

# De invloed van gewicht op de dosis apixaban: een populatiefarmacokinetische analyse op basis van klinische data

Vera Weinberg <sup>a\*</sup>, Dirk Jan A.R. Moes <sup>b</sup>, Qingui Chen <sup>b</sup>, Eleonora Camilleri <sup>b</sup>, Myrthe M.A. Toorop <sup>b</sup>, Jacqueline M. Borst <sup>c</sup>, Loes E. Visser <sup>d</sup>, Nienke van Rein <sup>b</sup> en Elke H.J. Krekels <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; thans: Dijklander Ziekenhuis, Hoor.

<sup>b</sup> Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

<sup>c</sup> Laïresse Ziekenhuisfarmacie, Amsterdam.

<sup>d</sup> HagaZiekenhuis, Den Haag.

<sup>e</sup> Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Leiden.

\* Correspondentie: v.weinberg@dijklander.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Weinberg V, Moes DJAR, Chen Q, Camilleri E, Toorop MMA, Borst JM, Visser LE, van Rein N, Krekels EHJ. De invloed van gewicht op de dosis apixaban: een populatiefarmacokinetische analyse op basis van klinische data. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2024;9:a1785.

## KERNPUNTEN

- Er zijn aanwijzingen dat dosisaanpassing van apixaban bij patiënten met overgewicht nodig is.
- Dit is een van de eerste populatiefarmacokinetische (PPK) studies met behulp van klinische data van apixaban bij patiënten met veneuze trombo-embolieën (VTE) of atriumfibrilleren (AF).
- Speciale focus ligt op de correlatie tussen gewicht en verschillende modelparameters om vast te stellen of dosisaanpassing van apixaban op basis van gewicht noodzakelijk is.
- Volgens deze PPK-analyse is voor deze populatie dosisaanpassing bij patiënten tussen de 60 en 125 kg niet nodig.

## INLEIDING

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder apixaban, worden als eerste keus antistollingstherapie ingezet bij veneuze trombo-embolieën (VTE) en atriumfibrilleren (AF). Apixaban wordt in een vaste dosering gebruikt en de fabrikant stelt dat routinematige monitoring niet nodig is vanwege het stabiele farmacokinetisch (PK) profiel [1,2].

Ondanks de beschreven optimale werkzaamheid en veiligheid treden tijdens het gebruik van apixaban complicaties op, zoals VTE, myocardinfecten en bloedingen. Daarbij laat de literatuur zien dat, ondanks de stabiele kinetiek, lage en hoge dalspiegels zijn geassocieerd met respectievelijk een verhoogd VTE en bloedingsrisico [3-7]. Ook is aangetoond dat in de klinische setting een grote interindividuele variabiliteit (IIV) bestaat tussen apixabanconcentraties bij dezelfde dosering [8,9]. Zo werd voor de dalspiegels van apixaban 5 mg een variatiecoëfficiënt van 29 tot 49% gevonden [9]. Dit suggereert dat het PK-profiel van apixaban variabel is dan verwacht.

De IIV in apixabanconcentraties kan een gevolg zijn van verschillende patiëntfactoren [3-7], met een bewezen negatief verband tussen gewicht en apixaban top- en dalspiegels [7,10-13]. Daarbij is in eerdere populatiefarmacokinetische (PPK) studies met gezonde vrijwilligers een correlatie gevonden tussen het verdelingsvolume en gewicht [14]. De FDA- en KNMP-richtlijnen beschouwen deze associaties als niet klinisch relevant en claimen dat dosisaanpassing niet nodig is bij een gewicht tot 170 kg [15,16]. Of dit ook het geval is bij patiënten is tot op heden onvoldoende onderzocht.

Het doel van deze studie is om de PK van apixaban te beschrijven op basis van *real world* data. Dit wordt gedaan door middel van de ontwikkeling van een PPK-model, waarbij speciale focus ligt op de correlatie tussen verschillende maten voor gewicht op verschillende modelparameters. Hiermee kan worden vastgesteld of dosisaanpassing op basis van gewicht nodig is.

## METHODEN STUDIEOPZET

Apixaban concentratie-tijdpunten (CTP's) werden verzameld uit drie eerdere cohortstudies [9,17,18]. Voor alle studies werd toestemming gegeven door de medische toetsingscommissie en bij alle deelnemers werd *informed consent* afgenomen. De *DOAC Levels prior to*

## ABSTRACT

*The influence of body weight on apixaban dose: a population pharmacokinetic analysis based on clinical data*

### Background

Apixaban is administered in a fixed dose regimen and is marketed as a medicine for which routine monitoring, due to its stable pharmacokinetic (PK) profile, is not necessary. Despite the described optimal efficacy and safety, clinical complications (CC) like myocardial infarction, venous thromboembolism (VTE), and bleeding still occur. Moreover, interindividual variability (IIV) in apixaban concentrations at the same dosage was found and was associated with body weight. It was also shown that low trough concentrations and high trough concentrations are respectively associated with an increased VTE and bleeding risk. This suggests that in patients with CC, the PK profile may be more variable than expected and dose adjustment may be necessary.

### Objective

The objective of this study was to describe the pharmacokinetics of apixaban in a clinical setting by developing a population PK (PPK) model to guide dose optimisation.

### Design

Data was collected from three observational studies and included data of hospitalized and outpatient patients (> 18 years) who were prescribed apixaban for the treatment of atrial fibrillation or VTE.

### Methods

Apixaban concentration-time points (CTP) were collected, based on which a PPK model was developed. The covariate analysis focused on body size-descriptors, in addition to demographics and clinical characteristics.

### Results

426 CTP were collected from 175 patients. A two-compartment model was the most suitable to describe the PPK parameters. The parameters were as follows: renal clearance (CL) 0.65 L/h, non-renal CL 1.48 L/h, central volume of distribution and peripheral volume of distribution, 20 L, intercompartmental CL 0.086 L/h. No covariates were statistically significantly correlated with IIV in model parameters.

### Conclusion

Based on this PPK analysis, no dose adjustment of apixaban is needed for patients between 60 and 125 kg.

*Incision (DALI)-studie en de Pharmacokinetics of Direct Oral AntiCoagulants (KIDOAC)-studie werden uitgevoerd in het LUMC in Leiden en The effect of Body weight on through Concentrations on DOAC's in patients (BC-DOAC)-studie is uitgevoerd in het HagaZiekenhuis (HAGA) in Den Haag. In alle drie de studies werden patiënten geïncubeerd die ouder waren dan 18 jaar en minimaal 5 dagen apixaban gebruikten en dus *steady state*-concentraties hadden bereikt. De DALI-deelnemers ondergingen een geplande operatie (OK) waarvoor hun behandeling met apixaban tijdelijk werd gestaakt.*

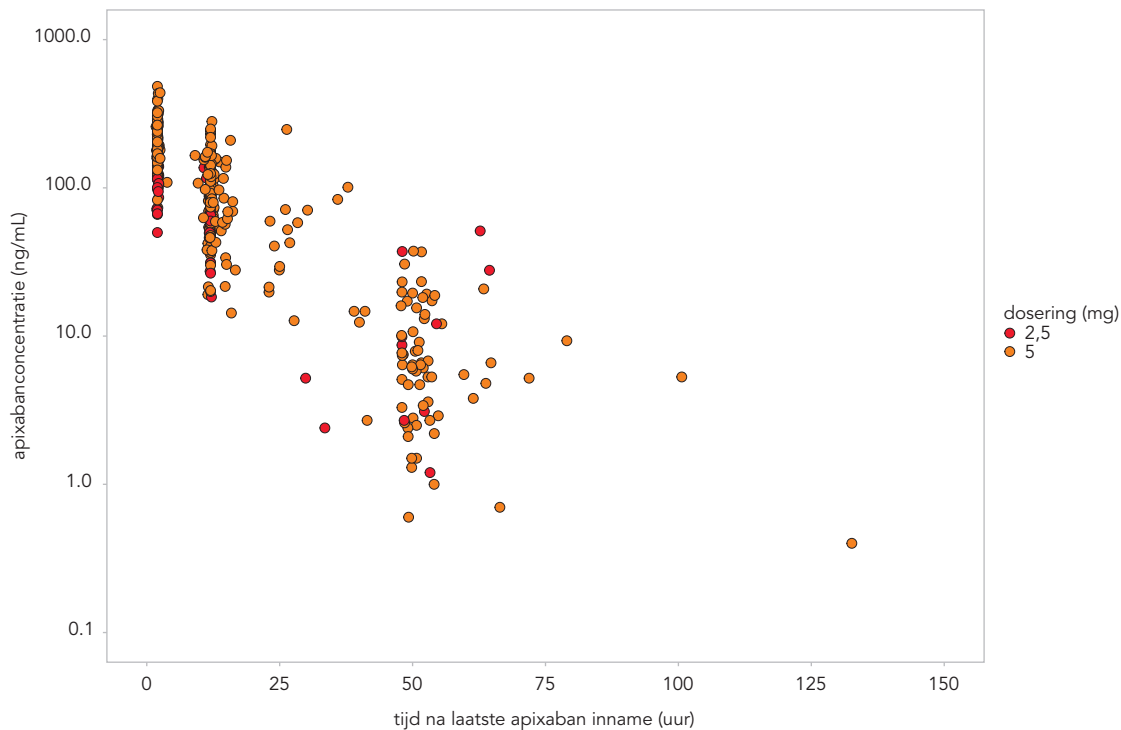
### PK-MONSTERS EN BIOANALYSE

Bij de BC-DOAC-deelnemers werden dalspiegels circa 12 uur na laatste inname afgenomen. In de KIDOAC-studie werden per deelnemer top- en dalspiegels (circa 2 en 12 uur na laatste inname) afgenomen op drie verschillende dagen. Bij de DALI-deelnemers werd na staken van apixaban, conform protocol voor ingrepen, voor de eerste incisie van de OK een spiegel gemeten. In alle studies werd de exacte tijd van bloedafname na inname van de laatste dosis geregistreerd. Monsters werden gemeten met een gevalideerde *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS)-methode in de BC-DOAC- en DALI-studie. In de KIDOAC-studie werden de monsters gemeten aan de hand van een gevalideerde anti-Xa-assay. In alle studies werden demografische factoren, zoals geslacht, leeftijd, gewicht, lengte, indicatie, dosis en interacties verzameld. Ook basis klinische chemie werd verzameld.

### MODELONTWIKKELING

Op basis van literatuuronderzoek en visuele inspectie van de data werden 1- en 2-compartmentmodellen getest [14,19] en om modelstabiliteit te verbeteren werd het perifere verdelingsvolume ( $V_p$ ) gelijk gesteld aan het centrale verdelingsvolume ( $V_c$ ). Analoog aan Cirincione et al. werd de klaring (CL) beschreven met een renale en non-renale component, waarbij de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR, [CKD-EPI]) werd gebruikt voor de renale component [14]. Verder werd gebruik gemaakt van een eerste orde-absorptiemodel waarbij de absorptiesnelheidsconstante ( $K_a$ ) werd vastgezet op de literatuur [13]. Lognormale distributies werden getest voor de beschrijving van de IIV voor alle modelparameters. Additieve, proportionele en gecombineerde foutmodel-

**FIGUUR 1 APIXABANCONCENTRATIES (LOG SCHAAL) PER TIJDSPUNT NA LAATSTE INNAME APIXABAN**



len werden beoordeeld voor de *residual unexplained variability* (RUV). Verder werd getest of splitsing van de RUV per analysemethode een verbetering gaf van de fit.

### MODEL SELECTIE

Modellen werden beoordeeld op basis van afname van de *objective function value* (OFV =  $-2 \log \text{likelihood}$ ). Een afname van de OFV van  $\geq 3,84$  werd als statistisch significant beschouwd (bij een verschil van 1 punt in vrijheidsgraad komt dit overeen met  $P < 0,05$ ). Daarbij werden *goodness-of-fit* (GOF)-grafieken geëvalueerd. Ook de parameter precisie, gekwantificeerd als relatieve standaardfout (RSE) van de geschatte waarde, en plots van IIV-parameters versus covariaten werden beoordeeld.

### COVARIATEN

Na selectie van het structurele en statistische model werden de covariaten leeftijd, geslacht, indicatie, gewicht,

*lean body weight* (LBW) en *body mass index* (BMI) getest met behulp van stapsgewijze covariaat *modelling* (scm). Alle covariaten werden getest op de totale CL ( $CL_{\text{tot}}$ ) en het centrale verdelingsvolume ( $V_c$ ), en geïncludeerd op basis van een voorwaarts inclusiecriteria van  $P < 0,05$  en een achterwaarts eliminatiecriteria van  $P < 0,01$ .

### MODELEVALUATIE

Naast de criteria voor modelselectie werd voor het eindmodel een *visual predictive check* (VPC) uitgevoerd.

### SOFTWARE

Er is gebruik gemaakt van het *non-linear mixed-effects-modelling* programma (NONMEM v.7.4.1), in combinatie met PsN (v.4.7.0), Xpose (v4.7.0) en R (v.3.4.4.). Pirana werd gebruikt voor de integratie van alle software (v.2.9.7.). De *first order conditional estimation with interaction*-methode werd gebruikt voor analyse.

**TABEL 1 DEMOGRAFISCHE INFORMATIE VAN DE GEÏNCLUDEERDE PATIËNTEN**

patiëntkarakteristieken	DALI	KIDOAC	BC-DOAC	totaal
aantal patiënten	95	55	25	175
geslacht (vrouw)	27 (28)	27 (49)	10 (40)	64 (37)
leeftijd, j	71 (11)	75 (10)	67 (12)	71 (11)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28 (5)	27 (4)	29 (5)	27 (5)
gewicht, kg	84 (19)	82 (16)	86 (19)	84 (19)
gewicht, kg				
44-75	28 (29)	20 (36)	8 (32)	56 (32)
76-100	52 (55)	28 (51)	12 (48)	92 (53)
101-125	12 (13)	7 (13)	3 (12)	22 (12)
125-151	3 (3)	0 (0)	2 (8)	5 (3)
lengte, cm	176 (8,9)	174 (11,2)	173 (9,3)	173 (9,7)
eGFR, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>				range 19-110 mL/min
	76 (20,3)	73 (28,1)	79 (14)	75 (22,4)
apixaban informatie	DALI	KIDOAC	BC-DOAC	totaal
dosis apixaban				
2x per dag 2,5 mg	11 (12)	5 (9)	0	16 (9)
2x per dag 5 mg	84 (88)	50 (91)	25 (100)	159 (91)
indicatie				
atriumfibrilleren	71 (75)	47 (85,5)	25 (100)	143 (82)
veneuze trombo-embolie	20 (21)	8 (14,5)	0	28 (16)
anders	4 (4)	0 (0)	0	4 (2)
concentratiemetingen	95	306	25	426
top (± 2 uur na inname)		152 (50)		152 (36)
dal (± 12 uur na inname)		154 (50)	25 (100)	179 (42)
OK (23-168 uur na inname)	95 (100)	0 (0)	0 (0)	95 (22)

Continue variabelen zijn weergegeven als gemiddelde (SD) en categorische variabelen als aantal (%).

DALI: *DOAC Levels prior to Incision*, KIDOAC: *Pharmacokinetics of Direct Oral AntiCoagulants*, BC-DOAC: *The effect of Body weight on through Concentrations on DOAC's in patients*, BMI: *body mass index*, eGFR: *geschatte glomerulaire filtratiesnelheid*, OK: *operatie*.

## RESULTATEN

### DEMOGRAFIE

In totaal werden 175 patiënten geïncubeerd waarvan 426 CTP's beschikbaar waren (figuur 1). Van de patiënten waren 64 vrouw (37%), de gemiddelde leeftijd was 71 jaar (standaarddeviatie [SD] 10,8) en het gemiddeld gewicht was 84 kg (SD 19,1). De karakteristieken van de geïncubeerde patiënten zijn samengevat in tabel 1.

### MODELONTWIKKELING

Een 2-compartmentmodel met eerste orde-absorptie en -eliminatie gaf de beste beschrijving van de PK van apixaban. De IIV is toegevoegd op  $K_a$ , CL en  $V_c$ . Voor de

$K_a$  werd de IIV vastgezet op literatuurwaarden en voor  $CL_{tot}$  en  $V_c$  werd deze geschat. De RUV werd het best beschreven als proportionele fout en splitsing per analyse-methode gaf geen significante verbetering van de fit. De biologische beschikbaarheid (F) was 31% lager bij doseringen > 2,5 mg. Alle parameterwaarden, inclusief IIV, RUV en *shrinkage*, staan weergegeven in tabel 2. Alle RSE-waarden waren < 50%, wat betekent dat een accurate schatting van parameterwaarden mogelijk was op basis van de beschikbare data.

### COVARIATEN

In de scm-procedure werden geen statistisch significante

covariaatrelaties gevonden voor  $V_c$  en  $CL_{tot}$ . In figuur 2 is te zien dat in de bestudeerde populatie geen duidelijke trends zijn tussen  $CL_{tot}$  en  $V_c$  en gewicht, LBW en BMI.

## MODELEVALUATIE

De GOF-grafieken in figuur 3 laten geen trends zien, wat betekent dat het model alle data over het gehele concentratiebereik betrouwbaar beschrijft. De gecorrigeerde en niet-gecorrigeerde gestratificeerde VPC's (n = 500) in figuur 4-7 tonen dat de geobserveerde mediaan en het 10e en 90e percentiel binnen de voorspelde range liggen. Dit toont aan dat het model de typische trends en de variabiliteit goed voorspelt.

## BESCHOUWING

Dit is één van de eerste PPK-studies van apixaban bij patiënten met VTE of AF. Er werd in deze studie geen statistisch significante correlatie tussen de IIV van het  $V_c$  of

de CL en gewicht, BMI, of LBW gevonden. Op basis van de resultaten in deze populatie kan worden geconcludeerd dat bij een gewicht tussen 60 en 125 kg en een BMI tussen de 20 en 30 kg/m<sup>2</sup> geen dosisaanpassing van apixaban nodig is.

In tegenstelling tot deze studie werd in de literatuur, bij studiepopulaties met vergelijkbare gemiddelde gewichten, een statistisch significante correlatie gevonden tussen gewicht en  $V_c$ . Ook werden er voor de renale klaring ( $CL_r$ ), niet-renale klaring ( $CL_{nr}$ ) en  $V_c$  lagere waarden gevonden dan in deze PK-analyse [14,19]. Mogelijke oorzaak hiervan is dat in deze studie gebruik is gemaakt van *real world* data ten opzichte van fase 1, 2 en 3 data in de studies uit de literatuur [20-25]. Daarnaast had een groot deel van de deelnemers een Aziatische achtergrond in tegenstelling tot Kaukasische achtergrond van deze studiepopulatie.

Bevindingen van PPK-modellen kunnen echter niet zonder meer geëxtrapoleerd worden buiten de range van

**TABEL 2 GESCHATTE FARMACOKINETISCHE PARAMETERWAARDEN**

parameter	waarde	RSE (%)	shrinkage (%)
$K_a$ (uur <sup>-1</sup> ) (vastgezet*)	0,473	-	-
$CL_r/F$ (L/uur)	0,65	32	-
$CL_{nr}/F$ (L/uur)	1,48	19	-
$V_c/F = V_p/F$ (L)	20	19	-
$Q/F$ (L/uur)	0,086	35	-
F1 bij dosis = 2,5 mg (vastgezet*)	1	-	-
F1 bij dosis > 2,5 mg	0,688	38	-
IIV (CV%)			
$K_a$ (uur <sup>-1</sup> ) (vastgezet*)	51,3	-	75
$CL_{tot}/F$	31,6	10	11
$V_c/F$	29,5	32	59
$Q/F$	0 (NS)	-	-
$V_p/F$	0 (NS)	-	-
RUV (%)	27,4	10	

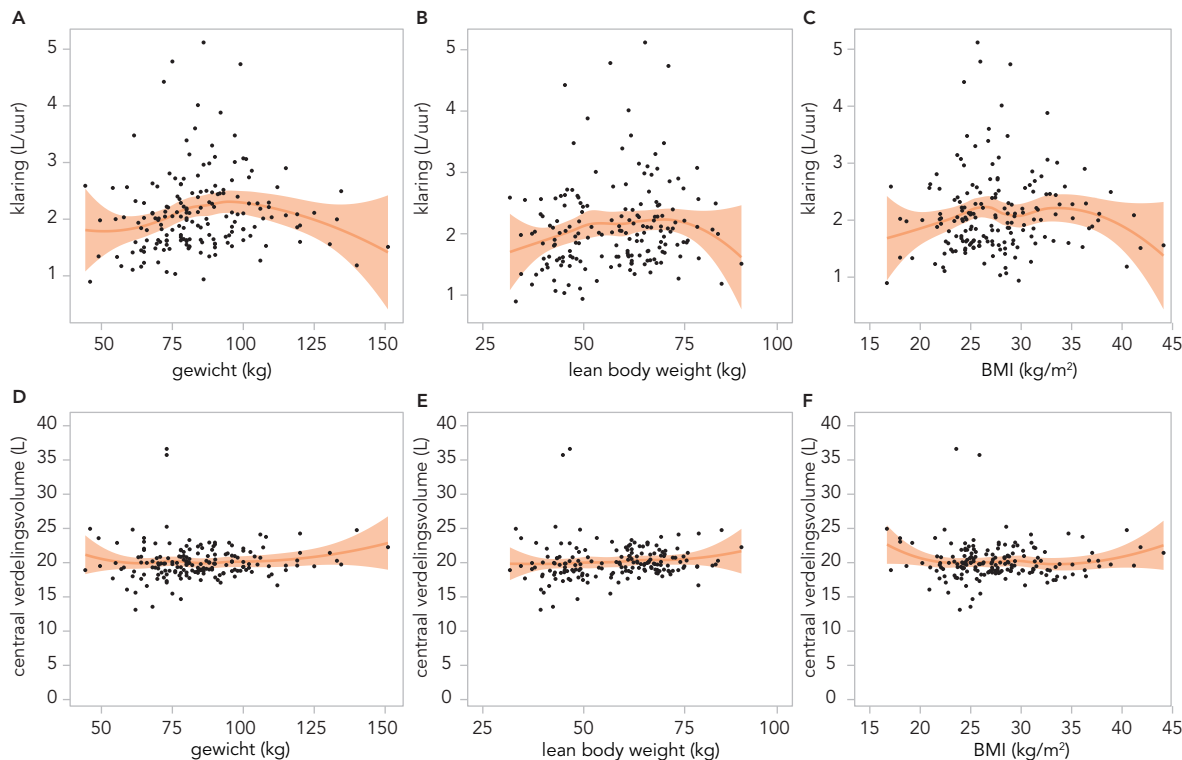
\* Vastgezet op literatuurwaarden.

Aangezien alleen orale doseringen beschikbaar waren, werden de renale klaring ( $CL_r$ ), de niet-renale klaring ( $CL_{nr}$ ), het centrale verdelingsvolume ( $V_c$ ), het perifere verdelingsvolume ( $V_p$ ) en de distributieconstante ( $Q$ ) gerapporteerd als schijnbare waarden (gedeeld door de biologische beschikbaarheid [F]).

$CL_r$ : de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR, [CKD-EPI]) werd geïnccludeerd als de renale component van de totale klaring ( $CL_{tot}$ ).

RSE: relatieve standaardfout,  $K_a$ : absorptiesnelheidsconstante, F1: biologische beschikbaarheid bij doseringen van 2,5 mg of > 2,5 mg, IIV: interindividuele variabiliteit, CV%: variatiecoëfficiënt, RUV: *residual unexplained variability*.

FIGUUR 2 COVARIATEN PLOTS



De cirkels staan voor het gewicht (A,D), *lean body weight* (LBW) (B,E) of *body mass index* (BMI) (C,F) en de getrokken lijnen geven de trend aan tussen een van deze parameters en de totale klaring ( $CL_{tot}$ ) of het centrale verdelingsvolume ( $V_c$ ).

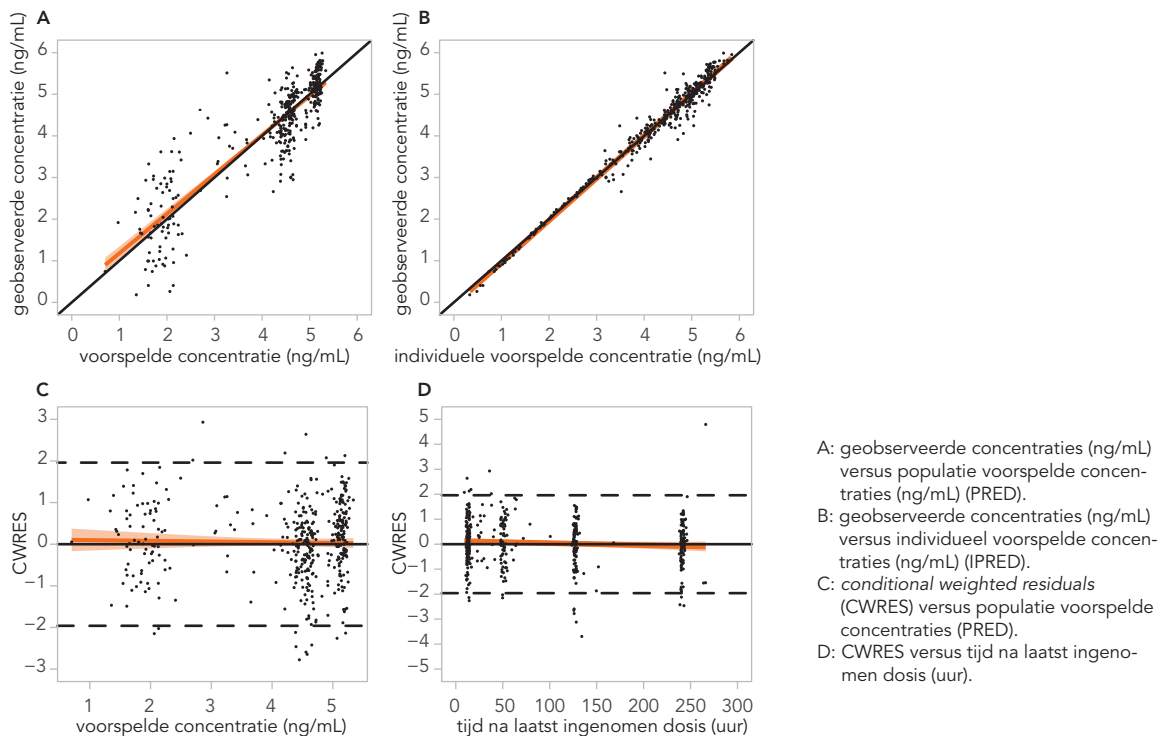
- A: trend tussen gewicht (kg) en  $CL_{tot}$  (L/uur).
- B: trend tussen LBW (kg) en  $CL_{tot}$  (L/uur).
- C: trend tussen BMI (kg/m<sup>2</sup>) en  $CL_{tot}$  (L/uur).
- D: trend tussen gewicht (kg) en  $V_c$  (L).
- E: trend tussen LBW (kg) en  $V_c$  (L).
- F: trend tussen BMI (kg/m<sup>2</sup>) en  $V_c$  (L).

onderzochte covariaatwaarden. Het is op basis van de huidige beschikbare data niet uit te sluiten dat bij het toevoegen van meer patiënten in de hogere gewichtsrang een effect op lichaamsgewicht wel identificeerbaar is. Gezien het lage aantal spiegels van patiënten onder de 60 kg en boven de 125 kg kunnen er geen conclusies worden getrokken over de dosering bij deze groepen. Vervolgonderzoek met meer spiegels in deze specifieke gewichtsklassen zou hier meer duidelijkheid over kunnen geven.

Deze studie heeft ook een aantal beperkingen. In het finale PPK-model kon de  $K_a$  niet worden geschat en werd

deze daarom vastgezet op 0,473 uur<sup>-1</sup> gebaseerd op de literatuur [14]. De verklaring hiervoor is dat de eerst afgenomen monsters topspiegels waren, wanneer het grootste gedeelte van de absorptie reeds heeft plaatsgevonden. Ook was het uitdagend om het  $V_p$  te kwantificeren, aangezien er een beperkt aantal observaties waren in de distributiefase. Om de stabiliteit van het model te verhogen, is ervoor gekozen om  $V_p$  gelijk te stellen aan  $V_c$ . Vervolgonderzoek met CTP op tijdstippen in de distributiefase zou een betere schatting van de  $V_p$  kunnen geven. Hoewel onze analyse geen externe validatie heeft, geven de RSE, VPC en GOF-plots aan dat de verkregen pa-

**FIGUUR 3 GOODNESS OF FIT (GOF) PLOTS**



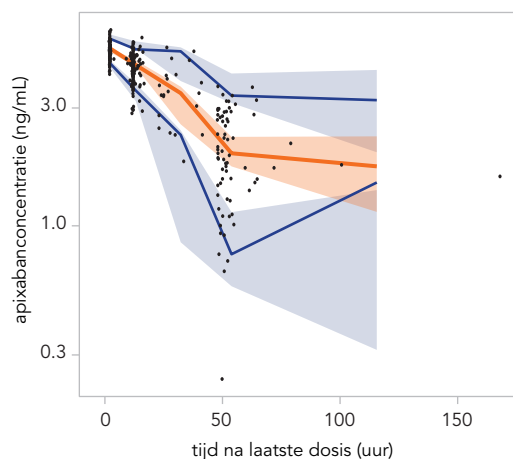
parameterwaarden op basis van de beschikbare data betrouwbaar geschat konden worden en de beschrijving en voorspelling van de geobserveerde waarden door het model accuraat zijn.

## CONCLUSIE

Er werd een PPK-model op basis van data uit de klinische setting ontwikkeld waarbij geen significante invloed van gewicht, LBW of BMI werd gevonden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat voor apixaban bij gewichten tussen de 60 en 125 kg geen dosisaanpassing nodig is. ■

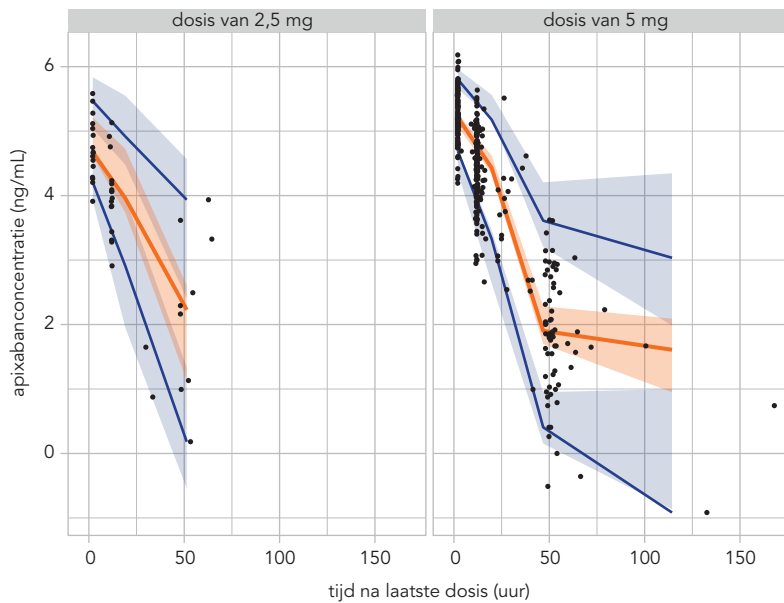
Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.

**FIGUUR 4 GECORRIGEERDE VISUAL PREDICTIVE CHECK (VPC)**



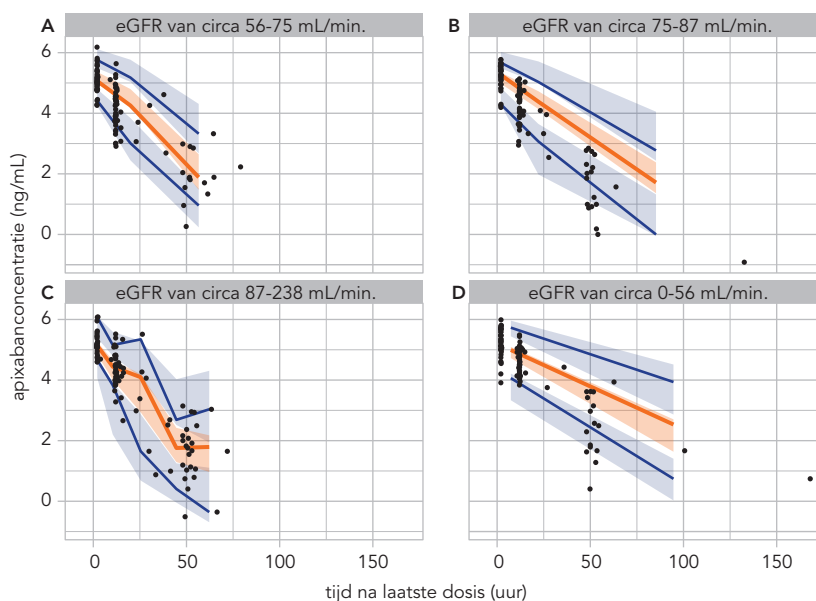
Geobserveerde apixabanconcentraties tegen de tijd (cirkels) en de mediaan en 10e en 90e percentiel van de observaties.

**FIGUUR 5 ONGECORRIGEERDE VISUAL PREDICTIVE CHECK (VPC) WAARBIJ IS GESTRATIFICEERD VOOR DOSERING**



Geobserveerde apixabanconcentraties tegen de tijd (cirkels) en de mediaan en 10e en 90e percentiel van de observaties.

**FIGUUR 6 ONGECORRIGEERDE VISUAL PREDICTIVE CHECK (VPC) WAARBIJ IS GESTRATIFICEERD VOOR DE EGFR**

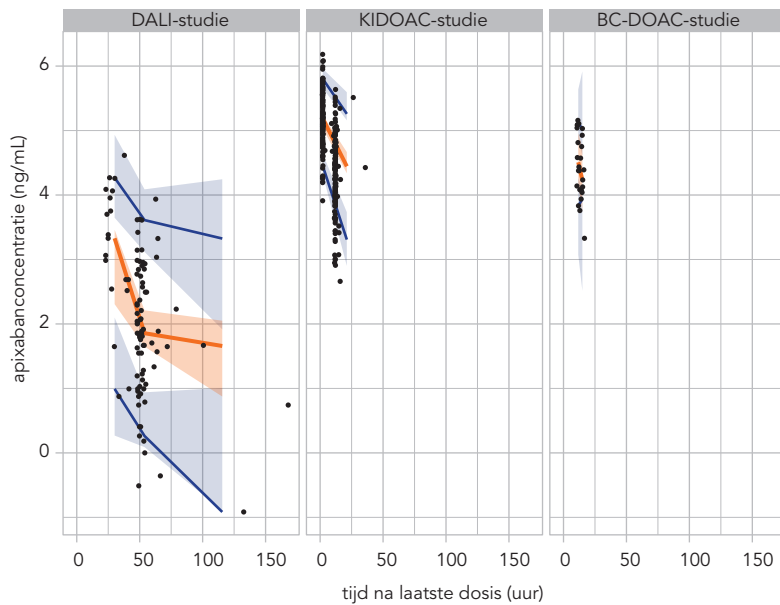


Geobserveerde apixabanconcentraties tegen de tijd (cirkels) en de mediaan en 10e en 90e percentiel van de observaties.

eGFR: de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.



**FIGUUR 7 ONGECORRIGEERDE VISUAL PREDICTIVE CHECK (VPC) WAARBIJ IS GESTRATIFICEERD VOOR DE STUDIE**



Geobserveerde apixabanconcentraties tegen de tijd (cirkels) en de mediaan en 10e en 90e percentiel van de observaties.

DALI: *DOAC Levels prior to Incision*, KIDOAC: *Pharmacokinetics of Direct Oral AntiCoagulants*, BC-DOAC: *The effect of Body weight on through Concentrations on DOAC's in patients*.