



DDAVP v léčbě hemofilie - návrat po 50 letech



Jan Blatný

**Oddělení dětské hematologie
FN Brno, CZ**

DDAVP je československý patent



ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 5308-86.D
(22) Přihlášeno 11 07 88

(40) Zveřejněno 11 04 89
(45) Vydáno 13 07 90

266 156

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 K 7/16

(75)
Autor vynálezu

ZAORAL MILAN ing. DrSc., BLÁHA IVO RNDr. CSc.,
LEBL MICHAL ing. CSc., PRAHA, BARTH TOMISLAV RNDr. CSc.,
ROŽTOKY

(54)

Vasopresinová analoga a způsob jejich přípravy

DDAVP (desmopresin)



- Patent vědců z ČSAV (Zaoral a Šrom) ze 60. let 20. století
 - Lék v roce 1967 začal vyrábět n.p. Spofa
 - Následně prodán do US a výroba ukončena jako nerentabilní...
- Chemický analog hormonu vazopresinu, především regulujícího množství vody
- Sloučenina, jejíž “vedlejší” účinek spočívá v tom, že vyplaví z dostupných zásob komplex FVIII/vWF
 - Tím dočasně zvýší (2-6x) hladiny těchto faktorů v krvi
 - Proto jej lze použít pro léčbu hemofilie a vWD u osob, které “alespoň nějaký” FVIII a vWF sami tvoří

DDAVP v ČSSR, ČSFR, ČR?



- Výroba ve Spofě v 70. letech ukončena, licence prodána
- V licenci vyráběno pro endokrinologické indikace (včetně s.p. Léčiva)
- V 90. letech občas podán DDAVP injekčně i u hemofiliků
 - Často se ale jednalo o DDAVP s nízkou koncentrací, bylo třeba podávat větší množství i.v.)
- Od 90. let v podstatě léčba DDAVP pro hemofilii a vWD v ČR nebyla dostupná
 - Ojediněle mimořádný dovoz, nebo si pacienti “sehnali” lék sami.
- Oficiální návrat DDAVP pro léčbu poruch krevního srážení do ČR po cca 50 letech, v roce 2016!
 - Aktivita ČNHP a ČHS

Léčba s pomocí DDAVP

Federici. Advances in Haematol, 2008



- **DDAVP**
 - 0,3 ug/kg v50 ml FR během 30 min.
 - Očekávané zvýšení vWF a FVIII 3-5x
 - Účinné po dobu až 6-8 h
 - Lze podat opakovaně (2-3x)
 - **Předchozí “klinciký test” nutný**
 - Type 2B – může způsobit dočasnou trombocytopenii
 - **DDAVP NEfunguje** u **těžkých** forem typu 1,2 a u typu 3 vWD, ani u těžké hemofilie A a u žádné hemofilie B
 - » Dá se použít u některých pacientů se střední tíží hemofilie A
 - Nutnost monitorace iontů (Na, Cl)!!!
- **DDAVP** lze použít i pro léčbu některých jiných poruch primární hemostázy, zejména pro některé **Thc-pathie**
 - **I zde nutný klinický test!**

Terapeutické indikace (SPC Octostim)



Octostim, inj. roztok

Octostim, nosní sprej

Výrobce – Ferring

- Kontrola krvácení a prevence krvácení před drobnými chirurgickými zákroky, porody, gynekologickými intervencemi a/nebo před extrakcí zubů v ambulantní praxi u pacientů s
 - Lehkou a střední formu hemofilií A (spray jen lehkou), vč. přenašeček
 - Mírnou až střední von Willebrandovou nemocí (kromě typu IIB, III)
 - Některé jiné poruchy primární hemostázy (není v SPC)

Dávkování (SPC Octostim)



- Intravenózně či subkutánně
 - 0,3 µg/kg
- Intranasálně
 - 300 µg (2 vstříky) 1-2 hodiny před zákrokem
- Účinek:
 - Během 30-60 min (i.v.), nebo 90-120 min (s.c./i.n.) se zvýší hladiny faktoru v průměru 2-6x (rozsah 1,5 – 20x)
 - Dle SPC spray 2 x, i.v. až 4 x
 - Poločas takto zvýšených faktorů je 5-8h (FVIII), resp. 8-10h vWF
 - Léčba se dá až 3 x opakovat, pak se zásoby vyčerpají a je třeba „počkat“, než se obnoví
 - Není-li efekt dostatečný, lze „přidat“ vWF nebo FVIII

Nutný TEST



- Před terapeutickým podání je nutné odpověď na DDAVP otestovat u VŠECH pacientů
 - Jak pro i.v.tak pro s.c. podání
- Test spočívá v podání terapeutické dávky a v
 - Monitoraci požadovaného faktoru (FVIII a/nebo vWF, nebo funkce Thc)
 - Kontrolách ionogramu a osmolality
- Lze provést za hospitalisace (malé děti) či ambulantně/na stacionáři
 - V podstatě vyšetření farmakokinetiky

Použití DDAVP v praxi



- Osoby s lehkou a některé se střední tíží HA a s vWD by teoreticky nemusely vůbec dostat substituční léčbu
 - bez rizika inhibitoru a často i bez nutnosti i.v. podání
- Nasální forma může být použita i pro domácí léčbu/prevenci
- Drobné výkony a stomatologické zákroky by bylo u některých osob možno provádět zcela bez derivátů a přitom bezpečně
 - Extrakce zubů
 - Endoskopie
 - Znaménka a drobné excize/biopsie
 - Některá gynekologická vyšetření/ošetření, porody
 - A pod...

Dostupnost v ČR



- SÚKL schválil podání DDAVP (Octostim, Ferring) formou SLP od července 2016 ve všech centrech ČNHP a na ÚHKT
- Lék je nyní na těchto pracovištích plně hrazen

Věstník Ročník **2016**
MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Částka **7** Vydáno: 20. ČERVENCE 2016 Cena: 64 Kč

2. Specifické léčebné programy odsouhlasené ministerstvem zdravotnictví v období duben - červen 2016 15

Jak nyní postupovat?



- Lék je naskladněn u výrobce
- Lék lze na všech CCC/HTC objednat
 - Ideální mít zásobu v lékárně
- Během 2016-2017 je vhodné vytypovat pacienty/pacientky, kteří/které by mohli/y z DDAVP profitovat a u VŠECH otestovat účinnost léku
- V průběhu 2017 by se měl lék stát běžně používaným ve všech hemofilických centrech!!!

Dopad na trh s FVIII v ČR



- Týká se jen osob s lehkou a malé části se střední hemofilií A
- Bude možno použít u většiny osob s vWD
 - Kromě IIB, III a těžké formy typu I
- Počty léčených s Thc pathií budou nevelké
- Odhad použitý pro účely SLP uvádí:
 - 100 – 150 osob v ČR může profitovat z léčby DDAVP
 - Většina z nich s vWD, pouze několik desítek hemofiliků
 - Všechny osoby je třeba napřed otestovat, odpověď nelze předpokládat u 100%
 - Ročně lze na DDAVP předpokládat 10 – 20 výkonů v ČR
- DDAVP „neohrozi bussiness“ s FVIII!

Dopad na trh s FVIII v ČR ("maximalistická" varianta)



- Osoby, které budou užívat DDAVP nejsou ty, které se výrazně podílí na spotřebě FVIII
- Snahou je eliminovat vznik inhibitorů u maxima osob s lehkou/střední hemofilií A
 - Méně ITT?
- Průměrná roční spotřeba osoby s lehkou/střední hemofilií v ČR:
 - je 12217 IU obecně
 - 35224 IU pro **léčenou** osobu se střední/lehkou HA
- Osob s lehkou/střední formou hemofilie FVIII je v ČR 588, z toho léčených cca 200
 - Velká část z nich však nepotřebuje pravidelnou léčbu
- **Maximální možný dopad na český trh:**
 - snížení o cca 200 x 35224 IU FVIII/ročně (cca 7 mil IU ročně)
 - Z něj předpokládáme v reálu max. 1/3, tedy 2- 2,5 mil IU/ročně
 - 4-5% stávající roční spotřeby FVIII

Dostupnos v SR



Octostim sol inj 10x1ml/15 µg

Octostim 1,5 mg/ml nosní spray 2,5 ml

- Povolení terapeutického použití neregistrovaného léku (MZSR)
 - Platnost do 31.12.2016
 - Hematologická pracoviště
 - 220 + 120 balení



Děkuji za pozornost