



Universiteit
Leiden
The Netherlands

How to scale clearance from adults to children for drugs undergoing hepatic metabolism? Insights from advanced PBPK modelling and simulation

Calvier, E.A.M.

Citation

Calvier, E. A. M. (2018, December 19). *How to scale clearance from adults to children for drugs undergoing hepatic metabolism? Insights from advanced PBPK modelling and simulation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/67138>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/67138>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/67138>

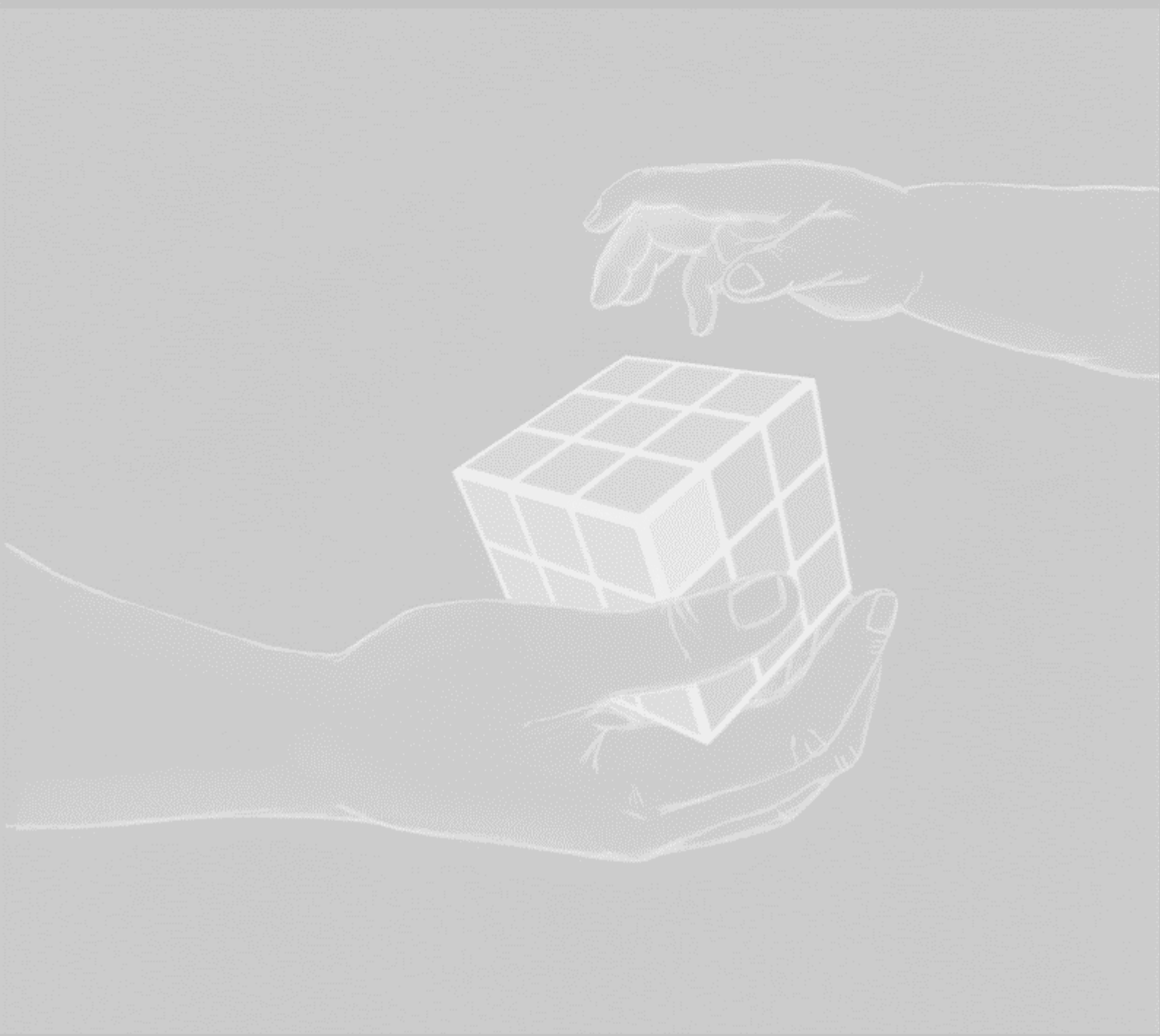
Author: Calvier, E.A.M.

Title: How to scale clearance from adults to children for drugs undergoing hepatic metabolism? Insights from advanced PBPK modelling and simulation

Issue Date: 2018-12-19

Appendix

Nederlandse samenvatting



Hoe kan de klaring van geneesmiddelen die in de lever gemetaboliseerd worden, geschaald worden van volwassenen naar kinderen?

Inzichten verkregen met geavanceerde PBPK modellen

Het schalen van geneesmiddelklaring maakt het mogelijk om klaringswaarden voor alle pediatrische leeftijden te bepalen gebaseerd op klaringswaarden van volwassenen en, uiteindelijk, om pediatrische doseringsvoorschriften te ontwikkelen in afwezigheid van (voldoende) klinische data. De nauwkeurigheid van klaringsschalingsmethodes is afhankelijk van hun vermogen om de invloed van ontogenie binnen diverse systeem-specifieke parameters die pediatrische klaring van verschillende geneesmiddelen beïnvloeden, te aggregeren. Omdat fysiologisch-gebaseerde farmacokinetische (PBPK) modellen het mogelijk maken om de ontogenie binnen systeem-specifieke parameters en geneesmiddel-eigenschappen te koppelen aan klaringsontogenie is in **sectie II** en **III** van dit proefschrift, door een nieuwe op PBPK-gebaseerde simulatie platform te gebruiken, de systematische nauwkeurigheid van schalingsmethodes onderzocht voor verschillende pediatrische leeftijden, voor een breed scala aan geneesmiddelen. Dit platform ontrafelde pediatrische leeftijden en eigenschappen van geneesmiddelen waarvoor de verschillende schalingsmethodes belangrijke mechanistische informatie efficiënt aggregeren, en daardoor leiden tot systematisch nauwkeurige pediatrische klaringsvoorstellingen. De onderzoeken in **sectie II** en **III** hebben daarbij ontrafeld hoe de klaring nauwkeurig van volwassenen naar kinderen kan worden geschaald met een minimale doch voldoende hoeveelheid informatie, waarbij de focus lag op geneesmiddelen die hepatisch gemetaboliseerd worden, wat is samengevat in een pediatrische klaringsschaling beslissingsboom in **hoofdstuk 8**. Daarnaast hebben we overtuigingen over de universaliteit van een allometrische exponent om klaring te schalen voor alle pediatrische leeftijden aangevochten (**hoofdstuk 3, 4, en 6**), en deze bevindingen vertaald naar richtlijnen voor het schalen van de klaringsontogenie in **hoofdstuk 8**.

PBPK modellen zijn essentieel voor het schalen van de klaring van specifieke geneesmiddelen in verschillende pediatrische leeftijden en maken het mogelijk om de nauwkeurigheid van simpele schalingsmethodes te onderzoeken, zoals toegelicht in **sectie II** en **III**. Echter kan het voorkomen dat PBPK modellen niet volledig beschikbaar zijn en/of niet voor alle pediatrische sub-populaties betrouwbaar zijn, zoals bijvoorbeeld het geval is voor ernstig zieke kinderen, premature neonaten of zwaarlijvige kinderen. Hier komt bij dat voor

de ontwikkeling van deze modellen uitgebreide *in vitro*, *ex vivo* en/of *in vivo* data nodig zijn, naast een tijdrovende leer- en bevestigingscyclus voor validatie^{1,2}. Om deze hindernissen te overwinnen en uiteindelijk PBPK modellen te ontwikkelen voor onderbestudeerde populaties stellen we in **sectie IV** voor om PBPK parameters direct te schatten op basis van klinische PK data. Voor de uitdagingen die bij het toepassen van deze methode komen kijken, hebben we in deze sectie een nieuw analysekader ontwikkeld gebaseerd op *optimal design* principes, met als doel de toepasbaarheid en studieontwerpeisen voor het schatten van PBPK parameters gebaseerd op klinische data met gebruik van populatie PK (popPK) methodes te onderzoeken.

Schalingsmethodes op basis van lichaamsgewicht om klaringswaardes van volwassenen naar pediatrie te extrapoleren

In **hoofdstuk 3** is een systematische analyse uitgevoerd, waarbij allometrisch schalen gebaseerd op lichaamsgewicht met een macht van 0.75 ($AS_{0.75}$) onderzocht is voor scenario's met en zonder maturatie. Deze scenario's zijn onderzocht omdat, gebaseerd op sterke overtuigingen, $AS_{0.75}$ regelmatig wordt gebruikt om grootte-gerelateerde veranderingen in totale (d.w.z. gebonden en ongebonden) plasma klaring (CL_p) te schalen tussen volwassenen en kinderen. Hierbij wordt een belangrijke afwijking gerapporteerd voor de voorspellingen bij jonge kinderen, wie wordt toegeschreven aan het maturatieproces dat tegelijk met groei plaatsvindt op jonge leeftijd. Een PBPK-gebaseerde simulatie platform is ontwikkeld in R voor 12,620 hypothetische geneesmiddelen. In scenario één zijn alleen grootte-gerelateerde veranderingen van levergewicht, hepatische bloedstroom en glomerulaire filtratie geïncorporeerd in simulaties van 'ware' pediatrie CL_p. In een tweede scenario zijn ook maturatie van ongebonden microsomaal intrinsieke klaring (CL_{int,mic}), plasma eiwit concentraties en hematocriet geïncorporeerd in de gesimuleerde 'ware' pediatrie CL_p waardes. Voor beide scenario's is de voorspellingsfout (PE) voor $AS_{0.75}$ -gebaseerde pediatrie CL_p voorspellingen berekend, waarbij voor het eerste scenario ook een allometrische exponent is geschat gebaseerd op de 'ware' pediatrie CL_p. In het eerste scenario bereikten de PE van $AS_{0.75}$ -gebaseerde pediatrie CL_p voorspellingen 278% in neonaten, en varieerde schatting van de allometrische exponent tussen 0.50 en 1.20, afhankelijk van leeftijd en geneesmedeleigenschappen. In het tweede scenario gaf $AS_{0.75}$ accurate CL_p voorspellingen voor kinderen ouder dan 5 jaar, maar was de PE-gevoeligheid voor geneesmedeleigenschappen en maturatie hoog in de jongste kinderen. Onder de 5 jaar werden accurate voorspellingen gedaan voor geneesmiddelen met een lage extractie ratio (ER)

die binden aan albumine en hepatisch geklaard worden door een rijp enzym. Voor geneesmiddelen die worden uitgescheiden door glomerulaire filtratie waren voorspellingen accuraat (PE tussen $\pm 30\%$) voor kinderen vanaf 1 jaar, voor alle geneesmiddelen behalve voor geneesmiddelen met een hoge binding aan $\alpha 1$ -acid glycoproteïne (AAG) (b.v. ongebonden fractie in plasma in volwassenen van ≤ 0.12). Het gebruik van PBPK principes toont aan dat er geen bewijs is voor het bestaan van een unieke allometrische exponent in pediatrische patiënten, zelfs niet bij scenario's waarbij alleen grootte-gerelateerde veranderingen werden meegenomen. Omdat PE het meest gevoelig is voor de allometrische exponent, geneesmiddeleigenschappen en maturatie in jongere kinderen, worden voorspellingen slechter met jongere leeftijd bij het gebruik van AS0.75.

In **hoofdstuk 4** hebben wij de nauwkeurigheid van lineair schalen geëvalueerd m.b.v. de PKPB-gebaseerd simulatie platform ontwikkeld in hoofdstuk 3. In situaties waarbij lineair schalen niet leidde tot nauwkeurige voorspellingen hebben wij de resultaten vergeleken met AS0.75. Momenteel is er hernieuwde interesse in lineaire schaling, omdat de verschillen met het vaak gebruikte 0.75 allometrische schalen klein lijken te zijn. Wij hebben aangetoond dat lineaire CLp schaling accuraat is vanaf een leeftijd van 1 maand voor geneesmiddelen die glomerulair gefiltreerd worden, behalve voor geneesmiddelen met een hoge binding aan AAG. Voor hepatisch geklaarde geneesmiddelen bleek lineaire schaling redelijk nauwkeurig voor kinderen vanaf 2 jaar, behalve voor AAG-gebonden geneesmiddelen met een lage ER en isoenzymactiviteit gelijk aan of hoger dan volwassen waardes. In neonaten presteert lineaire schaling beter dan AS0.75 voor geneesmiddelen die worden uitgescheiden door glomerulaire filtratie, onafhankelijk van binding aan HSA of AAG. Deze resultaten suggereren dat pediatrische patiënten in veel gevallen gezien kunnen worden als kleine volwassenen.

Schalingsmethodes om klaringswaardes van kinderen te voorspellen op basis van isoenzymmaturatie

In **hoofdstuk 5** hebben we condities geïdentificeerd waarbij extrapolaties van populatie farmacokinetische (popPK) covariaat modellen tussen geneesmiddelen met eenzelfde eliminatie route consistent resulteren in een accurate route-specifieke CLp schaling van volwassenen naar kinderen voor geneesmiddelen die hepatisch gemetaboliseerd worden. Deze methode maakte een versnelde ontwikkeling van pediatrische modellen en doseringsvoorschriften mogelijk. Voor deze studie is gebruik gemaakt van de PBPK-

gebaseerde simulatie platform die met mechanistische vergelijkingen het hepatisch metabolisme definieert en ontwikkeld is in voorgaande hoofdstukken. We toonden aan dat geneesmiddelen die via dezelfde route geëlimineerd worden slechts in een beperkt aantal specifieke gevallen dezelfde pediatrische doseringsaanpassingen nodig hebben, afhankelijk van de ER van de geneesmiddelen, ongebonden fractie van het geneesmiddel, type plasmaproteïne binding, en de fractie gemetaboliseerd door de iso-enzym route waarvoor CLp geschaald is. In het algemeen is de extrapolatie van pediatrische covariaat functies voor CLp tussen geneesmiddelen vooral toepasbaar voor geneesmiddelen met lage en gemiddelde ER die geëlimineerd worden door één iso-enzym en binden aan serumalbumine (HSA) in kinderen ouder dan 1 maand.

In **hoofdstuk 6** zijn simpele methodes geëvalueerd die momenteel gebruikt worden om klaring te schalen van volwassenen naar kinderen. Tot op heden wordt schaling van volwassenen naar kinderen met behulp van een allometrische exponent die varieert met leeftijd (leeftijdsafhankelijke exponent (ADE)) en allometrische schaling waarbij een exponent van 0.75 met iso-enzymmatuuratie functies gelijk aan functies geïmplementeerd in PBPK modellen ($AS_{0.75} + MF_{PBPK}$) gezien als potentieel waardevolle schalingsmethodes, maar ontbreekt een beoordeling van hun toepasbaarheid. Het doel van deze studie was dan ook om de nauwkeurigheid van ADE en $AS_{0.75} + MF_{PBPK}$ systematisch te beoordelen in kinderen jonger dan 5 jaar, voor geneesmiddelen die hepatisch gemetaboliseerd worden. Hiervoor is de eerder ontwikkelde PBPK-gebaseerde simulatie platform gebruikt, inclusief hypothetische geneesmiddelen met een breed scala aan eigenschappen die gemetaboliseerd worden door verschillende iso-enzymen. In dit platform zijn de impact van geneesmiddeleigenschappen en maturatie van iso-enzymen op klaringsmaturatie en de nauwkeurigheid van elke schalingsmethode onderzocht om scenario's te definiëren waarbij deze methodes systematisch resulteren in accurate pediatriese CLp schaling. De geneesmiddeleigenschappen die het meest relevant bleken voor het voorspellen van systematische nauwkeurigheid van de schalingsmethodes waren ER in volwassenen en plasmaproteïne binding aan HSA of AAG. We toonden aan dat deze geneesmiddeleigenschappen en iso-enzymmatuuratie een groot effect hebben op klaringsmaturatie in alle kinderen jonger dan 5 jaar, wat resulteert in een breed scala aan pediatriese klaringswaardes, wat uiteindelijk belemmerend is voor systematische nauwkeurigheid van schalingsmethodes waarbij alleen leeftijd en lichaamsgewicht worden beschouwd, zoals ADE. Daarentegen kan pediatriese klaring voor alle geneesmiddelen met lage- en gemiddelde ER nauwkeurig geschaald worden met behulp van $AS_{0.75} + MF_{PBPK}$, met

uitzondering van geneesmiddelen met binding aan AAG in neonaten. Voor andere geneesmiddelen is er nog geen nauwkeurige simpele schalingsmethode en zijn PBPK methodes nodig voor accurate schaling.

Verbeterde voorspellingen van pediatrie klaring door het gecombineerde gebruik van populatie PK en PBPK modellen

In **hoofdstuk 7** hebben we een methodologie ontwikkeld om de haalbaarheid en eisen voor precieze en accurate schatting van PBPK parameters te onderzoeken, door middel van een popPK analyses van klinische data. We hebben dit geïllustreerd voor twee belangrijke PBPK parameters voor metabolische leverklaring, namelijk gehele lever ongebonden intrinsieke klaring ($CL_{int,u,WL}$) en bloedtoevoer van de lever (Q_h) in kinderen. Schatting van PBPK parameters met gebruik van klinische data is hoogst relevant, aangezien de vereiste parameters voor PBPK modellen niet altijd direct gemeten kunnen worden. Eerst werd identificeerbaarheid mogelijk gemaakt door her-parameterisatie en het definiëren van essentiële onderdelen van het studieontwerp. Vervolgens werden de eisen voor het de opzet van de studie vastgesteld, die de exacte schatting van de PBPK parameters en hun interindividuele variabiliteit moesten opleveren met gebruik van een nieuwe toepassing van *optimal design* theorie. Tenslotte werd de uitvoering van voorgestelde studieopzet beoordeeld met stochastische simulaties en schattingen. De resultaten lieten zien dat een precieze schatting van $CL_{int,u,WL}$ en Q_h en hun interindividuele variabiliteit een studie met twee geneesmiddelen vereist, waarvan er één een ER van ≤ 0.27 heeft en de andere van ≥ 0.93 . Het voorgestelde klinische studieontwerp bleek te leiden naar precieze en accurate parameterschattingen en was robuust voor parameteronzekerheid. Het voorgestelde kader kan worden toegepast voor andere PBPK parameters en vergemakkelijkt de ontwikkeling van PBPK modellen.

Conclusies en perspectieven

Schalen van klaring van volwassenen naar kinderen: Een beslissingsboom

Door dit gehele proefschrift heen ontwikkelden we een PBPK-gebaseerde simulatie platform die ons in staat stelde om voor verschillende methodes de voorwaarden te ontrafelen voor accurate schaling van geneesmiddelklaring van volwassenen naar kinderen, waarbij de jongste leeftijd een voldragen neonat van een dag oud is. Gebaseerd op deze resultaten introduceerden we in **hoofdstuk 8** een klaringsschaal beslissingsboom (zie **hoofdstuk 8**,

figuur 1), welke (klinisch) farmacologen voor het eerst in staat stelt om schalingsmethode(s) te selecteren die een minimum maar wel voldoende hoeveelheid van informatie vereisen om accuraat klaring te schalen afhankelijk van de leeftijd en de eigenschappen van het te schalen geneesmiddelen. Door het ontrafelen van de minimale hoeveelheid informatie die nodig is voor accurate schaling van de klaring van volwassenen naar kinderen van verschillende leeftijden, maakt de beslissingsboom de selectie van eenvoudige methodes mogelijk die kunnen worden gebuikt in plaats van PBPK modellen, waardoor de vereiste rekenkracht en informatieverzameling verminderend word. Geselecteerde schalingsmethodes gebaseerd op deze beslissingsboom kunnen worden gebruikt om de klinische studies in kinderen te optimaliseren door de definitie van de doseringsvoorschrift(en), tijdstippen van metingen³, en inclusiecriteria gebaseerd op de schalingsvariabelen, om accurate en nauwkeurige klaringparameterschattingen te verzekeren. Daarnaast kunnen deze schalingsmethodes worden gebruikt ter informatie tijdens popPK analyses om deze analyses bij kleine PK studies, zoals voor sommige specifieke ziektes waarvoor slechts een klein aantal kinderpatiënten kan worden opgenomen, te informeren.

De ontwikkeling van de schalingsbeslissingsboom zoals geïllustreerd in dit proefschrift zou kunnen worden uitgebreid naar pediatrie subpopulaties zoals premature neonaten of zwaarlijvige kinderen, naar geneesmiddelen die beïnvloed worden of een invloed hebben op drijvende processen die mogelijk een impact hebben op klaring die niet werden onderzocht in dit proefschrift alsmede naar schaling van andere PK parameters zoals biobeschikbaarheid welke samen met klaring een sleutelparameter is voor de dosisafstemming voor niet-intraveneus toegediende geneesmiddelen. In veel gevallen zou dit eerst de kwantificatie van deze processen en/of van systeem-specifieke parameters van deze populaties vereisen alvorens zij kunnen worden geïmplementeerd in PBPK modellen, aangezien zij momenteel slecht zijn gekarakteriseerd.

Dit is bijvoorbeeld het geval voor premature neonaten⁵, waarvan bekend is dat geneesmiddelklaring mogelijk verschilt van voldragen neonaten, geneesmiddelen die substraten zijn voor transporters, en geneesmiddelen die door de nieren geklaard worden en die actieve tubulaire absorptie en/of uitscheiding ondergaan. Wanneer eenmaal voldoende data (bijvoorbeeld over de hoeveelheid transporters in de lever, of in de renale tubuli) voor iedere pediatrie leeftijd verzameld, geïmplementeerd en gevalideerd is in PBPK modellen, zou de impact van deze processen kunnen worden onderzocht met gebruik van een PBPK simulatiewerkstroom zoals in **sectie II** en **III**.

Het gebruik van populatie PBPK modelleren om voorspellingen uit te breiden naar subpopulaties

Er is behoefte aan de ontwikkeling van PBPK modellen voor pediatrische subpopulaties en voor specifieke geneesmiddelen die mogelijk processen aansturen die klaring of andere PK parameters beïnvloeden. Echter, niet alle relevante parameters voor zulke modellen zijn gekwantificeerd. Het verkrijgen van PBPK parameters die niet op een tijds- en kosteneffectieve manier gekwantificeerd kunnen worden door directe experimentele metingen zou in hoge mate de ontwikkeling van zulke PBPK modellen en hun voorspellende waarde verbeteren en versnellen, zonder de betrokken populatie te veel te belasten. Daartoe stelden we in **hoofdstuk 7** van dit proefschrift een nieuwe methodologie voor om de haalbaarheid en studievereisten te onderzoeken om PBPK parameters in speciale populaties te schatten op basis van klinische PK data. Vanwege de erg specifieke vereisten aan klinische data voor PBPK parameter schatting die in **hoofdstuk 7** zijn geïdentificeerd, is het gebruik van een analytisch kader zoals voorgesteld cruciaal om *a priori* de haalbaarheid en vereisten van de klinische studie voor zo'n benadering te identificeren, om aan de hand daarvan data te verzamelen voor meta-analyse en/of de nieuwe klinische studies te ontwerpen. Bij het voldoen aan deze criteria zal het waarschijnlijk zijn dat data gedeeld moeten worden, wat een belangrijk nadeel van deze benadering kan zijn gegeven de huidige inspanningen die gemaakt moeten worden voordat data daadwerkelijk gedeeld kunnen worden. In het licht van de klinische data van verschillende geneesmiddelen die nodig is voor het verbeteren van zowel de voorspellingen van de meeste geschikte doseringen in kinderen en andere onder-bestudeerde populaties, als van het begrip van de mechanismen die invloed hebben op geneesmiddel PK, lijkt het niet delen van data onethisch. Dit trekt de huidige regelgeving over dataeigenaarschap in twijfel. Momenteel wordt het belang van het delen van data meer en meer erkend, en projecten waarbij data gedeeld wordt, zijn ontwikkeld om het mechanistische begrip en het kwantitatieve modelleren van geneesmiddelen PK⁷ te verbeteren. Voorbeelden van projecten waarbij data gedeeld wordt, zijn het OrBiTo IMI project dat ontworpen is om het begrip en modelleren van hoe geneesmiddelen worden geabsorbeerd te verbeteren of het mechanisme-gebaseerde PK-PD modelleerplatform van TI-pharma welke de ontwikkeling beoogt van nieuwe mechanisme-gebaseerde PK-PD modelleerconcepten voor stationaire en niet-stationaire biologische systemen⁹.

Richtlijnen voor modellen voor het beschrijven van de ontogenie van klaring

Wanneer er voor een analyse data beschikbaar is van kinderen van verschillende leeftijden, dan is het simpelste covariaat model dat alleen lichaamsgewicht als covariaat gebruikt, allometrische schaling met een geschatte allometrische exponent. In tegenstelling tot theoretische allometrie, waarbij alleen geprobeerd wordt om rekening te houden met grootte-gerelateerde veranderingen in de klaring, kan het gebruik van een allometrische vergelijking met een geschatte exponent de gehele ontogenie van de klaring beschrijven, hierbij rekening houdend met zowel grootte- als leeftijd gerelateerde veranderingen, omdat lichaamsgewicht en leeftijd sterk gecorreleerd zijn in kinderen. Vaak wordt de geschatte allometrische exponent verward met de op theorie gebaseerde exponent die alleen probeert om de aan grootte gerelateerde veranderingen van klaring te schalen. Waardes die anders dan 0.75 zijn, worden dan onterecht ingeschat als zijnde fout en als het gevolg van een afwijking in de schatting van de allometrische exponent uit een studie met te weinig statistische power. Er is bijvoorbeeld ten onrechte beweerd dat het betrouwbaarheidsinterval van de allometrische exponent altijd de waarde van 0.75 moet bevatten¹⁰. In **hoofdstuk 3**, hebben we laten zien dat het gebruik van een exponent van 0.75 (AS0.75, de beweerde theoretische allometrische exponent) om de gehele ontogenie van klaring te voorspellen kan leiden tot zeer afwijkende voorspellingen in kinderen jonger dan 5 jaar (scenario 2 in **hoofdstuk 3**). In **hoofdstuk 6**, vonden wij dat de waarde van de geschatte exponent die rekening houdt met zowel grootte- als leeftijdsgerelateerde veranderingen veel kan verschillen van 0.75 in kinderen jonger dan 5 jaar, van wel 0.57 tot 2.06 voor geneesmiddelen die in de lever afgebroken worden, en dat deze exponent varieert met leeftijd, geneesmiddeleigenschappen en de eliminatieroute. De waardes in dit interval zijn realistisch, aangezien deze zijn afgeleid van PBPK kennis, en een vergelijkbaar interval van de allometrische exponent is gerapporteerd in popPK data analyses¹¹⁻¹⁴. Dit wijde interval van geschatte exponenten in de literatuur komt niet door een afwijking in de schatting, zoals recentelijk is aangetoond door Sinha *et al*¹⁵. Bovendien kunnen waardes buiten het in **hoofdstuk 6** gevonden interval ook verwacht worden wanneer er geen data van volwassenen wordt meegenomen, aangezien de allometrische exponent afhangt van het leeftijdsinterval dat bestudeerd wordt, of in situaties die nog niet zijn bestudeerd (b.v., geneesmiddel transport).

Daarom moet de allometrische exponent in onze mening geschat worden om de klaring te schatten van kinderen jonger dan 5 jaar, en niet vastgezet op 0.75. Ook moeten waardes anders dan 0.75 niet op voorhand als onwaarschijnlijk worden geïnterpreteerd. In gevallen

waarin het aantal patiënten klein is (<20), bijvoorbeeld in het geval van zeldzame ziektes, is de power van de studie voor het vinden van een niet-afwijkende schatting van de allometrische exponent waarschijnlijk kleiner dan 80%, kan er een afwijking in de schatting ontstaan, en zou men moeten overwegen om de parameters vast te zetten in het covariaat model dat de ontogenie van de klaring beschrijft. Als de schatting van de allometrische exponent daarentegen onzeker is, dan is bestaande kennis van de ontogenie van de klaring noodzakelijk. Hoewel de vastgezette allometrische exponent van 0.75 een redelijke aanpak is voor kinderen van 5 jaar of ouder, zoals aangetoond in **hoofdstuk 3** van dit proefschrift, moeten andere schalingsfuncties zoals lineaire schaling gebruikt worden in jongere kinderen. Hiervoor kan de beslissingsboom voor de schaling van de pediatrie klaring gebruikt worden. Dit betekent niet dat $AS_{0.75}$ niet nauwkeurig kan zijn in kinderen onder de 5 jaar, maar wel dat de nauwkeurigheid niet gegarandeerd kan worden in deze leeftijdsgroep omdat $AS_{0.75}$ tot een belangrijke afwijking kan leiden van de klaringsvoorspellingen, afhankelijk van de leeftijd en de geneesmiddeleigenschappen.

Het beoordelen van de afwijking en precisie van de allometrische exponent

De beoordeling van de afwijking en precisie van de schatting van de allometrische exponent wordt vaak slecht uitgevoerd. Een verschil in de gevoeligheid van de nauwkeurigheid van voorspellingen van de ontogenie van de klaring voor de afwijking in de allometrische exponent is aangetoond in **hoofdstuk 3**. In dit hoofdstuk, vonden wij namelijk dat hoe jonger het kind, hoe gevoeliger de klaringsvoorspellingen waren voor afwijkingen in de exponent van de functie die de relatie tussen lichaamsgewicht en klaring beschrijft. Dat betekent dat hetzelfde verschil tussen de echte allometrische exponent en de gekozen vastgezette exponent die gebruikt wordt om de klaring te schalen, kan leiden tot verschillende afwijkingen in klaringsvoorspellingen voor verschillende leeftijden. Deze afwijking neemt toe met jongere leeftijd, dus voor jongere kinderen met een lager lichaamsgewicht kan de afwijking in de allometrische exponent veel lager zijn, om dezelfde afwijking in de klaringsvoorspellingen te hebben als bij oudere kinderen.

Omdat het doel van het schatten van de allometrische exponent tijdens een klinische PK data analyse niet het schatten van de exacte exponent is, maar het schatten van een exponent die zorgt voor nauwkeurige klaringsvoorspellingen, moet de afwijking in de allometrische schaling bepaald worden aan de hand van diens impact op de nauwkeurigheid

van de voorspelling van de klaring. Echter, de afwijking of de onzekerheid van de schatting van de allometrische exponent wordt vaak beoordeeld aan de hand van vaste criteria, zoals een bepaald percentage van parameterafwijking of onzekerheid dat geaccepteerd wordt. Dit is een belangrijk aspect dat de aandacht verdient wanneer een (covariaat) model wordt gefinaliseerd, naast de standaard modevaluatiemethodes.

Hoewel er is gevonden dat de allometrische exponent varieert met leeftijd, geneesmiddeleigenschappen en iso-enzymmatuuratie in ons PBPK-gebaseerde simulatie platform (**hoofdstuk 6**), betekent dit niet dat één specifieke allometrische exponent niet de ontogenie van de klaring kan beschrijven voor een specifiek geneesmiddel in een bepaalde pediatrische leeftijdsgroep. In de oudste kinderen zijn de klaringsvoorspellingen niet gevoelig voor de afwijking in de allometrische exponent, en daarom kan één allometrische exponent de klaring van alle geneesmiddelen nauwkeurig schalen binnen deze pediatrische leeftijdsgroep. Dit kan ook het geval zijn in jongere kinderen wanneer de veranderingen in klaring met lichaamsgewicht de allometrische vergelijking volgt. Dit is het geval wanneer de combinatie van geneesmiddeleigenschappen en de maturatie van de iso-enzymen die betrokken zijn bij de klaring leiden tot vergelijkbare allometrische exponenten in een bepaalde leeftijdsgroep. Als de variaties in de allometrische exponent binnen de bestudeerde leeftijdsgroep groter zijn dan de afwijking in de allometrische exponent die nog een acceptabele afwijking in de klaring zou geven, dan moeten er flexibelere functies gebruikt worden om de ontogenie van de klaring te beschrijven, zoals een lichaamsgewichtafhankelijke exponent^{12,13}.

Conclusie

In dit proefschrift, gebruikten wij een op PBPK-gebaseerde simulatie platform om voor diverse methodes de voorwaarden te ontrafelen voor een nauwkeurige schaling van de geneesmiddelklaring van volwassenen naar kinderen, waarbij de jongste leeftijd een voldragen neonaat van één dag oud is. Op basis van deze resultaten, introduceerden wij een beslissingsboom (**Hoofdstuk 8**, Figuur 1) waarmee (klinisch) farmacologen voor het eerst de schalingsmethode(s) kunnen selecteren die een minimale doch voldoende hoeveelheid informatie benutten om de klaring nauwkeurig te kunnen schalen op basis van de kinderleeftijdreeks en de eigenschappen van de onderzochte geneesmiddelen. Daarnaast biedt het PBPK-gebaseerde simulatie platform een mechanistisch begrip van de diverse uitdagingen bij het schalen van geneesmiddelklaring. Dit proefschrift biedt daarnaast een analysekader om

de haalbaarheid en de vereisten van een klinische studie te bepalen, die ons in staat stellen PBPK parameters te schatten door het gebruik van popPBPK modelleren. Dit heeft de potentie om de ontwikkeling van PBPK modellen voor weinig onderzochte pediatrische subpopulaties te versnellen. Dit kader is cruciaal voor het ondersteunen van het ontwerp van de opzet van klinische studies of het verzamelen van data voor een meta-analyse, aangezien wij vonden dat de data vereisten voor het ontwikkelen van popPBPK modellen moeilijk te vervullen zijn, omdat hoge aantallen patiënten en geneesmiddelen met hele specifieke eigenschappen hiervoor nodig waren. Tenslotte, doorbraken wij de overtuigingen en misvattingen rond het schalen van klaring met exponentiele functies gebaseerd op lichaamsgewicht met een vastgezette exponent van 0.75, door te laten zien dat er geen universele allometrische exponent is om aan grootte gerelateerde veranderingen in klaring te schalen voor iedere pediatrische leeftijd en bieden wij richtlijnen voor het schatten van de allometrische exponent om te schalen voor zowel grootte- als leeftijd gerelateerde veranderingen in klaring.

Referenties

1. Kuepfer, L. *et al.* Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* **5**, 516–531 (2016).
2. Fàbrega, F., Kumar, V., Schuhmacher, M., Domingo, J. L. & Nadal, M. PBPK modeling for PFOS and PFOA: Validation with human experimental data. *Toxicol. Lett.* **230**, 244–251 (2014).
3. Thai, H.-T., Mazuir, F., Cartot-Cotton, S. & Veyrat-Follet, C. Optimizing pharmacokinetic bridging studies in paediatric oncology using physiologically-based pharmacokinetic modelling: application to docetaxel. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **80**, 534–47 (2015).
4. Bouillon-Pichault, M., Jullien, V., Bazzoli, C., Pons, G. & Tod, M. Pharmacokinetic design optimization in children and estimation of maturation parameters: example of cytochrome P450 3A4. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **38**, 25–40 (2011).
5. Claassen, K. *et al.* Development of a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Preterm Neonates: Evaluation with In Vivo Data. *Curr. Pharm. Des.* **21**, 5688–98 (2015).
6. Emoto, C. *et al.* Characterization of Contributing Factors to Variability in Morphine Clearance Through PBPK Modeling Implemented With OCT1 Transporter. *CPT pharmacometrics Syst. Pharmacol.* **6**, 110–119 (2017).
7. Ince, I., de Wildt, S. N., Tibboel, D., Danhof, M. & Knibbe, C. A. J. Tailor-made drug treatment for children: creation of an infrastructure for data-sharing and population PK-PD modeling. *Drug Discov. Today* **14**, 316–20 (2009).
8. Lacy-Jones, K. *et al.* Biopharmaceutics data management system for anonymised data sharing and curation: First application with orbito IMI project. *Comput. Methods Programs Biomed.* **140**, 29–44 (2017).
9. PK-PD Modeling Platform 2.0. Available at: <https://www.tipharma.com/pharmaceutical-research-projects/dutch-knowledge-infrastructure/pk-pd-modeling-platform-2/#>. (Accessed: 29th June 2018)
10. Anderson, B. J. & Holford, N. H. G. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **48**, 303–32 (2008).
11. Mahmood, I. Prediction of drug clearance in children: impact of allometric exponents, body weight, and age. *Ther. Drug Monit.* **29**, 271–8 (2007).
12. Wang, C. *et al.* The allometric exponent for scaling clearance varies with age: a study on seven propofol datasets ranging from preterm neonates to adults. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **77**, 149–59 (2014).
13. Wang, C. *et al.* A bodyweight-dependent allometric exponent for scaling clearance across the human life-span. *Pharm. Res.* **29**, 1570–81 (2012).
14. Mahmood, I. & Tegenge, M. A. Population pharmacokinetics: some observations in pediatric modeling for drug clearance. *Clin. Pharmacokinet.* **56**, 1567–1576 (2017).

15. Sinha, J., Al-Sallami, H. S. & Duffull, S. B. Choosing the Allometric Exponent in Covariate Model Building. *Clin. Pharmacokinet.* 1–12 (2018). doi:10.1007/s40262-018-0667-0
16. Krekels, E. H. J., van Hasselt, J. G. C., Tibboel, D., Danhof, M. & Knibbe, C. a J. Systematic evaluation of the descriptive and predictive performance of paediatric morphine population models. *Pharm. Res.* **28**, 797–811 (2011).