

III Jornadas de Modelización y Simulación en Biomedicina

**Modelado farmacocinético y
farmacodinámico de carboplatino en
cáncer de pulmón no microcítico en
estado avanzado**

Matilde Merino Sanjuán
matilde.merino@uv.es

Barcelona, 26 y 27 de noviembre 2009

Índice

1. Introducción
2. Modelado farmacocinético y farmacodinámico de carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado avanzado

Modelado FC-FD en oncología

Objetivo:

Aportar calidad asistencial en términos de eficacia y seguridad en la utilización de esquemas farmacoterapéuticos en los pacientes oncológicos

- ✓Permite explicar una parte de la variabilidad interindividual en la respuesta clínica observada.
- ✓Permite establecer relaciones entre características biométricas del paciente y sus parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos (eficacia o toxicidad)

- ✓Seleccionar los regímenes de dosificación en el paciente
- ✓Desarrollar estrategias para la individualización en cada nuevo ciclo (monitorización de Cp y EA).

MMS Noviembre 2009

Modelado FC-FD en oncología

Durante la última década...

- ✓Se inicia su incorporación como método "estándar" en el desarrollo de fármacos.
- ✓Se incrementa su utilización para evaluar nuevos regímenes de administración e individualización de dosis

...Sin embargo ,

- ❖Diferentes métodos de ajuste individualizado de dosis incluso para un mismo esquema
- ❖Distinta magnitud de la variabilidad (intra e inter) de cada antineoplásico y en cada situación clínica dentro de la evolución de la enfermedad

MMS Noviembre 2009

Modelado FC-FD en oncología

Un ejemplo.

REVIEW ARTICLE

ONCOLOGICAL 2009, 47, 119-133
© 2009 Blackwell Publishing Ltd
doi:10.1111/j.1365-3113.2009.04202.x

Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Treatment Optimization in Clinical Oncology

Antje S. Zandvliet,¹ Jan H.M. Schellens,^{2,3} Jos H. Beijnen² and Alwin D.R. Huitema¹

¹ Department of Pharmacy & Pharmacology, Slotervaart Hospital/Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands
² Department of Clinical Pharmacology, Division of Medical Oncology, Antoni van Leeuwenhoek Hospital/Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands
³ Beta Faculty, Department of Pharmaceutical Sciences, Division of Biomedical Analysis, Section of Drug Toxicology, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Table 8. Population models of DNA cross-linking agents*

Anticancer drug	Model type	Description	References
Platinum agents			
Carboplatin			
	PK NM	Dosing formula for obese patients	119
	PK NM	Chabaud formula for carboplatin CL	62
	PK NM	Optimal sampling strategy for CTC regimen	79
	PK NM	PK-guided dosing reduced variability in exposure	66
	PK NM	High exposure in obese patient stressed importance of TDM	52
	PK NM	Bayesian PK-guided dosing strategy with sparse sampling	120
	PK NM	Bayesian use of PK model ^{119B} irreversible alopecia	101
	PK NM	A priori formula for carboplatin CL in children	63
	PK NM	Optimal sampling strategy and prospective validation of TDM	121
	PK NM	Optimal sampling strategy in children and external validation	122
	PK NM	Sequential Bayesian algorithm for TDM	123
	PK NM	Flat dosing feasible in patients with normal renal function	124
	PK MCS	Hybrid model of PK in tumours, translation to humans	116
	PK MAP	Bayesian algorithm for TDM during 120-h infusion regimen	125
	PK MAP	CLCr not a good predictor, Bayesian algorithm for TDM	126
	PK NM	Relationship between carboplatin PK and cytotoxicity	80
	PK NM	Correction of Jaffe SCr required for carboplatin dosing	127
	PK PEM	A priori dosing formula based on CLCr and height	128
	PK NPEM and NM	A priori dosing formula and Bayesian algorithm in children	129
	PK MLE and MAP	Optimal sampling strategy and Bayesian algorithm for TDM	130
	PK MAP	A priori method ^{119B} and TDM for high doses in children	68
	PK NM	A priori dosing method and TDM for high doses in adults	131
	PK NM	A priori dosing formula based on WT, age, sex, SCr, CysC	132
	PK NM	Wright formula to predict GFR and carboplatin CL	133
	PD NM	Nausea/pain following CTC, stem cell transplantation, G-CSF	86
	PK ELS	CL (unbound) covaried with WT, SCr, nephrectomy status	134

MMS Noviembre 2009

Estudios poblacionales FC-FD en oncología: Objetivo

Individualización de dosis de los fármacos antineoplásicos.

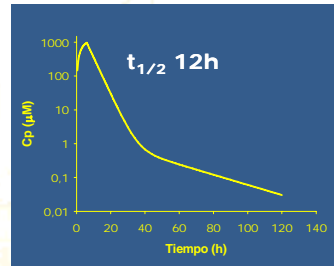
¿Cuántos de estos estudios alcanzan el objetivo?

1. la mayoría de estudios FC publicados son modelos empíricos, de difícil extrapolación a la clínica
2. las propuestas de individualización de dosis no se evalúan o, simplemente no llegan a implementarse en la asistencia.

MMS Noviembre 2009

Ejemplo. Utilidad en la práctica asistencial Metotrexato

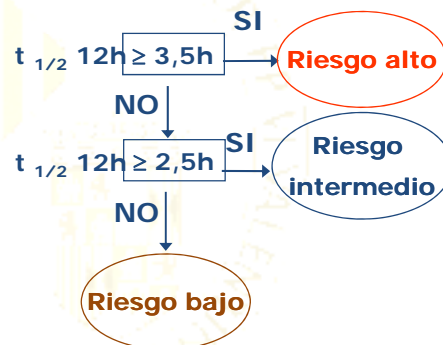
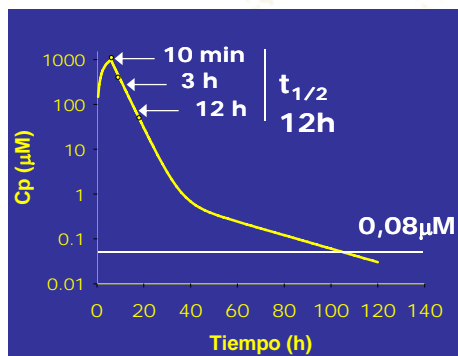
- ✓ **Estrecho ámbito terapéutico**
- ✓ **Farmacocinética**
 - ✓ Variabilidad inter/intraindividual
- ✓ **Toxicidad**
 - ✓ concentración umbral para cada órgano
 - ✓ tiempo umbral de exposición para cada órgano
 - ✓ deben sobrepasarse ambos umbrales para valorar toxicidad clínica



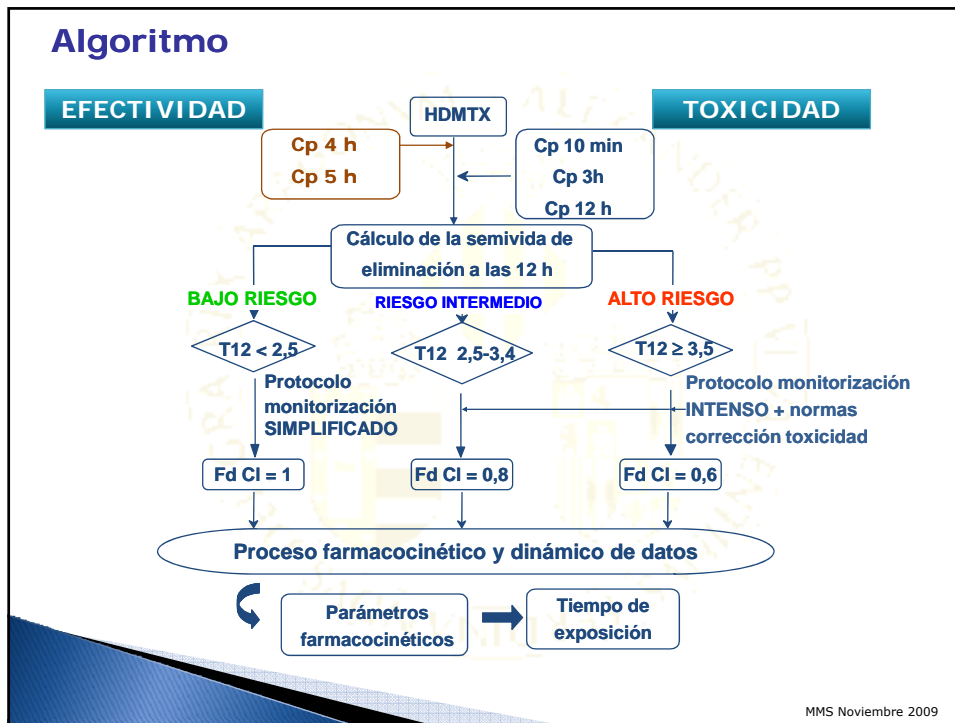
Relación entre el "criterio T12" y el comportamiento cinético (Cl, AUC) y dinámico (respuesta toxicológica) del MTX

MMS Noviembre 2009

Prevención de toxicidad: Criterio T12



MMS Noviembre 2009



Índice

1. Introducción
2. Modelado farmacocinético y farmacodinámico de carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado avanzado

Carboplatino

- ▶ Indicado en combinación con otros fármacos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado
- ▶ Características farmacocinéticas
 - Unión a las proteínas plasmáticas (albúmina) >98%.
 - Excreción renal
 - entre el 54 y 82 % de la dosis administrada se elimina por orina de forma inalterada
 - El aclaramiento renal se correlaciona con la tasa de filtración glomerular (TFG).
 - Excreción no renal
 - se **acepta** relativamente constante, de 25 mL/min.

MMS Noviembre 2009

Carboplatino

1. Cálculo de dosis

$$Dosis_{CarboPt} = AUC_{deseado} \left(\frac{mg \cdot min}{mL} \right) \cdot (TFG \left(\frac{mL}{min} \right) + 25)$$

En general:
AUC deseado = 5 a 7 mg·min/mL

Depende de los fármacos a los que se asocia el carboplatino o si se administra conjuntamente con radioterapia.

2. Cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG)

Se utiliza el aclaramiento de creatinina sérica, calculado a partir de la ecuación de Cockcroft Gault:

$$CrCl = \frac{[(140 - edad) \cdot peso(Kg)]}{[72 \cdot CrS \left(\frac{mg}{100mL} \right)] \cdot 0.85_{mujeres}}$$

CrS: Concentración de creatinina sérica

MMS Noviembre 2009

Carboplatino

Experiencia clínica

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Carboplatino ($AUC = 5 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{mL}$) presentan **distinto perfil de toxicidad y similar eficacia** en función de la **edad**.

Inconvenientes relacionados con el cálculo de dosis

Ecuación diseñada con

- datos de pacientes jóvenes,
- no oncológicos y
- con buen estado general.

MMS Noviembre 2009

Objetivos

1. Estudiar la influencia de la edad sobre la respuesta cinética, dinámica y clínica de carboplatino, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.
2. Proponer un método de individualización posológica de carboplatino que aporte valor clínico, en términos de toxicidad hematológica, respecto al estándar actual de práctica.

MMS Noviembre 2009

Pacientes y tratamiento

✓ **Pacientes** diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico.

✓ **Esquema farmacoterapéutico**

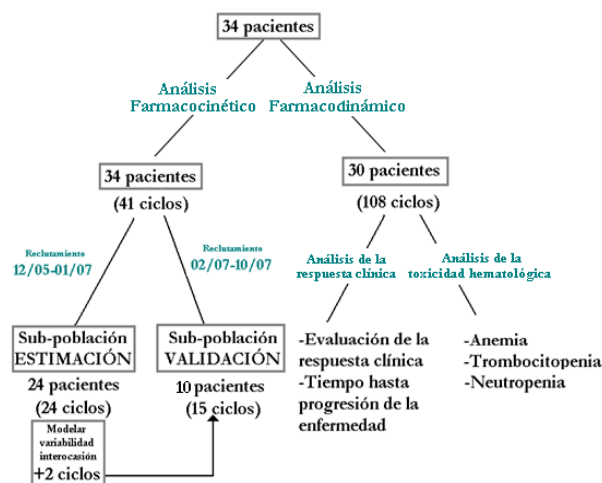
Carboplatino (día 1) y gemcitabina (1250 mg/m²) (días 1 y 8). Cada 21 días

	ADULTOS Edad < 65 años	ANCIANOS Edad > 70 años
DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO para obtener un AUC diana de	AUC= 5 mg/mL/min	AUC= 4 mg/mL/min

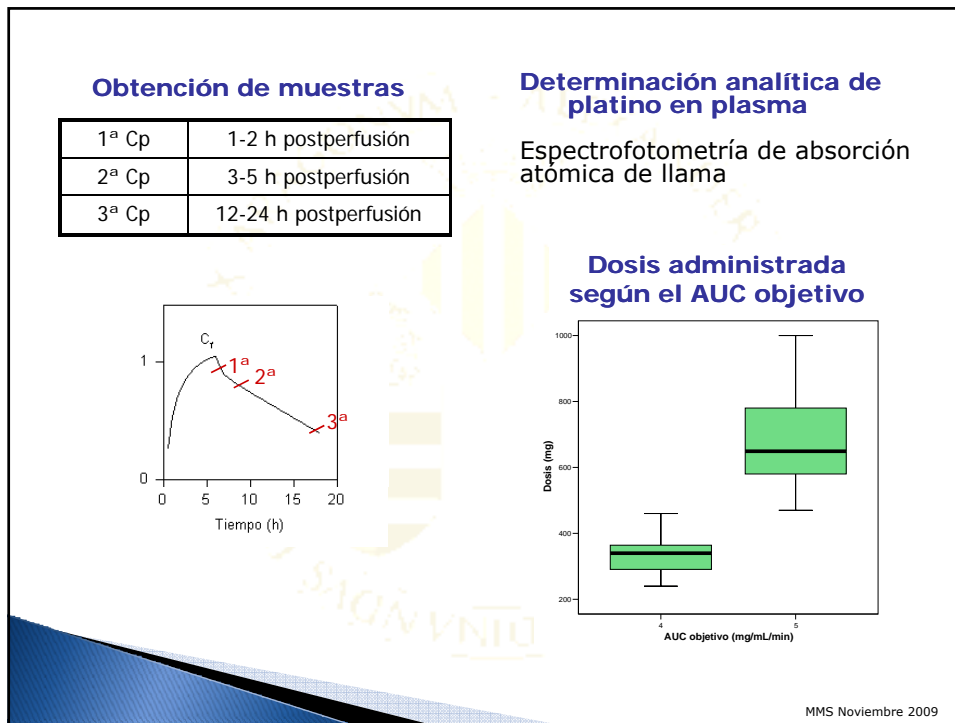
Reducción del 20%

MMS Noviembre 2009

Distribución y procesamiento de la información de los pacientes incluidos en el estudio



MMS Noviembre 2009



Selección de modelo farmacostatístico.

Modelo estructural: parámetros de efecto fijo (θ)
Bicompartimental

Modelo de varianza: parámetros de efecto aleatorio
 1. Interindividual (η)

a) Exponencial para el Cl_{CbPt} y Vc

La variabilidad del Vc se modeló en función de la variabilidad del Cl_{CbPt} debido a que existe correlación entre ambos parámetros.

$$\begin{aligned} Cl_i &= \theta_{\mu, Cl} \cdot \exp(\eta_{i, Cl}) \\ V_i &= \theta_{\mu, V} \cdot \exp(\theta_5 \cdot \eta_{i, Cl}) \end{aligned}$$

b) Aditiva para k_{12} y k_{21}

2. Residual (ϵ)

a) Aditivo+exponencial (distinta para cada grupo de edad)

$$C_{obs} = C_{pred} \cdot e^{(\text{grupo} \cdot \epsilon_1 + (1 - \text{grupo}) \cdot \epsilon_2)} + 0.05$$

MMS Noviembre 2009

Análisis farmacocinético poblacional

2ª ETAPA

Selección de covariables y obtención del modelo final.

- Regresión lineal por etapas de Vd y Cl frente a todas las covariables
- Método directo
 - Inclusión secuencial
 - Expresiones matemáticas: Lineal, exponencial, potencial
 - Exclusión secuencial

MMS Noviembre 2009

Selección de covariables y obtención del modelo final.

#	Covariable - Parámetro farmacocinético		Parámetros estadísticos		
	CL	Vc	MVOF	LRT	AIC
1			55.9	NS	NS
2	(Edad)		33.7	-22.2*	53.4
3	(Edad -70)+(Peso-70)		22.1	-33.7*	44.3
4	(Edad -70)+(Peso -70)	(Peso -70)	5.08	-16.4*	32.8
5	(Edad)+(Peso)+ClCr(C-G)	(Peso -70)	-0.09	-5.2	27.1

#: Número de modelo; MVOF: Función mínima objetiva; LTR: Likelihood Ratio Test; AIC: Criterio de información de Aikake; NS: no estimado; *p<0.001.
El modelo 1 se utilizó como referencia para evaluar las diferencias estadísticas de los modelos 2 y 3. El modelo 3 se utilizó como referencia del 4 y el modelo 4 como referencia del 5.

MMS Noviembre 2009

Parámetros farmacocinéticos poblacionales y (CV) del Carboplatino.

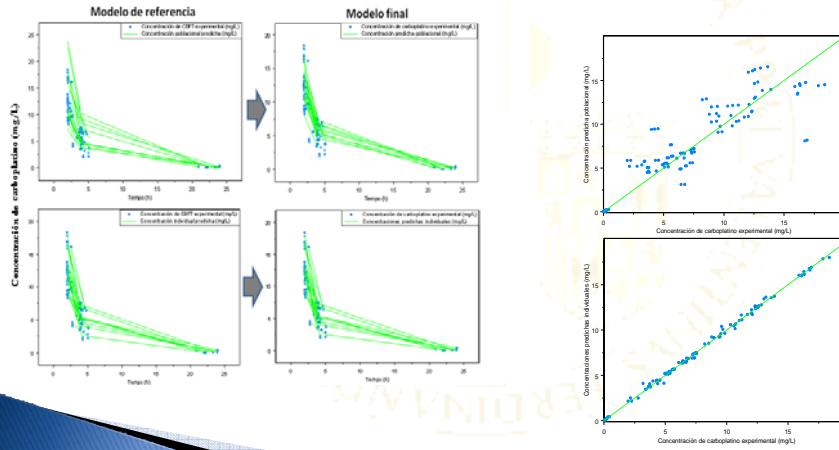
Parámetros	Valor (CV%)	Variabilidad interindividual	Valor (CV%)
Cl (L/h)= $[\theta_1 - (E-70) \cdot \theta_5 + (P-70) \cdot \theta_6]$	θ_1 4,39 (4,40)	Cl (L/h)	0,38 (47,2)
	θ_5 0,11 (11,2)	k_{12} (h ⁻¹)	0,20
	θ_6 0,06 (20,7)	k_{21} (h ⁻¹)	0,20
k_{12} (h ⁻¹)	0,79 (9,10)	Vc (L)= $VII_{Cl} \cdot \theta_8$	θ_8 0,69 (28,1)
k_{21} (h ⁻¹)	0,47 (10,4)	Variabilidad residual	Valor (CV%)
Vc (L)= $[\theta_4 + (P-70) \cdot \theta_7]$	θ_4 4,79 (13,3)	Aditiva (mg/L)	0,05
	θ_7 0,18 (20,9)	Exponencial grupo 1	0,054 (57,10)
		Exponencial grupo 0	0,032 (54,40)

MMS Noviembre 2009

Bondad del ajuste.

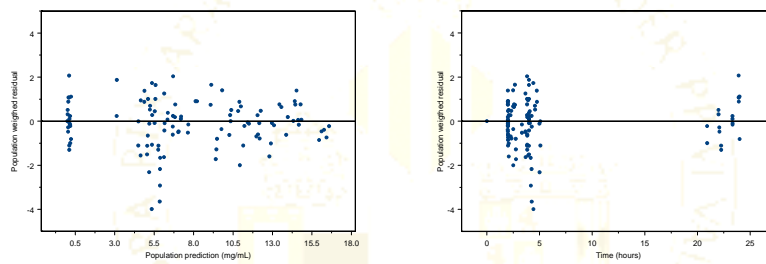
Cp de carboplatino frente a los tiempos de toma de muestra

Representación gráfica de la Cp experimental de carboplatino frente a la Cp predicha poblacional e individual.



MMS Noviembre 2009

Bondad del ajuste.



Representación gráfica de los residuales ponderados frente a la concentración poblacional predicha (izquierda) y frente el tiempo (derecha)

MMS Noviembre 2009

Validación del modelo FC

Interna

- Validación cruzada
- bootstrap*

Externa

- Población de validación
 - A priori*
 - A posteriori*

Correlación $C_{p_{pred}} - C_{p_{exp}}$

Error sistemático o sesgo

Error absoluto
Error relativo

Precisión

Error cuadrático
Raíz cuadrada del error cuadrático
Valor absoluto del error absoluto

MMS Noviembre 2009

Validación del modelo farmacocinético. Interna

Correlación $C_{p_{pred}} - C_{p_{exp}}$

$$C_{p_{predpobla}} = 0,19 + 0,93 \cdot C_{exp}$$

Ordenada en la origen no es estadísticamente distinta de cero ($p=0,63$); pendiente es próxima a la unidad; ($r>0,89$), coeficiente de correlación de Spearman de 0,90 (valor de $p < 0,05$) y ANOVA ($p < 0,05$).

Exactitud de la predicción de las C_p de carboplatino

IC 95% del error relativo medio de la predicción de las C_p de carboplatino.

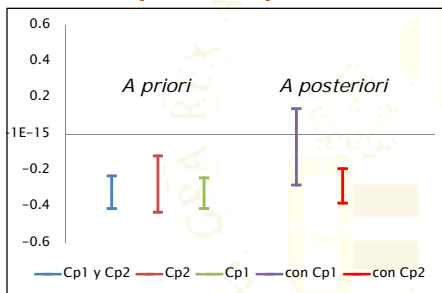
Exactitud de la predicción de los PPK de carboplatino

IC 95% del error relativo medio de la predicción de los PPK de carboplatino.

MMS Noviembre 2009

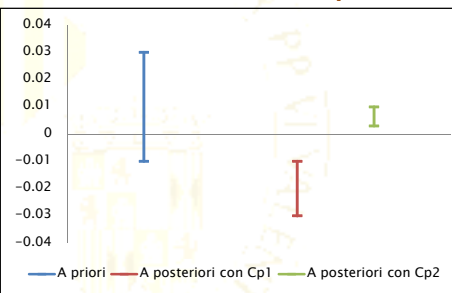
Validación del modelo farmacocinético. Externa

Exactitud de la predicción de las Cp de carboplatino



IC 95% del error relativo medio de la predicción de las Cp de carboplatino.

Exactitud de la predicción del aclaramiento de carboplatino



IC 95% del error relativo medio de la predicción del aclaramiento de carboplatino.

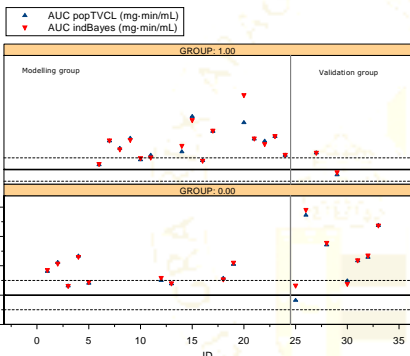
MMS Noviembre 2009

Seguimiento de la respuesta

Farmacocinética	Farmacodinámica	Clínica
$AUC = \frac{D}{Cl_{CbPt}}$	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad hematológica • hemoglobina • plaquetas • neutrófilos 	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios RECIST • Tiempo libre de enfermedad • Supervivencia global

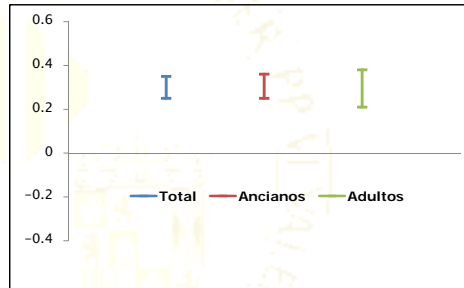
MMS Noviembre 2009

Seguimiento de la respuesta. Farmacocinética



Grupo 0: Edad inferior a 65 años
 Grupo 1: Edad superior a 70 años

Exactitud

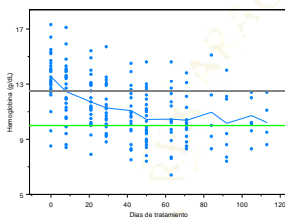


IC 95% del error relativo medio del AUC obtenida a partir del CI de carboplatino estimado en el modelado farmacocinético y la dosis administrada.
 AUC de referencia: AUC objetivo para cada grupo

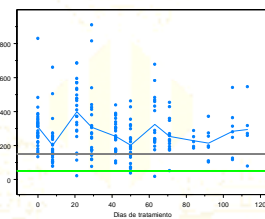
MMS Noviembre 2009

Seguimiento de la respuesta. Farmacodinámica

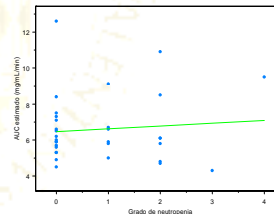
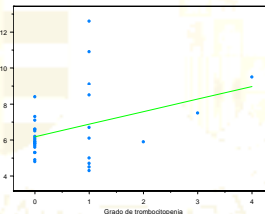
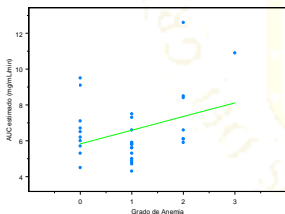
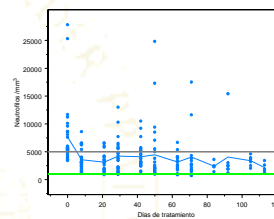
Hemoglobina



Plaquetas

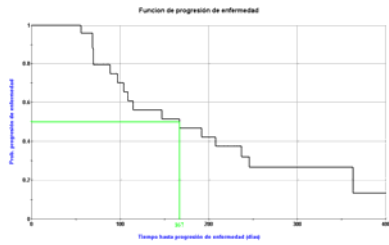


Neutrófilos

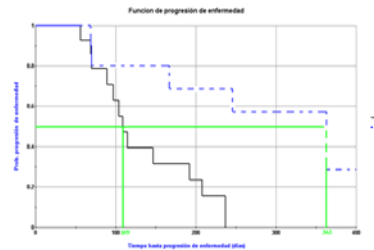


MMS Noviembre 2009

Seguimiento de la respuesta. Clínica



Evaluación de la progresión de enfermedad (N=30 pacientes)



Evaluación de la progresión de la enfermedad en el grupo de adultos (0) y en el grupo de ancianos (1)

MMS Noviembre 2009

Propuestas para la individualización posológica de carboplatino

$$D = Cl_{CbPt} \cdot AUC$$

Condición 1

Cl_{CbPt}
poblacional

Condición 2

Cl_{CbPt}
individual
(estimación bayesiana de máxima probabilidad *a posteriori* Cp1)

Condición 3

Cl_{CbPt}
individual
(estimación bayesiana de máxima probabilidad *a posteriori* Cp2)

Condición 4

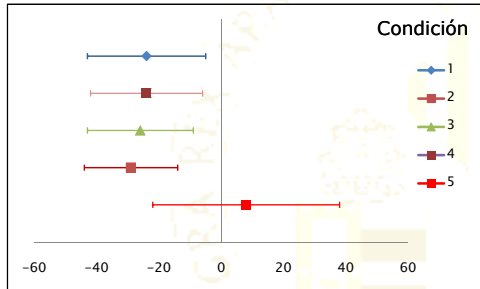
Cl_{CbPt}
individual
(estimación bayesiana de máxima probabilidad *a posteriori* Cp1 y Cp2)

Condición 5

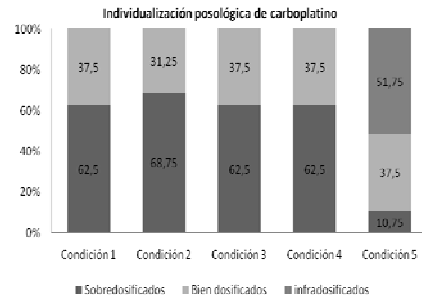
FC-FD
• Cl_{CbPt}
individual
• AUC
objetivo
(modelo de regresión lineal entre el AUC y la toxicidad)

MMS Noviembre 2009

Propuestas de individualización posológica de carboplatino



Diferencia relativa (%) entre la dosis calculada en las distintas condiciones y la dosis administrada.



Porcentaje de pacientes sobre, infra o bien dosificados según la condición de individualización posológica utilizada

MMS Noviembre 2009

Conclusiones



La dosis de carboplatino calculada con el estándar de práctica está sobreestimada en un 30%.

La propuesta de individualización de la dosis de carboplatino a partir del aclaramiento poblacional indica que en un 62,5% de los ciclos evaluados los pacientes están sobredosificados.

La anemia es el evento de toxicidad con mayor frecuencia en la población global (49,2% y 26,5% de los ciclos evaluados en adultos y ancianos respectivamente)

La respuesta global de la población, expresada en progresión de enfermedad, es clínicamente más favorable en ancianos.

MMS Noviembre 2009

**GRACIAS
GRÀCIES
GRAZAS
THANKS
MERCİ
DANK
GRAZIE
DUO XIÈ
ARIGATOU
OBRIGADO
ESKERRIK ASKO**

Matilde Merino Sanjuán