



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Optimisation of first clinical studies in special populations : towards semi-physiological pharmacokinetic models

Strougo Castelli de Souza, Ashley

Citation

Strougo Castelli de Souza, A. (2015, December 17). *Optimisation of first clinical studies in special populations : towards semi-physiological pharmacokinetic models*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/37050>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/37050>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37050> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Strougo, Ashley

Title: Optimisation of first clinical studies in special populations : towards semi-physiological pharmacokinetic models

Issue Date: 2015-12-17

Nederlandse samenvatting

Optimalisatie van de eerste klinische studies in bijzondere patiëntengroepen: op weg naar gebruik van semi-fysiologische farmacokinetische modellen

Algemene inleiding

Klinisch onderzoek is erop gericht om de veiligheid en effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen aan te tonen. Dit onderzoek vindt meestal plaats in patiënten die representatief zijn voor de doelgroep, waarbij bijzondere patiëntengroepen worden uitgesloten. Bijzondere patiëntengroepen zijn groepen mensen die door genetische, pathofysiologische en/of milieufactoren anders reageren op een behandeling met een geneesmiddel. Voorbeelden van bijzondere patiëntengroepen zijn patiënten met verschillende etnische achtergronden, patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie en kinderen. Om de juiste dosering voor deze patiëntengroepen vast te stellen is aanvullend onderzoek nodig. Dit wordt vaak ook vereist door de instanties die de geneesmiddelen beoordelen voordat deze op de markt komen. Deze onderzoeken bestaan uit klinische studies waarin de verandering in de farmacokinetiek (het verloop van de concentratie van het geneesmiddel in het lichaam – “het lot van een geneesmiddel in het lichaam”) in kaart wordt gebracht. Soms worden ook veranderingen in de farmacodynamiek (de verandering in het biologische systeem die een geneesmiddel bij een bepaalde concentratie teweeg brengt – “de werking van een geneesmiddel in het lichaam”) onderzocht. Door rekening te houden met deze veranderingen kan de dosering zo nodig worden aangepast.

Klinische studies in de –vaak kwetsbare– bijzondere patiëntengroepen zijn niet gemakkelijk uit te voeren, door de vele ethische en praktische barrières. Dit heeft niet alleen een effect op het aantal patiënten dat deelneemt aan deze studies, maar ook op het aantal waarnemingen dat per patiënt verkregen kan worden. De analyses van de resultaten van klinische studies in bijzondere patiëntengroepen vormt daardoor een uitdaging. Daarom is het gebruik van wiskundige modellen voor deze analyses van groot belang. Zulke modellen kunnen niet alleen gebruikt worden voor de analyse van de verkregen waarnemingen, maar ook voor het optimaliseren van het ontwerp van de klinische studies. Dat betreft onder meer de dosering, het aantal patiënten dat in de studie moet worden opgenomen en de tijdstippen waarop de concentratie in het lichaam bepaald worden. De meest gebruikte wiskundige modellen voor het analyseren van de farmacokinetiek van een geneesmiddel zijn respectievelijk compartimentele modellen en fysiologische modellen.

Compartimentele modellen hebben een robuuste statistische basis waarbij rekening wordt gehouden met variatie tussen patiënten. Door toepassing van zogenoemde “niet-lineaire gemengde effect modellering” kan worden onderzocht welke factoren bepalend zijn voor de variatie in de

farmacokinetiek en in hoeverre er aanleiding is om de dosering aan te passen. Compartimentele modellen zijn uitermate geschikt om het ontwerp van de studies te optimaliseren en om de resultaten te analyseren. Echter, de structuur van deze modellen is afgeleid van de relaties tussen de waarnemingen en niet van kennis van de fysiologie. Dit maakt dat compartimentele modellen minder betrouwbaar zijn om voorspellingen te doen die buiten het gebied liggen van de waarnemingen waarop het model is gebaseerd. Om toch voorspellingen te kunnen doen, kan allometrische schaling worden gebruikt. Hierbij wordt rekening gehouden met bijvoorbeeld de invloed van de grootte van het lichaam (zoals bij kinderen) op de farmacokinetiek. Een nieuwe benadering om veranderingen in de farmacokinetiek in jonge kinderen te analyseren en te voorspellen is door allometrische schaling te combineren met functies die de rijping van de functie van de lever en de nier beschrijven. De betrouwbaarheid van deze benadering is nog nooit onderzocht. Allometrische schaling is in principe niet geschikt om de invloed van andere factoren (zoals ziekte) op de farmacokinetiek te voorspellen.

Fysiologische modellen daarentegen, zijn zeer geschikt om de invloed van verschillende factoren op de farmacokinetiek te voorspellen doordat de structuur van deze modellen afgeleid is van kennis van de fysiologie. Dus, indien bekend is hoe de fysiologie in een bijzondere patiëntengroep is veranderd, kan de verandering in de farmacokinetiek voorspeld worden, zelfs als deze voorspellingen buiten waarnemingsgebied van de oorspronkelijke studie liggen. Het nadeel van de veelzijdigheid van fysiologische modellen is de complexiteit. Door een minder robuuste statistische basis zijn fysiologische modellen minder geschikt om het ontwerp van de studies te optimaliseren en de resultaten te analyseren.

Het doel van het onderzoek in dit proefschrift was om een semi-fysiologisch farmacokinetisch raamwerk te ontwikkelen waarbij fysiologische modellen gecombineerd worden met de robuuste statistische basis van compartimentele modellen. In dit raamwerk:

- is de fysiologische basis behouden in een vereenvoudigde vorm zonder dat er verlies is in de voorspelbaarheidskracht.
- worden geavanceerde statistische technieken ("niet-lineaire gemengde effecten modellering") gebruikt voor het optimaliseren van het ontwerp van de klinische studies en de analyse van de resultaten.

De ontwikkeling en de toepasbaarheid van dit semi-fysiologische farmacokinetische raamwerk wordt beschreven in respectievelijk **sectie 2** en **sectie 3** van dit proefschrift.

Sectie 2: ontwikkeling van het semi-fysiologische farmacokinetische raamwerk

Een van de meest belangrijke aspecten in het ontwikkelen van een semi-fysiologisch farmacokinetisch raamwerk is een nauwkeurige voorspelling van de klaring. Klaring is de snelheid waarmee een geneesmiddel uit het lichaam wordt verwijderd, door metabolisme (meestal in de lever) en/of uitscheiding (meestal door de nieren). Klaring is niet alleen een bepalende factor voor het verloop van de concentratie van het geneesmiddel in het lichaam (farmacokinetiek), maar indirect ook voor de werking van het geneesmiddel (farmacodynamiek).

Voor het voorspellen van klaring worden meestal allometrische schaling of fysiologische modellen gebruikt. In dit gedeelte werd onderzocht of deze methoden inwisselbaar (**hoofdstuk 3**) en accuraat (**hoofdstuk 4**) zijn in het voorspellen van klaring. Het doel van het onderzoek was het voorspellen van

klaring in kinderen, omdat –door de grote onderlinge verschillen in grootte– allometrische schaling vooral in deze bijzondere patiëntengroep wordt toegepast. In deze sectie werd ook onderzocht of toepassing van het zogenoemde “well-stirred” model voor schatting van de klaring, nauwkeurige resultaten oplevert. Het “well-stirred” model heeft een fysiologische basis en is eenvoudig genoeg om gebruikt te worden in combinatie met compartimentele modellen.

In **hoofdstuk 3** werd onderzocht of allometrische schaling en fysiologische modellen inwisselbaar zijn. Voor het voorspellen van klaring in jonge kinderen wordt in beide methoden rekening gehouden met de rijping van de uitscheidingsorganen. Bij het voorspellen van de klaring met allometrische schaling werd een maturatiefunctie gebruikt die was bepaald op basis van een analyse van het verloop van de plasmaconcentraties van paracetamol en morfine in kinderen van verschillende leeftijden. Daarbij werd er van uitgegaan dat deze maturatiefuncties representatief zijn voor de rijping van glucuronyl transferases (UGT's) in de lever. Bij fysiologische modellen worden deze functies niet alleen bepaald op basis van het verloop van de plasmaconcentraties van modelstoffen, maar ook op basis van *in vitro* data waarbij de rijping van de leverenzymen direct gemeten kan worden. Om de voorspelling van klaring in kinderen beter te kunnen interpreteren, werden in eerste instantie de maturatiefuncties die worden verkregen met de verschillende voorspellingsmethoden met elkaar vergeleken. Hiervoor werd er gebruik gemaakt van een set hypothetische geneesmiddelen met verschillende farmacokinetische eigenschappen. Tenslotte werden de voorspellingen voor de klaring van paracetamol en morfine door het fysiologische model vergeleken met de referentiewaarden die werden verkregen op basis van een analyse van het concentratiebeloop met compartimentele modellen. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de resultaten verkregen met allometrische schaling en de fysiologische modellen niet altijd inwisselbaar zijn. Dit komt met name doordat de maturatiefuncties die worden gebruikt in combinatie met allometrische schaling niet volledig representatief zijn voor de rijping van leverenzymen. Daarnaast werd er aangetoond dat bij het gebruik van de fysiologische modellen de variatie tussen patiënten wordt onderschat. Waarschijnlijk omdat hierbij geen rekening werd gehouden met de variatie die door onbekende bronnen wordt veroorzaakt.

In **hoofdstuk 4** werd onderzocht in hoeverre de allometrische schaling en de “well-stirred” modellen nauwkeurige schattingen van de (variatie in) in de klaring opleveren. Op basis van literatuurgegevens is voor 18 verschillende geneesmiddelen een database gemaakt met 203 klaringswaarden van vrijwilligers en patiënten in de leeftijd van pasgeboren tot volwassenen. De geneesmiddelen in de database worden vooral afgebroken door cytochroom P450 3A (CYP3A). In dit onderzoek werden voor elk geneesmiddel de klaringswaarden in volwassenen gebruikt om de klaringswaarden in kinderen te voorspellen. Dit gebeurde met gebruik van 1) allometrische schaling en 2) het “well-stirred” model voor klaring in de lever. Daarbij werd er rekening gehouden met de rijping van de CYP3A enzymen door maturatiefuncties te gebruiken die vooral bepaald zijn op basis van *in vitro* data, waarmee de rijping van de leverenzymen eenduidig vastgesteld kan worden. In dit onderzoek werd er geen rekening gehouden met variatie tussen patiënten. In totaal zijn er in dit onderzoek drie verschillende maturatiefuncties geëvalueerd. In kinderen ouder dan 3 maanden zijn beide voorspellingsmethoden inwisselbaar en onafhankelijk van de maturatiefunctie die gebruikt werd. In kinderen jonger dan 3 maanden komen de voorspellingen alleen overeen met de gemeten waarden, wanneer het “well-stirred” model wordt gebruikt in combinatie met een maturatiefunctie die rijping van alle CYP3A enzymen gezamenlijk beschrijft. Hoewel de voorspellingen overeen kwamen met de

gemeten waarden, waren er vaak grote verschillen tussen de individuele gemeten waarden en het gemiddelde van de voorspellingen.

Samengevat laten de resultaten uit deze sectie zien dat allometrische schaling alleen geschikt is voor het voorspellen van de klaring in kinderen waar rijping van de fysiologische processen niet meer optreedt en derhalve geen invloed meer heeft op de klaring van een geneesmiddel. Het “well-stirred” model was daarentegen een nauwkeurige methode voor het voorspellen van klaring in kinderen van alle leeftijden. Ook is aangetoond dat bij gebruik van de fysiologische modellen de variatie tussen patiënten niet accuraat kan worden voorspeld. Het negeren van de variatie tussen patiënten heeft geleid tot grote verschillen tussen de individueel gemeten waarden en het gemiddelde van de voorspellingen. Door dit onderzoek is het duidelijk waar het semi-fysiologische farmacokinetische raamwerk aan moet voldoen: het accuraat voorspellen van zowel gemiddelde waarden als ook de variatie tussen patiënten.

Sectie 3: toepassingen van het semi-fysiologische farmacokinetische raamwerk

Het semi-fysiologische raamwerk is ontwikkeld voor voorspellingen buiten het waarnemingsgebied van zowel de farmacokinetiek in de “gemiddelde patiënt” als van de variatie in farmacokinetiek tussen patiënten. Het semi-fysiologische farmacokinetische raamwerk is ook in staat om het gehele beloop van de concentraties als functie van de tijd (en dus niet alleen de klaring) van het geneesmiddel in het lichaam te voorspellen. Dit is van belang omdat de werking of de bijwerking van het geneesmiddel niet altijd alleen afhankelijk is van de klaring maar ook van bijvoorbeeld het verschil tussen de maximale en de minimale concentraties in het bloed/plasma. Het voorspellen van de variatie tussen patiënten is belangrijk om de behandeling en de veiligheid van zo veel mogelijk patiënten te kunnen garanderen bij het vaststellen van de dosering. Ook is het voorspellen van variatie relevant voor het optimaliseren van het ontwerp van de klinische studies en de analyse van de resultaten van zulke studies.

Voor het in kaart brengen van variatie wordt een compartimentele model structuur gebruikt als basis van het semi-fysiologische farmacokinetische raamwerk. Door een compartimentele model structuur te combineren met fysiologische vergelijkingen (zoals het “well-stirred” model) kunnen er voorspellingen gedaan worden op basis van de bekende fysiologische veranderingen die in de bijzondere patiëntengroepen plaatsvinden. In dit raamwerk wordt voor de voorspelling van de variatie tussen patiënten rekening gehouden met de variatie in de fysiologische parameters, *plus* de variatie in onbekende bronnen. De complexiteit van een semi-fysiologisch farmacokinetische model wordt uiteindelijk bepaald door het uiteindelijke doel van het model.

In deze sectie werden semi-fysiologische farmacokinetische modellen ontwikkeld en toegepast in bijzondere patiëntengroepen. Hiervoor werden data van solifenacin (**hoofdstuk 5**) en tamsulosin (**hoofdstuk 6**) als voorbeeld gebruikt. De farmacokinetiek van deze geneesmiddelen is lineair (niet afhankelijk van de dosis); ook binden beide geneesmiddelen aan hetzelfde plasma eiwit en worden ze vooral omgezet door CYP3A enzymen.

De semi-fysiologische farmacokinetische modellen zijn compartimentele modellen met een mechanistische beschrijving van de eiwitbinding (binding van de geneesmiddelen aan plasma-eiwitten in het bloed) en fysiologische vergelijkingen om de belangrijkste farmacokinetische

processen te beschrijven. In al deze processen speelt de eiwitbinding een belangrijke rol omdat alleen het ongebonden deel beschikbaar is voor de verdeling naar perifere weefsels en voor de uitscheiding en de afbraak. Met deze semi-fysiologische farmacokinetische modellen kan het verloop van het plasmaconcentraties van solifenacin (**hoofdstuk 5**) en tamsulosin (**hoofdstuk 6**) in gezonde vrijwilligers nauwkeurig worden beschreven. De variatie tussen gezonde vrijwilligers kan voor een deel worden verklaard door de variatie in de fysiologische parameters die bepaald werd op basis van de demografische gegevens van elke vrijwilliger. De resterende variatie in onbekende bronnen werd geschat.

In **hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6** werden de semi-fysiologische farmacokinetische modellen voor solifenacin en tamsulosin gebruikt om de farmacokinetiek in patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie te voorspellen. Hiervoor werden fysiologische parameters uit de literatuur gebruikt. Dat is voldoende gebleken om de farmacokinetiek in de “gemiddelde patiënt” accuraat te kunnen voorspellen. Helaas kon de schatting van de variatie tussen patiënten niet geëvalueerd worden door het beperkte aantal patiënten dat deelnam aan deze studies. In **hoofdstuk 6** werd het semi-fysiologische farmacokinetische model voor tamsulosin ook gebruikt om de farmacokinetiek in kinderen ouder dan 6 jaar te voorspellen. De fysiologische parameters werden hiervoor uit een database gehaald waarin de fysiologische parameters in kinderen geschat worden op basis van hun leeftijd. Het voorspellen van de farmacokinetiek in het “gemiddelde kind” alsook van de variatie tussen kinderen door het semi-fysiologische farmacokinetische model was accuraat.

Conclusies

Het doel van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift was het ontwikkelen en toepassen van een semi-fysiologisch farmacokinetisch raamwerk. Er werd aangetoond dat de compartimentele modellen die gewoonlijk worden gebruikt voor het beschrijven van de farmacokinetiek, niet volledig accuraat zijn voor het voorspellen van de klaring. De allometrische schaling kan daardoor alleen toegepast worden in kinderen waar rijping van de fysiologische processen geen invloed heeft op de klaring van het geneesmiddel. Ook het fysiologische model was niet voldoende accuraat voor het voorspellen van variatie tussen patiënten. Daarentegen werd aangetoond dat het “well-stirred” model voor het bepalen van de klaring in de lever een nauwkeurige methode is voor het voorspellen van klaring. Het “well-stirred” model heeft een fysiologische basis en kan worden gebruikt in combinatie met compartimentele modellen. Samen vormen ze de basis van het semi-fysiologische farmacokinetische raamwerk dat geschikt is voor het voorspellen van de invloed van groei en verschillende ziektes op de farmacokinetiek in verschillende bijzondere patiëntengroepen. Dit raamwerk vormt een basis voor het optimaliseren van het ontwerp van klinische studies en de analyse van de resultaten.

