

应用 myPKFiT 解析药代动力学指导 血友病 A 患者个体化用药的进展

张文慧, 杨仁池

中国医学科学院血液病医院 中国医学科学院血液学研究所 国家血液系统疾病临床医学中心
实验血液学国家重点实验室, 天津 300020

摘要: myPKFiT 是药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 指导下的 A 型血友病管理工具, 能够快速准确地输出患者 PK 参数和给药方案供临床参考。目前血友病 A 的标准治疗手段为预防治疗, 然而由于个体间差异的影响, 仅以体重为参考来计算凝血因子 VIII (FVIII) 的用量, 并不能满足血友病 A 患者的个体化治疗需求。PK 参数可以协助临床医生更好地制订个体化治疗方案, 从而改善血友病患者的治疗效果和生活质量。本文将对应用 myPKFiT 解析 PK 指导血友病 A 患者个体化用药的进展进行概述。

关键词: myPKFiT; 药代动力学; 预防治疗; 个体化; 血友病 A

中图分类号: R973 R554⁺.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)02-0264-04

Application of myPKFiT in analyzing the pharmacokinetics to guide the progress of personalized medicine for patients with hemophilia A

ZHANG Wen-hui, YANG Ren-chi

Hematology Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences, National Center for Hematological Diseases Clinical Medicine, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China

Corresponding author: YANG Ren-chi, E-mail: rcyang65@163.com

Abstract: myPKFiT is a hemophilia A management tool under the guidance of pharmacokinetic (PK), which can quickly and accurately output patient PK parameters and dosing schedules for clinical reference. The current standard treatment for hemophilia A is preventive treatment. However, due to the influence of differences between individuals, calculating the dosage of coagulation factor VIII (FVIII) based on body weight alone cannot meet the individualized treatment needs of patients with hemophilia A. PK parameters can help clinicians better formulate individualized treatment plans, thereby improving the treatment effect and quality of life of patients with hemophilia. This article will give an overview of the progress of using myPKFiT to analyze PK to guide personalized medicine for patients with hemophilia A.

Keywords: myPKFiT; Pharmacokinetic; Preventive treatment; Individuation; Hemophilia A

血友病 A 是一种由凝血因子 VIII (FVIII) 基因突变导致的 X 连锁隐性遗传性出血性疾病, 占有血友病患者的 80% ~ 85%。其发病率没有地域和种族差异, 在全球男性人群中发病率约为 17.1/10 万^[1], 重型血友病 A 为 6/10 万^[2]。其临床表现为创伤后或自发性的关节、肌肉、内脏及深部组织的出血不止。自然病程下, 如不及时治疗可导致关节病或重要脏器出血, 危及生命。2014 年一项研究表明, 在中国男性人群中血友病 A 发病率为 4.2/10 万^[2]。尽管血友病是一种罕见病, 由于我国人口基数大, 血友病 A 患者数量仍然较多, 有效的疾病管理与治疗对减轻患者疾病负担至关重要。过去十年, 我国血友病管理体系不断完善, 在医保及药品监管部门的努力下, 我国血友病诊疗水平与发达国家差距不断缩小, 然而在中国实际临床实践中预防治疗仍有限。在最近一次全国性调查

中, 2 621 例血友病 A 患者中仅有 16.22% 接受预防治疗, 44.33% 接受传统按需治疗^[2-3]。

预防治疗指定期给予规律性替代治疗, 可维持正常关节和肌肉功能^[4]。世界血友病联盟 (WFH) 已将预防治疗推荐为血友病 A 的标准治疗方法^[5]。标准的预防治疗方案仅以体重为参考, 由于患者之间的暴露和反应差异很大, 标准推荐剂量并非对所有患者都是有效和安全的。有研究表明, 通过体重计算的剂量与患者实际需求可能并不相符, 输注过量造成浪费, 而输注不足会导致出血风险^[6-7]。

不同患者输注 FVIII 后血药浓度存在差异, 这主要是受药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 的影响。PK 是指一种药物在体内吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 的特点^[8]。如果能获得患者特异的 PK 参数, 就可以实现个体化预防治疗, 进而给患者

带来更多临床获益。2020年第三版血友病管理指南建议接受FVIII治疗的血友病A患者进行个体化PK监测^[5]。最新版《血友病治疗中国指南》也建议制订适合的最佳个体化方案时应考虑其PK特点^[4]。PK相关参数中对于治疗效果起到关键作用的是谷水平。FVIII谷水平<1%的时间已被证明与预防治疗中的重型血友病患者出血风险有关。进行个体化治疗方案制订时,其他PK参数如基线因子水平、峰浓度(C_{max})、增量回收率(incremental in vivo recovery, IVR)、清除率(Clearance, CL)、半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积(AUC)、稳态分布容积(volume of distribution at steady state, V_{ss})、平均驻留时间(mean residence time, MRT)等同样需要被评估^[9-11]。

WFH推荐通过32~48 h内采集10~11次血液样本[延长半衰期FVIII(EHL-FVIII)需要96 h或更长时间内的额外样本]进行个体PK分析^[5]。然而这在临床应用上有很大局限性:短期内频繁静脉采血增加了患者的痛苦及不便;PK检测需要的洗脱期增加了患者的出血风险;受限于操作者的专业技能,并非每个临床中心都可以进行复杂的多房室模型分析。

应用群体PK(population pharmacokinetic, PopPK)模型协助计算个体药物剂量可以解决上述问题。PopPK研究不同个体在使用临床有效剂量的药物后药物与机体的关联性,同时也研究患者的群体特征。由于体重、年龄、血型、血管性血友病因子(vWF)和抑制物水平等均可影响PK参数^[12-13],个体间临床特点(如出血表现、关节状态)与生活方式(如体育活动强度)的不同也导致个体PK参数的差异,因此使用群体模型来量化需同时考虑患者之间和患者内部PK的变异性,即同时纳入PopPK模型、协变量模型和统计学模型^[14]。协变量模型描述了PK参数与生活特征的相关性;统计学模型描述了因生物变异性导致的个体内部及个体间PK差异、测量误差和模型与数据拟合误差^[15]。

国际血栓与止血协会科学标准委员会(ISTH-SCC)推荐输注标准半衰期FVIII(SHL-FVIII)后在4~48 h内通过2~3次取样(至少间隔12 h)便可获取准确的个体PK参数;输注EHL-FVIII后需另采集一个60~84 h的样本。这种方案减少了抽血频次,提高了患者治疗依从性;且不需要洗脱期,安全性及可操作性更好^[16]。为了使基于PopPK的个体PK评估更好地应用于临床,一些因子剂量管理软件如myPKFiT应运而生。

1 myPKFiT 简介

myPKFiT软件是中国首个支持血友病PK指导的管理软件,也是目前国家药品监督管理局唯一批准的个体化预防FVIII剂量指导软件。它目前适用于年龄 ≥ 16 岁、体重 ≥ 45 kg接受百因止(一种注射用重组人凝血因子VIII)治疗的血友病A患者,不适用于伴抑制物的患者。此软件由熟悉血友病治疗的执业医疗专业人士(HCP)使用。根据当地FVIII实验室数据和患者个人信息来估算个体FVIII PK参数,进一步计算预防剂量,HCP还可以根据患者的个人需要和治疗计划生成不同的预防性输注模型。该医疗设备的输出数据将用来指导制订相关的FVIII剂量以及给药间隔,目的是根据百因止产品特征概要

(SPC)中提供的建议剂量使患者个人的FVIII水平等于或高于特定阈值。其目标旨在改善患者依从性、制订精准预防治疗方案并提供患者教育^[17]。该软件基于网页,在myPKFiT上传或生成的数据均保存在国内服务器,数据安全性可以得到保障。

2 myPKFiT 的工作原理及步骤

myPKFiT基于已建立的PopPK模型,运用贝叶斯算法,计算出个体PK参数,结合患者的生活方式、出血表型、关节状态等情况,设置不同的凝血因子目标水平,获取输注剂量及输注间隔。

myPKFiT用以建立群体PK模型的数据来自于3个已知临床试验数据,研究群体为应用百因止治疗的重症血友病A患者($FVIII \leq 2$ IU/dL),其中包括100例10~65岁患者的184个PK数据集,以及52例1~6岁儿童患者PK数据集^[15]。这一群体模型是应用SAS 9.13版软件中的一阶积分逼近法以及非线性混合效应模型建立起来的。首先,隔室模型与残差模型共同建立起来然后添加个体间差异、个体内部差异及时间差异进行测试。其次,年龄作为一个协变量参与测试,最后利用-2 log likelihood(-2LL)和图形来评估拟合程度及后续模型描述数据的效力^[15]。

临床应用myPKFiT步骤如下:HCP首先在软件中创建患者信息,包括出生年份、出生季度及内源性FVIII基线水平;填写输注剂量、输注日期时间以及患者目前的体重等信息进行一般性PK评估;患者既往PK评估数据与新数据相结合得出当前PK数据;添加样本信息包括采集日期、采集时间[符合最低建议样本标准即2个或以上样本,一个在输注后3~4 h(± 30 min)采集,另一个在输注后24~32 h(± 1 h)采集]、FVIII水平及分析类型(一期法或显色法);软件实时输出患者个体PK曲线及相关参数(包括CL、 V_{ss} 、 $t_{1/2}$ 、FVIII水平维持在目标谷水平以上的时间);设定目标谷水平后软件给出给药剂量及给药间隔的计划表格。

对于myPKFiT建立的群体PK模型,已有研究使用稀疏采样数据以及建模数据以外的外部数据进行了验证,检查其适用性和可信度,并进一步验证了其准确性,结果表明两点取样与多点取样所获取的PK参数准确度一致^[18-20]。

3 myPKFiT 的临床效益

目前myPKFiT已在多个国家广泛应用,其临床应用的效益得到了充分肯定。在土耳其的一项研究中,应用百因止进行预防治疗的28个中心135例不伴抑制物的重型和中间型血友病A患者,进行两次采血后通过myPKFiT进行了PK参数分析,51例患者调整了治疗方案,年出血次数(ABR)从(6.0 \pm 4.2)次降至(1.4 \pm 1.6)次($P=0.025$)。在西班牙的一项研究中,应用myPKFiT软件对重症血友病A患者进行个体化治疗,不但优化了FVIII的使用剂量,同时明显改善临床结局,纳入研究的35例患者ABR和年关节出血次数(AJBR)分别降低(2.2 \pm 1.3)次和(1.9 \pm 1.2)次($P<0.05$),且这一优势在15岁以上的患者组更显著,ABR和AJBR分别下降(2.6 \pm 1.4)次和

(2.0 ± 1.2)次($P < 0.01$)^[21]。另一项单中心的临床试验中,研究人员应用 myPKFiT 对 20 名患者的预防治疗方案进行调整,所有患者的疗效均得到一定程度的改善,ABR 和 AJBR 均呈现降低趋势,同时因为采血次数的减少,患者治疗的依从性得到了提高,即使是依从性相对不佳的患者,也有 42% 能够获得临床获益^[22]。应用 myPKFiT 对重型血友病 A 患儿进行治疗方案制订可以准确反映不同年龄段儿童的 PK 特点,与标准预防期相比,年出血率显著降低^[23]。

上述临床应用的结果,展示了 myPKFiT 在不同人种、人群特征下的适用性和预测准确性,能够有效指导临床 FVIII 的合理应用并降低患者出血风险。

4 应用 myPKFiT 下的个体化治疗的成本效益分析

通过应用 myPKFiT 可以对患者的 PK 参数进行预测,实现个体化治疗。在成本效益层面,药物剂量优化后直接成本降低,同时避免了急性出血时的检验检查、交通及误工误学等间接成本^[24-25]。Iannazzo 等^[26]比较了标准预防治疗与基于 myPKFiT 的个体化预防治疗的成本差异,以模型中 10 000 例重型血友病 A 患者的年治疗费用、年关节出血率和年增量成本收益比(the incremental cost effectiveness ratio, ICER)作为临床成本效益比较的结果,研究显示 myPKFiT 指导下的个体化预防治疗方案在治疗费用上人均节省 5 197 欧元/年,年关节出血率从 1.012 降至 0.845。Pasca 等^[10]回顾性分析 6 例重型血友病 A 患儿的治疗策略,在使用 myPKFiT 进行剂量优化后,治疗的直接和间接成本较标准预防方案降低了 10.67%。2019 年意大利一项研究对 12 名血友病 A 患者进行 PK 评估,应用 myPKFiT 软件后,81.8% 的患者每年凝血因子消耗量减少,优化治疗可节省 20 525 欧元/年^[27]。

5 总结

血友病替代治疗已经发展到 PK 指导下的个体化预防时代,myPKFiT 可借助已有的群体 PK 模型及贝叶斯算法,通过 2~3 点采样,快速准确地获取血友病患者特异的 PK 参数,指导临床医生更好地制订个体化治疗方案。myPKFiT 安全可靠且操作简单,实现了血药浓度的可视化和可预测性,降低了总体治疗成本,其明显增加了患者治疗的依从性,改善了疾病治疗效果和患者生活质量。

参考文献

- [1] Song XW, Liu W, Xue F, et al. Real-world analysis of haemophilia patients in China: a single centre's experience [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(4): 584-590.
- [2] Song XW, Zhong J, Xue F, et al. An overview of patients with haemophilia A in China: epidemiology, disease severity and treatment strategies [J]. *Haemophilia*, 2021, 27(1): e51-e59.
- [3] Dou XQ, Poon MC, Yang RC. Haemophilia care in China: achievements in the past decade [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(5): 759-767.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝

血因子 VIII/IX 抑制物诊断与治疗中国指南 (2018 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10): 793-799.

Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of coagulation factor VIII/IX inhibitors (version 2018) [J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39(10): 793-799.

- [5] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition [J]. *Haemophilia*, 2020, 26 (Suppl 6): 1-158.
- [6] Poonnoose P, Keshava S, Gibikote S, et al. Outcome assessment and limitations [J]. *Haemophilia*, 2012, 18 (Suppl 4): 125-130.
- [7] Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(3): 359-367.
- [8] Delavenne X, Dargaud Y. Pharmacokinetics for haemophilia treaters: meaning of PK parameters, interpretation pitfalls, and use in the clinic [J]. *Thromb Res*, 2020, 192: 52-60.
- [9] Turecek PL, Johnsen JM, Pipe SW, et al. Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(4): 575-583.
- [10] Pasca S, Milan M, Sarolo L, et al. PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: when a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A [J]. *Thromb Res*, 2017, 157: 58-63.
- [11] 中国血友病协作组, 陈振萍, 刘葳, 等. 药物代谢动力学指导血友病 A 治疗的中国专家共识 [J]. *中国临床研究*, 2021(5): 577-581, 591.
Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China, Chen ZP, Liu W, et al. Chinese expert consensus on pharmacokinetics guided treatment for hemophilia A [J]. *Chin J Clin Res*, 2021(5): 577-581, 591.
- [12] Collins PW, Björkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(2): 269-275.
- [13] Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2011, 17(1): 2-10.
- [14] Kantasiripitak W, van Daele R, Gijzen M, et al. Software tools for model-informed precision dosing: how well do they satisfy the needs? [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 620.
- [15] Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight [J]. *Blood*, 2012, 119(2): 612-618.
- [16] Iorio A, Blanchette V, Blatny J, et al. 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 [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(12): 2461-2465.

(下转第 271 页)

- 329-333.
- [29] FDA approves targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation [EB/OL]. (2020-08-12) [2021-06-15]. http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation?utm_campaign=FDA%20approves%20targeted%20treatment%20for%20rare%20duchenne%20muscular%20dystrophy%20mutation&utm_medium=email&utm_source=Eloqua.
- [30] Watanabe N, Nagata T, Satou YH, et al. NS-065/NCNP-01: an antisense oligonucleotide for potential treatment of exon 53 skipping in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13:442-449.
- [31] 夏训明. 美国 FDA 批准 Viltepso (viltolarsen) 用于治疗 MDM 基因突变型杜氏肌营养不良症 [J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(5):714.
Xia XM, U.S. FDA approves Viltepso (viltolarsen) for the treatment of MDM gene mutation Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2020, 36(5):714.
- [32] Sun CM, Shen LA, Zhang Z, et al. Therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: an update [J]. *Genes*, 2020, 11(8):837.
- [33] Skuk D, Goulet M, Roy B, et al. Dystrophin expression in muscles of Duchenne muscular dystrophy patients after high-density injections of normal myogenic cells [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(4):371-386.
- [34] Skuk D, Goulet M, Roy B, et al. First test of a “high-density injection” protocol for myogenic cell transplantation throughout large volumes of muscles in a Duchenne muscular dystrophy patient: eighteen months follow-up [J]. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(1):38-46.
- [35] Buyse GM, van der Mieren G, Erb M, et al. Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mouse: cardiac protection and improved exercise performance [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(1):116-124.
- [36] Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9979):1748-1757.
- [37] Ennen JP, Verma M, Asakura A. Vascular-targeted therapies for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Skelet Muscle*, 2013, 3(1):9.
- [38] Consalvi S, Mozzetta C, Bettica P, et al. Preclinical studies in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat [J]. *Mol Med*, 2013, 19(1):79-87.
- [39] ClinicalTrials.gov. Australasian COVID-19 trial (ASCOT) [M/OL]. Bethesda: National Library of Medicine, 2020 [2021-06-15]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483960>.
- [40] 杜文津, 万琪, 陈晋文, 等. 假肥大型肌营养不良症基因诊断及遗传分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(9):13-15.
Du WJ, Wan Q, Chen JW, et al. Gene diagnosis and hereditary analysis in families of Duchenne/Becker muscular dystrophy [J]. *Chin J Birth Heal Hered*, 2009, 17(9):13-15.
- 收稿日期:2021-06-15 修回日期:2021-08-18 编辑:叶小舟
-
- (上接第 266 页)
- [17] Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, de la Corte-Rodríguez H, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFit[®] in patients with severe haemophilia A without inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2017, 23(1):e50-e54.
- [18] Lavin M, Larkin N, Patel A, et al. The Irish personalized approach to the treatment of haemophilia (iPATH)-determinants of inter-individual variation in FVIII pharmacokinetics [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1):1190.
- [19] Blanchette VS, Tiseo L, Lillicrap D, et al. A practical, one clinic visit, population pharmacokinetic (PK) protocol for generation of PK profiles in subjects with severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1):2480.
- [20] Fernandez Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salces M, et al. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters in children and adolescents with severe hemophilia: a single center experience [J]. *Blood*, 2015, 126(23):3534.
- [21] Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, et al. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFit[®] [J]. *Haemophilia*, 2018, 24(5):e338-e343.
- [22] Nagao A, Yeung CHT, Germini F, et al. Clinical outcomes in hemophilia A patients undergoing tailoring of prophylaxis based on population-based pharmacokinetic dosing [J]. *Thromb Res*, 2019, 173:79-84.
- [23] Nishimura S, Tomioka K, Shimomura M, et al. Pharmacokinetics Using myPKFit[®] for Personalized Prophylaxis in Children with Severe Hemophilia a [J]. *Blood*, 2017, 130(Supplement 1):2361.
- [24] Matsumura R, Tomioka K, Nishimura S, et al. Pharmacokinetics of extended half-life factor VIII products by myPKFit[®] is useful for personalized treatment in children with severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1):1127.
- [25] Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, et al. Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A [J]. *Thromb Res*, 2019, 174:151-162.
- [26] Iannazzo S, Cortesi PA, Crea R, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(6):425-430.
- [27] Pasca S, Zanon E. Savings without changing: how to use the MyPKfit[®] device to improve treatment strategies in a cohort of patients with haemophilia A [J]. *Thromb Res*, 2019, 183:1-3.
- 收稿日期:2021-07-12 编辑:李方