

# Utilità della farmacocinetica per il trattamento dell'emofilia



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELL'EMOSTASI E  
DELLA TROMBOSI

Emanuela Marchesini

S.C. Medicina Vascolare e  
D'Urgenza-Stroke Unit Perugia



# LA PROFILASSI RAPPRESENTA IL CARDINE DELLA TERAPIA DELL'EMOFILIA

- La profilassi migliora outcome articolare rispetto al trattamento on demand ma...

*Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AKC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD003429. DOI: 10.1002/14651858.CD003429.pub4*

**Authors' conclusions**

**There is strong evidence** from randomised controlled trials and observational trials **that prophylaxis preserves joint function** in children with hemophilia as compared to on-demand treatment.

Well-designed randomised controlled trials and prospective observational controlled studies are needed to establish the best prophylactic regimen and to assess the effectiveness of prophylactic clotting factor concentrates in adult patients.

- Quale Regime?

Prophylactic dosing regimens for hemophilia A and B.

Prophylaxis	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Dose (IU kg <sup>-1</sup> )	Frequency dosing (n/week)	Dose (IU kg <sup>-1</sup> )	Frequency dosing (n/week)
Utrecht protocol-Dutch (Low dose prophylactic regimen) [14]	15-30	Three	15-30	Two
Malmö protocol – Nordic (High dose prophylactic regimen) [17]	25-40	Three	25-40	Two
UKHCDO [16]	25-50	Four	Not provided <sup>a</sup>	
WFH [15]	According to Utrecht or Malmö protocol		According to Utrecht or Malmö protocol	

► L'esperienza svedese:

- Inizio a circa un anno di vita
- Dose 25-40 UI/Kg once a week
- Trattamento passa rapidamente a 3 x w oppure a every other day
- Joints bleeds per years 0.2
- Joint bleeds in un periodo di 5 anni 2.5 ( 0.0-9.3)\*

► Il modello Olandese:

- Inizio più tardivo
- Dose 15 UI/Kg 3 x w aumentato in base all'osservazione clinica
- Joint bleeds in un periodo di 5 anni 10 (4-18)\*

► Il modello Canadese:

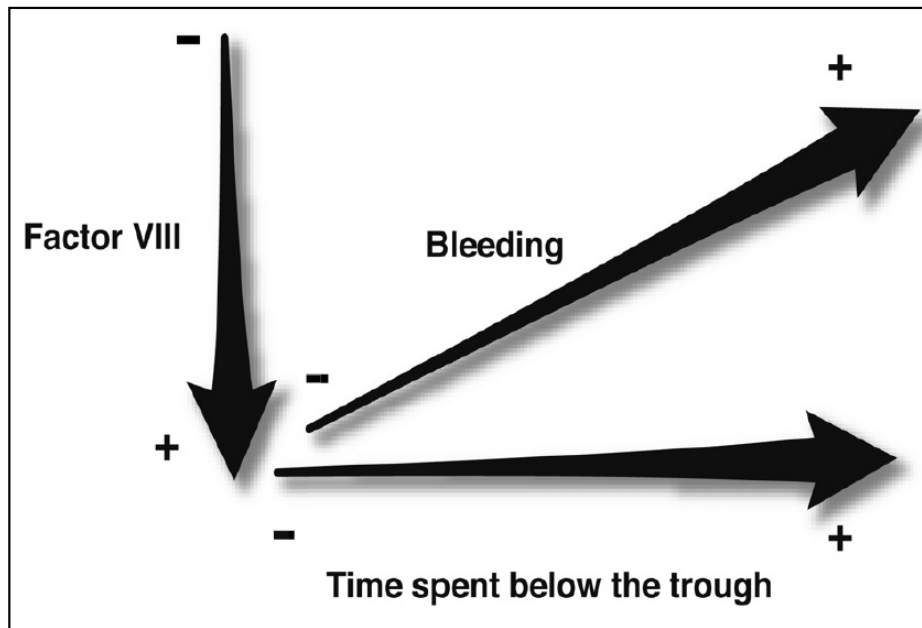
- Inizio precoce alla dose di 50 UI/kg x week
- Incrementato secondo criteri emorragici predefiniti
- Joint/bleeds per years 1.2

*\*Fisher K Blood 2013;122:1129*

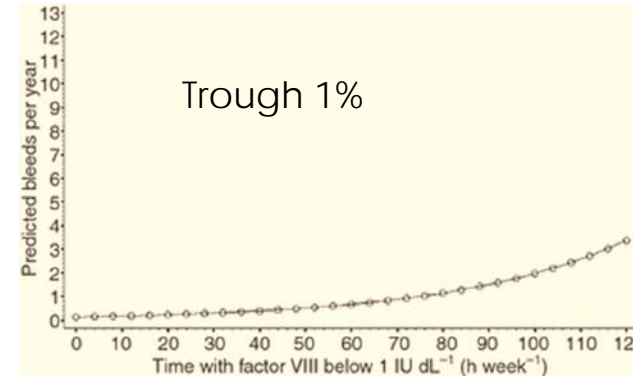
Ma.....



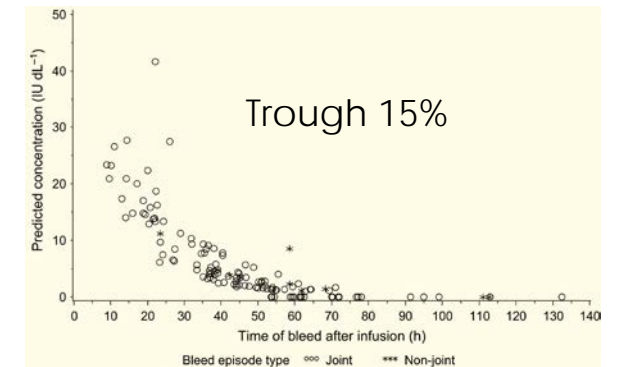
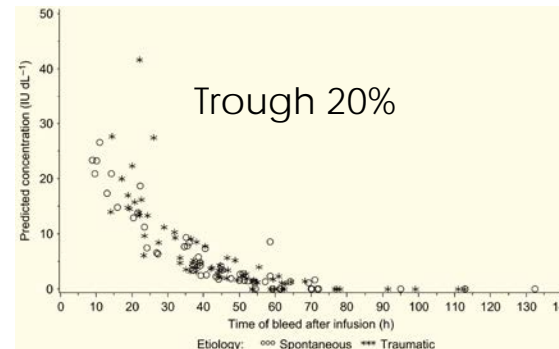
# OBIETTIVO DELLA PROFILASSI: sanguinamenti zero



Jiménez-Yuste: *Blood Transfus* 2014; 12: 314-9 DOI  
10.2450/2014.0298-13



Collins et al: *JTH*. 2009 Mar;7(3):413-20. DOI:  
(10.1111/j.1538-7836.2008.03270.x)



Valentino et al: *Haemophilia* (2016), 22, 514--520

## MA.....

- Il paziente?
  - Quale stile di vita?
  - La compliance?
  - Il fenotipo?
  - Lo stato articolare?
- I Costi?:
  - Paesi in via di sviluppo?
  - Per quanti pazienti è sostenibile?
  - I nuovi prodotti?



**PROFILASSI PERSONALIZZATA**



## Individualizing Factor Replacement Therapy in Severe Hemophilia

Manuel D. Carcao, MD, FRCPC, MSc<sup>1</sup> Alfonso Iorio, MD, FRCPC, PhD<sup>2</sup>

### Abstract

Prophylactic replacement of factor concentrate is the established optimal treatment to avoid or minimize joint disease in severe hemophilia patients, thus ultimately improving their life expectancy and quality of life toward values matching those in the normal population. Where uncertainty still exists is around the optimal regimen to be prescribed for prophylaxis, and more and more treaters and patients are showing interest in patient tailored approaches to prophylaxis, aiming at matching the prophylaxis regimen to the specific needs of the patient. The rationale behind tailoring the prophylaxis regimen to the individual patient is based on the significant variability that exists between patients (all with the same label of severe hemophilia) with respect to their bleeding phenotype, their pharmacokinetic handling of factor, their levels of physical activity, and a variety of other characteristics that contribute to differential prophylaxis needs of patients. Of course, any form of tailoring of prophylaxis needs to

### Keywords

► hemophilia



## REVIEW ARTICLE

# The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO

P. COLLINS,\* E. CHALMERS,† P. CHOWDARY,‡ D. KEELING,§ M. MATHIAS,¶  
J. O'DONNELL,\* \* K. J. PASI,†† S. RANGARAJAN‡‡ and A. THOMAS§§

\* Arthur Bleesom Haemophilia Centre, University Hospital of Wales, Cardiff †Haemophilia Centre, Royal Hospital for Sick

La farmacocinetica viene raccomandata prima di iniziare la terapia con un EHL  
per OTTIMIZZARE IL REGIME DI TRATTAMENTO

# Quando è consigliabile eseguire una PK

## Nel perioperatorio

### Adeguamento dose e frequenza

- Prima dell'intervento
- Nei primi 10-14 giorni

### Necessità di standard

### Monitoraggio effetti collaterali

- Episodi tromboembolici
- Inibitori

## Scarso recupero

### Sospetto di inibitore subclinico

- Non adeguata risposta
- Studio emivita per conferma

### ANCHE ragionamento opposto

In caso di emivita inferiore all'atteso,  
considerare inibitore subclinico

## Monitorare ITI

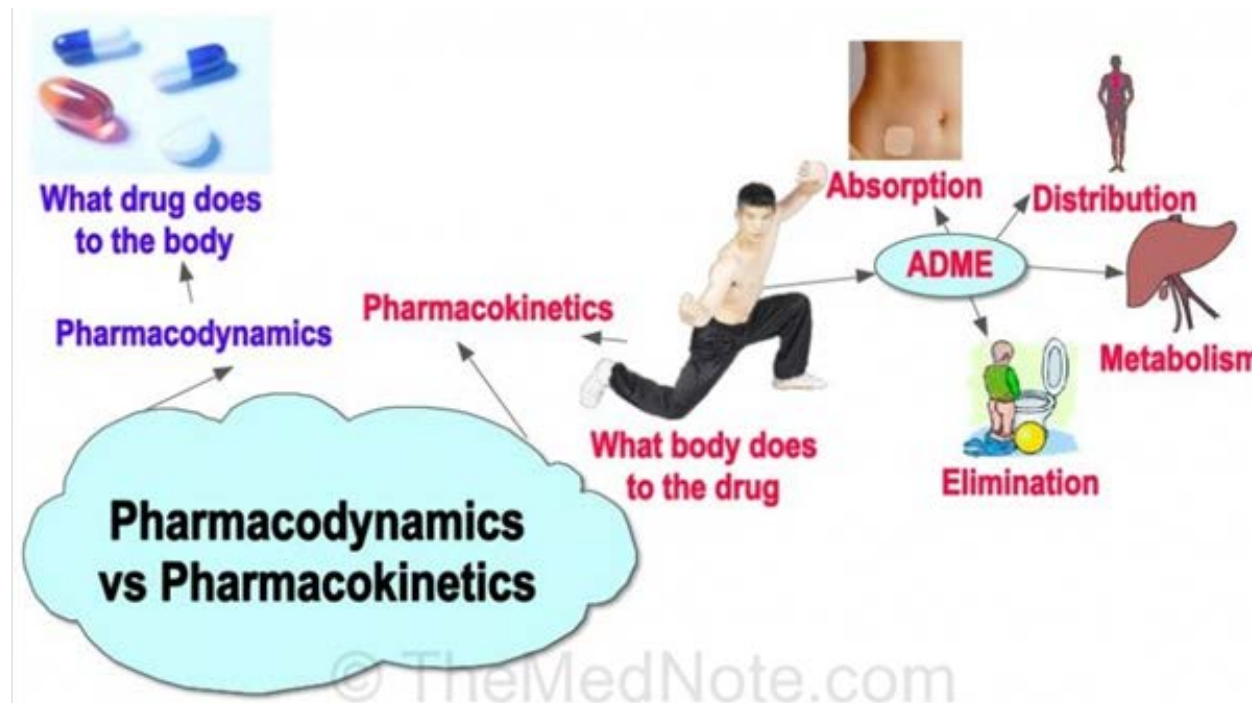
Per valutare successo, insuccesso,  
successo parziale

Per confermare il trend del livello di  
inibitore durante ITI



# Farmacocinetica vs Farmacodinamica

- Farmacocinetica studio di come l'organismo modifica il farmaco
- kinetics = movimento
  - Assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione
- Farmacodinamica è lo studio di come il farmaco modifica l'organismo
  - Dinamica = cambiamento



# Parametri farmacocinetici di base

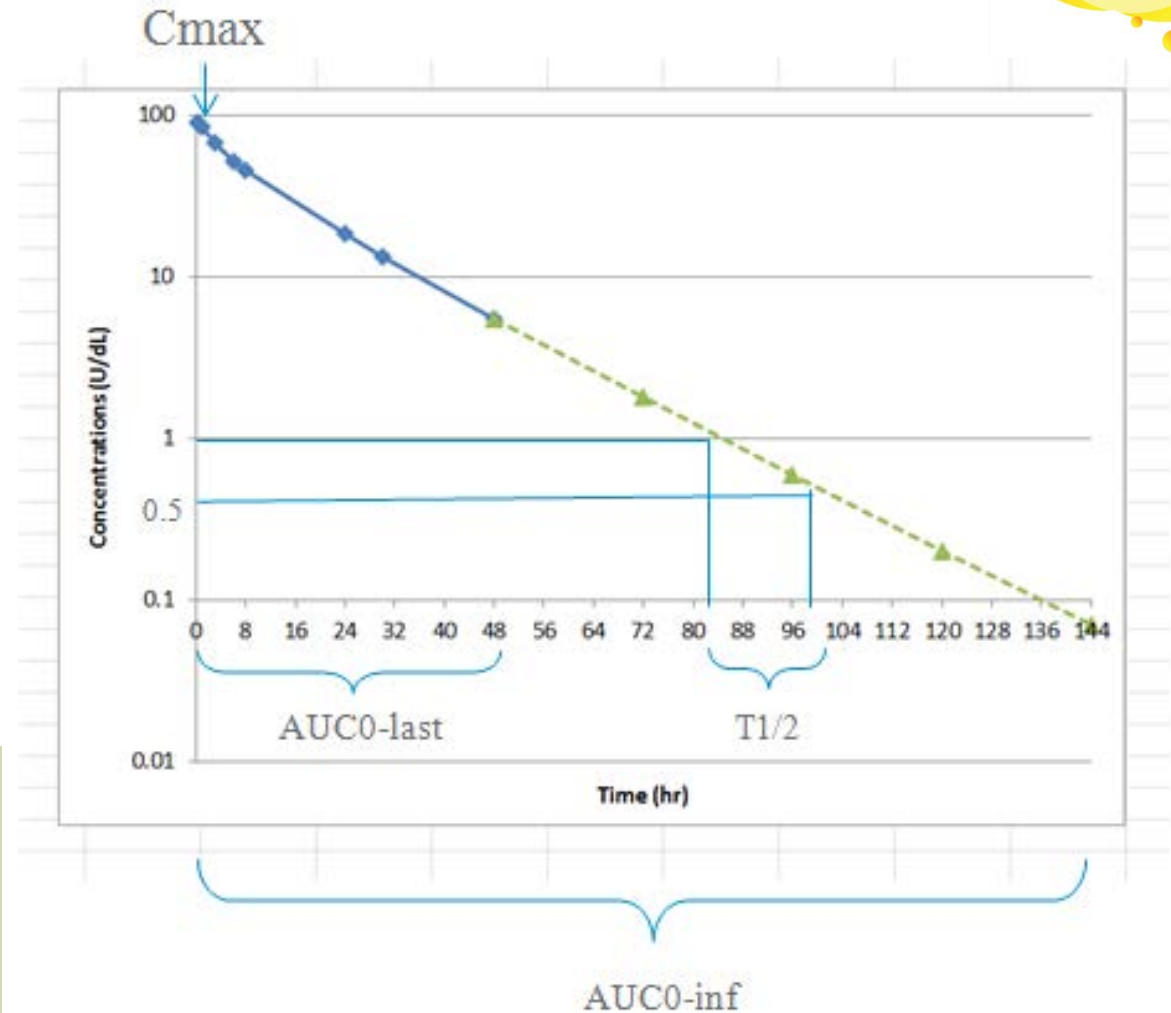


## Parametri osservati;

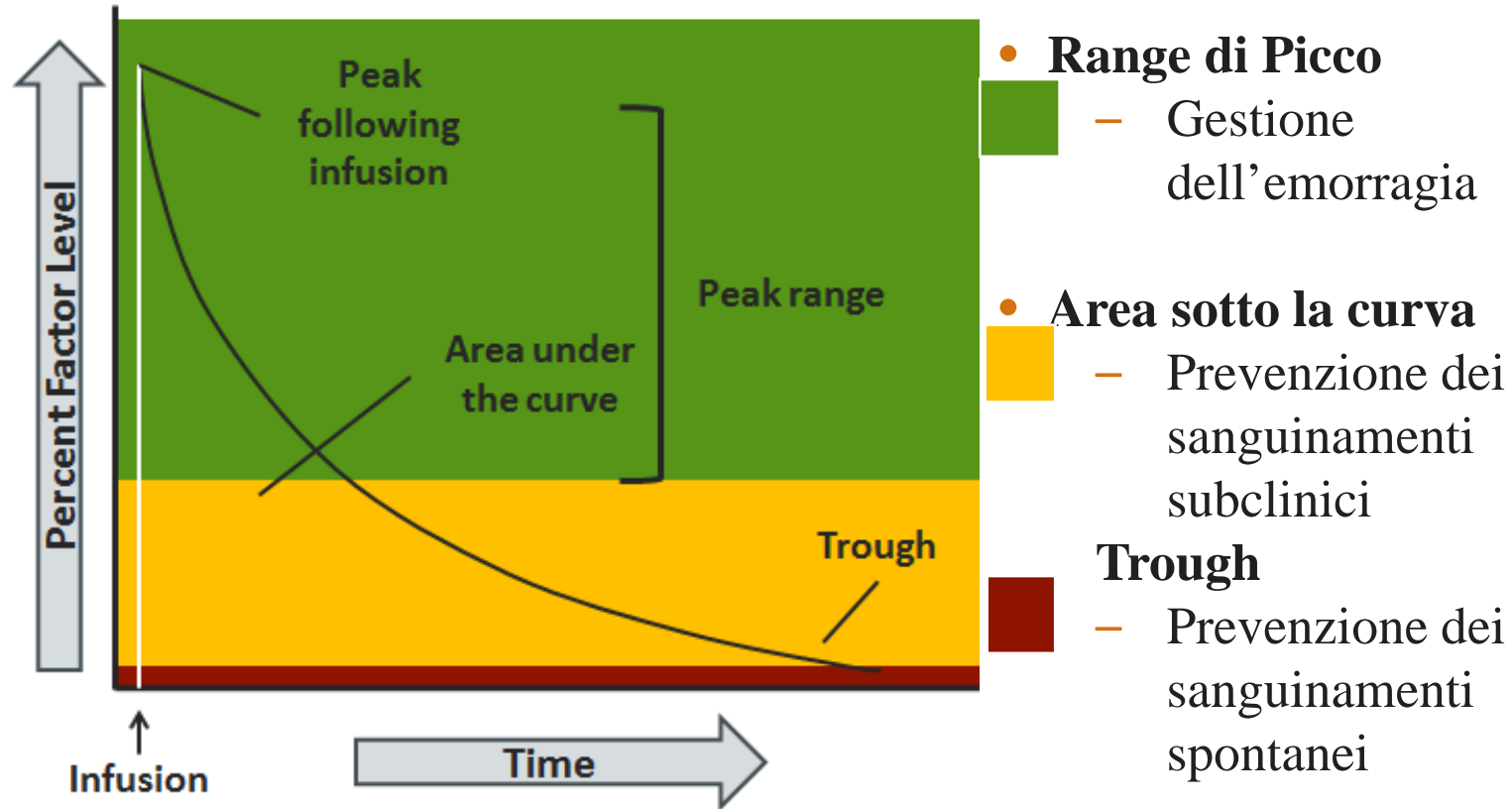
- $C_{max}$ :
- $T_{max}$ :

## Parametri derivati:

- AUC: Area under the curve from 0-last, 0-inf (infinity)
  - $T_{1/2}$ : Terminal half life
  - CL: total body clearance
  - $V_{ss}$ : volume of distribution at steady state
  - MRT: mean residence time
- 
- Distribuzione del farmaco nel sangue e nei diversi compartimenti (AUC,  $C_{max}$ , MRT)
  - Metabolismo del farmaco ( $V_d$ , Half life)
  - Eliminazione del farmaco (Cl)



# Per capire.....



a. Collins PW, et al. *Haemophilia*. 2011;17:2-10; b. Collins PW. *Haemophilia*. 2012;18:131-135; c. Collins PW, et al. *J Thromb Haemost*. 2009;7:413-420.

Source: Medscape: Professor Craig M. Kessler, MD  
Monitoring the Standard and New Factor Replacement Products  
*Conundrums of Clinical Care.*

## METODO NON COMPARTIMENTALE

### VANTAGGI:

- ▶ metodo più semplice,  
accessibile a tutti (excel  
compatibile)
- ▶ molto robusta  
statisticamente, soprattutto  
per cross-over

### SVANTAGGI:

Stesso modello per FVIII/FIX

Best fitting dipende dal numero  
delle concentrazioni/tempo

## METODO COMPARTIMENTALE

### VANTAGGI:

modello teoricamente più vicino  
alla fisiologia

### SVANTAGGI:

Modello più complesso e  
statisticamente "demanding"



# Parametri che influenzano la farmacocinetica

- Recovery FVIII correla con il BMI
  - BMI > 25 MEDIAN RECOVERY 3.0 U/kg/dl
  - BMI < 25 MEDIAN RECOVERY 2.1 U/kg/dl
- Emivita correla con Gruppo Sanguigno
  - GRUPPO 0 9h vs 10.4 h
  - vWF:Ag
  - Età: Anziani emivita più lunga (↑ >40 anni)

SPIEGANO SOLO IL 34%  
DELLA VARIABILITA'  
DEI PARAMETRI PK

*Kepa Haemophilia (2015), 21,  
343*

## NESSUNA CORRELAZIONE TRA PK E:

- INVERSIONE, DELEZIONE O MUT PUNTIFORMI DEL GENE F8,
- PROTEINA C
- LRP1 (Low density lipoprotein receptor-related protein 1)



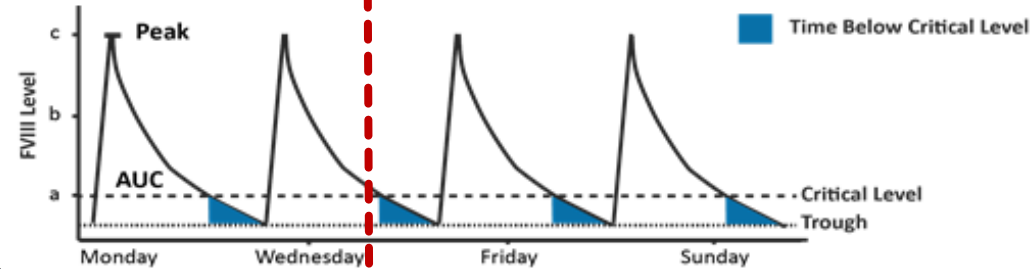
# Ci dobbiamo preoccupare solo del trough?

## Once/week EHL vs alternate day SHL

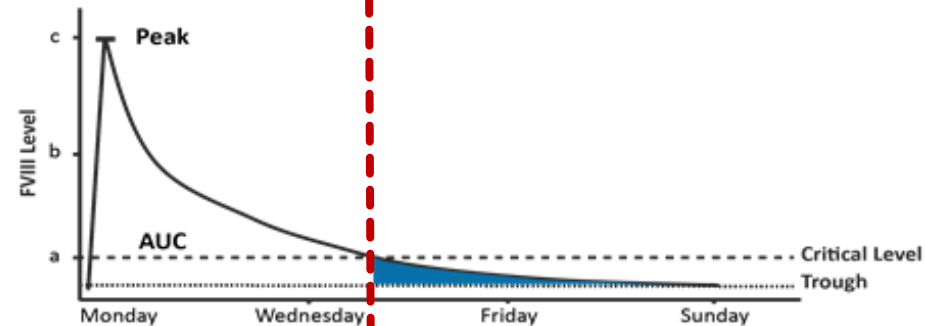
### EHL:

- Picco più alto
- Maggior tempo sotto i livelli critici
- Pochi picchi durante la settimana

Upper Panel:  
SHL



Lower Panel:  
EHL

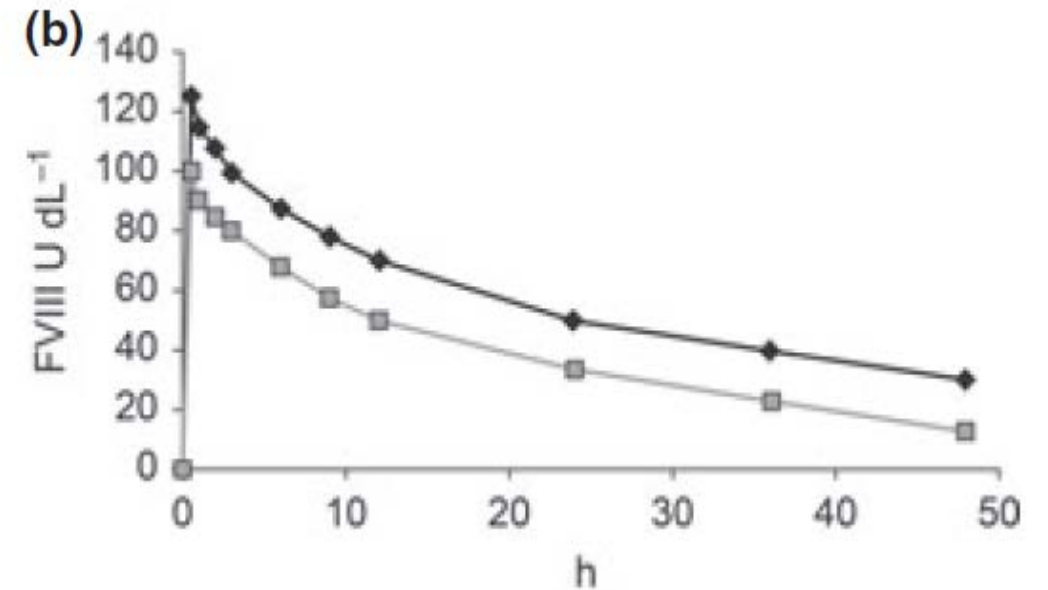
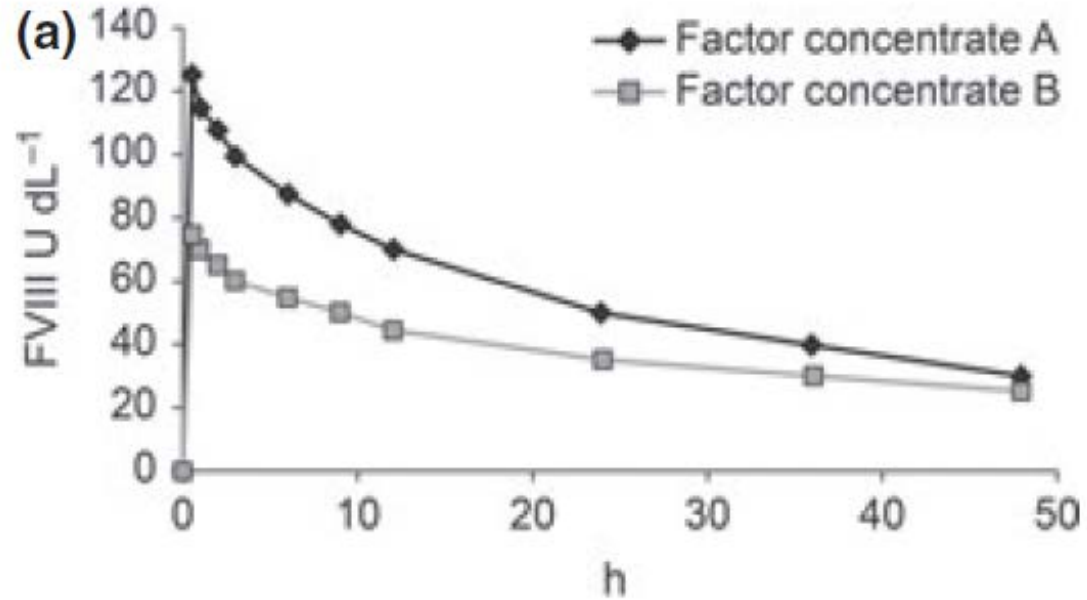


- For a once-weekly EHL protein to achieve a similar trough to an alternate-day SHL protein, the peak will need to be higher, with a longer time spent below a "critical level" and fewer peaks during the week

**SHL = standard half-life; EHL = extended half-life**



# Ci dobbiamo preoccupare solo dell'emivita?



Ljung R, et al. Haemophilia 2013; 19: 481-486



Diverse esperienze hanno dimostrato che la profilassi personalizzata guidata dalla farmacocinetica permette di:

- Aumentare la compliance dei pazienti (FUNZIONE EDUCATIVA/MOTIVAZIONALE)
- Ottimizzare il trattamento sulla base del fenotipo del paziente e delle sue esigenze di vita ( LA TERAPIA E' FATTA SU MISURA PER I NOSTRI PAZIENTI E NON STANDARDIZZATA)
- Ridurre i costi di trattamento (RIDUZIONE DEGLI SPRECHI)

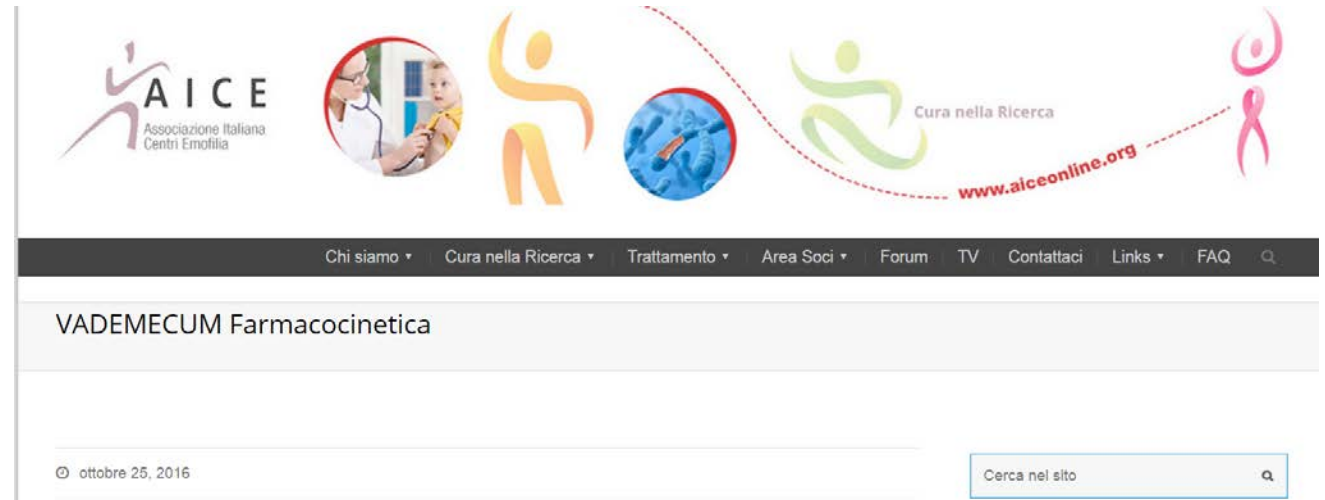
- C.Santoro *Semin Thromb Haemost* 2013; 39: 711;
- Fernandes S. *Semin Thromb Haemost* 2014; 40: 785;
- Valentino *JTH* 2012; 10:359
- P. COLLINS *Haemophilia* (2016), 22, 487-498



➤ PK CLASSICA:

➤ AICE- Commissione Farmacocinetica-Prof Morfini

<http://www.aiceonline.org/?p=5560>



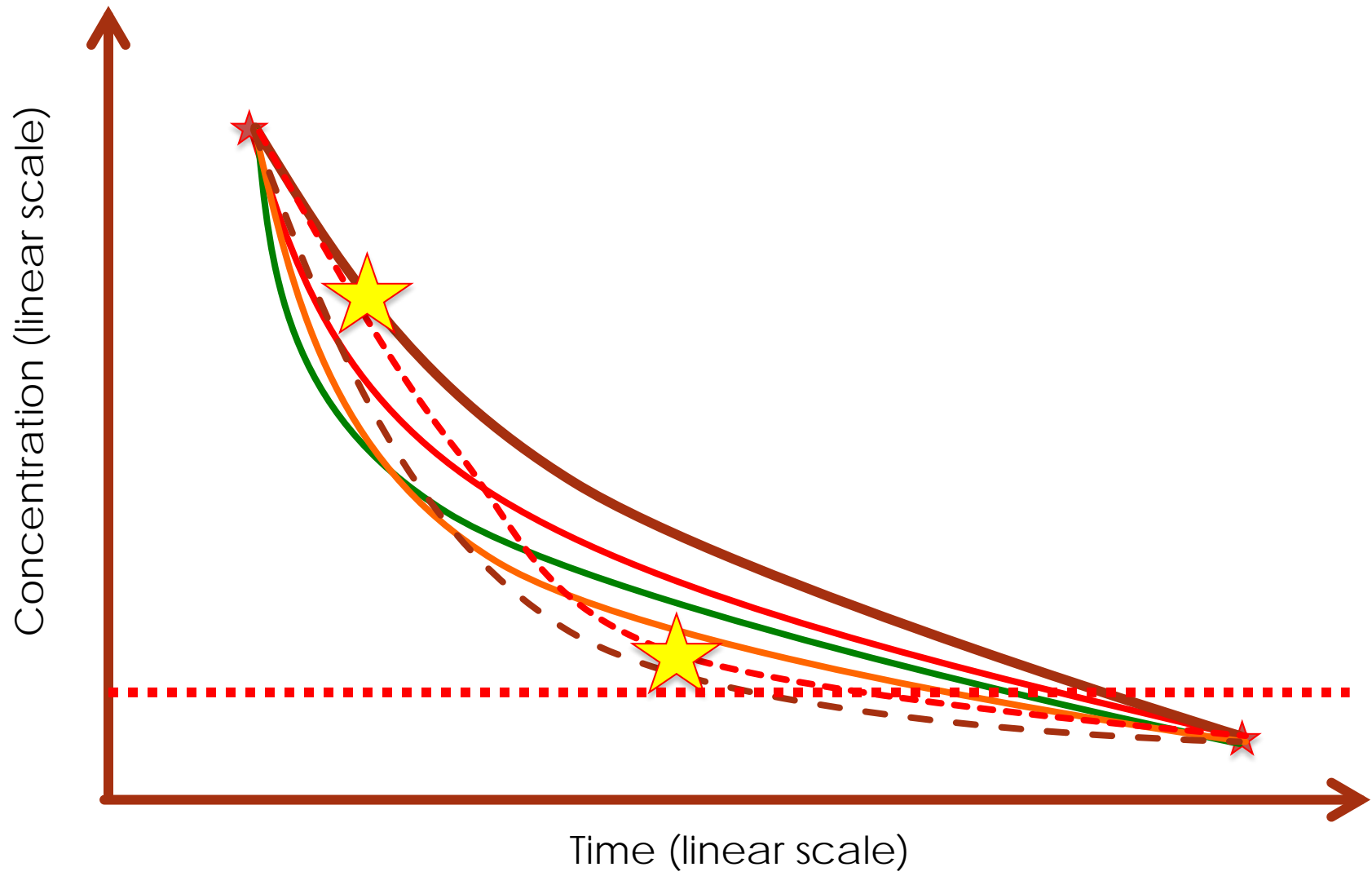
➤ PK POPULATION:

➤ WAPPS

➤ My pk-Fit



By courtesy of Dr. Alfonso Iorio

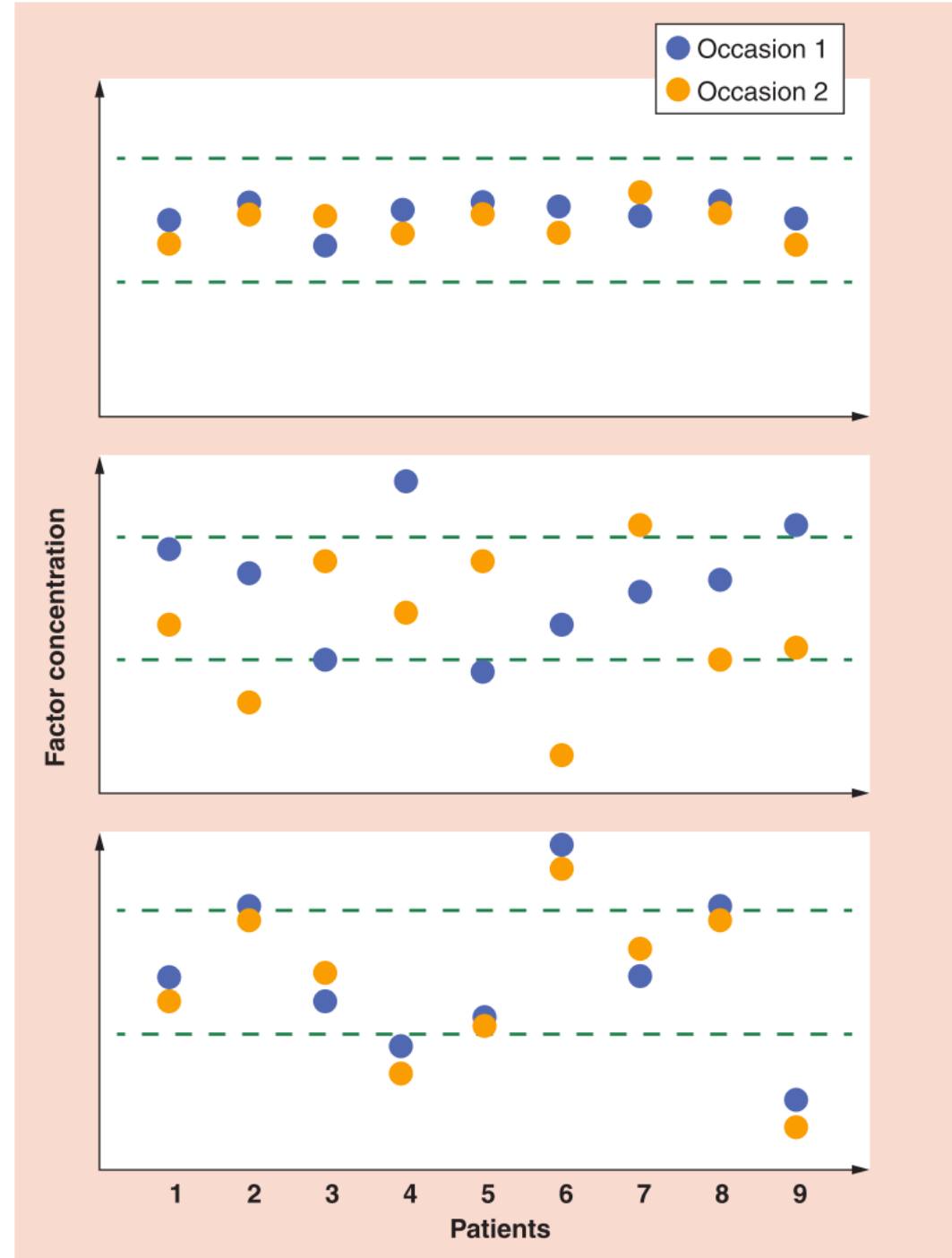




In hemophilia, PK variability is high among subjects and low within subjects



Variability	
Inter	Intra
Low	Low
<hr/>	
High	High
<hr/>	
High	Low
Different individuals	



By courtesy of Dr. Alfonso Iorio

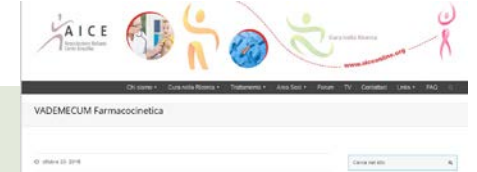
# Searching for patterns...



	PK POPULATION	PK STANDARD
<b>Campioni</b>	sufficienti 3 prelievi (4h, 24h, 48h )	Necessari almeno 4 prelievi ( basale, H1, H9,H24,H48)
<b>Wash out</b>	wash out non necessario	Raccomandato wash out di 4 giorni
<b>Analisi farmaocinetica</b>	Parametri Bayesiani ricavati assumendo i dati di popolazione. Tiene conto delle covariate.	Parametri calcolati sull'effettivamente osservato



**RACCOMANDAZIONE COMMISSIONE PK AICE**

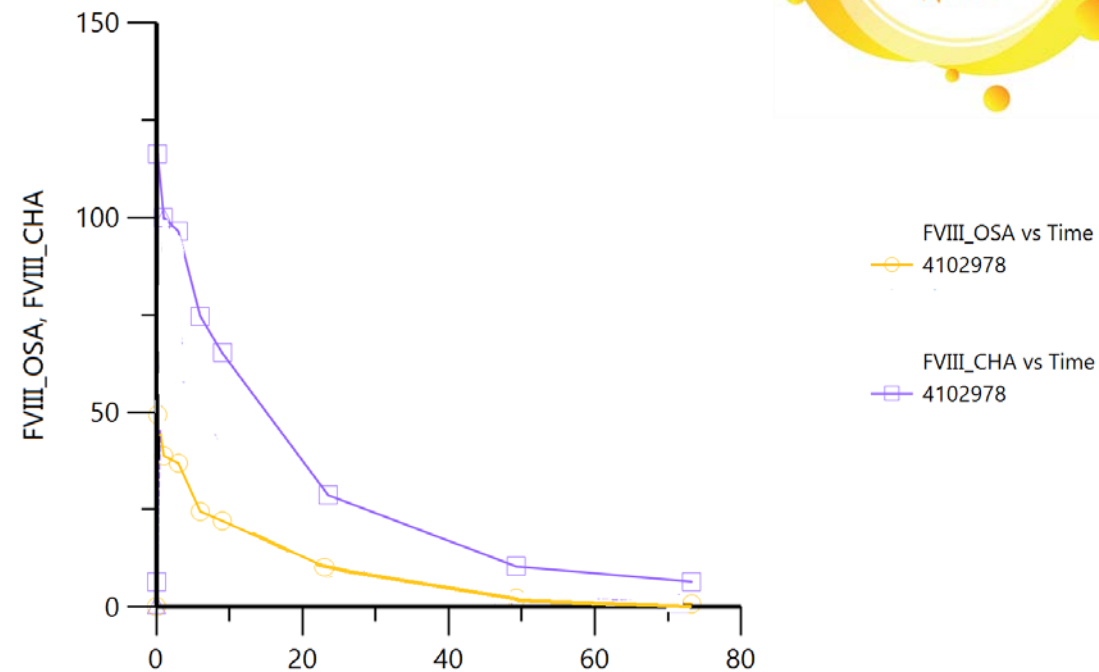


- ▶ Per ottenere una buona analisi farmacocinetica si consiglia:
- ▶ **Aspettare almeno 4 giorni di wash out dall'ultima infusione di fattore per l'emofilia A e B con concentrato ad emivita classica.**
- ▶ Evitare di eseguire un'analisi farmacocinetica in presenza di un episodio emorragico acuto, durante una chirurgia e in tutte le condizioni in cui ci sia un attivazione del sistema immune
- ▶ Registrare i dati demografici, i parametri vitali, il peso del paziente, il gruppo sanguigno (se noto) e il dosaggio del vWF
- ▶ Eseguire un prelievo basale in sodio citrato riempito fino al segno.
- ▶ **Somministrare una dose test (30-40 IU/kg) di fattore VIII/IX**
- ▶ **L'infusione dovrebbe avere una durata inferiore ai 5 minuti**
- ▶ Contrariamente a quanto indicato da tutti i manuali per l'esecuzione della farmacocinetica, l'esperienza ci dimostra che non è necessario eseguire i prelievi dal braccio controlaterale a quello dell'infusione. Si consiglia di mantenere la vena dove è stata fatta l'infusione con una flebo di salina, a goccia lenta, eseguire il prelievo scartando una piccola quantità di sangue iniziale.
- ▶ **Eseguire i seguenti punti di prelievo:**
- ▶ dopo 15 e 60 min, poi dopo 3, 6, 9, 24, 48, 72 e 96 h
- ▶ **Sono obbligatori per una farmacocinetica con prodotto della coagulazione standard nell'emofilia A i seguenti punti: 1 ora, 9h, 24h ,48 h; nell'emofilia B invece: 60 min, 9, 24, 48, 72, 96 h.**
- ▶ **Nella cinetica con EHL-FVIII è obbligatorio anche il prelievo a 72 ore**
- ▶ **Nell'emofilia B invece i punti consigliati per la pK con EHL-FIX sono: 30 min, 1\*, 9\*, 24\*, 48, 72\*, 96, 120\*, 144, and 168\* ore( obbligatori i punti indicati con asterisco)**
- ▶ Una volta ottenuti i risultati dei vari punti entrare nel sito [aiceonline.org](http://aiceonline.org) e compila la schermata PK
- ▶ Entro 7 giorni il Prof Morfini ti invierà i risultati della tua PK con relativi commenti che ti permettano di ben interpretare i risultati

## IL REFERTO AICE

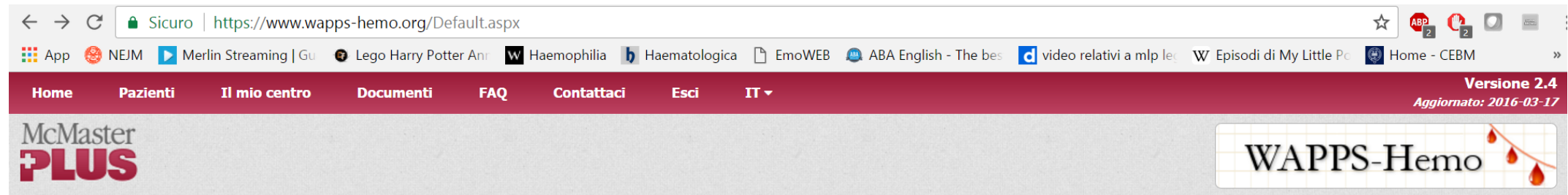


ID	4102978	CHA	OSA	Unità misura
PARAMETRI CHE INDICANO IL GRADO DI BONTA' DEL MODELLO	Rsq	0,98	0,99633	
	Rsq_adjusted	0,97	0,9951	
	Corr_XY	-0,98	-0,9982	r
	No_points_lambda_z	7	5	N
	Lambda_z	0,041	0,05	1/Hours
<b>Terminal half life</b>	<b>HL_Lambda_z</b>	<b>17,04</b>	<b>13,06</b>	<b>Hours</b>
Tempo massimo	Tmax	0,17	0,17	Hours
Concentrazione massima	Cmax	116,3	49,3	U/dL
<b>Concentrazione massima/dose=IVR</b>	<b>Cmax_D</b>	<b>2,79</b>	<b>1,18</b>	<b>(U/dL)/U/kg</b>
Tempo ultimo prelievo	Tlast	72,33	72,33	Hours
Ultima concentrazione Trough	Clast	6,3	0,8	U/dL
Area sotto la curva , ultimo punto	AUClast	2154,77	710,37	U*h/dL
Area sotto la curva , dati osservati, estrapolati all'infinito	AUCINF_obs	2309,68	725,44	U*h/dL
Percentuale della parte estrapolata della AUC, dati osservati	AUC_%Extrap_obs	6,77	2,08	%
Volume di distribuzione secondo l'emivita terminale, dati osservati	Vz_obs	4,4	110,8	mL/kg
<b>Clearance osservata</b>	<b>Cl_obs</b>	<b>1,8</b>	<b>0,6</b>	<b>mL/h/kg</b>
Mean Residence Time, ultimo punto	MRTlast	18,06	15,16	Hours
Mean Residence Time all'infinito, dati osservati	MRTINF_obs	23,35	16,74	Hours
Mean Residence Time all'infinito, dati predetti	MRTINF_pred	22,32	16,63	Hours



# PK POPULATION: WAPPS\_HEMO (McMaster A.Iorio)

LA PK POPULATION



The screenshot shows a web browser window with the URL <https://www.wapps-hemo.org/Default.aspx>. The browser's address bar shows the page is secure. The website's navigation menu includes: Home, Pazienti, Il mio centro, Documenti, FAQ, Contattaci, Esci, and IT. The version is 2.4, updated on 2016-03-17. The logo for McMaster PLUS is on the left, and the WAPPS-Hemo logo is on the right.

## Benvenuto

Benvenuto nella pagina Web del servizio WAPPS-Hemo. Il progetto WAPPS-Hemo consiste in una banca dati centralizzata, dedicata, accessibile dal Web e attivamente moderata che permette ai centri per il trattamento dell'emofilia che partecipano di inserire in modo sicuro i livelli plasmatici dei fattori VIII e IX provenienti da campioni sparsi dei propri pazienti, per poter ricevere alla fine delle stime farmacocinetiche (PK) individuali. Queste stime sono generate da un motore PK di popolazione automatizzato e, in seguito, convalidate manualmente.

Gli obiettivi specifici del servizio sono:

- migliorare il trattamento dell'emofilia facilitando la valutazione PK individuale;
- consentire una stima solida dei parametri PK individuali tramite un numero ridotto di campioni di plasma;
- rafforzare la conoscenza del valore e dell'applicazione della metodologia della PK di popolazione per il trattamento dell'emofilia.

Potrai trovare alcune presentazioni in Power Point relative al progetto WAPPS [qui](#).

Se desideri far parte di questo progetto o semplicemente ottenere ulteriori informazioni in merito, non esitare a [contattarci](#).

Cordiali saluti,  
Il progetto WAPPS-Hemo





**Patient ID: 10015**

**Pharmacokinetic Estimate**

<b>Half-Life (h)</b>	3.39
<b>Time to 5% (h)</b>	14.66
<b>Time to 2% (h)</b>	19.15
<b>Time to 1% (h)</b>	22.54

**Notes**

**Infusion data used for the assessment:**

Drug	BW (kg)	Total U	U/kg	Infusion end time	Duration (mins)	Test	Standard	Trough (U/ml)	Ht	CrCl (mL/min)	VWF (Ag/RICof)	Notes
▶ Advate	70	2475	35.4	2014-09-12 02:00 PM	0	One Stage Coag. (PTT Based)	Generic	0	0.0	0.0	0.0 / 0.0	
<b>Measurement Date/Time</b>					<b>Time Elapsed (h:m)</b>			<b>Concentration</b>		<b>Notes</b>		
2014-09-12 02:10 PM					0:10			0.62				
2014-09-12 05:00 PM					3:0			0.30				
2014-09-13 08:00 AM					18:0			0.01				

***Disclaimer:** This is a research service under development, not yet validated for clinical practice use. Any use of the results of the population pharmacokinetic estimation in the care of individual patients is not recommended and cannot be considered part of the service in this phase. The local investigator is solely responsible for any such use.*

Produced by: WAPPS-Hemo Project (<http://www.wapps-hemo.org/>)

Approved by: Doctor Alfonso Iorio



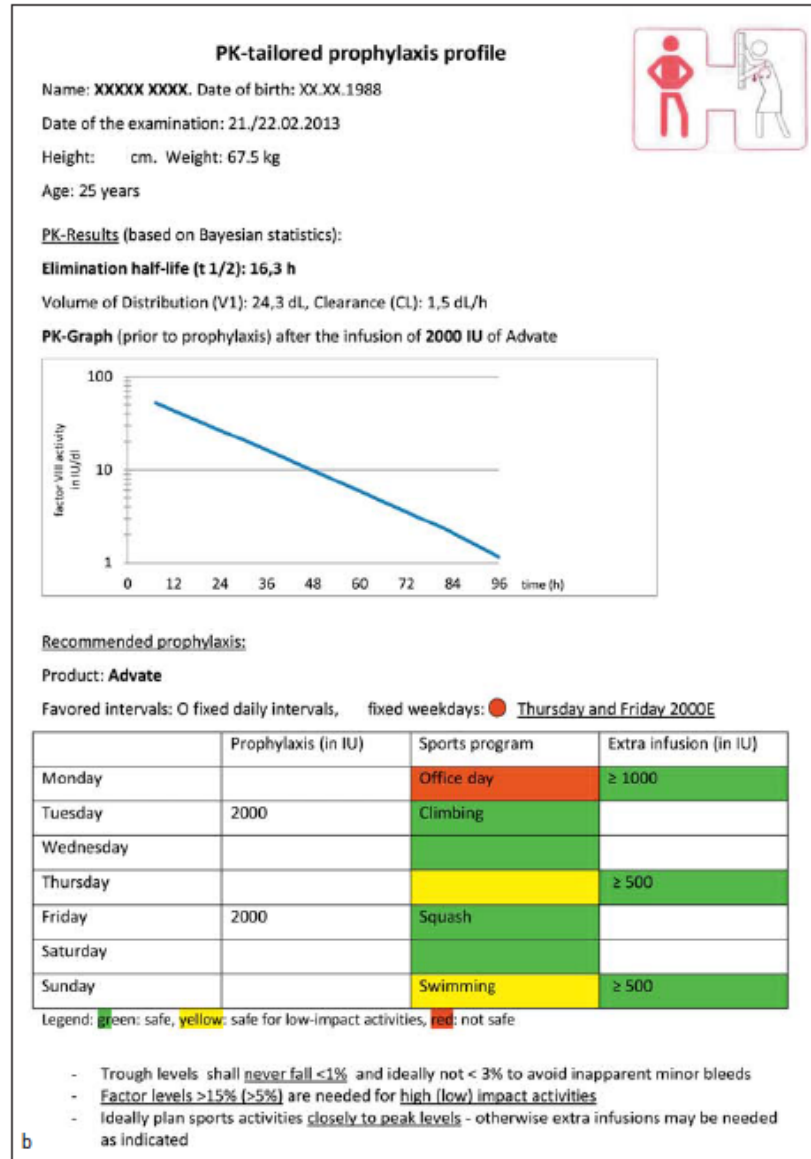
# Climbing therapy under PK-tailored prophylaxis

M. Stemberger<sup>1</sup>; E. Schmit<sup>1</sup>; D. Czepa<sup>2</sup>; K. Kurnik<sup>1</sup>; M. Spannagl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Haemophilia Treatment Centre, University of Munich; <sup>2</sup>Institute for Sports Medicine, Bergische University of Wuppertal, Germany

- Il Climbing è classificato nelle raccomandazioni tedesche come a Basso rischio emorragico
- Facilita l'allungamento dell'intera muscolatura e migliora il coordinamento
- Alta componente motivazionale





### Prima dello studio:

- On demand treatment
- 9 sanguinamenti articolari/anno e 5 sanguinamenti muscolari
- Artropatia emofilica del gomito
- HJHS: 9

### Al termine dello studio:

- Profilassi
  - 2 mesi prof standard
  - 6,5 mesi prof personalizzata
- 1 sanguinamento articolare in 8.5 mesi
- Artropatia emofilica del gomito
- HJHS: 3

Fig. 1 b) PK-tailored prophylaxis handout for the patient c, d) A mild extension deficit in the left elbow normalized during the study; prior to the study, ca. 10° (c); at the end of study, ca. <2° (d)



**PK-tailored prophylaxis profile**

Name: XXXXX XXXX. Date of birth: XX.XX.1988  
 Date of the examination: 21./22.02.2013  
 Height: cm. Weight: 67.5 kg  
 Age: 25 years

**PK-Results** (based on Bayesian statistics):  
**Elimination half-life (t 1/2): 16,3 h**  
 Volume of Distribution (V1): 24,3 dL, Clearance (CL): 1,5 dL/h

**PK-Graph** (prior to prophylaxis) after the infusion of **2000 IU** of Advate

**Recommended prophylaxis:**  
 Product: **Advate**  
 Favored intervals: 0 fixed daily intervals, fixed weekdays: ● **Thursday and Friday 2000E**

	Prophylaxis (in IU)	Sports program	Extra infusion (in IU)
Monday		Office day	≥ 1000
Tuesday	2000	Climbing	
Wednesday			
Thursday			≥ 500
Friday	2000	Squash	
Saturday			
Sunday		Swimming	≥ 500

Legend: ■ green: safe, ■ yellow: safe for low-impact activities, ■ red: not safe

- Trough levels shall never fall <1% and ideally not < 3% to avoid inapparent minor bleeds
- Factor levels >15% (>5%) are needed for **high (low) impact activities**
- Ideally plan sports activities closely to peak levels - otherwise extra infusions may be needed as indicated

**b**

**Tab. 1** Factor consumption under on demand treatment, standard prophylaxis and PK-tailored prophylaxis

parameter	prophylaxis		
	on demand + rarely	standard 30 IU/kg bw eod	PK-tailored
observation (months)	12	2	6.5
bleeding frequency	9 joint, 5 muscle	0	1 joint
adherence	low	high	moderate-high
factor consumption (IU/month)	prescribed		31 500
	actual	9000	29 000
relative increase in factor consumption	1.0	3.2	1.8



**Fig. 1** b) PK-tailored prophylaxis handout for the patient c, d) A mild extension deficit in the left elbow ca. 10° (c); at the end of study, ca. <2° (d)



## *In conclusione.....*

- ▶ La Farmacocinetica è una grande opportunità per medici e pazienti:
  - ▶ PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA
  - ▶ MAGGIOR CONSAPEVOLEZZA
  - ▶ OTTIMIZZAZIONE DELLE RISORSE E SOSTENIBILITA' ECONOMICA
  
- ▶ Abbiamo a disposizione ottimi strumenti per l'analisi PK