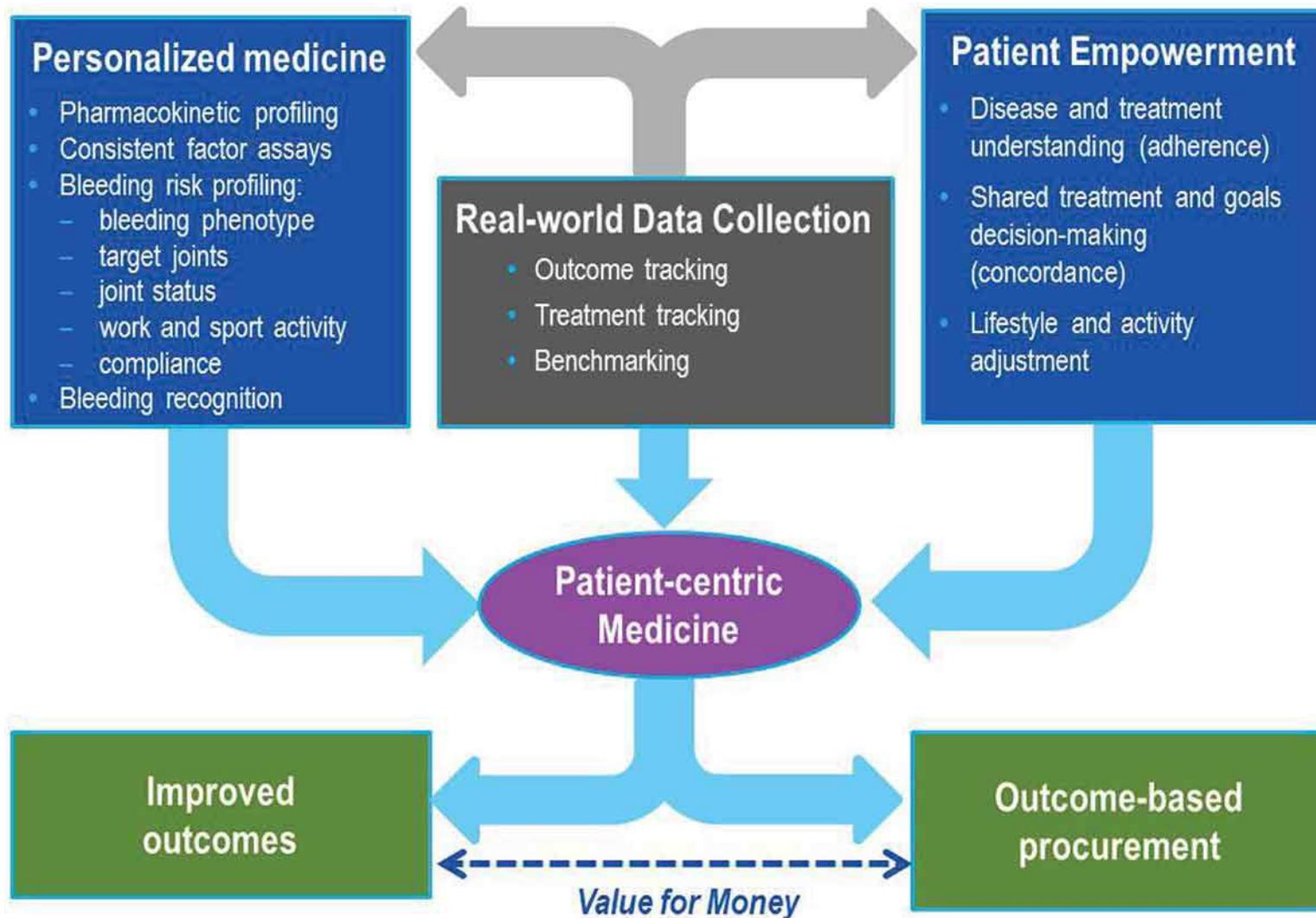


Herramientas para la modulación de tratamientos en la Hemofilia



Dr. José Luis Poveda Andrés
Director del Área Clínica del Medicamento del HUP La Fe
Twitter: @joseluis_pa

La farmacocinética (PK) es una herramienta fundamental en la medicina personalizada aplicada a la hemofilia



¿Cómo alcanzar la **dosis óptima** en pacientes con hemofilia?



Diferencias en la **semivida plasmática**

Haemophilia



Haemophilia (2011), 17, 2–10

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x

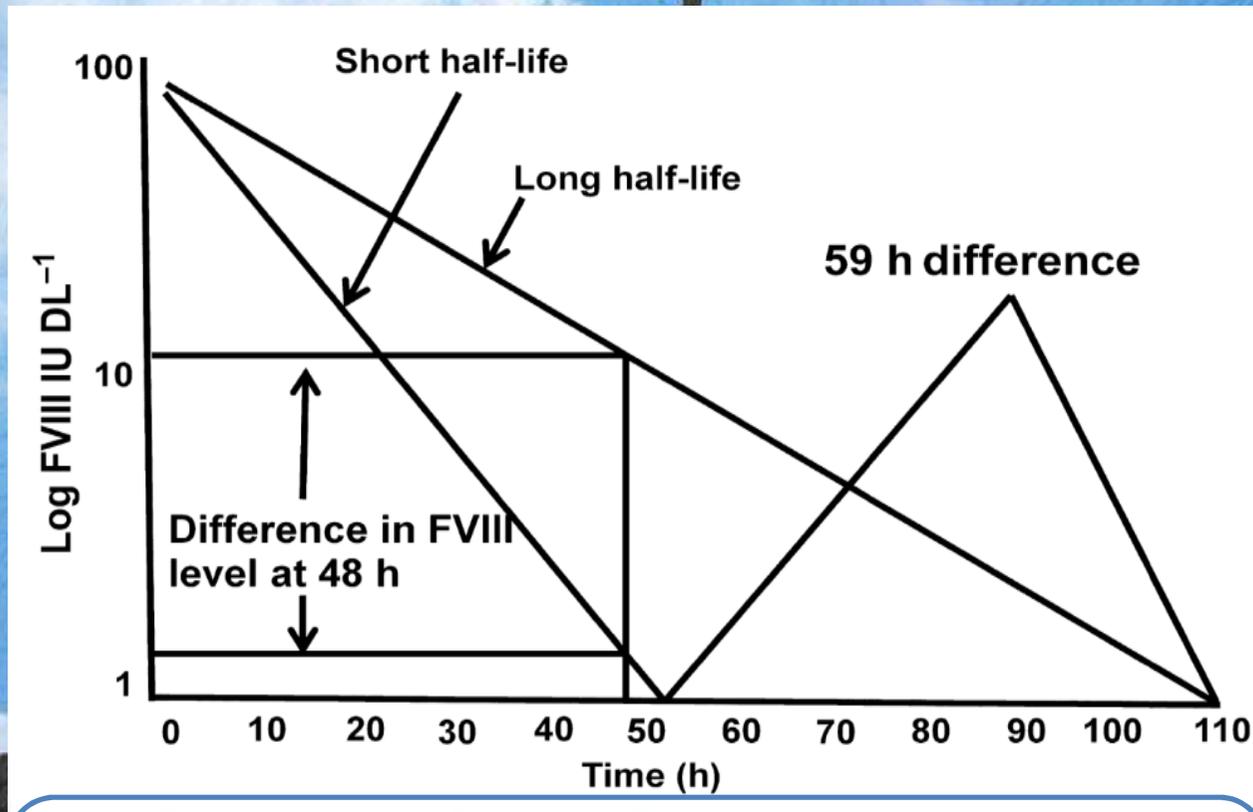
REVIEW ARTICLE

Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia

P. W. COLLINS,* K. FISCHER,†‡ M. MORFINI,§ V. S. BLANCHETTE¶ and S. BJÖRKMAN** ON BEHALF OF INTERNATIONAL PROPHYLAXIS STUDY GROUP (IPSG) PHARMACOKINETICS EXPERT WORKING GROUP

**School of Medicine, Cardiff University and University Hospital of Wales, Cardiff, UK; †Van Creveldkliniek, ‡Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; §Agency for Haemophilia, University Hospital of Florence, Florence, Italy; ¶Division of Hematology/Oncology, Hospital for Sick Children and Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Canada; and **Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden*

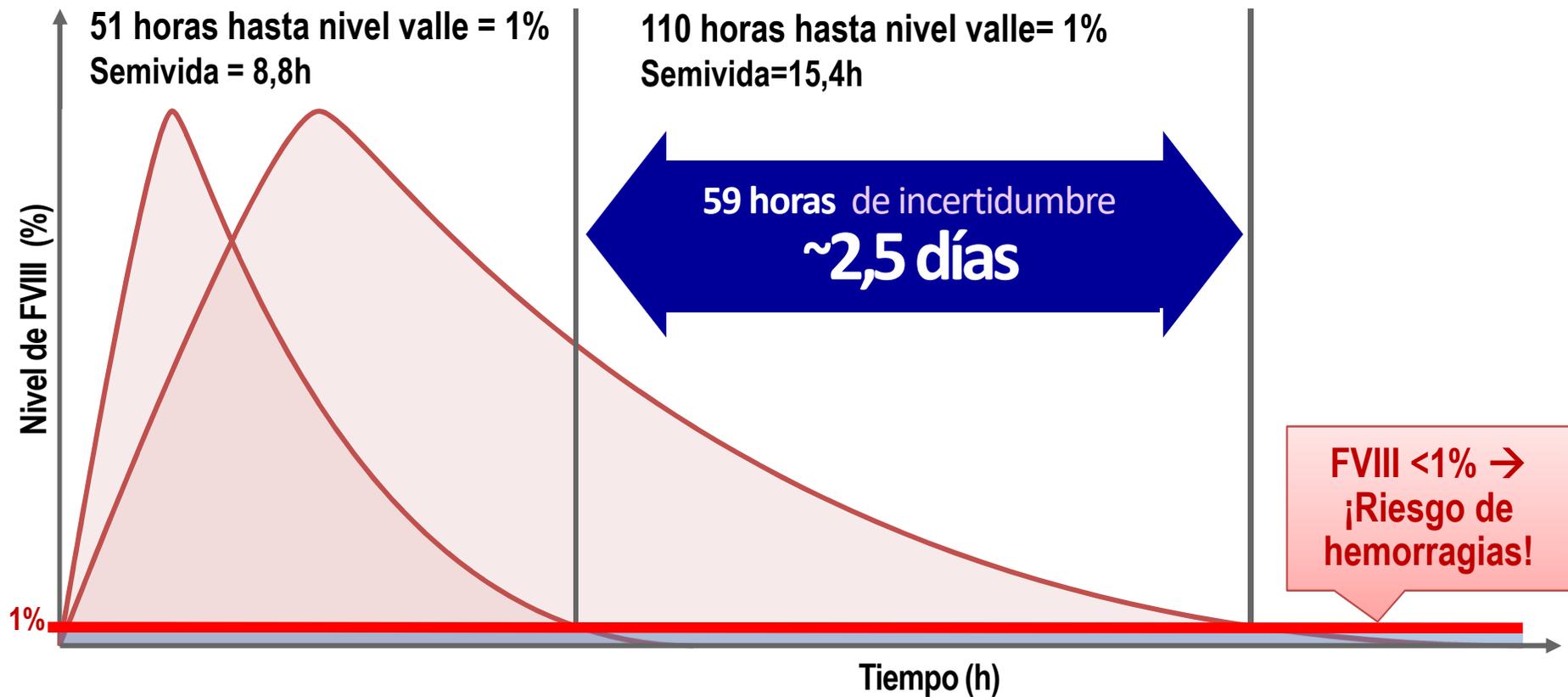
Diferencias en la **semivida plasmática**



Comparando el tiempo hasta alcanzar 1% con diferentes la $t_{1/2}$ (corta vs larga) tras una profilaxis estándar (30UI/kg)
En niños **1-6 años**: diferencias **44 h**
En pacientes **10-65 años**: diferencias **59 h**

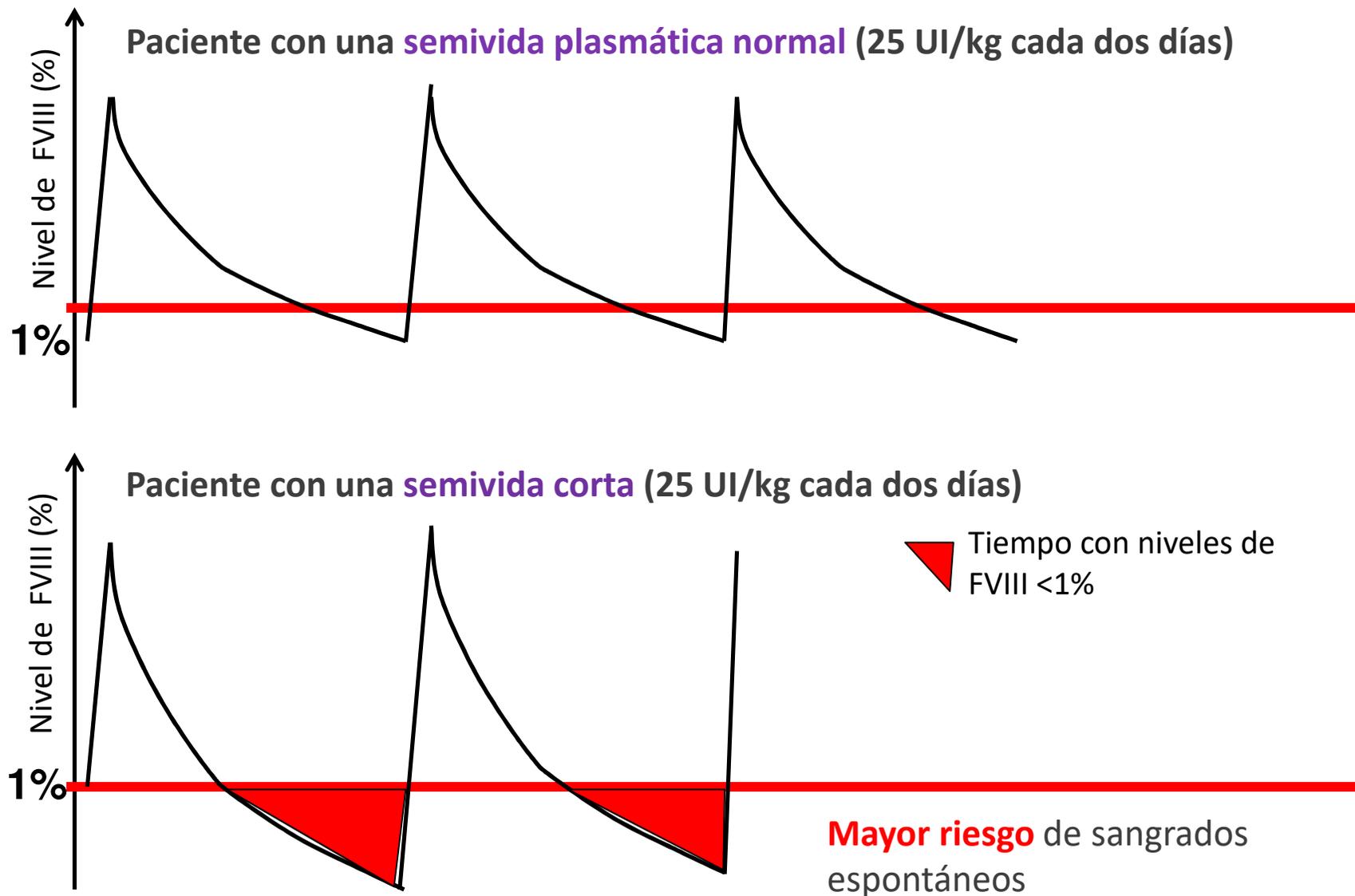
Diferencias en la **semivida plasmática**

Adolescentes/Adultos de 10-65 años; ej. 70kg, 30 UI/kg del mismo FVIII

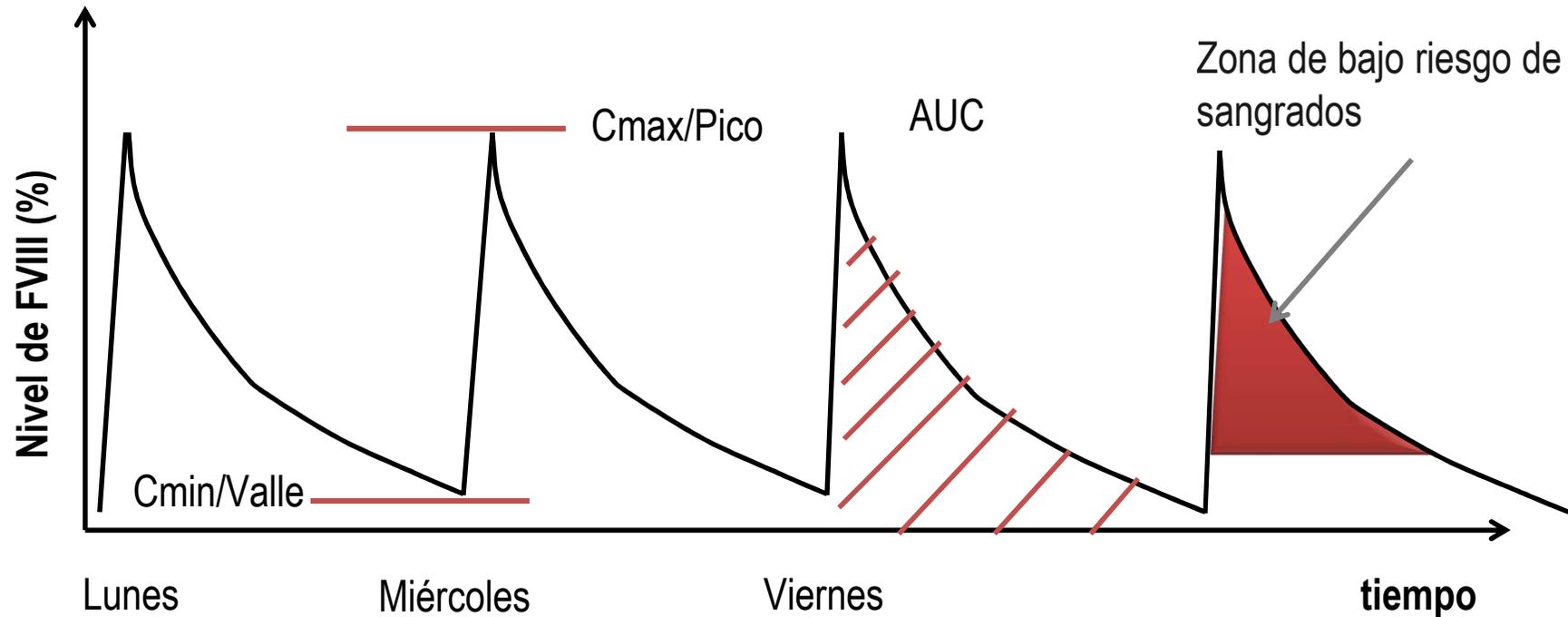


Collins et al. Haemophilia 2011; 17: 1-10

Inconvenientes de una profilaxis estándar



Significado de estas variables PK en **hemofilia**



- ✓ *Cmax/Pico* y *Tiempo en zona de bajo riesgo de sangrados*: **prevenir sangrados traumáticos** o relacionados con el ejercicio
- ✓ *Cmin/Valles*: **prevenir los sangrados espontáneos**
- ✓ *AUC*: **prevenir los sangrados sub-clínicos** y maximizar la ventana de protección

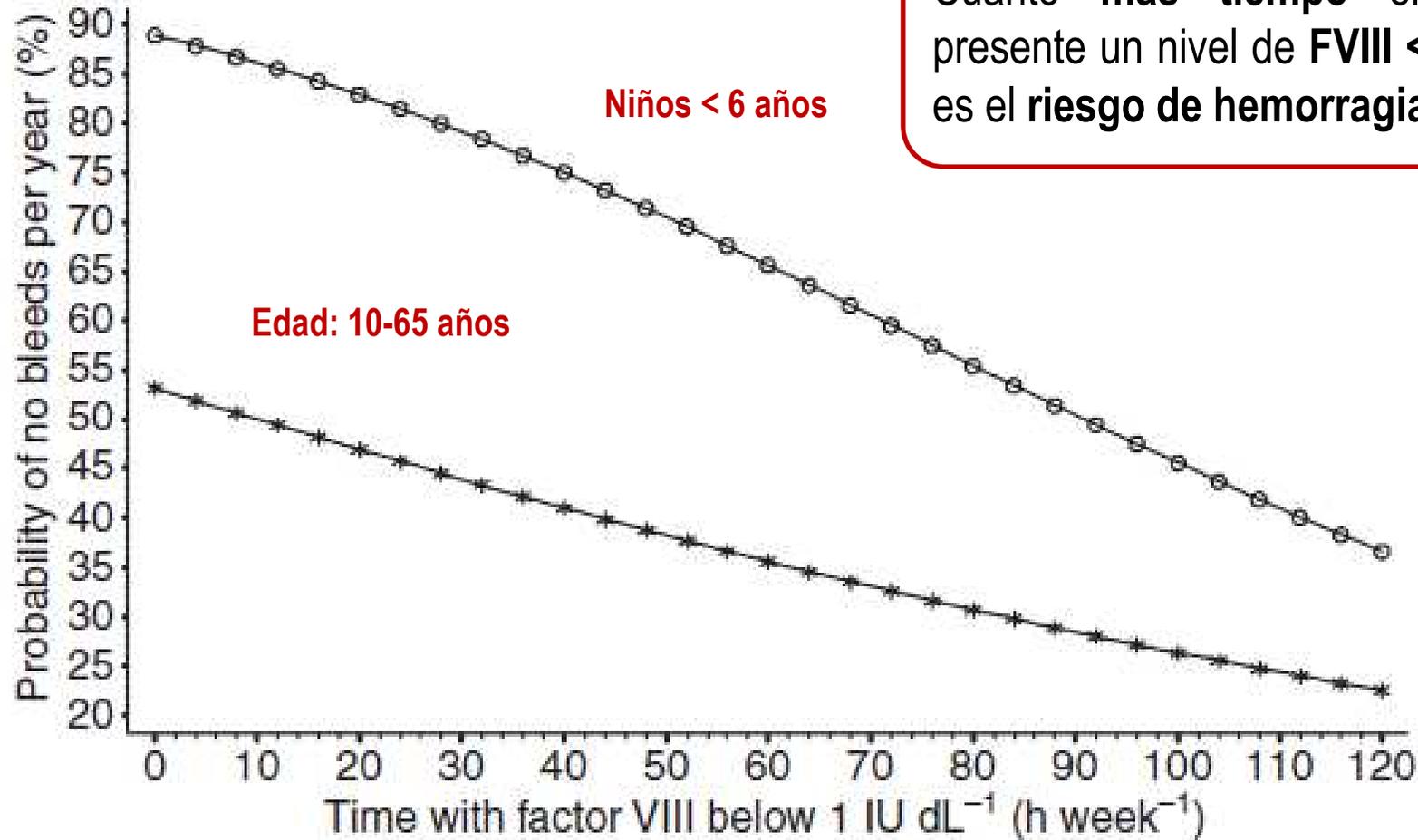


**¿Influye el tiempo con niveles por debajo del 1% en la
tasa de sangrados?**



¿Influye el tiempo con niveles por debajo del 1% en la tasa de sangrados?

Cuanto más tiempo el paciente presente un nivel de FVIII <1% mayor es el riesgo de hemorragia



¿Cuál es el nivel de FVIII objetivo? ¿el mismo en todos los pacientes?

Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia,
European Association for Haemophilia and Allied Disorders and
the Hemostasis & Thrombosis Research Society



Haemophilia (2017), 23, e170–e179

DOI: 10.1111/hae.13215

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement

A. IORIO,*†  E. ISERMAN,* V. BLANCHETTE,‡ G. DOLAN,§ C. ESCURIOLA
ETTINGSHAUSEN,¶ C. HERMANS,** C. NEGRIER,†† J. OLDENBURG,‡‡ A. REININGER,§§
C. RODRIGUEZ-MERCHAN,¶¶ M. SPANNAGL,*** L. A. VALENTINO,††† G. YOUNG,‡‡‡
K. N. STEINITZ-TROST§§ and A. GRINGERI§§

*Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact; †Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario; ‡Department of Pediatrics, Division of Hematology/Oncology, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada; §Guy's and St Thomas' Hospital, London, UK; ¶Haemophilia Centre Rhine Main – HZRM, Moerfelden-Walldorf, Germany; **Haemostasis and Thrombosis Unit, Division of Haematology, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; ††Division of Haematology, Louis Pradel Cardiology hospital, University Claude Bernard Lyon1, Lyon, France; ‡‡University Clinic Bonn, Bonn, Germany; §§Global Medical Affairs Hematology, Baxalta Innovations GmbH, Vienna, Austria; ¶¶Department of Orthopaedic Surgery, La Paz University Hospital, Madrid, Spain; ***Department of Transfusion Medicine and Hemostasis, University Hospital Munich, Munich, Germany; †††Rush University and Baxalta, US, Inc., Deerfield, IL; and ‡‡‡Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

Distintos **niveles objetivo** de FVIII

<1%

- Niños <2 años **antes 1er sangrado**
- Tratamientos **a demanda**
- Adultos en profilaxis, sedentarios, sin sangrados, quieren espaciar dosis

1-3%

- **Nivel estándar** en la mayoría de pacientes en **profilaxis sin sangrados**
- Pacientes con **fenotipo leve** de sangrados
- Adultos y niños **sedentarios**

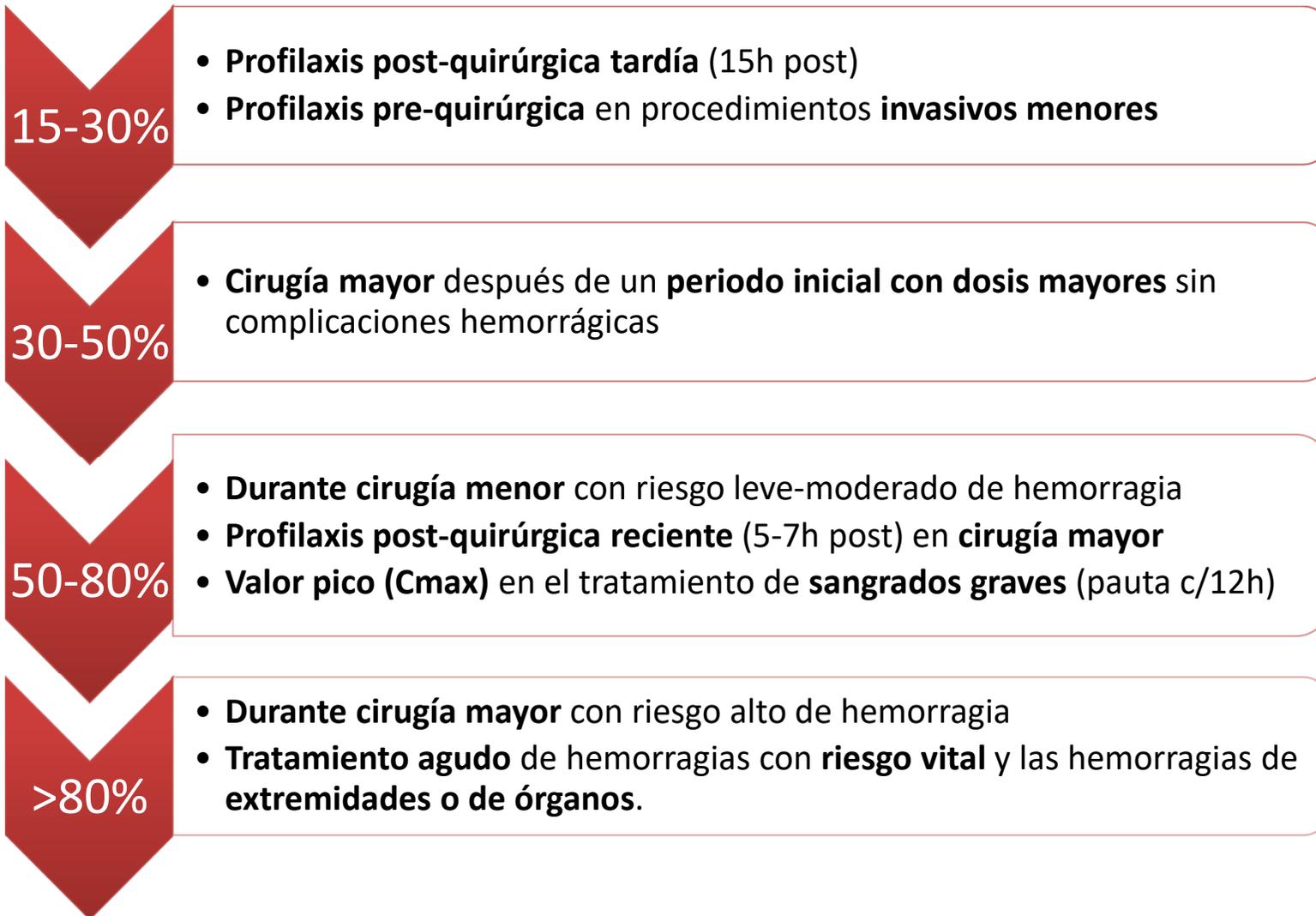
3-5%

- Durante una **actividad física leve-moderada**
- Pacientes con **articulaciones diana** o **artropatía** grave
- Pacientes con más **sangrados** de los esperados con **valles 1-3%**
- **Profilaxis 1ª niños**, no controlados con **valles 1-3%**

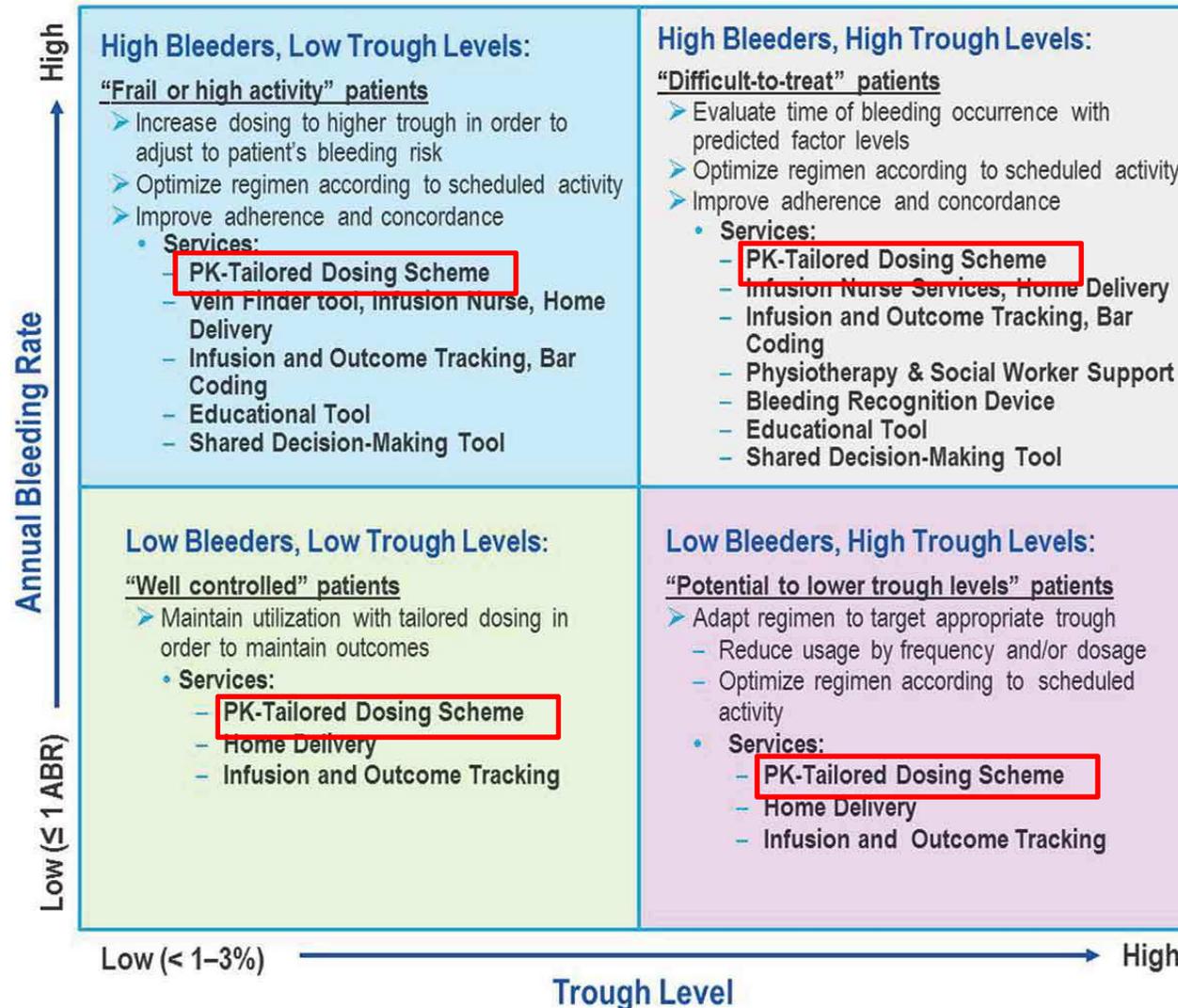
5-15%

- Durante una **actividad física elevada**
- Pacientes con más **sangrados** de los esperados con **valles 3-5%**
- Pacientes con **articulaciones diana** o **artropatía** grave que sangran con **valles 3-5%**

Distintos **niveles objetivo** de FVIII



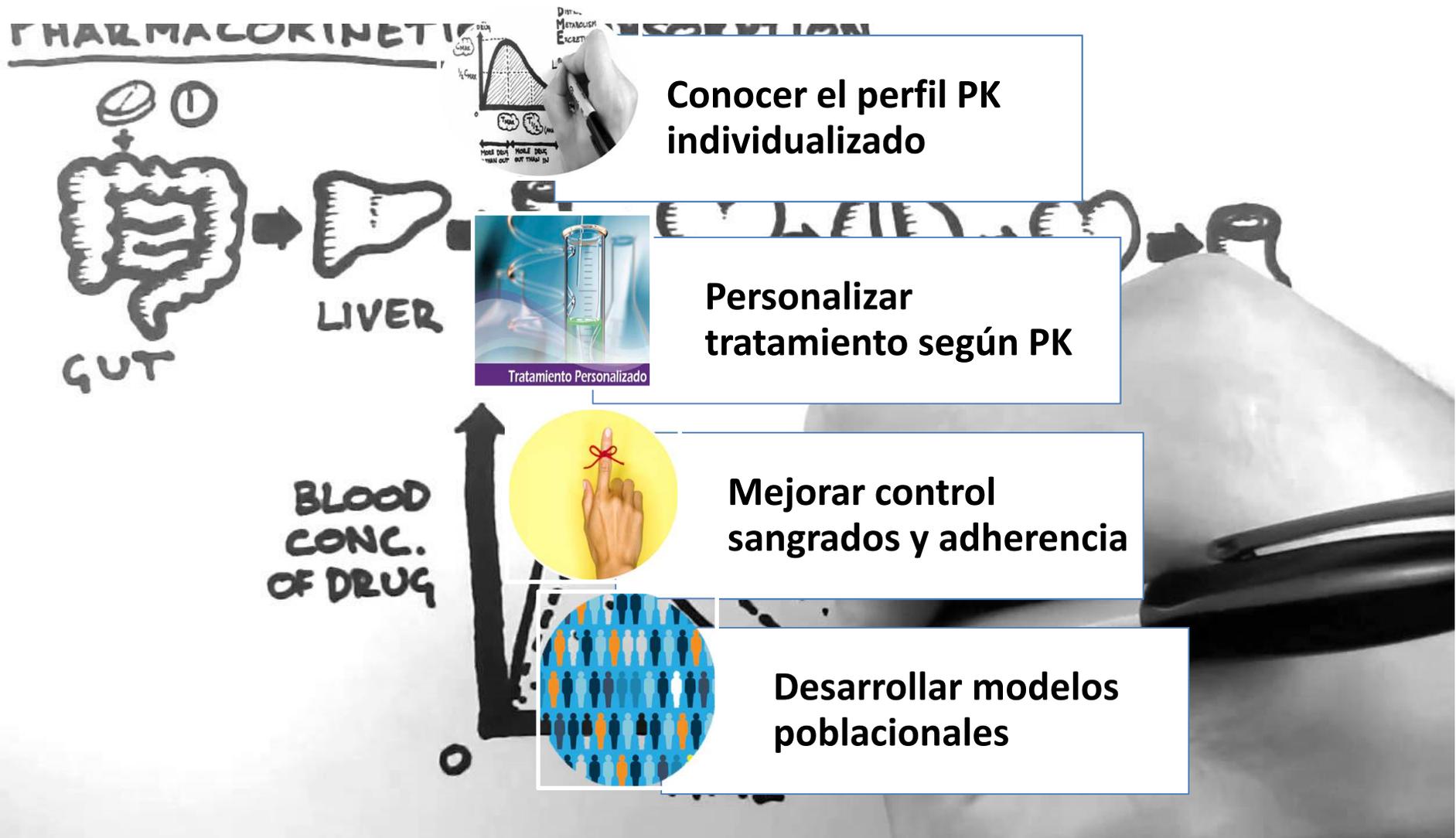
¿Cómo tratamos a cada tipo de pacientes?



Criterios que justifican la monitorización farmacocinética

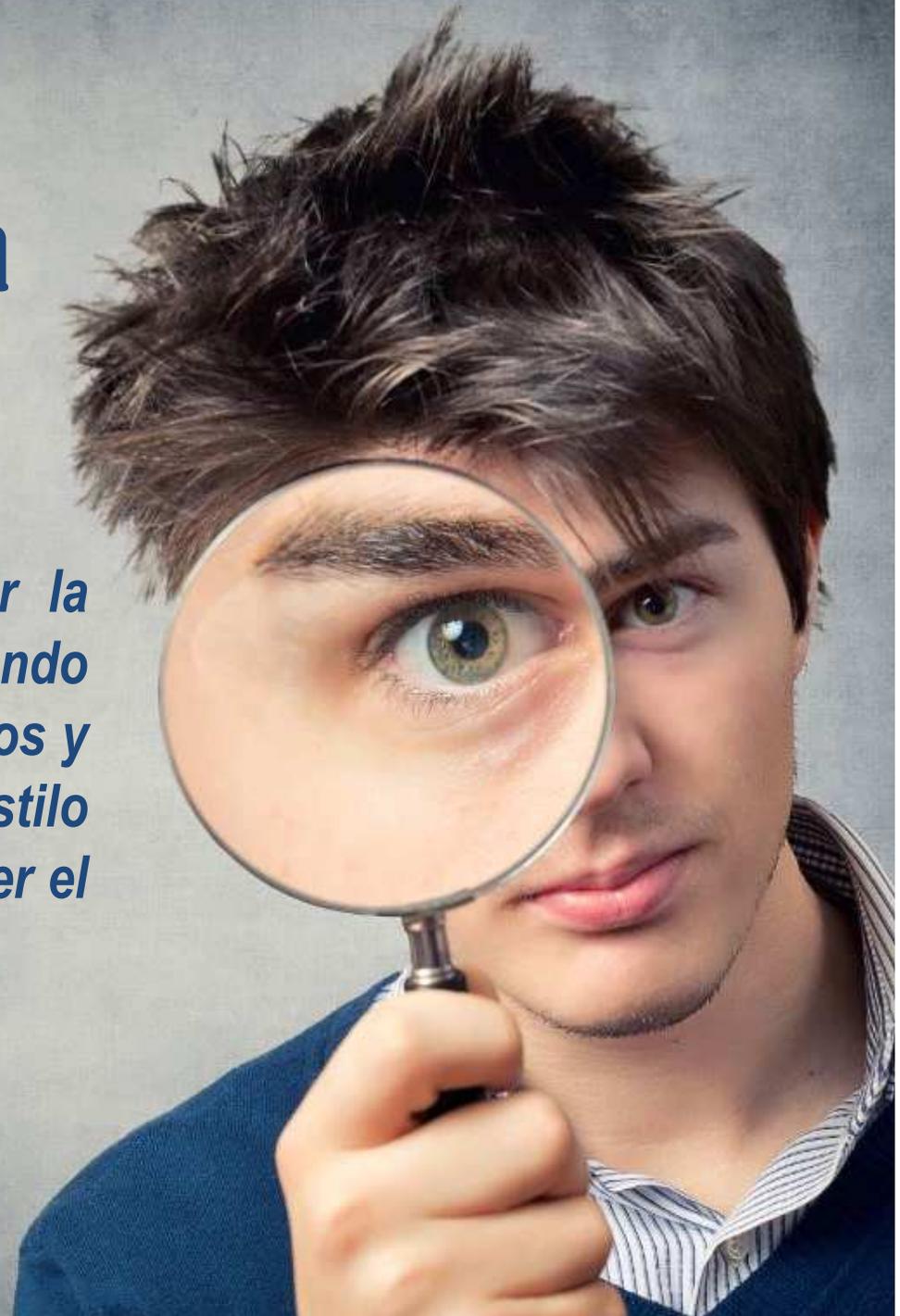
1	Analíticos	Disponibilidad de una técnica analítica adecuada
2	Farmacocinéticos	Acusada variabilidad PK interindividual Conocer los factores que afectan a la PK
3	Farmacológicos	Respuesta medible de forma objetiva Relación entre efectividad y variables PK
4	Clínicos	Margen terapéutico definido Utilidad clínica demostrada

Objetivos del empleo de la farmacocinética en pacientes con hemofilia

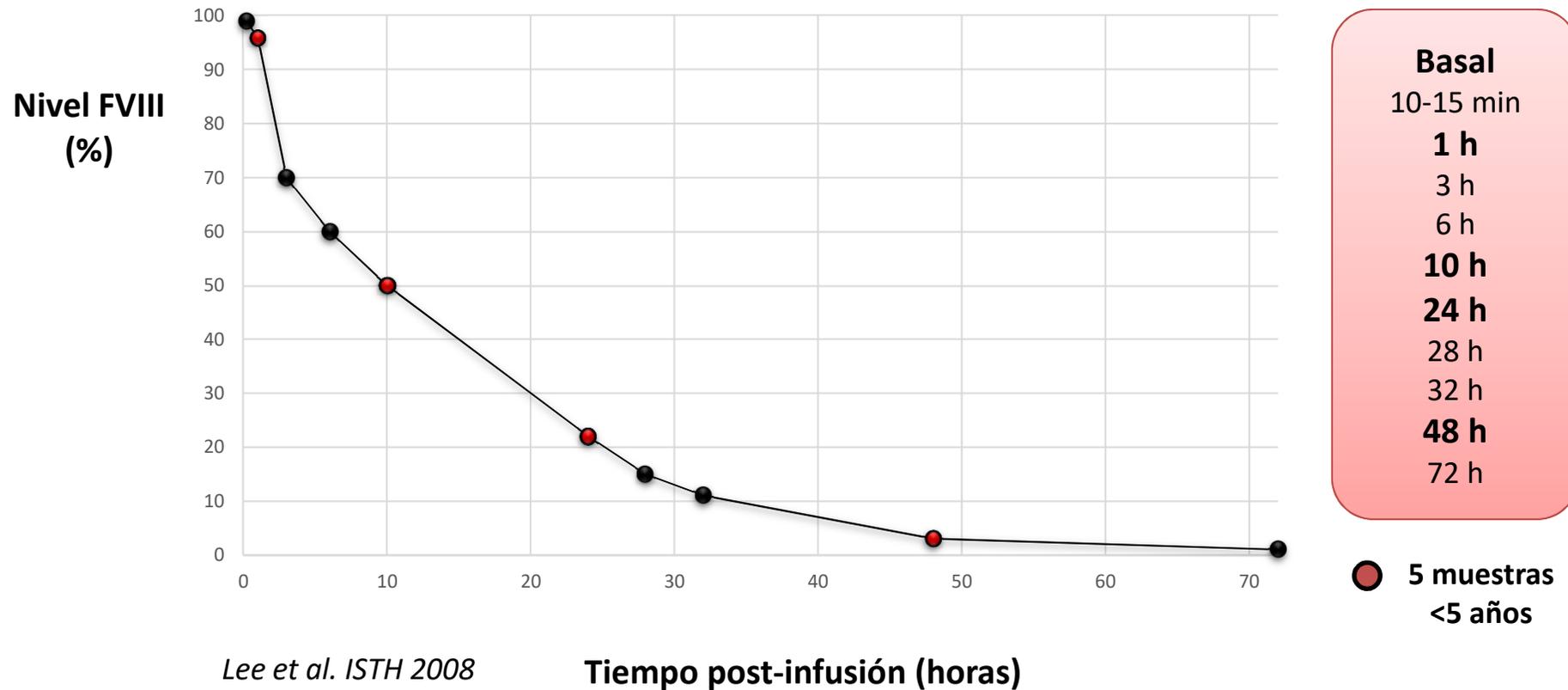


Objetivo de la Monitorización farmacocinética

Optimizar e individualizar la posología de la profilaxis, buscando obtener el control de los sangrados y la pauta que se ajuste mejor al estilo de vida del paciente para favorecer el cumplimiento



Farmacocinética **individualizada**



La ISTH recomienda extraer al menos 9-11 muestras durante 48-72h, y requiere de un periodo de lavado de 72 h

En menores de 5 años se admite extraer sólo 5 muestras

Farmacocinética poblacional: Modelo bayesiano

- El análisis bayesiano es un procedimiento estadístico para el ajuste de los datos al modelo propuesto.
- Incorporan el enfoque estadístico Bayesiano, basado en el Teorema de Bayes (1763)
- Desarrollado en los años 70's, ampliamente aceptados y usados en los 90's, y recomendados por la FDA en 1999
- Este método se ha usado para guiar el tratamiento de muchas otras moléculas (ej., aminoglucósidos, vancomicina y enoxaparina).
- Ha raíz de los trabajos de Björkman^{1,2} con Advate (rFVIII) se ha empezado a emplear en la monitorización de los niveles de FVIII

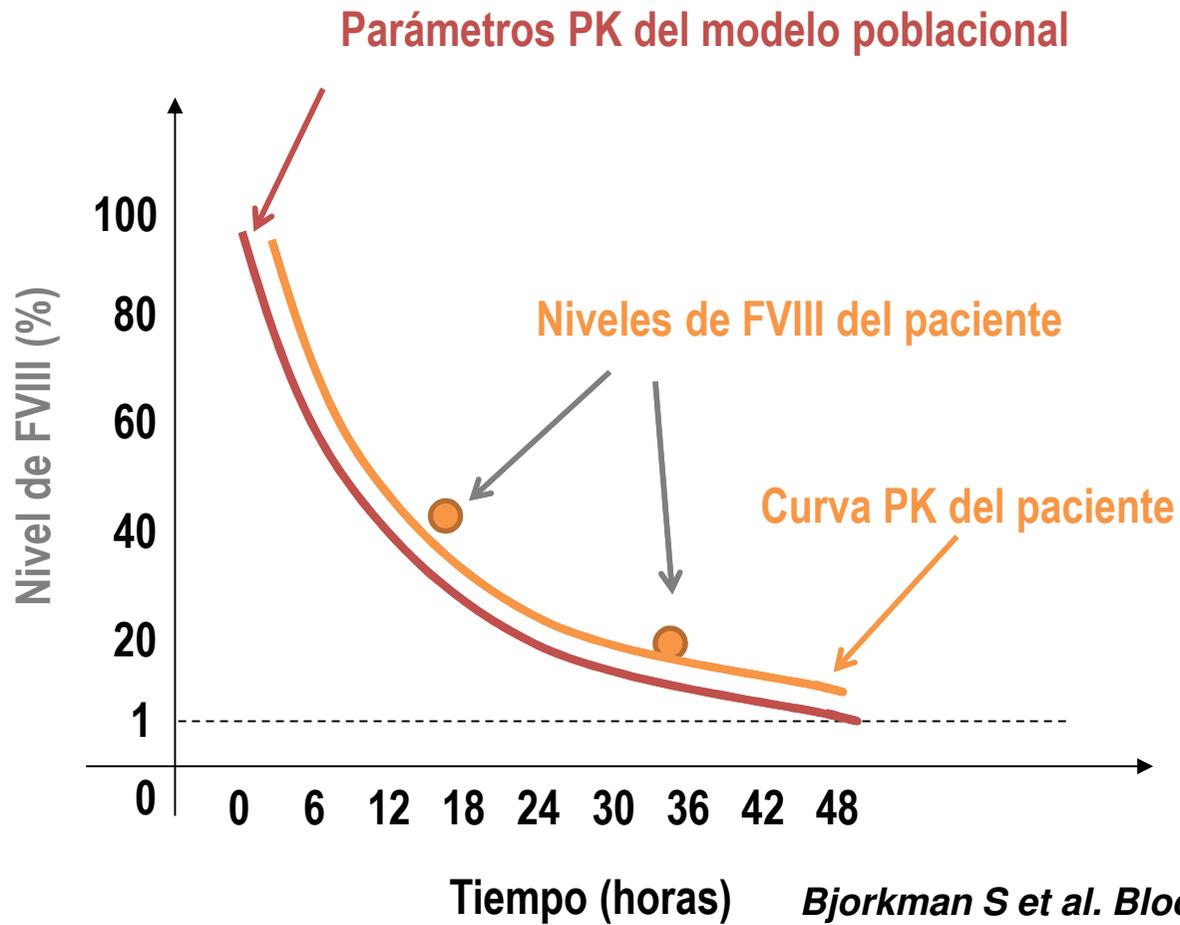
1- Björkman et al. *J Thromb Haemost* 2010; 8:730-6

2- Björkman et al. *Blood* 2012; 119:612-18.

$$p(A|B) = \frac{\overset{\text{Likelihood}}{p(B|A)} \overset{\text{Prior probability}}{p(A)}}{p(B)}$$

Posterior probability

Estimación bayesiana



Bjorkman S et al. Blood. 2012;119(2):612-618.

Farmacocinética individual vs poblacional

Table 4. Summary of individual parameter estimates: median values and 25th and 75th percentiles

Parameter	Children (age 1-6 years; N = 52)			Adolescents/adults (age 10-65; N = 184)		
	Population PK model	Individual PK analysis ¹³	Difference*	Population PK model	Individual PK analysis ¹³	Difference*
Incremental recovery, (IU/dL per IU/kg)	2.39† (2.18-2.64)	1.84 (1.64-2.02)	0.57 (0.53-0.63)	2.50† (2.19-2.83)	2.43 (2.10-2.80)	0.08 (-0.05-0.19)
Clearance, mL/(kg × hr)	4.72 (3.83-5.53)	4.34 (3.39-5.46)	0.29 (0.00-0.49)	3.34 (2.59-4.21)	3.31 (2.69-4.22)	0.03 (-0.21-0.22)
Volume of distribution (V _{ss}), L/kg	0.059 (0.055-0.063)	0.050 (0.045-0.058)	0.008 (0.005-0.010)	0.053 (0.047-0.059)	0.048 (0.041-0.055)	0.005 (0.002-0.008)
Terminal half-life, hours	9.2 (8.0-10.6)	9.4 (8.1-10.8)	-0.08 (-1.02-0.42)	12.2 (10.5-13.9)	11.1 (9.7-12.6)	0.85 (-0.18-2.25)

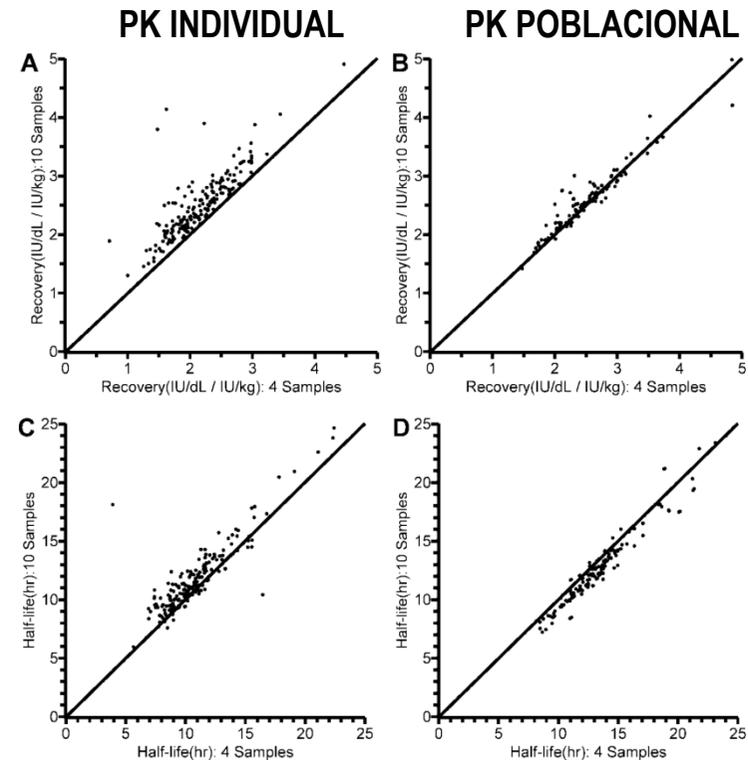
*Difference = (population PK – individual PK).

†Based on the projected level at time 0.

Modelo bicompartimental

152 pacientes con Advate; 236 infusiones rFVIII

La **reducción en el número de muestras** entre la PK individual (10 muestras adultos y 4 niños) y la PK poblacional (4 muestras en todos los pacientes) **no modificó** los valores obtenidos en los **parámetros PK**



Herramientas disponibles basadas en modelo bayesianos

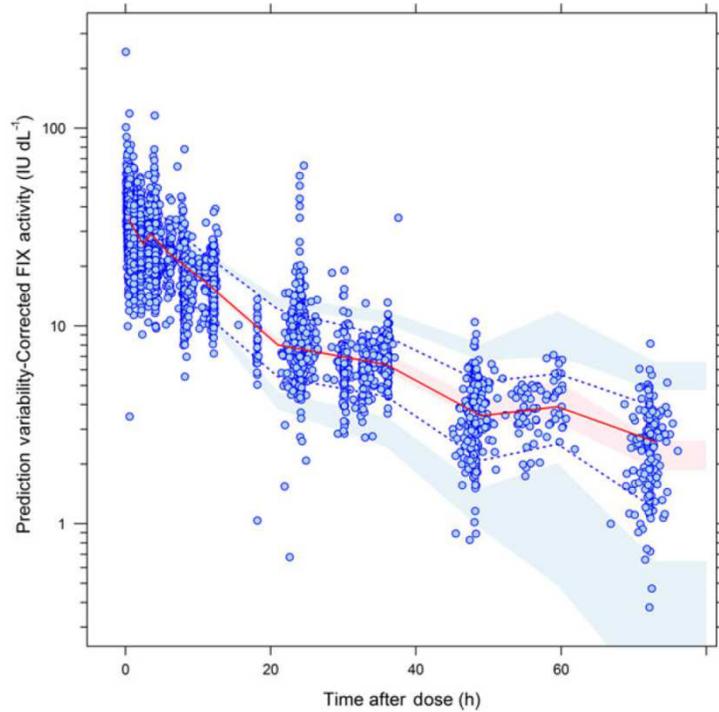


NONMEM

non-linear mixed effects modeling

- Desarrollado a finales de los años 70 por Stuart L. Beal and Lewis B. Sheiner con la finalidad de permitir el modelaje farmacocinético y farmacodinámico poblacional. Emplea regresión no lineal de efectos mixtos.
- Se considera el “gold standard” para la caracterización de la PK de nuevos fármacos en la industria farmacéutica y en la investigación
- No es específico del FVIII o el FIX, pero puede emplearse, y es la base de otros programas específicos (como WAPPS Hemo)
- Su empleo es muy complejo y suelen llevarlo a cabo farmacéuticos o estadísticos expertos en el campo
- Permite ensayar diferentes modelos compartimentales y no compartimentales, permitiendo mayor flexibilidad

NONMEM



Modelo bicompartimental
 201 pacientes con Benefix (nonacog α)
 para desarrollar el modelo poblacional
 75 pacientes para validarlo

Table 3. Final model.

$$CL_{ij} = \theta_1 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_{CL_i} + \kappa_{CL_j}}$$

$$V1_{ij} = \theta_2 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_{V1_i} + \kappa_{V1_j}}$$

$$V2_i = \theta_3 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_{V2_i}}$$

$$Q_i = \theta_4 \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta_{10}} \times e^{\eta_{Q_i}}$$

Residual error

$$Y_{ijk} = F_{ijk} + w_{ijk} \cdot \varepsilon_{ijk}$$

$$w_{ijk} = \sqrt{\theta_6^2 + \theta_p^2 \cdot F_{ijk}^2}$$

where Y_{ijk} denotes the observed concentration for the i th individual in occasion j at time t_k , F_{ijk} denotes the corresponding predicted concentration based on the PK model, and θ_6 and θ_p denote the standard deviations of additive and proportional residual errors respectively

3090A1-200 and 3090A1-201: $\theta_p = \theta_{11}$

3090A1-300: $\theta_p = \theta_{12}$

Other study: $\theta_p = \theta_5$

Parameter	NONMEM estimation	Bootstrap*	
	Estimates (RSE%)	Median (RSE% [†])	95% Confidence interval
CL (θ_1)	5.51 dL h ⁻¹ (2.2%)	5.50 dL h ⁻¹ (2.5%)	(5.23, 5.78 dL h ⁻¹)
V1 (θ_2)	97.7 dL (4.0%)	97.0 dL (2.6%)	(92.4, 102 dL)
V2 (θ_3)	46.2 dL (4.1%)	46.2 dL (4.1%)	(43.1, 50.4 dL)
Q (θ_4)	5.77 dL h ⁻¹ (12.6%)	5.97 dL h ⁻¹ (17.1%)	(4.74, 8.31 dL h ⁻¹)
Power for WT on CL (θ_7)	0.799 (3.6%)	0.800 (4.1%)	(0.739, 0.872)
Power for WT on V1 (θ_8)	0.881 (3.9%)	0.879 (2.9%)	(0.828, 0.927)
Power for WT on V2 (θ_9)	1.02 (9.9%)	1.03 (9.8%)	(0.793, 1.18)
Power for WT on Q (θ_{10})	0.741 (22.1%)	0.732 (18.3%)	(0.422, 0.950)
Inter individual variability (IIV)			
IIV _{CL}	25.6% (18.9%)	25.4% (19.2%)	(16.3, 34.8%)
IIV _{V1}	23.2% (10.2%)	22.7% (11.0%)	(18.5, 28.0%)
IIV _{V2}	35.7% (13.7%)	35.0% (15.4%)	(25.5, 45.7%)
IIV _Q	69.1% (17.6%)	73.4% (22.5%)	(41.7, 102.2%)
ρ_{V2-Q}	0.481	0.505	(0.0711, 0.841)
Interoccasion variability (IOV)			
IOV _{CL}	24.7% (14.3%)	23.8% (16.4%)	(17.4, 31.1%)
IOV _{V1}	18.9% (8.6%)	18.8% (9.8%)	(16.2, 23.0%)
Residual variability			
Proportional error			
3090A1-200 & -201 (θ_{11})	0.122 (5.4%)	0.120 (5.6%)	(0.109, 0.135)
3090A1-300 (θ_{12})	0.260 (11.7%)	0.260 (15.4%)	(0.182, 0.338)
Other studies (θ_5)	0.117 (16.2%)	0.114 (17.3%)	(0.0809, 0.151)
Additive error (θ_6)	0.614 IU dL ⁻¹ (8.4%)	0.639 IU dL ⁻¹ (12.0%)	(0.480, 0.769 IU dL ⁻¹)

η -shrinkage: η_{CL} : 20.2%, η_{V1} : 14.9%, η_{V2} : 30.8%, η_Q : 25.8%.

ε -shrinkage: 13.0%.

*409 of 500 runs converged successfully.

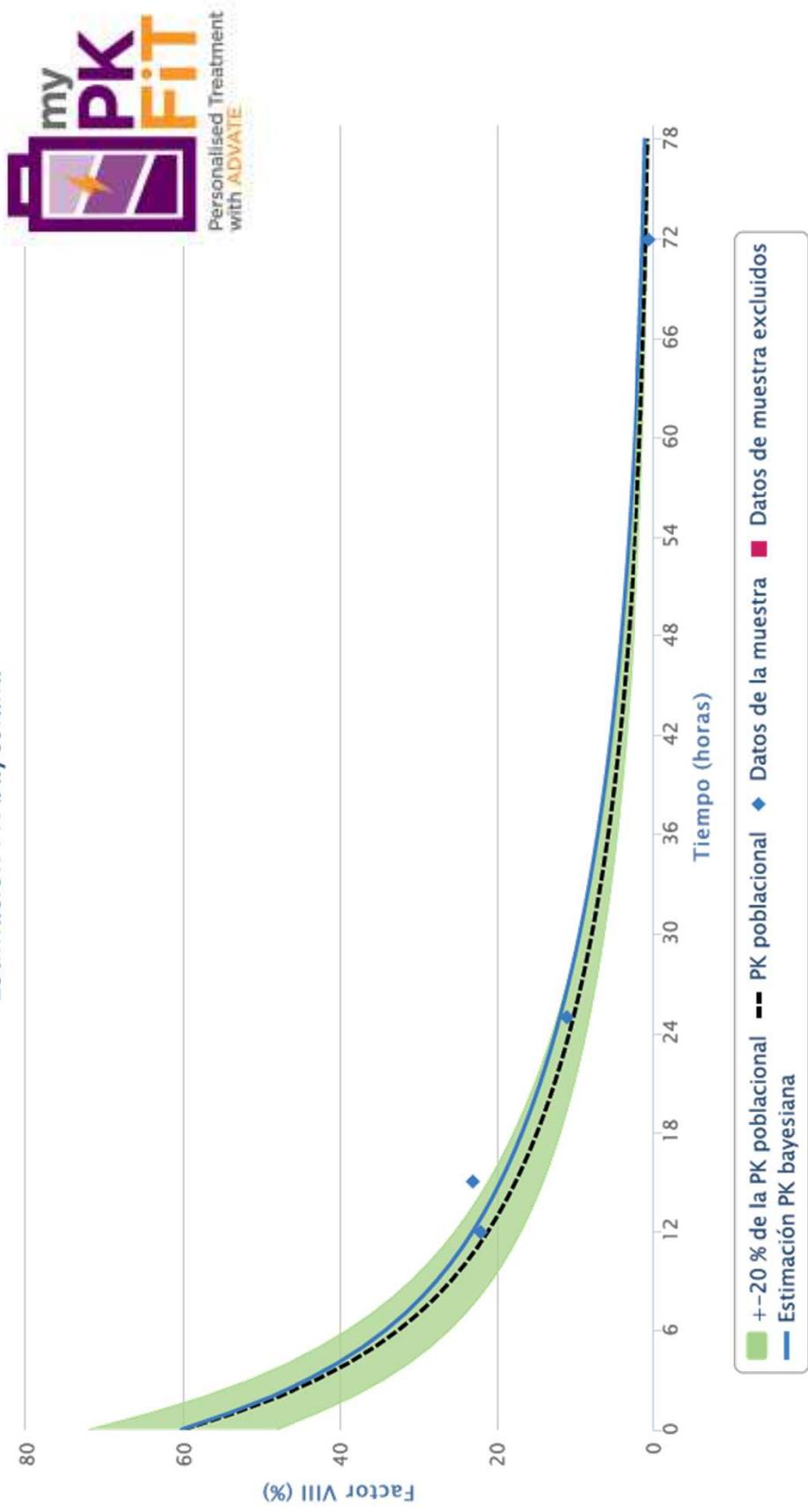
[†]RSE% for bootstrap = SE/median \times 100.

myPKFiT

- Es una aplicación médica online destinada a utilizarse para **crear perfiles farmacocinéticos individuales** y para **calcular el régimen de dosificación** del FVIII más apropiado para realizar una profilaxis basada en la PK en pacientes con hemofilia A en tratamiento con Advate®
- Permite realizar la estimación con **2 muestras** (3 y 24 h)
- Cálculo de parámetros PK y recomendación de dosis **inmediato**
- Obtuvo el **Marcado CE Europeo** como Producto Sanitario Clase I
- Herramienta **validada para Advate®**



Estimación PK bayesiana



Eliminación (dl/h/kg): 0,026

Vida media de FVIII (horas): 14,9

Volumen en estado estacionario (dl/kg): 0,5

Tiempo hasta 1 % sobre el valor basal (horas): 78,0

Objetivo de nivel valle sobre % del valor basal

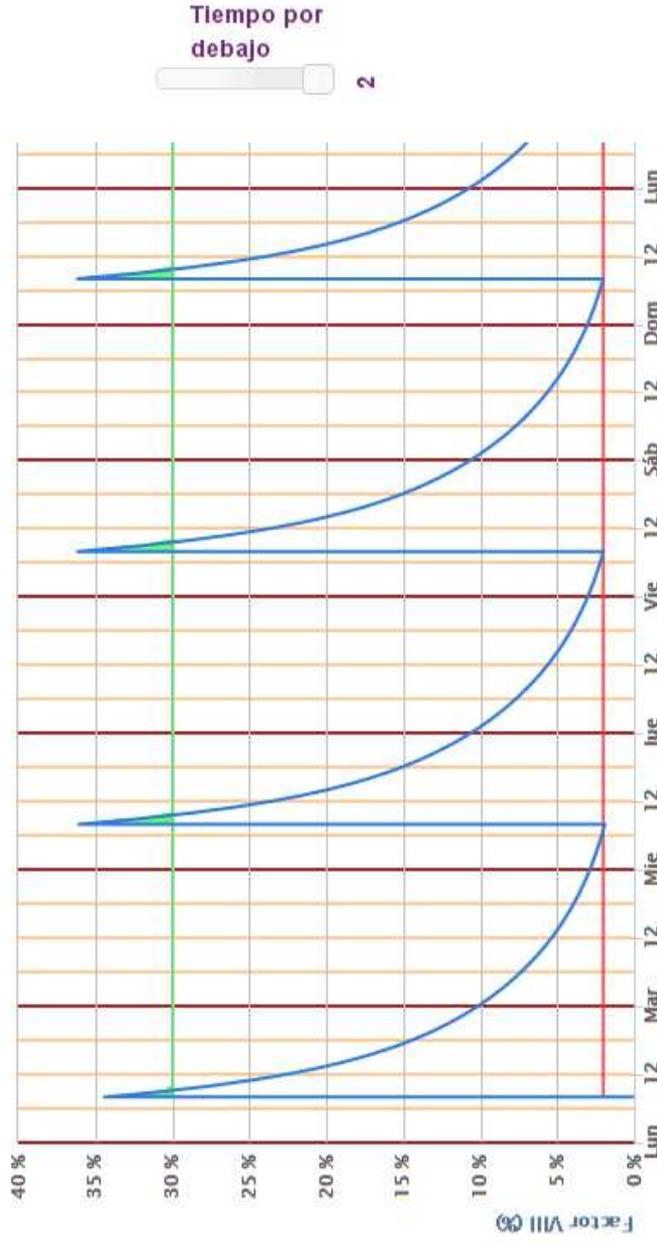
2

Vida media del FVIII (horas)

13,4

Intervalo de dosificación (horas)

24 48 72 Personalizado



	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sáb	Dom
Dosis UI	982 UI		982 UI		982 UI		982 UI
Dosis UI/kg	15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg
Tiempo por encima 30%	2 horas		2 horas		2 horas		2 horas
Tiempo por debajo 2%	1 horas						

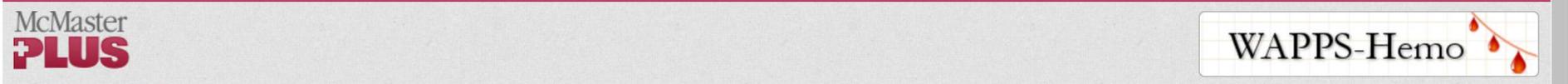
WAPPS Hemo

Web-accessible Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia

- Es una aplicación médica online destinada a utilizarse para **crear perfiles farmacocinéticos individuales** y para **calcular el régimen de dosificación** del FVIII más apropiado para realizar una profilaxis basada en la PK en pacientes con hemofilia A o B en tratamiento con cualquier FVIII o FIX (incluso long-acting)
- Permite realizar la estimación con **pocas muestras** (no específica)
- Incluye además de las covariables conocidas (edad y peso) otras en investigación (grupo sanguíneo, factor Von Willebrand, hematocrito, hemoglobina, creatinina)
- Cálculo de parámetros PK y recomendación de dosis **a las 24 h** (calculadas personalmente por un estadístico de McMaster)
- Herramienta **no validada** todavía



WAPPS Hemo



[← Volver al paciente](#)

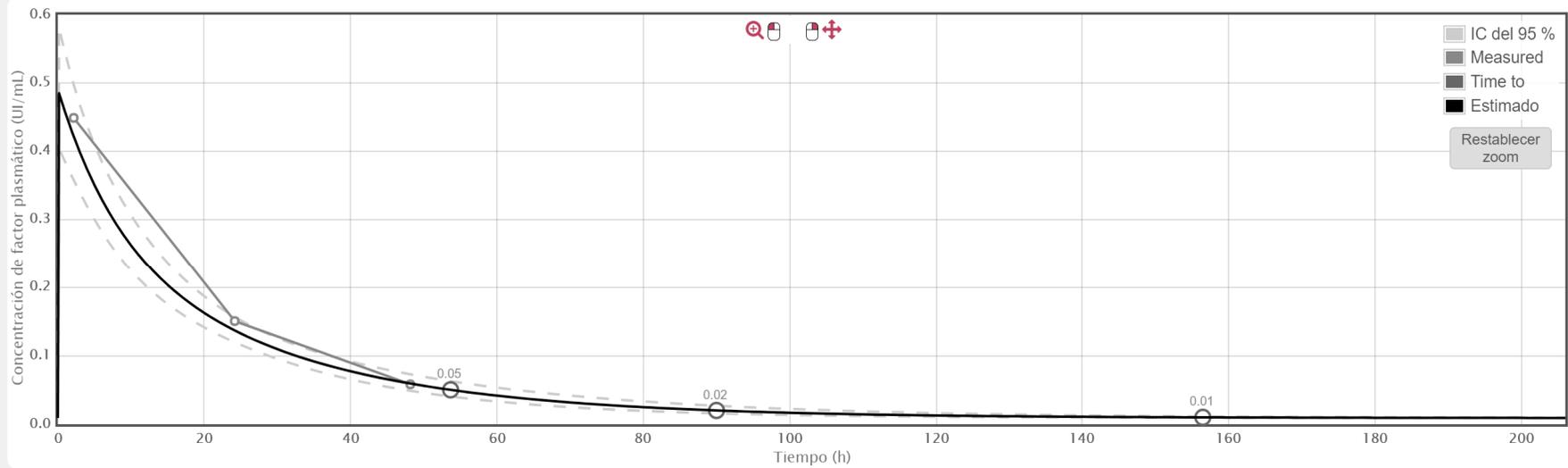
Identificación de pacientes: VJMC 1679273

Identificación de infusión: 23487

WAPPS ID: 21443

[Descargar como PDF](#)

[Calculadora clínica](#)



WAPPS Hemo

Es seguro | <https://www.wapps-hemo.org/PatientResult.aspx?IID=23487>

Datos de perfusión utilizados para esta estimación:

+/-	Identificación	Droga	Altura (cm)	PC (kg)	UI Tot	UI/kg	Fin de la infusión	Duración de infusión (min)	O	Notas
●	23487	Fanhdi	160	47	1000	21,3	2017-05-28 09:30	10		
	Hora de la fecha en que se tomaron las muestras		Tiempo transcurrido (hh:mm)		Tipo de muestra		Concentración de factor plasmático		Notas	
	2017-05-28 11:30		2:00				0,448			
	2017-05-29 09:30		24:00				0,150			
	2017-05-30 09:30		48:00				0,058			

Estimación farmacocinética

Tenga en cuenta que la **distancia** entre la estimación *conservadora* y la *optimista* es **directamente proporcional** a la **incertidumbre** de la estimación. Cuando los valores están tan alejados que elegir una estimación *equilibrada* o una *conservadora* conduciría a una decisión clínica distinta (p. ej., hay una separación de más de 24 h, lo que sugeriría una pauta de infusión un día más corta), recomendamos utilizar la estimación *conservadora*.

Parámetro	Estimación		
	Conservadora	Equilibrada	Optimista
Tiempo hasta llegar a 0.05 UI/ml (h)	46,25	53,75	61,00
Tiempo hasta llegar a 0.02 UI/ml (h)	76,50	90,00	103,50
Tiempo hasta llegar a 0.01 UI/ml (h)	132,25	156,50	180,75
Semidesintegración (h)	16,00	19,25	22,25

Tiempo (Días)	Concentración de factor plasmático Estimación (UI/mL)		
	Conservadora	Equilibrada	Optimista
1	0,120	0,137	0,157
2	0,049	0,059	0,073
3	0,023	0,030	0,040
4	0,014	0,018	0,024

Información del concentrado

Concentrado	Prueba de laboratorio	Estándar
Fanhdi	Primera etapa de coagulación (Basada en TTP)	Generic

Data de paciente

Edad	13
Peso corporal (kg)	47,0
Los niveles basales del factor (UI/mL)	0,01
Sexo	M
Grupo sanguíneo	N/A
Altura (cm)	160,0
Hematocrito (UI / ml)	45,80
Hemoglobina (UI/ml)	0,00
Creatinina sérica (mol/L)	0,00
FvW:RiCof (UI/mL)	0,00
VWF:Ag (UI/mL)	0,00
Masa magra corporal (kg)	40,93

<https://www.wapps-hemo.org>

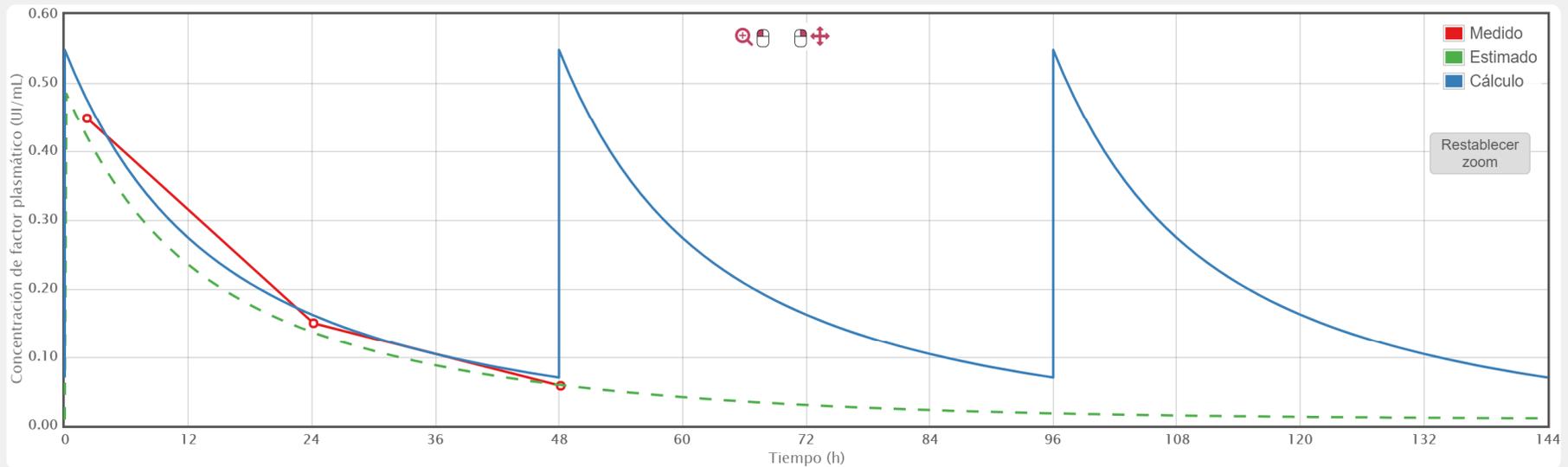
WAPPS Hemo

Estimación del tratamiento

Dosis (IU)	Intervalo de administración de las infusiones	Valle (mínimo) (UI/mL)	Dosis semanal (IU)
1000	48 h (2 Días)	0,0702	3500

Add Note

La línea de puntos muestra las concentraciones **medidas** utilizadas para **estimar** (línea discontinua) el perfil farmacocinético del paciente. La línea continua muestra el perfil farmacocinético **predicho** para la pauta simulada. Cuanto más lejos se sitúe la línea (continua) **predicha** de la línea (de puntos) **medida** y del perfil farmacocinético **estimado** (línea discontinua) individual predicho, menor será nuestra confianza en la precisión del cálculo; considere extraer una o más muestras con la nueva pauta para confirmar el nuevo perfil farmacocinético individual.



Nota de descarga: Este servicio de investigación aún está en desarrollo, no ha sido validado para uso clínico. Cualquier uso de los resultados de esta estimación farmacocinética (FC) poblacional en el cuidado de un paciente no es recomendado y no puede formar parte de este servicio durante esta fase. El investigador local es la única persona responsable por usos como este.

Pros y Contras de los diferentes programas



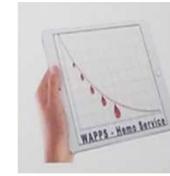
NONMEM

- Sirve para todos FVIII/FIX (long acting)
- Manejo complejo (experto NONMEM)
- Flexible al fijar el modelo o calcular dosis



myPKFiT

- Sólo Advate®
- Fácil de usar
- Estimación inmediata
- Sólo admite dosis 10-100 UI/kg, excluye dosis extremas
- Covariables: edad y peso
- Calculadora dosis (según pauta o valle objetivo; NO DOSIS)



WAPPS Hemo

- Todos FVIII y FIX (long acting)
- Estimación a las 24h
- Estima $t_{1/2}$, tiempo 1, 2 y 5%, valle tras 1, 2, 3, 4 y 5 días
- Sin datos Cl y V_{ss}
- Covariables: edad, peso, altura, grupo sanguíneo, FVW, etc
- Calculadora dosis (según dosis, pauta o valle objetivo)

¿Influye el modelo bayesiano empleado?

Estudio de comparación entre las myPKFiT® y WAPPS-Hemo® frente a NONMEM®

39 pacientes con HA grave o moderada con muestras disponibles a las **4, 24 y 48 h** tras la administración de dosis de 50 UI/kg (Advate® en 30 pacientes y Kogenate® en 9 pacientes)

	Total cohort		Adults		Children	
	No. (%) or median (minimum–maximum)					
Patient characteristics						
No. of patients	39		33		6	
Age (y)	40.2	(7.6–76.7)	48.3	(18.4–76.7)	14.1	(7.6–17.6)
Body weight (kg)	82.0	(28.0–105.0)	85.7	(60.8–105.0)	64.0	(28.0–75.0)
Height (cm)	177.5	(135.0–192.0)	179.5	(148.0–192.0)	170.0	(135.0–185.0)
Severe haemophilia A (< 0.01 IU mL ⁻¹)	27	(69)	22	(67)	5	(83)
On prophylaxis	28	(72)	23	(70)	5	(83)
Blood group O ^a	24	(62)	19	(58)	5	(83)
Neutralizing antibodies (historically) ^b	3	(8)	3	(9)		
Replacement therapy with factor concentrate						
Patients using Advate	30	(77)	25	(76)	5	(83)
Patients using Kogenate	9	(23)	8	(24)	1	(17)
Availability of output after PK analysis						
PK tool						
myPKFiT	24	(62)	21	(64)	3	(50)
WAPPS	39	(100)	33	(100)	6	(100)
Time of blood sampling						
First measurement (h)	4.0	(2.1–4.6)	4.0	(2.1–4.6)	3.9	(3.3–4.1)
Second measurement (h)	24.0	(20.2–28.1)	24.0	(20.2–25.9)	26.4	(23.8–28.1)
Third measurement (h)	48.0	(44.2–52.1)	48.0	(44.2–50.9)	48.4	(45.6–52.1)

Diferencias en los parámetros PK: myPKFiT vs NONMEM

Advate® (N= 24)

Parameter	N ^a	NONMEM		myPKFiT		p-Value ^b
		Median	(Minimum–maximum)	Median	(Minimum–maximum)	
Half-life (h)	24	13.0	(9.4–19.7)	12.6	(8.1–17.9)	< 0.001
Clearance (mL h ⁻¹ kg ⁻¹)	24	3.04	(1.54–5.44)	3.1	(1.7–6.0)	< 0.001
Distribution volume in steady state (mL kg ⁻¹)	24	50.3	(37.9–64.6)	50	(40–60)	0.60
Time to 0.01 IU mL ⁻¹ above baseline level (h)	24	81.0	(56.0–132.1)	77.5	(47.0–118.0)	< 0.001
Recommended dose regimen (IU kg ⁻¹)						
Trough 0.01 IU mL ⁻¹ , per 48 h	11	11.0	(7.5–30.0)	15.1	(10.0–57.3)	< 0.01
Trough 0.01 IU mL ⁻¹ , per 72 h	20	29.2	(13.6–69.5)	32.1	(17.6–85.4)	< 0.001
Trough 0.03 IU mL ⁻¹ , per 48 h	22	23.5	(12.6–56.0)	27.1	(16.8–88.6)	< 0.001
Trough 0.03 IU mL ⁻¹ , per 72 h	12	61.5	(16.9–100.9)	81.7	(24.5–97.7)	< 0.01
Trough 0.05 IU mL ⁻¹ , per 48 h	21	37.5	(10.7–73.9)	43.5	(16.1–88.6)	< 0.001
Trough 0.05 IU mL ⁻¹ , per 72 h	3	67.9	(28.1–72.4)	88.0	(40.8–89.2)	0.25

Abbreviation: PK, pharmacokinetic.

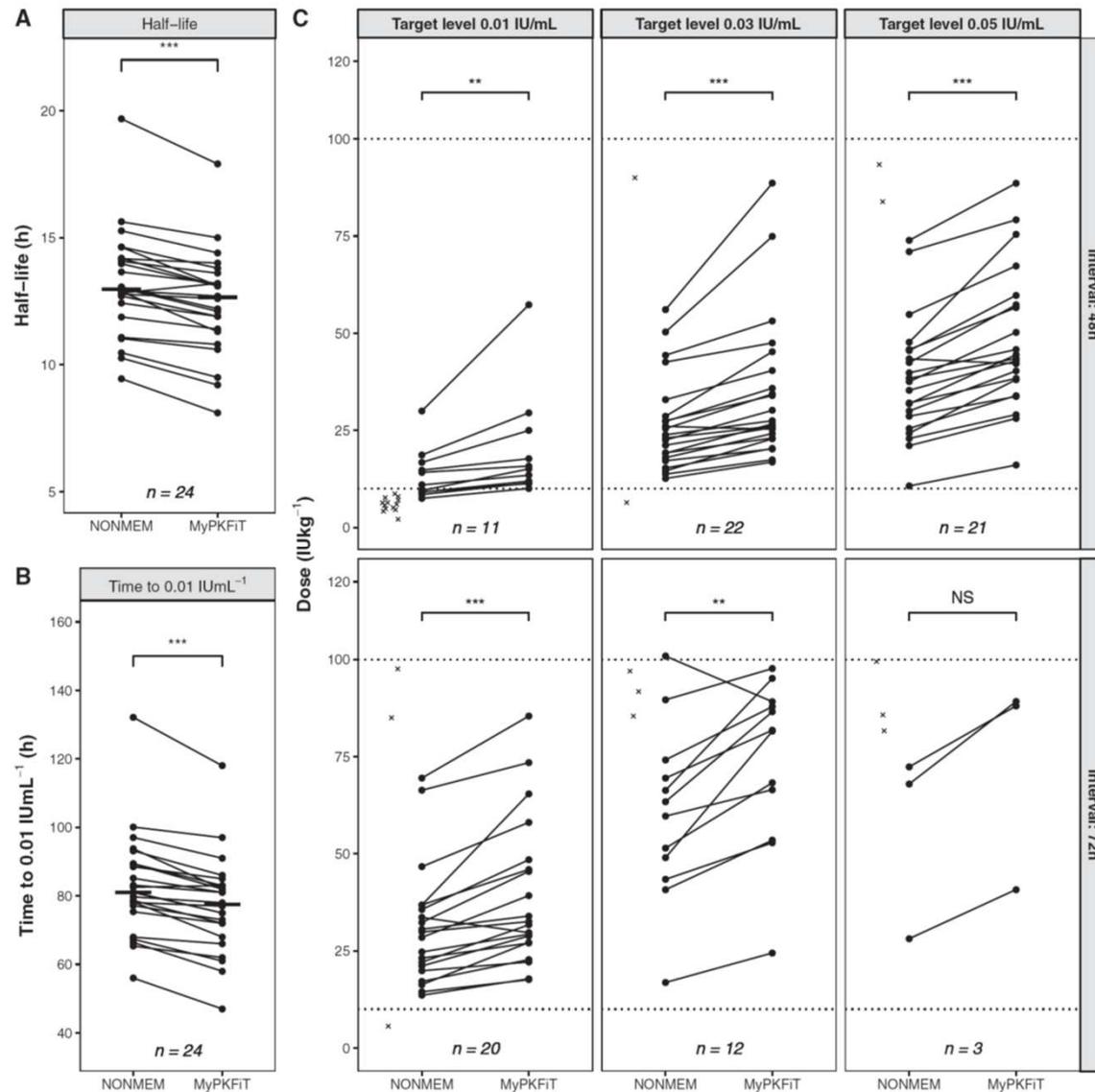
^aNumber of estimates used for comparison.

^bp-Value is obtained using a paired Wilcoxon's signed rank test.

**Diferencias significativas en $t_{1/2}$,
CI, tiempo hasta alcanzar 1%,
dosis estimadas a las 48-72 h**

Diferencias en los parámetros PK: myPKFiT vs NONMEM

Advate® (N= 24)



Mediana $t_{1/2}$:

12,6 h vs **13,0 h**

Mediana tiempo hasta alcanzar 1%:

77,5 h vs **81,0 h**

Dosis calculada valle 1 UI/dL a las 48 h

15,1 UI/kg vs **11,0 UI/kg**

Diferencias en los parámetros PK: WAPPS Hemo vs NONMEM

Advate® (N= 30)

Parameter	N ^a	NONMEM		WAPPS		p-Value ^b
		Median	(Minimum–maximum)	Median	(Minimum–maximum)	
Half-life (h)	30	13.0	(9.4–20.3)	11.2	(4.5–19.5)	< 0.001
Time to 0.01 IU mL ⁻¹ (h)	23	81.0	(56.0–137.6)	79.8	(35.2–154.5)	0.60
Time to 0.03 IU mL ⁻¹ (h)	23	67.9	(46.5–117.2)	65.0	(28.0–123.5)	0.15
Time to 0.05 IU mL ⁻¹ (h)	29	52.7	(34.1–132.1)	51.0	(20.8–108.0)	< 0.01
Recommended dose regimen (IU kg ⁻¹)						
Trough 0.01 IU mL ⁻¹ , per 48 h	23	8.0	(1.9–30.0)	9.0	(1.8–718.9)	< 0.01
Trough 0.01 IU mL ⁻¹ , per 72 h	23	30.6	(5.0–179.1)	41.5	(4.9–27,366.1)	< 0.001
Trough 0.03 IU mL ⁻¹ , per 48 h	23	23.9	(5.8–90.0)	26.9	(5.5–2,156.6)	< 0.01
Trough 0.03 IU mL ⁻¹ , per 72 h	23	91.7	(15.0–537.2)	124.6	(14.6–82,098.3)	< 0.001
Trough 0.05 IU mL ⁻¹ , per 48 h	29	35.3	(2.1–150.0)	44.9	(9.2–3,594.3)	< 0.001
Trough 0.05 IU mL ⁻¹ , per 72 h	29	123.6	(5.6–895.3)	220.4	(120.4–1e+05)	< 0.001

Abbreviations: PK, pharmacokinetic; WAPPS, Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia.

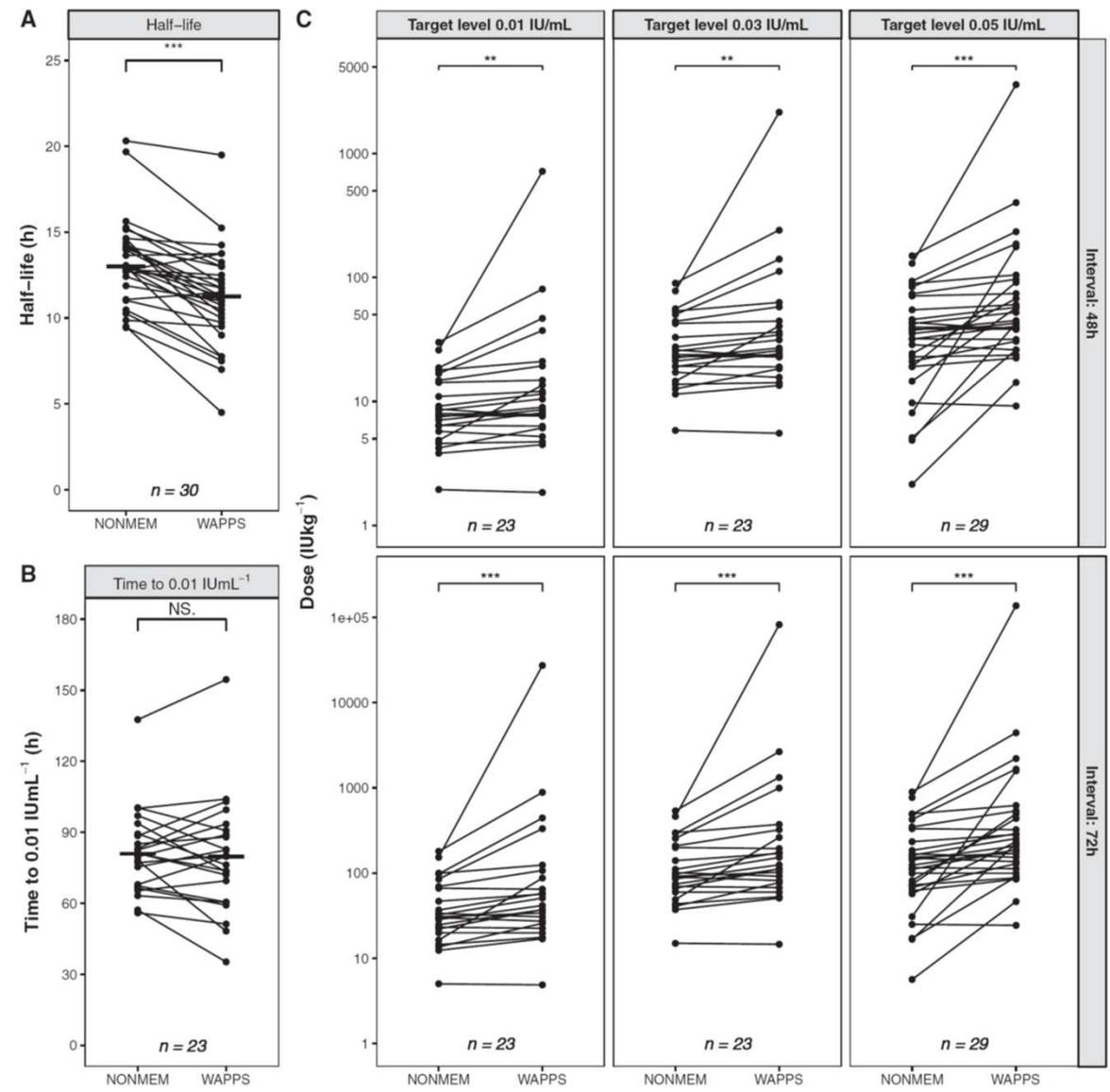
^aNumber of estimates used for comparison.

^bp-Value is obtained using a paired Wilcoxon's signed rank test.

Diferencias significativas en $t_{1/2}$, tiempo hasta alcanzar 5%, dosis estimadas a las 48-72 h

Diferencias en los parámetros PK: **WAPPS Hemo** vs **NONMEM**

Advate® (N= 30)



Mediana $t_{1/2}$:

11,2 h vs **13,0 h**

Mediana tiempo hasta alcanzar 1%:

79,8 h vs **81,0 h**

Dosis calculada valle 1 UI/dL a las 48 h

9,0 UI/kg vs **8,0 UI/kg**

LIMITACIÓN:

No se introdujo nivel FVIII predosis en WAPPS-Hemo, pero sí que se estimó en NONMEM y myPKFiT

Diferencias en los parámetros PK: WAPPS Hemo vs NONMEM

Kogenate® (N= 11)

Parameter	N ^a	NONMEM		WAPPS		p-Value ^b
		Median	(Minimum–maximum)	Median	(Minimum–maximum)	
Half-life (h)	9	12.3	(9.1–17.6)	15.0	(10.0–23.2)	< 0.01
Time to 0.01 IU mL ⁻¹ (h)	4	84.3	(64.3–109.2)	90.8	(75.2–143.5)	0.12
Time to 0.03 IU mL ⁻¹ (h)	6	81.5	(55.2–133.3)	84.9	(59.5–150.5)	< 0.05
Time to 0.05 IU mL ⁻¹ (h)	9	60.8	(41.9–91.2)	69.2	(43.8–105.0)	< 0.01
Recommended dose regimen (IU kg ⁻¹)						
Trough 0.01 IU mL ⁻¹ , per 48 h	4	6.9	(2.5–14.9)	9.8	(2.6–15.4)	0.25
Trough 0.01 IU mL ⁻¹ , per 72 h	4	40.2	(9.0–95.0)	44.7	(6.9–84.3)	1.00
Trough 0.03 IU mL ⁻¹ , per 48 h	6	12.4	(3.8–48.1)	14.6	(5.9–46.3)	0.44
Trough 0.03 IU mL ⁻¹ , per 72 h	6	53.1	(10.7–304.2)	49.7	(13.7–253.0)	0.16
Trough 0.05 IU mL ⁻¹ , per 48 h	9	22.5	(6.0–85.0)	25.6	(9.8–77.1)	0.16
Trough 0.05 IU mL ⁻¹ , per 72 h	9	91.4	(23.4–538.3)	82.4	(22.8–421.6)	0.65

Abbreviations: PK, pharmacokinetic; WAPPS, Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia.

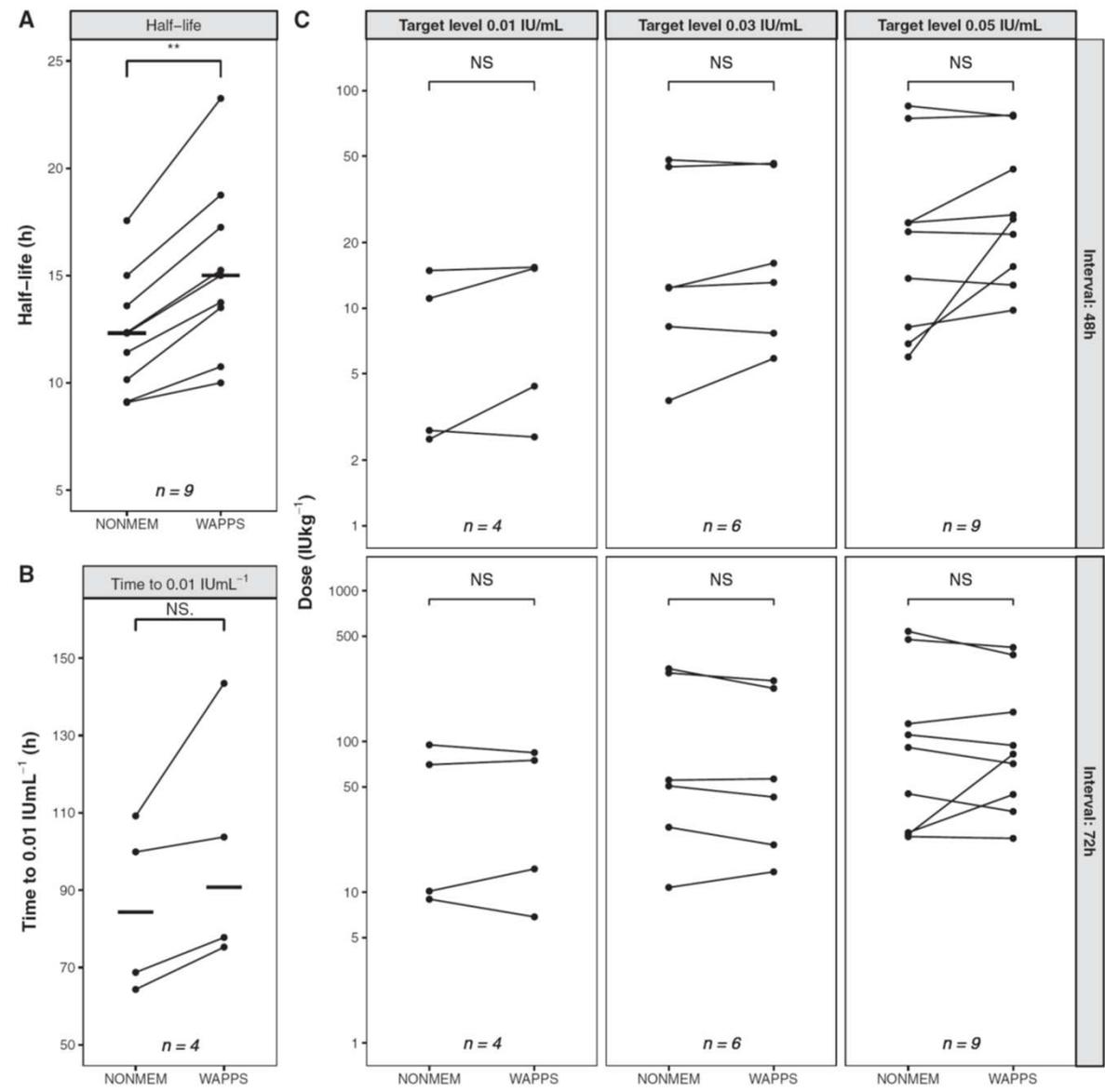
^aNumber of estimates used for comparison.

^bp-Value is obtained using a paired Wilcoxon's signed rank test.

**Diferencias significativas en $t_{1/2}$,
tiempo hasta alcanzar 3 y 5%**

Diferencias en los parámetros PK: **WAPPS Hemo** vs **NONMEM**

Kogenate® (N= 11)



Mediana $t_{1/2}$:

15,0 h vs **12,3 h**

Mediana tiempo hasta alcanzar 1%:

90,8 h vs **84,3 h (NS)**

Dosis calculada valle 1 UI/dL a las 48 h

9,8 UI/kg vs **6,9 UI/kg (NS)**

LIMITACIÓN:

No se introdujo nivel FVIII predosis en WAPPS-Hemo, pero sí que se estimó en NONMEM y myPKFiT

¿Influye el **modelo bayesiano** empleado en los parámetros PK?

En ASH 2017 se presentó un **estudio de comparación directa** entre **myPKFiT 2.0** y **WAPPS Hemo 3.0**, así como un análisis compartimental con **WinNonLin**.

Se incluyeron **29 pacientes** (dosis 50 UI/kg; niveles 4 ± 2 , 24 ± 4 , 48 ± 6 h)

Table 1: PK parameters and FVIII dosing estimates

Variable	WAPPS	myPKFiT
Vdss (ml/kg)	54.0 (46.7 – 63.9) ^a	35.0 (35.0 – 42.0)
Clearance (dL/kg/h)	0.034 (0.029 – 0.053)	0.034 (0.031 – 0.042)
Terminal Half-Life (h)	11.2 (9.9 – 12.0)	11.9 (9.5 – 13.1)
Time to 0.01 IU mL above baseline (h)	76.1 (62.0 – 86.0)	73 (61.0 – 81.0)
Diff HL (MPKF-WAPPS) (h)	0.96 (0.00 – 1.64)	
Diff time to 0.01 (MPKF-WAPPS) (h)	-5.0 (-7.1 – -0.6)	
Dose to reach 0.03 IU/mL at 48 hrs (IU) ^b	1969 (1368 – 2310)	2394 (1684 – 2954)
Diff Dose (IU) ^b	347 (232 – 626)	

NONMEM
1939 (985-3824)

^a All results are reported as median (25 and 75 percentiles).

^b Severe patients only (n=23)

Las **diferencias** en las estimaciones individuales **son pequeñas y no direccionales**.

myPKFiT sobreestima una mediana de dosis **347 UI** más que **WAPPS** con intervalos de 48 h y valle 3% (IC95% 232-626 UI; p=0.003)

¿Cuáles son los **tiempos óptimos** de muestreo?

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 2461–2465

DOI: 10.1111/jth.13867

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH

A. IORIO,^{*†}  V. BLANCHETTE,[‡] J. BLATNY,[§] P. COLLINS,[¶] K. FISCHER^{**} and E. NEUFELD^{††} FOR THE SUBCOMMITTEE ON FACTOR VIII, FACTOR IX AND RARE COAGULATION DISORDERS

**Department of Health Research, Methods, Evidence and Impact, McMaster University; †Department of Medicine, McMaster University, Hamilton; ‡Division of Hematology/Oncology, Hospital for Sick Children and Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; §Department of Pediatric Hematology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; ¶Arthur Bloom Haemophilia Centre, School of Medicine, University Hospital of Wales, Cardiff University, Cardiff, UK; **Van Creveldkliniek, University Medical Center, Utrecht, the Netherlands; and ††St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA*

¿Cuáles son los **tiempos óptimos** de muestreo?

FVIII

- **Protocolo 3 muestras**
(separadas al menos 12h)

4-8 h
16-28 h
40-60 h

- **La muestra 24h la más importante**

FVIII EHL

Añadir muestra a las 60-84 h

FIX

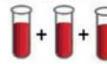
- **Protocolo 2 muestras**
(separadas al menos 24h)

24-36 h
48-60 h

FIX EHL

Añadir muestra entre 5-14 días

¿Qué grado de **aceptación** tiene la dosificación guiada por farmacocinética?

Attributes	Current treatment	PK-guided dosing of prophylaxis																																																										
		1	2	3																																																								
1. Number of blood samples necessary to construct PK-profile 	<i>No PK-profile</i> 	<i>PK-profile</i> Determination Factor VIII/IX levels at 3 time points after single administration of Factor VIII/IX 	<i>PK-profile</i> Determination Factor VIII/IX levels at 3 time points after single administration of Factor VIII/IX 	<i>PK-profile</i> Determination Factor VIII/IX levels at 3 time points after single administration of Factor VIII/IX 																																																								
2. Advised frequency of prophylactic infusions 	<i>Dosage not adjusted to PK-profile, with infusions two to three times a week</i> <table border="1" data-bbox="748 632 887 778"> <tr><td>Su</td><td></td></tr> <tr><td>Mo</td><td>X</td></tr> <tr><td>Tu</td><td></td></tr> <tr><td>We</td><td></td></tr> <tr><td>Th</td><td>X</td></tr> <tr><td>Fr</td><td></td></tr> <tr><td>Sa</td><td></td></tr> </table>	Su		Mo	X	Tu		We		Th	X	Fr		Sa		<i>Dosage adjusted to PK-profile, with infusions every other day</i> <table border="1" data-bbox="1028 628 1167 775"> <tr><td>Su</td><td>X</td></tr> <tr><td>Mo</td><td></td></tr> <tr><td>Tu</td><td>X</td></tr> <tr><td>We</td><td></td></tr> <tr><td>Th</td><td>X</td></tr> <tr><td>Fr</td><td></td></tr> <tr><td>Sa</td><td>X</td></tr> </table>	Su	X	Mo		Tu	X	We		Th	X	Fr		Sa	X	<i>Dosage adjusted to PK-profile, with infusions two to three times a week</i> <table border="1" data-bbox="1357 628 1496 775"> <tr><td>Su</td><td></td></tr> <tr><td>Mo</td><td>X</td></tr> <tr><td>Tu</td><td></td></tr> <tr><td>We</td><td></td></tr> <tr><td>Th</td><td>X</td></tr> <tr><td>Fr</td><td></td></tr> <tr><td>Sa</td><td></td></tr> </table>	Su		Mo	X	Tu		We		Th	X	Fr		Sa		<i>Dosage adjusted to PK-profile, with infusions every other day</i> <table border="1" data-bbox="1682 628 1821 775"> <tr><td>Su</td><td>X</td></tr> <tr><td>Mo</td><td></td></tr> <tr><td>Tu</td><td>X</td></tr> <tr><td>We</td><td></td></tr> <tr><td>Th</td><td>X</td></tr> <tr><td>Fr</td><td></td></tr> <tr><td>Sa</td><td>X</td></tr> </table>	Su	X	Mo		Tu	X	We		Th	X	Fr		Sa	X
Su																																																												
Mo	X																																																											
Tu																																																												
We																																																												
Th	X																																																											
Fr																																																												
Sa																																																												
Su	X																																																											
Mo																																																												
Tu	X																																																											
We																																																												
Th	X																																																											
Fr																																																												
Sa	X																																																											
Su																																																												
Mo	X																																																											
Tu																																																												
We																																																												
Th	X																																																											
Fr																																																												
Sa																																																												
Su	X																																																											
Mo																																																												
Tu	X																																																											
We																																																												
Th	X																																																											
Fr																																																												
Sa	X																																																											
3. Frequency of repetitive PK-profiling	No construction of PK-profile	Every other year	Every other year	Every other year																																																								
4. Risk of bleeding	Current frequency of bleeding 	Current frequency of bleeding 	Current frequency of bleeding 	Reduced frequency of bleeding 																																																								
5. Estimated cost reduction of treatment with benefit for society 	Cost reduction of 0% 	Cost reduction of 25% 	Cost reduction of 25% 	Cost reduction of 25% 																																																								
Choice probability for PK-guided dosing of prophylaxis (compared with current treatment)																																																												
<i>Patients and parents; total</i>		0.60 (0.40)	0.73 (0.27)	0.87 (0.13)																																																								
Latent class 1		0.61 (0.39)	0.60 (0.40)	0.84 (0.16)																																																								
Latent class 2		0.49 (0.51)	0.64 (0.36)	0.55 (0.45)																																																								
<i>Professionals; total</i>		0.78 (0.22)	0.84 (0.16)	0.94 (0.06)																																																								
Latent class 1		0.56 (0.44)	0.61 (0.39)	0.74 (0.26)																																																								
Latent class 2		0.73 (0.27)	0.78 (0.22)	0.85 (0.15)																																																								

^a For haemophilia B patients current treatment consists of prophylactic infusions one to two times weekly due to the longer half-life of factor IX concentrates.

El **84%** de los pacientes **acepta** cambiar a una pauta **PK-guiada** cuando se les explica que pueden **reducir la tasa de sangrados**

Experiencia publicada del empleo de myPKFiT

Table 1. Baseline characteristics, pharmacokinetic profile calculated with myPKFiT® and other considerations taken into account to make a decision on whether the regimen is adequate (physical activity levels and haemorrhagic phenotype). On the right, intended FVIII trough levels and the decision made on adjustment.

Pat.	Patient characteristics				Pharmacokinetic profile				Phenotype and lifestyle		Adjustment decided		
	Age (years)	Weight (kg)	Mutation	Regimen	FVIII dose (IU kg ⁻¹)	Dosing frequency	HJHS	Clearance (mL kg ⁻¹ h ⁻¹)	BRisk	AJBR		Target FVIII trough (%)	
1	14.7	74	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
2	16.1	74	EXON-2 Glp>Arg (stop)	PP	27	M/W/F	0	13.7	3.9	2.7	1	2	No
3	12.0	74	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
4	9.5	74	Unknown	SP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
5	24.7	74	Unknown	SP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
6	22.2	74	Unknown	SP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
7	1.7	90	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
8	21.9	90	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
9	42.2	98	Unknown	PP	62	M/W/F	0	12.9	2.6	1.0	33	1	Start TP
10	19.4	98	INTRON-22 inversion	PP	41	M/W/F	0	11.2	3.6	2.7	2	2	No
11	14.2	74	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
12	3.2	49	INTRON-22 inversion	SP	45	M/W/F	0	9.2	4.3	1.0	0	1	No
13	9.1	49	INTRON-22 inversion	SP	45	M/W/F	0	9.2	4.3	1.0	0	1	No
14	2.8	13	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
15	14.1	52	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
16	19.9	69	INTRON-22 inversion	SP	43	M/W/F	0	11.5	3.4	2.7	0	3	43 IU kg ⁻¹ every 48 h
17	19.0	58	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
18	14.7	58	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.9	3.2	1.0	1	1	No
19	19.7	73	Unknown	PP	41	M/W/F	0	11.5	3.4	2.0	0	2	No
20	32.1	82	Unknown	PP	49	M/W/F	31	10.9	3.7	1.0	1	1	No
21	55.2	81	Unknown	PP	49	2x week	25	12.6	2.4	1.0	38	1	48 IU kg ⁻¹ M/W/F
22	15.4	36	EXON-17 GAT>GTT	PP	56	M/W/F	0	11.0	5.5	1.0	0	1	No
23	5.0	22	INTRON-22 inversion	PP	46	Every 48 h	0	8.8	4.6	1.0	1	1	No
24	52.9	70	INTRON-22 inversion	SP	43	2x week	62	9.11	4.8	0.0	1	1	No
25	45.1	64	Unknown	SP	47	Every 72 h	33	15.4	2.4	2.7	22	1	No
26	16.1	79	Unknown	PP	25	Every 48 h	0	12.6	2.9	1.0	0	2	No
27	20.8	74	Unknown	SP	47	Every 48 h	7	10.2	3.80	1.0	1	2	No

Cohorte de 27 pacientes con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con Advate® (myPKFiT, 2 muestras: 3 y 24-32 h; 3-4 muestras si PK atípica)

✓ Se fijó el valle objetivo según estado articular y actividad física: 1% (16), 2% (10), 3% (1)

✓ 7 ajustes de dosis; 2 intervenciones educativas, 17 pacientes bien controlados sin ajuste; 1 paciente pasó de a demanda a profilaxis

✓ Herramienta útil para ajustar la profilaxis, aumentar la adherencia y educar al paciente

Prophylaxis regimens defined according to the World Federation of Haemophilia guidelines [1]: OD, on-demand treatment; PP, primary prophylaxis; SP, secondary prophylaxis; TP, tertiary prophylaxis; Frequency of FVIII infusion: M/W/F, Monday/Wednesday/Friday; HJHS, Haemophilia Joint Health Score [1]; BRisk, transient risk of bleeding associated with category of physical activities [9]; AJBR, annual joint bleeding rate; EI, educational intervention so the patient or parents modify the physical activity schedules to improve protection.

Experiencia **publicada** del empleo de myPKFiT

Estudio retrospectivo, **6 pacientes pediátricos** con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con Advate® (myPKFiT, 3 muestras: **basal, 20 min, 4 h**)

- ✓ Fase previa (profilaxis estándar) y fase posterior (profilaxis PK guiada)
- ✓ **6 ajustes** de dosis: 3 aumentos frecuencia, 1 reducción frecuencia, 2 cambios dosis
- ✓ **Reducción sangrados** (6 vs 2), **mejora adherencia y calidad de vida**
- ✓ **Ahorro** con PK guiada (costes directos + indirectos): **54.797,4 €/año**

Table 1

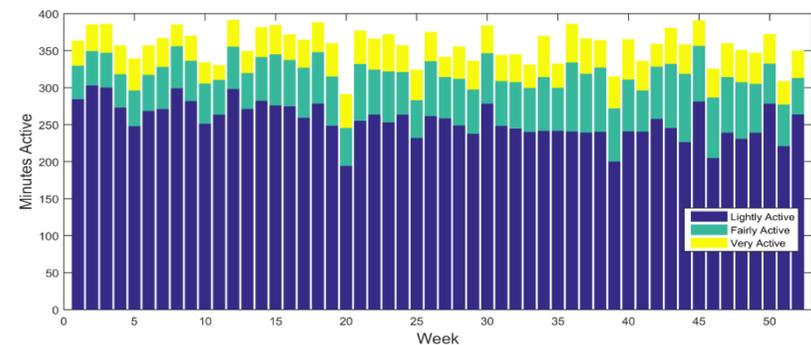
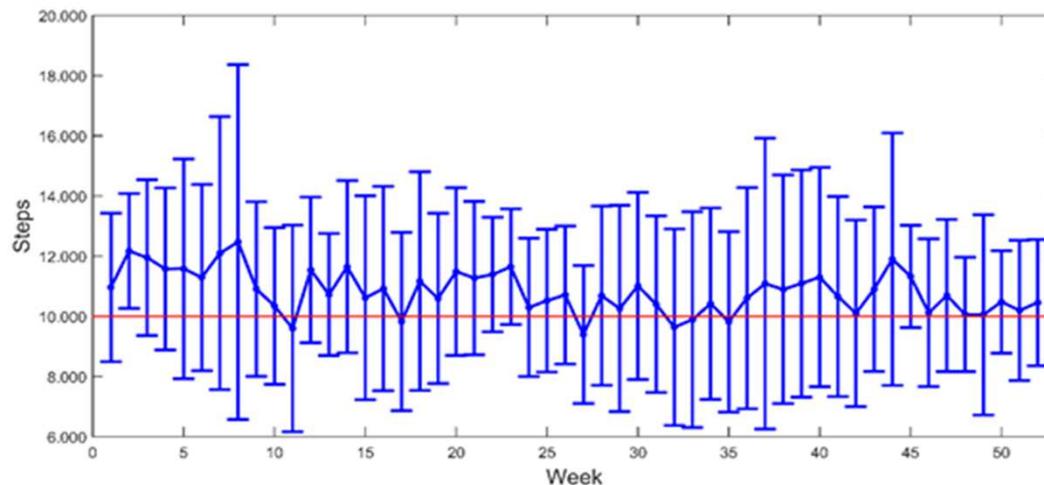
Difference between standard (white) and tailored (grey) prophylaxis estimated by MyPKfit® device. *Real infused dose considering the PK profile for each child and the available vials (250 IU, 500 IU, 1000 IU, and 2000 IU).

Patient ID	Weight (kg)	Dose (IU/kg)	Infusion dose (IU)	Frequency of prophylaxis	Infusions (no/yr)	Dose (IU/kg)	Theoretical dose to infuse (IU)	Real infused dose (IU)*	Frequency of prophylaxis	Infusions (no/yr)
PD-02	28	35.7	1000	3 times/wk	156	37.2	1042	Alternate 1000 and 1250	Every 72 hr	110
PD-03	37	27.0	1000	2 times/wk	156	15.3	566	500	2 times/wk	156
		54.0	2000	+ 1 time/wk		74.1	2740	2750	+ 1 time/wk	
PD-04	11	43.5	500	3 times/wk	156	29.7	327	Alternate 250 and 500	Every other day	182
PD-05	29	34.5	1000	3 times/wk	156	14.6	423	500	2 times/wk	156
						69.7	2021	2000	+ 1 time/wk	
PD-06	22	22.7	500	3 times/wk	156	20.3	447	500	Every other day	182
PD-08	20	25.0	500	3 times/wk	156	21.1	422	Alternate 250 and 500	Every other day	182

Experiencia **publicada** del empleo de myPKFiT

Cohorte de **7 pacientes** con Hemofilia A grave con **artropatía hemofílica** en profilaxis con Advate® (myPKFiT, 2 muestras: 3 y 24-32 h)

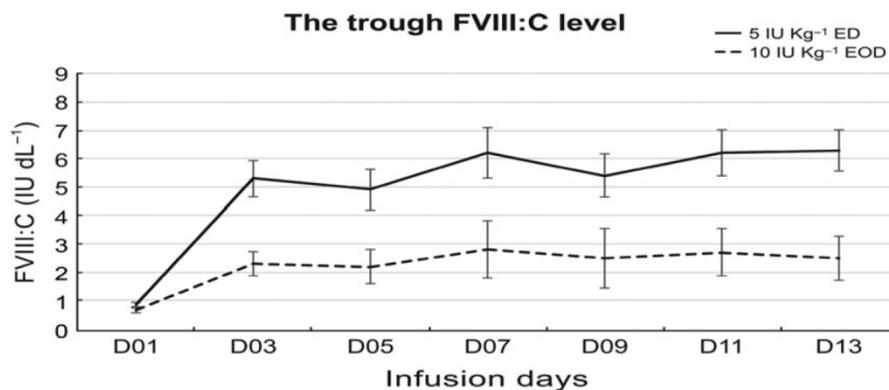
- ✓ Se **cuantificó la actividad física** (fitbit®) y se ajustó el **valle objetivo** según estado articular y actividad física (comparación año pre y post)
- ✓ Se demostró que se pueden **cumplir las recomendaciones** de la OMS de **actividad física** (10.000 pasos) **sin aumentar la tasa de sangrados**



Experiencia **publicada** del empleo de WAPPS Hemo

Estudio cruzado con **6 pacientes pediátricos** con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con FVIII plasmático comparando 14 días de profilaxis con 5 UI/kg/24h y 10 UI/kg/48h (lavado 72 h). PK con WAPPS Hemo

- **Muestras 5 UI/kg/24h:** 2 muestras días 1-5: predosis, 30 min; 1 muestra predosis días 7, 9, 11 y 13.
 - **Muestras 10 UI/kg/48h:** 3 muestras día 1: predosis, 30 min, 4 h; 2 muestras días 3, 5 y 7: predosis, 30 min; 1 muestra predosis días 9, 11 y 13; 1 muestra 24 h, días 2, 4 y 6.
- ✓ Niveles estado estacionario FVIII **2 veces mayores** con dosis **c/24h vs c/48h**
 - ✓ **Mismo consumo pdFVIII, buena aceptación, menor dolor articular**



Variable	5 UI/kg/24h	10 UI/kg/48h	P
Pico	17,5	29,3	<0,05
Valle 24h	5,6	6,9	NS
Valle 48 h	5,6	2,5	<0,05
Valle SS	5,8	2,7	<0,05
t_{1/2}	19,0	18,6	NS

Nuestro proyecto: Profilaxis personalizada en pacientes con hemofilia A grave o moderada



Estudio está financiado por la grant de Baxalta® part of Shire® "H15-29403".

Nuestra experiencia con myPKFiT

2 AÑOS previos

Fase retrospectiva

Introducción niveles FVIII retrospectivos en myPKFiT

1er AÑO

(2016) Adopción temprana profilaxis PK-guiada

Datos antropométricos

Características hemofilia

Régimen de profilaxis

Estado articular: HJHS

Sangrados: ABR, AJBR, espontáneos/provocados

Consumo FVIII

Adherencia

2º AÑO

(2017) Ajuste profilaxis guiado por PK

Datos antropométricos

Características hemofilia

Régimen de profilaxis

Estado articular: HJHS

Sangrados: ABR, AJBR, espontáneos/provocados

Consumo FVIII

Adherencia

En cada uno de los 2 años analizamos:

- ✓ Test Kruskal-Wallis: comparar $t_{1/2}$ con variables clínicas
- ✓ Test Kruskal-Wallis: comparar 0 vs ≥ 1 sangrados articulares con variables clínicas y los parámetros PK
- ✓ Test χ^2 : comparar $t_{1/2}$ y sangrados articulares
- Test Wilcoxon: comparar los 2 periodos
- Coeficiente de variabilidad intra e interindividual de $t_{1/2}$

Nuestra experiencia con myPKFiT

Patient #	Age (years)	Weight (kg)	Severity	Coinfection	Mutation	Regimen	Dose (IU/kg/week)	Dosing frequency (IU)	HJHS
1	25	53	Severe	No	INTRON-24 c.6723+1G>A	P	75.5	2000 (T/F)	14
2	44	56	Severe	VIH/VHC	EXON-24 c.6682C>T (p.R2228*)	P	71.4	2000 (M/TH)	5
3	36	83	Severe	VIH/VHC	Unknown	P	72.3	3000 (T/S)	21
4	30	76	Severe	No	Unknown	P	65.8	2500 (T/S)	33
5	16	67	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	67.2	1500 (M/W/F)	0
6	29	63	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	79.4	1500/1500/2000 (M/W/F)	7
7	33	88	Severe	No	EXON-24 c.6682C>T (p.Arg2228Ter)	OD	NA	OD	5
8	14	50	Severe	No	EXON-14 c.4841_4841delA (p.K1614Rfs*7)	P	90.0	1500 (M/W/F)	0
9	37	97	Moderate	No	EXON-15 c.5286T>A (p.F1762L)	P	28.9	2000/120H	36
10	28	78	Severe	No	EXON-14 c.4450_4450delA (p.S1484Vfs*83)	OD	NA	OD	6
11	46	63.5	Severe	VIH/VHC	EXON-14 c.4428_4431delAGAG (p.E1477Lfs*89)	P	82.7	1500/48H	24
12	28	70	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	50.0	1000-1500-1000 (T/TH/SU)	7
13	68	60	Severe	VHC	EXON 15-22 large deletion	OD	NA	OD	40
14	32	149	Severe	VHC	EXON-8 c.1263_1264insC (p.D422Rfs*2)	P	60.4	3000 (M/W/F)	15
15	37	83	Severe	No	INTRON-22 inversion	P	57.2	2250-2500 (W/S)	15
16	25	70	Severe	No	EXON-18 c.5879G>A (p.R1960Q)	P	53.6	1750-2000 (T/F)	12

Mediana parámetros PK (IQR):

Cl: 3.1 mL/h/kg (2.5-3.3)
 Vss: 50.0 ml/kg (50-55)
 $t_{1/2}$: 13.7 h (12.1-15.5)
 TL48: 3.9 IU/dL (2.5-7.0)
 TL72: 2.0 IU/dL (1.3-3.4)
 T1%: 72.0 h (63.5-87.5)

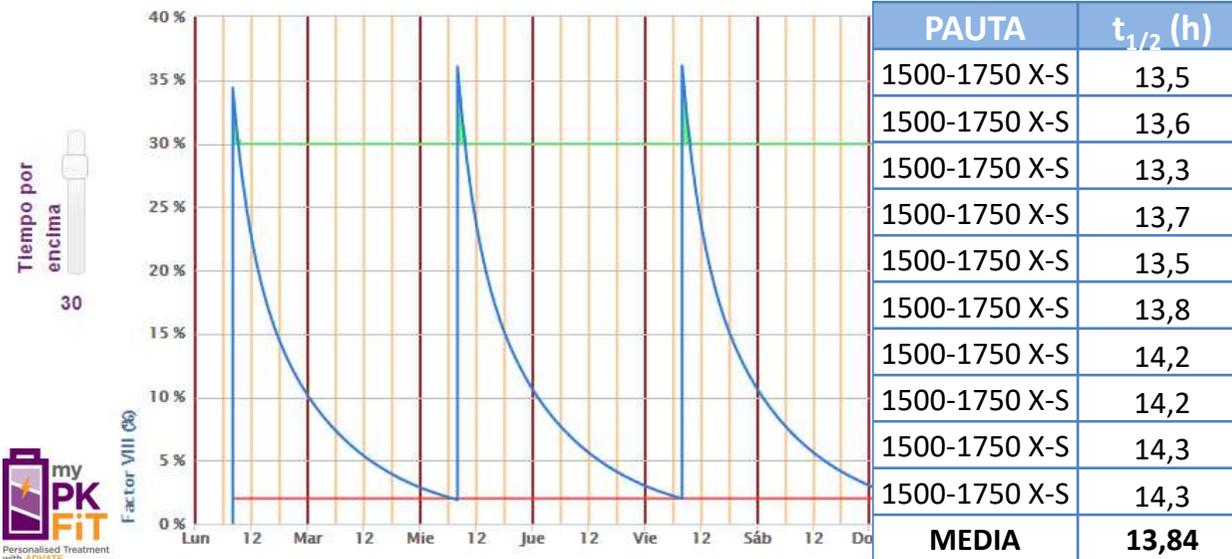
- 21 pacientes en profilaxis (20 graves, 1 moderada) , myPKFiT
- Mediana edad 33,0 años (IQR: 26,5-42,5)
- 145 monitorizaciones PK (enero 2014-diciembre 2017)
- 6,9 monitorizaciones/paciente (1,7 por paciente/año)

Nuestra experiencia con myPKFiT

Variabilidad intra e interindividual

CV intraindividual medio $t_{1/2}$: 4,9% (SD: 0,03; rango 1,0-11,3%)
 CV interindividual medio $t_{1/2}$: 17,2%

Objetivo de nivel valle sobre % del valor basal
 Vida media del FVIII (hor) 13,4



Ejemplo: Paciente 20

Media $t_{1/2}$: 13,84 h
 Desviación estándar $t_{1/2}$: 0,38

CV: 2,73% intrapaciente

En cambio

CV: 17,2% interpaciente



	Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
Dosis UI	982 UI		982 UI		982 UI		982 UI
Dosis UI/kg	15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg		15,5 UI/kg
Tiempo por encima 30%	2 horas		2 horas		2 horas		
Tiempo por debajo 2%	1 horas						

La CV interindividual puede alcanzar 30%²

- 1- Megías et al. Haemophilia. 2018 [A head of print]
- 2- McEneny et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016; 12:1313-21.

Nuestra experiencia con myPKFiT

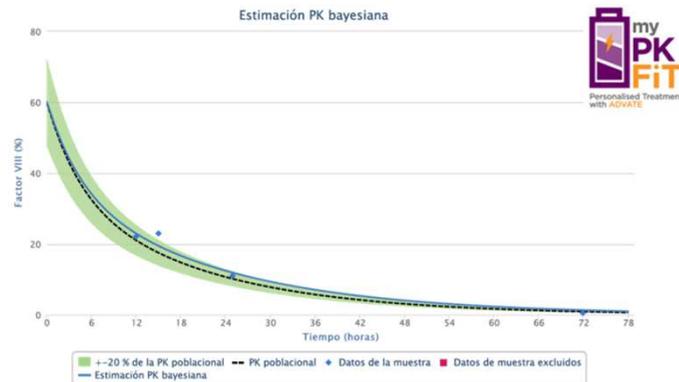
comparación PK y variables clínicas: 1^{er} AÑO

- Durante 2016: **8 pacientes** (38,9%) sangrados articulares
- **4 pacientes** con sangrados presentaban niveles valle 48h bajos y $t_{1/2}$ corta
- **2 pacientes** con artropatía grave (HJHS>40) tenían fenotipo hemorrágico pese a tener $t_{1/2}$ largas y niveles valle adecuados

Paciente	Edad	Tipo	Pauta	Dosis/kg	Consumo	Adherencia	HJHS	AJBR	ABR	SP/PR	$t_{1/2}$	Valle 48h	Valle 72h
1	25	G	2000 MV	69,8	132443	68,6	14	1	1	1/0	10,2	0,8	NR
8	14	G	1500 LXV	90,0	204041	86,9	0	1	1	1/0	11,6	3,1	NR
11	46	G	1500/48H	82,7	284474	103,8	24	1	1	0/1	11,0	1,7	NR
21	23	G	1500 LXV	84,9	76000	32,4	15	3	0	2/1	11,8	3	NR
13	68	G	OD; 1500MV	52,6	177716	175,7	40	4	0	4/0	18,5	15,2	4,6
19	49	G	2000 LXV	80,0	361133	115,4	44	1	0	0/1	14,8	5,5	1,8

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación PK y variables clínicas: 1^{er} AÑO

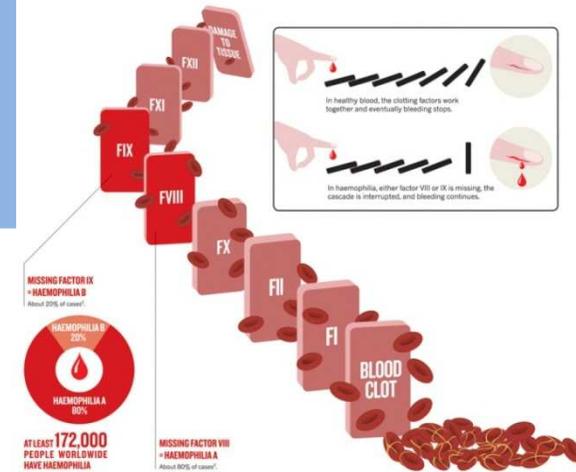
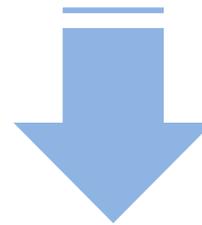


Eliminación (dl/h/kg): 0,026
Vida media de FVIII (horas): 14,9

Volumen en estado estacionario (dl/kg): 0,5
Tiempo hasta 1 % sobre el valor basal (horas): 78,0



$t_{1/2}$ corta (<p25: 11,8 h);
 $t_{1/2}$ normal (p25-p75);
 $t_{1/2}$ larga (>p75: 14,8 h);



- Asociación significativa entre la $t_{1/2}$ y AJBR (P=0,010)
- Asociación $t_{1/2}$ corta y AJBR ≥ 1 (P=0,001)
- Si se excluyen 2 pacientes con artropatía grave, fenotipo sangrante y $t_{1/2}$ normal-larga se mantienen las 2 asociaciones (P=0,013 y 0,003)
- $t_{1/2}$ corta vs normal/larga: $t_{1/2}$ corta se relaciona con mayor ABR (P=0,057), AJBR (P=0,012), sangrados espontáneos (NS), menos sangrados provocados (P=0,024) y mayor dosis/kg/semana (P=0,045)

Nuestra experiencia con myPKFiT

Sangrados articulares vs variables clínicas y parámetros PK: 1^{er} AÑO



Variables	First period: early of adoption of PK- guided prophylaxis					P-value
	N	Zero joint bleeds		1 or more joint bleeds		
		Median	IQR	Median	IQR	
Age (years)	21	34	29-39	29	25-46	.972
Weight (kg)	21	74	68.5-85.5	63	53-75	.039
HJHS	21	13.5	6-27	15	7-24	.722
Dose (IU/kg/week)	19	62.5	51.8-69.3	79.7	63.5-83.8	.032
Consumption (IU/year)	21	194641	180725-226633.5	184953	132443-263893	.619
Adherence index (%)	19	96.8	86.3-100.8	94.0	71.6-109.6	.869
Cl (mL/h/kg)	19	2.9	2.8-3.0	3.2	2.4-3.9	.678
Vss (mL/kg)	19	50	50-50	50	50-55	.068
t _{1/2} (h)	19	14	12.9-14.5	13.3	11.3-15.9	.863
t _{1/2} (h)*	17	14	12.9-14.5	11.7	11-15.2	.269
TL48 (IU/dL)	19	3.2	2.7-5.9	3.9	2.4-7.5	.869
TL72 (IU/dL)	13	1.6	1.3-2.0	2.6	1.7-4.0	.353
T1% (h)	19	70	67-80	74	61.5-92.5	.967

Pacientes con sangrados articulares tienen **menos peso** (P=0,039) y **mayor dosis/kg/semana** (P=0,032).

No se encontraron asociaciones entre sangrados articulares y t_{1/2} pese a que los pacientes con AJBR≥1 tenían menor mediana t_{1/2} que los pacientes sin sangrados (11,7 vs 14 h)

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos



PRE

Profilaxis
estándar
(dosis/kg)

POST

Profilaxis
PK-guiada

Variable	N	Early of adoption of PK-guided prophylaxis		After one year of PK-guided prophylaxis		p-value
		Mean	SD	Mean	SD	
Weight (kg)	21	73.8	21.1	74.0	20.6	.78
Dose (IU/kg/week)	19	65.6	15.7	65.9	15.7	.85
Consumption (IU/year)	21	203331.9	95315.3	192778.4	103660.7	.48
Adherence index (%)	21	94.8	27.1	92.6	22.5	.43
Cl (mL/h/kg)	19	3.0	0.6	3.0	0.7	.58
Vss (mL/kg)	19	50.5	4.0	52.1	7.1	.19
t _{1/2} (h)	19	14.0	2.8	14.0	2.7	.67
TL48 (IU/dL)	19	5.0	3.8	4.9	3.3	.85
TL72 (IU/dL)	12	2.7	1.8	2.6	1.5	.90
T1% (h)	19	76.7	19.2	16.8	19.4	.87
AJBR	21	0.8	1.2	0.8	1.2	.82
ABR	21	1.0	1.2	0.9	1.3	.79
Spontaneous bleeds	21	0.8	1.1	0.5	1.1	.08
Provoked bleeds	21	0.1	0.4	0.4	0.7	.14

Tras ajustar la profilaxis con la PK **desaparecen** las asociaciones entre **sangrados articulares** y t_{1/2}, así como con el peso y la dosis/kg/semana

Al comparar ambos periodos no hay diferencias significativas, pero hay una tendencia a una **reducción en los sangrados espontáneos el 2º año (P=0,08)**

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

7 cambios de dosis (33%)

3 pacientes (14%) pasan de tratamiento a demanda a profilaxis

2 pacientes (10%) aumentaron la dosis

2 pacientes (9,5%) redujeron la dosis

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

Adherencia

Elevada adherencia (96,8 vs 97,6%)¹
estudios previos 89-64%^{2,3}

4 pacientes (19%) mejoraron la adherencia >5%

4 pacientes (19%) con consumo aumentado por sangrados, lo redujeron el 2º año

3 pacientes (14%) con mala adherencia



1-Megías et al. Haemophilia. 2018 [A head of print]

2-Collins et al. J Thromb Haemost. 2009; 7:413-20.

3- García-Dasí et al. Haemophilia. 2016; 21:458-64.

Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

El segundo año

15 pacientes (71%) redujeron el consumo FVIII

Mediana: **10611 UI** (IQR=6423-19001)

Ahorro **6.579 €**/paciente/año
(IQR=3.982-11.780)



Nuestra experiencia con myPKFiT

comparación entre los 2 periodos

N=21 pacientes

El segundo año

5 pacientes (24%) aumentaron la actividad física

**Intervenciones educativas
ajustar la actividad física a los periodos con mayor nivel FVIII**

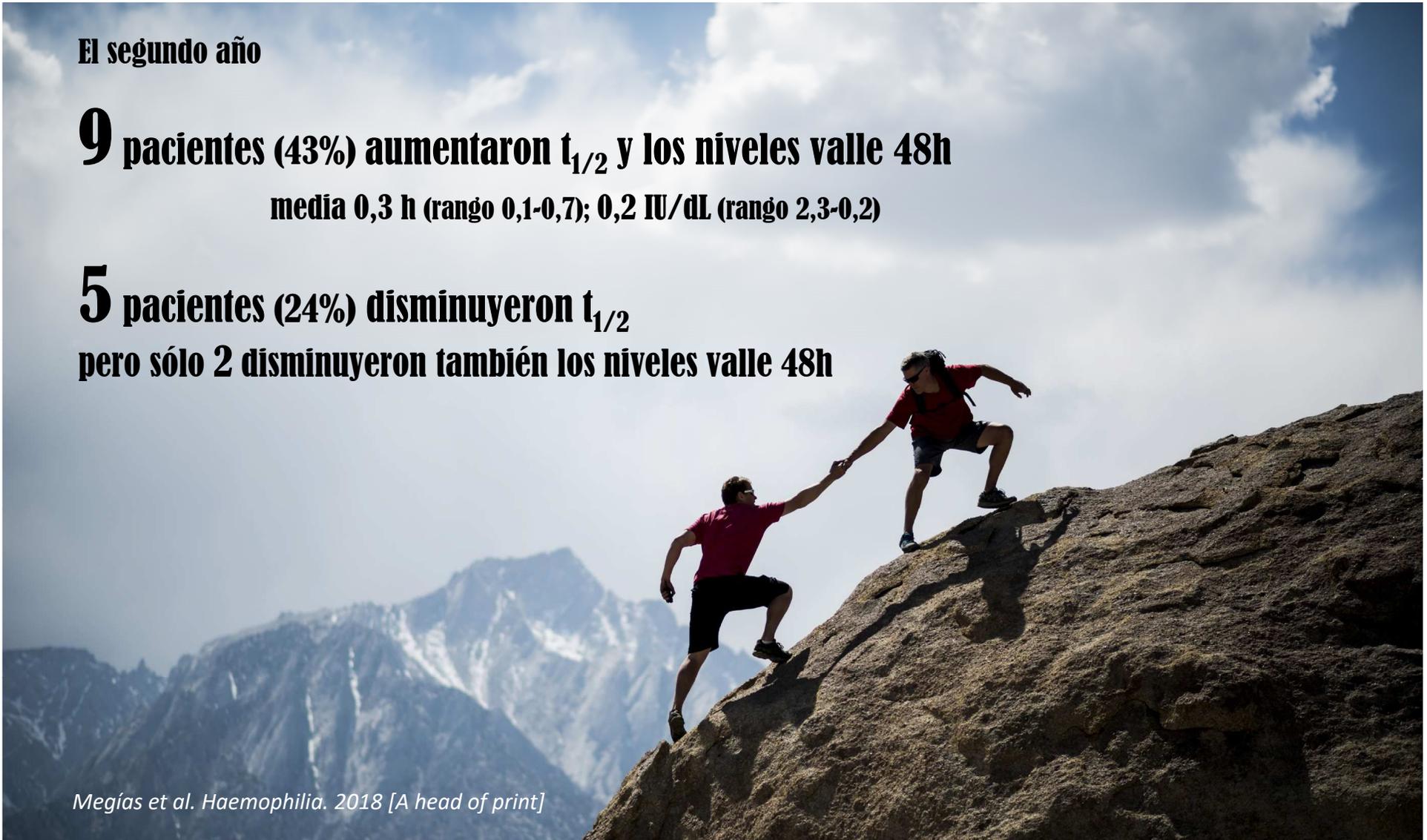


Nuestra experiencia con myPKFiT comparación entre los 2 periodos

El segundo año

9 pacientes (43%) aumentaron $t_{1/2}$ y los niveles valle 48h
media 0,3 h (rango 0,1-0,7); 0,2 IU/dL (rango 2,3-0,2)

5 pacientes (24%) disminuyeron $t_{1/2}$
pero sólo 2 disminuyeron también los niveles valle 48h



Nuestra experiencia con myPKFiT comparación entre los 2 periodos

Tasas similares ABR y AJBR ambos periodos

El segundo año

Reducción tasa sangrados espontáneos

5 pacientes (24%) redujeron nº sangrados espontáneos

Aumento de la tasa de sangrados provocados

6 pacientes (29%) aumentaron nº sangrados provocados

Nuestra experiencia con WAPPS-Hemo

90 pacientes monitorizados con hemofilia A y B

13 productos diferentes FVIII/FIX

Empleado antes de realizar cualquier **switch**



Nuestra experiencia con WAPPS Hemo

desarrollo de un modelo bayesiano pdFVIII

Estudio retrospectivo, **49 pacientes adultos** con Hemofilia A grave sin inhibidores en profilaxis con pdFVIII de 2 cohortes (España 22; Chile 27)

- ✓ PK estimada con **WAPPS**, 3 muestras: **2-6, 20-26, 44-52 h**
- ✓ Valores **similares** en ambas cohortes parámetros **PK y AJBR**
- ✓ Pequeñas diferencias en dosificación y tiempo hasta alcanzar 1%
- ✓ Pacientes con **$t_{1/2}$ corta y artropatía** mayor riesgo de **sangrado articular**

pdFVIII/VWF	Age (years)	Dose (IU/kg/week)	AJBR 2016	$t_{1/2}$ (h)	TL at 48h (IU/dL)	TL at 72h (IU/dL)	T1% (h)
Total; mean (SD) (Fanhdi®, Spain)	32.3 (21.7)	86.0 (60.3)	1.3 (2.8)	15.9 (4.7)	6.3 (5.3)	3.5 (4.3)	124.5 (28.1)
Total; mean (SD) (Alphanate®, Chile)	27.5 (13.7)	54.9 (26.3)	1.2 (1.8)	15.9 (4.4)	5.8 (4.5)	3.3 (3.9)	109.6 (41.9)
Total pdFVIII/VWF mean (SD)	29.7 (17.7)	69.8 (47.9)	1.3 (2.3)	15.9 (4.5)	6.0 (4.8)	3.4 (4.1)	116.4 (36.7)

Conclusiones

- Existe poca variabilidad intraindividual en la $t_{1/2}$ del rFVIII, pero la variabilidad interindividual es relevante y justifica la profilaxis PK-guiada.
- Los pacientes con $t_{1/2}$ corta se asociaron con mayor riesgo de sangrados espontáneos, y sería adecuada la profilaxis PK-guiada. También influyen en el AJBR otros factores, como el estado articular o la adherencia.
- En el 2º año de seguimiento, tras ajustar la dosis por PK, desaparecen las asociaciones entre $t_{1/2}$ corta y AJBR, relacionados con una reducción de en la tasa de sangrados espontáneos. También observamos mejoras en adherencia, reducción del consumo, mejor PK y mayor actividad física.
- Nuestro estudio aporta como novedad individualizar teniendo en cuenta la PK individual, las variables clínicas (patrón sangrados, estado articular, actividad física) y la conveniencia del paciente (adherencia, estilo de vida)



PK Online Course

1^{er} CURSO DE MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Docentes



Alfonso Iorio MD, PhD.
Associate Professor
Department of Health Research Methods,
Evidence, and Impact.
McMaster University, Canada.



Tamara Navarro-Ruan, MLIS, MEd.
Research Coordinator WAPSS-Hemo
McMaster University, Canada.



Santiago Bonanad MD,
Jefe Unidad de Hemostasia y Trombosis,
Hospital La Fe, Valencia, España.



Juan Megías
Farmacéutico
Especialista en Farmacia Hospitalaria
Hospital La Fe, Valencia, España.



Science For A Better Life

Megías et al. abstract EAHAD 2018

Resumen de las actividades en **investigación** 2016-2018

2 artículos en revistas indexadas

8,824 factor impacto acumulado

2 artículos en proceso de evaluación

1 monografía sobre PK en hemofilia

Congresos nacionales/internacionales

26 posters

3 comunicaciones orales

16 jornadas/workshops patrocinados industria

3 premios



**El futuro va a pasar por afianzar la
ALIANZA con todos los actores
involucrados en el circuito del
medicamento**



**Estrategias de colaboración
público –privadas que contribuyan
a mantener un modelo de salud
seguro y de calidad a la vez que
garantice su viabilidad**

No sólo es **hacer bien**
nuestro trabajo sino
hacerlo además generando un

VALOR SOCIAL cuantificable

para los **PACIENTES**, para los
profesionales y para las

organizaciones sanitarias



Muchas
gracias!!



Dr. José Luis Poveda Andrés

 **@joseluis_pa**