

EMOFILIA

LA CERTEZZA DELLA CURA

TERAPIA SOSTITUTIVA, PERSONALIZZAZIONE, ACCESSO

27/28
GIUGNO
2019
TRIESTE
SAVOIA EXCELSIOR PALACE

Dalla half-life alla real-life: come usare la farmacocinetica

Mariasanta Napolitano

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO, DIPARTIMENTO PROMISE

I parametri farmacocinetici

Cmax

After bolus infusion of clotting factor concentrate, FVIII or FIX plasma levels increase until the maximum concentration is reached

Half-life

The time required for the concentration to halve;

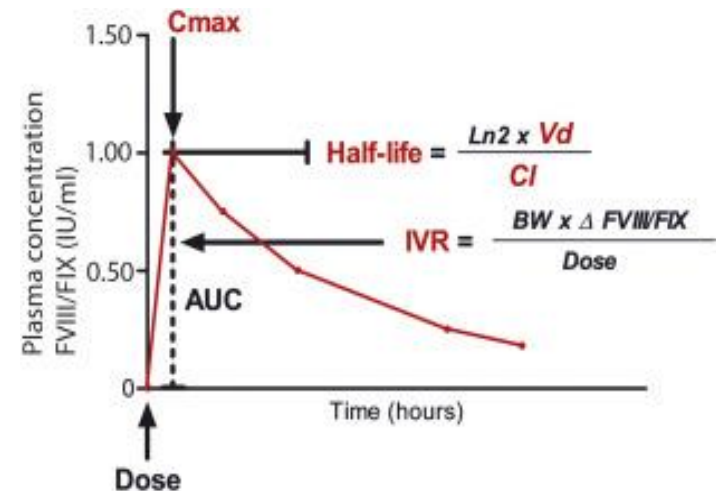
In vivo recovery (IVR)

Body weight (BW) (kilograms) x observed increase in FVIII/FIX plasma levels divided by the dose;

Area under the curve (AUC)

The integral of the concentration-time curve;

Non sono stati ad oggi ancora ben definiti gli specifici parametri farmacocinetici "critici" per delineare una ottimale profilassi personalizzata



La farmacocinetica individuale

La farmacocinetica individuale, secondo le raccomandazione ISTH, prevede la raccolta di 11-12 campioni: 4 nella fase di distribuzione (0-1 h) e 7 nella fase di eliminazione del Fattore (fino a 48 h per FVIII, 72 h per FIX)

Tale PK potrebbe pertanto rappresentare un approccio difficile in ambito clinico in particolare quando coinvolge pazienti pediatrici

Necessario inoltre lungo washout con potenziali rischi emorragici per i pazienti

Lee M, et al. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors. ISTH Website.

La farmacocinetica di popolazione

PopPK può essere ottenuta anche con pochi campioni, consentendo la valutazione di un gruppo più eterogeneo ed ampio di pazienti (eg, pazienti pediatrici o anziani).

PopPK presenta una variabilità predicibile e una non predicibile.

La variabilità predicibile è attribuibile a fattori quali peso corporeo, età, fenotipo emorragico (con possibilità di definire sotto-popolazioni a rischio).

Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia (WAPPS-Hemo)

Obiettivi del progetto

Un servizio centralizzato, dedicato, accessibile dal web che consente:

Inserimento di dati anonimi relativi ai pazienti da parte del clinico;

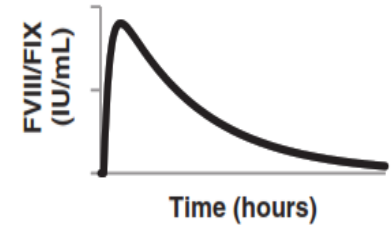
Stima automatica dei parametri di PK specifici per il paziente ;

Validazione del processo di stima da parte di esperti;

Report della stima ai clinici.

JMIR Res Protoc. 2016;5(4)

Fattori che influenzano il fenotipo emorragico in emofilia



Patient characteristics

Age^a
 Body weight
 Other morphometric variables
 Joint status
 General (muscle) condition
 Daily (sporting) activities
 Behavioral factors
 Adherence to treatment
 Miscellaneous

Hemostatic factors

FVIII and FIX plasma levels
 FVIII and FIX gene mutation
 Blood group^a
 von Willebrand factor^a
 Thrombin generation and fibrinolysis
 Unidentified hemostatic factors

Pharmacokinetics of treatment

Clearance (Cl)
 Volume of distribution (Vd)
 Half-life (T_{1/2})
 In vivo recovery (IVR)

^a Influencing factor for hemophilia A patients only.

Razionale per l'utilizzo della PK nella Real Life

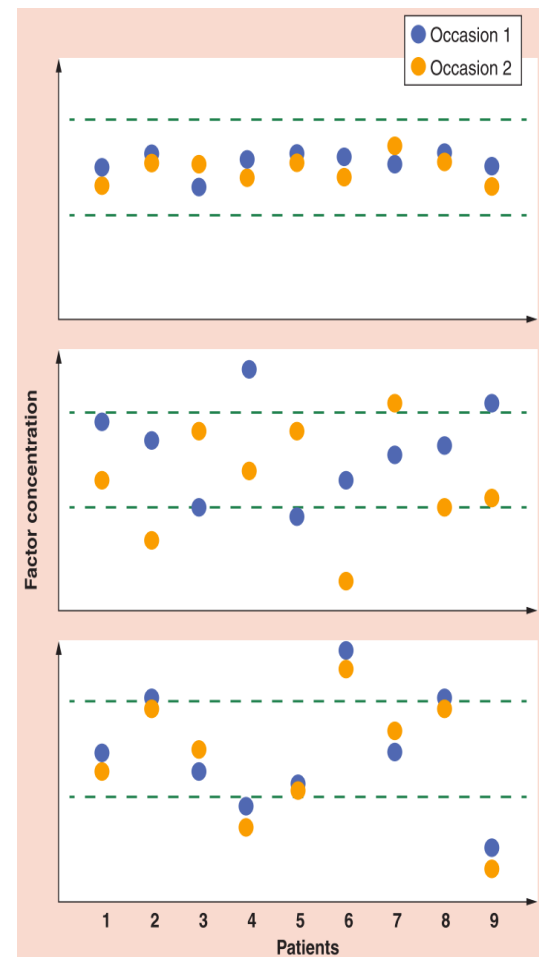
In emofilia la PK è
altamente variabile tra
soggetti e meno
nell'ambito dello stesso
soggetto

Variability	
Inter	Intra
Low	Low

High	High
------	------

High	Low
------	-----

Different individuals



Int J Pharmacokinet 2017; 2(2). ISSN 2053-0846

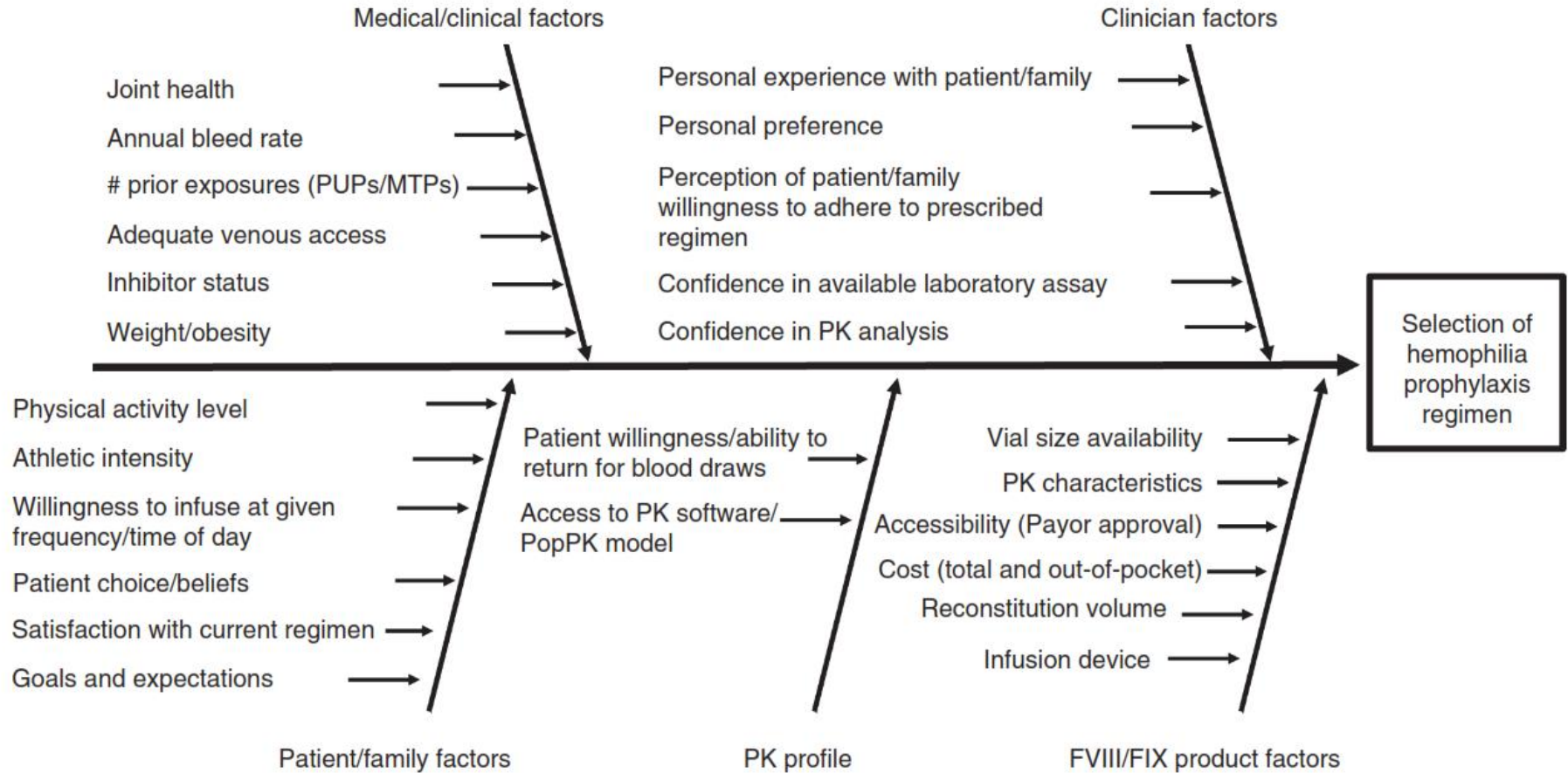
Approccio personalizzato al trattamento in emofilia

Razionale

- Bassi livelli di fattore potrebbero non fornire una adeguata protezione durante attività fisica
- Nessuna correlazione riscontrata tra frequenza di sanguinamento e trough di FVIII
- Necessari livelli di fattore più alti durante attività fisica
- Un approccio personalizzato consente al medico di adattare il regime di trattamento allo stile di vita del paziente

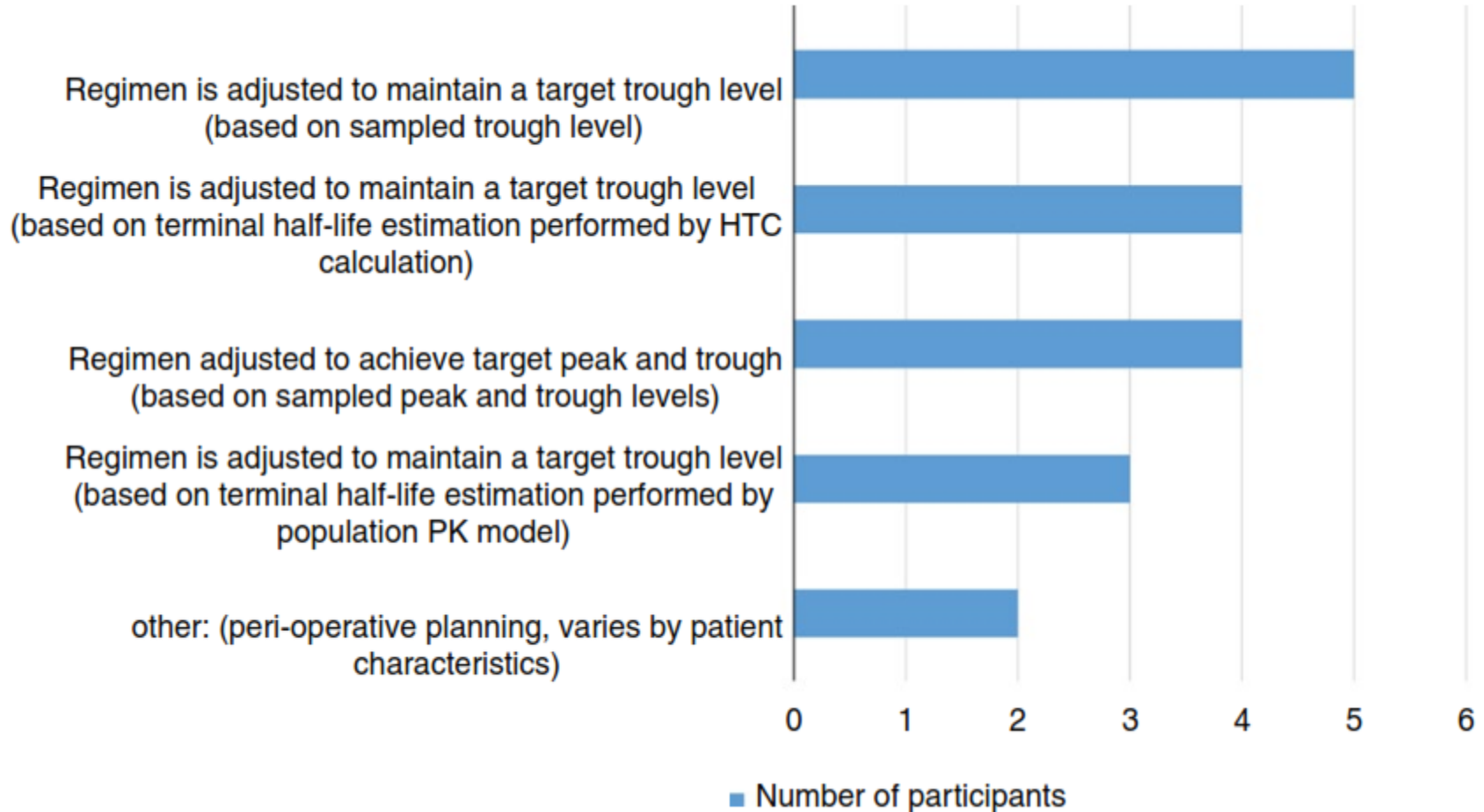
Gringeri A, et al. *J Thromb Haemost.* 2011;9:700-710.

Quali parametri valutiamo nella personalizzazione del trattamento?



Croteau S et al. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:607–614.

Aspetti di gestione clinica



Croteau S et al. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:607–614.

Clinical outcomes in haemophilia A patients undergoing tailoring of prophylaxis based on population-based pharmacokinetic dosing

An individual Pk study on 39 patients modeled on myPKFIT and WAPPS-haemo used to optimize treatment regimen

Conclusions: The study results suggest that POP-PK based tailoring supported changing treatment regimen in nearly half patients and may have contributed to an improvement on the adherence and a reduction in the ABR/AjBR

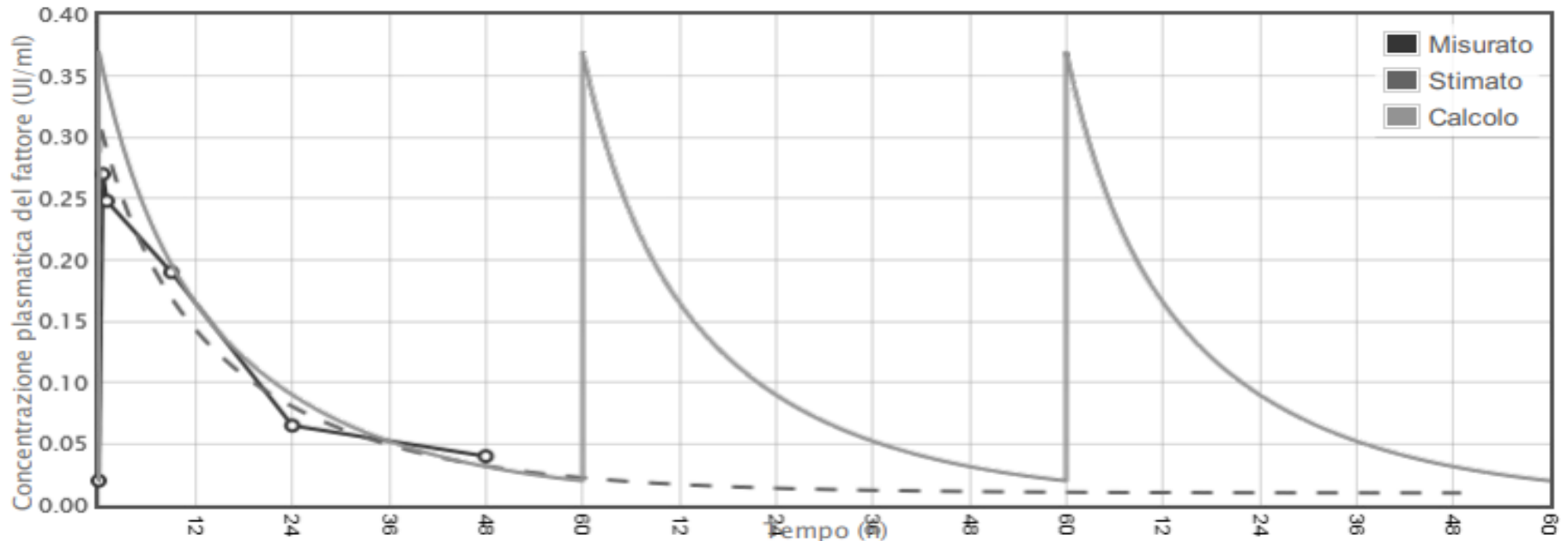
Nagao A et al. Thromb Res 173(2019):79-84

WAPPS-haemo clinical calculator

Dosaggio (UI)	Intervallo di infusione	Picco (UI/ml)	Concentrazione minima (UI/ml)	Dosaggio settimanale (UI)
2386	60 h (2,5 giorni)	0,3694	0,0200	6681

La linea con i cerchietti vuoti mostra le concentrazioni misurate utilizzate per stimare (linea tratteggiata) il profilo farmacocinetico per il paziente. La linea continua mostra il profilo farmacocinetico atteso per il regime simulato.

Quanto più la linea dei valori attesi (linea continua) si allontana dalla linea dei valori misurati (linea con cerchietti vuoti) e dalla linea stimata (tratteggiata) relativa al profilo farmacocinetico individuale, tanto minore è la confidenza nella precisione del calcolo. Per confermare il nuovo profilo farmacocinetico individuale, è consigliabile tracciare, per il nuovo regime, i punti relativi a uno o più campioni.



I benefici di un approccio «PK guided» nella real life

Una definizione del trattamento PK-guided, sia per profilassi che per trattamento on demand, si basa su trough e peak levels attuali o predetti attraverso PopPk piuttosto che su dosaggio fisso basato su peso.

Nel tempo una maggiore precisione nel targeting dei livelli di FVIII e FIX ha un impatto positivo sui consumi

Una dose PK-guided consente una effettiva individualizzazione del trattamento in relazione a stile di vita e attività, può inoltre contribuire a migliorare l'aderenza al trattamento

I limiti di un approccio «PK guided» nella real life

Necessaria collaborazione e tempo da parte di pazienti, genitori e medici
Una PK individuale andrebbe infatti effettuata con cadenza regolare (ogni tre/quattro anni) e in relazione a caratteristiche del paziente, variazioni nello stile di vita;

Potrebbe non “rispecchiare” condizioni di “real-life” quali sanguinamenti, chirurgia, sport
Una Pk perioperatoria prevede più prelievi quotidiani per definire le schedule quotidiane di trattamento;

Necessaria inoltre accuratezza dei dosaggi da parte del laboratorio di emostasi e collaborazione tra farmacologi esperti e haemophilia treaters.

Mancano studi robusti che sostengano tale approccio (Opti-Clot trial ongoing)

Conclusioni

La farmacocinetica continua ad acquisire importanza nella gestione del trattamento in emofilia e numerosi studi stanno dimostrandone la utilità.

La PK può essere adoperata come uno strumento di supporto per guidare le scelte cliniche.

L'utilizzo di PK su larga scala consentirà di ottenere dati sempre più robusti in particolare ne consentirà la combinazione con dati farmacodinamici (fenotipo emorragico, parametri derivati da global assays)

Il rapporto costo/efficiacia di un approccio PK guided potrà essere meglio definito