

„Übertragung von Evidenz – Spiel ohne Grenzen?“

Arzneimittel für Kinder: Der Stellenwert pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Modelle

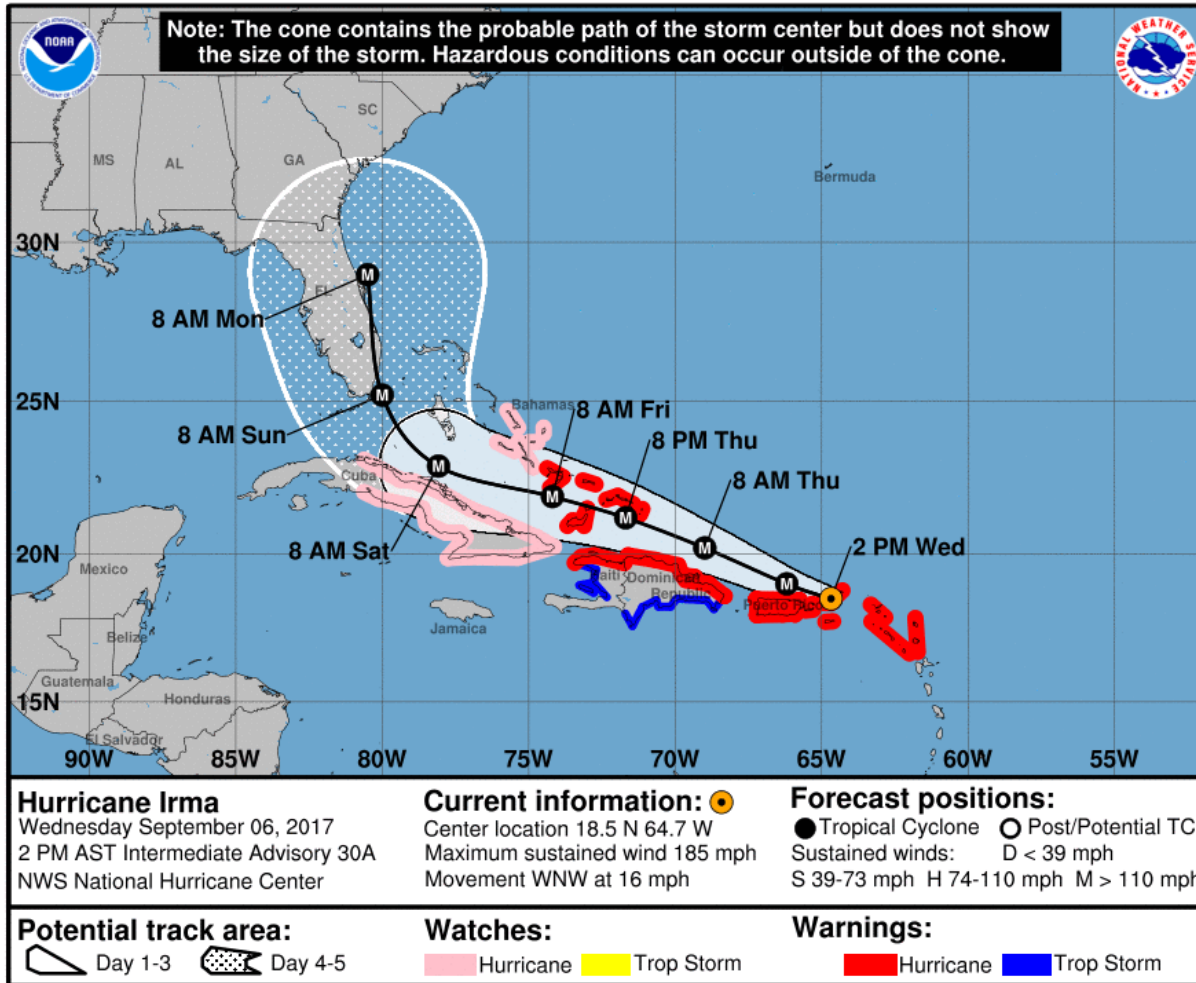
IQWiG-Herbst-Symposium am 24. und 25. November 2017 in Köln

Prof. Dr. med. Stephanie Lärer

Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorhersagen sind zur Steuerung von Schutzmaßnahmen der Bevölkerung unverzichtbar



Leitendes Ziel:
Valide Klima- und
Wettermodelle

Modelle und Simulationen in der Arzneistoffforschung – belastbare Forschungsmethodik

Etheranästhesie und Physiologie (Buchanan 1847)

Moderne Pharmakokinetik (Michaelis und Menten 1913, Teorell 1937, Widmark und Tandberg 1924; Dost 1953)

Kompartimentmodelle und Physiologische Flussmodelle (ca. ab 1950)

- Einfluss von Physiologie und Blutfluss ins Gehirn
- Clearance Konzepte (renal/hepatisch)
- Verteilungsvolumen von Arzneistoffen
- Bioverfügbarkeitstheorie

Populationspharmakokinetik/-dynamik (ab Sheiner 1977)

- Identifizierung von pathophysiologischen Faktoren mit Einfluss auf das Dosis-Konzentrationsverhältnis

Physiologiebasierte Modelle unterstützt durch

- Hochempfindliche und – spezifische bioanalytische Methoden
- Moderne Computertechnologie mit schnellerer Hardware und intuitiver Software

Kriterienkatalog für die Güte der Vorhersagefähigkeit

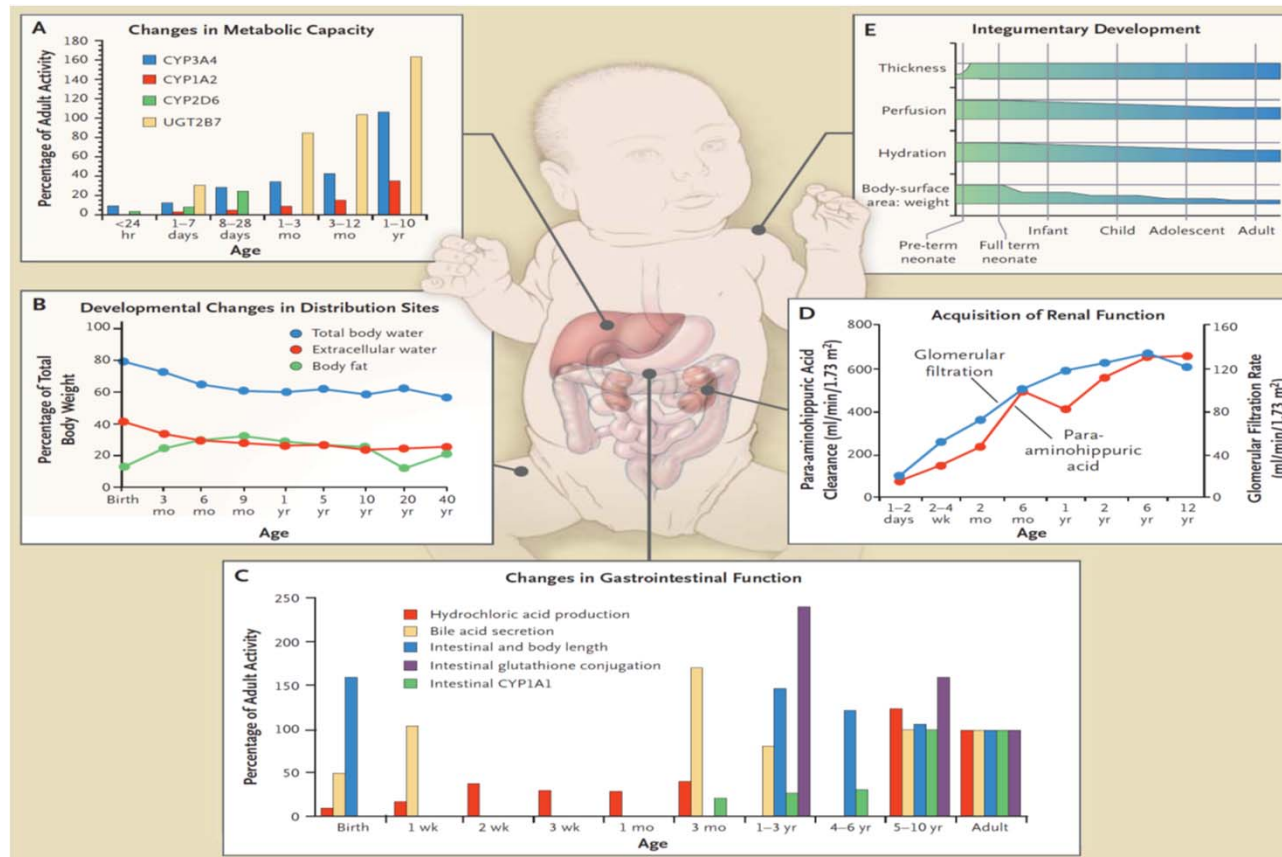
In der Pädiatrie werden besonders zwei PK/PD Verfahren eingesetzt:

1. Populationspharmakokinetik/-dynamik
 - Identifikation von Einflussfaktoren in der Population auf das Dosis-Konzentrations/Dosis-Wirkungsverhältnis
 - Datensets mit wenigen Messwerten pro Patienten
2. Physiologie-basierte Modelle mit der Möglichkeit von Extrapolationen
 - „first in child“ Dosierungsschemata

- Heterogene Patientengruppe (Neugeborene, Säuglinge, Kinder, Jugendliche)
- Kleine Patientenzahl
- Hohe ethische Anforderungen: Möglichst wenige invasive Massnahmen

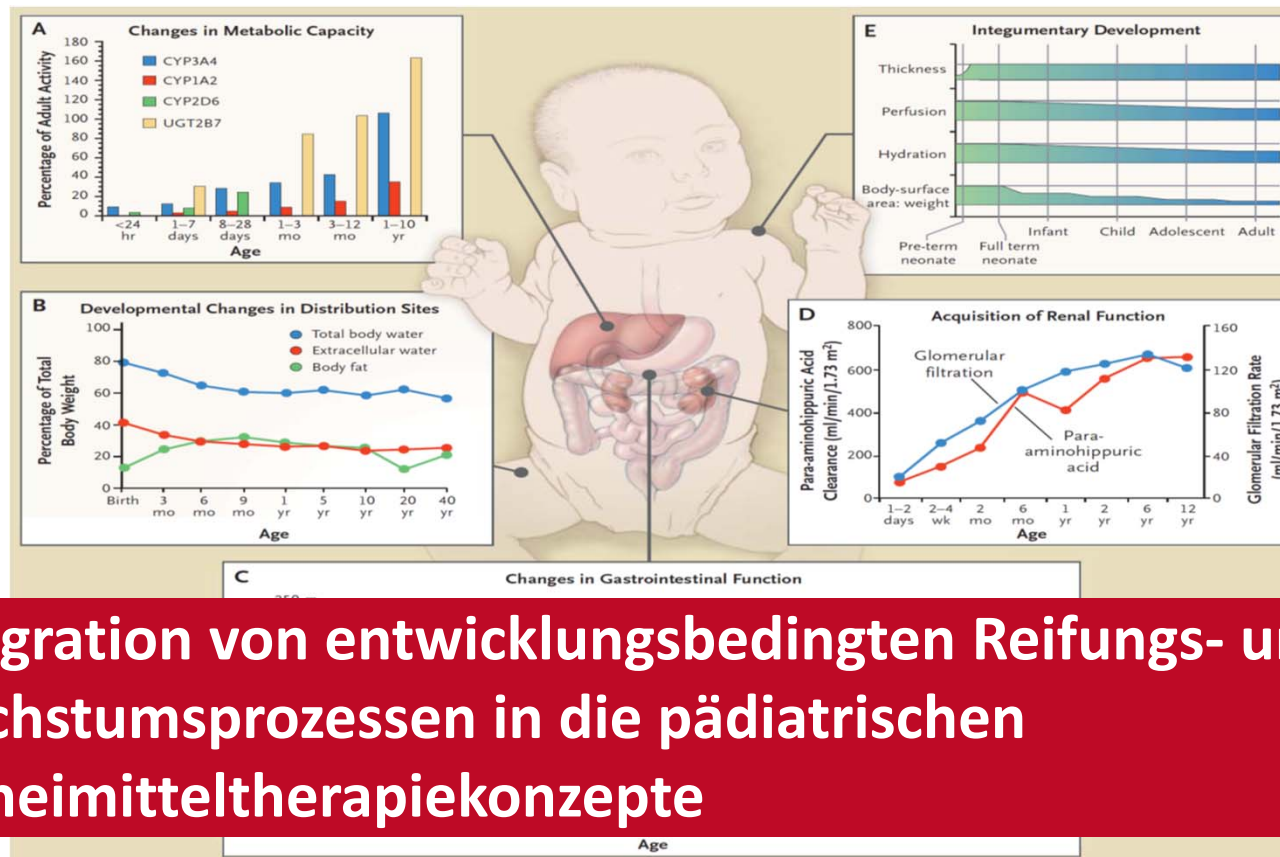
Was sind die besonderen Anforderungen in der Kinderheilkunde?

Kontinuierliche Reifung und Entwicklung von Physiologie und Anatomie



Was sind die besonderen Anforderungen in der Kinderheilkunde?

Kontinuierliche Reifung und Entwicklung von Physiologie und Anatomie



Integration von entwicklungsbedingten Reifungs- und Wachstumsprozessen in die pädiatrischen Arzneimitteltherapiekonzepte

Pharmakokinetik

Prozesse der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung sowie die Ausscheidung des Arzneistoffs in Abhängigkeit von der Zeit

Pharmakodynamik

Wirkung von Arzneistoffen im Organismus in Abhängigkeit von der Konzentration

Modellbildung

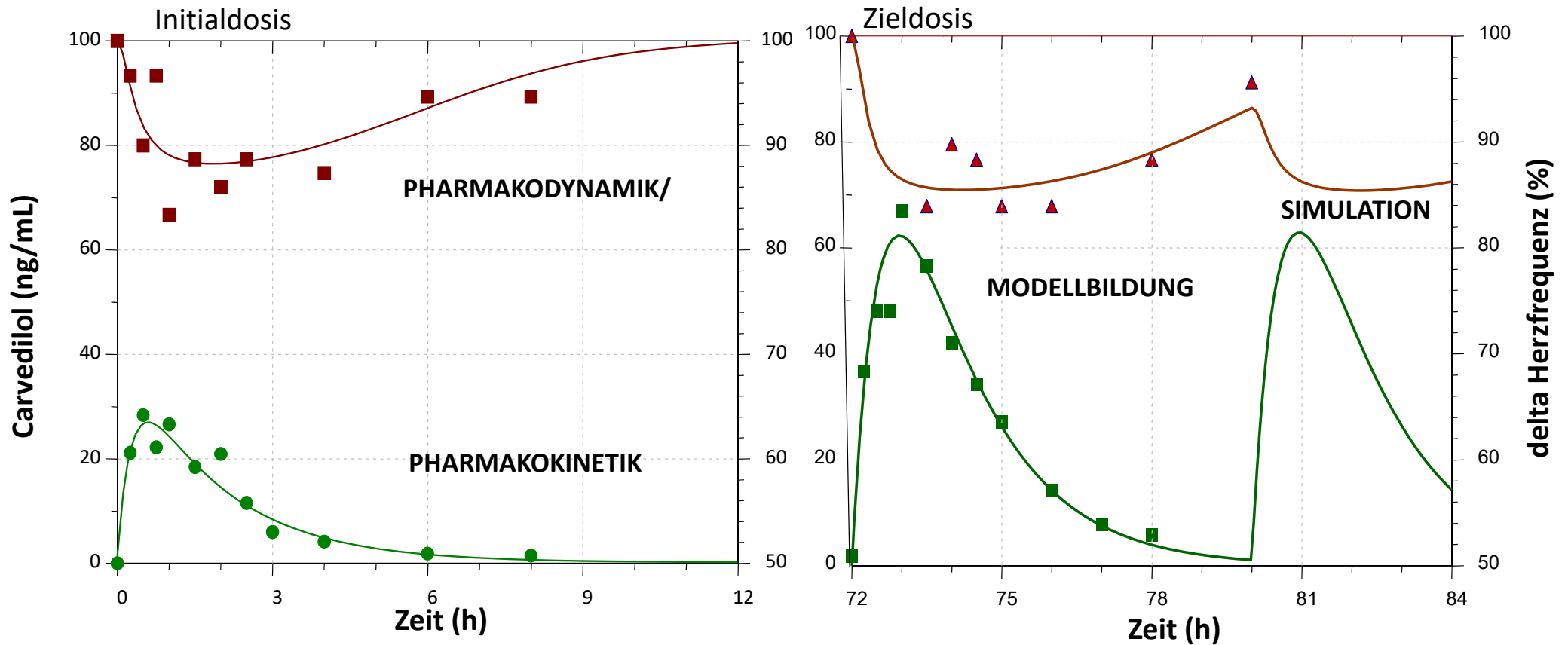
Mit mathematischen Formeln einen Prozess beschreiben und quantifizieren

Simulation

Verwendung eines Modells für quantitative Vorhersagen

Beispiel für die Modellbildung nach dem Prinzip der Pharmakokinetik – Pharmakodynamik

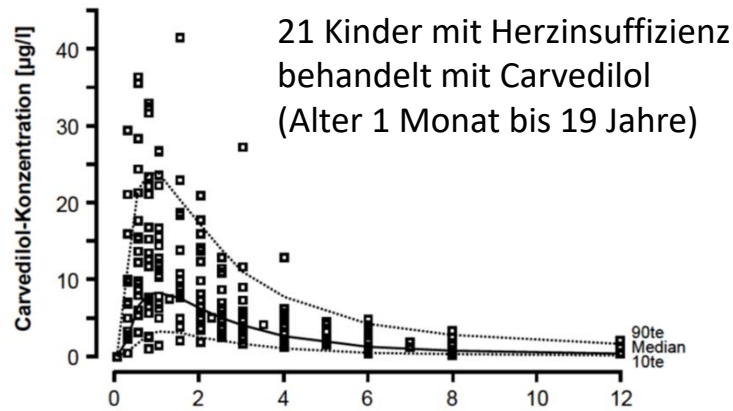
Beispiel eines Patienten: Herzfrequenzreduktion eines 1.2-jährigen Patienten mit Herzinsuffizienz nach Initialdosis (0.09 mg/kg) und Zieldosis (0.7 mg/kg)



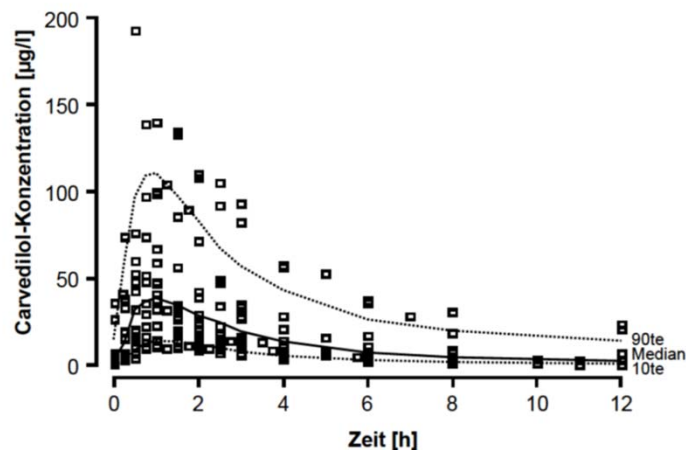
Beispiel zum Einsatz von Populationspharmakokinetik in der Pädiatrie

Erstellung eines populationskinetischen Modells auf der Basis von pädiatrischen Studiendaten

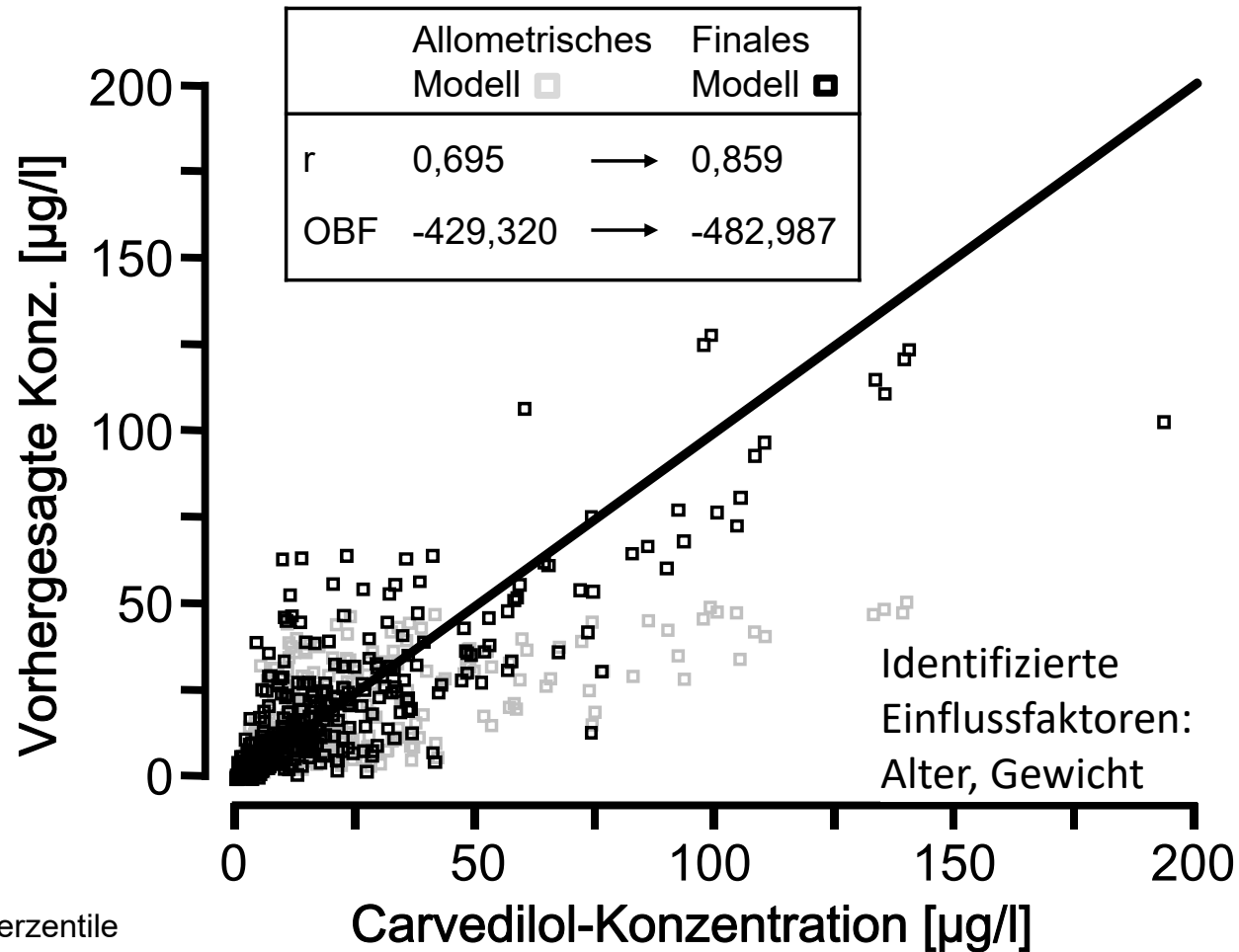
A Initialdosis 1 x 0,09 mg/kg, n=21 Patienten



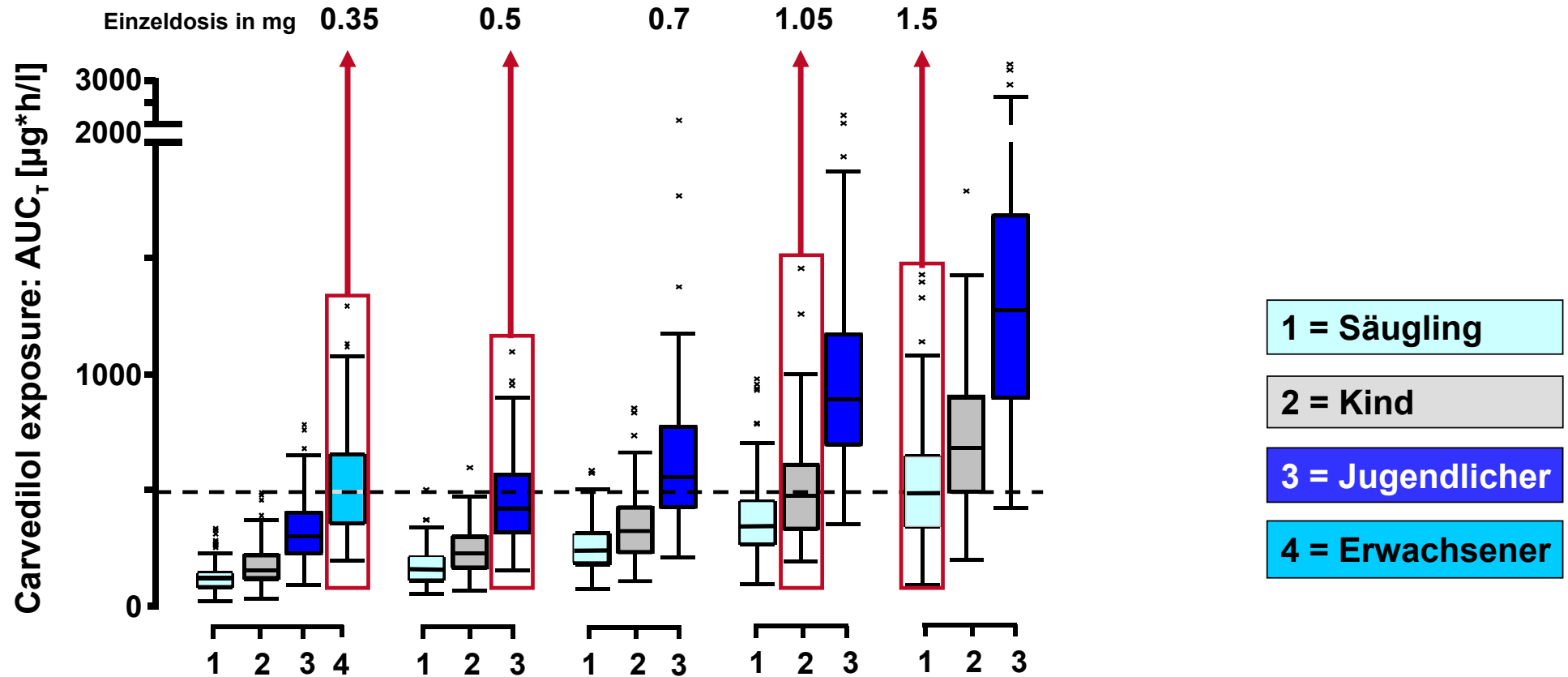
B Zieldosis 2 x 0,35 mg/kg, n=17 Patienten



Median (durchgezogene Linie) und 10te und 90te Perzentile (gestrichelte Linien), n= 100 simulierte Patienten jeweils

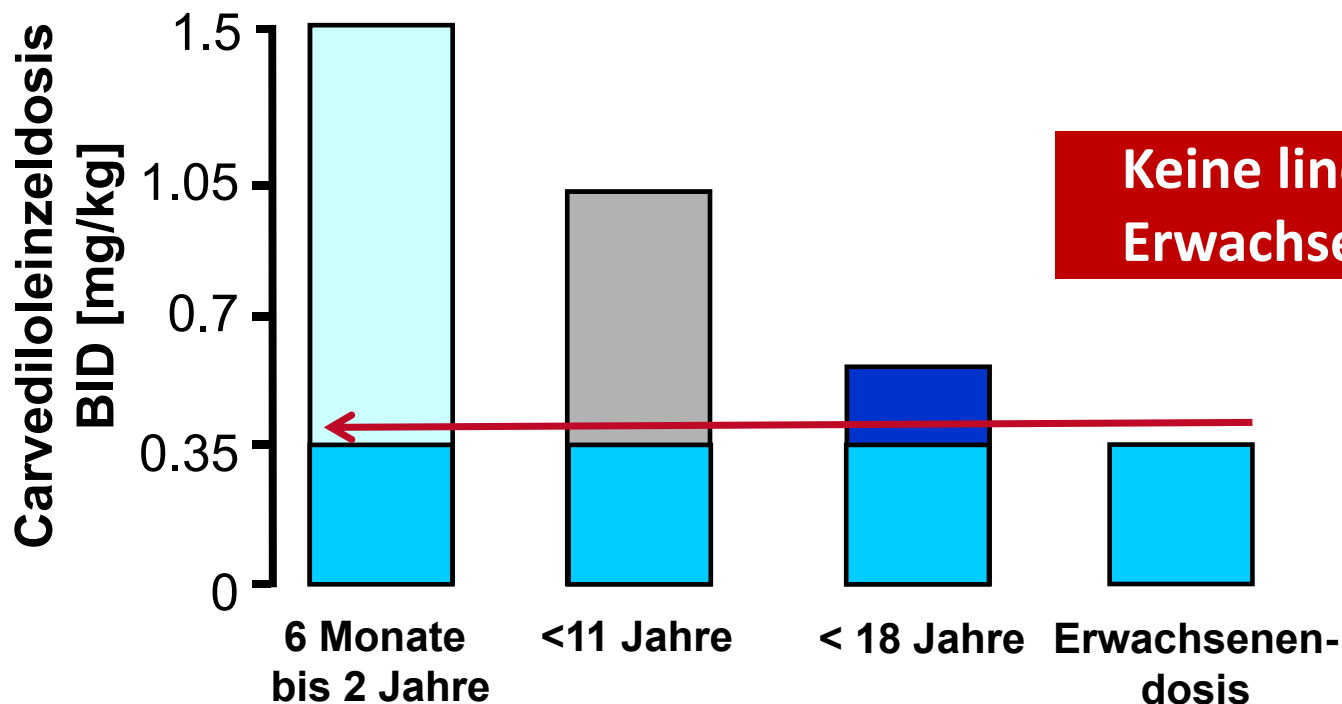


Simulation einer Carvedilolexposition vom Säugling bis zum Erwachsenen für ein Dosierungsschema



Simulierte Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei unterschiedlichen Carvedilol-Dosen in jeweils n=100 Kindern pro Gruppe

Empfehlung einer altersgerechten Carvediloldosierung



Zulassungsstudie bei der FDA als randomisierte Placebo-kontrollierte Studie für Carvedilol bei Kindern mit Herzinsuffizienz (n=161; Alter 9 Monate bis 5 Jahre) war nicht erfolgreich. Intervention Carvedilol: 0,4 mg/kg; Carvedilol: 0,2 mg/kg, Placebo
Shaddy et al. JAMA 2007; 298: 1171-1179

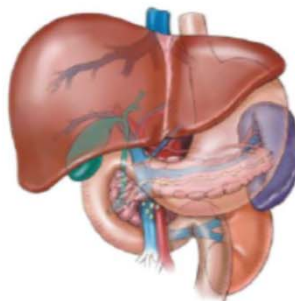
POPULATION SPECIFIC FACTORS



Age
Weight
Height
Sex
Genetics
Race
Disease



SYSTEM SPECIFIC FACTORS



Organ size
Blood flow
Enzymes
Transporters
Plasma protein
Haematocrit
Transit time
pH



DRUG SPECIFIC FACTORS



MWt
pKa
Log D
H-bonding
Solubility
Permeability
Metabolism
 $f_u, f_{u_B}, f_{u_{inc}}$

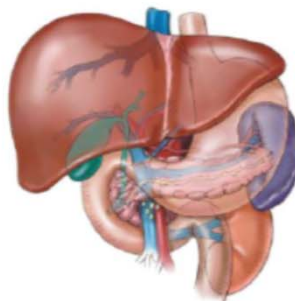
POPULATION SPECIFIC FACTORS



Age
Weight
Height
Sex
Genetics
Race
Disease



SYSTEM SPECIFIC FACTORS



Organ size
Blood flow
Enzymes
Transporters
Plasma protein
Haematocrit
Transit time



DRUG SPECIFIC FACTORS

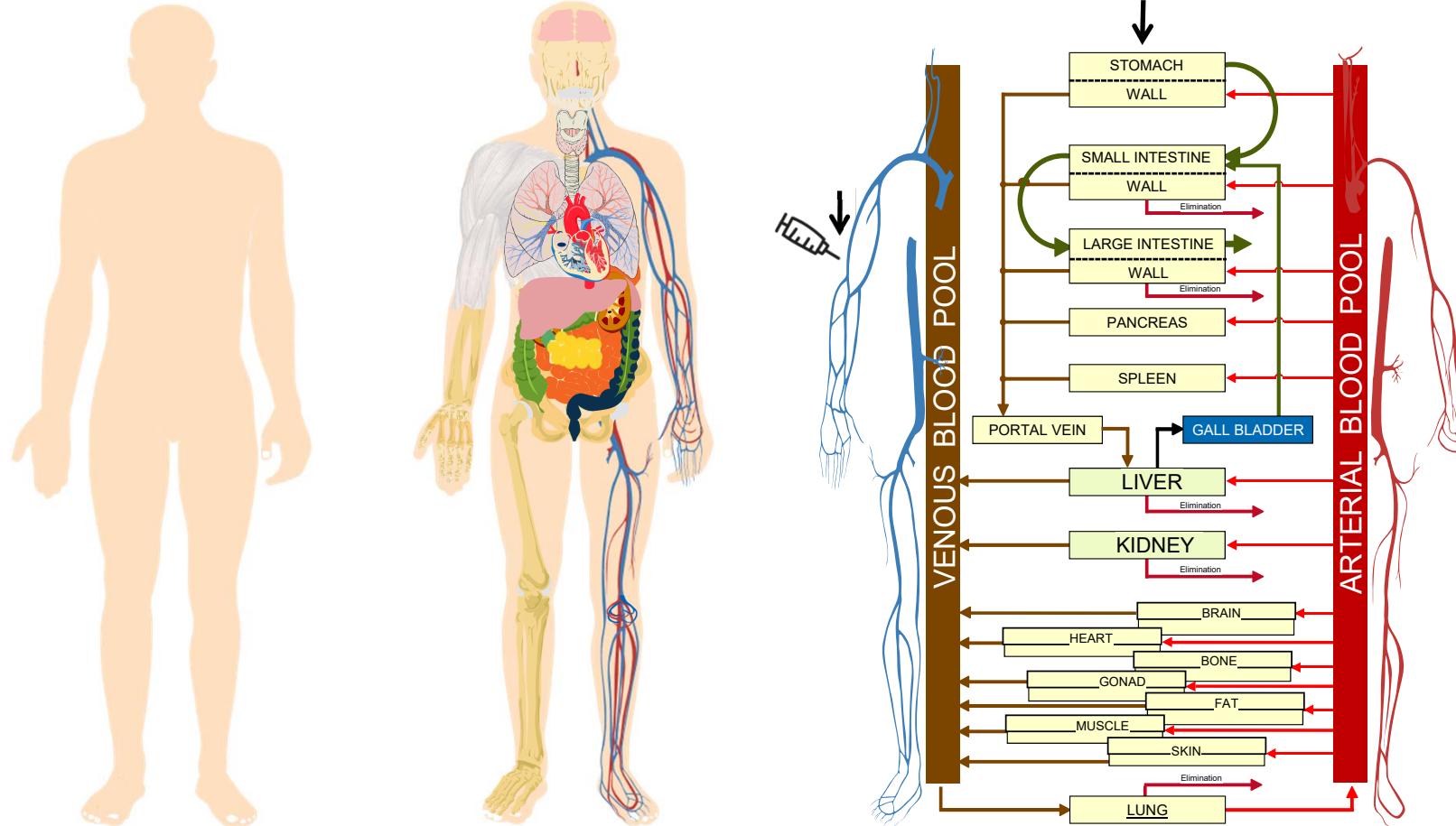


MWt
pKa
Log D
H-bonding
Solubility
Permeability
Metabolism

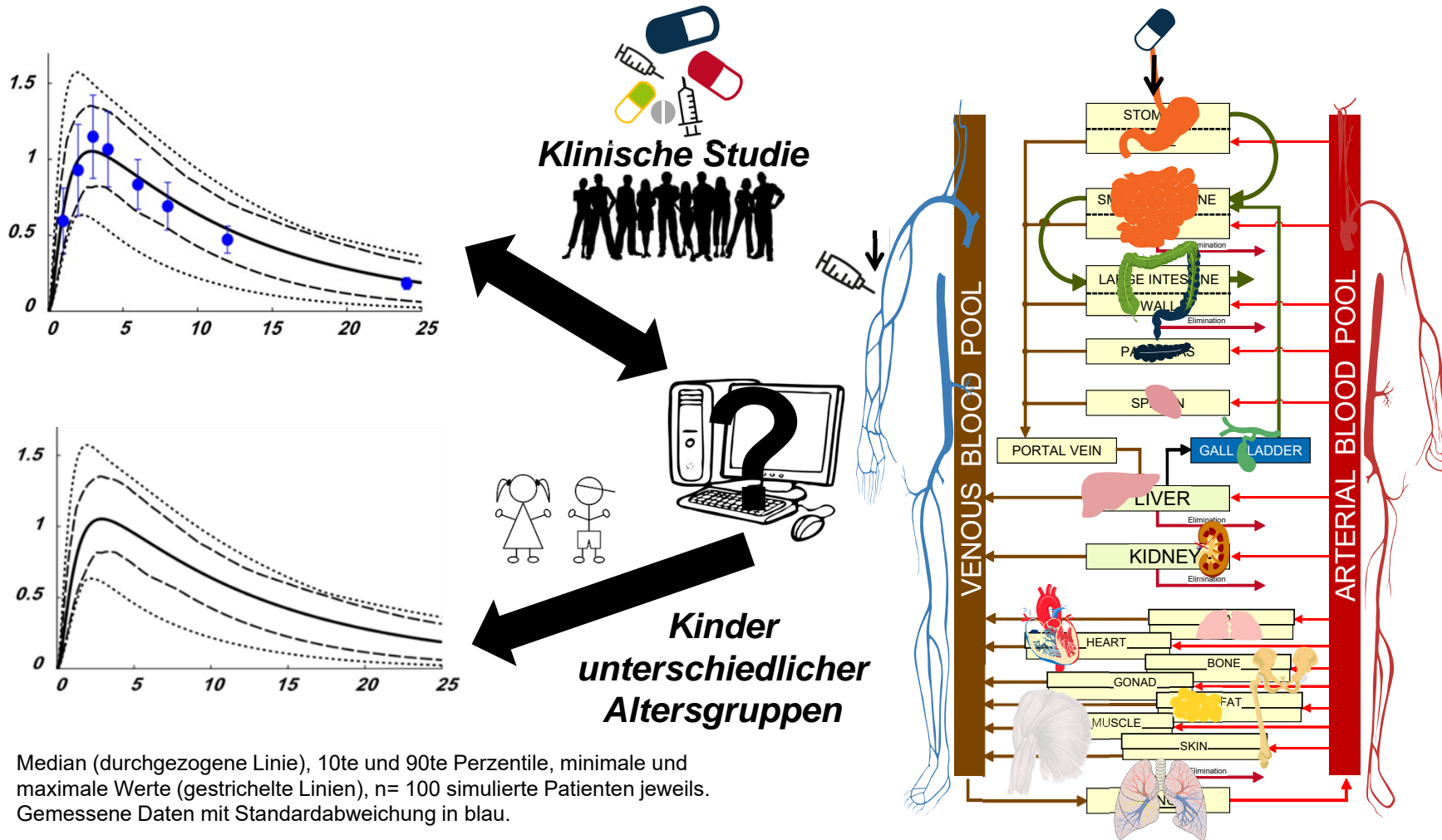
Komplexe Zusammenhänge müssen in adäquaten Modellen abgebildet werden.

Modelle mit Integration von physiologischen und anatomischen Entwicklungsvorgängen

Menschlicher Körper Physiologie/Reifung/Wachstum



Simulation der pädiatrischen Population



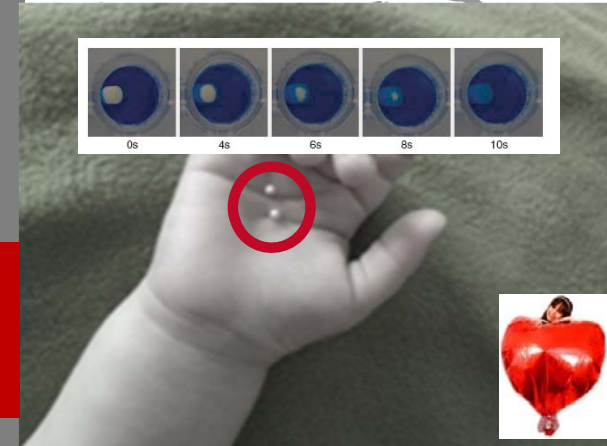
Median (durchgezogene Linie), 10te und 90te Perzentile, minimale und maximale Werte (gestrichelte Linien), n= 100 simulierte Patienten jeweils. Gemessene Daten mit Standardabweichung in blau.

Beispiel zum Einsatz von physiologie-basierten pharmakokinetischen Modellen (PBPK) in der Pädiatrie

Labeling of **E**nalapril from **N**eonates up to **A**dolescents (LENA) Projekt unterstützt durch die Europäische Union (FP7)

- Zulassungsstudien für eine neue Darreichungsform in der Pädiatrie für ein “off-patent” Arzneistoff aus der Prioritätenliste der Europäischen Arzneimittelagentur für chronische Herzinsuffizienz (EMA 2012).
- Bislang nur zugelassen für Kinder mit mehr als 20 kg Körpergewicht.
- Flüssige Darreichungsformen sind nicht ausreichend stabil.
- Es bestehen bei Neugeborenen und Säuglingen Sicherheitsbedenkungen.

Pädiatrische Arzneimittelentwicklung für eine oro-dispersible Minitablette mit Enalapril



Labeling of **E**nalapril from **N**eonates up to **A**dolescents (LENA) Projekt unterstützt durch die Europäische Union (FP7)

Konsortialpartner im **LENA** Projekt
(2013-2018)
Labeling of
Enalapril from
Neonates up to
Adolescents

Great Ormond Street Hospital
Children's Heart Federation

Universitätsklinikum
Eppendorf

Erasmus and
Utrecht Universitair
Medisch Centrum

KU Leuven
Pharmaplex

ARTTIC

Paracelsus
Medizinische
Privatuniversität
Medizinische
Universität Wien

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- Drug use pattern in Europe
 - Formulation
 - Bioanalytical assays (PK&PD)
 - Modeling & Simulation: Dosing schedule
- Ethicare
Formulation

Göttsegen György
Hungarian
Institute for
Cardiology

Univerzitetaska dečja
Klinika Belgrade

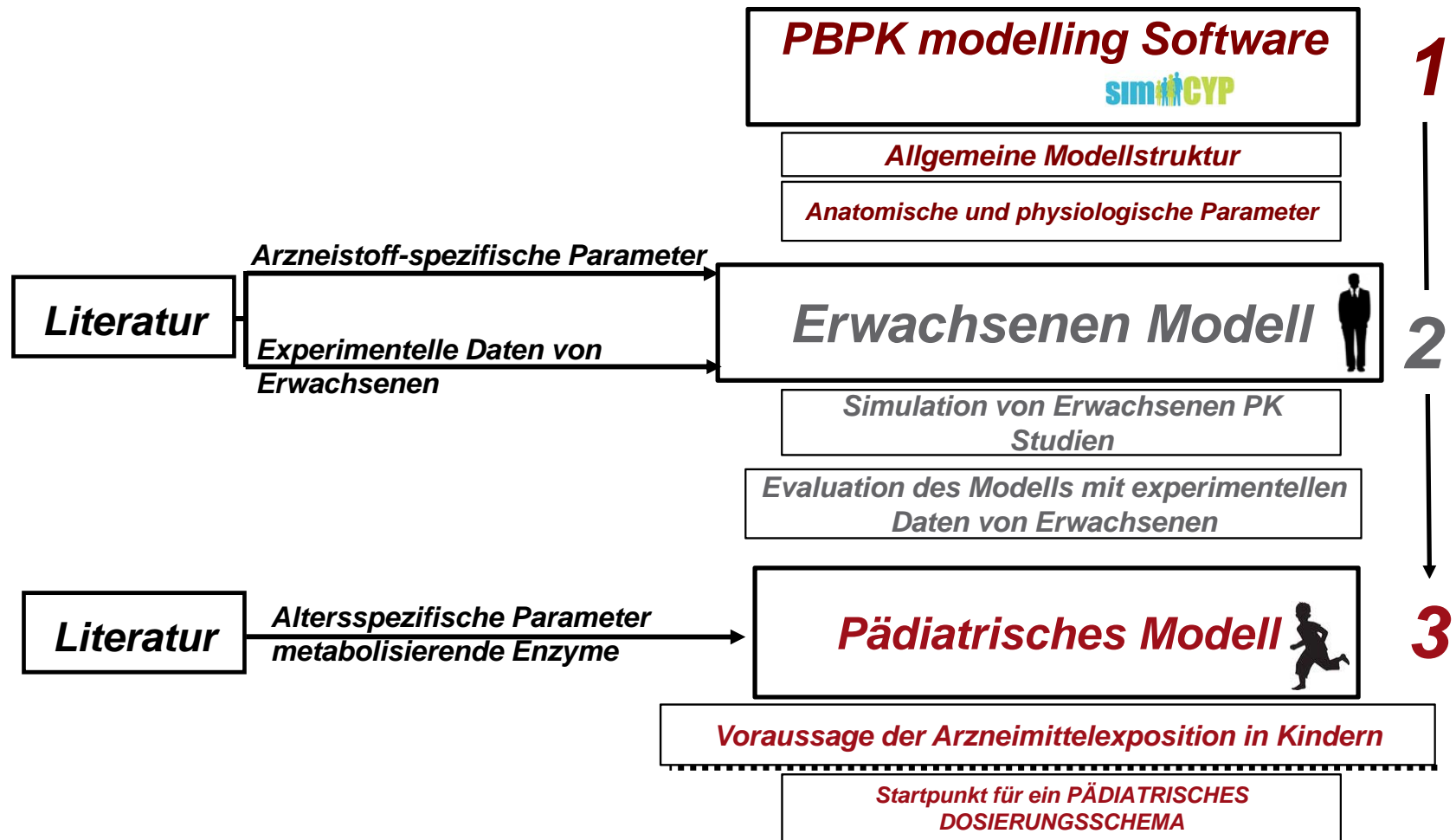
Insitute for Mother and
child health Belgrade



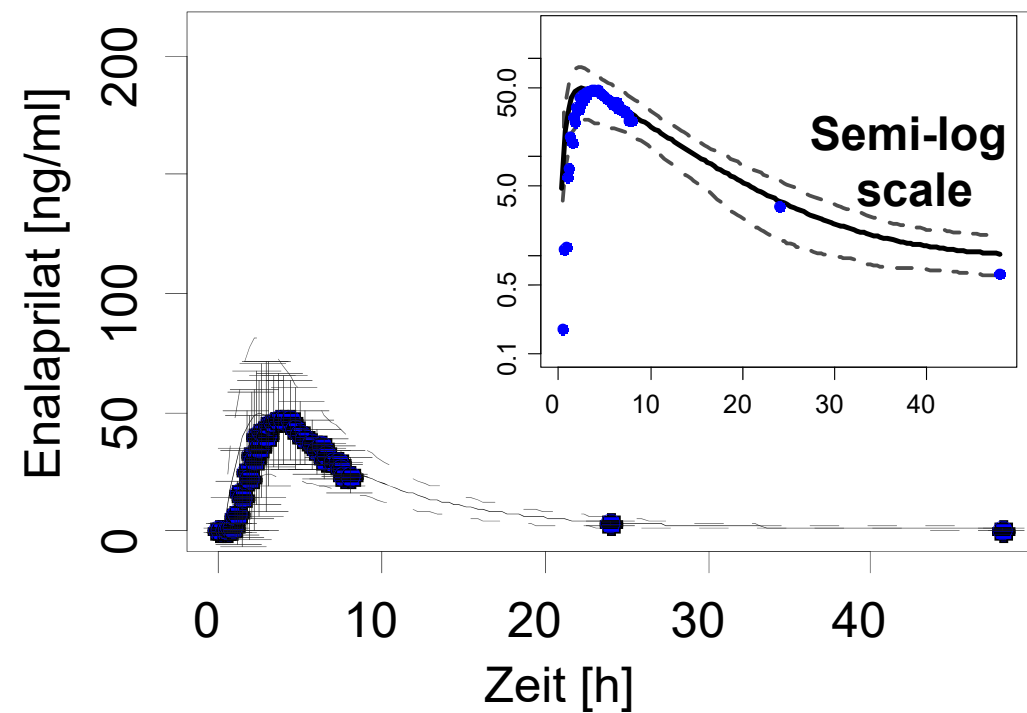
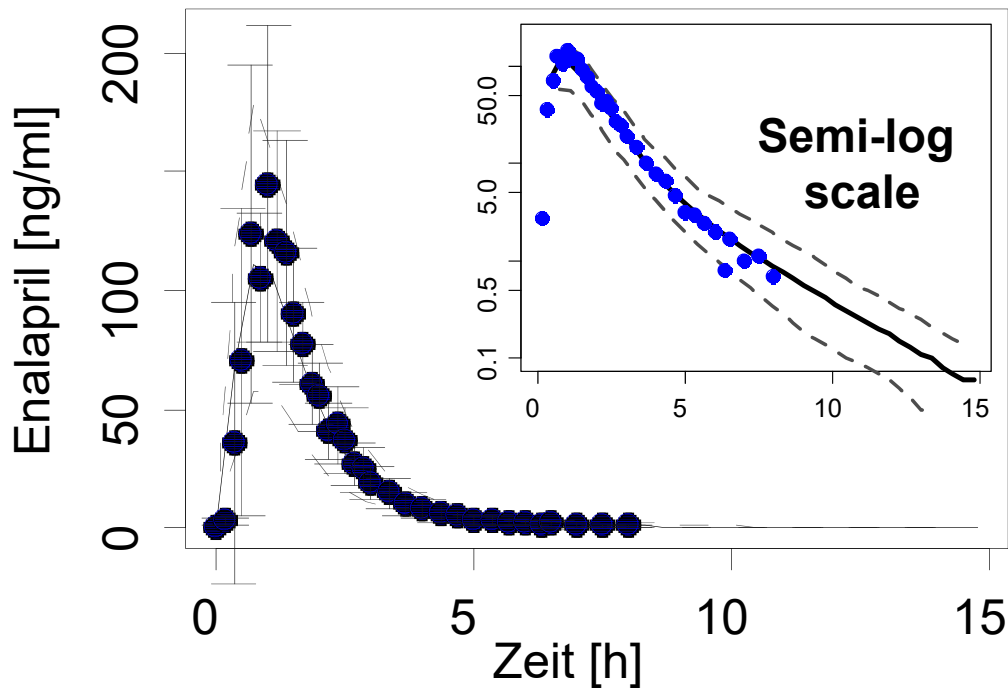
- Pharmakokinetische Daten über Enalapril and Enalaprilat bei Kindern
- **Etablierung eines Dosisregimes für Enalapril für eine erfolgreiche Therapie**
- Entwicklung einer systematischen Unterstützung zur sicheren Auftitration der Patienten
- Interaktion der pharmakodynamischen Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems beschreiben
- Dokumentierte Evidenz über den sicheren Gebrauch von Enalapril über einen kurzen (2 Monate) und einen langen Zeitraum (12 Monate) in Neugeborenen, Säuglingen und Kindern

- Pharmakokinetische Daten über Enalapril and Enalaprilat bei Kindern
- **Etablierung eines Dosisregimes für Enalapril für eine erfolgreiche Therapie**
- Entwicklung einer systematischen Unterstützung zur sicheren Auf titration der Patienten
- Interaktion der pharmakodynamische Aldosteronsystems beschreiben
- Dokumentierte Evidenz über den sich kurzen (2 Monate) und einen langen Säuglingen und Kindern



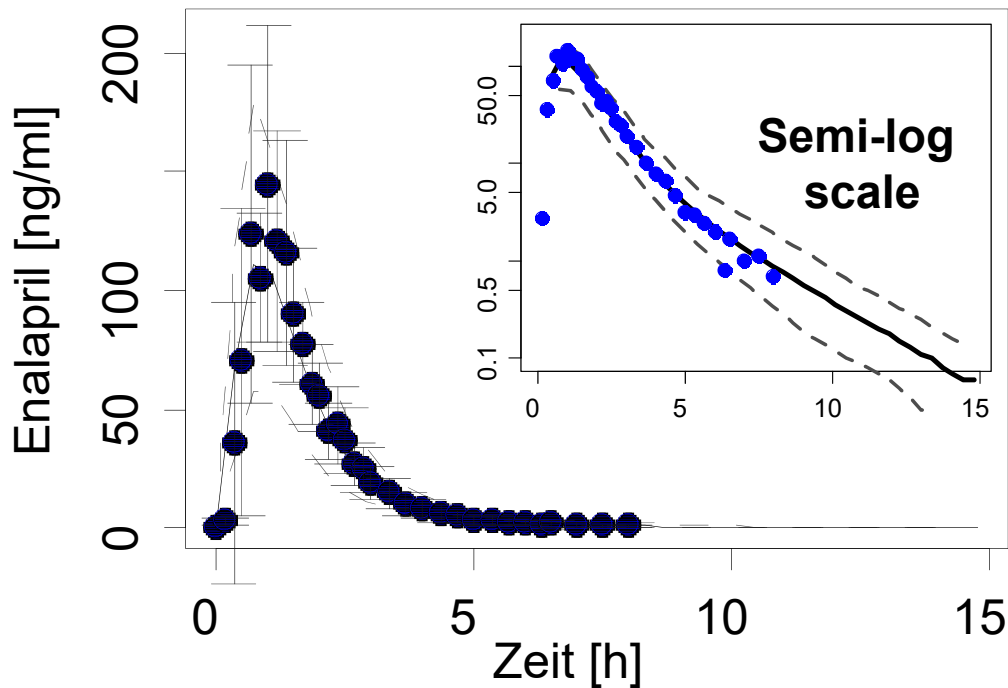


Enalapril (Prodrug) $\xrightarrow{\text{Enzym Carboxylesterase 1}}$ **Enalaprilat (wirksamer Metabolit)**

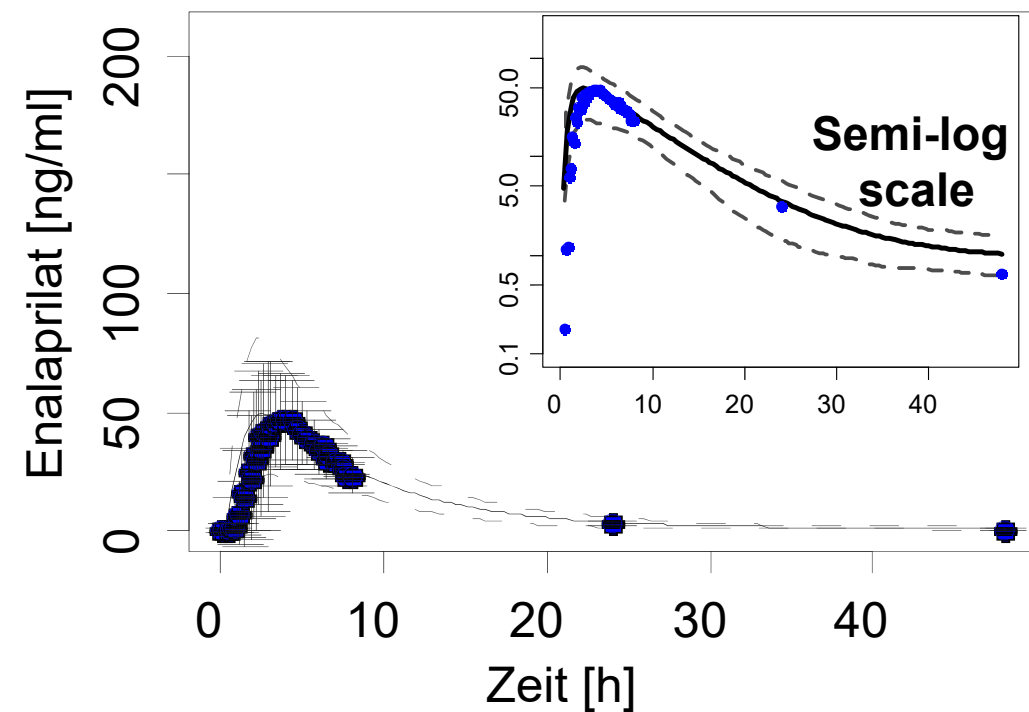


Median (durchgezogene Linie), 10te und 90te Perzentile (gestrichelte Linien), n= 100
simulierte Patienten jeweils. Mittelwert der gemessenen Daten mit
Standardabweichung in schwarz und blauen Punkten

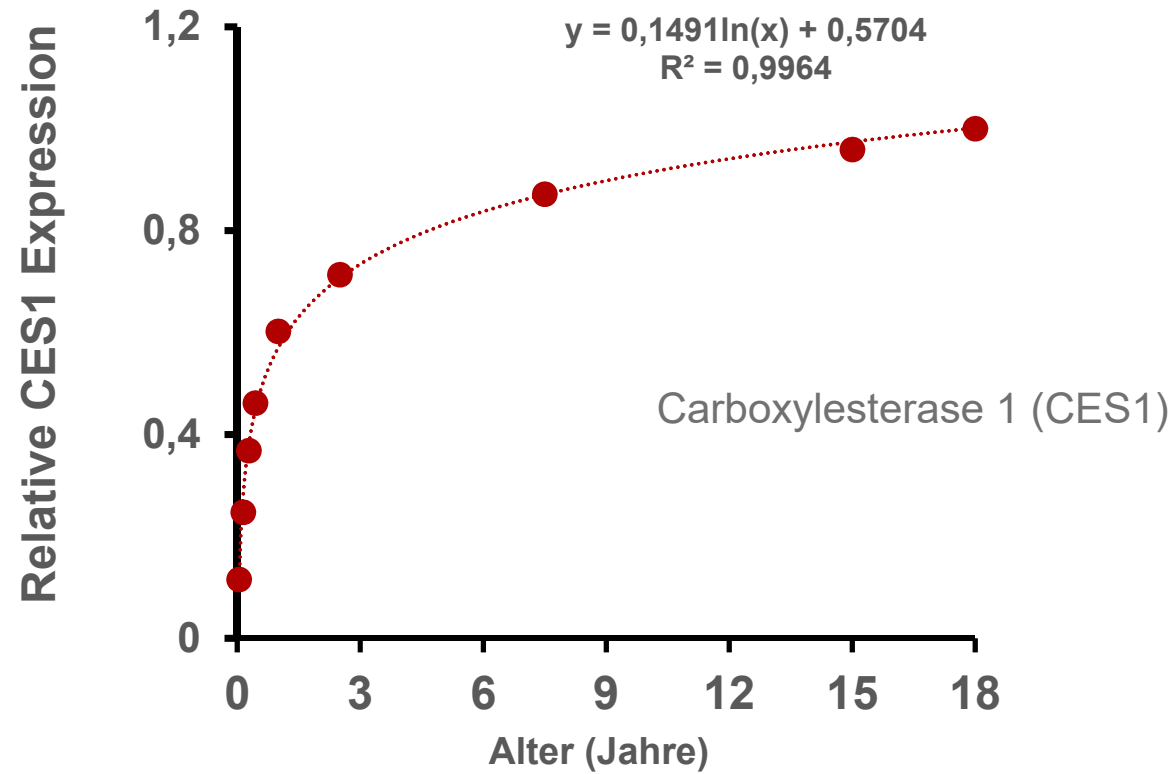
Enalapril (Prodrug) $\xrightarrow{\text{Enzym Carboxylesterase 1}}$ Enalaprilat (wirksamer Metabolit)



Parameter	vorhergesagt	gemessen	% Fehler
AUC_{0-t} (ng/mL/h)	212.65	219.08	-2.9%
C_{max} (ng/mL)	111.03	144.52	-23.2%

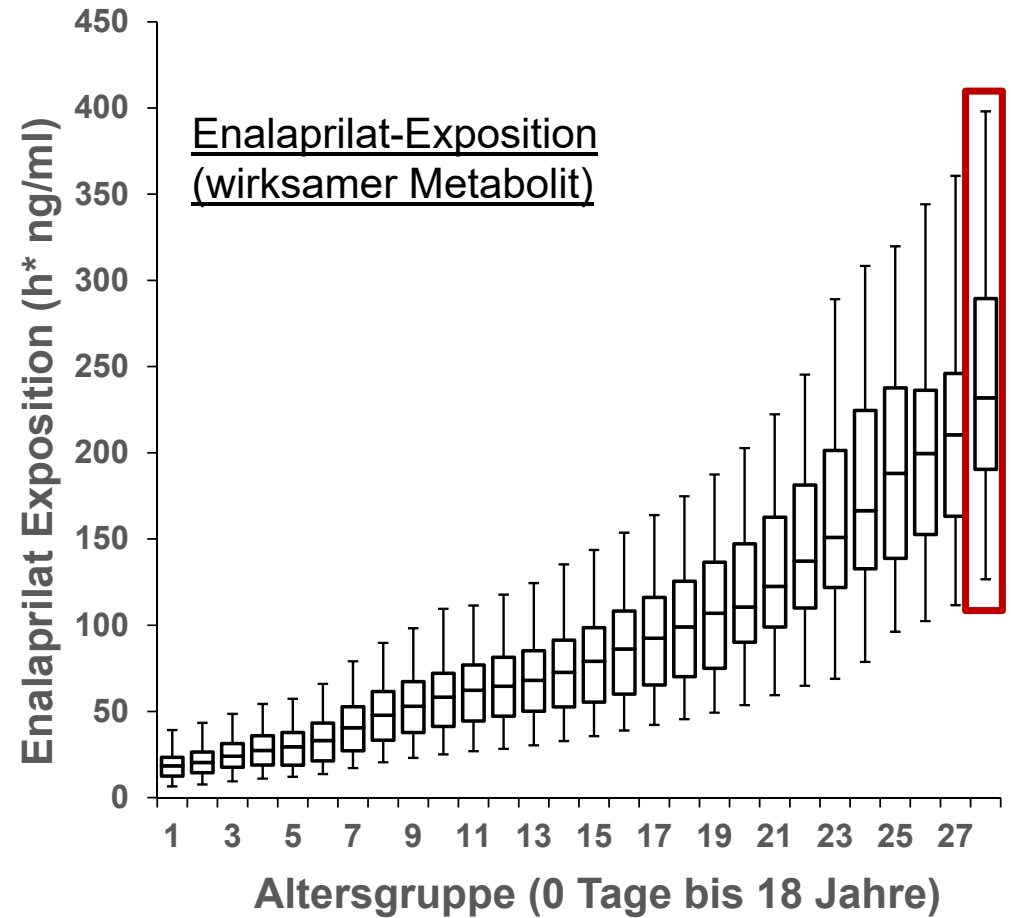
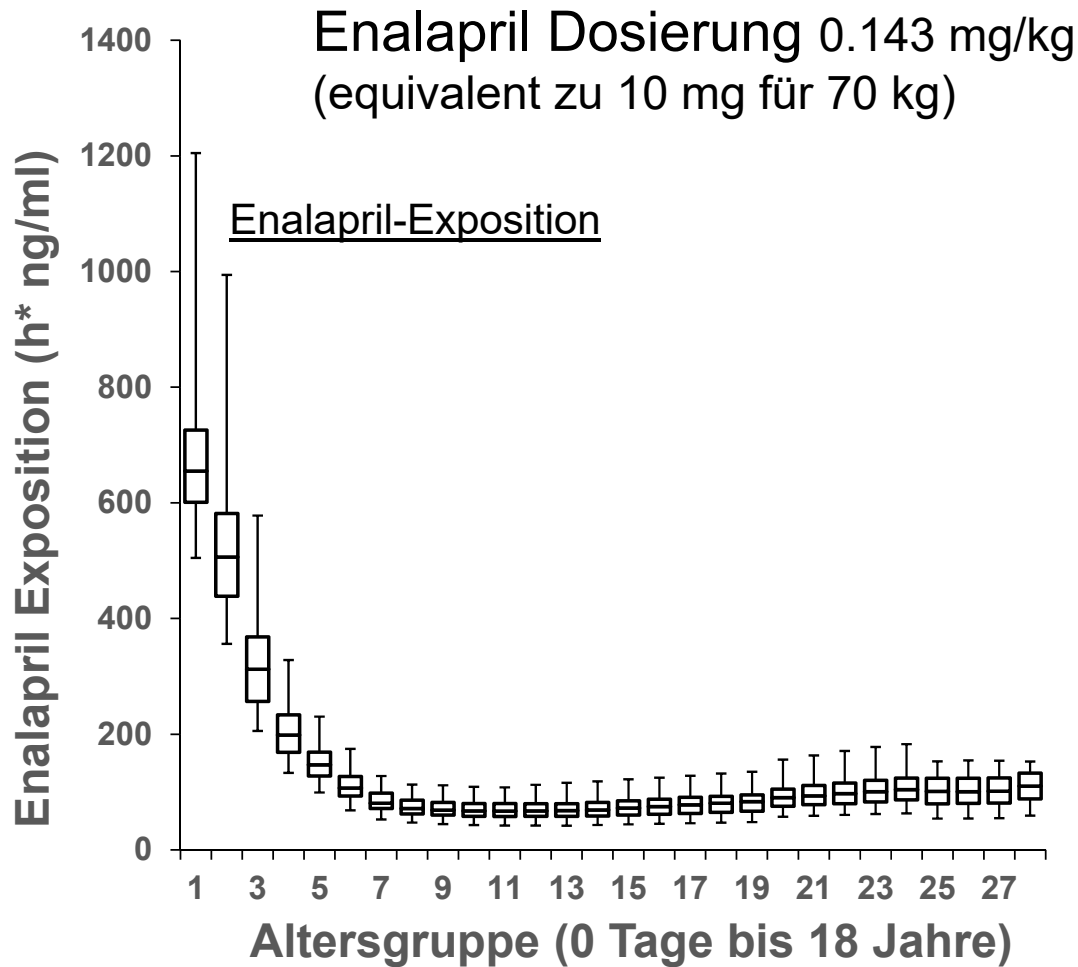


Parameter	vorhergesagt	gemessen	% Fehler
AUC_{0-t} (ng/mL/h)	527.74	507.27	4.1%
C_{max} (ng/mL)	49.20	46.49	5.8%



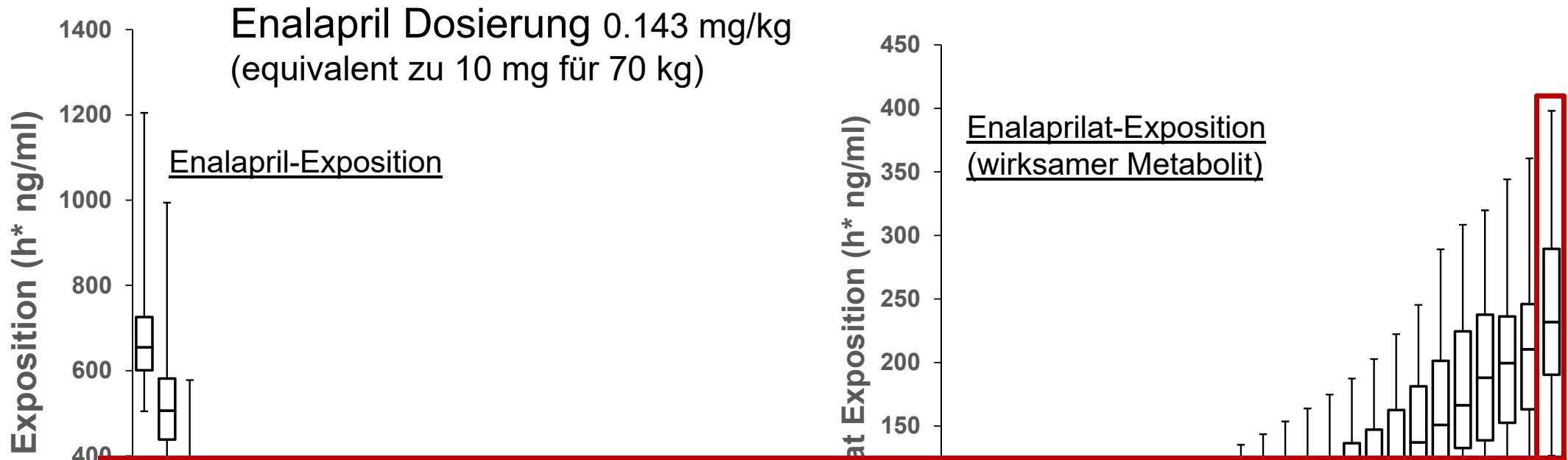
Basierend auf der relativen Proteinexpression. Data von Zhu et al Drug Metab Dispos. 2009, Shi et al J Infect Dis 2011

Enalapril Dosierung 0.143 mg/kg
(equivalent zu 10 mg für 70 kg)



Boxplots mit Median, 25te und 75te Perzentile, minimale und maximale Werte, n= 100 simulierte Patienten pro Altersgruppe

Enalapril Dosierung 0.143 mg/kg
(equivalent zu 10 mg für 70 kg)



Für das pädiatrische Dosierungsschema wurde in jeder Altersgruppe eine Dosis simuliert, die zu einer vergleichbaren Arzneimittelexposition für den aktiven Metaboliten Enalaprilat führt wie bei Erwachsenen.

Boxplots mit Median, 25te und 75te Perzentile, minimale und maximale Werte, n= 100 simulierte Patienten pro Altersgruppe

Dosierungsregime für Enalapril zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern

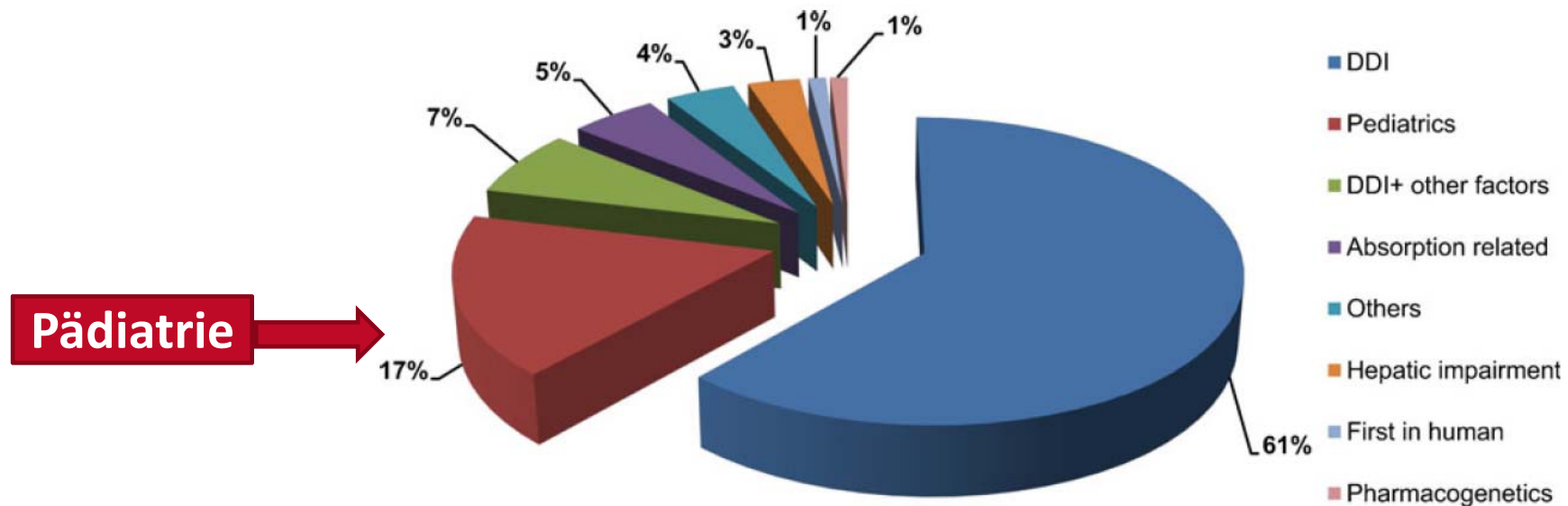
Age	Dose	Type of dose	Enalapril daily dose (ODMTs)	Enalapril daily dose (mg)	Enalapril morning dose	Enalapril evening dose
1 month to below 6 months (ca. 2.5 to 7 kg)	1st	Titration dose	10% of 1 ODMT 0.25 mg	0,025	10% of 1 ODMT 0.25 mg	-
	2nd	Titration dose	50% of 1 ODMT 0.25 mg	0,125	50% of 1 ODMT 0.25 mg	-
	3rd	Titration dose	1 ODMT 0.25 mg	0,25	1 ODMT 0.25 mg	-
	4th	Titration dose	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg	1 ODMT 0.25 mg
	5th	Target dose	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg	2 ODMT 0.25 mg
		Maximum dose	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg	1 ODMT 1 mg
6 months to below 3 years (ca. 8 to 15 kg)	1st	Titration dose	1 ODMT 0.25 mg	0,25	1 ODMT 0.25 mg	-
	2nd	Titration dose	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg	1 ODMT 0.25 mg
	3rd	Titration dose	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg	2 ODMT 0.25 mg
	4th	Target dose	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg	1 ODMT 1 mg
		Maximum dose	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg	2 ODMT 1 mg
3 to below 8 years (ca. 16 to 25 kg)	1st	Titration dose	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg	1 ODMT 0.25 mg
	2nd	Titration dose	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg	2 ODMT 0.25 mg
	3rd	Titration dose	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg	1 ODMT 1 mg
	4th	Target dose	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg	2 ODMT 1 mg
		Maximum dose	8 ODMT 1 mg	8	4 ODMT 1 mg	4 ODMT 1 mg
8 to below 12 years (ca. 26 to 40 kg)	1st	Titration dose	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg	2 ODMT 0.25 mg
	2nd	Titration dose	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg	1 ODMT 1 mg
	3rd	Titration dose	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg	2 ODMT 1 mg
	4th	Target dose	8 ODMT 1 mg	8	4 ODMT 1 mg	4 ODMT 1 mg
		Maximum dose	16 ODMT 1 mg	16	8 ODMT 1 mg	8 ODMT 1 mg

Dosierungsregime für Enalapril zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern

Age	Dose	Type of dose	Enalapril daily dose (ODMTs)	Enalapril daily dose (mg)	Enalapril morning dose	Enalapril evening dose
1 month to below 6 months (ca. 2.5 to 7 kg)	1st	Titration dose	10% of 1 ODMT 0.25 mg	0,025	10% of 1 ODMT 0.25 mg	-
	2nd	Titration dose	50% of 1 ODMT 0.25 mg	0,125	50% of 1 ODMT 0.25 mg	-
	3rd	Titration dose	1 ODMT 0.25 mg	0,25	1 ODMT 0.25 mg	-
	4th	Titration dose	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg	1 ODMT 0.25 mg
6 months to below 3 years (ca. 7 to 15 kg)	1st	Titration dose	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg	1 ODMT 0.25 mg
	2nd	Titration dose	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg	2 ODMT 0.25 mg
	3rd	Titration dose	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg	1 ODMT 1 mg
	4th	Target dose	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg	2 ODMT 1 mg
		Maximum dose	8 ODMT 1 mg	8	4 ODMT 1 mg	4 ODMT 1 mg
3 to below 8 years (ca. 16 to 25 kg)	1st	Titration dose	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg	2 ODMT 0.25 mg
	2nd	Titration dose	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg	1 ODMT 1 mg
	3rd	Titration dose	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg	2 ODMT 1 mg
	4th	Target dose	8 ODMT 1 mg	8	4 ODMT 1 mg	4 ODMT 1 mg
		Maximum dose	16 ODMT 1 mg	16	8 ODMT 1 mg	8 ODMT 1 mg
8 to below 12 years (ca. 26 to 40 kg)	1st	Titration dose	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg	2 ODMT 0.25 mg
	2nd	Titration dose	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg	1 ODMT 1 mg
	3rd	Titration dose	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg	2 ODMT 1 mg
	4th	Target dose	8 ODMT 1 mg	8	4 ODMT 1 mg	4 ODMT 1 mg
		Maximum dose	16 ODMT 1 mg	16	8 ODMT 1 mg	8 ODMT 1 mg

Die laufende Analyse der pädiatrischen Studien wird das Dosierungsschema bestätigen oder zu einer Korrektur führen.

Bereiche mit PBPK modelling Werkzeugen bei 136 FDA Arzneimittelantragsverfahren



- EMA/CHMP/458101/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation.

- Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses —Format and Content Guidance for Industry, FDA 2016
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

Der Einsatz von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Modellen - insbesondere von Populationsverfahren und Physiologie-basierten Verfahren eröffnen für die heterogenen kleinen pädiatrischen Patientengruppen mit ihren hohen ethischen Anforderungen geeignete Möglichkeiten zur kindgerechten Durchführung von klinischen Studien und zum notwendigen Erkenntnisgewinn für eine kindgerechte Dosierung.



Heinrich Heine

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



DANKE!

Stephanie.laer@uni-duesseldorf.de

http://www.pharmazie.uni-duesseldorf.de/Institute/klin_pharm

