

MÉTODOS Y APARATOS PARA MODELAR, SIMULAR Y TRATAR EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio según 35 U.S.C. en virtud del § 119 (e) de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. de Serie 62/852,189 titulada “MÉTODOS Y APARATOS PARA MODELAR, SIMULAR Y TRATAR EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO” y presentada el 23 de mayo de 2019 bajo el expediente de abogado No. D0617.70130US00 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. de Serie 62/988,285 titulada “MÉTODOS Y APARATOS PARA MODELAR, SIMULAR Y TRATAR EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO USANDO INHIBIDORES PKA” y presentada el 11 de marzo de 2020 bajo el expediente de abogado No. D0617.70135US00, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento.

ANTECEDENTES

[0002] El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad autosómica dominante causada por problemas en la proteína inhibidora de C1. El AEH tipo I se caracteriza por una deficiencia en la proteína inhibidora de C1, mientras que el AEH tipo II se caracteriza por una disfunción en la proteína inhibidora de C1. El AEH afecta a aproximadamente 1 de cada 67.000 personas en todo el mundo. El AEH se manifiesta clínicamente como ataques impredecibles e intermitentes de edema (inflamación) subcutáneo o submucoso de la cara, laringe, tracto gastrointestinal, extremidades y/o genitales. El mecanismo subyacente se debe al exceso de activación del “sistema de contacto” donde la calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular (HMWK), lo que lleva a la liberación de bradicinina, lo que crea vasodilatación debido a la unión de la bradicinina a los receptores B2 de las células endoteliales.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0003] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para modelar y simular el angioedema hereditario (AEH), que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP;

determinar descriptores de predicción de enfermedades; asignar los descriptores de predicción de enfermedades a una población de pacientes virtuales; y procesar la población de pacientes virtuales con el uso del modelo de QSP para proporcionar datos procesados, en donde los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto.

[0004] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método implementado por computador para modelar y simular el angioedema hereditario (AEH), que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; determinar descriptores de predicción de enfermedades; asignar los descriptores de predicción de enfermedades a una población de pacientes virtuales; y procesar la población de pacientes virtuales con el uso del modelo de QSP para proporcionar datos procesados, en donde los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto.

[0005] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método implementado por computador para modelar y simular el angioedema hereditario (AEH), que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; determinar descriptores de predicción de enfermedades; asignar los descriptores de predicción de enfermedades a una población de pacientes virtuales; y procesar la población de pacientes virtuales con el uso del modelo de QSP para proporcionar datos procesados, en donde los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto.

[0006] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar la fuerza del activador al estimar una o más características de un sistema de contacto

en un paciente en respuesta a un activador, el método que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) de angioedema hereditario (AEH), en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que el activador se ha introducido en el modelo de QSP; calibrar el modelo de QSP con datos conocidos; introducir el activador en el modelo de QSP, en donde el activador está configurado para generar FXIIa al hacer que el Factor XII del sistema de contacto se autoactive; obteniendo, a partir del modelo de QSP, una cantidad de una proteína del sistema de contacto generada en respuesta al activador.

[0007] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método implementado por computador para estimar una o más características de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a un activador, el método que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) de angioedema hereditario (AEH), en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que el activador se ha introducido en el modelo de QSP; calibrar el modelo de QSP con datos conocidos; introducir el activador en el modelo de QSP, en donde el activador está configurado para generar FXIIa al hacer que el Factor XII del sistema de contacto se autoactive; obteniendo, a partir del modelo de QSP, una cantidad de una proteína del sistema de contacto generada en respuesta al activador.

[0008] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método implementado por computador para estimar uno o más características de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a un activador, el método que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) de angioedema hereditario (AEH), en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que el activador se ha introducido en el modelo de QSP; calibrar el modelo de QSP con datos conocidos; introducir el activador en el modelo de QSP, en donde el

activador está configurado para generar FXIIa al hacer que el Factor XII del sistema de contacto se autoactive; obteniendo, a partir del modelo de QSP, una cantidad de una proteína del sistema de contacto generada en respuesta al activador.

[0009] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar una relación entre la frecuencia del ataque del angioedema hereditario (AEH) y la tasa de activación del Factor XII, el método que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; asignar una tasa de activación del Factor XII para uno o más pacientes en una población de pacientes virtuales, en donde la tasa de activación del Factor XII comprende una tasa a la que se activa la autoactivación del Factor XII en el modelo de QSP; aplicar el modelo de QSP a uno o más pacientes de la población de pacientes virtuales para obtener datos procesados, en donde los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; determinar una frecuencia del ataque del AEH para uno o más pacientes en la población de pacientes virtuales con base en los datos procesados; y determinar una relación entre la frecuencia del ataque del AEH y la tasa de activación del Factor XII.

[0010] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método implementado por computador para determinar una relación entre la frecuencia del ataque del angioedema hereditario (AEH) y la tasa de activación del Factor XII, el método que comprende obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; asignar una tasa de activación del Factor XII para uno o más pacientes en una población de pacientes virtuales, en donde la tasa de activación del Factor XII comprende una tasa a la que se activa la autoactivación del Factor XII en el modelo de QSP; aplicar el modelo de QSP a uno o más pacientes de la población de pacientes virtuales para obtener datos procesados, en donde los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; determinar una frecuencia del

ataque del AEH para uno o más pacientes en la población de pacientes virtuales con base en los datos procesados; y determinar una relación entre la frecuencia del ataque del AEH y la tasa de activación del Factor XII.

[0011] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método implementado por computador para determinar una relación entre la frecuencia del ataque del angioedema hereditario (AEH) y la tasa de activación del Factor XII, el método que comprende: obtener un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; asignar una tasa de activación del Factor XII para uno o más pacientes en una población de pacientes virtuales, en donde la tasa de activación del Factor XII comprende una tasa a la que se activa la autoactivación del Factor XII en el modelo de QSP; aplicar el modelo de QSP a uno o más pacientes de la población de pacientes virtuales para obtener datos procesados, en donde los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; determinar una frecuencia del ataque del AEH para uno o más pacientes en la población de pacientes virtuales con base en los datos procesados; y determinar una relación entre la frecuencia del ataque del AEH y la tasa de activación del Factor XII.

[0012] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar una efectividad de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto;

y utilizar los datos procesados para obtener un indicador de la efectividad del fármaco administrado en el tratamiento del AEH.

[0013] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una efectividad de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de una farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para obtener un indicador de la efectividad del fármaco administrado en el tratamiento del AEH.

[0014] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una efectividad de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más

proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para obtener un indicador de la efectividad del fármaco administrado en el tratamiento del AEH.

[0015] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar una efectividad de una dosis de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos de la dosis del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para obtener un indicador de la efectividad de la dosis del fármaco administrado en el tratamiento del AEH.

[0016] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una efectividad de una dosis de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos de la dosis del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para obtener un indicador de la efectividad de la dosis del fármaco administrado en el tratamiento del AEH.

[0017] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una efectividad de una dosis de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos de la dosis del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para obtener un indicador de la efectividad de la dosis del fármaco administrado en el tratamiento del AEH.

[0018] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar un efecto de no adherencia con un régimen de dosificación de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales, en donde los parámetros farmacocinéticos incluyen una frecuencia de no adherencia al régimen de dosificación; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para determinar un efecto de la frecuencia de no adherencia en el tratamiento del AEH.

[0019] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar un efecto de no adherencia con un régimen de dosificación de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales, en donde los parámetros farmacocinéticos incluyen una frecuencia de no adherencia al régimen de dosificación; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para determinar un efecto de la frecuencia de no adherencia en el tratamiento del AEH.

[0020] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar un efecto de no adherencia con un régimen de dosificación de un fármaco administrado en el tratamiento del angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado para una población de pacientes virtuales, en donde los parámetros farmacocinéticos incluyen una frecuencia de no adherencia al régimen de dosificación; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que

se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y utilizar los datos procesados para determinar un efecto de la frecuencia de no adherencia en el tratamiento del AEH.

[0021] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar una cantidad de una proteína de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a la administración de un fármaco para tratar el angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; y determinar la cantidad de proteína con base en los datos procesados.

[0022] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una cantidad de una proteína de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a la administración de un fármaco para tratar el angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; y determinar la cantidad de proteína con base en los datos procesados.

[0023] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando

son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una cantidad de una proteína de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a la administración de un fármaco para tratar el angioedema hereditario (AEH), el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP; y determinar la cantidad de proteína con base en los datos procesados.

[0024] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar un perfil temporal que ilustra un efecto de un fármaco en un sistema de contacto en un paciente, el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del angioedema hereditario (AEH) para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que un activador se ha introducido en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y usar los datos procesados para determinar una medida de una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto a lo largo del tiempo en respuesta al fármaco.

[0025] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; y al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hace que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar un perfil temporal que ilustra un efecto de un fármaco en un sistema de contacto en un paciente, el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar

descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del angioedema hereditario (AEH) para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que un activador se ha introducido en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y usar los datos procesados para determinar una medida de una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto a lo largo del tiempo en respuesta al fármaco.

[0026] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hace que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar un perfil temporal que ilustra un efecto de un fármaco en un sistema de contacto en un paciente, el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del angioedema hereditario (AEH) para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que un activador se ha introducido en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y usar los datos procesados para determinar una medida de una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto a lo largo del tiempo en respuesta al fármaco.

[0027] Algunas realizaciones proporcionan un método implementado por computador para determinar una característica de un brote del angioedema hereditario (AEH) en respuesta a la administración de un fármaco a un paciente, el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes

virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y usar los datos procesados para determinar la característica del brote del AEH en respuesta a la administración del fármaco al paciente.

[0028] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; al menos un medio de hardware legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una característica de un brote del angioedema hereditario (AEH) en respuesta a la administración de un fármaco a un paciente, el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y usar los datos procesados para determinar la característica del brote del AEH en respuesta a la administración del fármaco al paciente.

[0029] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de hardware legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para determinar una característica de un brote del angioedema hereditario (AEH) en respuesta a la administración de un fármaco a un paciente, el método que comprende: determinar parámetros farmacocinéticos del fármaco para una población de pacientes virtuales; determinar descriptores de predicción de enfermedades para la población de pacientes virtuales; asignar los parámetros farmacocinéticos y descriptores

de predicción de enfermedades a la población de pacientes virtuales; procesar la población de pacientes virtuales con el uso de un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del AEH para obtener datos procesados, en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y los datos procesados comprenden una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto; y usar los datos procesados para determinar la característica del brote del AEH en respuesta a la administración del fármaco al paciente.

[0030] Algunas realizaciones proporcionan un método para desarrollar una población de pacientes virtuales que comprende una pluralidad de pacientes virtuales para su ingreso en un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) de angioedema hereditario (AEH), en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP y generar una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto, el método que comprende: asignar parámetros farmacocinéticos a la población de pacientes virtuales; determinar una frecuencia del ataque de referencia y una gravedad del ataque de referencia para cada paciente en la población de pacientes virtuales; y asignar la frecuencia del ataque de referencia y la gravedad del ataque de referencia a cada paciente en la población de pacientes virtuales.

[0031] Algunas realizaciones proporcionan un sistema que comprende: al menos un procesador de hardware informático; al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por el al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para desarrollar una población virtual para su ingreso en un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del angioedema hereditario (AEH), en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP para generar una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto, el método que comprende: asignar parámetros farmacocinéticos a la población de pacientes virtuales; determinar una frecuencia del ataque de referencia y una gravedad del ataque de referencia para cada paciente en la población de pacientes virtuales; y asignar la frecuencia del

ataque de referencia y la gravedad del ataque de referencia a cada paciente en la población de pacientes virtuales.

[0032] Algunas realizaciones proporcionan al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que almacena instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el al menos un procesador de hardware informático realice un método para desarrollar una población virtual para su ingreso en un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) del angioedema hereditario (AEH), en donde el modelo de QSP está configurado para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP para generar una cantidad de una o más proteínas del sistema de contacto, el método que comprende: asignar parámetros farmacocinéticos a la población de pacientes virtuales; determinar una frecuencia del ataque de referencia y una gravedad del ataque de referencia para cada paciente en la población de pacientes virtuales; y asignar la frecuencia del ataque de referencia y la gravedad del ataque de referencia a cada paciente en la población de pacientes virtuales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0033] Se describirán varios aspectos y realizaciones de la solicitud con referencia a las siguientes figuras. Debe apreciarse que las figuras no están necesariamente dibujadas a escala. Los elementos que aparecen en varias figuras se indican con el mismo número de referencia en todas las figuras en las que aparecen. Para mayor claridad, no todos los componentes estarán marcados en todos los dibujos.

[0034] La Figura 1 ilustra un mapa del proceso biológico para el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0035] La Figura 2 ilustra una descripción general de un modelo de ejemplo para modelar, simular y tratar el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0036] La Figura 3 ilustra un modelo PK de ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0037] La Figura 4 ilustra un modelo PD del sistema de activación por contacto de ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0038] La Figura 5 ilustra un procedimiento de ensayo in vitro de ejemplo utilizado para formar un modelo PD de ensayo fluorogénico, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0039] La Figura 6 ilustra una ilustración de ejemplo de cambios en el nivel de proteína en pacientes con AEH durante un ataque agudo, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0040] La Figura 7 ilustra muestras clínicas de ejemplo de intervalos de tiempo entre ataques agudos en pacientes con AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0041] La Figura 8A ilustra una representación de ejemplo de una población de pacientes virtuales del AEH que captura la variabilidad del paciente en los parámetros farmacocinéticos y la propensión al ataque agudo representada por la frecuencia (f) y la gravedad (S), de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0042] La Figura 8B ilustra un método para desarrollar una población de pacientes virtuales que comprende una pluralidad de pacientes virtuales para simular el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0043] Las Figuras 9A-9B ilustran modelos de ejemplo de un activador de un ataque agudo que lleva a la autoactivación de la vía cinina-calicreína y la producción de niveles elevados de bradicinina, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0044] La Figura 10 ilustra una representación de ejemplo de diferentes fases de un ataque agudo según lo indicado por una calificación de dolor informada en pacientes con AEH no tratados, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0045] Las Figuras 11A-11C ilustran ejemplos de modelado de ataques agudos en una población virtual, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0046] Las Figuras 12A-12B ilustran ejemplos de perfiles PK simulados con el uso del modelo PK de ejemplo de la FIG. 3, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0047] La Figura 13 ilustra ejemplos de perfiles PK simulados con el uso de un modelo PK de un compartimento de ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0048] Las Figuras 14A-15 ilustran ejemplos del resultado de la simulación con el uso del modelo PD de la FIG. 5 que representa el ensayo de fluorescencia en comparación con los datos clínicos del nivel medido de la actividad de inhibición de calicreína, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0049] La Figura 16 ilustra la inhibición dependiente de dosis de calicreína mediante lanadelumab para una gama de palancas de precalicreína (250-650 nM) reportada en la literatura, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0050] Las Figuras 17A-17C ilustran comparaciones de niveles en estado estacionario de proteínas del sistema de contacto del AEH reportados en la literatura y niveles previstos con el uso del modelo PD del sistema de activación por contacto de la FIG. 2, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0051] Las Figuras 18A-18C ilustran comparaciones de ejemplo de niveles de bradicinina y Factor XIIa en datos clínicos y datos previstos con el uso del modelo PD de la FIG. 2, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0052] Las Figuras 19A-19C ilustran ejemplos de comparaciones de niveles de cHMWK en datos clínicos de pacientes con AEH bajo ataque agudo y datos previstos con el uso del modelo PD de la FIG. 2, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0053] La Figura 20 ilustra, esquemáticamente, un dispositivo informático ilustrativo para implementar aspectos de la presente divulgación, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0054] La Figura 21 ilustra comparaciones de niveles de cHMWK a partir de datos clínicos con el resultado de la simulación del modelo PD del sistema de activación por contacto de la FIG. 2 en pacientes con AEH tratados con diferentes dosis de lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0055] La Figura 22 ilustra comparaciones de niveles de cHMWK a partir de datos clínicos con el resultado de la simulación del modelo de EP del ataque agudo de la FIG. 2 en pacientes con

AEH tratados con diferentes dosis de lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0056] La Figura 23 ilustra comparaciones de las tasas de ataque agudo del AEH a partir de datos clínicos con el resultado de la simulación del modelo de EP del ataque agudo para pacientes con AEH tratados con diferentes dosis de lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0057] Las Figuras 24A-24B ilustran perfiles de tiempo de ejemplo de niveles de bradicinina y la ocupación del receptor BDKR-B2 para pacientes virtuales que están siendo tratados con lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0058] Las Figuras 25A-25B ilustran relaciones de ejemplo entre las tasas de ataque mensuales y la gravedad del ataque en una población de pacientes virtuales que están siendo tratados con lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0059] Las Figuras 26A-26B ilustra relaciones de ejemplo entre las tasas de ataque mensuales y la frecuencia del ataque en una población de pacientes virtuales que están siendo tratados con lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0060] La Figura 27 ilustra una relación de ejemplo entre las tasas de ataque mensuales y la afinidad de unión de lanadelumab a calicreína, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0061] La Figura 28 ilustra relaciones de ejemplo de niveles de bradicinina observados y parámetros del modelo del sistema, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0062] La Figura 29 es un diagrama de flujo que ilustra un sistema y un método implementados por computador para modelar, simular y evaluar tratamientos para el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0063] La Figura 30 ilustra un método de ejemplo para modelar y simular el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0064] La Figura 31 ilustra un método de ejemplo para estimar una o más características de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a un activador, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0065] La Figura 32 ilustra un método de ejemplo para determinar una relación entre la frecuencia del ataque del AEH y una tasa de activación para la autoactivación del Factor XII, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0066] La Figura 33 ilustra un método de ejemplo para determinar la efectividad de un fármaco administrado en el tratamiento del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0067] La Figura 34 ilustra un método para determinar una característica de un brote del AEH en respuesta a la administración de un fármaco a un paciente, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0068] La Figura 35 ilustra un método de ejemplo para determinar una cantidad de una proteína de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a la administración de un fármaco para tratar el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0069] Las Figuras 36A-36C ilustran relaciones de ejemplo entre la efectividad del fármaco en el tratamiento del AEH y la afinidad de unión y la vida media, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0070] La Figura 37 ilustra una relación de ejemplo de las tasas de ataque mensuales y las constantes de inhibición de los fármacos administrados, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0071] La Figura 38 ilustra un método de ejemplo para determinar un perfil temporal que ilustra un efecto de un fármaco en un sistema de contacto en un paciente, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0072] La Figura 39 ilustra un método de ejemplo para determinar la efectividad de una dosis de un fármaco administrado en el tratamiento del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0073] La Figura 40 ilustra relaciones de ejemplo de exposición al fármaco y respuesta al ataque del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0074] La Figura 41 ilustra una relación de ejemplo entre la exposición al fármaco y la respuesta al ataque del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0075] La Figura 42 ilustra un método de ejemplo para determinar un efecto de no adherencia con un régimen de dosificación de un fármaco administrado en el tratamiento del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0076] La Figura 43A ilustra una relación de ejemplo entre la no adherencia con un régimen de dosificación y los niveles de bradicinina, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0077] La Figura 43B ilustra relaciones de ejemplo entre tasas de no adherencia y la frecuencia del ataque, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0078] *INTRODUCCIÓN*

[0079] Los aspectos de la presente solicitud proporcionan métodos y aparatos para modelar, simular y tratar el angioedema hereditario. En particular, los aspectos de la presente solicitud proporcionan un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) para modelar, simular y tratar el angioedema hereditario (AEH). En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede configurarse para modelar el AEH con el uso de la autoactivación de FXII como activador. Por ejemplo, el modelo de QSP puede configurarse para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP. En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede aplicarse para evaluar modalidades de tratamiento nuevas y existentes para tratar el AEH.

[0080] En algunas realizaciones, el uso del modelo de QSP que se describe en la presente solicitud puede proporcionar varios tipos de información sobre el sistema de contacto en un paciente, lo que sería impráctico o imposible de obtener clínicamente. Por ejemplo, el modelo de QSP puede proporcionar, como resultado, niveles de proteínas del sistema de contacto (por ejemplo, bradicinina, cHMWK, calicreína plasmática, FXIIa, etc.), frecuencia, gravedad y duración del ataque agudo del AEH, entre otros tipos de información. En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede implementarse con una población virtual para ejecutar un ensayo clínico virtual con el fin de evaluar los efectos de una intervención terapéutica en el AEH. En tales realizaciones, un atributo de la intervención terapéutica (por ejemplo, vida media, afinidad de unión, dosis, frecuencia de dosis, régimen de dosis, porcentaje de no adherencia) puede

correlacionarse con un resultado del modelo de QSP para determinar la efectividad de la intervención terapéutica. Los inventores han reconocido que tales técnicas pueden facilitar el desarrollo de modalidades de tratamiento nuevas y más efectivas dentro del campo del AEH.

[0081] RESUMEN DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO

[0082] De acuerdo con algunos aspectos de la presente solicitud, los aparatos y métodos descritos en este documento pueden usarse para modelar, simular y tratar el angioedema hereditario (AEH), también conocido como “edema de Quincke”, deficiencia del inhibidor de esterasa C1, deficiencia del inhibidor C1 y anteriormente conocido como edema angioneurótico hereditario (HANE). El AEH se caracteriza por ataques recurrentes e impredecibles de inflamación subcutánea o submucosa grave (angioedema), que puede afectar una o más partes del cuerpo (por ejemplo, las extremidades, la cara, los genitales, el tracto gastrointestinal y las vías respiratorias). (Zuraw, 2008). Los síntomas del AEH pueden incluir, por ejemplo, inflamación en los brazos, piernas, labios, ojos, lengua y/o garganta, obstrucción de las vías respiratorias que puede implicar inflamación de la garganta, ronquera repentina y/o causar la muerte por asfixia. (Bork et al., 2012; Bork et al., 2000). Aproximadamente el 50 % de todos los pacientes con AEH experimentarán un ataque laríngeo a lo largo de su vida y no hay forma de predecir qué pacientes están en riesgo de sufrir un ataque laríngeo. (Bork et al., 2003; Bork et al., 2006). Los síntomas del AEH también pueden incluir episodios repetidos de calambres abdominales sin una causa obvia y/o inflamación de los intestinos, que puede ser grave y provocar calambres abdominales, vómitos, deshidratación, diarrea, dolor, conmoción cerebral y/o síntomas intestinales que se asemejan a emergencias abdominales, que pueden dar lugar a cirugías innecesarias. (Zuraw, 2008). La inflamación puede durar hasta cinco o más días. La mayoría de los pacientes sufren múltiples ataques al año. La inflamación de las vías respiratorias puede poner en peligro la vida y causar la muerte en algunos pacientes. Las tasas de mortalidad por AEH se estiman en 15-33 % y el AEH produce a alrededor de 15,000-30,000 visitas al departamento de emergencias por año.

[0083] El AEH es un trastorno huérfano, cuya prevalencia exacta se desconoce, pero las estimaciones actuales oscilan entre 1 por 10.000 y 1 por 150.000 personas, y muchos autores coinciden en que 1 de cada 50.000 es probablemente la estimación más cercana. (Bygum, 2009; Goring et al., 1998; Lei et al., 2011; Nordenfelt et al., 2014; Roche et al., 2005). El AEH se hereda con un patrón autosómico dominante, de modo que una persona afectada puede heredar

la mutación de uno de los padres afectados. También pueden ocurrir nuevas mutaciones en el gen y, por lo tanto, el AEH puede ocurrir en personas sin antecedentes familiares del trastorno. Se estima que el 20-25 % de los casos son el resultado de una nueva mutación espontánea.

[0084] Como los adultos, los niños con AEH pueden sufrir ataques recurrentes y debilitantes. Los síntomas pueden presentarse por primera vez en la niñez, incluso muy temprano en la niñez con angioedema de las vías respiratorias superiores que se ha informado en pacientes con AEH tan jóvenes como a la edad de 3 años, y empeoran durante la pubertad. (Bork et al., 2003). En un estudio de caso de 49 pacientes pediátricos con AEH, 23 habían sufrido al menos un episodio de angioedema de las vías respiratorias a la edad de 18 años (Farkas, 2010). Existe una importante necesidad médica no llevada a cabo entre los niños con AEH, especialmente los adolescentes, ya que la enfermedad suele empeorar después de la pubertad (Bennett y Craig, 2015; Zuraw, 2008).

[0085] Hay tres tipos de AEH, conocidos como tipos I, II y III, y los tipos I y II pueden modelarse, simularse y tratarse mediante las técnicas que se describen en el presente documento, en algunas realizaciones. Se estima que el AEH afecta a 1 de cada 50.000 personas, ese tipo I representa alrededor del 85 por ciento de los casos, y ese tipo II representa alrededor del 15 por ciento de los casos, siendo el tipo III muy raro.

[0086] Las mutaciones en el gen SERPING1 causan angioedema hereditario tipo I y tipo II. El gen SERPING1 proporciona instrucciones para producir la proteína inhibidora de C1 (también conocida como proteína C1-INH), que es importante para controlar la inflamación. El inhibidor de C1 bloquea la actividad de ciertas proteínas, incluida la generación de calicreína plasmática, que promueve la inflamación. Las mutaciones que causan angioedema hereditario tipo I conducen a niveles reducidos del inhibidor de C1 en la sangre. Por el contrario, las mutaciones que causan el tipo II dan como resultado la producción de un inhibidor de C1 que funciona de manera anormal. Aproximadamente el 85 % de los pacientes tienen AEH de tipo I, que se caracteriza por una producción muy baja de la proteína C1-INH funcionalmente normal, mientras que aproximadamente el 15 % restante de los pacientes tienen AEH de tipo II y producen niveles normales o elevados de un C1-INH funcionalmente deteriorado (Zuraw, 2008).

[0087] Sin los niveles adecuados del inhibidor de C1 funcional para controlar la activación de la cascada de cinina-calicreína del sistema de activación por contacto, se generan cantidades excesivas de bradicinina a partir del cininógeno de alto peso molecular (HMWK) y hay un aumento de la fuga vascular mediada por la unión de bradicinina al receptor B2 (B2-R) en la superficie de las células endoteliales (Zuraw, 2008). La bradicinina promueve la inflamación al

aumentar la fuga de líquido a través de las paredes de los vasos sanguíneos hacia los tejidos corporales. La acumulación excesiva de líquidos en los tejidos corporales provoca los episodios de inflamación que se observan en las personas con AEH tipo I y tipo II.

[0088] En particular, la FIG. 1 ilustra un mapa del proceso biológico para el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. Partes del modelo de QSP se marcan además en el mapa del proceso biológico y se describirán más detalladamente en el presente documento. Como se describe en este documento, el AEH es causado por deficiencias en el control del sistema de activación por contacto. El elemento central del sistema de contacto es la cascada de cinina-caliceína. Cuando el Factor XII se autoactiva, por ejemplo, debido a uno o más activadores, como se describe en el presente documento, FXII se convierte en su forma activada de FXIIa. La activación de FXII escinde la precaliceína a la caliceína plasmática, que a su vez escinde el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) monocatenario. La escisión del HMWK monocatenario da como resultado el cininógeno de alto peso molecular (cHMWK) escindido y la liberación de bradicinina de péptido proedema potente. La bradicinina se une a sus receptores (BDKR-B2) en la superficie de las células endoteliales, lo que indica reordenamientos citoesqueléticos y la separación de las uniones célula-célula que culminan en la entrada de líquidos en los tejidos (edema). En un individuo sano, la cascada de cinina-caliceína se mantiene en equilibrio por el C1-INH plasmático, que se une e inhibe tanto al Factor XIIa como a la caliceína, evitando la activación de la vía aberrante. Sin embargo, en el caso de individuos con AEH, los niveles endógenos de C1-INH son insuficientes o el C1-INH tiene una función inhibidora de proteasa aberrante, y la activación del sistema de contacto puede ser frecuente y grave (denominado en este documento como ataque agudo).

[0089] Traumas o estrés, por ejemplo, procedimientos dentales, enfermedades (por ejemplo, enfermedades virales como resfriados y gripe), menstruación y cirugías pueden desencadenar un ataque de angioedema. Para prevenir ataques agudos del AEH, los pacientes pueden intentar evitar estímulos específicos que hayan causado ataques previamente. Hacerlo puede constituir una interrupción significativa de la vida diaria de un paciente y, en muchos casos, independientemente de las acciones del paciente, puede ocurrir un ataque sin un activador conocido. En promedio, las personas que no reciben tratamiento sufren un ataque cada 1 o 2 semanas, y la mayoría de los episodios duran alrededor de 3 a 4 días.

(ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-angioedema). La frecuencia y duración de los ataques

pueden variar mucho entre personas con angioedema hereditario, incluso entre personas de la misma familia.

[0090] Actualmente existen varias modalidades de tratamiento para el AEH. Algunas modalidades de tratamiento para el AEH pueden estimular la síntesis del inhibidor de C1 o reducir el consumo del inhibidor de C1. Los medicamentos andrógenos, como el danazol, pueden reducir la frecuencia y gravedad de los ataques al estimular la producción del inhibidor de C1. Los tratamientos más nuevos atacan la cascada de contactos. El Ecallantide (KALBITOR®, DX-88, Dyax) inhibe la calicreína plasmática y ha sido aprobado en los EE.UU. El Icatibant (FIRAZYR®, Shire) inhibe el receptor de bradicinina B2 y ha sido aprobado en Europa y EE.UU. Algunas modalidades de tratamiento, incluido el Lanadelumab (Takhzyro o SHP643), un inhibidor de anticuerpos monoclonales recombinantes de IgG1 completamente humanos de la calicreína plasmática activada, tratan y/o tienen como objetivo prevenir el AEH o un síntoma del mismo mediante la administración de un anticuerpo a un sujeto que padece o se sospecha que padece AEH, por ejemplo, como se describe en la solicitud de PCT No. PCT/US2016/065980 titulada “IPLASMA KALLIKREIN INHIBITORS AND USES THEREOF FOR TREATING HEREDITARY ANGIOEDEMA ATTACK” presentada el 6 de diciembre de 2019 bajo el expediente de abogado No. D0617.70110WO00, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. En tales tratamientos, los anticuerpos se utilizan para inhibir una actividad (por ejemplo, inhibir al menos una actividad de la calicreína plasmática, por ejemplo, reducir la producción del Factor XIIa y/o bradicinina) de la calicreína plasmática, por ejemplo, in vivo. Las proteínas de unión pueden usarse por sí mismas o conjugarse con un agente, por ejemplo, un fármaco citotóxico, una enzima de citotoxina o un radioisótopo. En la Tabla 1 a continuación se ofrece un resumen de las modalidades de tratamiento existentes para el AEH.

[0091] Tabla 1: Resumen de las modalidades terapéuticas del AEH

Producto	Objetivo	Modalidad	Administración
C1-Inh (Cinryze)	Calicreína y FXIIa	Proteína	Profiláctico
Lanadelumab	Calicreína	Anticuerpo	Profiláctico
Kalbitor	Calicreína	Péptido recombinante	Agudo
Firazyr	BDKR-B2	Mimético de péptido sintético	Agudo

[0092] De acuerdo con algunos aspectos de la tecnología que se describe en el presente documento, se proporciona un modelo de QSP y se utiliza en métodos implementados por computador para determinar la efectividad de la intervención terapéutica en el tratamiento del AEH, por ejemplo, determinar un efecto de un fármaco administrado en la cascada de cinina-calcreína del sistema de activación por contacto. Como se muestra en la FIG. 1, en algunas realizaciones, los parámetros farmacocinéticos de un fármaco, como lanadelumab, pueden introducirse en el modelo de QSP para determinar un impacto del fármaco en el AEH (por ejemplo, al evaluar una reducción en la frecuencia de brotes del AEH).

[0093] *DESARROLLO DE MODELOS DE FARMACOLOGÍA DE SISTEMAS CUANTITATIVOS*

[0094] Para comprender mejor el AEH y las posibles modalidades de tratamiento del AEH, los inventores han desarrollado un modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) para modelar, simular y tratar el AEH. Según algunas realizaciones, el modelo de QSP se parametriza y verifica con datos biológicos en la literatura, así como datos clínicos de uno o más ensayos clínicos.

[0095] La FIG. 2 ilustra una descripción general de un modelo de ejemplo para modelar, simular y tratar el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. Como se muestra en la FIG. 2, el modelo de QSP puede incluir múltiples modelos individuales, incluido un modelo farmacocinético (PK) y uno o más modelos farmacodinámicos (PD). El modelo PK puede proporcionar parámetros PK para su uso en uno o más modelos PD, por ejemplo, describir cómo las características de un paciente (por ejemplo, altura, peso, sexo, edad, etc.) afectan a un fármaco administrado al paciente (por ejemplo, que afecta la concentración del fármaco en el torrente sanguíneo del paciente). El uno o más modelos PD pueden ilustrar una parte del sistema de contacto en el que se activa el AEH, incluida la cascada de cinina-caliceína, como se describe en el presente documento. En la realización ilustrada, el uno o más modelos PD comprenden un modelo PD de ensayo fluorogénico para modelar la inhibición de caliceína mediante una intervención terapéutica y un modelo PD del sistema de activación por contacto para modelar toda la cascada de cinina-caliceína, como se describirá adicionalmente en el presente documento.

[0096] El modelo de QSP que se muestra en la FIG. 2 incluye además un modelo del ataque agudo integrado con el modelo PD del sistema de activación por contacto para describir el

activador de un ataque agudo (también denominado aquí como un brote o brote del AEH). Los resultados clínicos medidos pueden incluir edema, dolor y ataque agudo. El modelo o modelos DP pueden proporcionar resultados para predecir la frecuencia y gravedad de los ataques agudos, entre otras características.

[0097] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede configurarse para modelar el AEH con el uso de la autoactivación de FXII como activador. Por ejemplo, como se describe en este documento, un brote del AEH puede ocurrir en cualquier momento de acuerdo con varios activadores. En algunos casos, la causa del brote del AEH puede ser desconocida y no estar directamente relacionada con un activador en particular. Por tanto, en algunas realizaciones, el modelo de QSP puede configurarse para representar la autoactivación del Factor XII al elevar los niveles de FXIIa en respuesta a una indicación de que se ha introducido un activador en el modelo de QSP, sin analizar cuál es el activador particular. De esta manera, el modelo de QSP puede eludir la heterogeneidad de diferentes activadores de brotes.

[0098] En algunas realizaciones, el modelo de QSP se utiliza en métodos implementados por computador para modelar, simular y tratar el AEH. Por ejemplo, los diversos modelos PK y PD descritos en este documento pueden usarse para evaluar la efectividad de una modalidad de tratamiento nueva o existente para el AEH. En algunas realizaciones, solo se pueden utilizar algunos de los modelos individuales cuando se implementa el modelo de QSP en un método implementado por computador. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el modelo de QSP puede implementarse sin el uso del modelo o modelos PK para comprender mejor una respuesta del sistema de contacto en respuesta a un activador y en ausencia de cualquier intervención terapéutica. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, debe entenderse que el modelo de farmacología de sistemas cuantitativos (QSP) abarca cualquier combinación de los modelos PK y PD descritos en el presente documento.

[0099] *Modelo PK*

[0100] Según algunos aspectos, el modelo de QSP incluye un modelo PK para proporcionar parámetros PK al modelo PD. La FIG. 3 ilustra un modelo PK de ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. El modelo PK puede describir cómo un paciente en particular absorbe y distribuye un fármaco, más particularmente, la velocidad y extensión de la distribución del fármaco a diferentes tejidos y la velocidad de eliminación del fármaco. El modelo PK puede modelarse como una serie de ecuaciones diferenciales que describen el tránsito del fármaco por todo el cuerpo.

[0101] Como se muestra en la FIG. 3, el modelo PK es un modelo PK de un único compartimento con un depósito subcutáneo (SC). En algunas realizaciones, puede usarse un modelo PK no compartimental. En algunas realizaciones, el modelo PK puede ser un modelo PK de dos compartimentos con un depósito SC. En particular, el modelo PK se puede dividir en un compartimento central y periférico. El compartimento central consta de plasma y tejidos donde la distribución del fármaco ocurre de manera más rápida, mientras que el compartimento periférico consta de tejidos y plasma donde la distribución del fármaco ocurre de manera más lenta. Los inventores han apreciado que el uso de un modelo PK que tiene múltiples compartimentos puede explicar las no homogeneidades en la distribución del fármaco.

[0102] El modelo PK puede usarse para modelar el comportamiento PK de un fármaco en un paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el modelo PK se usa para modelar el comportamiento PK de modalidades de tratamiento existentes, como el lanadelumab. En algunas realizaciones, el modelo PK puede usarse para modelar el comportamiento PK de un fármaco nuevo y/o no probado previamente. Por ejemplo, la tasa de absorción (k_a) y la biodisponibilidad (F) de un fármaco que se va a modelar pueden introducirse en el modelo PK y la concentración prevista del fármaco en el paciente puede generarse para introducirse en el modelo PD.

[0103] Modelo(s) PD

[0104] Según algunos aspectos, el modelo de QSP comprende uno o más modelos DP para modelar el AEH. En la realización ilustrada, el modelo de QSP incluye tres modelos PD individuales: (1) modelo PD del sistema de activación por contacto; (2) modelo PD de ensayo fluorogénico; y (3) modelo del resultado clínico del ataque agudo. En la realización ilustrada, el modelo PD de ensayo fluorogénico se configura como un subconjunto del modelo PD del sistema de activación por contacto y se usa para estimar parámetros (por ejemplo, parámetros relacionados con la inhibición de la calicreína) para parametrizar el modelo de QSP. Por tanto, en algunas realizaciones, el modelo PD de ensayo fluorogénico se usa en el desarrollo del modelo de QSP y el modelo PD del sistema de activación por contacto y el modelo del resultado clínico del ataque agudo se usa para aplicar el modelo de QSP, como se describe en el presente documento. La Tabla 2 da una lista de variables utilizadas en los modelos DP.

[0105] Tabla 2: Lista de variables en los modelos DP

Unidad	Descripción
En espacio vascular	
nM	Concentración degradada BK

nM	Concentración BK
nM	Concentración degradada C1Inh
nM	Concentración degradada C1Inh FXIIa
nM	Concentración C1Inh FXIIa
nM	Concentración C1Inh
nM	Concentración degradada C1Inh KAL
nM	Concentración degradada C1Inh_KAL_HMWK
nM	Concentración degradada C1Inh_KAL_HMWK
nM	Concentración C1Inh_KAL
nM	Concentración degradada FXII
nM	Concentración FXII
nM	Concentración degradada FXIIa
nM	Concentración FXIIa
nM	Concentración degradada 2 Cadena HMWK
nM	Concentración HK2Cadena
nM	Concentración degradada HMWK
nM	Concentración HMWK
nM	Concentración degradada KAL
nM	Concentración KAL HK2Cadena
nM	Concentración KAL_HMWK
nM	Concentración KAL
nM	Concentración Lanadelumab
nM	Concentración Lanadelumab KAL_HMWK
nM	Concentración Lanadelumab KAL
nM	Concentración degradada preKAL
nM	Concentración preKAL_HMWK
nM	Concentración preKAL
En espacio proximal	
nM	Concentración BK
número/célula	Número del receptor BDKRB2
número/célula	Número de receptores BDKRB2 superficiales degradados
número/célula	Número del complejo BK_BDKRB2
número/célula	Número del complejo BK_BDKRB2 superficial degradado
nM	Concentración C1Inh
nM	Concentración C1Inh FXIIa
número/célula	Número del complejo C1Inh_FXIIa_gC1qR
número/célula	Número del complejo C1Inh_FXIIa_gC1qR superficial degradado
nM	Concentración C1Inh_KAL_HMWK
número/célula	Número del complejo C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR
número/célula	Número del complejo C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR superficial degradado
nM	Concentración FXII
número/célula	Número del complejo FXII_gC1qR
número/célula	Número del complejo FXII_gC1qR superficial degradado
nM	Concentración FXIIa
número/célula	Número del complejo FXIIa_gC1qR
número/célula	Número del complejo FXIIa_gC1qR superficial degradado

número/célula	Número del receptor gC1qR
número/célula	Número de receptores gC1qR superficiales degradados
nM	Concentración KAL HK2Cadena
número/célula	Número del complejo KAL HK2Cadena gC1qR
número/célula	Número del complejo KAL HK2Cadena gC1qR superficial degradado
nM	Concentración KAL HMWK
número/célula	Número del complejo KAL_HMWK_gC1qR
número/célula	Número del complejo KAL_HMWK_gC1qR superficial degradado
nM	Concentración Lanadelumab
nM	Concentración Lanadelumab KAL HMWK
número/célula	Número del complejo Lanadelumab KAL HMWK_gC1qR
número/célula	Número del complejo Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR superficial degradado
nM	Concentración preKAL HMWK
número/célula	Número del complejo preKAL HMWK_gC1qR
número/célula	Número del complejo preKAL HMWK_gC1qR superficial degradado

[0106] La FIG. 4 ilustra un modelo PD del sistema de activación por contacto de ejemplo, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. El modelo PD del sistema de activación por contacto describe la cascada de cinina-caliceína del sistema de contacto que involucra a las proteínas del factor de contacto, FXII/FXIIa, preKAL/KAL (caliceína) y HMWK (cininógeno de alto peso molecular), activado en la superficie de la célula endotelial para liberar el péptido vasoactivo (bradicinina). La vía es una cascada de reacciones de activación y escisión que involucran a estas proteínas y sus complejos en el plasma y cerca de los complejos receptores en la superficie de las células epiteliales. Estas reacciones se ilustran en el diagrama de ejemplo de la FIG. 4 y figuran en la Tabla 3a a continuación. Las ecuaciones que rigen para todas las proteínas en el modelo se muestran en la Tabla 3b a continuación.

[0107] **Tabla 3a:** Lista de reacciones en modelo

En espacio vascular	
Unión/desunión entre C1Inh y FXIIa	$C1Inh_en_plasma + FXIIa_en_plasma \leftrightarrow C1Inh_FXIIa_en_plasma$
Unión/desunión entre C1Inh y KAL	$C1Inh_en_plasma + KAL_en_plasma \leftrightarrow C1Inh_KAL_en_plasma$
Unión/desunión entre C1Inh y KAL_HMWK	$C1Inh_en_plasma + KAL_HMWK_en_plasma \leftrightarrow C1Inh_KAL_HMWK_en_plasma$

Unión/desunión entre KAL y HK2Cadena	KAL_en_plasma + HK2Cadena_en_plasma ↔ KAL_HK2Cadena_en_plasma
Unión/desunión entre KAL y HMWK	KAL_en_plasma + HMWK_en_plasma ↔ KAL_HMWK_en_plasma
Unión/desunión entre KAL y Lanadelumab	KAL_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_en_plasma
Unión/desunión entre KAL_HMWK y Lanadelumab	KAL_HMWK_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_en_plasma
Unión/desunión entre preKAL y HMWK	preKAL_en_plasma + HMWK_en_plasma ↔ preKAL_HMWK_en_plasma
Degradación de BK	BK_en_plasma → BK_degradado
Degradación de C1Inh	C1Inh_en_plasma → C1Inh_degradado
Degradación de C1Inh_FXIIa	C1Inh_FXIIa_en_plasma → C1Inh_FXIIa_degradado
Degradación de C1Inh_KAL	C1Inh_KAL_en_plasma → C1Inh_KAL_degradado
Degradación de C1Inh_KAL_HMWK	C1Inh_KAL_HMWK_en_plasma → C1Inh_KAL_HMWK_degradado
Degradación de FXII	FXII_en_plasma → FXII_degradado
Degradación de FXIIa	FXIIa_en_plasma → FXIIa_degradado
Degradación de HK2Cadena	HK2Cadena_en_plasma → HK2Cadena_degradado
Degradación de HMWK	HMWK_en_plasma → HMWK_degradado
Degradación de KAL	KAL_en_plasma → KAL_degradado
Degradación de preKAL	preKAL_en_plasma → preKAL_degradado
Síntesis de C1Inh	→ C1Inh_en_plasma
Síntesis de FXII	→ FXII_en_plasma
Síntesis de HMWK	→ HMWK_en_plasma

Síntesis de preKAL	→ preKAL_en_plasma		
En espacio proximal			
Activación de FXII_gC1qR con KAL como catalizador	FXII_gC1qR	→ FXIIa_gC1qR	
Activación de preKAL_HMWK_gC1qR	preKAL_HMWK_gC1qR	→ KAL_HMWK_gC1qR	
Autoactivación de FXII_gC1qR	FXII_gC1qR	→ FXIIa_gC1qR	
Unión entre BK y BDKRB2	BK	+ BDKRB2	→ BK_BDKRB2
Unión entre C1Inh y FXIIa_gC1qR	C1Inh	+ FXIIa_gC1qR	→ C1Inh_FXIIa_gC1qR
Unión entre C1Inh y KAL_HMWK_gC1qR	C1Inh	+ KAL_HMWK_gC1qR	→ C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR
Unión/desunión entre C1Inh_FXIIa y gC1qR	C1Inh_FXIIa	+ gC1qR	↔ C1Inh_FXIIa_gC1qR
Unión/desunión entre C1Inh_KAL_HMWK y gC1qR	C1Inh_KAL_HMWK	+ gC1qR	↔ C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR
Unión/desunión entre FXII y gC1qR	FXII	+ gC1qR	↔ FXII_gC1qR
Unión/desunión entre FXIIa y gC1qR	FXIIa	+ gC1qR	↔ FXIIa_gC1qR
Unión/desunión entre KAL_HK2Cadena y gC1qR	KAL_HK2Cadena	+ gC1qR	↔ KAL_HK2Cadena_gC1qR
Unión/desunión entre KAL_HMWK y gC1qR	KAL_HMWK	+ gC1qR	↔ KAL_HMWK_gC1qR
Unión/desunión entre KAL_HMWK_gC1qR y Lanadelumab	KAL_HMWK_gC1qR	+ Lanadelumab	↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR

1qR y Lanadelumab		
Unión/desunión entre Lanadelumab_KAL_HMWK y gC1qR	Lanadelumab_KAL_HMWK + gC1qR	↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR
Unión/desunión entre preKAL_HMWK y gC1qR	preKAL_HMWK + gC1qR	↔ preKAL_HMWK_gC1qR
Escisión de KAL_HMWK_gC1qR	KAL_HMWK_gC1qR	→ KAL_HMWK_gC1qR + BK
Degradación de BDKRB2	BDKRB2	→ BDKRB2_degradado
Degradación de BK_BDKRB2	BK_BDKRB2	→ BK_BDKRB2_degradado
Degradación de C1Inh_FXIIa_gC1qR	C1Inh_FXIIa_gC1qR	→ C1Inh_FXIIa_gC1qR_degradado
Degradación de C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR	C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR	→ C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR_degradado
Degradación de FXII_gC1qR	FXII_gC1qR	→ FXII_gC1qR_degradado
Degradación de FXIIa_gC1qR	FXIIa_gC1qR	→ FXIIa_gC1qR_degradado
Degradación de gC1qR	gC1qR	→ gC1qR_degradado
Degradación de KAL_HK2Cadena_gC1qR	KAL_HK2Cadena_gC1qR	→ KAL_HK2Cadena_gC1qR_degradado
Degradación de KAL_HMWK_gC1qR	KAL_HMWK_gC1qR	→ KAL_HMWK_gC1qR_degradado
Degradación de Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR	Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR	→ Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR_degradado (R49)
Degradación de preKAL_HMWK_gC1qR	preKAL_HMWK_gC1qR	→ preKAL_HMWK_gC1qR_degradado

Síntesis de BDKRB2		→ BDKRB2
Síntesis de gC1qR		→ gC1qR
Intercambio entre espacio proximal y vascular		
Intercambio de BK	BK_en_plasma	↔ BK
Intercambio de C1Inh	C1Inh_en_plasma	↔ C1Inh
Intercambio de C1Inh_FXIIa	C1Inh_FXIIa_en_plasma	↔ C1Inh_FXIIa
Intercambio de C1Inh_KAL_HMWK	C1Inh_KAL_HMWK_en_plasma	↔ C1Inh_KAL_HMWK
Intercambio de FXII	FXII_en_plasma	↔ FXII
Intercambio de FXIIa	FXIIa_en_plasma	↔ FXIIa
Intercambio de KAL_HK2Cadena	KAL_HK2Cadena_en_plasma	↔ KAL_HK2Cadena
Intercambio de KAL_HMWK	KAL_HMWK_en_plasma	↔ KAL_HMWK
Intercambio de Lanadelumab_KAL_HMWK	Lanadelumab_KAL_HMWK_en_plasma	↔ Lanadelumab_KAL_HMWK
Intercambio de preKAL_HMWK	preKAL_HMWK_en_plasma	↔ preKAL_HMWK

[0108] **Tabla 3b:** Lista de ecuaciones que rigen en el modelo

	En espacio vascular
1	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = d \cdot e \cdot _$
2	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = -d \cdot e \cdot _ - (12 \cdot _ \cdot d - 21 \cdot \cdot proximal$
3	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = d \cdot e_{1h} \cdot _$
4	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = d \cdot e_{Boun1h} \cdot _$
5	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = d \cdot (on1h \cdot _ \cdot _ - o1h \cdot \cdot _) - d \cdot e_{Boun1h} \cdot _ - (12 \cdot _ \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot)$
6	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = flux_C1Inh_inj_nmol_per_hr + V_{medio} \cdot k_{syn_c1inh} - V_{medio} \cdot k_{deg_c1inh} \cdot _ - d \cdot (on_c1h \cdot _ \cdot _ - o1h \cdot \cdot _) - d \cdot (on1h \cdot _ \cdot _ - o1h \cdot \cdot _) - d \cdot (on1h \cdot _ \cdot _ - o1h \cdot \cdot _) - (12 \cdot _ \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot)$
7	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = d \cdot e_{Boun1h} \cdot _$
8	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = d \cdot e_{Bound1h} \cdot _$
9	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = d \cdot (on1h \cdot _ \cdot _ - o1h \cdot \cdot _) - d \cdot e_{Bound1h} \cdot _ - (12 \cdot _ \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot)$
10	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot (on1h \cdot _ \cdot _ - o1h \cdot \cdot _) - medio \cdot e_{Bound1h} \cdot _$

11	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot e \cdot _$
12	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot syn - medio \cdot e \cdot _ - (12 \cdot _ \cdot medio - 21 \cdot \cdot)$
13	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot e \cdot _$
14	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = -medio \cdot e \cdot _ - medio \cdot (on1h \cdot _ - o1h \cdot _) - (12 \cdot _ \cdot medio - 21 \cdot \cdot)$
15	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot e \cdot _$
16	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = -medio \cdot (on2h \cdot _ - o2h \cdot _) - medio \cdot e \cdot _$
17	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot e \cdot _$
18	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot n - medio \cdot e \cdot _ - medio (on \cdot _ - o \cdot _) - medio \cdot (on \cdot _ - o \cdot _)$
19	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot e \cdot _$
20	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = -(12 \cdot _ \cdot medio - 21 \cdot \cdot) + medio \cdot (on2h \cdot _ - o2h \cdot _)$
21	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot (on \cdot _ - o \cdot _) - medio \cdot (on1h \cdot _ - o1h \cdot _) - medio (on_d \cdot _ - o_d \cdot _) - (12 \cdot _ \cdot medio - 21 \cdot \cdot)$
22	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = -d \cdot e \cdot _ - medio \cdot (on \cdot _ - o \cdot _) - medio \cdot (on1h \cdot _ - o1h \cdot _) - medio (on2h \cdot _ - o2h \cdot _) - medio \cdot (on_d \cdot _ - o_d \cdot _)$
23	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot (on_d \cdot _ - o_d \cdot _) - (12 \cdot _ \cdot medio - 21 \cdot \cdot)$
24	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot (on_d \cdot _ - o_d \cdot _)$
25	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot e \cdot _$
26	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot (on \cdot _ - o \cdot _) - (12 \cdot _ \cdot medio - 21 \cdot \cdot)$
27	$V_{medio} \cdot \frac{d}{dt} = medio \cdot n - medio \cdot e \cdot _ - medio (_ \cdot _ - _ \cdot _)$
En espacio proximal	
28	$proximal = dBK/dt = (12 \cdot _ \cdot medio - 21 \cdot \cdot proximal) + (cat_g \cdot _ - (_2 \cdot \cdot - _2 \cdot _))$ $Num_Conc_Convertidor \cdot o$
29	$dBDKRB2/dt = _2 - e_2 \cdot _ - (_2 \cdot \cdot - _2 \cdot _)$
30	$dBDKRB2_degradado/dt = e_2 \cdot _$
31	$dBK_BRKRB2/dt = (_2 \cdot \cdot - _2 \cdot _) - e_2 \cdot _$
32	$dBK_BDKRB2_degradado/dt = e_2 \cdot _$
33	$\frac{d}{dt} = (1nh \cdot \cdot _ - 1nh \cdot _) + (_g1 \cdot _ \cdot _ - _g1 \cdot _) - eg_{g1} \cdot _$
34	$\frac{d}{dt} = eg_{g1} \cdot _$
35	$\frac{d}{dt} = (1nh \cdot \cdot _ - 1nh \cdot _) + (_g1 \cdot _ \cdot _ - _g1 \cdot _) - eg_{g1} \cdot _$
36	$\frac{d}{dt} = eg_{g1} \cdot _$
37	$\frac{d}{dt} = (_g1 \cdot \cdot _ - _g1 \cdot _) - Aumento_pliegues_{FXII_paraActivación} \cdot ca_{paraActivación} \cdot _ - ca_{paraActivación} \cdot _ \cdot Num_a_Conc_convertidor / (m_{paraActivation} + _ \cdot um_Cc_convertidor) - eg_{g1} \cdot _$
38	$\frac{d}{dt} = eg_{g1} \cdot _$
39	$\frac{d}{dt} = Aumento_pliegues_{paraActivation} \cdot ca_{paraAutoactivation} \cdot _ + ca_{paraActivation} \cdot _ \cdot _ \cdot um_Cc_convertidor / (m_{paraActivation} + _ \cdot um_Cc_convertidor) + (_g1 \cdot \cdot _ - _g1 \cdot _) - (1nh \cdot \cdot _ - 1nh \cdot _) - eg_{g1} \cdot _$
40	$\frac{d}{dt} = eg_{g1} \cdot _$

41	$\frac{1}{dt} = g_1 - e_{g1} - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - (2hn_{g1} \cdot \cdot - 2hn_{g1} \cdot \cdot) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot)$
42	$\frac{1}{dt} = e_{g1} \cdot$
43	$\frac{1}{dt} = ca_{g \cdot \cdot} + (2hn_{g1} \cdot \cdot - 2hn_{g1} \cdot \cdot) - e_{g1} \cdot \cdot$
44	$\frac{1}{dt} = e_{g1} \cdot \cdot$
45	$\frac{1}{dt} = ca_{activation \cdot \cdot} \cdot Num_Cc_convertidor / (m_{activation} + \cdot \cdot \cdot Num_conc_convertidor) - ca_{g \cdot \cdot} + (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - (1nh \cdot \cdot - 1nh \cdot \cdot) - e_{g1} \cdot \cdot - (nd \cdot \cdot - nd \cdot \cdot)$
46	$\frac{1}{dt} = e_{g1} \cdot \cdot$
47	$\frac{1}{dt} = (nd \cdot \cdot - nd \cdot \cdot) + (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - e_{nde_g1} \cdot \cdot$
48	mab $\frac{1}{dt} = e_{nd_g1} \cdot \cdot$
49	$\frac{1}{dt} = (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) - ca_{activation \cdot \cdot} \cdot um_Conc_convertidor / (m_{activation} + \cdot \cdot \cdot Num_a_Conc_convertidor) - e_{g1} \cdot \cdot$
50	$\frac{1}{dt} = e_{g1} \cdot \cdot$
51	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (K12 \cdot \cdot \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (1nh \cdot \cdot - 1nh \cdot \cdot + 1nh \cdot \cdot - 1nh \cdot \cdot) \cdot Num_a_Conc_convertidor \cdot o$
52	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) \cdot um_Cc_convertidor \cdot o$
53	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) \cdot Num_a_Conc_convertidor \cdot o$
54	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) \cdot um_Cc_convertidor \cdot o$
55	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) \cdot Num_a_Conc_convertidor \cdot o$
56	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (2hn_{g1} \cdot \cdot - 2hn_{g1} \cdot \cdot) \cdot Num_a_Conc_convertidor \cdot o$
57	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot di - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) \cdot Num_a_Conc_convertidor \cdot o$
58	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot d - 21 \cdot \cdot \cdot o) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) \cdot Num_a_Conc_convertidor \cdot V_{proximal}$
59	$proximal \cdot \frac{1}{dt} = (12 \cdot \cdot \cdot medio - 21 \cdot \cdot \cdot proximal) - (g_1 \cdot \cdot - g_1 \cdot \cdot) \cdot Num_a_Conc_convertidor \cdot proximal$

[0109] Una de las proteínas implicadas en el modelo PD del sistema de activación por contacto es el Factor XII (FXII). El FXII es una proteína glicosilada de 80 kDa que consta de una única cadena polipeptídica y circula en el plasma como un zimógeno a una concentración media de 30 µg/ml (375 nM) en individuos sanos. Al entrar en contacto con superficies aniónicas, en presencia de iones Zn^{2+} , el FXII sufre un reordenamiento conformacional que conlleva a la autoactivación o escisión por calicreína para generar FXIIa (la forma activada de FXII).

[0110] Otra proteína implicada en el modelo PD del sistema de activación por contacto es la precalicreína (preKAL), una glicoproteína de peso molecular de 85 kDa que consta de una única

cadena polipeptídica que circula en el plasma como un zimógeno a una concentración media de 31 µg/ml (365 nM) en individuos sanos, con un 75 % estimado unido a HMWK. La preKAL se une a células endoteliales, plaquetas y granulocitos en una interacción dependiente de Zn^{2+} a través del complejo preKAL-HMWK. La preKAL es escindida por FXIIa dando como resultado KAL, la enzima calicreína de dos cadenas. La prolilcarboxipeptidasa (PRCP) se ha identificado como un activador de células endoteliales de precalicreína con calicreína.

[0111] Una tercera proteína implicada en el modelo PD del sistema de activación por contacto es el cinógeno de alto peso molecular (HMWK), una glicoproteína no enzimática de 120 kDa con una concentración plasmática de 80 µg/ml (670 nM) en individuos sanos. El HMWK circula en plasma tanto en forma libre como en forma de complejo (con preKAL o KAL). Las afinidades de unión de HMWK a preKAL y KAL son similares, con un Kd de 12 nM y 15 nM respectivamente.

[0112] El modelo PD del sistema de activación por contacto que se muestra en la FIG. 4 modela los pasos de unión, escisión y activación asociados con los factores de contacto anteriores como una cascada de reacciones moleculares.

[0113] El ensamblaje de las proteínas del factor de contacto de cinina-calicreína en las superficies celulares está mediado por uPAR (receptor de activación del plasminógeno uroquinasa) y cofactores gC1q-R (proteína del complemento C1q) y CK1 (citoqueratina 1). En la superficie de las células endoteliales, gC1q-R (con niveles elevados de iones Zn^{+2} , liberados de las células endoteliales y plaquetas activadas) es principalmente responsable del ensamblaje y activación de FXII/HMWK/preKAL. El modelo incorpora una serie de supuestos con base en un número conocido de receptores, cofactores y sus complejos en las células endoteliales. Por ejemplo, gC1q-R es el más abundante con más de 1 millón por célula, mientras que uPAR (250.000/célula) y CK1 (72.000/célula) se expresan menos. Como el complejo gC1q-R/CK1 se une preferentemente a HMWK y FXII se une principalmente a uPAR dentro del complejo CK1-uPAR, el modelo asume que la CK1 menos expresada es el número limitante para formar el complejo receptor en la activación del sistema de contacto superficial. El modelo representa la superficie celular con sitios de unión que pueden caracterizarse por el número de sitios aparente y la afinidad por los diferentes factores de contacto. La dependencia de Zn^{+2} en la afinidad de unión no se modeló explícitamente y se asumió que el efecto se refleja implícitamente en los parámetros de reacción en los que estos factores juegan un papel.

[0114] Como se describe en el presente documento, el exceso de BK (bradicinina) provoca un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que permite que el líquido pase a través de las paredes de los vasos sanguíneos, provocando inflamación subcutánea o submucosa. La escisión de HMWK por calicreína produce un HMWK escindido de dos cadenas (cHMWK) y el péptido de BK. La BK tiene una vida media corta (menos de 30 segundos en la sangre de la mayoría de las especies) y una fuerte afinidad por la superficie celular (0,5 nM). Estas propiedades de BK dificultan la obtención de mediciones fiables del nivel de BK. El modelo PD del sistema de activación por contacto puede modelar y generar niveles de BK y cHMWK para proporcionar una mejor comprensión del AEH y la frecuencia, gravedad y duración de los ataques agudos.

[0115] El modelo PD del sistema de activación por contacto puede incorporar además concentraciones plasmáticas conocidas de BK y cHMWK para individuos sanos y pacientes con AEH no tratados tanto en remisión como mientras experimentan un ataque agudo. Por ejemplo, el modelo PD del sistema de activación por contacto puede incorporar cHMWK medido para pacientes con AEH con y sin tratamiento con lanadelumab. Con base en los datos incorporados, el modelo PD del sistema de activación por contacto puede, en algunas realizaciones, representar la formación y degradación de BK y cHMWK como reacciones moleculares. En algunas realizaciones, el modelo PD del sistema de activación por contacto puede representar la unión de BK a BDKR-B2 y la degradación del complejo unido como reacciones moleculares.

[0116] La FIG. 5 ilustra un procedimiento de ensayo in vitro de ejemplo usado para formar un modelo PD de ensayo fluorogénico, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. El modelo PD del ensayo fluorogénico puede, en algunas realizaciones, modelar la inhibición de la calicreína mediante una intervención terapéutica (por ejemplo, la administración de un fármaco como lanadelumab), que puede medirse y confirmarse ex vivo. En algunas realizaciones, el modelo PD del ensayo fluorogénico puede modelarse primero para parametrizar y verificar el efecto inhibitor de un fármaco.

[0117] Como se describe en el presente documento, la calicreína (KAL) es una serina proteasa que desempeña un papel central en la activación de la inflamación, así como en la regulación de la presión arterial y la coagulación. En el plasma, la activación de la calicreína está regulada por el inhibidor fisiológico C1-INH. Como se describe en el presente documento, los pacientes con AEH son deficientes en C1-INH funcional que conduce a irregularidades en la cascada de cinina-calicreína que, a su vez, pueden conducir a un ataque agudo. Algunos métodos de

tratamiento, incluido el lanadelumab, por ejemplo, tienen como objetivo inhibir la formación excesiva de calicreína al evitar la escisión de precalicreína. Los inventores han reconocido que medir la formación e inhibición de calicreína ex vivo usando un ensayo fluorogénico, como se describe en este documento, proporciona una forma valiosa de aislar un subconjunto de la cascada de cinina-calicreína y parametrizar y verificar los parámetros dentro de este subconjunto.

[0118] La FIG. 5 ilustra un procedimiento de ensayo in vitro para medir la inhibición de la actividad proteolítica de la calicreína mediante una intervención terapéutica. En la realización ilustrada, se mide la inhibición de calicreína debida a la administración de lanadelumab. El ensayo utiliza un sustrato peptídico para producir fluorescencia que se puede detectar tras la proteólisis catalizada por la calicreína. El modelo PD del ensayo fluorogénico, que se muestra en la FIG. 5 (b) está representado por reacciones enzimáticas que forman calicreína a partir de su precursor, precalicreína, y que inhiben su función mediante el inhibidor fisiológico, C1-INH, y el fármaco administrado, que en la realización ilustrada es lanadelumab. Las reacciones incluidas en el modelo PD para representar la formación y/o inhibición de calicreína se muestran en la FIG. 5(c).

[0119] La FIG. 6 ilustra una ilustración de ejemplo de cambios en el nivel de proteína en pacientes con AEH durante un ataque agudo, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, la FIG. 6 ilustra una representación de ejemplo del modelo del ataque agudo. El modelo del ataque agudo que se muestra en la FIG. 6 proporciona una representación de los cambios en los niveles de proteína medidos del sistema de activación por contacto. Los cambios en los niveles de proteína medidos pueden proporcionar un indicador de la existencia de un ataque agudo y su gravedad. El estudio de los cambios en los niveles de proteína medidos a lo largo del tiempo puede proporcionar un indicador de la duración y frecuencia de los ataques agudos. El efecto de una intervención terapéutica sobre estos indicadores puede determinarse con el uso del modelo del ataque agudo junto con uno o más de otros modelos descritos en este documento.

[0120] Como se muestra en la FIG. 6, el modelo del ataque agudo puede indicar niveles de proteína medidos del sistema de contacto (por ejemplo, en respuesta a un estímulo, que incluye, por ejemplo, una intervención terapéutica o un activador del ataque agudo que provoca la autoactivación del Factor XII). Por ejemplo, el modelo del ataque agudo puede indicar un nivel medido de cualquiera de FXII, FXIIa, preKAL, KAL, C1Inh, HMWK, cHMWK y/o %cHMWK

y/o BK. Los inventores han reconocido que ciertas proteínas que se pueden medir mediante el modelo de QSP descrito en este documento pueden ser imprácticas o imposibles de medir clínicamente (por ejemplo, niveles de BK debido a su semivida relativamente corta) y, por lo tanto, el uso del modelo de QSP puede ser ventajoso en el estudio de los efectos del AEH y el desarrollo de tratamientos para el AEH.

[0121] Las flechas ilustradas en la FIG. 6 indican cambios en los niveles de proteínas durante un ataque agudo según lo previsto por el modelo de QSP. Como se describe en el presente documento, puede surgir un ataque agudo en un individuo que padece AEH cuando el Factor XII se autoactiva, por ejemplo, debido a uno o más activadores, como se describe en el presente documento, en su forma activada FXIIa. Por tanto, como se muestra en la FIG. 6, hay un aumento en los niveles de FXIIa. La activación de FXII escinde la precalicreína a calicreína plasmática disminuyendo los niveles de precalicreína y aumentando los niveles de calicreína. La escisión de precalicreína en calicreína plasmática a su vez escinde el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) monocatenario en cininógeno de alto peso molecular escindido (cHMWK). Por tanto, los niveles del HMWK monocatenario disminuyen y los niveles del cHMWK aumentan. La escisión del HMWK libera bradicinina, lo que aumenta los niveles de BK y permite que la bradicinina se una a sus receptores (BDKR-B2) en la superficie de las células endoteliales, provocando un ataque agudo. La comparación de los niveles de proteína y el cambio relativo en los niveles de proteína con cantidades conocidas puede permitir que el modelo de QSP prediga las características de un ataque agudo del AEH.

[0122] *DESARROLLO DE POBLACIÓN VIRTUAL*

[0123] Como se describe en el presente documento, la cascada de cinina-callicreína que conduce a un ataque agudo en individuos con AEH puede comenzar con la autoactivación de FXII en su forma activada FXIIa. Dicha autoactivación puede ocurrir en cualquier momento sin previo aviso. Los activadores de la autoactivación pueden incluir, por ejemplo, estrés, trauma físico, un procedimiento quirúrgico o dental, infección, cambios hormonales y presión mecánica. En algunas realizaciones, el modelo de QSP se configura asumiendo que cada uno de estos activadores puede conducir a una perturbación sistemática en el sistema de contacto que autoactiva la cascada de cinina-callicreína que conduce a un ataque del AEH.

[0124] La gravedad y frecuencia de los ataques del AEH pueden variar ampliamente de un paciente a otro y también pueden cambiar con el tiempo, como se muestra en la FIG. 7. La FIG.

7 ilustra muestras clínicas de ejemplo de intervalos de tiempo entre ataques agudos en pacientes con AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. Dada la variabilidad en la frecuencia y gravedad del ataque agudo, así como otras variabilidades de paciente a paciente (por ejemplo, parámetros PK), los inventores han reconocido que modelar ataques agudos sobre una población de pacientes (en lugar de usar un paciente prototipo en cada estado de la enfermedad) puede proporcionar un modelo más preciso y la capacidad de comprender mejor el AEH y sus posibles tratamientos. Por tanto, en algunas realizaciones, se usa una población virtual de una pluralidad de pacientes con AEH junto con el modelo de QSP.

[0125] La población virtual puede comprender un conjunto de datos virtuales que comprende una pluralidad de conjuntos de datos. Cada conjunto de datos (por ejemplo, Paciente₁) puede representar un paciente virtual individual de la población virtual y puede tener una o más variables que definen una o más características del paciente virtual. La FIG. 8A ilustra una representación de ejemplo de una población de pacientes virtuales del AEH que captura la variabilidad del paciente en los parámetros farmacocinéticos y la propensión al ataque agudo representada por la frecuencia (f) y la gravedad (S), de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La población virtual puede introducirse en el modelo EP para modelar el AEH sobre una población de pacientes con AEH.

[0126] Como se muestra en la FIG. 8A, en algunas realizaciones, a cada paciente de la población virtual se le pueden asignar parámetros PK que representan la variabilidad en la disposición del fármaco para un paciente particular (por ejemplo, parámetros que indican cómo una intervención terapéutica se ve afectada por las características biográficas del paciente). En algunas realizaciones, los parámetros PK se asignan de manera aleatoria a la población virtual y, en algunas realizaciones, pueden basarse en datos clínicos. Los parámetros PK de ejemplo pueden incluir el peso corporal, la edad, el sexo, la altura, la raza, el tipo del AEH (Tipo I o Tipo II) y/o la gravedad del ataque del AEH.

[0127] En algunas realizaciones, a cada uno de los pacientes virtuales de la población virtual se le pueden asignar descriptores de predicción de enfermedad. Los descriptores de predicción de enfermedades de ejemplo pueden incluir la propensión de un paciente virtual a experimentar un ataque agudo en ausencia de intervención terapéutica, por ejemplo, frecuencia del ataque de referencia, gravedad del ataque de referencia y/o duración del ataque de referencia, como se muestra en la FIG. 8. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades,

por ejemplo, la frecuencia del ataque, se determinan al menos en parte mediante simulación a partir de una distribución de Poisson informada por datos conocidos con respecto a los descriptores de predicción de enfermedades. Por ejemplo, aunque un ataque del AEH puede ocurrir en cualquier momento, individualmente, independientemente del tiempo transcurrido desde el último ataque, colectivamente, durante un intervalo de tiempo y una población, los ataques tienden a ocurrir a un ritmo constante. Por lo tanto, la frecuencia del ataque puede modelarse con base en un proceso de Poisson, en algunas realizaciones, donde el modelo genera un evento de ataque con base en una entrada de frecuencia del ataque promedio de un grupo de pacientes de interés.

[0128] En algunas realizaciones, un descriptor de predicción de enfermedades constante se puede aplicar a cada paciente en una población de pacientes virtuales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la duración del ataque inicial puede ser igual para todos los pacientes de la población virtual (por ejemplo, cuando se establece en 24 horas, en algunas realizaciones)

[0129] Para los estudios clínicos, la gravedad del ataque puede basarse en una calificación que indique el nivel de dolor que experimenta el paciente. El modelo de QSP puede configurarse asumiendo que la calificación de dolor está relacionada con el nivel de BK causado por la autoactivación de FXII. Por tanto, la gravedad del ataque puede representarse como un aumento en la autoactivación de FXII en el modelo de QSP, según algunas realizaciones.

[0130] La FIG. 8B ilustra un método 800 para desarrollar una población de pacientes virtuales que comprende una pluralidad de pacientes virtuales para simular el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En la acción 802, los parámetros PK pueden asignarse al conjunto de datos virtuales que comprende una pluralidad de conjuntos de datos que representan una población virtual. Por ejemplo, se pueden asignar uno o más parámetros PK que representan la disposición de un fármaco en un paciente a cada paciente en el conjunto de datos virtuales.

[0131] En la acción 804, se pueden determinar uno o más descriptores de predicción de enfermedades para cada paciente en el conjunto de datos virtuales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede asignar una frecuencia del ataque y una gravedad del ataque para cada paciente en el conjunto de datos virtuales. En la acción 806, los descriptores de predicción de enfermedades (por ejemplo, la frecuencia y la gravedad del ataque, en algunas realizaciones) pueden asignarse a cada paciente en el conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, el

conjunto de datos virtuales que representa la población virtual puede introducirse posteriormente en el modelo de QSP para modelar el AEH entre los pacientes de la población virtual.

[0132] Las FIGS. 9A-9B ilustran modelos de ejemplo de un activador de un ataque agudo que lleva a la autoactivación de la vía cinina-caliceína y la producción de niveles elevados de bradicinina, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, las FIGS. 9A-9B ilustran una relación entre la autoactivación de FXII y los niveles de bradicinina. Como se describe en el presente documento, el modelo de QSP puede modelar ataques agudos mediante una autoactivación de FXII en su forma activada, FXIIa. La cascada desencadenada por la autoactivación puede conducir a cambios posteriores en el sistema de activación por contacto, incluido un aumento en los niveles de bradicinina que pueden unirse a receptores en células endoteliales que conducen a la inflamación, como se muestra en la FIG. 9B. El modelo de QSP puede determinar que se ha producido un ataque agudo en el que los niveles de BK han aumentado por encima de un nivel de umbral. En algunas realizaciones, el nivel umbral de BK que indica la existencia de un ataque agudo puede basarse en la literatura y/o datos clínicos.

[0133] La duración del ataque puede estar representada por el período de tiempo en el que la autoactivación de FXII permanece elevada y los niveles de BK permanecen por encima del umbral establecido. La FIG. 10 ilustra una representación de ejemplo de diferentes fases de un ataque agudo según lo indicado por una calificación de dolor informada en pacientes con AEH no tratados, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. Como se muestra en la FIG. 10, el dolor derivado de la inflamación puede aumentar durante las primeras 8 a 24 horas y luego desaparecer gradualmente durante las próximas 24 a 72 horas. Las calificaciones clínicas informadas que se ilustran en la FIG. 10 pueden informar la parametrización de la duración del ataque agudo para la población virtual.

[0134] Las FIGS. 11A-11C ilustran ejemplos de modelado de ataques agudos en una población virtual, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, los resultados del desarrollo de la población de pacientes virtuales con la asignación de parámetros PK y descriptores de predicción de enfermedades se muestran en las FIGS. 11A-11C. La FIG. 11A ilustra el grado de autoactivación de FXII que causa un brote del AEH durante un mes para una muestra de 20 pacientes de una población de pacientes virtuales de 1000 pacientes. La FIG. 11C ilustra la distribución del número de ataques mensuales por paciente en la población virtual. La FIG. 11B ilustra la distribución simulada de la frecuencia del

ataque para la población virtual en comparación con los datos clínicos de un grupo de pacientes que padecen AEH. La FIG. 11B ilustra que los datos de la frecuencia del ataque para la población virtual muestran una buena concordancia con los datos clínicos.

[0135] Como se describe en el presente documento, la población virtual puede introducirse en el modelo PD. El modelo PD del sistema de activación por contacto puede predecir el nivel de BK para determinar si se ha producido un ataque agudo en respuesta a un activador. Por ejemplo, cuando incluso se produce una activación, el estado del ataque agudo puede predecirse al determinar si el nivel de BK emitido por el modelo PD del sistema de activación por contacto supera un umbral conocido. De esta manera, el modelo de QSP puede proporcionar el análisis del sistema de contacto incluso durante un ataque del AEH y la evaluación de la efectividad de las modalidades de tratamiento nuevas y existentes para el AEH.

[0136] *PARAMETRIZACIÓN DEL MODELO DE FARMACOLOGÍA DE SISTEMAS CUANTITATIVOS*

[0137] El modelo de QSP puede parametrizarse con los datos clínicos y de la literatura existentes para proporcionar un modelo más preciso del AEH. Por ejemplo, el modelo PD del ensayo fluorogénico puede parametrizarse con tasas de reacción enzimática conocidas en la literatura. El modelo PD del sistema de activación por contacto puede parametrizarse con datos clínicos de niveles de proteína de sujetos sanos y sujetos con AEH. El modelo del resultado clínico del ataque agudo puede parametrizarse con datos clínicos de niveles de proteína de pacientes con AEH bajo ataque agudo e intervalos de tiempo de ataques agudos en pacientes con AEH no tratados. El modelo PK puede parametrizarse con datos clínicos. La Tabla 4 proporciona una lista de parámetros del modelo para el modelo de QSP. La Tabla 5 proporciona una lista de los supuestos del modelo implementados en el modelo.

[0138] Tabla 4: Lista de parámetros del modelo (SS denota estado estable)

Parámetro	Descripción	Unidad	Valor
En espacio vascular			
Kd_KAL_HK2Cadena	KD para “KAL_en_plasma + HK2Cadena_en_plasma ↔ KAL_HK2Cadena_en_plasma”	nM	72
Kd_KAL_HMWK	KD para “KAL_en_plasma + HMWK_en_plasma ↔ KAL_HMWK_en_plasma”	nM	15

Kd_preKAL_HMWK	KD para “preKAL_en_plasma + HMWK_en_plasma ↔ preKAL_HMWK_en_plasma”	nM	12
kdeg_BK	Tasa de degradación de BK	1/h	55,452
kdeg_Unido_C1Inh	Tasa de degradación de C1Inh unido	1/h	13,863
kdeg_C1Inh	Tasa de degradación de C1Inh	1/h	0,0165
kdeg_cHMWK	Tasa de degradación de HK2Cadena	1/h	0,0619
kdeg_FXII	Tasa de degradación de FXII	1/h	0,0116
kdeg_FXIIa	Tasa de degradación de FXIIa	1/h	8,138
kdeg_HMWK	Tasa de degradación de HMWK	1/h	0,0044
kdeg_KAL	Tasa de degradación de KAL	1/h	8,138
kdeg_preKAL	Tasa de degradación de preKAL	1/h	0,0289
koff_KAL_HK2Cadena	Fuera de tasa del evento de unión de KAL y HK2Cadena	1/h	318,816
koff_KAL_HMWK	Fuera de tasa del evento de unión de KAL y HMWK	1/h	66,42
koff_preKAL_HMWK	Fuera de tasa del evento de unión de preKAL y HMWK	1/h	53,136
kon_KAL_HK2Cadena	kon de “KAL_en_plasma + HK2Cadena_en_plasma ↔ KAL_HK2Cadena_en_plasma”	1/(M*h)	4,428
kon_KAL_HMWK	kon de “KAL_en_plasma + HMWK_en_plasma ↔ KAL_HMWK_en_plasma”	1/(M*h)	4,428
kon_preKAL_HMWK	kon de “preKAL_en_plasma + HMWK_en_plasma ↔ preKAL_HMWK_en_plasma”	1/(M*h)	4,428
ksyn_C1Inh	Tasa de síntesis de C1Inh	nM/h	11,883 AEH/ 39,608 Sano
ksyn_FXII	Tasa de síntesis de FXII	nM/h	10,83
ksyn_HMWK	Tasa de síntesis de HMWK	nM/h	39,933
ksyn_preKAL	Tasa de síntesis de preKAL	nM/h	41,589
Vmedio	Volumen plasmático a base de células endoteliales	L	1,23E-12
En espacio proximal			
BDKRB2_por_Célula_SS	El número de BDKRB2 por célula en estado estable	-	100,000
gC1qR_por_Célula_SS	El número de gC1qR por célula en estado estable	-	100,000

kcat_FXII_Activación	kcat de activation de FXII (S: FXII_gC1qR; E: KAL_HMWK_gC1qR; P: FXIIa_gC1qR)	1/h	15
kcat_FXII_AutoActivación	kcat de autoactivation de FXII (S: FXII_gC1qR; E: FXII_gC1qR; P: FXIIa_gC1qR)	1/h	0,0475
kcat_HMWK_escisión	kcat de escisión de HMWK	1/h	394,7
kcat_preKAL_Activación	kcat de activation de preKAL (S: preKAL_HMWK_gC1qR; E: FXIIa_gC1qR; P: KAL_HMWK_gC1qR)	1/h	18
Kd_BK_BDKRB2	KD de “BK + BDKRB2 $\leftrightarrow$ BK_BDKRB2”	nM	0,5
Kd_FXII_gC1qR	KD de “FXII + gC1qR $\leftrightarrow$ FXII_gC1qR”	nM	144
Kd_FXIIa_gC1qR	KD de “FXIIa + gC1qR $\leftrightarrow$ FXIIa_gC1qR”	nM	144
Kd_HK2Cadena_gC1qR	KD de “KAL_HK2Cadena + gC1qR $\leftrightarrow$ KAL_HK2Cadena_gC1qR”	nM	10,35
Kd_HMWK_gC1qR	KD de “preKAL_HMWK + gC1qR $\leftrightarrow$ preKAL_HMWK_gC1qR”	nM	10,35
kdeg_BDKRB2	Tasa de degradación de receptores BDKRB2	1/h	0,3466
kdeg_gC1qR	Tasa de degradación del complejo receptor en la superficie de células endoteliales	1/h	0,3466
kdeg_Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR	Tasa de degradación del Lanadelumab unido al complejo receptor KAL_HMWK_gC1qR	nM	0,3466
Km_FXII_Activación	Km de activación de FXII (S: FXII_gC1qR; E: KAL_HMWK_gC1qR; P: FXIIa_gC1qR)	nM	510
Km_FXII_AutoActivación	Km de autoactivación de FXII (S: FXII_gC1qR; E: FXII_gC1qR; P: FXIIa_gC1qR)	nM	110
Km_preKAL_Activación	Km de activación de preKAL (S: preKAL_HMWK_gC1qR; E: FXIIa_gC1qR; P: KAL_HMWK_gC1qR)	nM	91
koff_BK_BDKRB2	Fuera de tasa del evento de unión del receptor de BK y BDKRB2	1/h	18
koff_FXII_gC1qR	Fuera de tasa del evento de unión del receptor superficial y FXII	1/h	63,763
koff_FXIIa_gC1qR	Fuera de tasa del evento de unión del receptor superficial y FXIIa	1/h	63,763
koff_HK2Cadena_gC1qR	Fuera de tasa del evento de unión del receptor superficial y HK2Cadena	1/h	4,583

koff_HMWK_gC1qR	Fuera de tasa del evento de unión del receptor superficial y HMWK	1/h	4,583
kon_BK_BDKRB2	kon de “BK + BDKRB2 ↔ BK_BDKRB2”	1/(M*h)	56
kon_FXII_gC1qR	kon de “FXII + gC1qR ↔ FXII_gC1qR”	1/(M*h)	0,4428
kon_FXIIa_gC1qR	kon de “FXIIa + gC1qR ↔ FXIIa_gC1qR”	1/(M*h)	0,4428
kon_HK2Cadena_gC1qR	kon de “KAL_HK2Cadena + gC1qR ↔ KAL_HK2Cadena_gC1qR”	1/(M*h)	0,4428
kon_HMWK_gC1qR	kon de “preKAL_HMWK + gC1qR ↔ preKAL_HMWK_gC1qR”	1/(M*h)	0,4428
ksyn_BDKRB2	Tasa de síntesis de receptores BDKRB2	número/ célula/h	34657,359
ksyn_gC1qR	Tasa de síntesis del complejo receptor en la superficie de células endoteliales	número/ célula/h	34657,359
V _{proximal}	Volumen del espacio proximal cerca de la superficie celular para cada célula endotelial	L	8,00E-15
En espacio vascular y proximal			
Kd_C1Inh_FXIIa	KD de “C1Inh_en_plasma + FXIIa_en_plasma ↔ C1Inh_FXIIa_en_plasma” y “C1Inh + FXIIa_gC1qR ↔ C1Inh_FXIIa_gC1qR”	nM	1720
Kd_C1Inh_KAL	KD de “C1Inh_en_plasma + KAL_en_plasma ↔ C1Inh_KAL_en_plasma”, “C1Inh_en_plasma + KAL_HMWK_en_plasma ↔ C1Inh_KAL_HMWK_en_plasma”, y “C1Inh + KAL_HMWK_gC1qR ↔ C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR”	nM	150
Kd_KAL_Lanadelumab	KD de “KAL_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_en_plasma”, “KAL_HMWK_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_en_plasma”, y “KAL_HMWK_gC1qR + Lanadelumab ↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR”	nM	0,12
koff_C1Inh_FXIIa	koff de “C1Inh_en_plasma + FXIIa_en_plasma ↔ C1Inh_FXIIa_en_plasma” y “C1Inh + FXIIa_gC1qR ↔ C1Inh_FXIIa_gC1qR”	1/h	229,104
koff_C1Inh_KAL	koff de “C1Inh_en_plasma +	1/h	9,18

	KAL_en_plasma ↔ C1Inh_KAL_en_plasma”, “C1Inh_en_plasma + KAL_HMWK_en_plasma ↔ C1Inh_KAL_HMWK_en_plasma”, y “C1Inh + KAL_HMWK_gC1qR ↔ C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR”		
koff_KAL_Lanadelumab	koff de “KAL_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_en_plasma”, “KAL_HMWK_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_en_plasma”, y “KAL_HMWK_gC1qR + Lanadelumab ↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR”	1/h	1,452
kon_C1Inh_FXIIa	kon de “C1Inh_en_plasma + FXIIa_en_plasma ↔ C1Inh_FXIIa_en_plasma” y “C1Inh + FXIIa_gC1qR ↔ C1Inh_FXIIa_gC1qR”	1/(nM* h)	0,1332
kon_C1Inh_KAL	kon de “C1Inh_en_plasma + KAL_en_plasma ↔ C1Inh_KAL_en_plasma”, “C1Inh_en_plasma + KAL_HMWK_en_plasma ↔ C1Inh_KAL_HMWK_en_plasma”, y “C1Inh + KAL_HMWK_gC1qR ↔ C1Inh_KAL_HMWK_gC1qR”	1/(nM* h)	0,0612
kon_KAL_Lanadelumab	kon de “KAL_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_en_plasma”, “KAL_HMWK_en_plasma + Lanadelumab_en_plasma ↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_en_plasma”, y “KAL_HMWK_gC1qR + Lanadelumab ↔ Lanadelumab_KAL_HMWK_gC1qR”	1/(nM* h)	12,096
Intercambio entre espacio vascular y proximal			
K12	Tasa de intercambio de especies desde el plasma hasta el espacio proximal	1/h	0,2341
K21	Tasa de intercambio de especies desde el espacio proximal hasta el plasma	1/h	36
K12_BK	Tasa de intercambio de BK desde el plasma hasta el espacio proximal	1/h	7,0244
K21_BK	Tasa de intercambio de BK desde el espacio proximal hasta el plasma	1/h	1080

[0139] Tabla 5: Lista de supuestos del modelo

1	El cofactor CK1 menos expresado es el número limitante para formar el complejo receptor de gCq1-R/CK1/uPAR en la activación del sistema de contacto superficial. Se utilizan un número de sitio aparente y una afinidad por diferentes factores de contacto.
2	Los efectos de la dependencia de Zn^{+2} en relación con las afinidades de unión y el activador de precalicreína de células endoteliales (PRCP) no se incluyen explícitamente en el modelo y se asume que sus efectos se reflejan implícitamente en los parámetros del modelo.
3	Se asume que la tasa de intercambio entre el espacio vascular y el espacio proximal es del mismo orden que el tiempo de circulación del volumen vascular, aproximadamente 100 segundos.
4	Se asume que varios activadores del ataque del AEH (por ejemplo, estrés, trauma físico, un procedimiento quirúrgico o dental, infección, cambios hormonales, presión mecánica) conducen a una perturbación sistemática que autoactiva la vía cinina-callicreína en el sistema de activación por contacto.
5	El aumento del dolor se desencadena por un ataque agudo y el modelo representa la duración del ataque como el período de tiempo durante el cual el nivel de autoactivación de FXII permanece elevado.
6	La misma actividad inhibidora de lanadelumab sobre KAL en plasma se aplica a la de KAL unido a la superficie y la actividad inhibidora de C1INH sobre KAL y FXIIa en plasma sería la misma que en la superficie.

[0140] Como se describe en el presente documento, el modelo PK puede proporcionar un perfil de nivel de dosis para los modelos PD. Los parámetros del modelo PK ilustrado en la FIG. 2 incluyen el volumen central (V_c), el volumen periférico (V_p), la tasa de flujo entre el compartimento central y periférico (Q), la tasa de aclaramiento central (CL), la tasa de absorción (k_a) y la biodisponibilidad (F). Cada uno de los parámetros puede calibrarse y/o fijarse según la literatura y los datos clínicos.

[0141] Las FIGS. 12A-12B ilustran ejemplos de perfiles PK simulados con el uso del ejemplo del modelo PK de la FIG. 3, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. Las FIGS. 12A-12B ilustran perfiles PK (ilustrados por líneas) simulados con base en el modelo PK de la FIG. 2 en comparación con los datos clínicos (ilustrados por símbolos). La FIG. 12A ilustra los perfiles PK para individuos sin AEH, mientras que la FIG. 12B ilustra los perfiles PK para individuos con AEH.

[0142] La FIG. 13 ilustra ejemplos de perfiles PK simulados con el uso de un ejemplo de un modelo PK de un compartimento, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se

describe en el presente documento. En particular, la FIG. 13 ilustra perfiles PK de pacientes con AEH tratados con lanadelumab según diferentes regímenes de dosificación (150 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 4 semanas y 300 mg cada 2 semanas). La FIG. 13 ilustra que la mayoría de los datos se capturan dentro del percentil 5 al 95 de la predicción del modelo. Los perfiles PK simulados (ilustrados por líneas) se comparan con los datos clínicos (ilustrados por símbolos) en la FIG. 13, mostrando buena concordancia con los datos clínicos.

[0143] El modelo PD de ensayo fluorogénico se puede parametrizar con datos clínicos de niveles medidos de actividad de caliceína inhibida por intervención terapéutica (por ejemplo, administración de lanadelumab) medida mediante el procedimiento de ensayo in vitro descrito con respecto a la FIG. 5. El modelo PD del ensayo fluorogénico puede recibir como entrada el nivel de precaliceína en plasma, el nivel de caliceína en plasma, el nivel del inhibidor de C1 en plasma para la población normal y el nivel del inhibidor de C1 en plasma para la población del AEH tipo I e incluir como parámetros la afinidad de unión del fármaco administrado a la caliceína, afinidad de unión de CInh con la caliceína, Km para la activación de precaliceína por FXIIa y kcat para la activación de precaliceína por FXIIa.

[0144] Las FIGS. 14A-15 ilustran ejemplos del resultado de la simulación con el uso del modelo PD de la FIG. 5 que representa el ensayo de fluorescencia en comparación con los datos clínicos del nivel medido de actividad de inhibición de caliceína, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. Los resultados simulados para la inhibición de caliceína plasmática concuerdan bien con los datos clínicos de pacientes sanos, pacientes con AEH no tratados y pacientes con AEH tratados. La línea punteada en la FIG. 15 ilustra el % de inhibición para la dosis de 30 mg de Ecallantide (Kalbitor) aprobada por la FDA.

[0145] En algunas realizaciones, el modelo de QSP, y más particularmente, el modelo de ensayo fluorogénico puede usarse para estimar la efectividad de una intervención terapéutica al determinar si la intervención terapéutica inhibe la caliceína plasmática y en qué medida. La FIG. 16 ilustra la inhibición dependiente de dosis de caliceína mediante lanadelumab para una gama de palancas de precaliceína (250-650 nM) reportada en la literatura, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para determinar la efectividad de una dosis particular de un fármaco, por ejemplo, al determinar si la dosis inhibe la caliceína plasmática y en qué medida.

[0146] Las reacciones y ecuaciones que rigen que pueden implementarse en el modelo PD del sistema de activación por contacto se muestran en la Tabla 3. Los componentes del modelo PD del sistema de activación por contacto se pueden parametrizar con datos de la literatura y/o calibrar mediante datos de uno o más modelos del modelo de QSP. Por ejemplo, tales componentes pueden incluir, en algunas realizaciones, FXII, FXIIa, precalicreína, porcentaje de precalicreína libre, C1-INH, HMWK, BK, cHMWK y/o porcentaje de cHMWK. Las FIGS. 17A-17C ilustran comparaciones de niveles en estado estacionario de proteínas del sistema de contacto del AEH reportados en la literatura y niveles previstos con el uso del modelo PD del sistema de activación por contacto de la FIG. 2, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. Las FIGS. 17A-17C muestran que el resultado del modelo PD del sistema de activación por contacto concuerda bien con los datos del nivel de proteína en estado estable.

[0147] El modelo del ataque agudo puede parametrizarse para calibrar la gravedad de un activador del ataque de modo que los niveles de proteínas en la cascada de cinina-callicreína (por ejemplo, cHMWK, BK, etc.) de pacientes con AEH simulados bajo ataque agudo estén de acuerdo con datos clínicos previamente hechos. Como se describe en el presente documento, la gravedad del ataque se puede representar en el modelo del ataque agudo por un aumento en la autoactivación de FXII.

[0148] Las FIGS. 18A-18C ilustran comparaciones de ejemplo de niveles de bradicinina y Factor XIIa en datos clínicos y datos previstos con el uso del modelo PD de la FIG. 2, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La FIG. 18A ilustra una comparación entre datos simulados y datos clínicos para los niveles del Factor XIIa en pacientes sanos y pacientes con AEH. Las FIGS. 18B y 18C ilustran los niveles previstos de BK debido al aumento de FXIIa.

[0149] Las FIGS. 19A-19C ilustran comparaciones de ejemplo de niveles de cHMWK en datos clínicos de pacientes con AEH bajo ataque agudo y datos previstos con el uso del modelo PD de la FIG. 2, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La FIG. 19A ilustra los niveles de cHMWK del porcentaje medido en pacientes sin AEH y pacientes con AEH durante el ataque y durante el alivio. La FIG. 19B ilustra que el resultado de datos provistos mediante el modelo del ataque agudo es consistente con los datos clínicos medidos. La FIG. 19C ilustra un perfil temporal de cHMWK a lo largo del tiempo,

incluso antes y después de la intervención terapéutica. El porcentaje de cHWMK representa el porcentaje de cHMWK en relación con el total de cHMWK y HMWK.

[0150] IMPLEMENTACIÓN INFORMÁTICA DE MODELOS DE QSP DE EJEMPLO

[0151] El modelo de QSP y otros aspectos de la tecnología que se describe en el presente documento pueden implementarse usando un computador. La FIG. 20 muestra, esquemáticamente, un computador 1000 ilustrativo en el que se puede implementar cualquier aspecto de la presente divulgación. En la realización que se muestra en la FIG. 20, el computador 1000 incluye una unidad de procesamiento 1001 que tiene uno o más procesadores de hardware informático y uno o más artículos de fabricación que comprenden medios de almacenamiento legibles por computador no transitorios (por ejemplo, memoria del sistema 1002) que pueden incluir, por ejemplo, memorias volátiles y/o no volátiles. La memoria 1002 puede almacenar una o más instrucciones para programar la unidad de procesamiento 1001 para realizar cualquiera de las funciones que se describen en el presente documento. El computador 1000 también puede incluir otros tipos de medios legibles por computador no transitorios, como el almacenamiento 1005 (por ejemplo, una o más unidades de disco) además de la memoria del sistema 1002. El almacenamiento 1005 también puede almacenar uno o más programas de aplicación y/o componentes externos usados por programas de aplicación (por ejemplo, bibliotecas de software), que pueden cargarse en la memoria 1002. Para realizar cualquiera de las funciones descritas en este documento, la unidad de procesamiento 1001 puede ejecutar una o más instrucciones ejecutables por procesador almacenadas en uno o más medios de almacenamiento legibles por computador no transitorios (por ejemplo, memoria 1002, almacenamiento 1005), que pueden servir como medios de almacenamiento legibles por computador no transitorios que almacenan instrucciones ejecutables por procesador para su ejecución por parte de la unidad de procesamiento 1001.

[0152] El computador 1000 puede tener uno o más dispositivos de entrada y/o dispositivos de salida, tales como los dispositivos 1006 y 1007 ilustrados en la FIG. 20. Estos dispositivos se pueden utilizar, entre otras cosas, para presentar una interfaz de usuario. Ejemplos de dispositivos de salida que pueden usarse para proporcionar una interfaz de usuario incluyen impresoras o pantallas de visualización para la presentación visual del resultado y altavoces u otros dispositivos generadores de sonido para la presentación audible del resultado. Ejemplos de dispositivos de entrada que se pueden utilizar para una interfaz de usuario incluyen teclados y

dispositivos señaladores, como ratones, paneles táctiles y tabletas digitalizadoras. Como otro ejemplo, los dispositivos de entrada 1007 pueden incluir un micrófono para capturar señales de audio, y los dispositivos de salida 1006 pueden incluir una pantalla de visualización para reproducir visualmente, y/o un altavoz para reproducir de forma audible, texto reconocido.

[0153] Como se muestra en la FIG. 20, el computador 1000 también puede comprender una o más interfaces de red (por ejemplo, la interfaz de red 10010) para permitir la comunicación a través de varias redes (por ejemplo, la red 10020). Ejemplos de redes incluyen una red de área local o una red de área amplia, como una red empresarial o Internet. Dichas redes pueden basarse en cualquier tecnología adecuada y pueden funcionar de acuerdo con cualquier protocolo adecuado y pueden incluir redes inalámbricas, redes cableadas o redes de fibra óptica.

[0154] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse en un método implementado por computador, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona al menos un medio de almacenamiento legible por computador no transitorio que tiene instrucciones ejecutables por procesador que, cuando son ejecutadas por al menos un procesador de hardware informático, hacen que el hardware informático realice un método implementado por computador que utiliza el modelo de QSP descrito en este documento.

[0155] VERIFICACIÓN DEL MODELO DE FARMACOLOGÍA DE SISTEMAS CUANTITATIVOS

[0156] Los modelos parametrizados pueden verificarse en una simulación para determinar que los resultados del modelo para los pacientes tratados con AEH coinciden con los datos clínicos para garantizar que el modelo de QSP puede modelar con precisión el AEH y proporcionar una evaluación de las nuevas modalidades de tratamiento existentes. Por ejemplo, el modelo PD del sistema de activación por contacto se puede aplicar para verificar el efecto inhibidor de una intervención terapéutica (por ejemplo, la administración de lanadelumab) en pacientes con AEH al comparar los resultados de simulación con los datos de biomarcadores (por ejemplo, niveles de cHMWK). El modelo del ataque agudo se puede aplicar para verificar el efecto inhibidor de una intervención terapéutica (por ejemplo, la administración de lanadelumab) en pacientes con AEH al comparar los resultados de simulación con los datos de biomarcadores (por ejemplo, niveles de cHMWK). El modelo del ataque agudo se puede aplicar además para investigar la sensibilidad de las tasas de ataque mensuales con la gravedad del ataque, la frecuencia del

ataque y la afinidad de unión de un fármaco administrado (por ejemplo, lanadelumab), así como la sensibilidad del nivel de BK con los parámetros del sistema del modelo.

[0157] La FIG. 21 ilustra comparaciones de niveles de cHMWK a partir de datos clínicos con el resultado de la simulación del modelo de activación de superficie de contacto de la FIG. 2 en pacientes con AEH tratados con diferentes dosis de lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, la FIG. 21 ilustra gráficos que comparan el nivel de cHMWK a partir de datos clínicos con el resultado de la simulación del modelo PD del sistema de activación por contacto para pacientes con AEH tratados con 30 mg, 100 mg, 300 mg y 400 mg de lanadelumab. También se muestra la concentración de lanadelumab en plasma obtenida del modelo PK. Los resultados de simulación coinciden correctamente con los datos clínicos y muestran una correlación inversa entre la concentración de un fármaco administrado y el cHMWK. Por tanto, los resultados de simulación confirman la supresión de BK (por ejemplo, menor porcentaje de cHMWK para dosis más altas) que aumenta con la dosis.

[0158] La FIG. 22 ilustra comparaciones de niveles de cHMWK a partir de datos clínicos con el resultado de la simulación del modelo del ataque agudo de la FIG. 2 en pacientes con AEH tratados con diferentes dosis de lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La FIG. 22 compara el porcentaje de resultado de cHMWK mediante el modelo del ataque agudo con los datos clínicos de los pacientes con AEH tratados con diferentes regímenes de dosis (150 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 2 semanas) y el resultado de concentración de lanadelumab del modelo PK. La FIG. 22 ilustra que el porcentaje de cHMWK disminuye con dosis más altas (150 mg cada 4 semanas frente a 300 mg cada 4 semanas) y dosis más frecuentes (300 mg cada 4 semanas frente a 300 mg cada 2 semanas). Los resultados de simulación confirman esta tendencia.

[0159] La FIG. 23 ilustra comparaciones de las tasas de ataque agudo del AEH a partir de datos clínicos con el resultado de la simulación del modelo del ataque agudo para pacientes del AEH tratados con diferentes dosis de lanadelumab, usando la misma fuente de datos y simulación que se muestra en la FIG. 22. La FIG. 23 compara el número de ataques agudos del AEH en promedio durante un mes. Tanto los datos clínicos como el resultado de la simulación ilustran una reducción en el número de ataques agudos del AEH para todos los regímenes de dosis, lo que confirma que todos los regímenes de dosis (150 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 4 semanas

y 300 mg cada 2 semanas de lanadelumab) son efectivos para suprimir la frecuencia de ataques agudos del AEH. La simulación da como resultado

[0160] El resultado de la simulación reflejado en las FIGS. 21-23 se obtuvo un estudio clínico con el uso del modelo de QSP con una población virtual de 1000 pacientes virtuales. Sin embargo, la población virtual puede tener cualquier número adecuado de pacientes virtuales (por ejemplo, al menos 100 pacientes virtuales, al menos 500 pacientes virtuales, al menos 1000 pacientes virtuales). El umbral de BK para determinar la aparición de un ataque agudo fue 20 pM de BK, aunque son posibles otros umbrales (por ejemplo, cualquier umbral entre e inclusive 15 pM y 90 pM).

[0161] En algunas realizaciones, el umbral para determinar la aparición de un ataque agudo puede basarse en la ocupación del receptor (RO) del receptor BDKR-B2 al que se une BK. Las FIGS. 24A-24B ilustran perfiles de tiempo de ejemplo de niveles de bradicinina y la ocupación del receptor BDKR-B2 para pacientes virtuales que están siendo tratados con lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La línea horizontal de la FIG. 24 ilustra un umbral de ejemplo para determinar la existencia de un ataque agudo correspondiente a un nivel de BK de 20 pM y un RO del 25,8 %.

[0162] Habiendo verificado la precisión del modelo de QSP como se describe en este documento, el modelo de QSP puede implementarse en varios métodos diferentes para evaluar los efectos del AEH en el sistema de contacto y para evaluar modalidades de tratamiento nuevas y existentes para el AEH, como se describirá más adelante.

[0163] ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

[0164] El modelo de QSP, y en particular, el modelo del ataque agudo, puede usarse para investigar la sensibilidad de las tasas de ataque mensuales a diferentes parámetros, que incluyen, por ejemplo, la gravedad del ataque, la frecuencia y la afinidad de unión al fármaco bajo un régimen de tratamiento. En las realizaciones ilustradas, el régimen de tratamiento es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas, que se modeló sobre una población virtual de 1000 pacientes virtuales. La FIG. 25 ilustran relaciones de ejemplo entre las tasas de ataque mensuales y la gravedad del ataque en una población de pacientes virtuales que están siendo tratados con lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. El aumento en la gravedad corresponde al nivel medio de BK de 150 pM,

superando con creces los rangos típicos de BK de 15 a 90 pM experimentados durante un ataque agudo.

[0165] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la sensibilidad de la frecuencia del ataque con la severidad del ataque, como se muestra en las FIGS. 25A-25B.

Las FIGS. 25A-25B ilustran la eficacia del régimen de dosificación en un ataque de alta gravedad. La FIG. 25A ilustra una distribución de los niveles máximos de BK durante un ataque, comparando los niveles de BK de los ataques de gravedad normal y los niveles de BK de los ataques de mayor gravedad. La FIG. 25B es un perfil temporal de las tasas de ataque mensuales en pacientes con AEH tratados con lanadelumab (en donde la primera dosis se administra en la semana 0 y la última dosis se administra en la semana 24). La FIG. 25B ilustra la eficacia del régimen de dosificación para suprimir los ataques del AEH de gravedad normal, así como los ataques del AEH de mayor gravedad.

[0166] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la sensibilidad de la frecuencia del ataque con las tasas de ataque mensuales de pacientes no tratados, como se muestra en las FIGS. 26A-26B. Las FIGS. 26A-26B ilustran relaciones de ejemplo entre las tasas de ataque mensuales y la frecuencia del ataque en una población de pacientes virtuales que está siendo tratada con lanadelumab, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La FIG. 26A ilustra una distribución de referencia de los ataques agudos mensuales del AEH para diferentes tasas de activación (3,0/mes, 4,5/mes y 6,0/mes). La FIG. 26B ilustra un perfil temporal de las tasas de ataque mensuales en una población virtual de AEH de 1000 pacientes virtuales tratados con un régimen de dosificación de lanadelumab de 300 mg cada 2 semanas (en donde la primera dosis se administra en la semana 0 y la última dosis se administra en la semana 24). La FIG. 26B ilustra la eficacia del régimen de dosificación para suprimir los ataques del AEH para una variedad de frecuencias del ataque.

[0167] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la sensibilidad de la frecuencia del ataque del AEH a diferentes afinidades de unión, como se muestra en la FIG. 27. La FIG. 27 ilustra una relación de ejemplo entre las tasas de ataque mensuales y la afinidad de unión de lanadelumab a calicreína, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La FIG. 27 compara la frecuencia del ataque para una población virtual de 1000 pacientes con AEH tratados con un régimen de dosificación de lanadelumab de 300 mg cada 2 semanas (en donde la primera dosis se administra en la semana 0 y la última dosis se administra en la semana 24) para diferentes afinidades de unión (.12 nM, .36

nM, .60 nM). La FIG. 27 ilustra que las afinidades de unión más fuertes (por ejemplo, K_d de .12 nM) son más efectivas para reducir la frecuencia del ataque del AEH.

[0168] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la sensibilidad del nivel de BK con los parámetros del modelo del sistema, como se muestra en la FIG. 28. La FIG. 28 ilustra relaciones de ejemplo de niveles de bradicinina observados y parámetros del modelo del sistema, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, la FIG. 28 ilustra el cambio en el nivel máximo de BK informado en respuesta a la variación del parámetro del modelo en un 100 % (50 % hacia arriba y 50 % hacia abajo). El nivel máximo de BK que se muestra en la FIG. 28 corresponde al nivel de BK 12 horas después del inicio de un ataque agudo.

[0169] La FIG. 28a ilustra las sensibilidades positivas del nivel de BK con la variación de los parámetros del modelo. La FIG. 28b ilustra las sensibilidades negativas del nivel de BK con la variación de los parámetros del modelo. Por ejemplo, un aumento en las tasas de activación ($k_{cat_FXII_AutoActivación}$, $k_{cat_preKAL_Activación}$) conduce a más KAL, lo que a su vez conduce a más escisión de HMWK, lo que da como resultado un nivel de BK más alto, tal como se esperaba. Un aumento en $K_d_FXIIa_gC1qR$ se traduce en una afinidad de unión más débil de FXIIa con el receptor, lo que conduce a una activación de KAL más baja, una escisión de HMWK más baja y da como resultado un nivel de BK más bajo.

[0170] La evaluación de la sensibilidad del nivel máximo de BK a los parámetros del modelo puede facilitar el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento que pueden apuntar a diferentes aspectos del sistema de activación por contacto. Por ejemplo, los resultados de los análisis de sensibilidad descritos en este documento pueden proporcionar información sobre los puntos más efectivos del sistema de activación por contacto para la intervención terapéutica.

[0171] *EJEMPLO DE APLICACIONES DEL MODELO PARA EVALUAR EL AEH*

[0172] Sin entrar en más detalle, se cree que un versado en la materia puede, basándose en la descripción anterior, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Las siguientes realizaciones específicas, por lo tanto, deben interpretarse solo de manera ilustrativa y de ninguna manera como limitante del resto de la divulgación. Todas las publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por referencia para los fines o la materia a la que se hace referencia en el presente documento.

[0173] En algunas realizaciones, el modelo de QSP y/o la población virtual que se describen en este documento pueden implementarse para que se lleve a cabo un ensayo clínico virtual. La FIG. 29 es un diagrama de flujo que ilustra un sistema y un método implementados por computador para modelar, simular y evaluar tratamientos para el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0174] En la acción 100, se puede establecer un modelo de QSP para modelar un sistema de contacto. Por ejemplo, el modelo de QSP puede comprender uno o más modelos PK y/o uno o más modelos PD, como se muestra en la FIG. 2. En la acción 102, el modelo de QSP puede describirse con ecuaciones matemáticas apropiadas (por ejemplo, una pluralidad de ecuaciones diferenciales ordinarias). En algunas realizaciones, las ecuaciones matemáticas pueden describir reacciones que rigen el sistema de contacto modelado mediante el modelo de QSP, por ejemplo, como se muestra en las Tablas 3a-3b.

[0175] En la acción 104, las estimaciones de los parámetros para parametrizar el modelo de QSP pueden adquirirse de la literatura y/o los datos clínicos. Las estimaciones de los parámetros se pueden aplicar al modelo de QSP para parametrizar el modelo.

[0176] En la acción 106, el modelo de QSP puede verificarse al comparar el resultado de la simulación del modelo con la literatura y/o los datos clínicos. Por ejemplo, el modelo de QSP puede aplicarse para obtener resultados para uno o más biomarcadores (por ejemplo, cHMWK, KAL, BK, etc.), y el resultado puede compararse con los valores de biomarcadores de datos clínicos para verificar la precisión del modelo de QSP.

[0177] En la acción 108, el desarrollo de la población virtual puede comenzar al establecerse un número total de pacientes virtuales y una duración de un ensayo clínico virtual. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el número total de pacientes virtuales es 1000. La duración del ensayo clínico virtual puede referirse al período de tiempo que se observa el sistema de contacto de una población de pacientes, incluido un período de tiempo durante el cual se aplica una intervención terapéutica a la población de pacientes.

[0178] En las acciones 110-112, los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades y sus variabilidades asociadas pueden obtenerse a partir de datos de pacientes reales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los datos clínicos se pueden usar para informar los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades que se van a aplicar a la población virtual. En la acción 114, los parámetros PK virtuales y los descriptores de predicción de enfermedades virtuales pueden obtenerse, por ejemplo, con base en los parámetros PK y los

descriptores de predicción de enfermedades obtenidos a partir de datos clínicos. En las acciones 116-118, los parámetros PK virtuales y los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse aleatoriamente a pacientes virtuales en la población de pacientes virtuales.

[0179] En la acción 120, el modelo de QSP puede usarse para simular la aparición de la enfermedad en pacientes virtuales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para simular la aparición de un ataque agudo en pacientes virtuales y para reflejar los niveles de proteína resultantes del sistema de activación por contacto. En la acción 122, los datos de enfermedad de pacientes virtuales pueden compararse con los perfiles de enfermedad de sujetos reales con AEH.

[0180] En la acción 124, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la efectividad de una intervención terapéutica en el tratamiento del AEH. Por ejemplo, los parámetros que indican que a la población de pacientes virtuales se les está administrando una dosis de un fármaco (por ejemplo, lanadelumab) de acuerdo con un régimen de dosificación, pueden introducirse en el modelo de QSP.

[0181] En la acción 126, se puede ejecutar el ensayo clínico virtual. Por ejemplo, se puede observar el efecto resultante de la administración del fármaco aplicado en la acción 124 sobre el sistema de contacto. En algunas realizaciones, se pueden evaluar los niveles de proteína del sistema de contacto para determinar un cambio relativo en los niveles de proteína que resulta de la administración de la intervención terapéutica. En algunas realizaciones, se puede observar una característica de un ataque agudo (por ejemplo, frecuencia del ataque, gravedad del ataque, duración del ataque, etc.). En algunas realizaciones, los datos del ensayo clínico virtual se pueden comparar con datos de sujetos reales.

[0182] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar los efectos del AEH en el sistema de activación por contacto, como se muestra en la FIG. 30. La FIG. 30 ilustra un método 3000 de ejemplo para modelar y simular el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0183] El método 3000 comienza en la acción 3002 donde se obtiene un modelo de QSP del AEH, por ejemplo, con el uso de cualquiera de las técnicas para desarrollar, parametrizar y/o verificar un modelo de QSP descrito en este documento. El modelo de QSP puede comprender uno o más modelos PK y/o uno o más modelos PD, como se muestra en la FIG. 2. En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede comprender una pluralidad de ecuaciones diferenciales ordinarias. En algunas realizaciones, las ecuaciones matemáticas pueden describir reacciones

que rigen el sistema de contacto modelado mediante el modelo de QSP, por ejemplo, como se muestra en las Tablas 3a-3b.

[0184] En la acción 3004, se pueden obtener descriptores de predicción de enfermedades. Por ejemplo, los descriptores de predicción de enfermedades pueden incluir la propensión de un paciente virtual a experimentar un ataque agudo, por ejemplo, la frecuencia del ataque, la gravedad del ataque y/o la duración del ataque. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades, por ejemplo, la frecuencia del ataque, se determinan al menos en parte mediante un proceso de Poisson informado por datos conocidos con respecto a los descriptores de predicción de enfermedades.

[0185] En la acción 3006, los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse a un conjunto de datos. Por ejemplo, el conjunto de datos puede representar una población de pacientes virtuales para la que se aplica el modelo de QSP. La población virtual puede comprender una pluralidad de conjuntos de datos. Cada conjunto de datos (por ejemplo, Paciente₁) puede representar un paciente virtual individual de la población virtual y puede tener una o más variables (por ejemplo, para asignar parámetros PK y/o descriptores de predicción de enfermedad) que definen una o más características del paciente virtual.

[0186] En la acción 3008, el conjunto de datos puede procesarse con el uso del modelo de QSP (por ejemplo, al ingresar el conjunto de datos en el modelo de QSP) para obtener datos procesados. Los datos procesados pueden incluir, por ejemplo, niveles de proteína del sistema de contacto para un paciente virtual. En algunas realizaciones, el método comprende además visualizar los datos procesados.

[0187] En algunas realizaciones, el método comprende además determinar y asignar parámetros PK para el conjunto de datos y determinar la efectividad de una intervención terapéutica al procesar los datos de la intervención terapéutica y el conjunto de datos con el modelo de QSP. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la intervención terapéutica comprende administrar lanadelumab. En algunas realizaciones, la intervención terapéutica comprende administrar un inhibidor de PKa de molécula pequeña (por ejemplo, por vía oral). En algunas realizaciones, determinar la efectividad de la intervención terapéutica comprende evaluar los niveles de proteína del sistema de activación por contacto, proporcionado por el modelo de QSP, como resultado de administrar la intervención terapéutica.

[0188] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para estimar una o más características de un sistema de contacto en respuesta a un activador, como se muestra en la FIG.

31. El método de ejemplo de la FIG. 31, método 3100, comienza en la acción 3102, donde se obtiene un modelo de QSP del AEH. En la acción 3104, el modelo de QSP puede calibrarse (por ejemplo, parametrizarse) con datos conocidos, por ejemplo, datos conocidos de uno o más ensayos clínicos.

[0189] En la acción 3106, se puede introducir un activador en el modelo de QSP. Por ejemplo, el activador puede ser una entrada de señal en el modelo de QSP que hace que el Factor XII se autoactive para generar el Factor XIIa.

[0190] En la acción 3108, se puede obtener una cantidad de una proteína (por ejemplo, BK, KAL, cHMWK, etc.) del sistema de contacto generada en respuesta al activador. En algunas realizaciones, la cantidad de proteína puede compararse con una cantidad conocida de proteína (por ejemplo, obtenida a partir de datos clínicos), para, por ejemplo, determinar si ha ocurrido un ataque agudo en respuesta al activador. En algunas realizaciones, la cantidad de proteína puede usarse para determinar la gravedad y/o duración de un ataque agudo que ocurre en respuesta al activador.

[0191] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para determinar una relación entre la frecuencia del ataque del AEH y la tasa de activación del Factor XII. Por ejemplo, la FIG. 32 ilustra un método 3200 de ejemplo para determinar una relación entre la frecuencia del ataque del AEH y una tasa de activación para la autoactivación del Factor XII, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. El método 3200 comienza en la acción 3202 donde se obtiene un modelo de QSP del AEH, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de las técnicas que se describen en el presente documento.

[0192] En la acción 3204, se asigna una tasa de activación para la autoactivación de FXII con una población virtual. Por ejemplo, a cada paciente de la población virtual se le puede asignar una tasa de activación. En algunas realizaciones, se pueden asignar una o más tasas de activación diferentes a la población virtual de modo que no a todos los pacientes se les asigne la misma tasa de activación. En algunas realizaciones, las tasas de activación asignadas a la población virtual se basan en datos clínicos (por ejemplo, tasas de activación de pacientes con AEH obtenidas de uno o más ensayos clínicos). En algunas realizaciones, las tasas de activación pueden asignarse a la población virtual con el uso de una distribución de Poisson.

[0193] En la acción 3206, el modelo de QSP se aplica a la población virtual. Por ejemplo, los datos de la población virtual con tasas de activación asignadas pueden introducirse en el modelo

de QSP para obtener información sobre los niveles de proteína del sistema de contacto para cada paciente en la población virtual.

[0194] En la acción 3208, se puede obtener una frecuencia del ataque del AEH para la población virtual a partir del modelo de QSP. Por ejemplo, los niveles de proteína obtenidos del modelo de QSP pueden usarse para determinar la aparición y frecuencia de un ataque agudo. En la acción 3210, se determina una relación entre la frecuencia del ataque del AEH y la tasa de activación. Por ejemplo, la tasa de activación de la autoactivación de FXII puede compararse con la frecuencia del ataque del AEH. En algunas realizaciones, la relación entre la frecuencia del ataque del AEH y la tasa de activación puede reflejar la frecuencia en la que la autoactivación de FXII da como resultado un ataque del AEH.

[0195] *EJEMPLO DE APLICACIONES DEL MODELO PARA EVALUAR INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS*

[0196] Como se describe en el presente documento, el modelo de QSP se puede utilizar para evaluar la efectividad de intervenciones terapéuticas nuevas o existentes para tratar el AEH. Los inventores han reconocido que el uso del modelo de QSP para evaluar intervenciones terapéuticas nuevas o existentes puede ser ventajoso, ya que proporciona una evaluación más rápida en comparación con un ensayo clínico y permite la evaluación de nuevas modalidades de tratamiento antes de probar dichas modalidades de tratamiento en un paciente humano. Además, el modelo de QSP puede proporcionar una evaluación más precisa de modalidades de tratamiento nuevas o existentes, ya que el uso del modelo de QSP descrito en la presente solicitud puede proporcionar varios tipos de información sobre el sistema de contacto en un paciente, lo que sería impráctico o imposible de obtener clínicamente.

[0197] *Evaluación de la efectividad de fármacos nuevos o existentes para tratar el AEH*

[0198] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la efectividad de fármacos nuevos o existentes para tratar el AEH. La FIG. 33 ilustra un método 3300 de ejemplo para determinar la efectividad de un fármaco administrado en el tratamiento del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0199] El método 3300 comienza en la acción 3302, donde se pueden obtener los parámetros PK para un conjunto de datos virtuales. Como se describe en el presente documento, los parámetros PK pueden usarse para describir la disposición de un fármaco en un paciente. El conjunto de datos virtuales puede reflejar una población de pacientes virtuales en la que se ejecuta el ensayo

clínico virtual ejecutado por el modelo de QSP. La dosis y las características del fármaco administrado a cada paciente virtual pueden reflejarse en los parámetros PK.

[0200] En la acción 3304, los descriptores de predicción de enfermedades (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque) pueden determinarse para el conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden estar informados mediante datos clínicos.

[0201] En la acción 3306, los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades se asignan al conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse con el uso de un proceso de Poisson.

[0202] En la acción 3308, el conjunto de datos virtuales puede ser procesado por un modelo de QSP para obtener datos procesados. En la acción 3310, se puede obtener un indicador de la efectividad del fármaco administrado. En algunas realizaciones, el resultado de los datos procesados por el modelo de QSP puede incluir uno o más niveles de proteínas del sistema de contacto (por ejemplo, BK, cHMWK, KAL, etc.). Los niveles de proteína pueden usarse para determinar la efectividad del fármaco administrado. Por ejemplo, los niveles reducidos de BK, cHMWK y KAL pueden indicar que el fármaco inhibe eficazmente los ataques del AEH. En algunas realizaciones, los niveles de proteína obtenidos del modelo de QSP pueden usarse para determinar una característica de un ataque agudo del AEH (por ejemplo, frecuencia, gravedad y/o duración del ataque). En algunas realizaciones, las características del ataque agudo pueden usarse para determinar la efectividad del fármaco administrado (por ejemplo, al observar una reducción en la frecuencia del ataque agudo).

[0203] Más particularmente, en algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para determinar una característica de un brote del AEH (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque) en un paciente en respuesta a recibir tratamiento. La FIG. 34 ilustra un método 3400 para determinar una característica de un brote del AEH en respuesta a la administración de un fármaco a un paciente, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0204] El método 3400 comienza en la acción 3402, donde se pueden obtener los parámetros PK para un conjunto de datos virtuales. Como se describe en el presente documento, los parámetros PK pueden usarse para describir la disposición de un fármaco en un paciente. El conjunto de datos virtuales puede reflejar una población de pacientes virtuales en la que se ejecuta el ensayo

clínico virtual ejecutado por el modelo de QSP. La dosis y las características del fármaco administrado a cada paciente virtual pueden reflejarse en los parámetros PK.

[0205] En la acción 3404, los descriptores de predicción de enfermedades (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque) pueden determinarse para el conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden estar informados mediante datos clínicos.

[0206] En la acción 3406, los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades se asignan al conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse con el uso de un proceso de Poisson.

[0207] En la acción 3408, el conjunto de datos virtuales puede ser procesado por un modelo de QSP para obtener datos procesados. En la acción 3410, se pueden determinar una o más características de un brote del AEH en respuesta a la administración de un fármaco. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las características del brote del AEH pueden incluir la frecuencia del ataque, la gravedad del ataque y/o la duración del ataque. En algunas realizaciones, la una o más características del brote del AEH pueden usarse para determinar la efectividad del fármaco administrado, por ejemplo, al comparar una o más características del brote del AEH con datos conocidos. Por ejemplo, la frecuencia del ataque del AEH obtenida del modelo de QSP para la población de pacientes virtuales que reciben tratamiento puede compararse con la frecuencia de ataques del AEH en pacientes no tratados para determinar si el fármaco administrado reduce la frecuencia de ataques del AEH.

[0208] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para determinar un nivel de proteína del sistema de contacto de un paciente en respuesta a recibir tratamiento. La FIG. 35 ilustra un método 3500 de ejemplo para determinar una cantidad de una proteína de un sistema de contacto en un paciente en respuesta a la administración de un fármaco para tratar el AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0209] El método 3500 comienza en la acción 3502, donde se pueden obtener los parámetros PK para un conjunto de datos virtuales. Como se describe en el presente documento, los parámetros PK pueden usarse para describir la disposición de un fármaco en un paciente. El conjunto de datos virtuales puede reflejar una población de pacientes virtuales en la que se ejecuta el ensayo clínico virtual ejecutado por el modelo de QSP. La dosis y las características del fármaco administrado a cada paciente virtual pueden reflejarse en los parámetros PK.

[0210] En la acción 3504, los descriptores de predicción de enfermedades (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque) pueden determinarse para el conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden estar informados mediante datos clínicos.

[0211] En la acción 3506, los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades se asignan al conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse con el uso de un proceso de Poisson.

[0212] En la acción 3508, el conjunto de datos virtuales puede ser procesado por un modelo de QSP para obtener datos procesados. En la acción 3510, se puede determinar una cantidad de una proteína del sistema de contacto con base en los datos procesados. En particular, el modelo de QSP puede producir, como resultado, un nivel de proteína de una o más proteínas del sistema de contacto (por ejemplo, cHMWK, BK, KAL, etc.). En algunas realizaciones, la efectividad de un fármaco administrado puede determinarse con base en cambios relativos en los niveles de proteínas. Por ejemplo, las reducciones en las cantidades de ciertas proteínas del sistema de contacto (por ejemplo, cHMWK, BK, KAL, etc.) en pacientes tratados en comparación con pacientes con AEH no tratados pueden indicar que el fármaco administrado inhibe eficazmente los ataques agudos del AEH. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los niveles de una o más proteínas de pacientes virtuales que reciben tratamiento para el AEH pueden compararse con datos conocidos de niveles de proteínas de pacientes de AEH no tratados.

[0213] Las FIGS. 36A-37 ilustran resultados de ejemplo obtenidos a partir de realizaciones de los métodos descritos en este documento. Las FIGS. 36A-36C ilustran relaciones de ejemplo entre la efectividad del fármaco en el tratamiento del AEH y la afinidad de unión y la vida media, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La FIG. 36A ilustra los parámetros PK, más específicamente, las concentraciones plasmáticas, de un inhibidor de PKA de molécula pequeña que tiene una vida media de 20 horas. La FIG. 36B ilustra los resultados de simulación de la frecuencia del ataque en pacientes tratados con 110 mg y 150 mg cada día del inhibidor de PKA de molécula pequeña. También se probó un grupo de placebo para realizar una comparación. Como se muestra en la FIG. 36B, una dosis más alta (150 mg cada día) del inhibidor de PKA de molécula pequeña fue más eficaz para reducir la frecuencia del ataque en pacientes virtuales con AEH.

[0214] La FIG. 36C ilustra los resultados de simulación de los niveles de proteína, más específicamente, el porcentaje de cHMWK (% HKa) en pacientes virtuales a los que se les

administra 150 mg cada día del inhibidor de PKA de molécula pequeña. En comparación con los resultados de lanadelumab, que tiene una afinidad de unión más fuerte y una vida media más larga de 14 días, la PKA de molécula pequeña fue menos efectiva para reducir la frecuencia del ataque y las cantidades porcentuales del cHMWK. Los resultados de simulación sugieren que los fármacos que tienen una afinidad de unión más fuerte y una vida media más larga, como lanadelumab, son más efectivos para tratar el AEH.

[0215] La FIG. 37 ilustra una relación de ejemplo de las tasas de ataque mensuales y las constantes de inhibición de los fármacos administrados, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. La FIG. 37 ilustra un ejemplo del uso del modelo de QSP para evaluar el efecto de las características del fármaco sobre la efectividad del fármaco en el tratamiento del AEH. En particular, la FIG. 37 ilustra los resultados de simulación para la frecuencia del ataque de fármacos con diferentes afinidades de unión (.30 nM y .50 nM). Como se ve en la FIG. 37, la afinidad de unión más fuerte (.30 nM) es más eficaz para reducir la frecuencia del ataque del AEH que la afinidad de unión más débil (.50 nM). Como se muestra en las FIGS. 36A-37, los resultados de simulación del modelo de QSP pueden usarse para informar el desarrollo de modalidades de tratamiento nuevas y/o existentes para el AEH.

[0216] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para determinar un perfil temporal del efecto de un fármaco sobre el AEH. Por ejemplo, la FIG. 38 ilustra un método 3800 de ejemplo para determinar un perfil temporal que ilustra un efecto de un fármaco en un sistema de contacto en un paciente, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0217] El método 3800 comienza en la acción 3802, donde se pueden obtener los parámetros PK para un conjunto de datos virtuales. Como se describe en el presente documento, los parámetros PK pueden usarse para describir la disposición de un fármaco en un paciente. El conjunto de datos virtuales puede reflejar una población de pacientes virtuales en la que se ejecuta el ensayo clínico virtual ejecutado por el modelo de QSP. La dosis y las características del fármaco administrado a cada paciente virtual pueden reflejarse en los parámetros PK.

[0218] En la acción 3804, los descriptores de predicción de enfermedades (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque) pueden determinarse para el conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden estar informados mediante datos clínicos.

[0219] En la acción 3806, los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades se asignan al conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse con el uso de un proceso de Poisson.

[0220] En la acción 3808, el conjunto de datos virtuales puede ser procesado por un modelo de QSP para obtener datos procesados. En la acción 3810, se pueden obtener cantidades de proteínas del sistema de contacto durante un período de tiempo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede obtener una cantidad de una proteína (por ejemplo, cHMWK, BK, KAL, etc.) en diferentes puntos en el tiempo para mapear un cambio en la cantidad de la proteína a lo largo del tiempo. El cambio en la cantidad de proteína a lo largo del tiempo puede usarse para determinar la efectividad de un fármaco administrado. Por ejemplo, los niveles de ciertas proteínas (por ejemplo, cHMWK, BK, KAL, etc.) que muestran poco o ningún cambio con el tiempo pueden indicar que el fármaco administrado inhibe eficazmente los brotes del AEH.

[0221] *Evaluación de la eficacia de terapias de combinación para tratar el AEH*

[0222] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la efectividad de las terapias de combinación para tratar el AEH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, a un paciente se le pueden administrar dos o más fármacos para tratar el AEH. Los métodos descritos en el presente documento para usar el modelo de QSP para evaluar la efectividad de un fármaco también pueden aplicarse para evaluar la efectividad de una terapia de combinación.

[0223] *Evaluación de la eficacia de las dosis*

[0224] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la efectividad de una dosis particular de un fármaco administrado. Por ejemplo, la FIG. 39 ilustra un método 3900 de ejemplo para determinar la efectividad de una dosis de un fármaco administrado en el tratamiento del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0225] El método 3900 comienza en la acción 3902, donde se pueden obtener los parámetros PK para un conjunto de datos virtuales. Como se describe en el presente documento, los parámetros PK pueden usarse para describir la disposición de un fármaco en un paciente. El conjunto de datos virtuales puede reflejar una población de pacientes virtuales en la que se ejecuta el ensayo clínico virtual ejecutado por el modelo de QSP. La dosis y las características del fármaco administrado a cada paciente virtual pueden reflejarse en los parámetros PK.

[0226] En la acción 3904, los descriptores de predicción de enfermedades (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque) pueden determinarse para el conjunto de datos

virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden estar informados mediante datos clínicos.

[0227] En la acción 3906, los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades se asignan al conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse con el uso de un proceso de Poisson.

[0228] En la acción 3908, el conjunto de datos virtuales puede ser procesado por un modelo de QSP para obtener datos procesados. En la acción 3910, se puede obtener un indicador de la efectividad de una dosis de un fármaco administrado. Por ejemplo, el resultado de simulación puede proporcionar niveles de una o más proteínas, incluidos cambios en el nivel de proteína a lo largo del tiempo y/o una o más características de un brote del AEH (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque). El resultado de simulación puede usarse como se describe en el presente documento para determinar la efectividad de la dosificación del resultado del fármaco administrado en el modelo de QSP.

[0229] Las FIGS. 40-41 ilustran los resultados de las realizaciones de los métodos descritos en este documento para determinar la efectividad de una dosis de un fármaco administrado. La FIG. 40 ilustra relaciones de ejemplo de exposición al fármaco y respuesta al ataque del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, el gráfico (a) compara la frecuencia del ataque del AEH con la concentración de lanadelumab en una población virtual. El gráfico (b) ilustra los rangos de concentraciones de lanadelumab en la población virtual alcanzados para dosis particulares (300 mg cada 2 semanas, 300 mg cada 4 semanas y 150 mg cada 4 semanas) de acuerdo con el modelo PK.

[0230] La FIG. 41 ilustra una relación de ejemplo entre la exposición al fármaco y la respuesta al ataque del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, la FIG. 41 segrega la frecuencia del ataque del AEH en cuartiles para diferentes concentraciones del fármaco administrado. En particular, las FIGS. 40-41 ilustran que las dosis más altas (y por lo tanto las concentraciones más altas) de lanadelumab fueron más efectivas para tratar el AEH que las dosis más bajas (y por lo tanto las concentraciones más bajas), sin embargo, la efectividad de las dosis más altas alcanza rendimientos decrecientes a una concentración de aproximadamente 12 µg/ml.

[0231] *Evaluación de la eficacia de las frecuencias de dosificación y/o los regímenes de dosificación*

[0232] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar la efectividad de una frecuencia de dosificación particular y/o un régimen de dosificación (por ejemplo, al evaluar la manera en que se aplica una dosis, por ejemplo, por vía oral, etc.). Los métodos descritos en el presente documento para usar el modelo de QSP para evaluar la efectividad de un fármaco también pueden aplicarse para evaluar la efectividad de una frecuencia de dosificación y/o un régimen de dosificación.

[0233] *Evaluación del efecto de no adherencia con un programa de dosificación*

[0234] En algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar el efecto de no adherencia a un programa de dosificación (por ejemplo, omisión de una o más dosis programadas). Por ejemplo, la FIG. 42 ilustra un método de ejemplo para determinar un efecto de no adherencia con un régimen de dosificación de un fármaco administrado en el tratamiento del AEH, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento.

[0235] El método 4200 comienza en la acción 4202, donde se pueden obtener los parámetros PK para un conjunto de datos virtuales. Como se describe en el presente documento, los parámetros PK pueden usarse para describir la disposición de un fármaco en un paciente. El conjunto de datos virtuales puede reflejar una población de pacientes virtuales en la que se ejecuta el ensayo clínico virtual ejecutado por el modelo de QSP. La dosis y las características del fármaco administrado a cada paciente virtual pueden reflejarse en los parámetros PK. En particular, los parámetros PK pueden reflejar una o más dosis omitidas según el método 4200.

[0236] En la acción 4204, los descriptores de predicción de enfermedades (por ejemplo, frecuencia, gravedad, duración, etc. del ataque) pueden determinarse para el conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden estar informados mediante datos clínicos.

[0237] En la acción 4206, los parámetros PK y los descriptores de predicción de enfermedades se asignan al conjunto de datos virtuales. En algunas realizaciones, los descriptores de predicción de enfermedades pueden asignarse con el uso de un proceso de Poisson.

[0238] En la acción 4208, el conjunto de datos virtuales puede ser procesado por un modelo de QSP para obtener datos procesados. En la acción 4210, se puede determinar un efecto de no adherencia (incluida la frecuencia de no adherencia). Por ejemplo, el resultado de simulación puede proporcionar niveles de una o más proteínas, incluidos cambios en el nivel de proteína a lo largo del tiempo y/o una o más características de un brote del AEH (por ejemplo, frecuencia,

gravedad, duración, etc. del ataque). El resultado de simulación puede usarse como se describe en este documento para determinar el efecto de omisión de una o más dosis programadas, como se muestra en la FIG. 43A, por ejemplo. En algunas realizaciones, los efectos de diferentes frecuencias de no adherencia (por ejemplo, adherencia total, 15 % de dosis omitida, 20 % de dosis omitida, etc.) se pueden comparar para determinar los efectos de la no adherencia en el tratamiento del AEH, como se muestra en la FIG. 43B, por ejemplo.

[0239] La Figura 43A ilustra una relación de ejemplo entre la no adherencia con un régimen de dosificación y los niveles de bradicinina, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, la FIG. 43A ilustra los niveles de BK para un paciente virtual al que se le administraron 150 mg cada día de un fármaco para tratar el AEH con una tasa de no adherencia del 20 %. Como se muestra en la FIG. 43A, los niveles de BK aumentan después de días en los que la concentración del fármaco administrado disminuye (debido a una dosis omitida). La FIG. 43A, por lo tanto, ilustra que la no adherencia al régimen de dosificación diario puede afectar negativamente a la supresión de los ataques del AEH, ya que cada dosis omitida reduce la cobertura del fármaco y hace que el paciente sea más propenso a los ataques del AEH.

[0240] La Figura 43B ilustra relaciones de ejemplo entre tasas de no adherencia y la frecuencia del ataque, de acuerdo con algunas realizaciones de la tecnología que se describe en el presente documento. En particular, la FIG. 43B ilustra un aumento en la frecuencia del ataque a medida que aumentan las tasas de no adherencia. El porcentaje de reducción de los ataques del AEH se reduce del 53,9 % con la adherencia total al 13,2 % con el 50 % de las dosis omitidas. Más dosis omitidas dan como resultado una mayor frecuencia de ataques del AEH, con escenarios de dosis omitidas del 50 % que resultan en una eficacia marginal del fármaco.

[0241] CONCLUSIÓN

[0242] Habiendo descrito así varios aspectos de al menos una realización, debe apreciarse que a los expertos en la materia se les puede ocurrir fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Se pretende que tales alteraciones, modificaciones y mejoras estén dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación. Por consiguiente, la descripción anterior y los dibujos son solo a modo de ejemplo.

[0243] Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sistema de contacto puede modificarse y/o usarse para modelar una o más enfermedades distintas al AEH, por ejemplo, otras enfermedades

que implican al sistema de contacto o sistemas biológicos similares (por ejemplo, otras enfermedades que provocan edemas).

[0244] Además, aunque el modelo de QSP se ha descrito en este documento para evaluar tratamientos del AEH que inhiben la cascada de cinina-calicreína, en algunas realizaciones, el modelo de QSP puede usarse para evaluar otros tratamientos del AEH que impactan en otras partes del sistema de contacto, por ejemplo, inhibidores de FXIIa y/o enzimas que funcionan para degradar BK.

[0245] Las realizaciones descritas anteriormente de la presente divulgación se pueden implementar de cualquiera de las numerosas formas. Por ejemplo, las realizaciones pueden implementarse usando hardware, software o una combinación de los mismos. Cuando se implementa en software, el código de software se puede ejecutar en cualquier procesador o colección de procesadores adecuados, ya sea que se proporcionen en un solo computador o se distribuyan entre varios computadores.

[0246] Además, los diversos métodos o procesos descritos en este documento pueden codificarse como software que se puede ejecutar en uno o más procesadores que emplean cualquiera de una variedad de sistemas operativos o plataformas. Además, dicho software puede escribirse usando cualquiera de varios lenguajes de programación adecuados y/o herramientas de programación o scripting, y también puede compilarse como código de lenguaje de máquina ejecutable o código intermedio que se ejecuta en un marco o máquina virtual.

[0247] A este respecto, los conceptos descritos en este documento pueden incorporarse como un medio legible por computador no transitorio (o medios legibles por computador múltiples) (por ejemplo, una memoria de computador, uno o más disquetes, discos compactos, discos ópticos, cintas magnéticas, memorias flash, configuraciones de circuitos en matrices de puertas programables u otros dispositivos semiconductores, u otro medio de almacenamiento informático tangible y no transitorio) codificados con uno o más programas que, cuando se ejecutan en uno o más computadores u otros procesadores, realizan métodos que implementan las diversas realizaciones de la presente divulgación discutidas anteriormente. El medio o los medios legibles por computador pueden ser transportables, de modo que el programa o los programas almacenados en los mismos se pueden cargar en uno o más computadores u otros procesadores diferentes para implementar varios aspectos de la presente divulgación como se discutió anteriormente.

[0248] Los términos “programa” o “software” se utilizan en este documento para hacer referencia a cualquier tipo de código informático o conjunto de instrucciones ejecutables por computador que se pueden emplear para programar un computador u otro procesador para implementar varios aspectos de la presente divulgación como se discutió anteriormente. Además, debe apreciarse que, de acuerdo con un aspecto de esta realización, uno o más programas de computador que cuando se ejecutan realizan los métodos de la presente divulgación no necesitan residir en un solo computador o procesador, sino que pueden distribuirse de manera modular entre varios de diferentes computadores o procesadores para implementar varios aspectos de la presente divulgación.

[0249] Las instrucciones ejecutables por computador pueden tener muchas formas, como módulos de programa, ejecutadas por uno o más computadores u otros dispositivos. Generalmente, módulos de programa que incluyen rutinas, programas, objetos, componentes, estructuras de datos, etc. que realizan tareas particulares o implementan tipos particulares de datos abstractos. Normalmente, la funcionalidad de los módulos de programa se puede combinar o distribuir según se desee en varias realizaciones.

[0250] Además, las estructuras de datos pueden almacenarse en medios legibles por computador en cualquier forma adecuada. Para simplificar la ilustración, se puede mostrar que las estructuras de datos tienen campos que están relacionados a través de la ubicación en la estructura de datos. Asimismo, estas relaciones se pueden lograr al asignar almacenamiento para los campos con ubicaciones en un medio legible por computador que transmita la relación entre los campos. Sin embargo, se puede utilizar cualquier mecanismo adecuado para establecer una relación entre la información en campos de una estructura de datos, incluso mediante el uso de punteros, etiquetas u otros mecanismos que establecen relaciones entre elementos de datos.

[0251] Varias características y aspectos de la presente divulgación pueden usarse solos, en cualquier combinación de dos o más, o en una variedad de disposiciones no discutidas específicamente en las realizaciones descritas anteriormente y, por lo tanto, no están limitados en su aplicación a los detalles y disposición de los componentes expuestos en la descripción anterior o ilustrados en los dibujos. Por ejemplo, los aspectos descritos en una realización pueden combinarse de cualquier manera con los aspectos descritos en otras realizaciones.

[0252] Además, los conceptos descritos en el presente documento pueden incorporarse como un método, del cual se ha proporcionado un ejemplo. Las acciones llevadas a cabo como parte del método pueden ordenarse de cualquier forma adecuada. Por consiguiente, se pueden construir

realizaciones en las que las acciones se lleven a cabo en un orden diferente al ilustrado, lo que puede incluir la realización de algunas acciones simultáneamente, aunque se muestren como acciones secuenciales en realizaciones ilustrativas.

[0253] Los términos “sustancialmente”, “aproximadamente” y “alrededor” pueden usarse para significar dentro de $\pm 20\%$ de un valor objetivo en algunas realizaciones, dentro de $\pm 10\%$ de un valor objetivo en algunas realizaciones, dentro de $\pm 5\%$ de un valor objetivo en algunas realizaciones, dentro de $\pm 2\%$ de un valor objetivo en algunas realizaciones. Los términos “aproximadamente” y “alrededor” pueden incluir el valor objetivo.

[0254] El uso de términos ordinales como “primero”, “segundo”, “tercero”, etc. en las reivindicaciones para modificar un elemento de reivindicación no connota por sí mismo ninguna prioridad, precedencia u orden de un elemento de reivindicación sobre otro o el orden temporal en el que se realizan las acciones de un método, pero se utilizan simplemente como etiquetas para distinguir un elemento de reivindicación que tiene un cierto nombre de otro elemento que tiene el mismo nombre (pero para el uso del término ordinal) para distinguir los elementos de reivindicación.

[0255] Además, la fraseología y la terminología utilizadas en este documento tienen el propósito de describir y no deben considerarse como limitantes. El uso de “que incluye”, “que comprende”, “que tiene”, “que contiene”, “que implica” y variaciones de los mismos en el presente documento, pretende abarcar los elementos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como elementos adicionales.