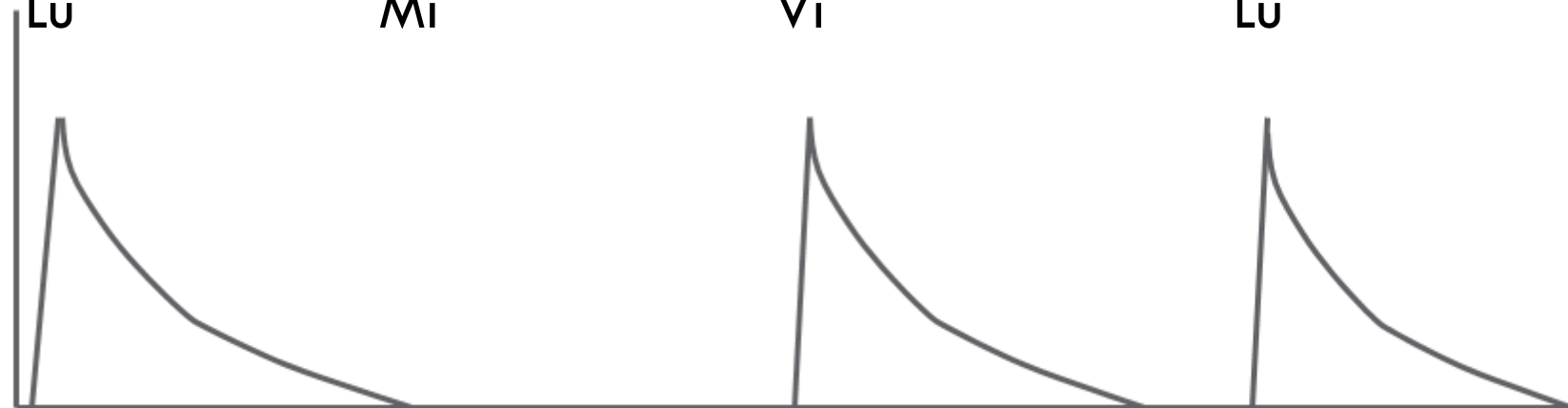


Lu

Mi

Vi

Lu

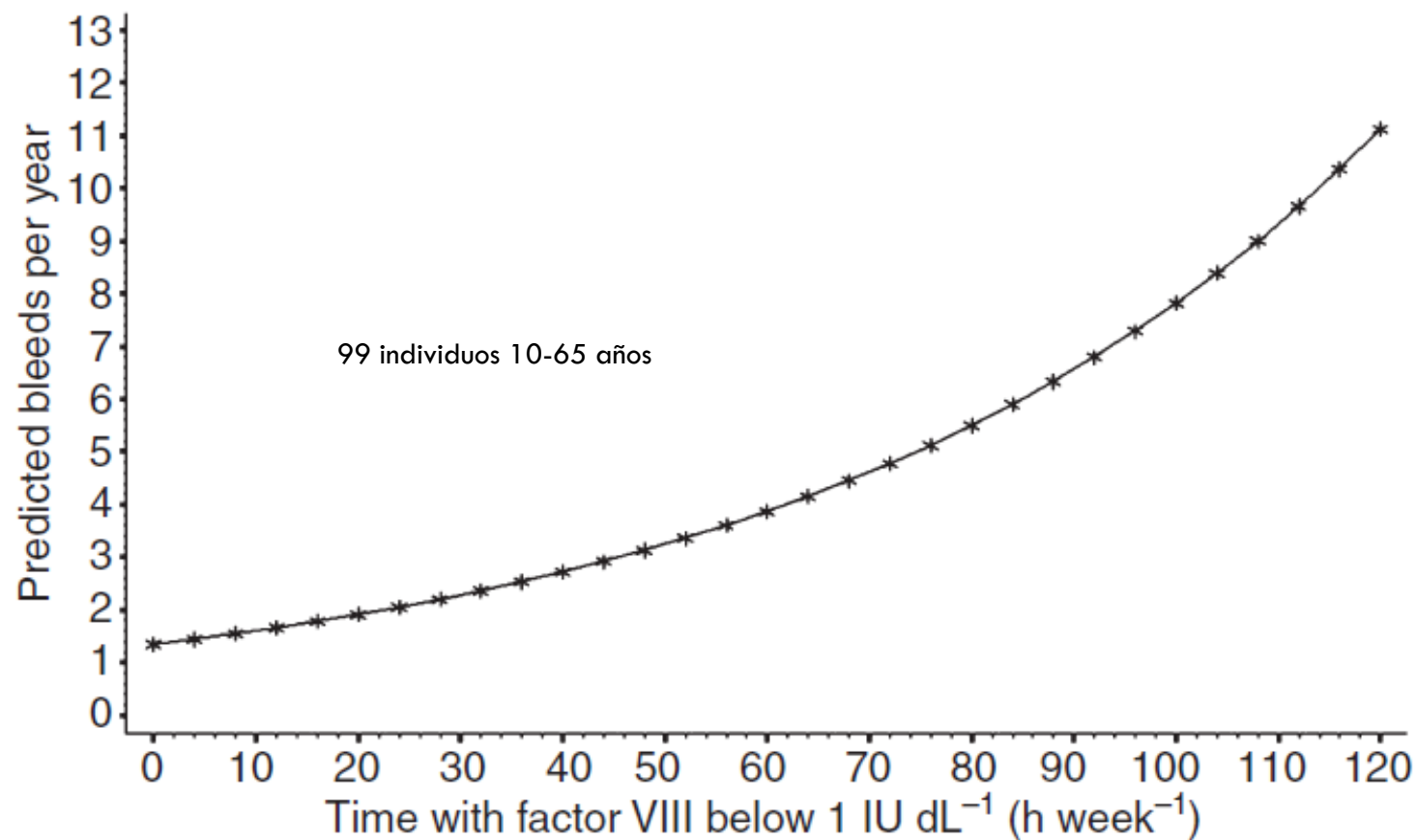


Lu

Mi

Vi

Lu



Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels  
In patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A  
Collins PW. J Thromb Haemost 2009; 7:413-420

## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La eficacia del tratamiento de la hemofilia depende de la adherencia

**40%** pacientes 1-18 años no se adhiere al tratamiento correctamente  
(Hacker MR. Haemophilia 2001)

**41%** paciente hemofilicos no sigue el tratamiento profilactico prescrito  
(Lindvall K. Haemophilia 2006)

**39%** de las infusiones no se realizaron en el momento indicado  
(VERITAS-Pro. Duncan N. Haemophilia 2010)

**33%** de 121 pacientes adultos refieren dificultades relacionadas con autotratamiento y la mitad refieren que perciben 4 o más barreras al tratamiento  
(Remor E. Haemophilia 2011)

# RAZONES PARA LA NO ADHERENCIA

Reducción, fluctuación o desaparición de los síntomas

Olvido

No tener suficiente tiempo para el tratamiento

Viajes

Falta de disponibilidad del factor

Aspectos relacionados con la comodidad

Estrés social y familiar

Diferentes percepciones del problema

Poca creencia en la eficacia del tratamiento

Rechazo de probar la profilaxis

Complicaciones del port a-cath

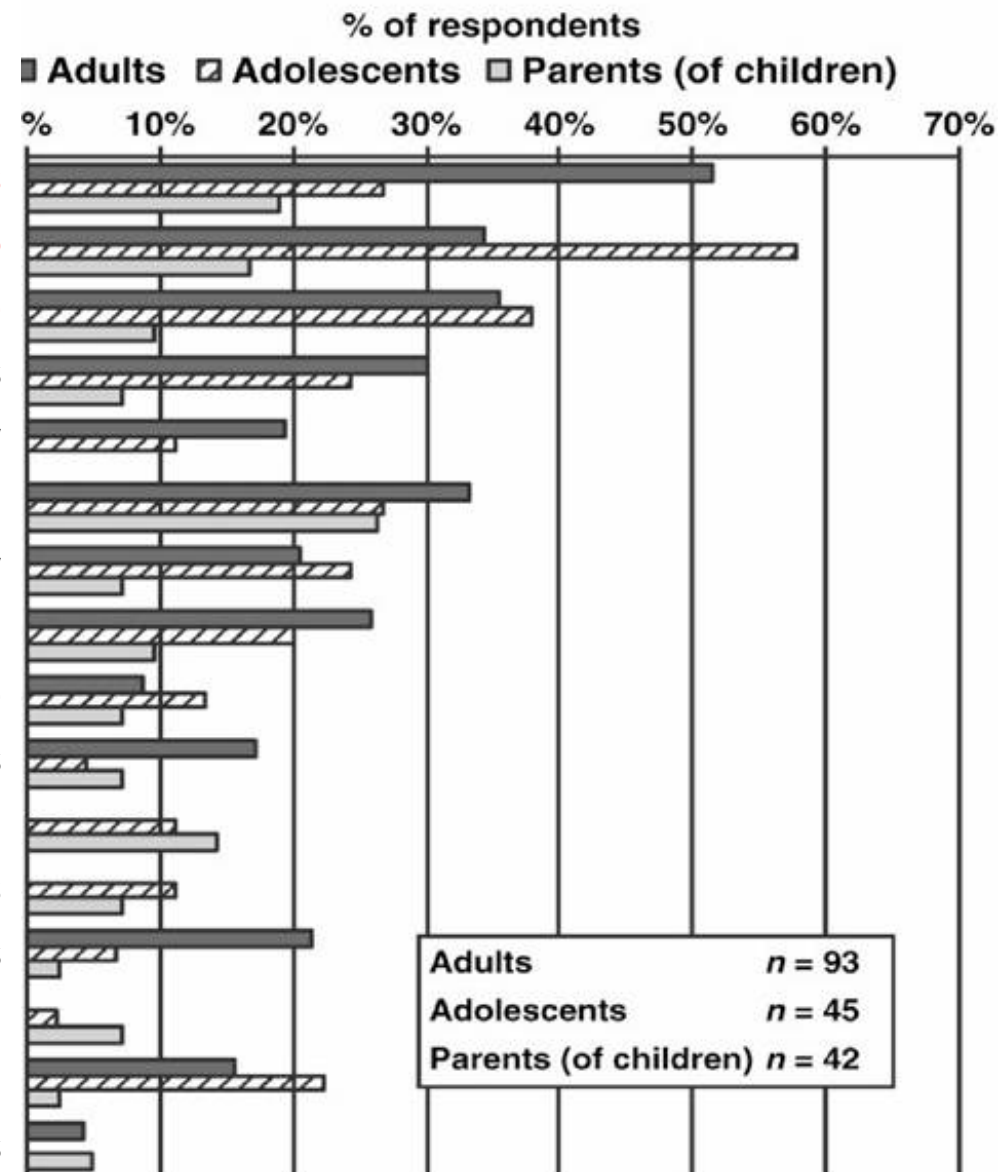
Cambio de decisión de los padres a los adolescentes

Preocupación sobre efectos secundarios

Mala interpretación de las instrucciones de prescripción

Fallos en la venopunción

Uso de medicinas alternativas



## PROFILAXIS EN ADULTOS

| Pais                      | Discontinuan la profilaxis al llegar a la edad adulta | Reinician la profilaxis después |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
| USA (Walsh 2009)          | 27/76 (36%)                                           | 9/23 (39%)                      |
| Europa (Richards 2007)    | 92/218 (42%)                                          | 26/92 (38%)                     |
| Holanda (Van Dijk 2005)   | 18/58 (31%)                                           | 0                               |
| Dinamarca (Van Dijk 2005) | 10/22 (42%)                                           | NA                              |
| Suecia (Astermark 2003)   | 3/42 (7%)                                             | NA                              |

Identificar el paciente con fenotipo hemorrágico leve

Considerar disminuir progresivamente hasta eliminar la profilaxis en pacientes con articulaciones conservadas, sin hemorragia durante la profilaxis.

## PROFILAXIS EN ADULTOS: ESTUDIOS PROSPECTIVOS

| Autor                                    | Pac<br>Edad<br>(años) | Protocolo | Dosis<br>Profilaxis         | Hemorragias<br>(ABR) |       | Hemartrosis<br>(ABR) |       | Consumo factor    |                   |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-------------------|-------------------|
|                                          |                       |           |                             | Dem                  | Profi | Dem                  | Profi | Dem               | Profi             |
| Collins <sup>1</sup><br>(JHT 2010)       | 19                    | 6 m D     | 20-40 U/Kg<br>3 dias semana | 41                   | 0     | 30                   | 0     | 1.630<br>U/Kg/año | 4.552<br>U/Kg/año |
|                                          | 30-45                 | 7 m P     |                             |                      |       |                      |       |                   |                   |
| Valentino <sup>2</sup><br>(JTH 2012)     | 66                    | 6 m D     | 20-40 U/Kg/48h              | 43,9                 | 1,1   | 38,3                 | 1     | 2.152<br>U/Kg/año | 5.733<br>U/Kg/año |
|                                          | 7-59                  | 12 m P    | 20-80 U/Kg/72h<br>(PK)      |                      |       |                      |       |                   |                   |
| Aznar <sup>3</sup><br>(Vox Sang<br>2013) | 15                    | 12 m D    | 35 U/Kg<br>2 dias/semana    | 21,4                 | 1,8   | 12,6                 | 1,4   | 105.000<br>+/-    | 185.800<br>+/-    |
|                                          | 26-47                 | 12 m P    |                             |                      |       |                      |       | 61.100            | 43.000            |

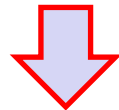
1: Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. J Thromb Haemost 2010; 8: 83-89

2: A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012; 10: 359-367

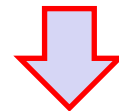
3: Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A: a prospective study in a single centre. Vox Sang 2013.

## PROFILAXIS EN ADULTOS

Escasos estudios controlados  
+  
Restriccion gasto sanitario  
+  
Falta de evaluaciones coste-  
eficacia precisas y completas



Prematuro recomendar tratamiento  
profiláctico universal para los  
adultos



Individualizar el tratamiento.

## CUAL ES EL NIVEL TERAPEUTICO ADECUADO PARA CADA PACIENTE?

10-15% pacientes con hemofilia grave (FVIII/IX **< 1%**) pero con escaso número de hemorragias, menor consumo de concentrados y con una funcionalidad articular normal.

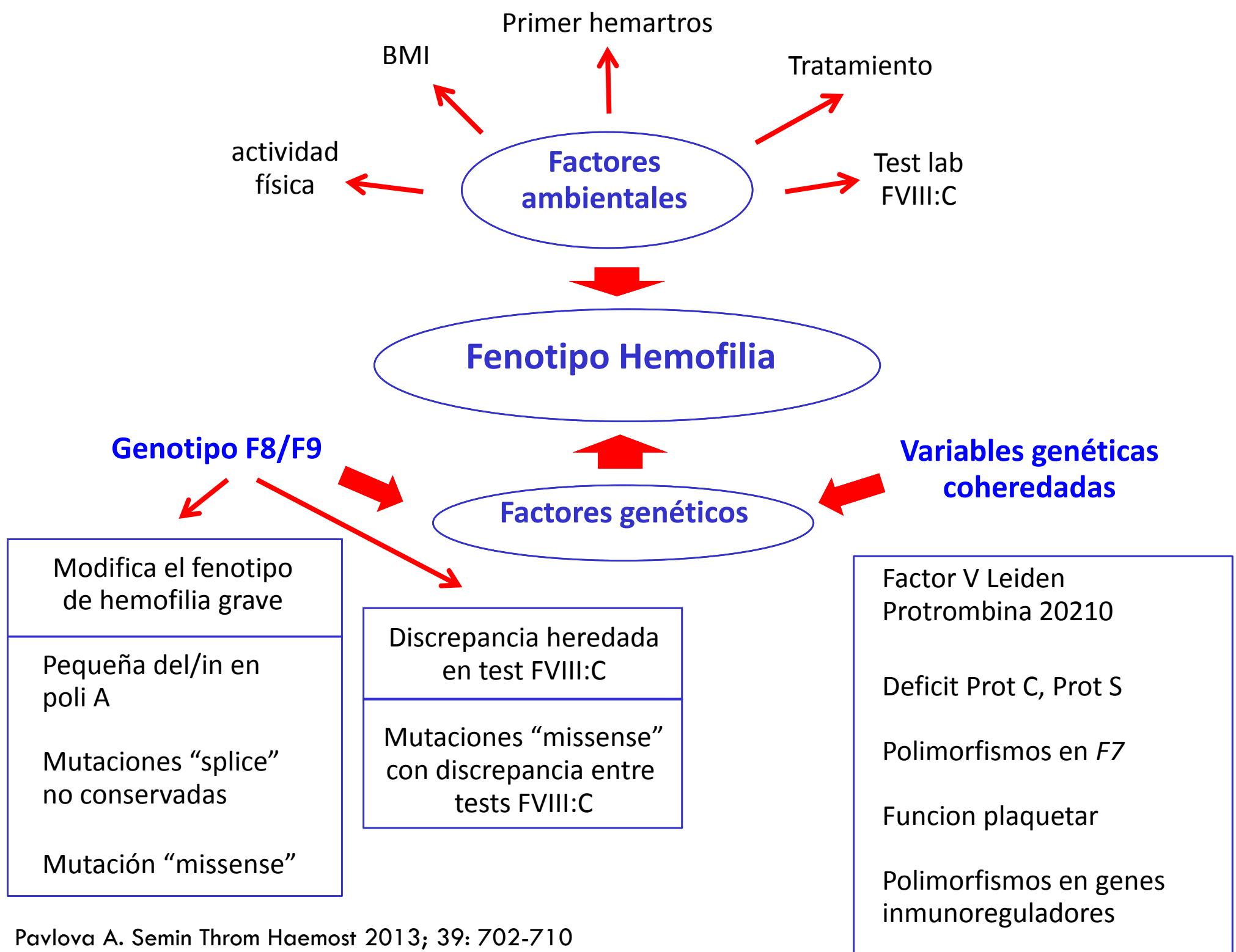
Otros pacientes sangran con niveles **> 3%**.

12-29% pacientes con hemofilia moderada (FVIII **1-5%**) requieren tratamiento profiláctico.

La prevención de la hemorragia articular depende de mantener niveles entre **1-4%**, pero puede aparecer con niveles superiores hasta **10-15%**. (Den Uijl IEM. Haemophilia 2011)

Pacientes con articulaciones gravemente dañadas requieren niveles residuales de FVIII/FIX más elevados. Niveles **> 15%** ?

Efecto de niveles pico en relación con la actividad deportiva, articulación diana, fisioterapia. Niveles **> 15%**.



## INDIVIDUALIZAR / OPTIMIZAR PROFILAXIS

### FENOTIPO HEMORRAGICO:

criterio clínico (ausencia de parámetros de laboratorio válidos)

elevados requerimientos en pacientes con artropatía avanzada. (No existen guías sobre el número aceptable de hemorragias)

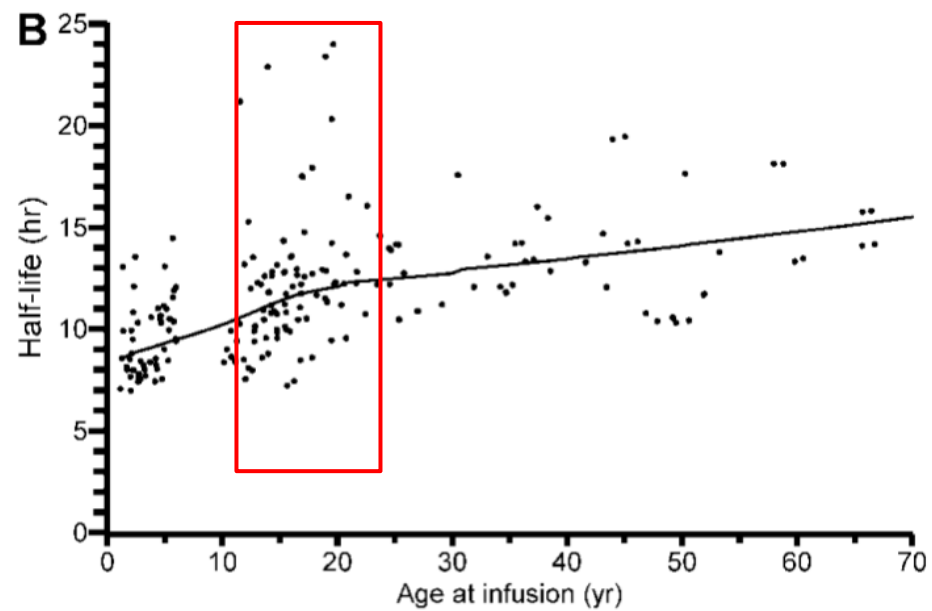
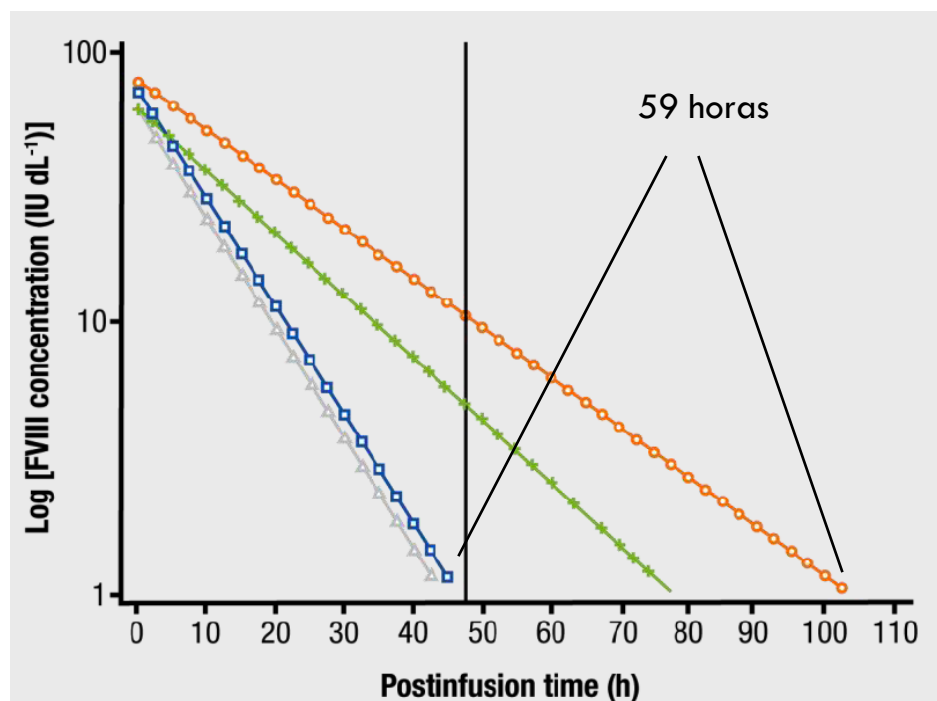
presencia de articulación diana

edad primer hemartros

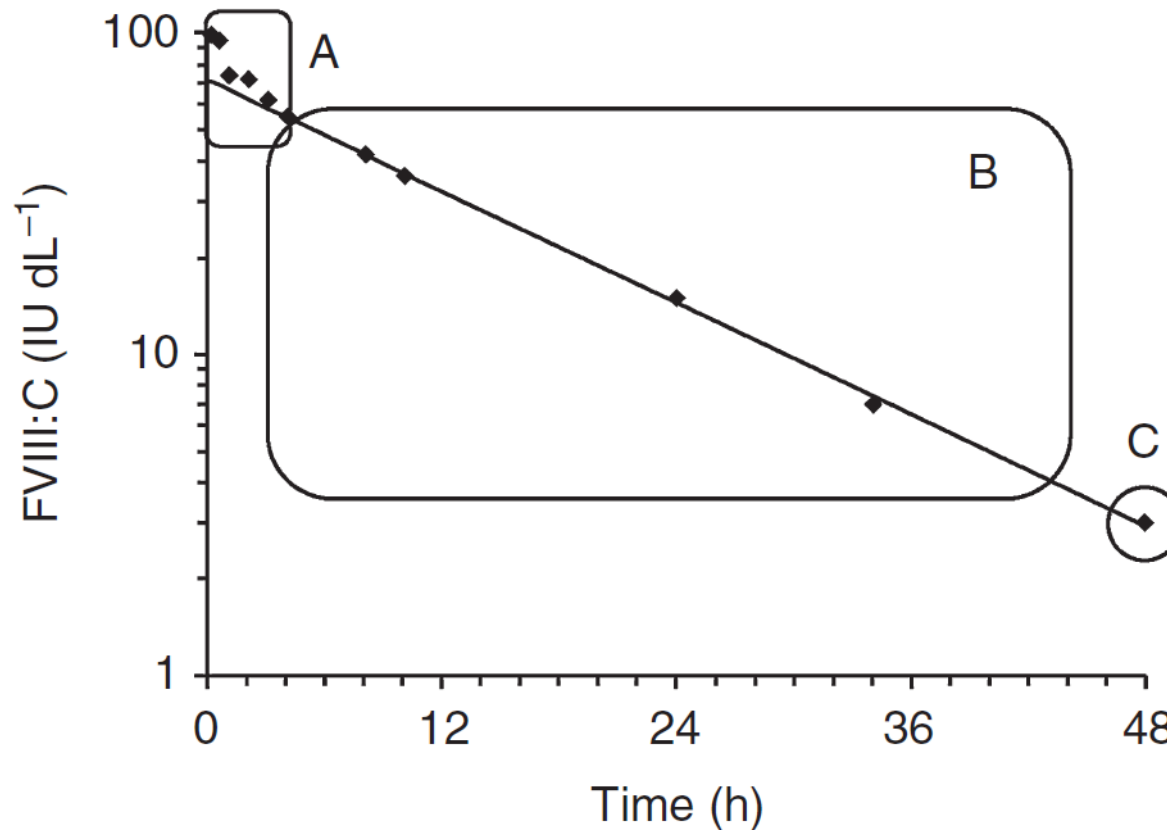
FACTORES EXTERNOS: actividad física

DATOS FARMACOCINETICOS

ACCESO VENOSO



Niveles FVIII: especialmente importantes en la parte final de la curva de PK



Region A: niveles afectados por curva PK bicompartimental

Región B: define la vida media de FVIII:C ; los niveles se pueden medir de manera precisa.

Region C: niveles cercanos al limite de la prueba o al nivel basal endógeno

## ALGUNAS CIFRAS

### Tratamiento a demanda:

58.000 €/año (2002- Europa)

102.000 €/año (2004 – USA)

45.000 €/año (2005 – Canada)

### Tratamiento profiláctico:

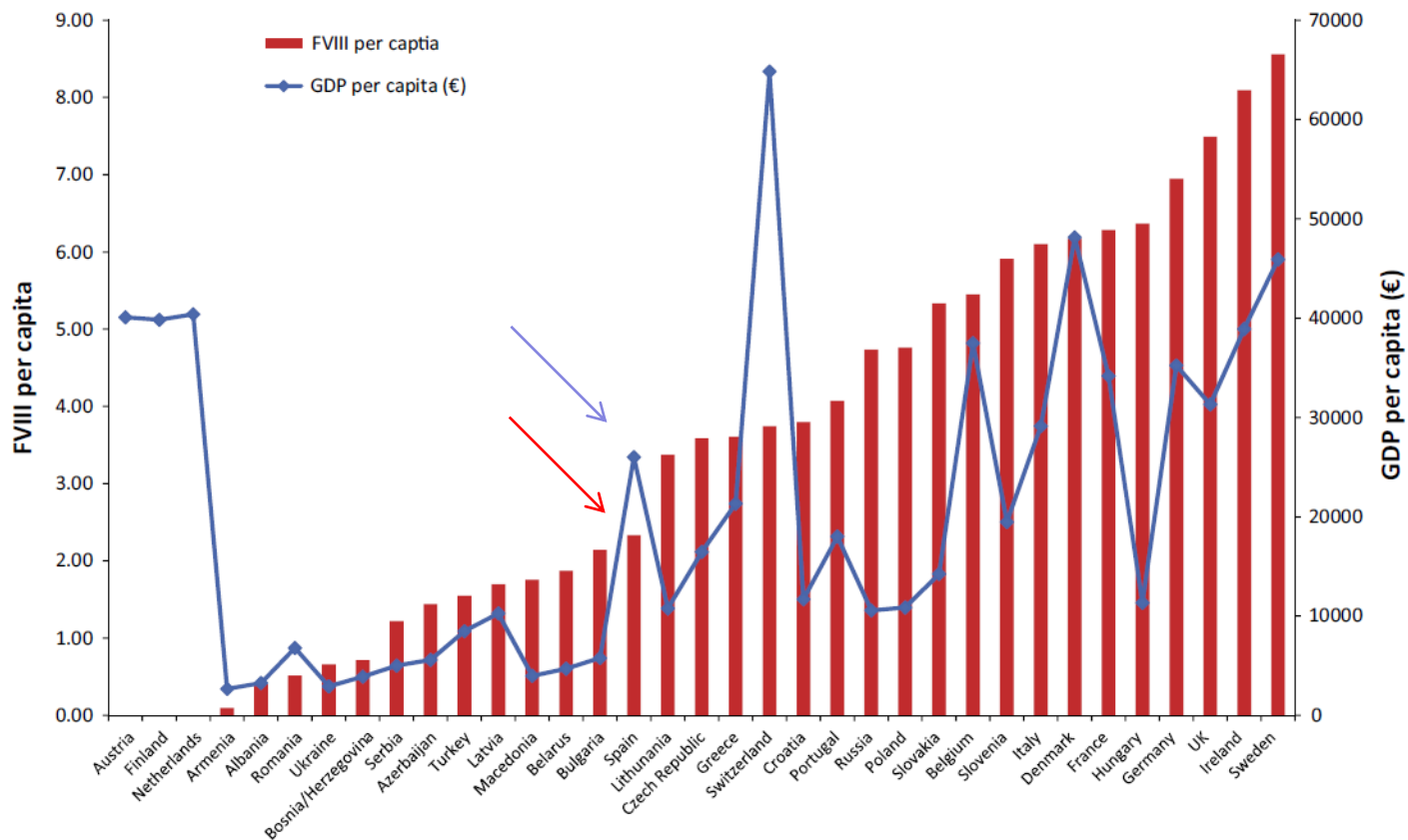
130.000 – 162.000 €/año (2004- Suecia)

7.537 €: prevención de un hemartros en tratamiento profiláctico  
(estudio ESPRIT, 2011)

**Coste por QALY:** 45.000 €

**Tratamiento coste-efectivo (NICE-UK):** QALY 22.000 – 34.000€





O'Mahony B. Haemophilia 2013, 19, e239-e247

## Profilaxis en España

|                   | Niños (<14 años) | Adultos (> 14 años) |
|-------------------|------------------|---------------------|
| Hemofilia A grave | 150/207 (72,5%)  | 166/474 (35%)       |
| Hemofilia B grave | 21/31 (67,7%)    | 18/62 (29%)         |

Aznar JA. Haemophilia 2009; 15: 665-675

Table 3. Patient access to treatment in European countries.

| Country            | FVIII per Capita | Access to home treatment | Access to Prophylaxis treatment | Children currently on Prophylaxis (<18 years) | Adults currently on Prophylaxis (≥ 18 years) | Access to Immune-Tolerance Therapy (ITT) |
|--------------------|------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
| Albania            | 0.40             | less than 10%            | Yes for Some                    | None                                          | None                                         | None                                     |
| Armenia            | 0.10             | less than 10%            | No                              | None                                          | None                                         | None                                     |
| Austria            | 0.00             | 76–100%                  | Yes to All                      | 51–75%                                        | 1–25%                                        | 76–100%                                  |
| Azerbaijan         | 1.44             | less than 10%            | Yes for Some                    | 1–25%                                         | 1–25%                                        | None                                     |
| Belarus            | 1.87             | 10–50%                   | Yes for Some                    | 1–25%                                         | 1–25%                                        | 1–25%                                    |
| Belgium            | 5.45             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 51–75%                                       | 76–100%                                  |
| Bosnia/Herzegovina | 0.71             | less than 10%            | Yes for Some                    | 1–25%                                         | None                                         | None                                     |
| Bulgaria           | 2.14             | 10–50%                   | Yes for Some                    | 51–75%                                        | 1–25%                                        | None                                     |
| Croatia            | 3.80             | 10–50%                   | Yes to All                      | 1–25%                                         | 1–25%                                        | 1–25%                                    |
| Czech Republic     | 3.59             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 1–25%                                        | Unknown                                  |
| Denmark            | 6.17             | 51–75%                   | Yes for Some                    | 76–100%                                       | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Finland            | 0.00             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 51–75%                                       | 76–100%                                  |
| France             | 6.28             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 26–50%                                       | 26–50%                                   |
| Germany            | 6.95             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 51–75%                                       | 76–100%                                  |
| Greece             | 3.61             | 76–100%                  | Yes to Children                 | 76–100%                                       | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Hungary            | 6.37             | 51–75%                   | Yes to All                      | 76–100%                                       | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Ireland            | 8.09             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Italy              | 6.10             | 76–100%                  | Yes to All                      | 51–75%                                        | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Latvia             | 1.70             | 76–100%                  | Yes for Some                    | 1–25%                                         | None                                         | 76–100%                                  |
| Lithuania          | 3.37             | 76–100%                  | Yes to Children                 | 76–100%                                       | None                                         | 1–25%                                    |
| Macedonia          | 1.76             | 76–100%                  | Yes to Children                 | 76–100%                                       | 1–25%                                        | None                                     |
| Netherlands        | 0.00             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 51–75%                                       | 76–100%                                  |
| Poland             | 4.76             | 76–100%                  | Yes to Children                 | 76–100%                                       | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Portugal           | 4.07             | 51–75%                   | Yes for Some                    | 51–75%                                        | 1–25%                                        | 26–50%                                   |
| Romania            | 0.51             | less than 10%            | Yes for Some                    | None                                          | None                                         | None                                     |
| Russia             | 4.74             | 51–75%                   | Yes for Some                    | 51–75%                                        | 26–50%                                       | 26–50%                                   |
| Serbia             | 1.22             | 10–50%                   | Yes for Some                    | 1–25%                                         | 1–25%                                        | None                                     |
| Slovakia           | 5.33             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Slovenia           | 5.91             | 10–50%                   | Yes to All                      | 26–50%                                        | 26–50%                                       | 76–100%                                  |
| Spain              | 2.33             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 1–25%                                        | 76–100%                                  |
| Sweden             | 8.56             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 76–100%                                      | 76–100%                                  |
| Switzerland        | 3.74             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | 1–25%                                        | 76–100%                                  |
| Turkey             | 1.55             | 51–75%                   | Yes to All                      | 51–75%                                        | 1–25%                                        | 1–25%                                    |
| UK                 | 7.49             | 76–100%                  | Yes to All                      | 76–100%                                       | Unknown                                      | 76–100%                                  |
| Ukraine            | 0.66             | less than 10%            | Yes for Some                    | 1–25%                                         | None                                         | 1–25%                                    |

# PORQUE SEGUIMOS PAGANDO EL TRATAMIENTO PROFILACTICO

La hemofilia es una enfermedad hereditaria



La hemofilia es una enfermedad rara



La profilaxis es un tratamiento principalmente dirigido a niños y jóvenes



La profilaxis es un tratamiento preventivo, muy eficaz



Es caro mantener la seguridad de los concentrados de factor



## RETOS DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO

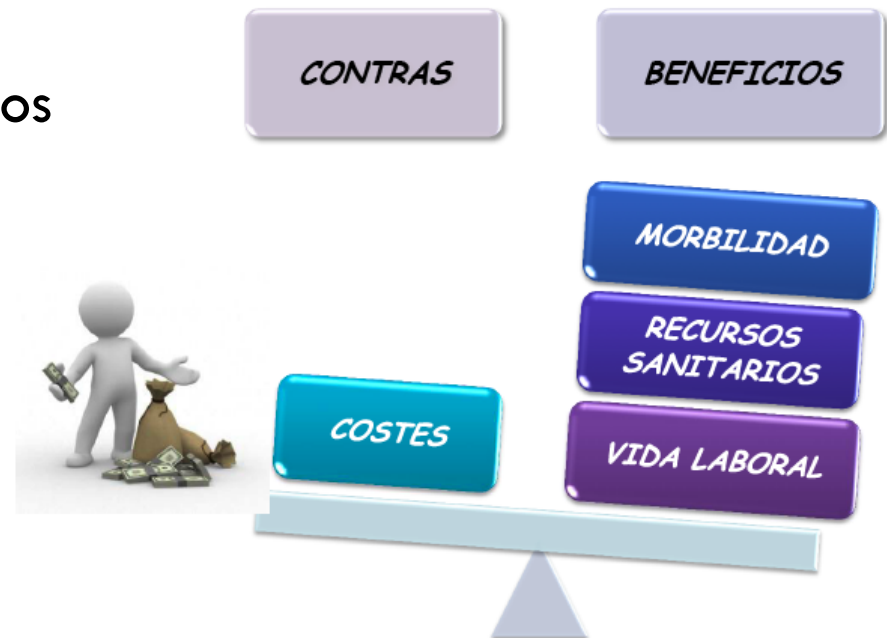
Fármacos más baratos

Mejores sistemas de acceso venoso.

Nuevos fármacos

Evaluación precisa de los efectos a largo plazo de las hemorragias repetidas (score con examen físico, Rx, RM, datos económicos y calidad de vida)

Establecer un balance entre ahorro económico y riesgo de hemorragia intercurrente para definir el regimen profiláctico óptimo y coste efectivo.

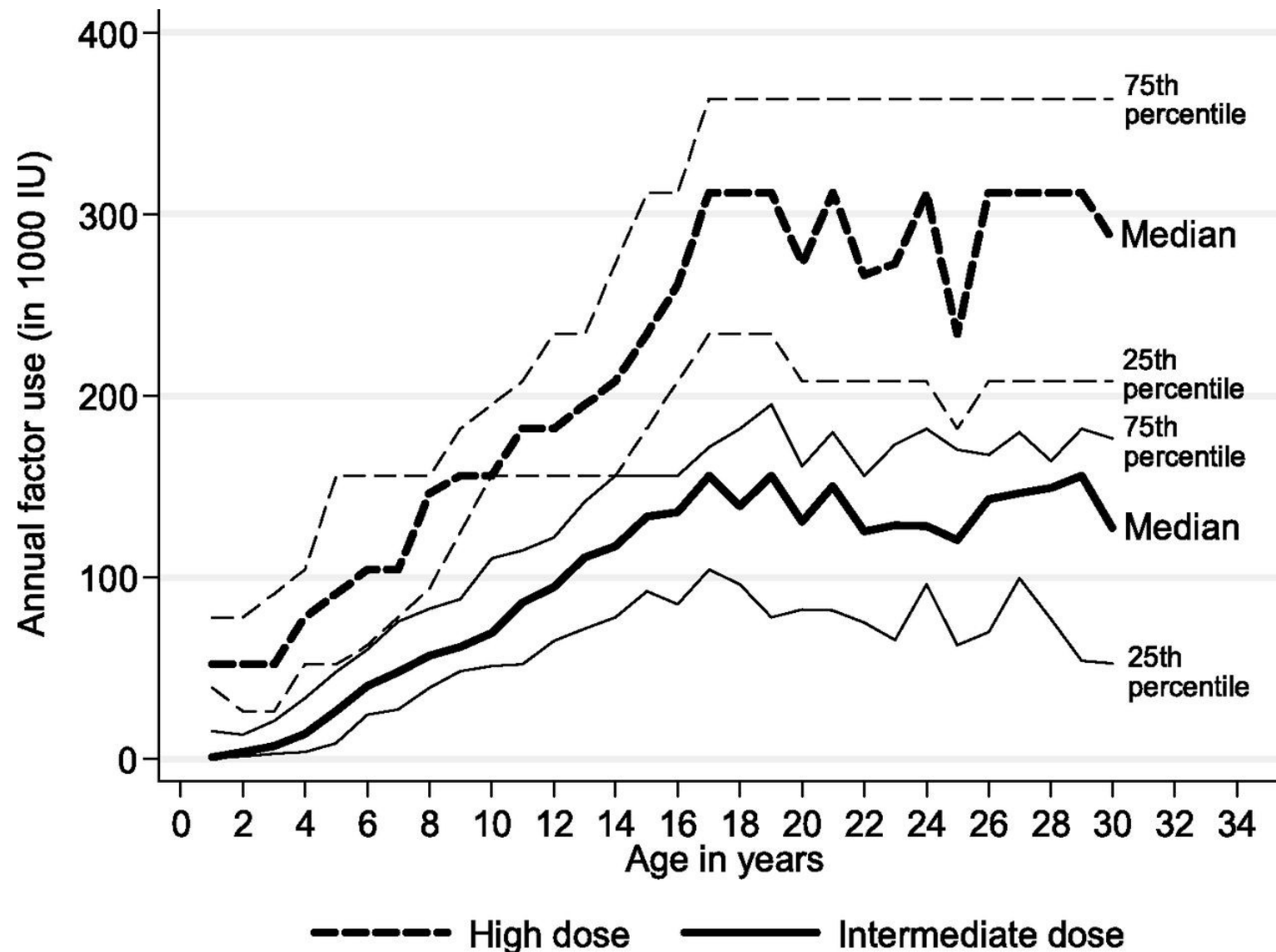


El dilema en el tratamiento de la hemofilia no es tanto si tratamiento profiláctico o tratamiento a demanda, sino cómo administrar la profilaxis para que este tratamiento sea óptimo y con una relación coste-eficacia lo más ajustada posible” (Manco-Johnson, 2007)





**Observed annual factor use for persons with severe hemophilia receiving high-dose and intermediate-dose prophylaxis (Mann-Whitney all ages  $P < .001$ ).**



Fischer K et al. Blood 2013;122:1129-1136

### **PROFILAXIS PRIMARIA A**

Tratamiento regular y continuado (> 45 semanas/año), iniciado después de la 1ª hemorragia articular y antes de los 2 años de edad.

### **PROFILAXIS PRIMARIA B**

Tratamiento regular y continuado (> 45 semanas/año), iniciado antes de los 2 años de edad y sin hemorragia previa.

### **PROFILAXIS SECUNDARIA A**

Tratamiento regular y continuado a largo plazo, iniciado después de 2 o más hemorragias articulares o a una edad superior a los 2 años

### **PROFILAXIS SECUNDARIA B**

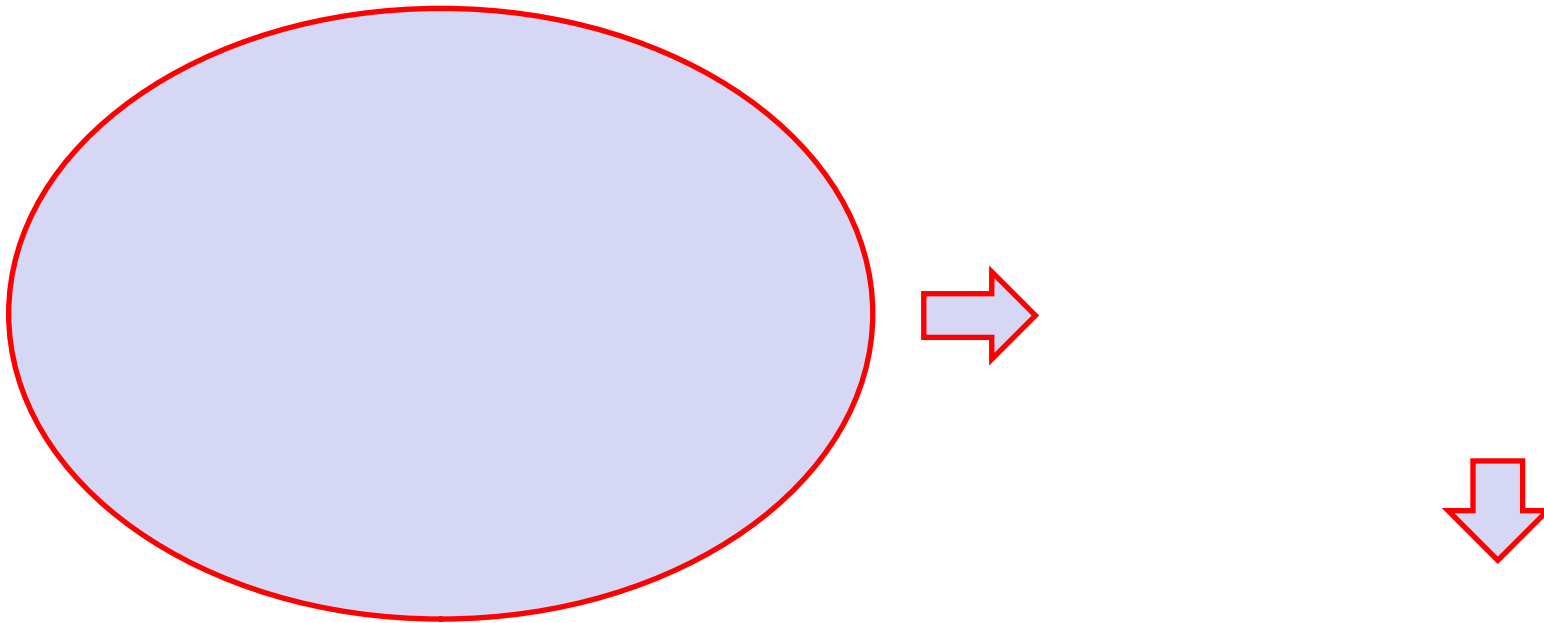
Tratamiento regular pero intermitente, a corto plazo, debido a hemorragias frecuentes.

## PROFILAXIS EN ADULTOS

Necesario disponer de evaluaciones de coste-eficacia precisas y completas.

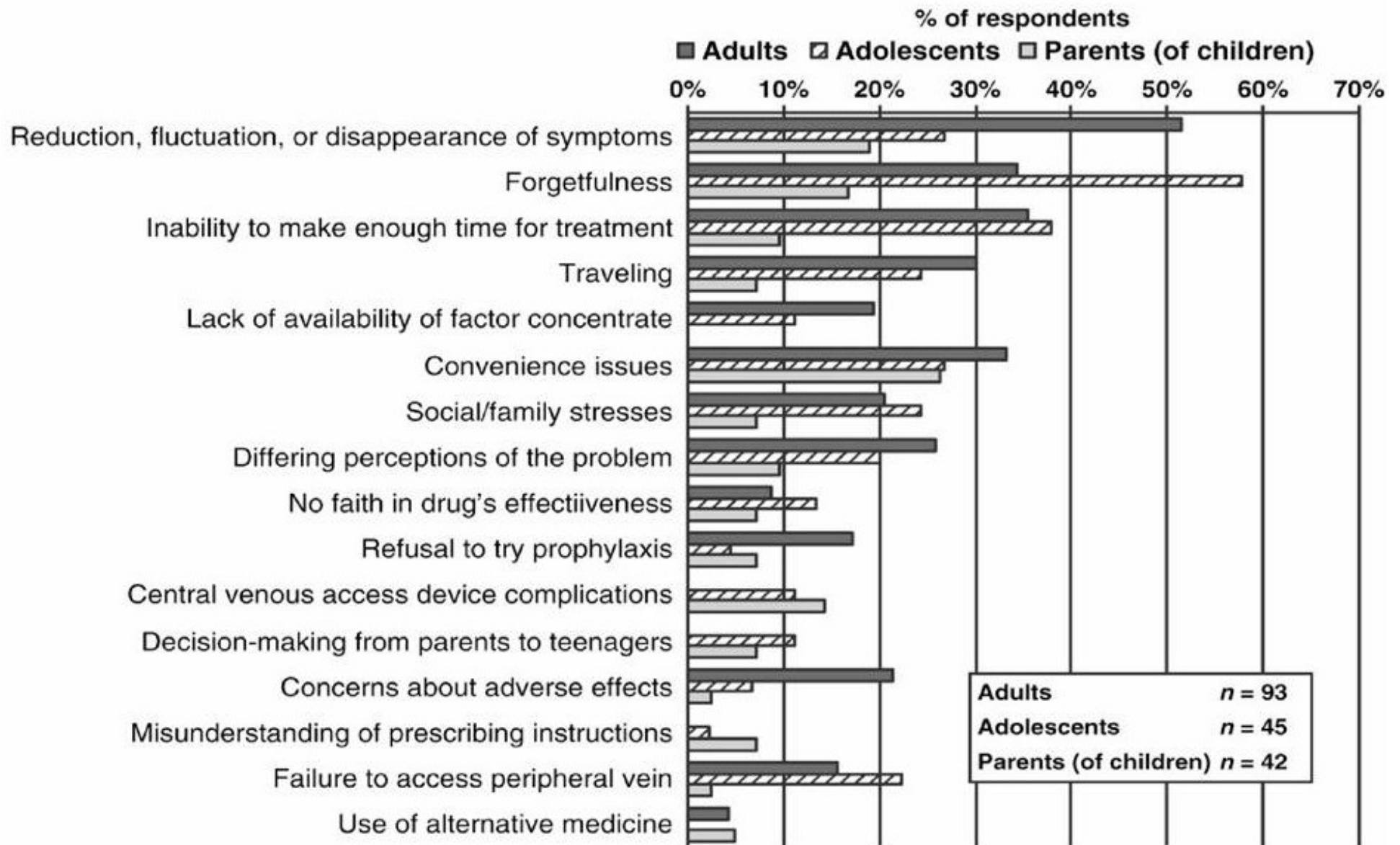
Instrumentos apropiados para evaluar el resultado clínico y psicosocial del tratamiento profiláctico.

No se dispone de instrumentos basados en la evidencia para asegurar hasta que extremos se benefician los adultos al continuar en profilaxis.



“The dilemma in managing haemophilia is not whether to use prophylaxis or episodic treatment but how to manage prophylaxis such that the optimal, most cost-effective treatment is provided” (Manco-Johnson, 2007)

# RAZONES PARA LA NO ADHERENCIA



# TAILORING TO TIME OF LIFE

- **Prophylaxis needs to differ for**
  - **Toddlers**
  - **Primary school**
  - **Teenagers**
    - **Sports**
  - **Young adults**
  - **Adults**
    - **Targeted**
  - **Tertiary prophylaxis**
    - **Severe arthropathy and poor mobility**

## CUAL ES EL NIVEL TERAPEUTICO ADECUADO PARA CADA PACIENTE?

Estudio en 19 adultos (media 36 años) tto profiláctico 25 U/Kg 3 veces/semana. Nivel residual 48h: **6%**, 72h: **4%**. No hemorragias en 6 meses. Niveles más optimos que en niños (PK diferente). Niveles residuales adecuados o excesivos? (Collins PW. JTH 2009)

## EXPERIENCIA SUECA (1992)

Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J Int Med* 1992; 232: 25–32.

Table 1. Prophylactic treatment of 60 patients with severe haemophilia (mean values and range).

|                                                                                           | Present age   |                   |                   |                 |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                           | 3–6 years     | 7–12 years        | 13–17 years       | 18–23 years     | 24–32 years     |
| No. of patients                                                                           | 6 (5A, 1B)    | 9 (8A, 1B)        | 20 (17A, 3B)      | 10 (9A, 1B)     | 15 (13A, 2B)    |
| Age at start of treatment (years)                                                         | 1.1 (1–1.5)   | 1.2 (0.5–2)       | 2.6 (1–4.5)       | 4.9 (3–7)       | 7.0 (3–13)      |
| Joint bleeds (per year)                                                                   | 0.1 (0.0–6)   | 0.1 (0.0–4)       | 3 (0.1–16.6)      | 5.6 (0.5–14)    | 5.0 (1.6–16)    |
| Total dose of FVIII/FIX<br>kg <sup>-1</sup> year <sup>-1</sup> (units × 10 <sup>3</sup> ) | 4.3 (3.0–7.0) | 4.0–7.4 (1.7–9.0) | 1.5–4.9 (0.8–6.6) | 1.2–3.8 (0.5–5) | 0.4–2.6 (0.2–6) |
| VIII:C/IX:C before injection (IU dL <sup>-1</sup> )                                       | 2 (1–5)       | 1 (1–4)           | <1–3              | 1–2.5           | <1–2.5          |
| Orthopaedic joint score                                                                   | 0             | 0                 | 1.2 (0–7)         | 2.9 (0–7)       | 6.6 (0–15)      |
| Radiological joint score                                                                  | 0             | 0                 | 4.8 (0–22)        | 14.2 (0–22)     | 20.6 (0–41)     |
| Annual days absent from school or work                                                    |               |                   | 0.9 (0.6–7)       | 2.8 (0–9.8)     | 5.8 (1–20)      |