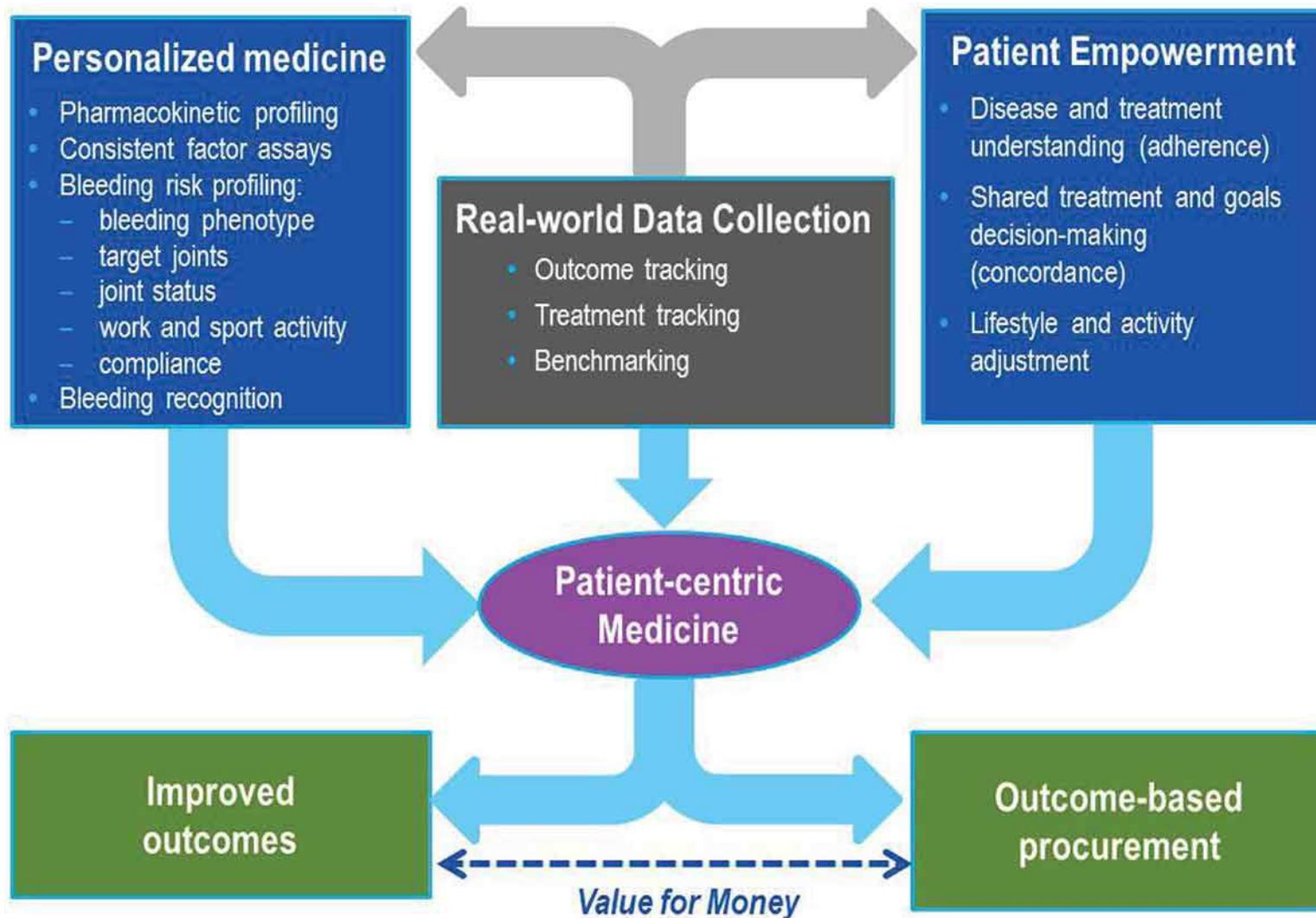


Herramientas para la modulación de tratamientos en la Hemofilia



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



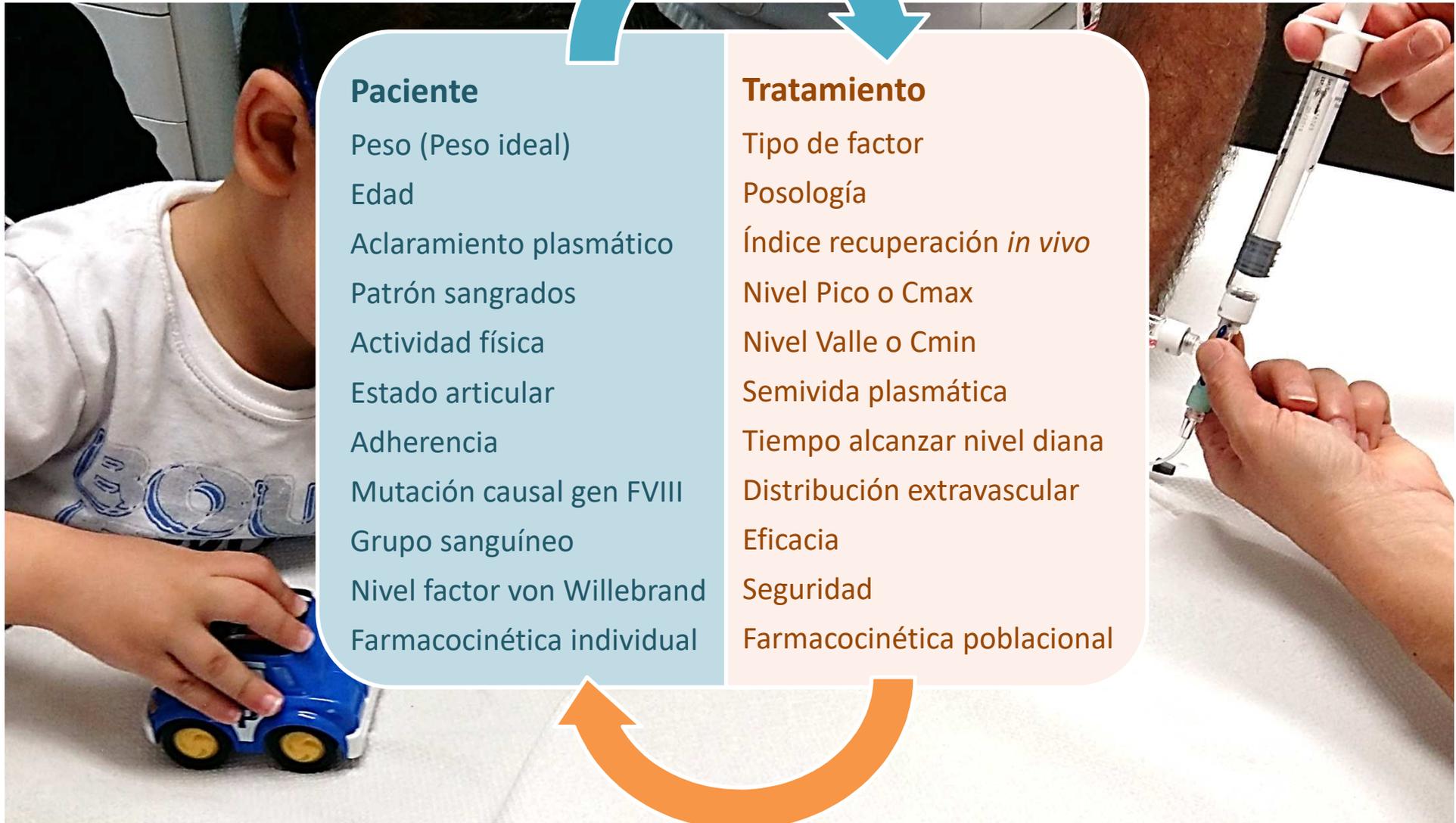
¿Cómo alcanzar la **dosis óptima** en pacientes con hemofilia?

Paciente

Peso (Peso ideal)
Edad
Aclaramiento plasmático
Patrón sangrados
Actividad física
Estado articular
Adherencia
Mutación causal gen FVIII
Grupo sanguíneo
Nivel factor von Willebrand
Farmacocinética individual

Tratamiento

Tipo de factor
Posología
Índice recuperación *in vivo*
Nivel Pico o Cmax
Nivel Valle o Cmin
Semivida plasmática
Tiempo alcanzar nivel diana
Distribución extravascular
Eficacia
Seguridad
Farmacocinética poblacional



Diferencias en la **semivida plasmática**

Haemophilia



Haemophilia (2011), 17, 2–10

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02370.x

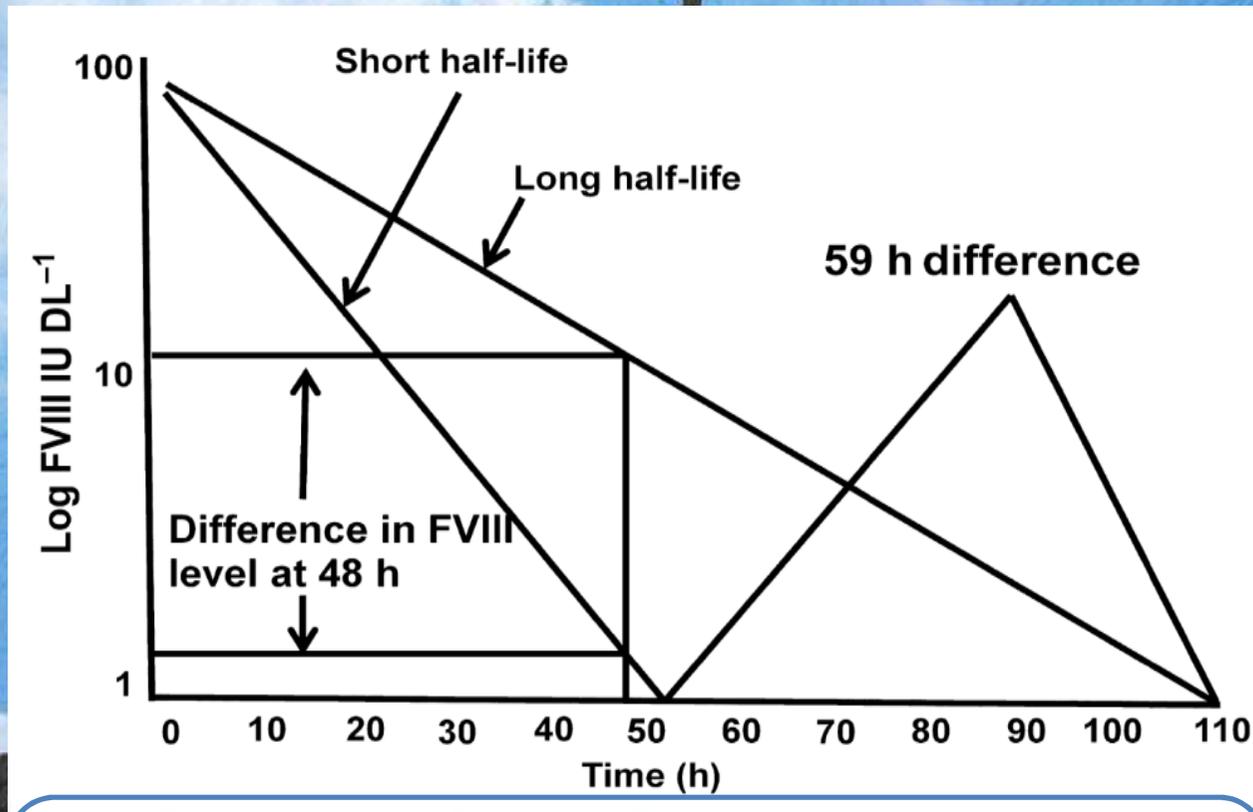
REVIEW ARTICLE

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*

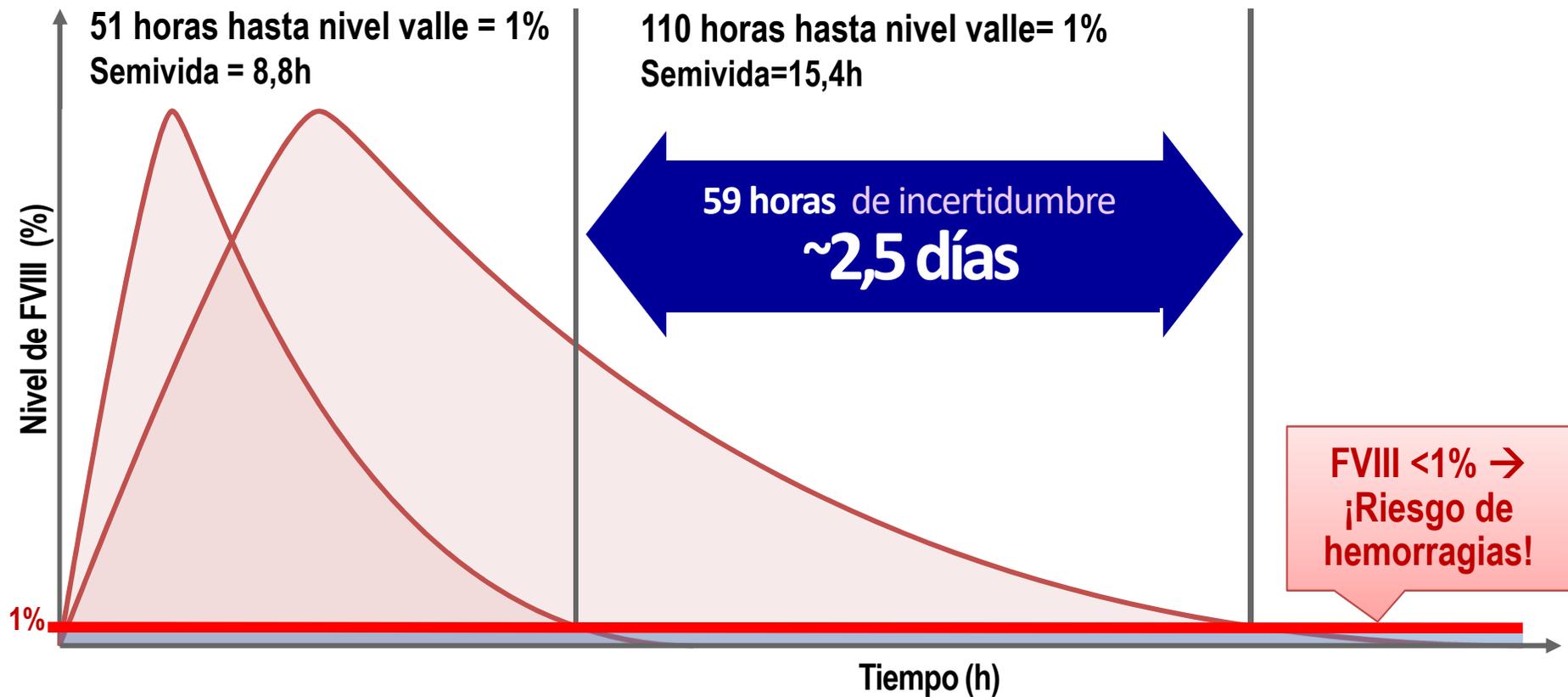
Diferencias en la **semivida plasmática**



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**

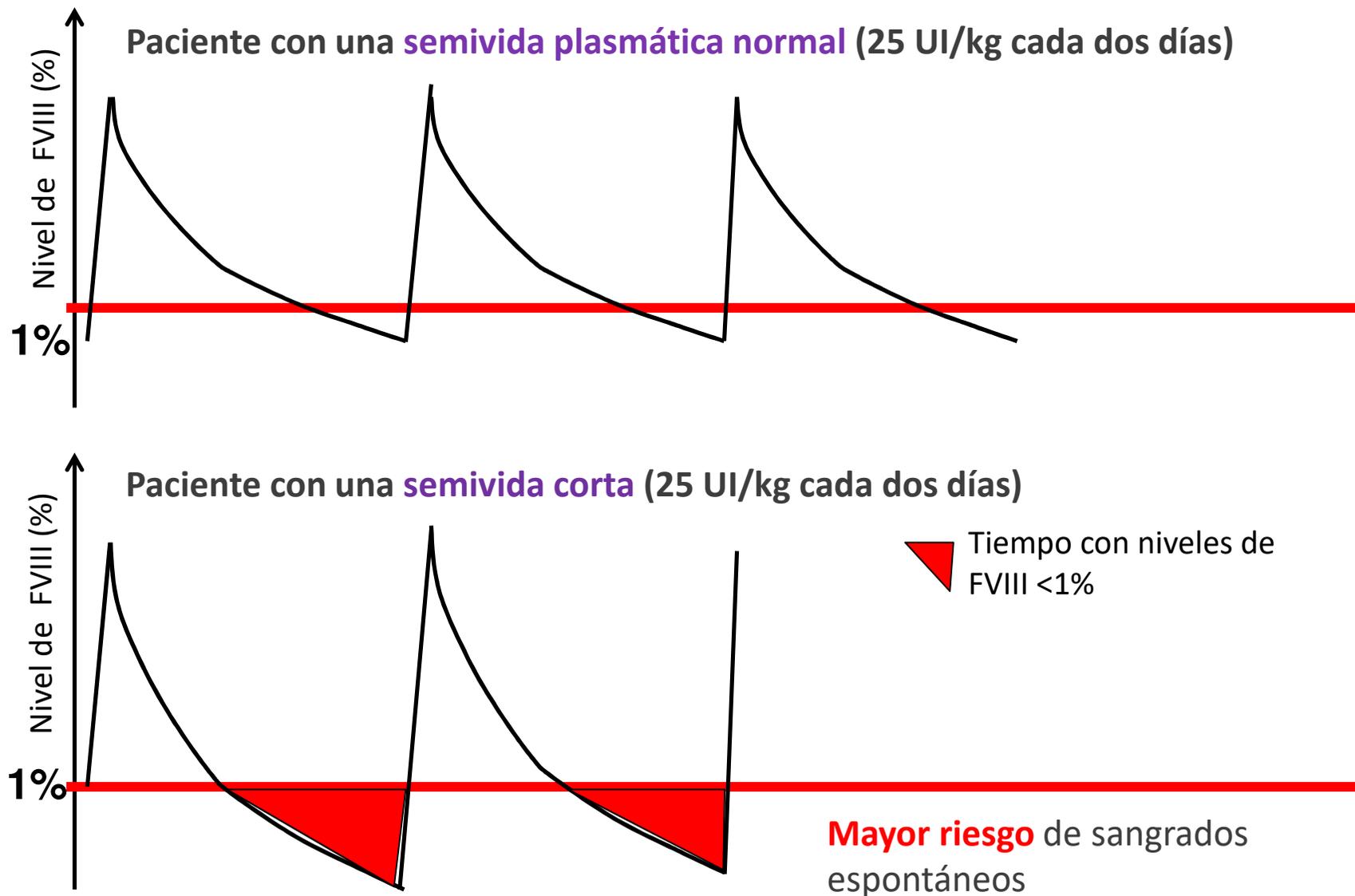
Diferencias en la **semivida plasmática**

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

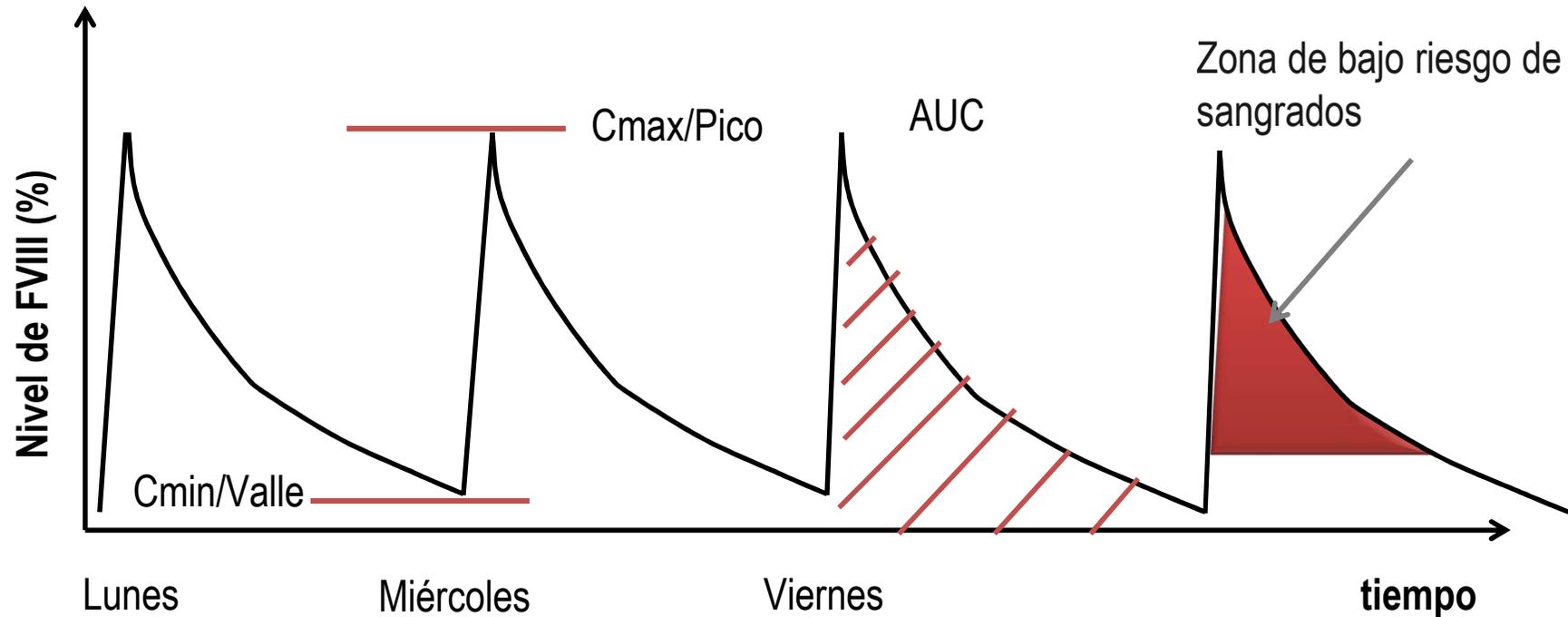


Collins et al. Haemophilia 2011; 17: 1-10

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

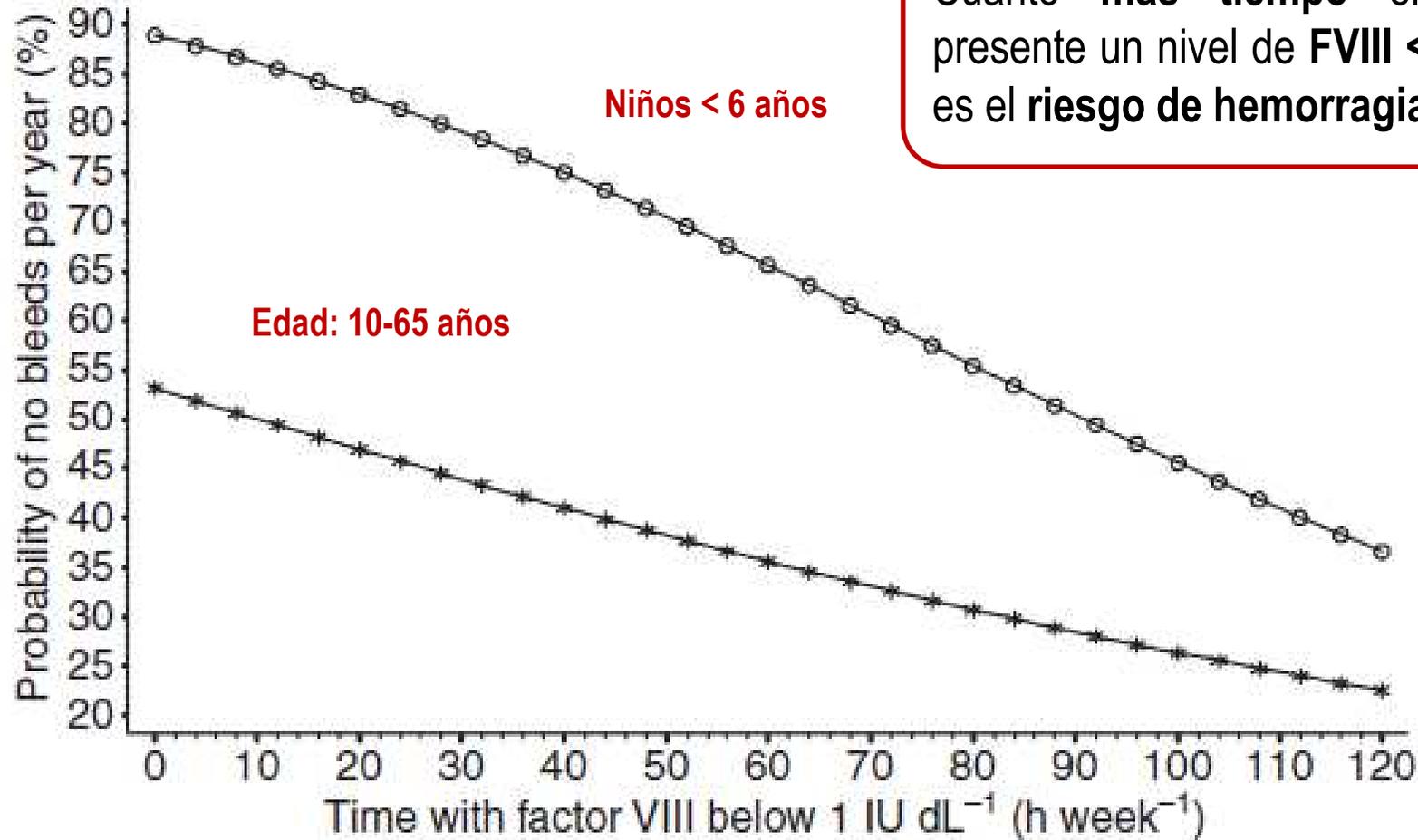


**¿Influye el tiempo con niveles por debajo del 1% en la
tasa de sangrados?**



¿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**

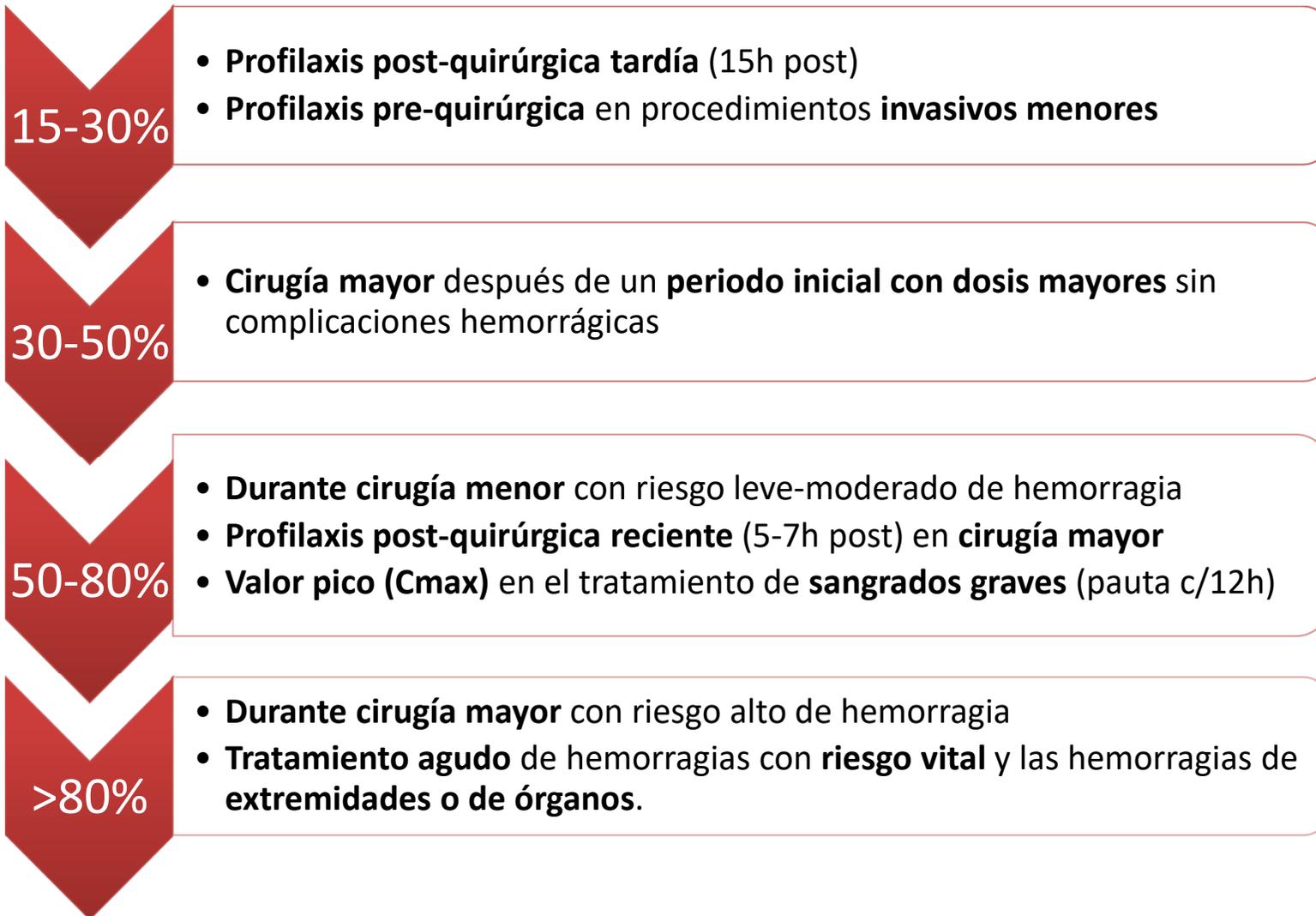
3-5%

- 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%**

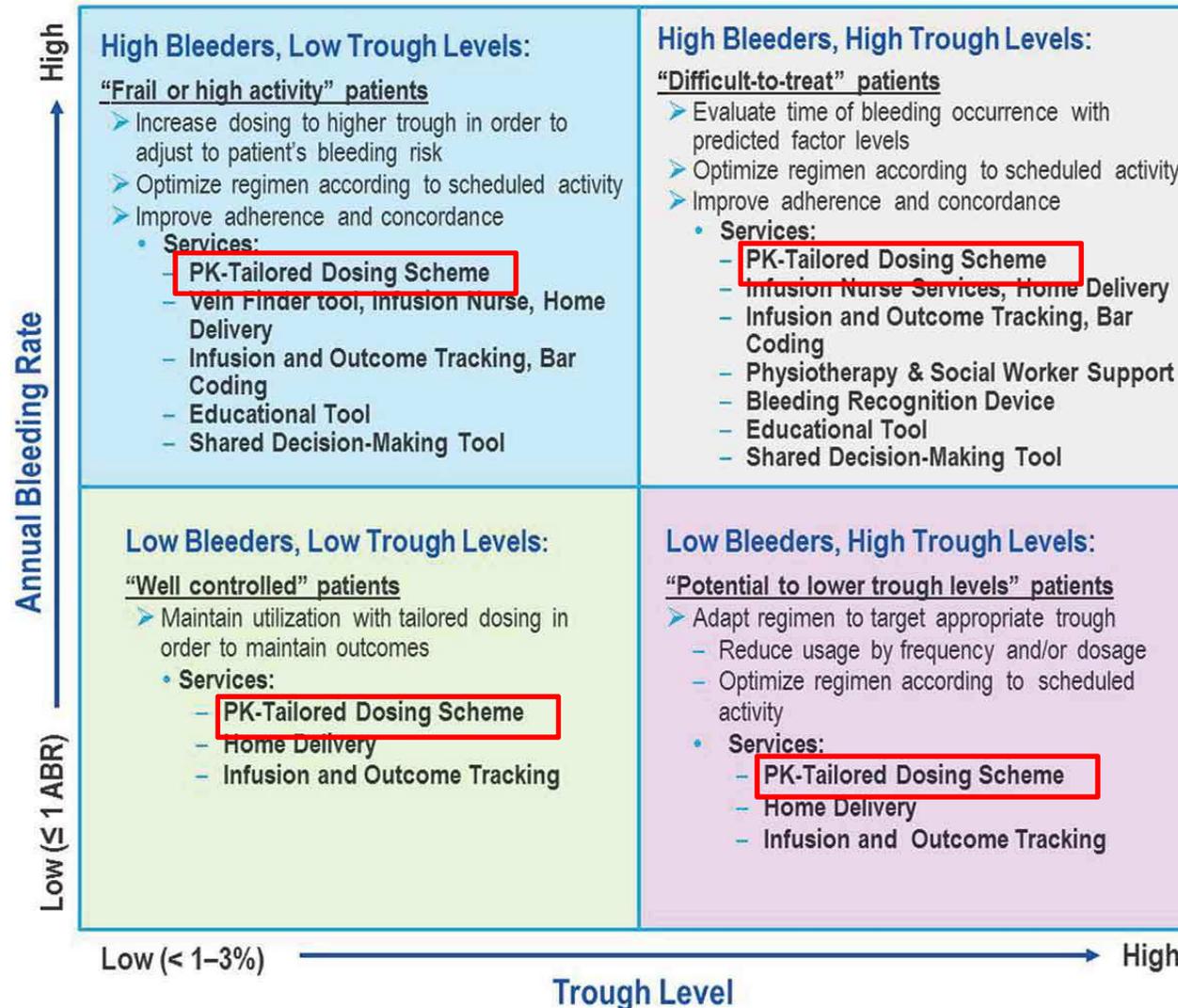
5-15%

- 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



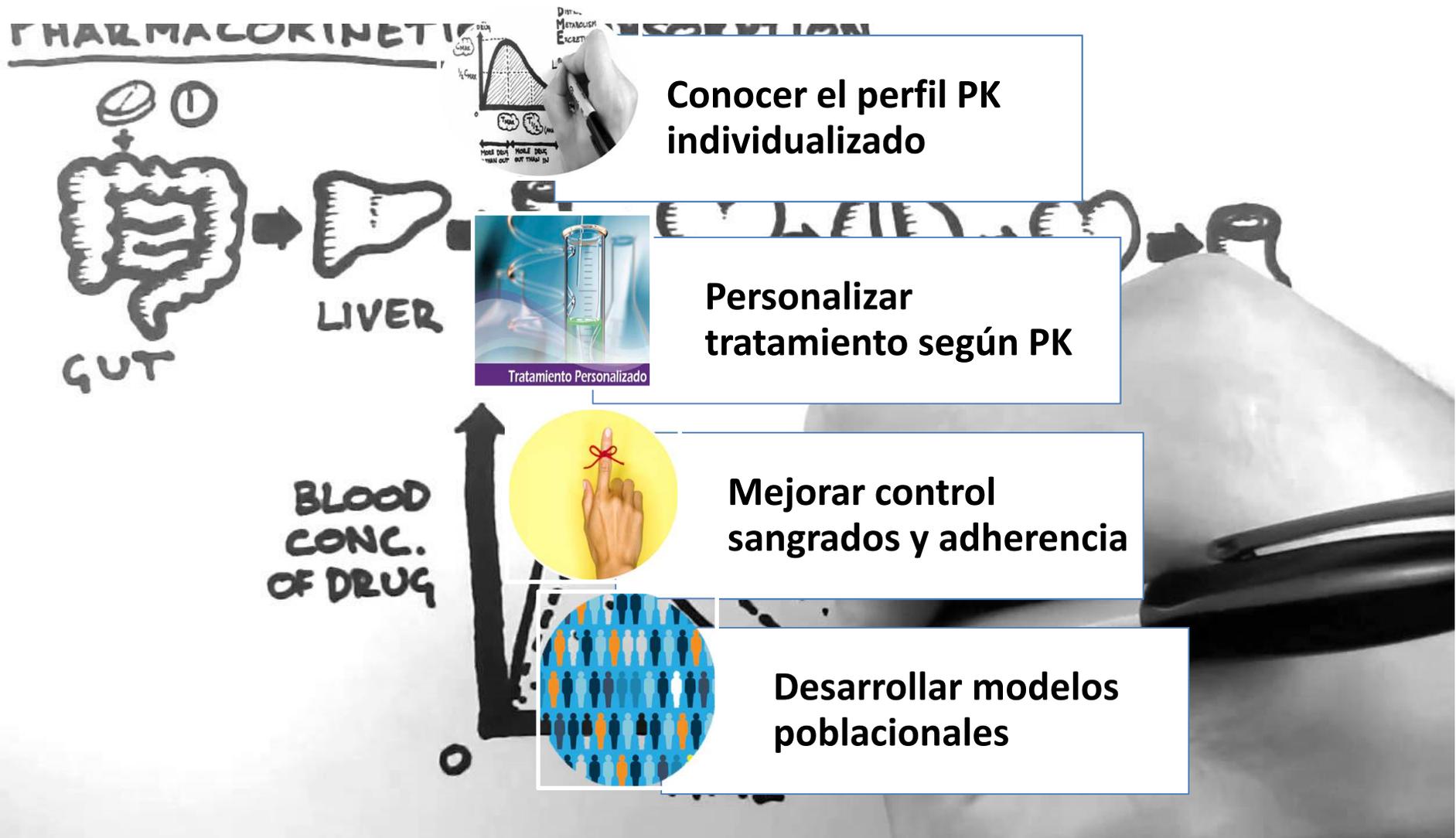
¿Cómo tratamos a cada tipo de pacientes?



Criterios que justifican la monitorización farmacocinética

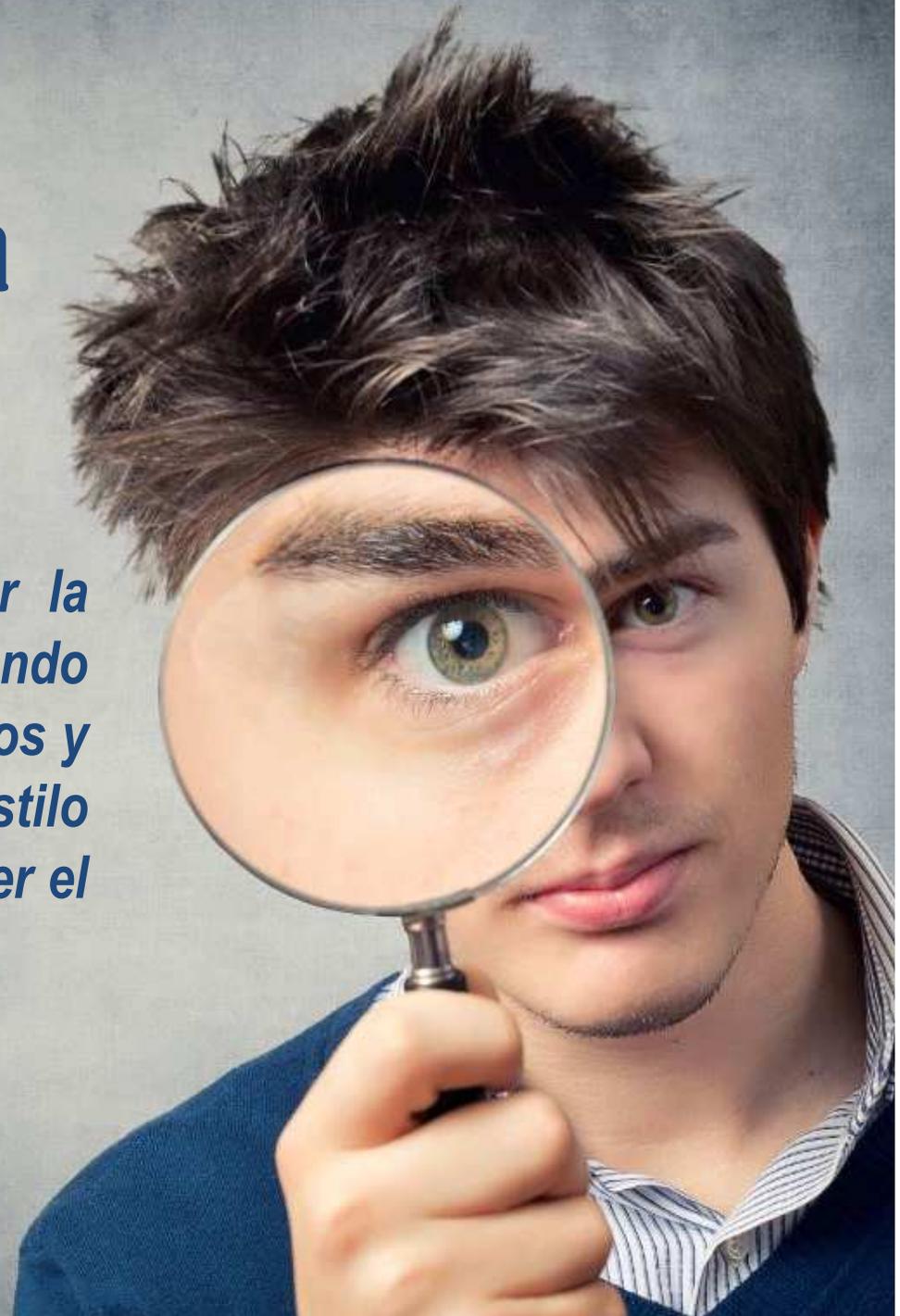
1	Analíticos	Disponibilidad de una técnica analítica adecuada
2	Farmacocinéticos	Acusada variabilidad PK interindividual Conocer los factores que afectan a la PK
3	Farmacológicos	Respuesta medible de forma objetiva Relación entre efectividad y variables PK
4	Clínicos	Margen terapéutico definido Utilidad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

Objetivos del empleo de la farmacocinética en pacientes con hemofilia

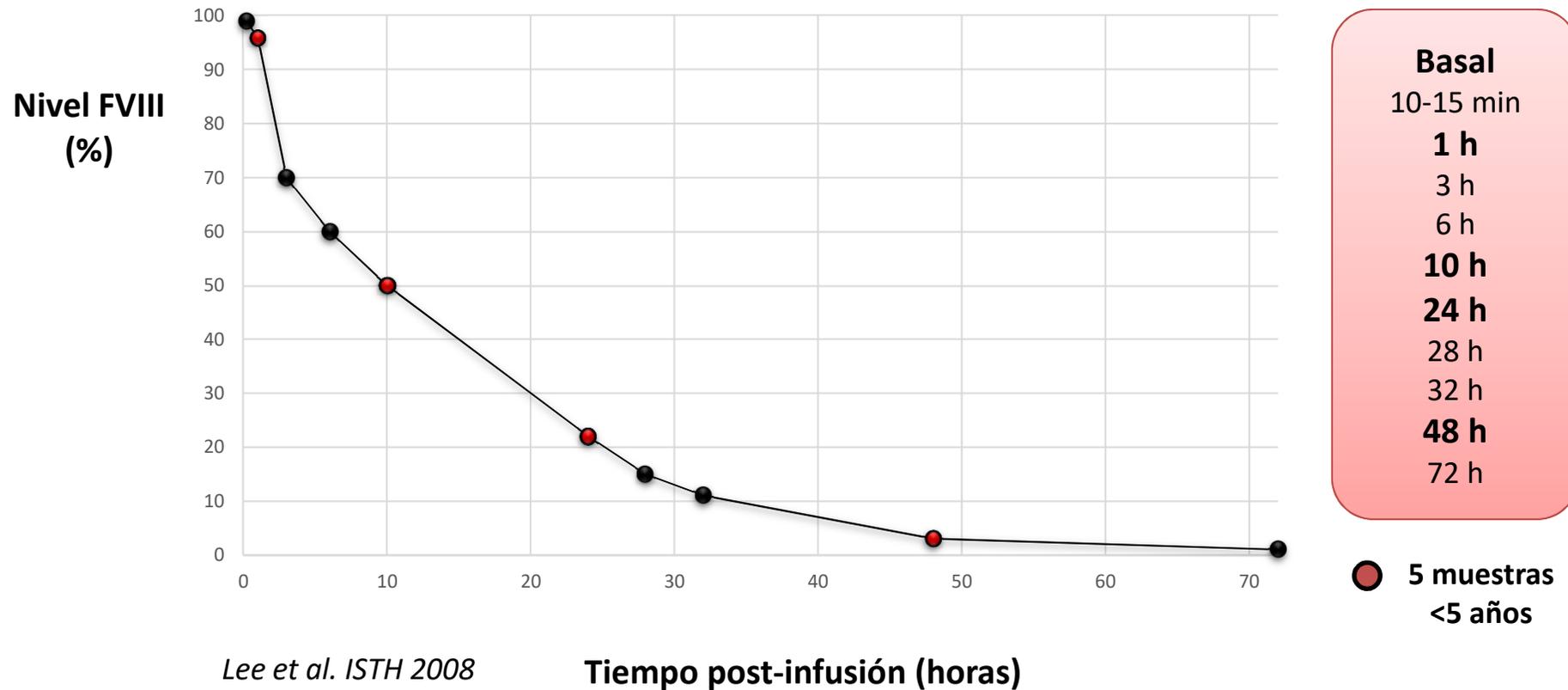


Objetivo de la Monitorización farmacocinética

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

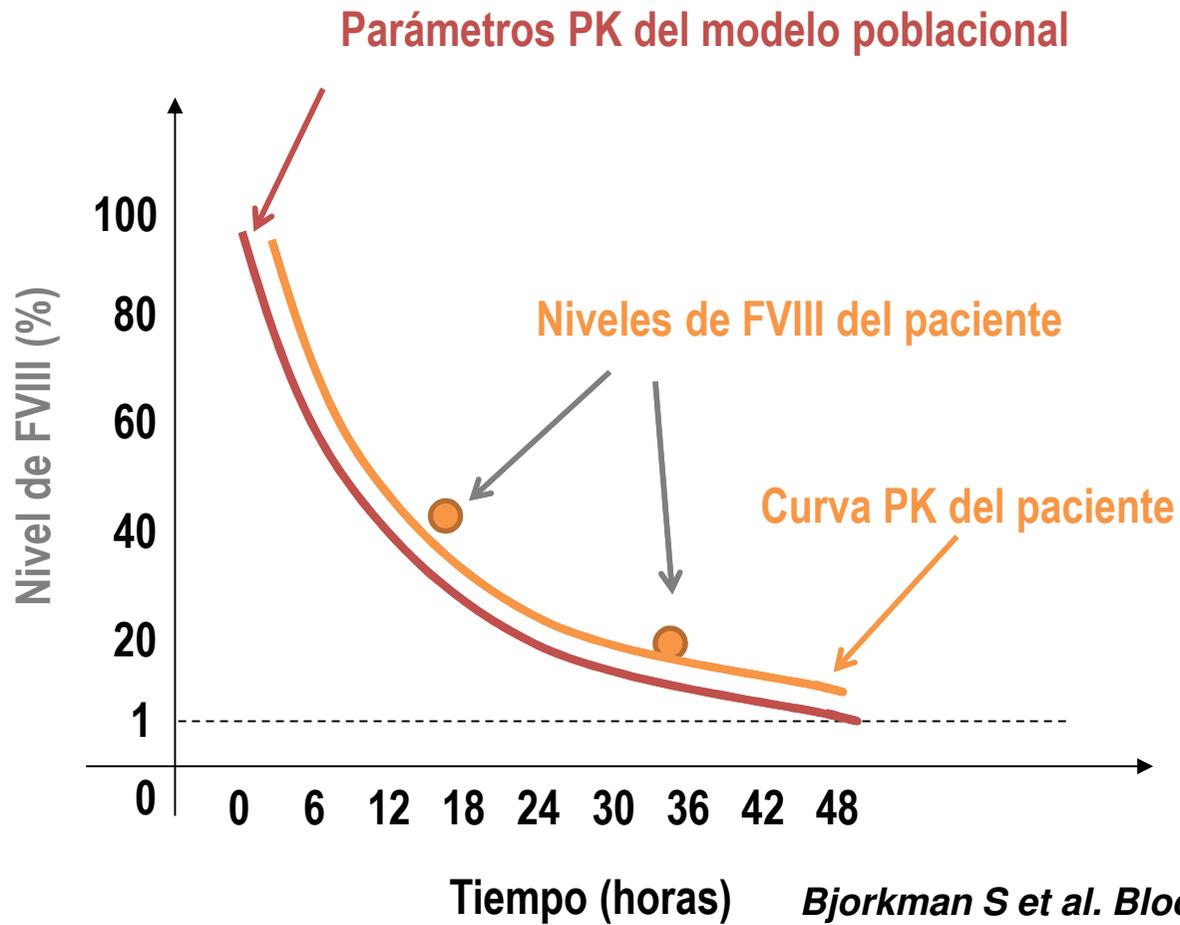
1- Björkman et al. *J Thromb Haemost* 2010; 8:730-6

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)

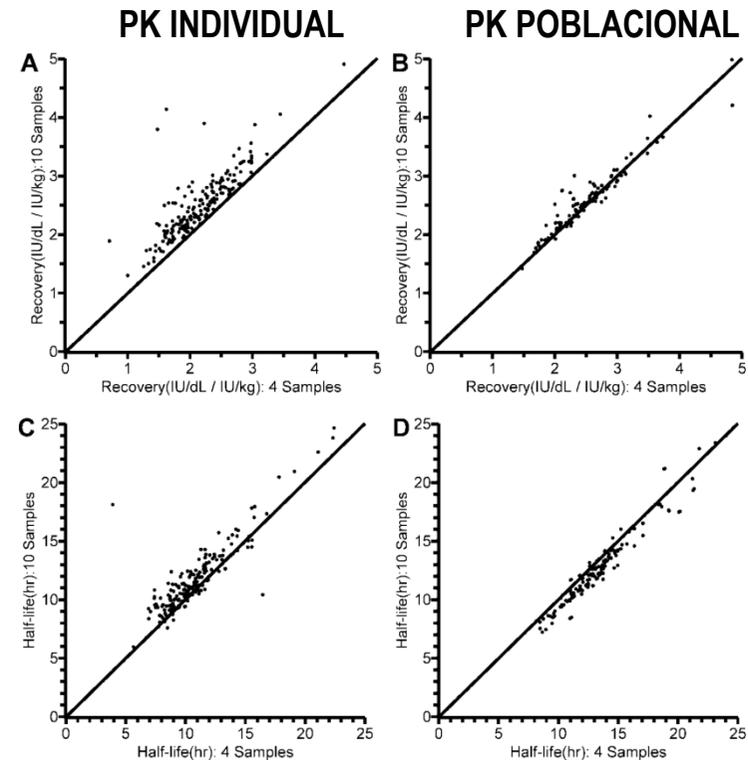
*Difference = (population PK – individual PK).

†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

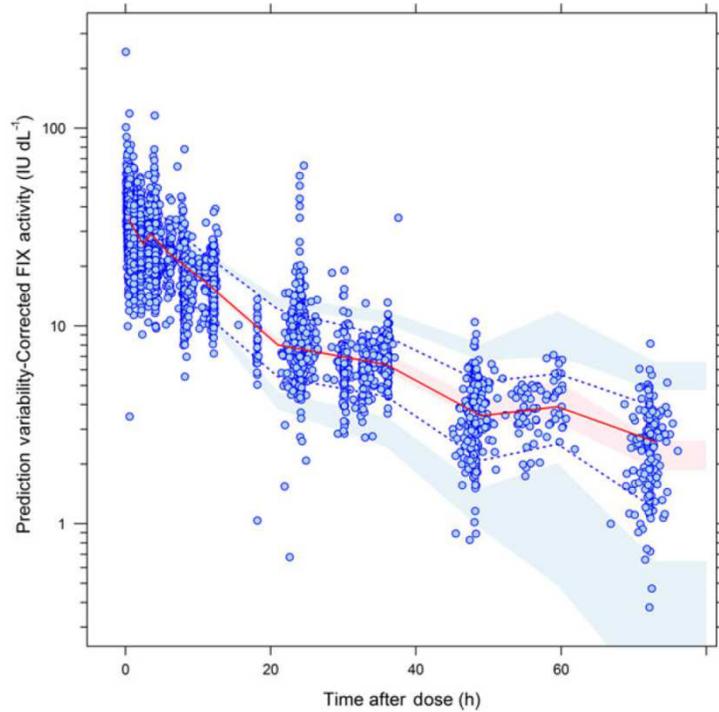


NONMEM

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.

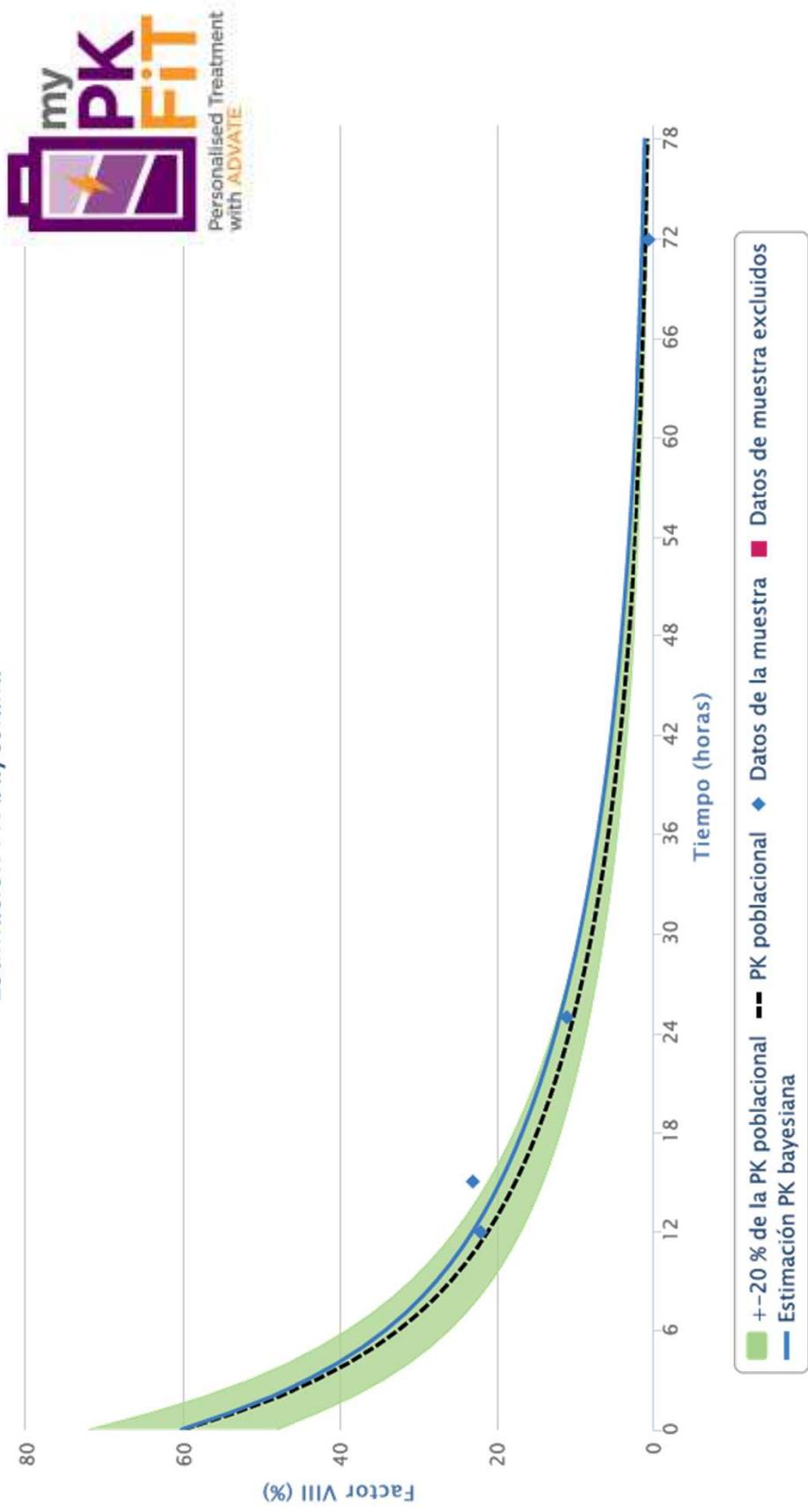
[†]RSE% for bootstrap = SE/median \times 100.

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

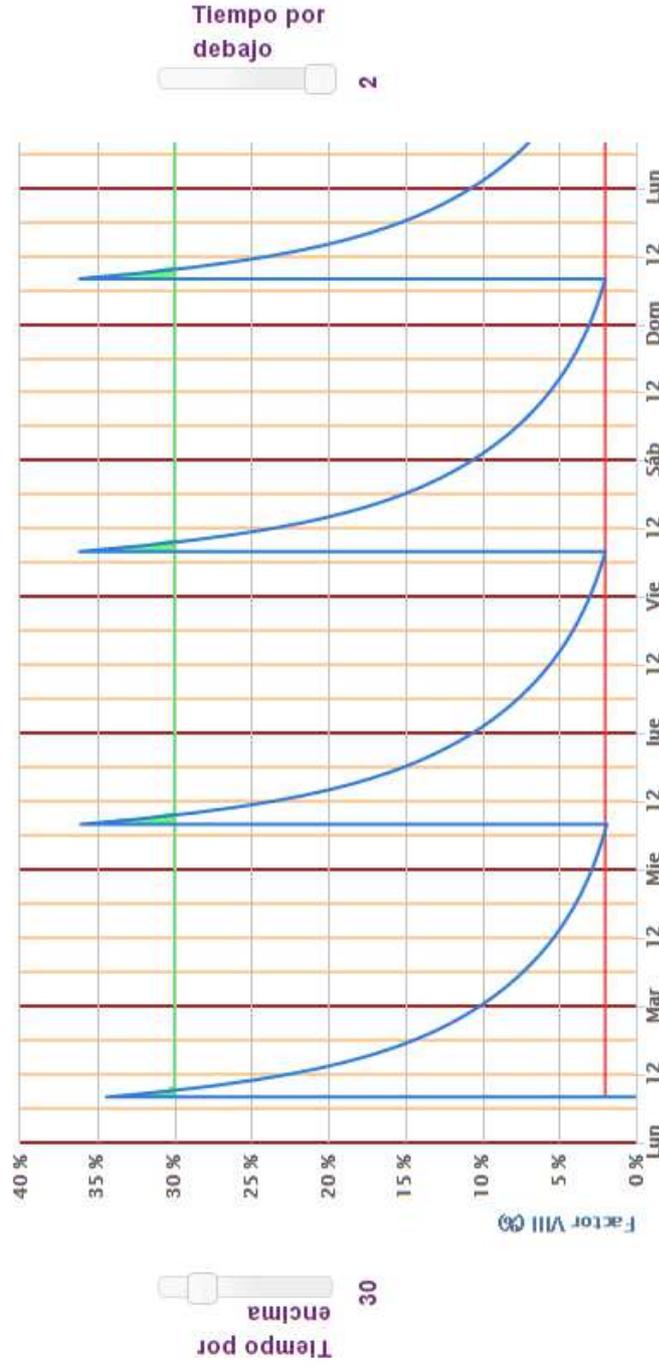
Intervalo de dosificación (horas)

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



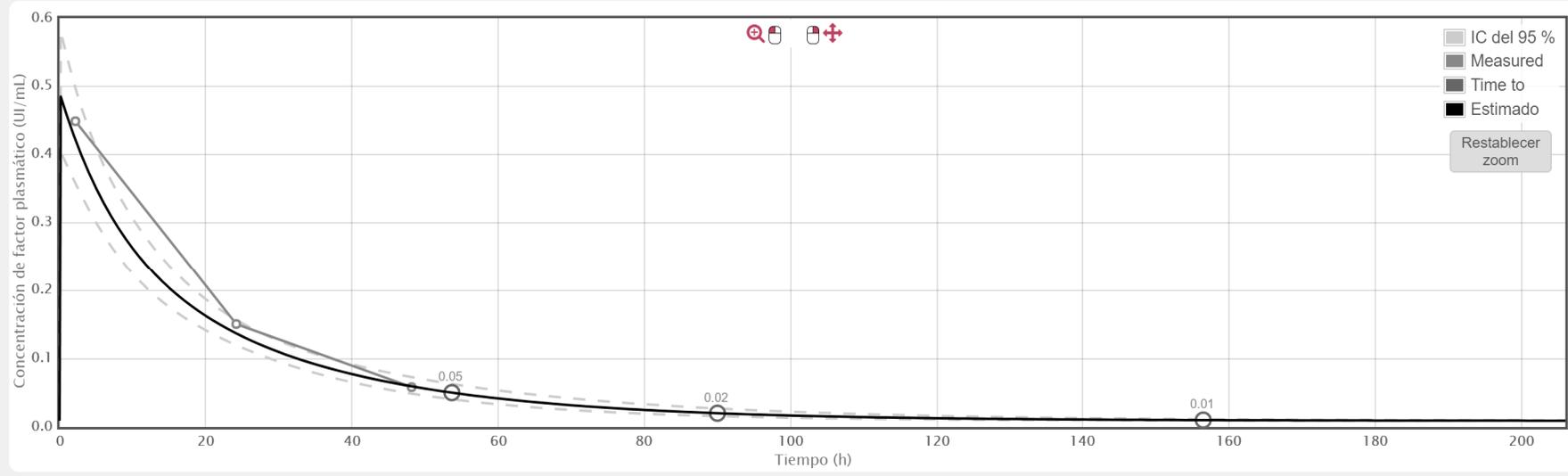
[← Volver al paciente](#)

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	Fanhdí	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
Fanhdí	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>

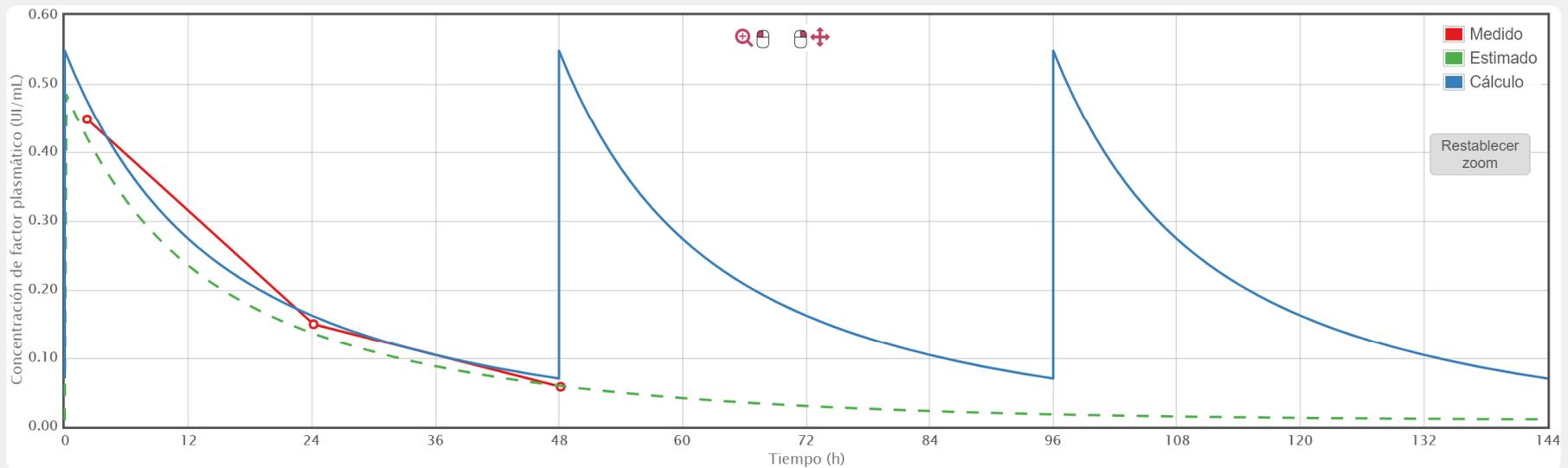
WAPPS Hemo

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

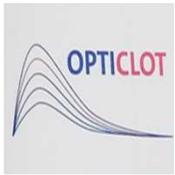
Add Note

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



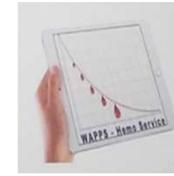
NONMEM

- 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.

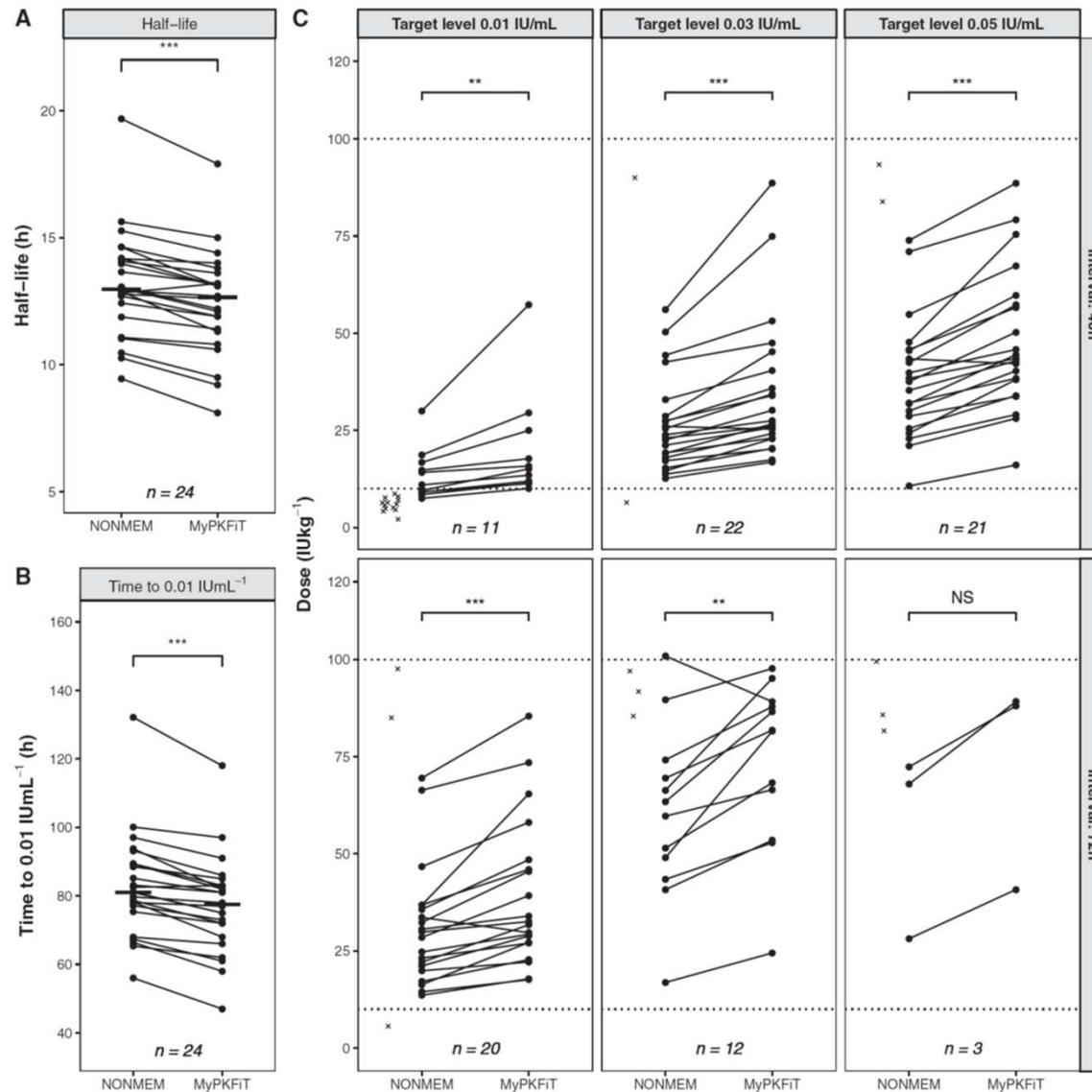
^aNumber of estimates used for comparison.

^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**