



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Does size matter? : bridging and dose selection in paediatric trials

Cella, M.

Citation

Cella, M. (2011, October 12). *Does size matter? : bridging and dose selection in paediatric trials*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17924>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17924>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting (Synopsis in Dutch)

HOEWEL HET ONTWIKKELEN van geneesmiddelen voor kinderen een belangrijke mijlpaal is geworden in het onderzoek naar en ontwikkelen van farmaca, blijft het schalen van de dosering in pediatrie studies een empirische exercitie zowel vanuit klinisch oogpunt als vanuit het oogpunt van geneesmiddelontwikkeling. Over het algemeen wordt het klinische protocol voor pediatrie studies beschouwd als een replica van het protocol dat gebruikt wordt voor studies in volwassenen, met uitzondering van de empirische bijstelling van het doseerschema. Informatie verkregen in volwassenen wordt in feite gebruikt als referentie voor de evaluatie van farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid in kinderen, zelfs wanneer een ziektebeeld zich niet in volwassenen voordoet, zoals het geval is voor de ziektes van Fabry, Batten, Gaucher en andere zeldzame aangeboren aandoeningen. Bij bovengenoemde aanpak wordt de invloed van fysiologische veranderingen die ten grondslag liggen aan groei en ziekte genegeerd, ondanks het effect daarvan op zowel de opname, verdeling en afbraak van geneesmiddelen als op het resulterende farmacologische effect.

Gegeven de verscheidene uitdagingen bij het betrekken van kinderen bij klinisch onderzoek is het van het grootste belang dat de data die gegenereerd worden tijdens de evaluatie van het gebruik van nieuwe chemische en biologische entiteiten (NCE en NBE, respectievelijk) in kinderen, de bovenstaande processen in acht nemen, zodat een geschikt doseerschema vastgesteld wordt alvorens de effectiviteit en veiligheid onderzocht kunnen worden. In dit proefschrift wordt een modelmatige benadering voorgesteld om om te gaan met de verschillende problemen die zich voordoen bij het ontwikkelen van geneesmiddelen voor kinderen, zoals onder andere de onderbouwing van het doseeradvies in een vroeg stadium van het ontwikkelingsproces. In tegenstelling tot de empirische methoden die bij de extrapolatie van de dosering naar verschillende leeftijdscategorieën gebruik maken van schalingsfac-

toren, worden bij niet-lineair gemengde modellen relevante parameterdistributies geïdentificeerd, waardoor potentiële verschillen tussen volwassenen en kinderen in kaart kunnen worden gebracht. Op deze manier kan een doseeradvies worden afgeleid dat lichaamsomvang, pathofysiologische factoren en onzekerheid op systematische wijze in acht neemt. Daarnaast kunnen deze modellen gebruikt worden voor simulaties om de implicaties van verschillende doseerschema's op zowel de blootstelling aan geneesmiddel als op de respons op een individueel patiëntniveau inzichtelijk te maken en daarmee de studieopzet te verbeteren. Met de bekende beperkingen bij het uitvoeren van klinisch onderzoek in kinderen in het achterhoofd, is het tevens interessant om de toepasbaarheid van inferentiële statistische methoden bij het extrapoleren van resultaten tussen verschillende populaties te analyseren.

Anderzijds hebben wij, in plaats van het schalen van farmacokinetische parameters op basis van relatieve lichaamsomvang, het concept van **schalen op basis van functie** geïntroduceerd. In tegenstelling tot de huidige klinische praktijk, hebben wij geprobeerd om de potentiële farmacokinetische verschillen in kinderen te kwantificeren zonder het gebruik van vooraf genomen aannames over de correlatie tussen parameters en demografische factoren (oftewel covariaten). De farmacokinetiek in kinderen kan om verschillende redenen afwijken ten opzichte van volwassenen; onder andere kunnen verschillen worden veroorzaakt door leeftijd, geslacht, lichamelijke samenstelling, anatomie en fysiologie. Deze laatste factor omvat zowel de variabiliteit als gevolg van verschillen in lever- en nierfunctie, als variabiliteit door het rijpingproces, die plaatsvinden naast de veranderingen in metabolische capaciteit van enzym systemen gedurende de kindertijd, die ook wel ontogenie wordt genoemd. Een discussie over de verschillen als gevolg van farmacodynamische factoren vallen buiten het bestek van dit proefschrift dat gebaseerd is op de aanname dat werkzaamheid en effectiviteit gegarandeerd is wanneer gelijkwaardige blootstelling wordt bereikt in verschillende populaties.

Omdat kinderen, in tegenstelling tot volwassenen, niet worden onderworpen aan dosis-escalatie studies, moet bij aanvang van fase IIa een inschatting worden gemaakt van de start dosering op basis van extrapolatie of inferentie. Hiervoor verdiepen we ons in de mogelijkheden van het toepassen van *overbruggingsstudies*, die de mogelijkheid bieden een onderbouwd doseerschema af te leiden van de verwachte verschillen tussen populaties. Met behulp van overbruggingsconcepten kunnen conclusies worden getrokken over werkzaamheid en veiligheid van stoffen, waarbij de aanname wordt gemaakt dat parameterdistributies de invloed van verschillen in lichaamsomvang en (patho)fysiologie nauwgezet beschrijven.

Vanuit methodologisch oogpunt wordt de uitdaging om pediatrische doseringen op een meer mechanistische wijze te schalen verder vergroot door het beperkte gebruik van geschikte wiskundige en statistische instrumenten. Er zijn enkele specifieke onderwerpen, die dienen te worden geacht wanneer men farmacokinetiek in kinderen wil karakteriseren. Ten eerste kan het niemand ontgaan, dat de nauwkeurigheid waarmee farmacokinetische parameters geschat worden gebrekkig is. Dit kan worden verklaard door de schaarste in de beschikbare data en het gebruik van traditionele statistische methoden voor de analyse van farmacokinetis-

che data: pediatrische studies worden gekenmerkt door beperkte staalafname en een kleine populatiegrootte. Daarnaast moeten farmacokinetische processen zo worden geparameteriseerd, dat veranderingen ten gevolge van groei en fysiologische ontwikkeling accuraat beschreven kunnen worden. Een aanpak die gebruikt maakt van overbruggingsconcepten is uitermate geschikt om deze onderwerpen het hoofd te bieden, omdat het ondanks de beperkte beschikbaarheid van data betrouwbare schattingen zou moeten bieden en in staat moet zijn om covariaateffecten op een accuraat manier te parameteriseren. Dit proefschrift richt zich daarom dan ook op de vraag hoe het gebruik van flexibele onderzoeksprotocollen de onzekerheid in parameterdistributies weg kan nemen, waardoor accurate doseervoorschriften kunnen worden verkregen tijdens de vroege klinische fase van geneesmiddelenonderzoek.

11.1 Introductie

In **hoofdstuk 1** belichten we de gevolgen van de toepassing van empirische methoden voor het afleiden van een dosering in pediatrische klinische studies. Er worden verschillende methoden bediscussieerd die op dit moment gebruikt worden voor het schalen van het doseersschema van volwassenen naar kinderen. Daarnaast worden de onderliggende aannames van het gebruik van vooraf bepaalde relaties tussen dosis en lichaamsomvang besproken. We zullen naar deze methode refereren als *schalen voor lichaamsomvang* (waarbij lichaamsomvang kan worden beschreven door lichaamsgewicht, lengte, leeftijd of een andere demografische covariaat). De tekortkomingen van deze methoden worden geïllustreerd met voorbeelden van verschillende geneesmiddelen. Een belangrijke beperking is dat, met uitzondering van allometrie, alle methoden de aanname maken dat er een lineair verband bestaat tussen dosis en lichaamsomvang, ondanks bewijzen voor een niet-lineaire correlatie.

Hierna bepleiten we de ontwikkeling van een aanpak die gebaseerd is op het *schalen voor functie*. We hebben onderzocht hoe farmacokinetische verschillen tussen volwassenen en kinderen van alle leeftijden het best gekarakteriseerd en geparameteriseerd kunnen worden, waarbij we gebruik hebben gemaakt van regelgevende richtlijnen. We zijn hierbij uitgegaan dat voor vele ziektes geldt de aanname dat, de relatie tussen blootstelling en respons gelijk beschouwd kan worden bij volwassenen en kinderen. Op basis daarvan hebben we gekeken naar de voordelen van een modelmatige benadering voor het afleiden van het doseerschema van nieuwe geneesmiddelen en hebben vervolgens gekeken hoe dit geïmplementeerd kan worden in overbruggingsstudies waarbij het doel is simpelweg om in kinderen een blootstelling te verkrijgen die vergelijkbaar is met die bij volwassenen.

11.2 Parameterschatting en onzekerheid

De studies beschreven in hoofdstuk 3 tot en met 7 van dit proefschrift richten zich op de voorwaarden voor een nauwkeurige schatting van farmacokinetische parameters en de relatie tussen parameters en covariaten in kinderen.

In **hoofdstuk 3** onderzoeken we de mogelijkheid om farmacokinetiek in kinderen te karakteriseren met behulp van een geïntegreerde analyse van data zowel van volwassenen als kinderen, waarbij frequente staalafname in volwassenen gecombineerd wordt met een veel geringer aantal bloedstalen per individu in kinderen. Gesimuleerde plasma concentraties van hypothetische geneesmiddelen met variërende farmacokinetische eigenschappen zijn geanalyseerd met behulp van niet-lineair gemengde effecten modellen, waarbij rekening werd gehouden met verschillen in parameterdistributies en farmacokinetische processen tussen volwassenen en kinderen. Onze simulaties laten zien hoe het aantal bloedstalen en grootte van de studiegroep de schatting van farmacokinetische parameterdistributies beïnvloeden. We hebben hiermee aangetoond, dat ongeacht de farmacokinetiek van een geneesmiddel, het aantal patiënten in de studiegroep van groter belang is dan het aantal bloedstalen per patiënt. Daarnaast tonen deze resultaten ook aan dat frequente staalafname en een grotere studiepopulatie nodig zijn naarmate het model dat de farmacokinetiek van een geneesmiddel beschrijft complexer wordt. Vanuit wiskundig oogpunt is dit vanzelfsprekend. Het is bekend uit de literatuur over de theorie van niet-lineaire regressie, dat de identificeerbaarheid van modellen en parameters nauw samenhangen met staalgrootte. Dit staat in schril contrast met de huidige werkelijkheid van klinische studies, waarbij het aantal stalen en de grootte van de studiegroep empirisch bepaald worden.

Gebaseerd op bovengenoemde bevindingen, kijken we in **hoofdstuk 4** naar de mogelijkheid om de noodzaak voor frequente staalafname en vergrootte studiegroepen te omzeilen door pediatrie data te analyseren in combinatie met data van een referentie groep. Deze geïntegreerde aanpak wordt voorgesteld met als doel de relevante farmacokinetische parameters nauwkeurig te kunnen schatten. Door het begrip *populatie* en *parameter distributie* voor volwassenen en kinderen op verschillende manieren te definiëren, zijn verscheidene methoden toegepast om zowel ondersteunende argumenten te verkrijgen voor overbruggingsstudies als het doseerschema in kinderen te bepalen. Daarbij wordt aangenomen dat de beste descriptor van de veranderingen die ten grondslag liggen aan fysiologische ontwikkeling en groei kan worden geïdentificeerd. Het antivirale middel abacavir, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer dat gebruikt wordt in de behandeling van HIV-infecties, is geselecteerd als voorbeeld middel om bovengenoemde concepten te illustreren. Helaas was met betrekking tot demografische en fysiologische factoren alleen informatie over gewicht, leeftijd en lengte beschikbaar, waardoor de covariaat analyse beperkt werd. We hebben uiteindelijk aan kunnen tonen, dat het gebruik van *a priori* kansverdelingen (oftewel *priors*) van farmacokinetische parameters die in volwassenen verkregen zijn, het schatten van parameters in analyses van pediatrie data kan ondersteunen. Nog belangrijker is dat we hebben aangetoond hoe simulaties gebruikt kunnen worden om de implicaties van verschillende doseerschema's te evalueren en vervolgens een geschikt doseerschema te selecteren. Door het analyseren van het effect van covariaten op de geschatte parameterdistributies in plaats van op waargenomen blootstelling, en het includeren van *priors* op farmacokinetische parameters uit volwassenen, kunnen conclusies over de klinische relevantie van farmacokinetische verschillen tussen populaties worden getrokken.

Een ander belangrijk methodologisch aspect heeft betrekking op de onzekerheid en nauwkeurigheid van de extrapolaties die met behulp van model parameters worden gedaan. Hierbij is het voornamelijk van belang dat de invloed van ontwikkelingsfactoren op de structuur van het covariaat model wordt vastgesteld, omdat deze aanzienlijk kunnen verschillen tussen verschillende leeftijdsgroepen, waarbij rijping en toename van de metabolische capaciteit een belangrijkere rol kan spelen dan lichaamsomvang. Het is tevens van het grootste belang om vast te stellen of de correlatie tussen parameters en covariaten ook buiten het bereik van de bestudeerde populatie data geldig zijn, omdat deze correlaties uiteindelijk het voorspellende vermogen van een model en daarmee de nauwkeurigheid van de extrapolaties van het doseerschema tussen populaties bepalen. De implicaties van bovengenoemde vereisten op de nauwkeurigheid van de extrapolaties zijn in **hoofdstuk 5** aangetoond. Het model dat in hoofdstuk 4 werd ontwikkeld voor kinderen van 2 tot 13 jaar, is gebruikt om een doseerschema in zuigelingen en peuters (3 tot 36 maanden) af te leiden aan de hand van de geschatte parameterdistributies in de oudere groep. De blootstelling aan abacavir bij deze jongere populatie werd geëxtrapoleerd op basis van de aanname dat hetzelfde model en dezelfde correlaties tussen parameters en covariaten van toepassing zijn in alle pediatrie subpopulaties. Deze aanname moest echter worden bijgesteld toen de voorspelde blootstelling met de geobserveerde data in zuigelingen en peuters werd vergeleken. Er werd zelfs een andere correlatie tussen parameters en covariaten gevonden als farmacokinetische data van zuigelingen en peuters afzonderlijk geanalyseerd werd. Deze bevindingen laten zien dat terwijl het gebruik van modellen het mogelijk maakt om parameterdistributies te schatten en farmacokinetische eigenschappen nauwkeurig te karakteriseren, deze aanpak slechts beperkte waarde heeft bij het extrapoleren van parameterwaarden naar een andere populatie. Dit geeft aanleiding tot bezorgdheid over het gebruik van modellen, omdat het in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen gebruikelijk is dat extrapolatie van farmacokinetische data gedaan wordt van een oudere naar een jongere leeftijd. In deze situatie kan re-parameterisatie van het farmacokinetische model noodzakelijk zijn, waardoor veranderingen die ten gevolge van fysiologische ontwikkeling in een specifieke subpopulatie plaatsvinden verwerkt worden. Dezelfde covariaat (b.v. lichaamsgewicht) kan blijven dienen als surrogaat voor de schalingsfunctie in verschillende subgroepen, maar de correlatie tussen de parameter en covariaat moet opnieuw worden vastgesteld zodat het ook bijvoorbeeld verschillen in rijping omvat.

In **hoofdstuk 6** hebben we onze evaluatie van het voorspellend vermogen van modellen uitgebreid door te kijken naar de nauwkeurigheid van interpolaties op basis van vooraf gedefinieerde parameterdistributies. We hebben hierom gebruikt gemaakt van een subset van farmacokinetische data van zuigelingen, peuters en volwassenen en hebben vervolgens geprobeerd de farmacokinetiek in kinderen en adolescenten te voorspellen. Het was hierbij een uitdaging om een gemeenschappelijke descriptor te vinden voor de veranderingen in fysiologische functie, die zowel de (variabele) contributie van rijping (ontogenie) als de verhoging van metabolis-

che capaciteit en lichaamssomvang in alle leeftijdsgroepen kan beschrijven. Dit is onderzocht met midazolam als voorbeeld middel. Zowel de farmacokinetiek van midazolam, als de rijping van het CYP3A4 isoenzym, dat bepalend is voor de eliminatie van midazolam, is goed gekarakteriseerd in de mens. De beperkte spreiding in lichaamsgewicht van zuigelingen en peuters and de lacune in lichaamsgewicht tussen deze groep en volwassenen stond een uitgebreide covariaat analyse in de weg. We hebben daarom voor het beschrijven van de correlatie tussen farmacokinetische parameters en lichaamsgewicht teruggegrepen op allometrische functies, een methode die momenteel wordt aangehangen door verschillende deskundigen in pediatrisch farmacologisch onderzoek. Het zo genoemde allometrische model is vervolgens gebruikt voor interpolaties van farmacokinetische parameters naar kinderen en adolescenten, die met betrekking tot gewicht en leeftijd tussen de eerder genoemde populaties in liggen. Net als wat we beschreven hebben voor *extrapolaties*, lieten de voorspelde concentratie-tijd profielen en parameterdistributies op basis van *interpolaties* ook verschillen zien ten opzichte van de experimentele data en geschatte parameter distributiewaardes in dezelfde groep. Het model dat gebaseerd was op data van zuigelingen, peuters en volwassenen onderschatte de midazolam blootstelling over het hele bereik in lichaamsgewicht van kinderen en adolescenten, waarbij de onderschatting toenam met toenemend lichaamsgewicht.

Deze bevindingen bevestigen ons standpunt dat de algemeen geaccepteerde methoden voor het ontwikkelen van niet-lineaire gemengde effecten modellen, die gebaseerd zijn op de maximale waarschijnlijkheid niet in staat zijn onderscheid te maken tussen beschrijvende en voorspellende modellen. Een model dat voldoet aan alle criteria van de standaard diagnostische tests kan worden beschouwd als acceptabel voor het nauwkeurig beschrijven van de data die gebruikt zijn bij de ontwikkeling van het model. Ongeacht de mate waarin een model geparameteriseerd is op basis van kennis van onderliggende fysiologische mechanismen, het afleiden van parameterdistributies en correlaties tussen parameters en covariaten buiten het bereik van de beschikbare data waarop het model gebaseerd is, kan niet gedaan worden zonder in acht neming van een zekere mate van onzekerheid.

Een ander aandachtspunt bij het toepassen overbruggingsmethoden is om te kijken naar hoe combinaties van geneesmiddelen doseervoorschriften beïnvloeden. Momenteel worden de doseeradviezen van geneesmiddelcombinaties in kinderen veelal gebaseerd op dezelfde verhoudingen die bij volwassenen zijn vastgesteld. Het gebruik van vaste-dosis combinaties steunt op de aanname dat een onveranderde verhouding zal leiden tot een blootstelling, effectiviteit en veiligheid in kinderen die vergelijkbaar zijn met volwassenen. Deze opvatting wordt betwist in **hoofdstuk 7**, waar we hebben onderzocht hoe een doseeradvies voor de combinatie van atovaquone en proguanil, beide actieve stoffen die gebruikt worden bij de behandeling van malaria dat veroorzaakt is door *plasmodium falciparum*, het beste bepaald kan worden. Het bestaande doseeradvies voor deze combinatie is gebaseerd op lichaamsgewicht en van het middel dat op de markt is zijn verschillende sterktes beschikbaar voor de pediatrische indicatie, waarbij de verhouding tussen de twee middelen (2.5:1) echter constant blijft. Net als voor abacavir en midazolam, zijn

er farmacokinetische modellen ontwikkeld voor deze twee stoffen waarmee vervolgens simulaties zijn uitgevoerd om een doseeradvies vast te stellen. Deze analyse onderschrijft het belang van het gebruik van modellen bij het ‘overbruggen’ van een dosis van volwassenen naar kinderen. Aan de andere kant laat deze analyse ook zien wat de implicaties zijn van onzekerheden ten gevolge van onbekende factoren die zelfs na een grondige evaluatie van het model niet geïdentificeerd kunnen worden. We hebben gevonden dat etnische afkomst zeker zo belangrijk is als lichaamsgewicht bij het vaststellen van verschillen in de farmacokinetiek van bovengenoemde geneesmiddelen en daarmee bij het aanpassen van het doseeradvies. Daarnaast heeft het gebruik van modellen aangetoond dat de verhouding tussen twee stoffen in een combinatie beschouwd moet worden als elke andere farmacokinetische parameter en daarom ook aangepast moet worden op basis van de covariaten die bepalend zijn voor de blootstelling aan de geneesmiddelen in de combinatie.

11.3 Adaptatieve protocollen en andere factoren in studieontwerp bij pediatrisch onderzoek

In dit onderdeel van het proefschrift zijn we verder gegaan dan de theoretische concepten die ten grondslag liggen aan het schatten van modelparameters en het selecteren van een pediatrische dosis op basis van een overbruggingsstrategie. We hebben we de vereisten voor het ontwerpen van pediatrische studieprotocollen nader uitgewerkt. De analyse van de vier eerder genoemde stoffen (abacavir, midazolam, atovaquone en proguanil) heeft laten zien dat het gebruik van modellen noodzakelijk is voor het extrapoleren van geneesmiddeldoseringen van volwassenen naar kinderen. Dit heeft tegelijkertijd ook licht geworpen op onderwerpen omtrent de nauwkeurigheid en onzekerheid van de voorspelde resultaten, bijvoorbeeld als gevolg van misspecificaties in een model. Hoewel nauwkeurigheid en onzekerheid eerder klinken als puur statistische concepten die klinisch niet relevant lijken, kunnen foutieve voorspellingen van een doseerschema, afhankelijk van de therapeutische index van een geneesmiddel, wel degelijk klinische implicaties hebben. Er zijn helaas geen geschikte methoden die met dit zogenoemde voorspelbare risico om kunnen gaan. De implicaties van onnauwkeurigheid en onzekerheid worden duidelijk wanneer een geneesmiddel voor het eerst bij kinderen wordt toegediend (*first-time-in-children studies*) en de behandeling op veiligheid, toxiciteit en (gebrek aan) effectiviteit dient te worden beoordeeld. In tegenstelling tot de eerste studies die in volwassenen worden uitgevoerd (*first-time-in-human studies*) waarbij vooral gezonde vrijwilligers worden geïnccludeerd, zijn dosis-escalatie studies bij kinderen niet toegestaan, waardoor de extrapolaties van de dosering vanuit volwassenen of op basis van pre-klinische data zo accuraat mogelijk moeten zijn. Omdat onzekerheid in een model en in de bijbehorende parameterdistributies niet weg gewerkt kunnen worden met behulp van statistische procedures, moet men het gebruik van flexibele studieprotocollen overwegen om verzekerd

te kunnen zijn van een accurate keuze bij het vaststellen van de pediatrische dosis.

In het derde deel van dit proefschrift richten we ons daarom op het ontwerpen van studieprotocollen die de invloed van onzekerheid in modellen en parameters kunnen afzwakken en daardoor de selectie van de juiste dosering in kinderen kunnen faciliteren. Het gebruik van flexibele protocollen die nog tijdens een studie kunnen worden aangepast wordt voorgesteld om dit te bewerkstelligen. Simulaties van klinische studies zijn uitgevoerd om de haalbaarheid van deze benadering te evalueren en de implicaties daarvan vast te stellen. Door het gebruik van dit soort simulaties konden een breed scala aan scenario's, inclusief *wat als* scenario's, worden geëvalueerd. In **hoofdstuk 8** is een flexibel protocol onderzocht voor een overbruggingsstudie met abacavir als voorbeeld middel. We hebben een scenario onderzocht waarbij het geneesmiddel niet is goedgekeurd voor gebruik in kinderen, maar wel al off-label gebruikt wordt in deze populatie. Met andere woorden, een situatie waarbij al beperkte informatie is verzameld in kinderen en een studie als hoofdzakelijk doel heeft te bevestigen dat de *aanbevolen* dosering die wordt gebruikt accuraat is, of eventueel een dosis met een lagere risico/baten verhouding vast te stellen. Met behulp van het farmacokinetische model dat is ontwikkeld in hoofdstuk 4 zijn de prestaties van een flexibel protocol beoordeeld en vergeleken met de prestaties van een standaard protocol. In dit hoofdstuk laten we zien dat het lineair schalen van de abacavir dosis op basis van lichaamsgewicht (wat op dit moment wordt aanbevolen voor kinderen) een vergelijkbare gemiddelde blootstelling oplevert in volwassenen en kinderen. De distributie in blootstelling was in kinderen echter wijder, waardoor bij bijna de helft van de individuen een blootstelling werd voorspeld die buiten de therapeutische doelwaarde viel. Wanneer de individuele doses bij het flexibele protocol echter tijdens de studie werden aangepast, bleef de gemiddelde blootstelling zoals gepland, terwijl het aantal individuen met een blootstelling buiten de therapeutische doelwaarde met een factor 5 verminderde. Het werd duidelijk dat de farmacokinetische variabiliteit met behulp van relatief simpele procedures voor het aanpassen van de dosering geminimaliseerd kon worden, waardoor gegarandeerd kan worden dat de blootstelling in kinderen en volwassenen vergelijkbaar blijft. Dit betekent dat er uiteindelijk minder patiënten over- of ondergedoseerd worden tijdens een behandeling en dat, belangrijker nog, de dosering die op basis van de klinische studie wordt afgeleid, accuraat is en voldoet aan de voorwaarden voor het gebruik van een overbruggingsstrategie.

In **hoofdstuk 9** wordt een studie gesimuleerd voor het eerste gebruik van atovaquone en proguanil in kinderen. Bij deze studie was het doel van de simulatie om te toetsen wat de implicaties van flexibele studieprotocollen zijn voor geneesmiddelcombinaties wanneer geen van de geneesmiddelen eerder gebruikt zijn in kinderen, dus wanneer de enige beschikbare informatie afkomstig is van fase I en II studies in volwassenen. De start dosering was geëxtrapoleerd op basis van farmacokinetische data in volwassenen. In verband met de geringe informatie over de farmacokinetiek in kinderen, zijn verscheidene scenario's bestudeerd die een verschillende mate van metabolische activiteit en rijping konden naboot-

sen. Onze bevindingen tonen aan dat de voorgestelde flexibele studieprotocollen gebruikt kunnen worden, onafhankelijk van de mate van onzekerheid over de verschillen in farmacokinetiek tussen volwassenen en kinderen. Zelfs wanneer de farmacokinetische parameters in kinderen veel verschillen van volwassenen, kon de gewenste geneesmiddelblootstelling worden bereikt na het tussentijds aanpassen van de dosering. Deze resultaten wijzen er op dat het mogelijk is om een dosis tijdens een studie aan te passen en daarmee de geobserveerde variabiliteit in de farmacokinetiek bij een eerste studie in kinderen te minimaliseren: het gebruik van flexibele protocollen met procedures die tussentijdse aanpassingen mogelijk maken, beperkten de invloed van model misspecificatie en onzekerheid in parameter waardes die zijn afgeleid van farmacokinetische data in volwassenen.

11.4 Conclusie en perspectief

In hoofdstuk 10 verstrekken we een integrale samenvatting van de bevindingen en conclusies van de studies die in de verschillende voorafgaande hoofdstukken zijn gepresenteerd. We richten ons daarbij voornamelijk op de consequenties van slecht onderbouwde doseerschema's voor kinderen en de implicaties die een modelmatige benadering kan hebben voor het overbruggen van farmacokinetiek tijdens het geneesmiddelontwikkelingsproces. Daarnaast worden concrete aanbevelingen gedaan voor het verbeteren van studieprotocollen en analyse van pediatrie data. We erkennen dat er nog verscheidene methodologische aspecten die betrekking hebben op het in kaart brengen van farmacokinetische eigenschappen in kinderen, onontgonnen zijn gebleven, in het bijzonder wanneer men andere type moleculen (b.v. monoclonale antilichamen) of andere toedieningsroutes (b.v. topische of plaatselijke toediening) in ogenschouw neemt. We verwachten dat de voortgang van het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen voor kinderen verdere aandacht vereist voor het evalueren van farmacokinetiek, veiligheid en effectiviteit en voor de vraag hoe inferentiële statistische methoden toegepast moeten worden in dit proces.

De methoden die in dit proefschrift worden voorgesteld voor het afleiden van een onderbouwde dosering en doseerschema in kinderen vormen een poging om sommige van de meest diepgewortelde ideeën in pediatrie farmacologie, namelijk het gebruik van lineaire correlaties tussen dosering en lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak, te doorbreken. We hebben de meerwaarde van een overbruggingsstrategie laten zien en aangetoond wat de voordelen kunnen zijn bij het implementeren hiervan in pediatrie studies. Een van de opvallendste bevindingen was de beperkte waarde van extrapolaties op basis van modellen en van geaccepteerde validatie procedures bij het voorspellen van verschillen in farmacokinetiek tussen populaties. Deze beperkingen worden met wiskundige en statistische termen weergegeven als parameter nauwkeurigheid en model onzekerheid, en ze kunnen omzeild worden door het toepassen van flexibele onderzoeksprotocollen. Er valt echter nog veel te leren over methoden voor het nauwkeurig schatten van parameters en covari-

aten, de twee voornaamste veroorzakers van onnauwkeurigheid bij schaling en extrapolaties.

Samenvattend, is lichaamsomvang van belang bij het vaststellen van de dosis en het doseerschema voor kinderen? Ja beslist, maar alleen wanneer lichaamsomvang gebruikt wordt als surrogaat voor de verschillen in fysiologische functie die met groei en ontwikkeling gepaard gaat. Gegeven de invloed van ziekte en vele andere klinisch relevante factoren waarvan bekend is dat ze farmacokinetiek en farmacodynamiek in kinderen beïnvloeden, kan de aanname van een vooraf vastgelegde correlatie tussen lichaamsomvang en functie niet als vanzelfsprekend worden beschouwd.