



Programa Semillero de
iniciativas interdisciplinarias
Espacio Interdisciplinario



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Dosificación de precisión informada por modelos (MIPD)



GIDP
GRUPO INTERDISCIPLINARIO
EN DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN

Prof. Titular Manuel Ibarra

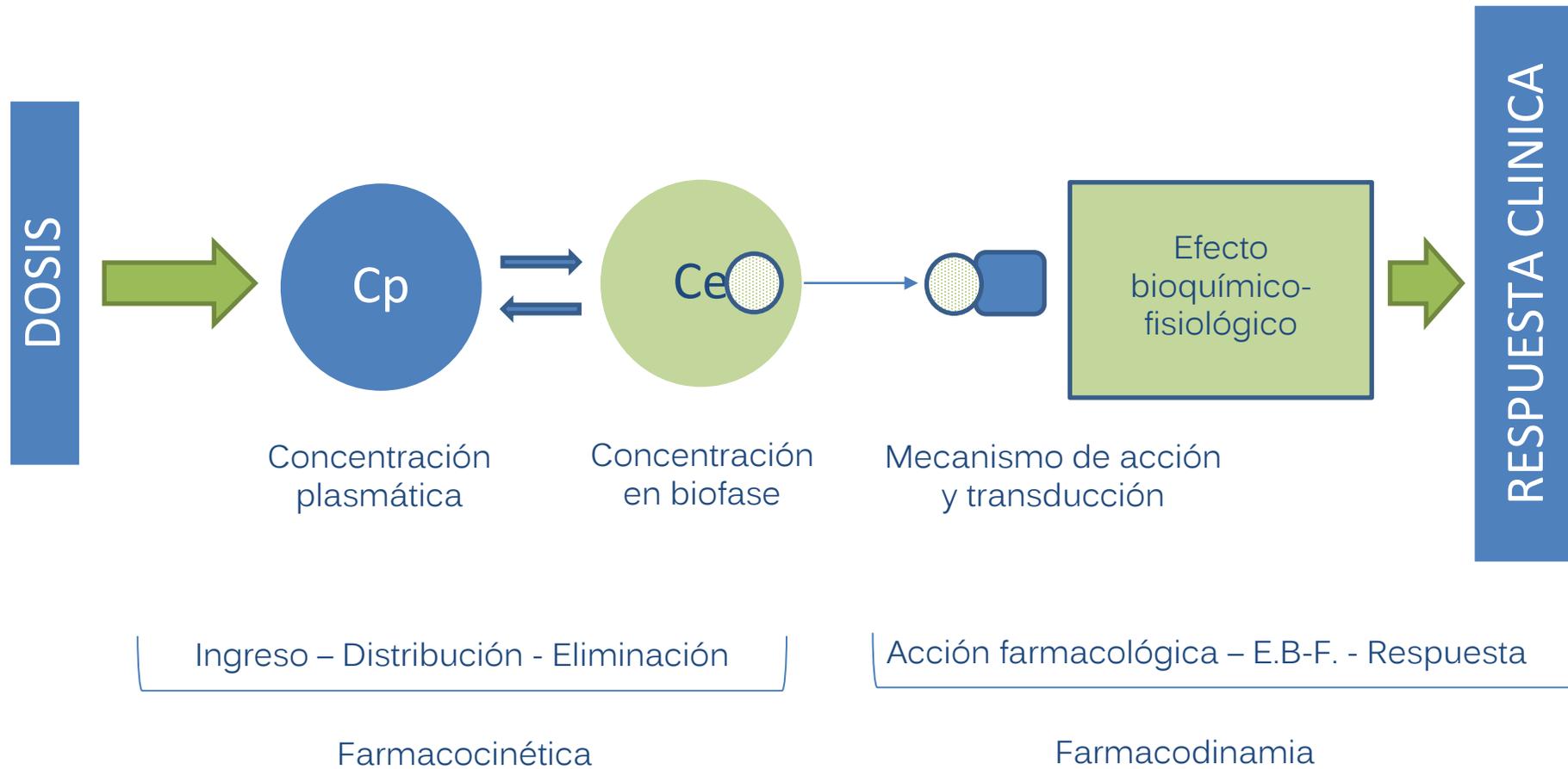
Área Biofarmacia y Terapéutica

Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Facultad de Química – Universidad de la República

Uruguay

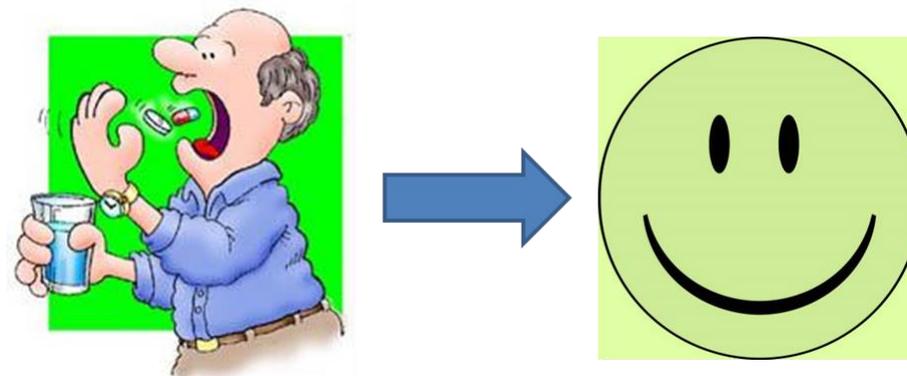
Dosis – Exposición - Efecto



Dosis-Exposición-efecto: clave para lograr objetivos terapéuticos

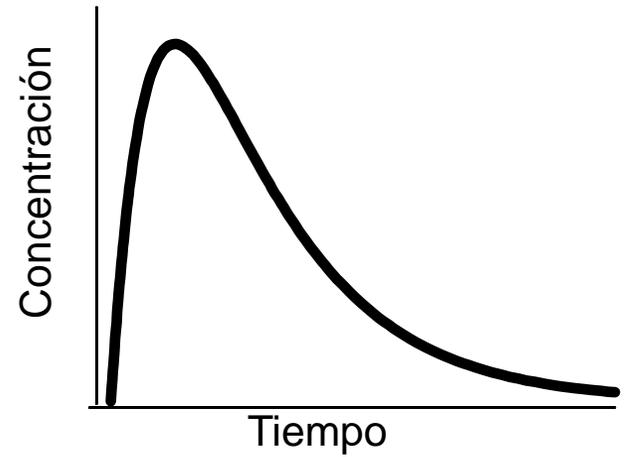


Eficacia
Seguridad



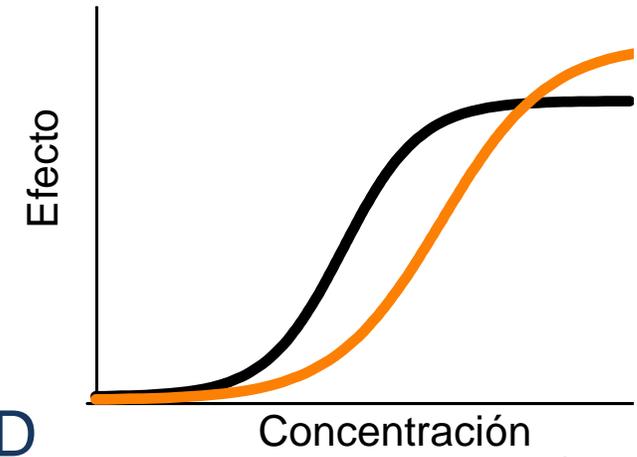
Cuantitativamente...

Farmacocinética (PK)
Dosis, tiempo → Concentración



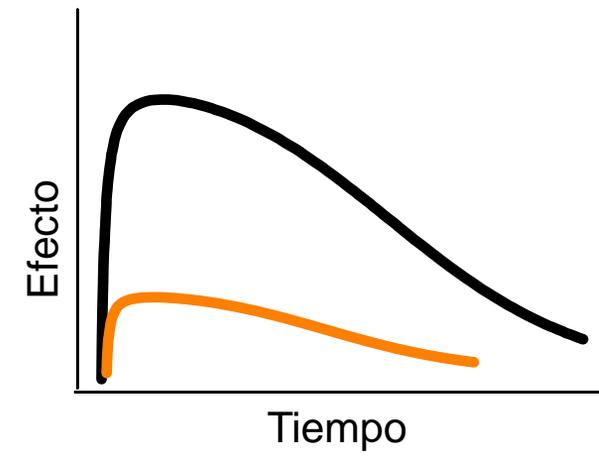
Lo que el organismo le hace al fármaco

Farmacodinamia (PD)
Concentración → Efecto



Lo que el fármaco le hace al organismo

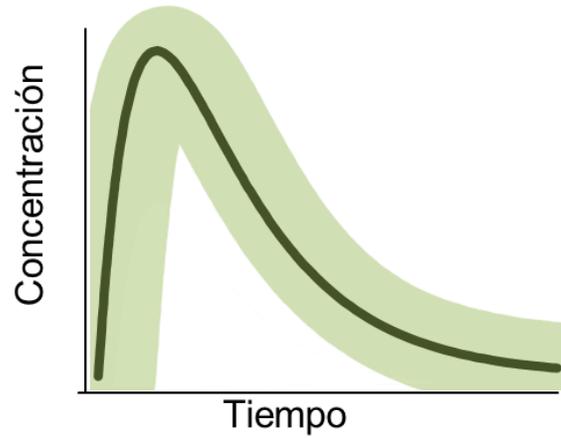
PK/PD
Dosis, tiempo → Efecto



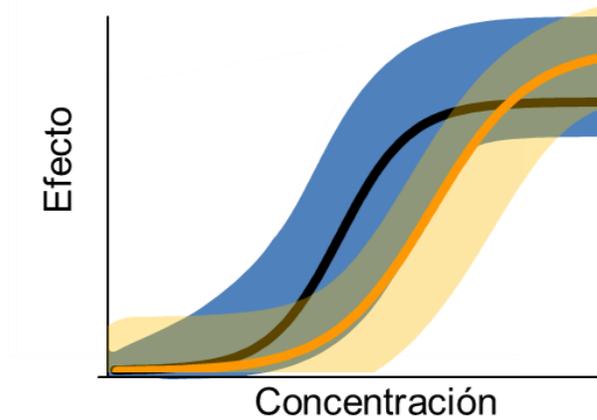
Todos los procesos son variables



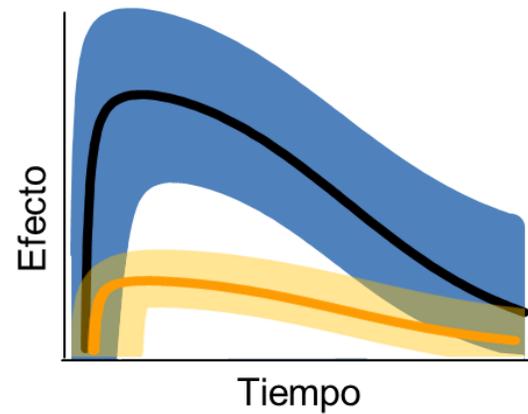
Farmacocinética (PK)



Farmacodinamia (PD)

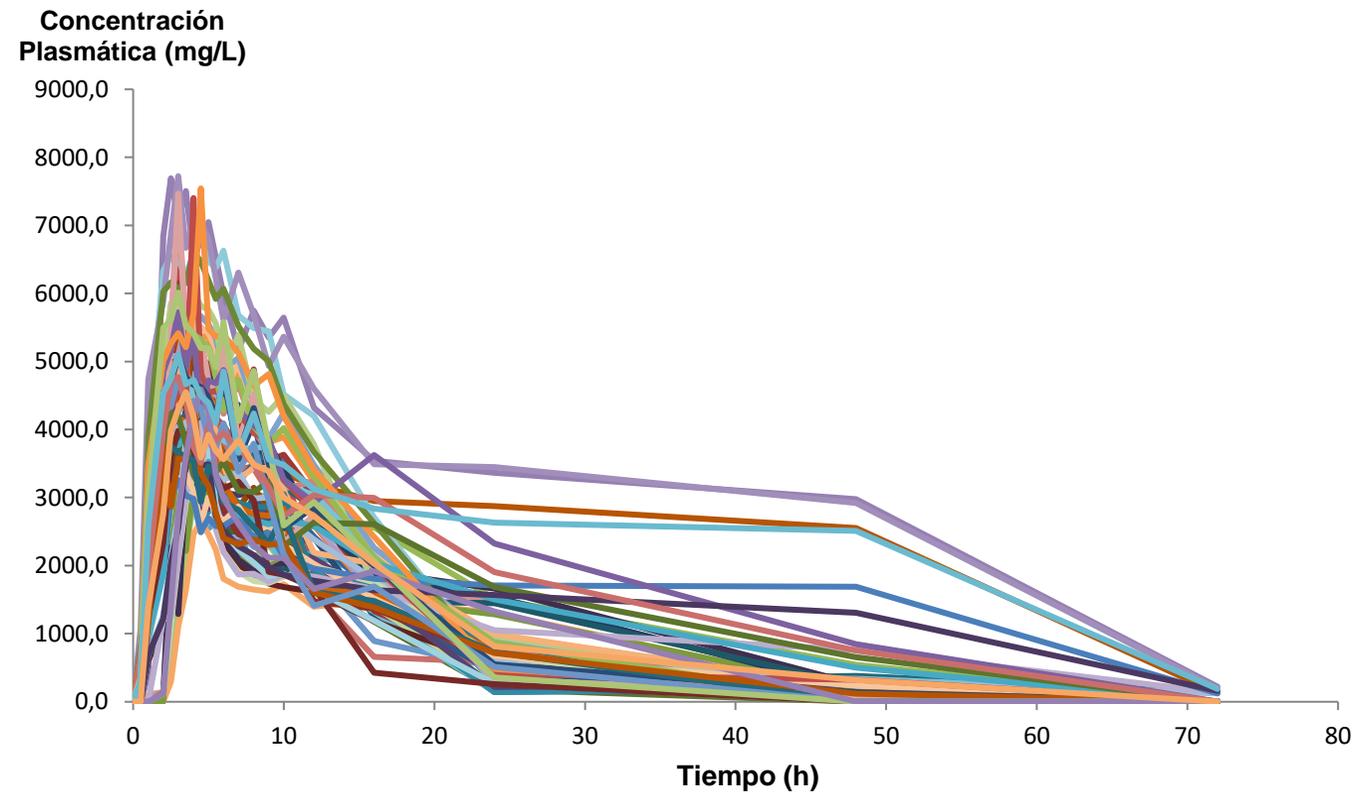


PK/PD



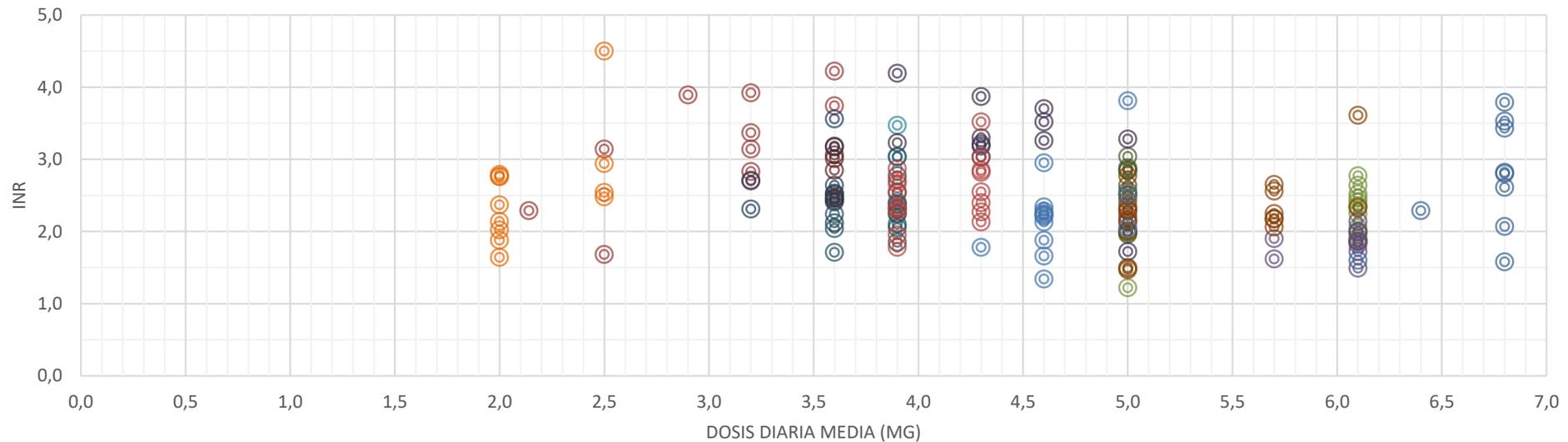
Variabilidad interindividual

Perfiles PK de Lopinavir tras dosis única de LPV/r en voluntarios sanos (N=72).



Variabilidad interocasión

INR vs dosis diaria Warfarina



Variabilidad

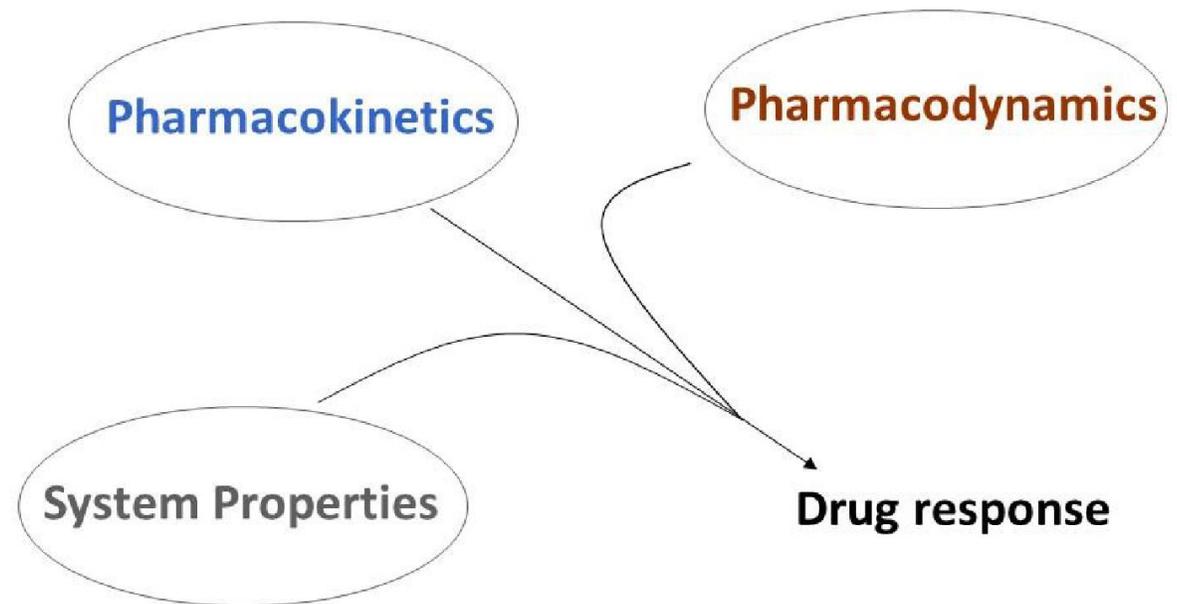


Vinculada a ineficacia/toxicidad farmacológica

Farmacología cuantitativa

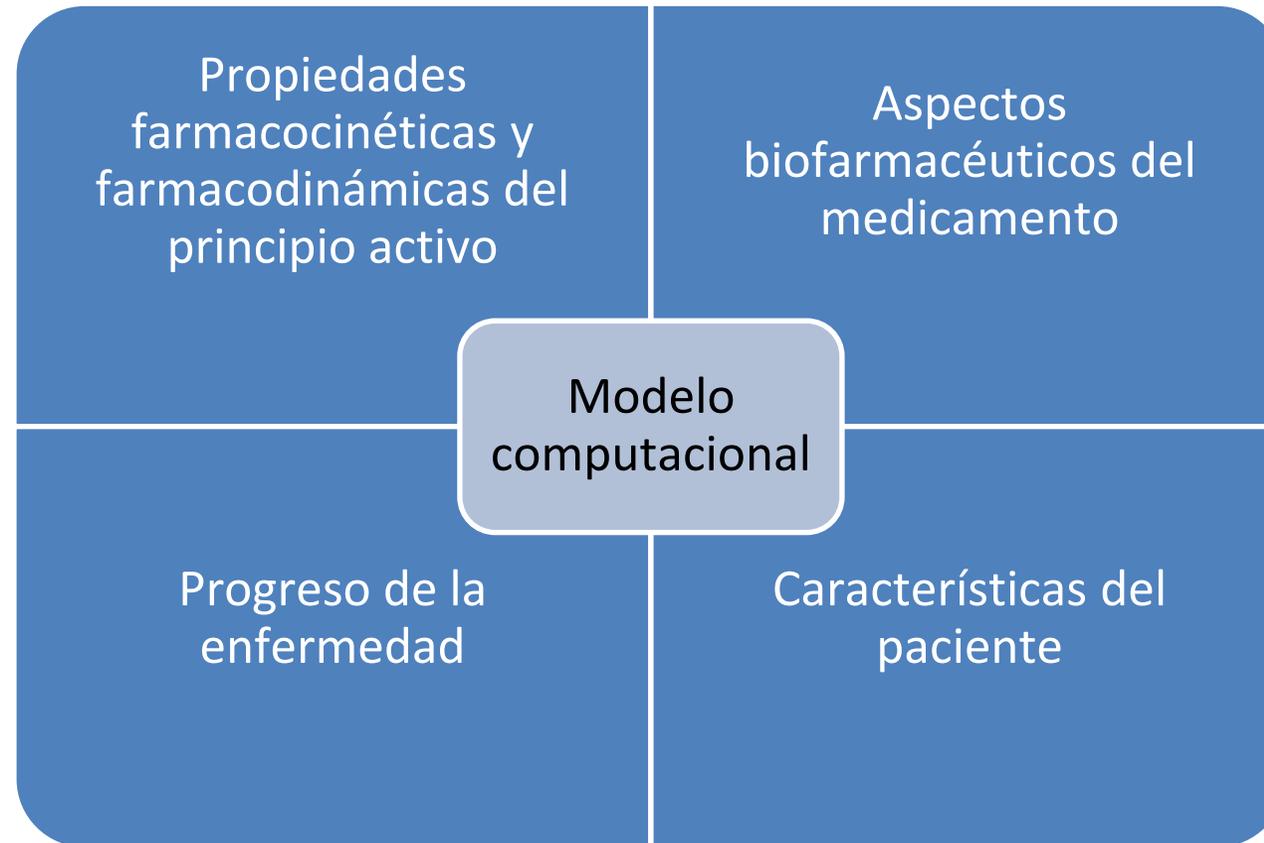
Metodologías que integran conocimiento vinculado a la acción farmacológica y a la progresión de la enfermedad, con herramientas estadísticas/matemáticas que permitan caracterizar la variabilidad con un enfoque cuantitativo

Informar toma de decisiones racionales en desarrollo de medicamentos y farmacoterapia.



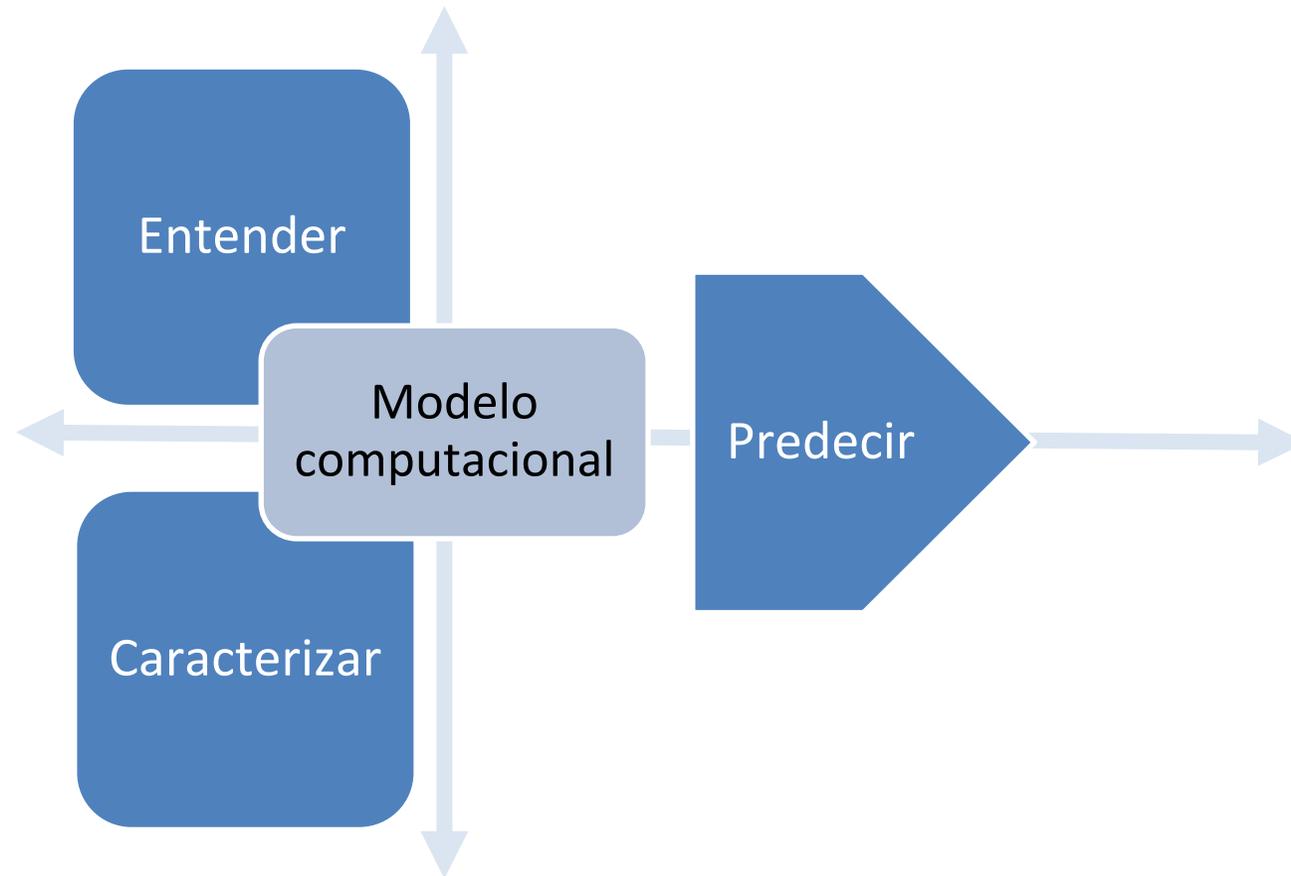
Farmacometría: la ciencia de la farmacología cuantitativa

Disciplina caracterizada por el desarrollo y aplicación de modelos matemáticos/estadísticos que integran cuantitativamente:



Farmacometría: la ciencia de la farmacología cuantitativa

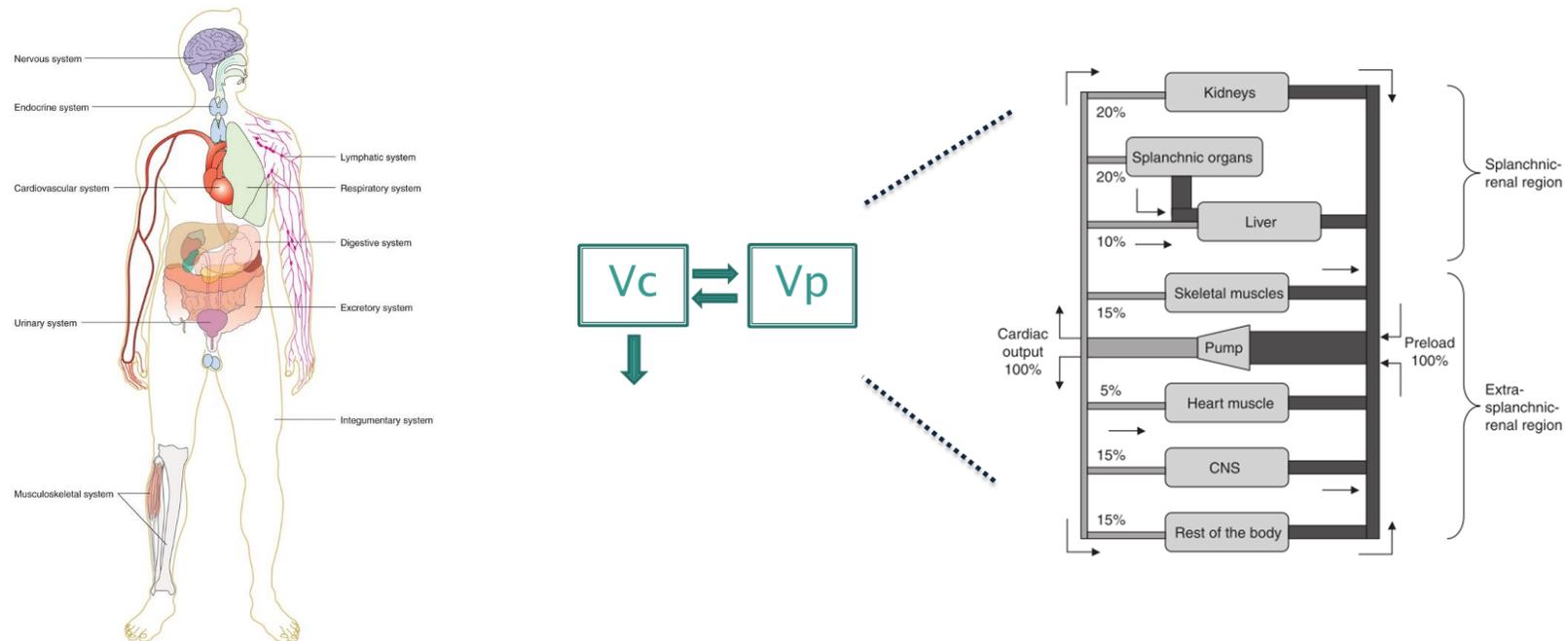
...con el objetivo de



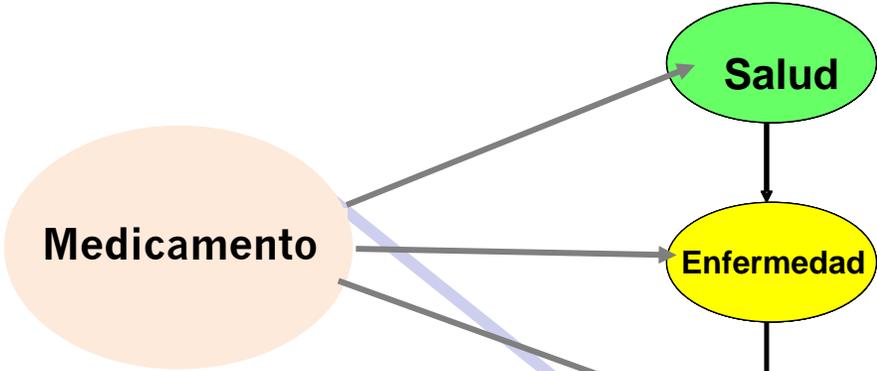
la variabilidad en la relación dosis-exposición -respuesta

Modelos?

- Representaciones simplificadas de la realidad.
 - Herramientas conceptuales que reflejan procesos complejos del mundo real en forma simplificada, permitiendo integrar información, datos y suposiciones en una estructura que puede ser usada para realizar proyecciones mecánicas.
 - Todos los modelos implican suposiciones.



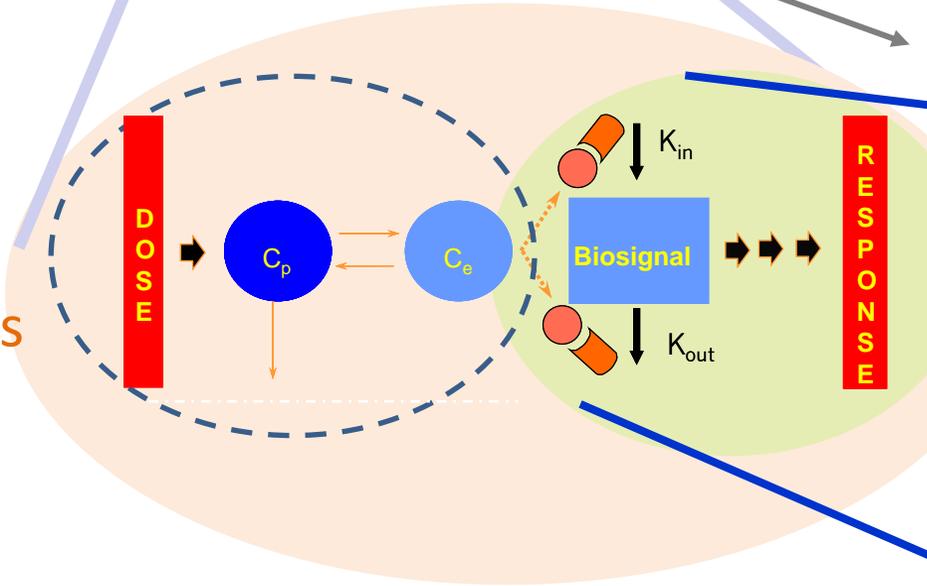
Modelos?



Modelos de progresion de enfermedad

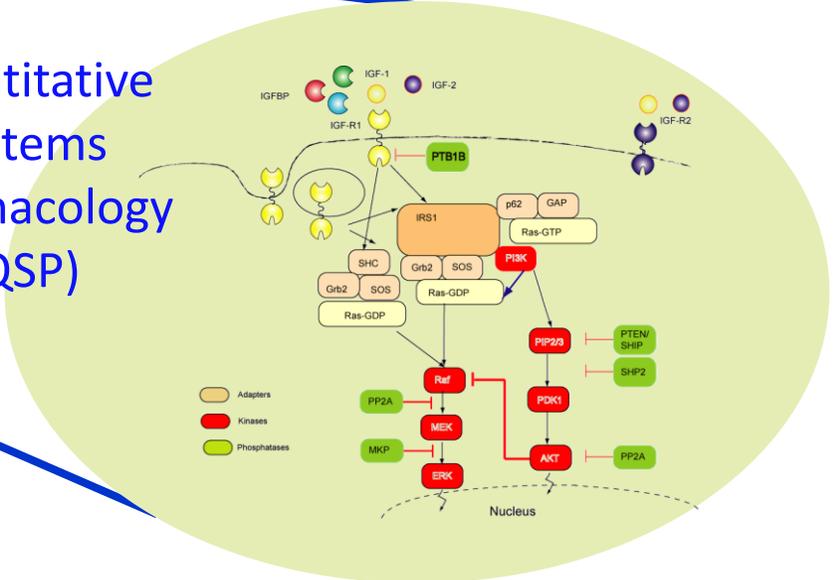
Biología de sistemas

Modelos PK

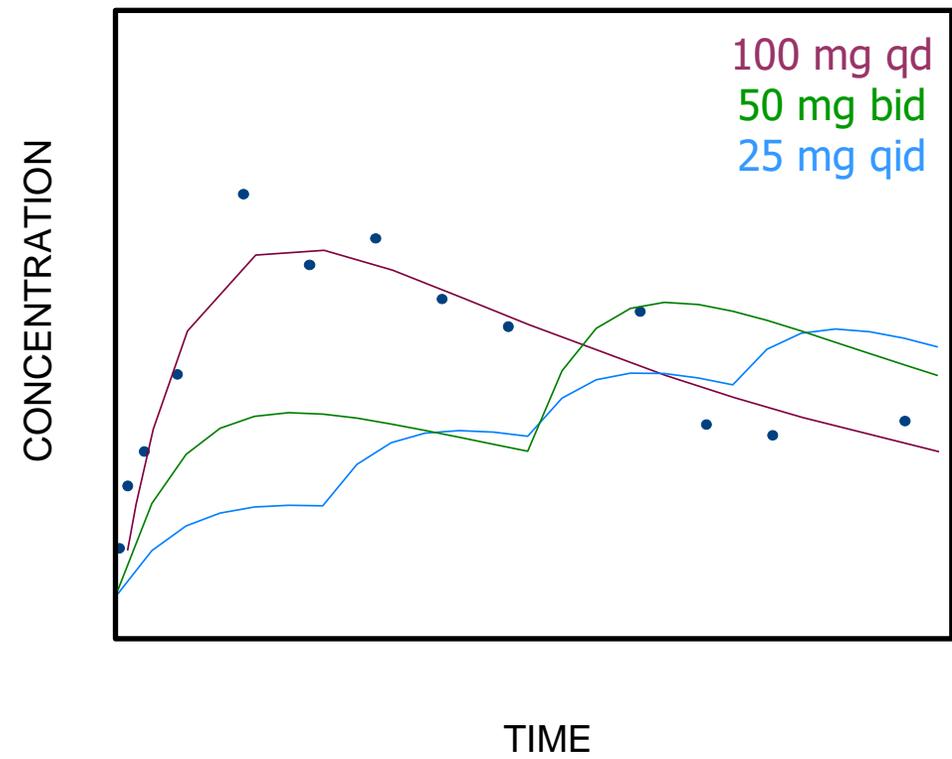
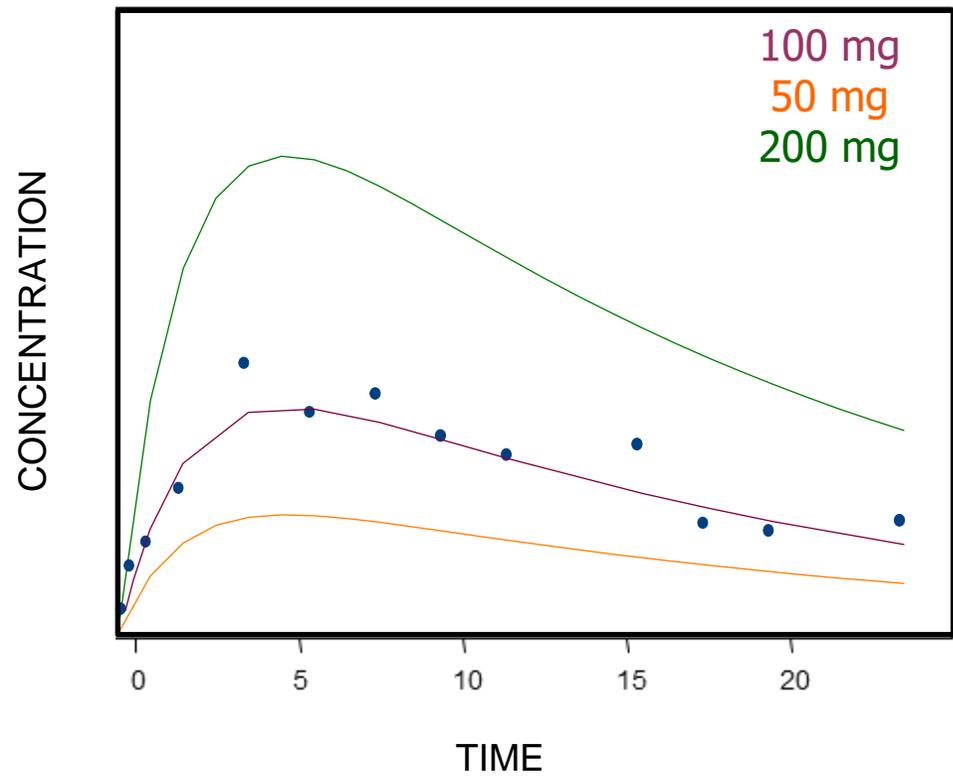


Modelos PK/PD

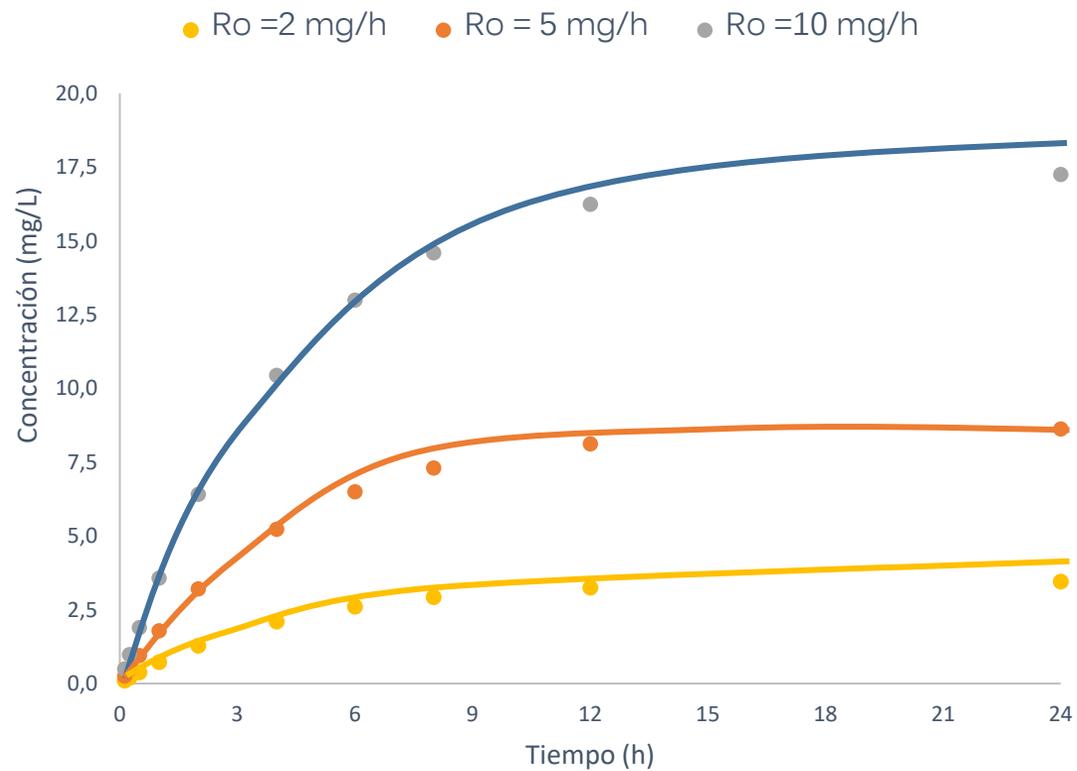
Quantitative Systems Pharmacology (QSP)



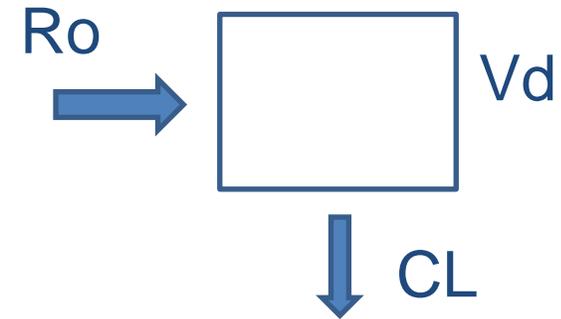
Aplicación de modelos: simulación



Modelos y variabilidad

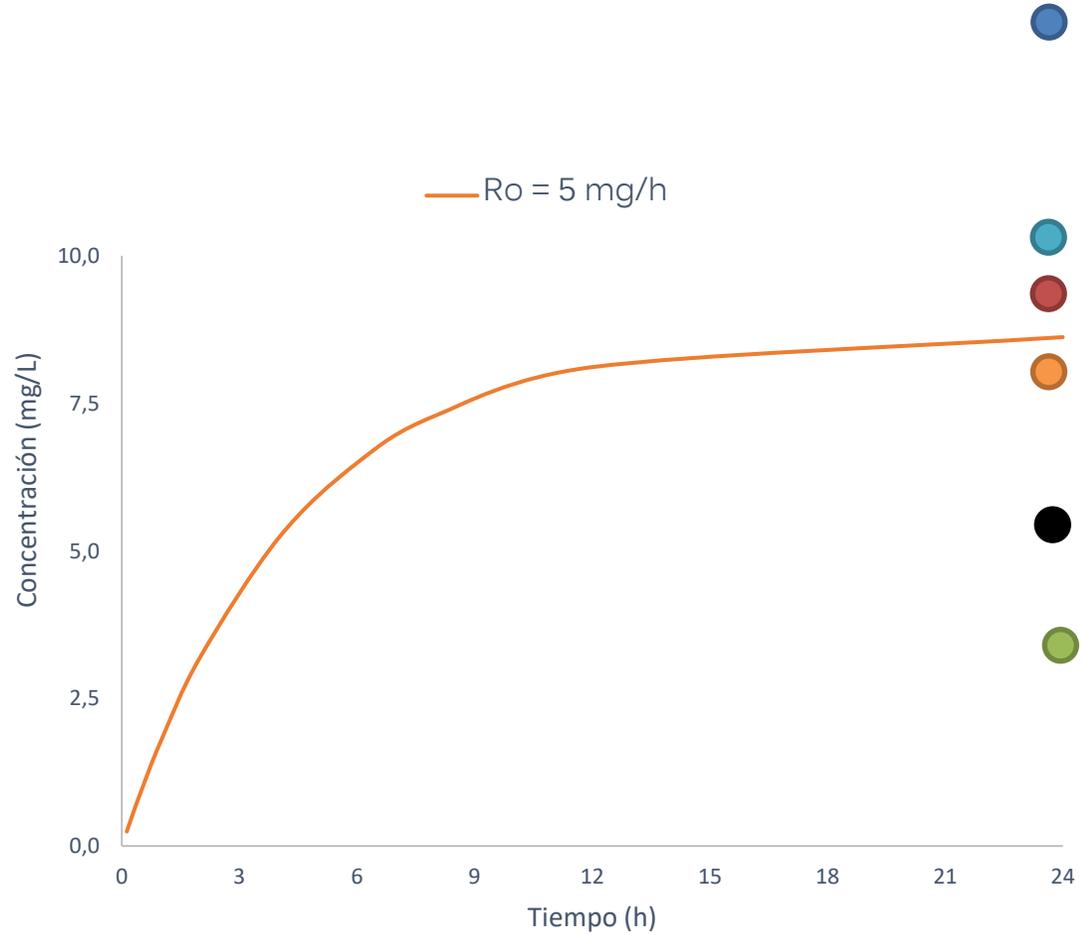


C_{ss} : concentración de estado estacionario.

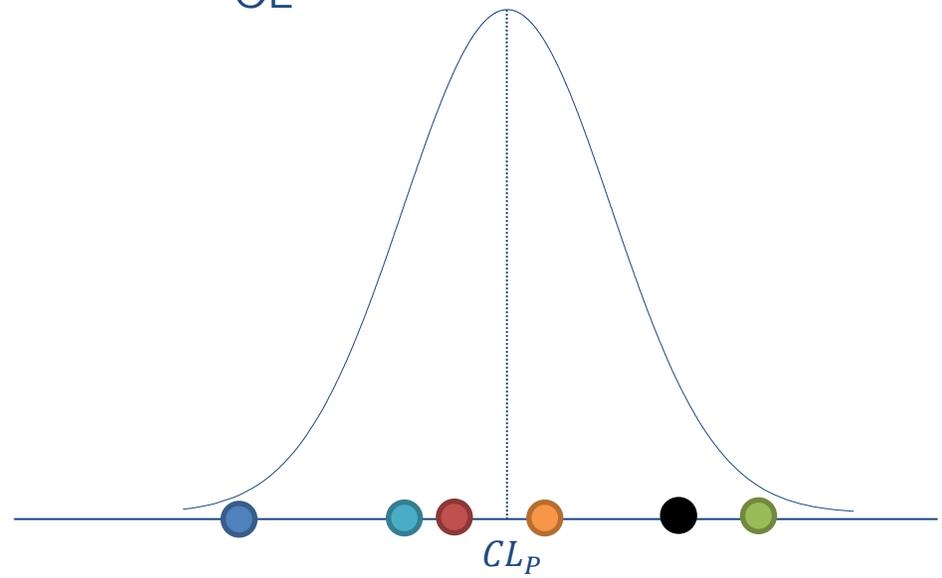


$$C_{ss} = \frac{R_o}{CL}$$

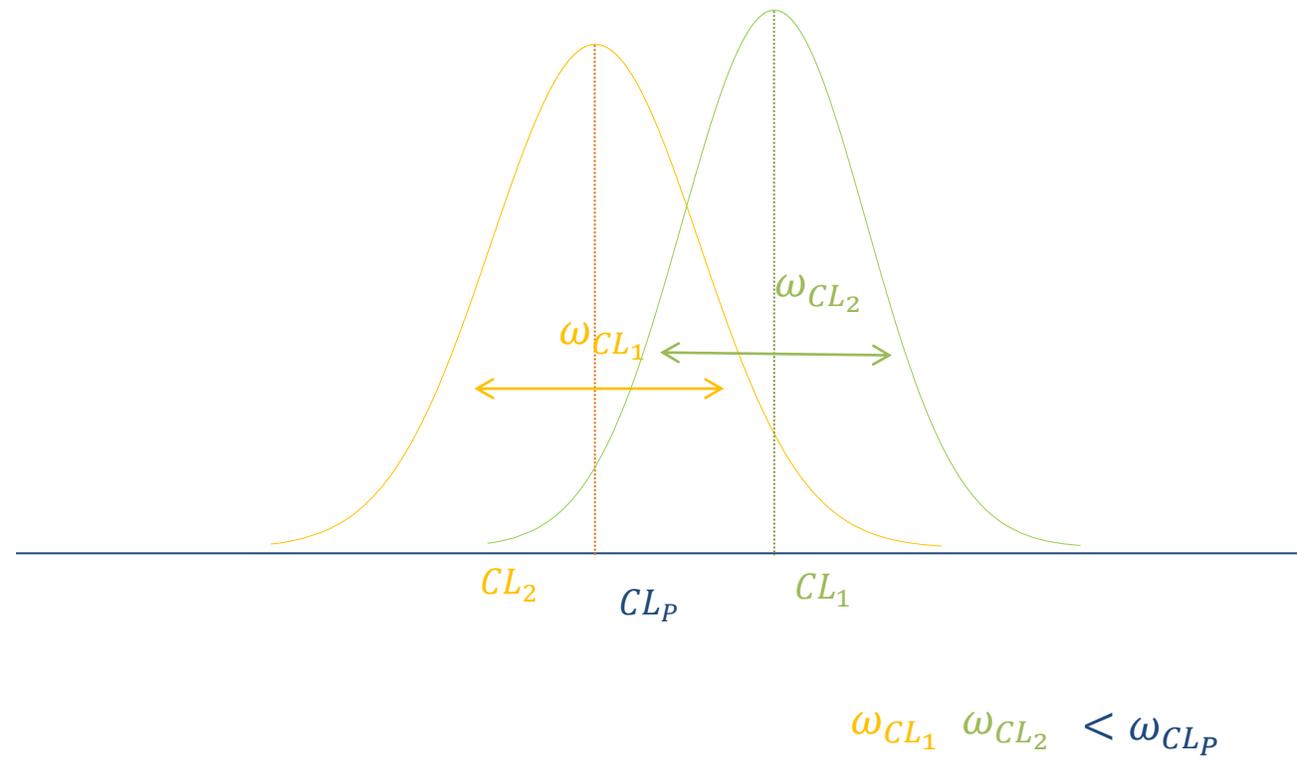
Modelos y variabilidad



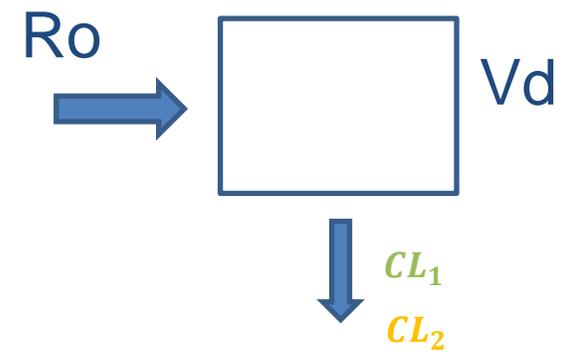
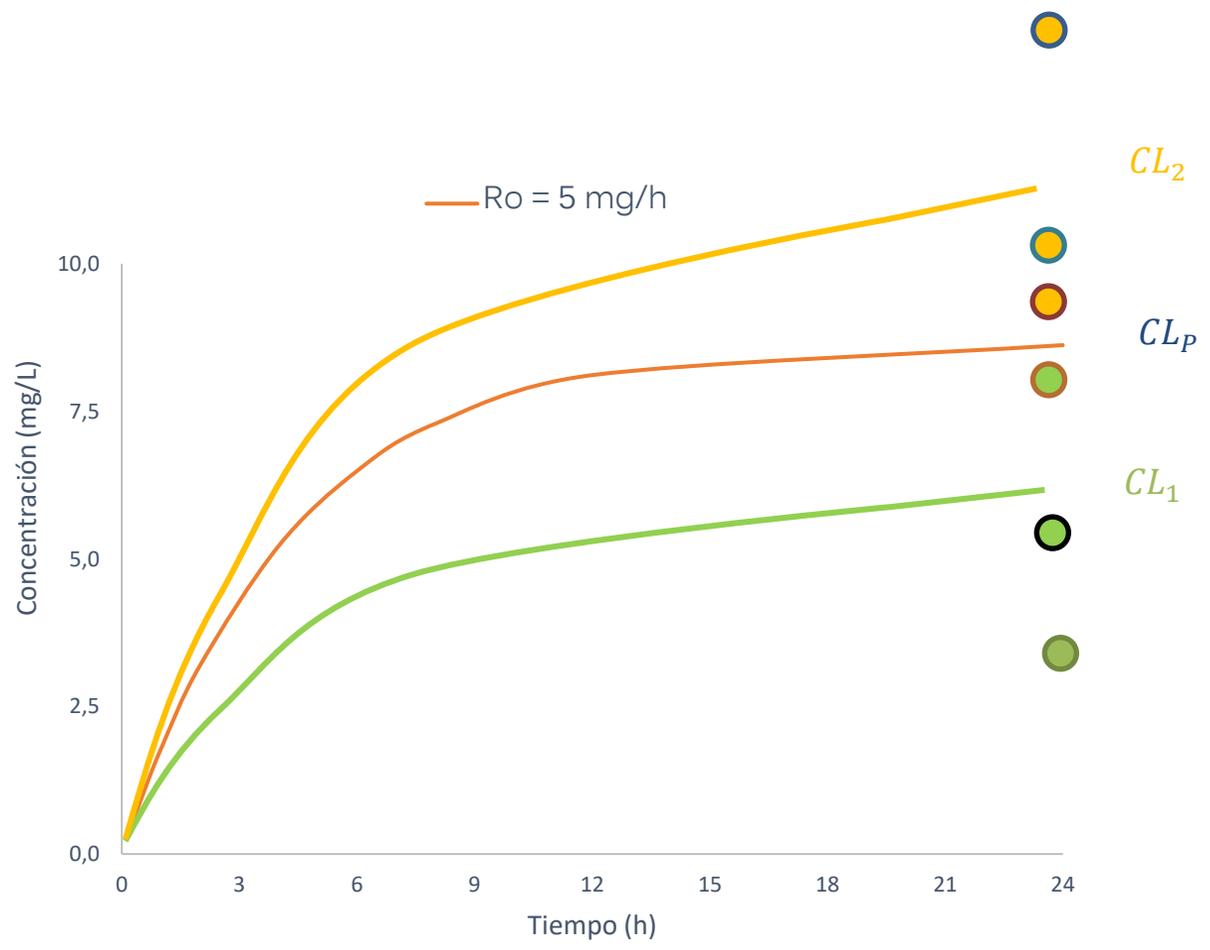
Variabilidad interindividual en CL



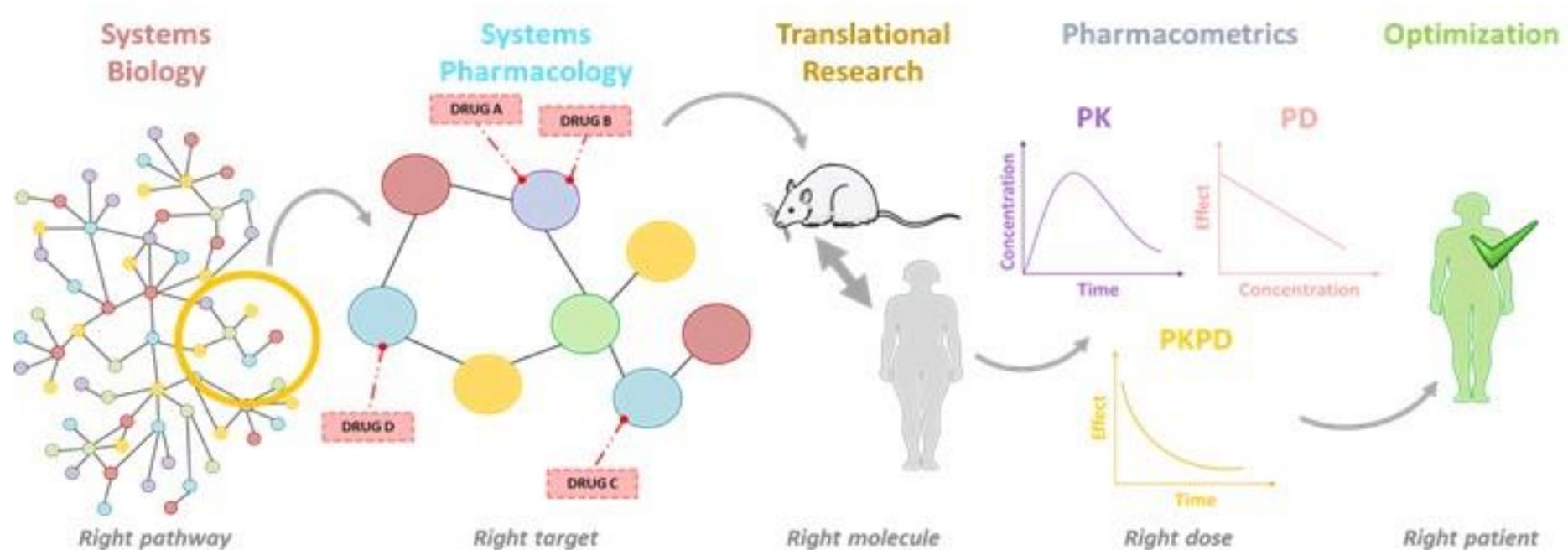
Explicando la variabilidad



Incorporando covariables en el modelo para mejorar capacidad predictiva



Model-Informed Drug Development

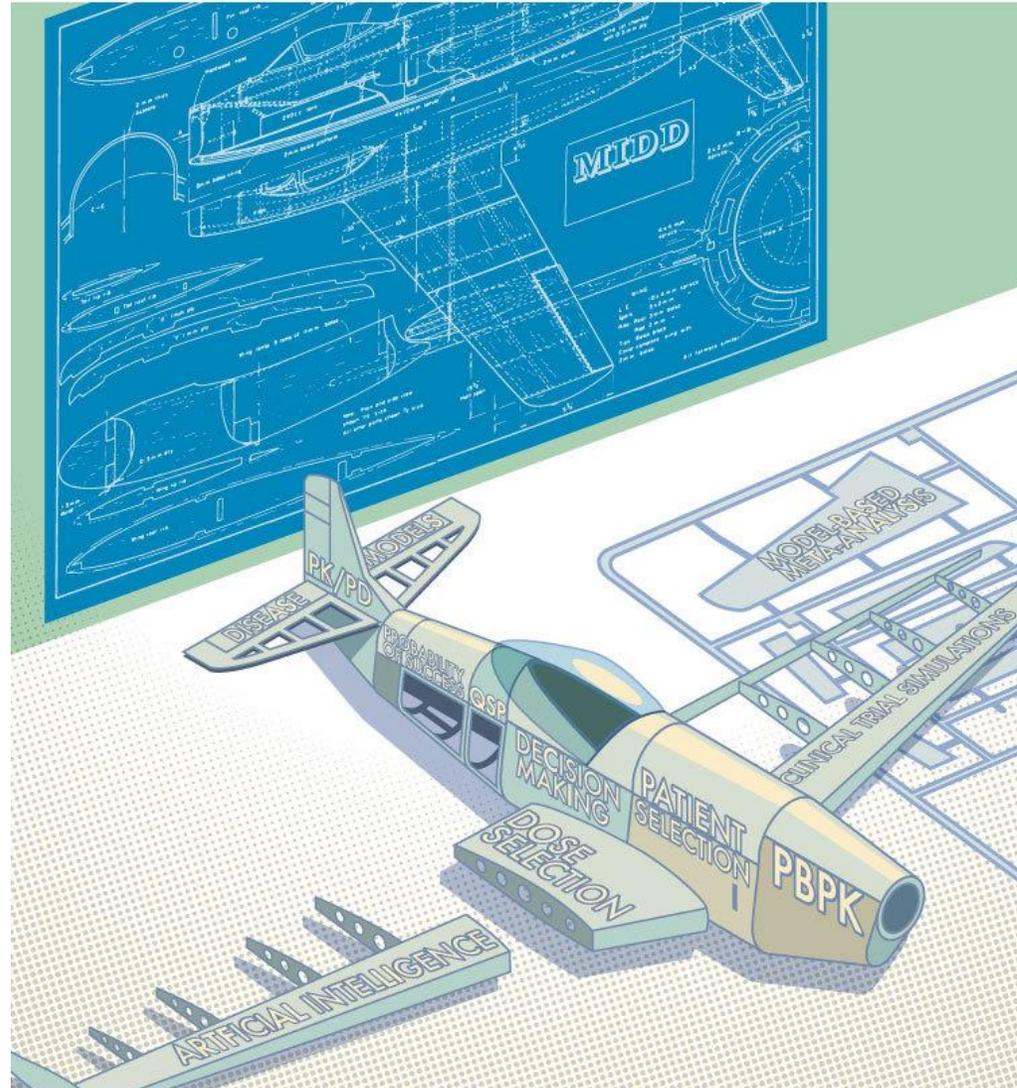


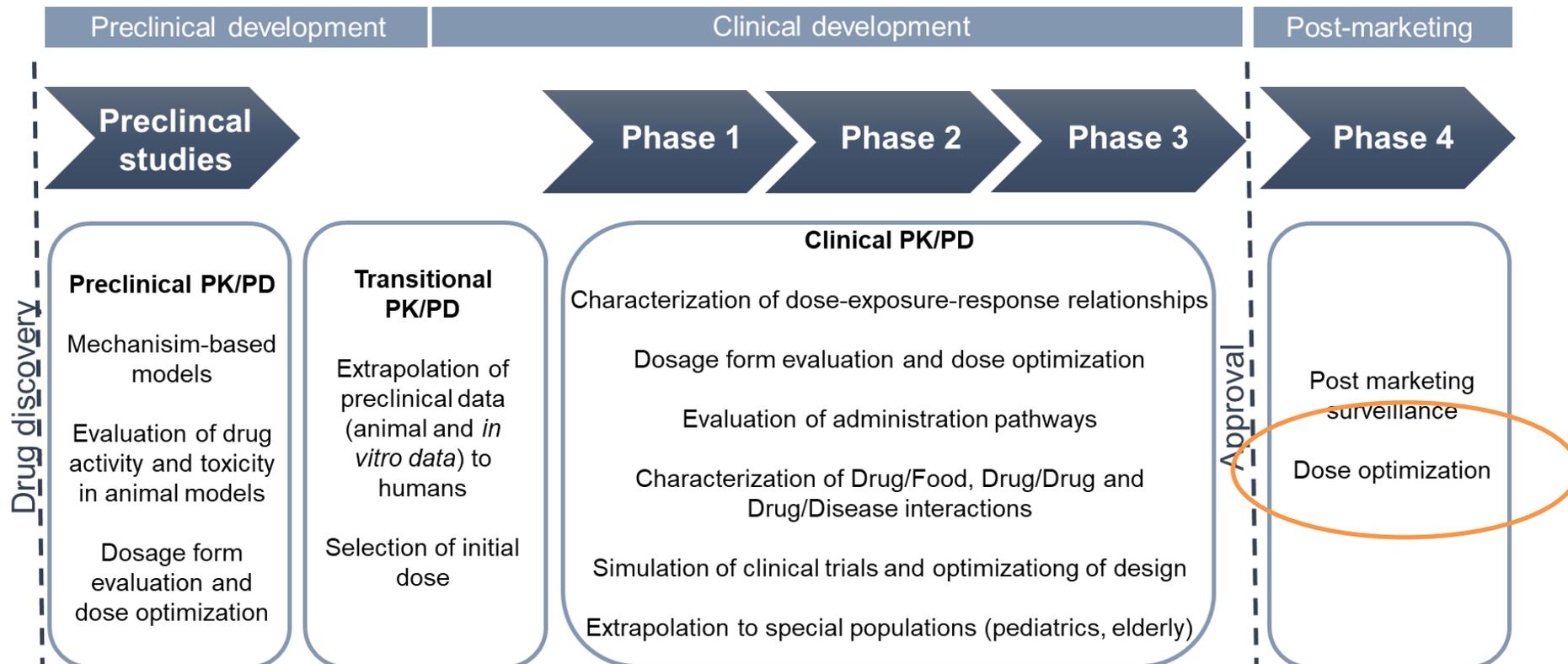
Marco de referencia para la predicción y extrapolación centrado en el conocimiento y la inferencia, generados a partir de modelos integrados, que apunta a mejorar la calidad, eficiencia y costo-efectividad en la toma de decisiones.

*Model-Informed Drug
Development*
(MIDD, MID3)

Clinical Pharmacology & Therapeutics

wileyonlinelibrary.com/journal/cpt
Published for the American Society for
Clinical Pharmacology and Therapeutics
by Wiley





Pocos medicamentos funcionan *bien* administrados en la misma dosis a una población heterogénea

- El enfoque *flat dose* (una dosis para todos) no considera la variabilidad y provoca mayor incidencia de eventos adversos (ineficacia, toxicidad), especialmente para fármacos de estrecho margen terapéutico, fármacos que muestran alta variabilidad y fármacos utilizados en poblaciones especiales.
- El ensayo y error no es un método de individualización eficiente.

Dosificación de precisión

Individualización de tratamientos farmacológicos según características de los pacientes que sabemos alteran la absorción, disposición y/o la respuesta a medicamentos, con el objetivo de maximizar la probabilidad de conseguir ambos objetivos: eficacia y seguridad.



Dosificación de precisión

Individualización de tratamientos farmacológicos según características de los pacientes que sabemos alteran la absorción, disposición y/o la respuesta a medicamentos, con el objetivo de maximizar la probabilidad de conseguir ambos objetivos: eficacia y seguridad.

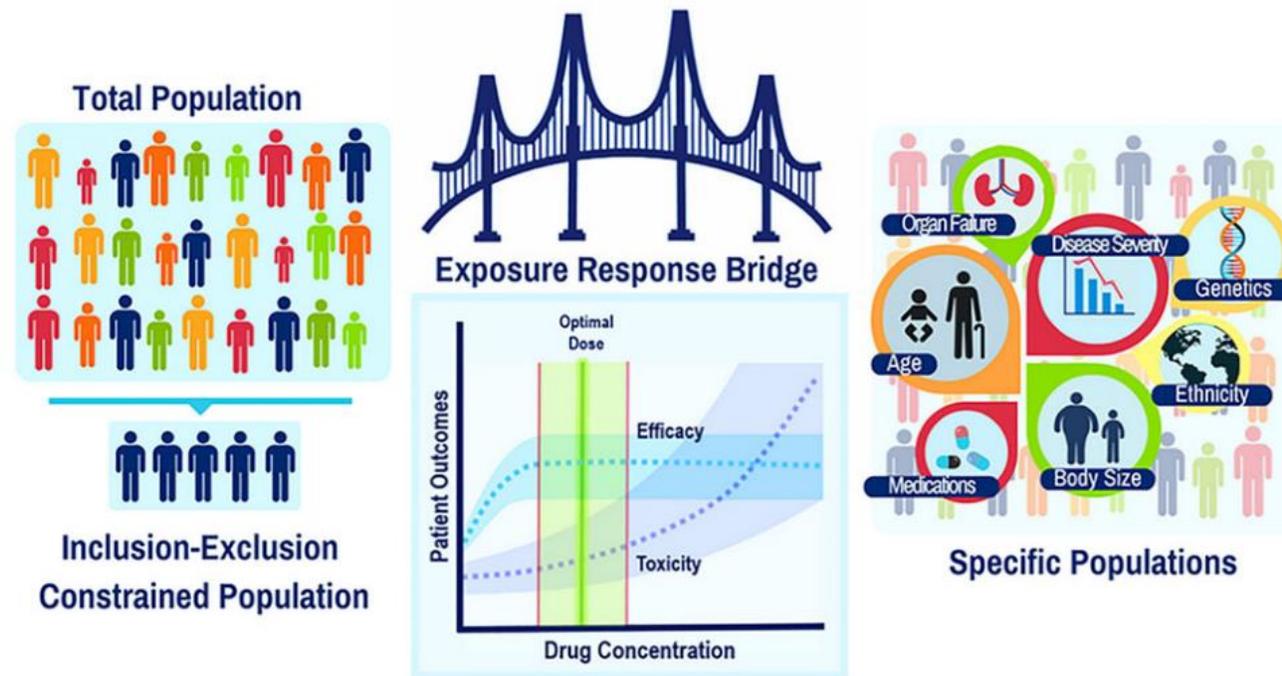


Administrar el medicamento correcto, en la dosis correcta, al paciente correcto en el momento correcto.

Una piedra angular de la Medicina de Precisión

Dosificación de precisión en poblaciones especiales

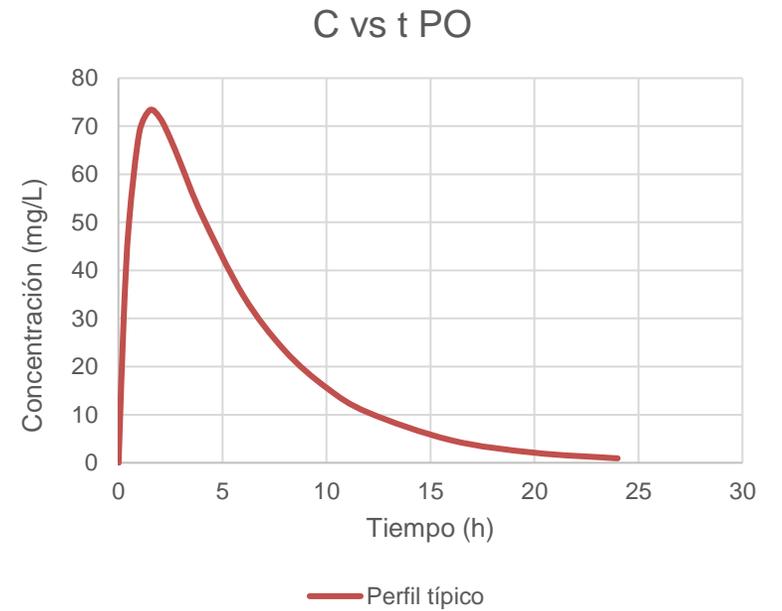
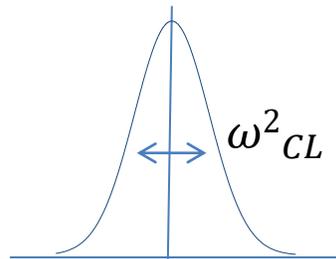
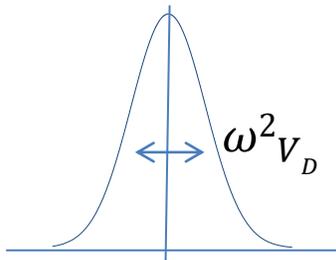
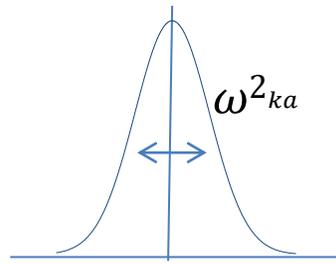
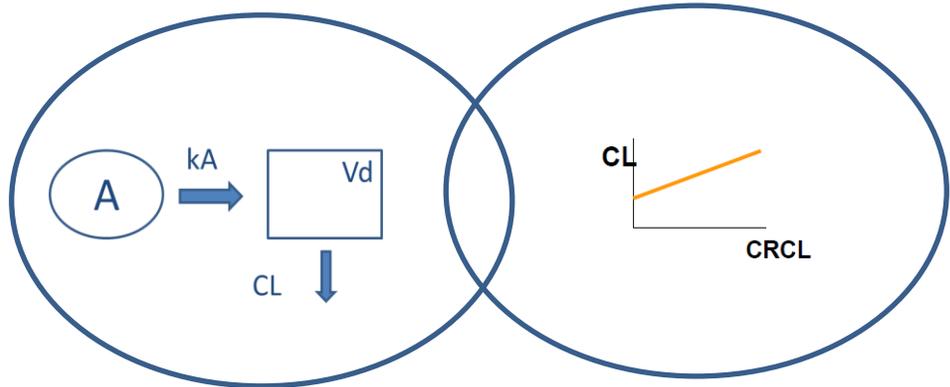
Creating Clinical Trial Bridge to All Patients



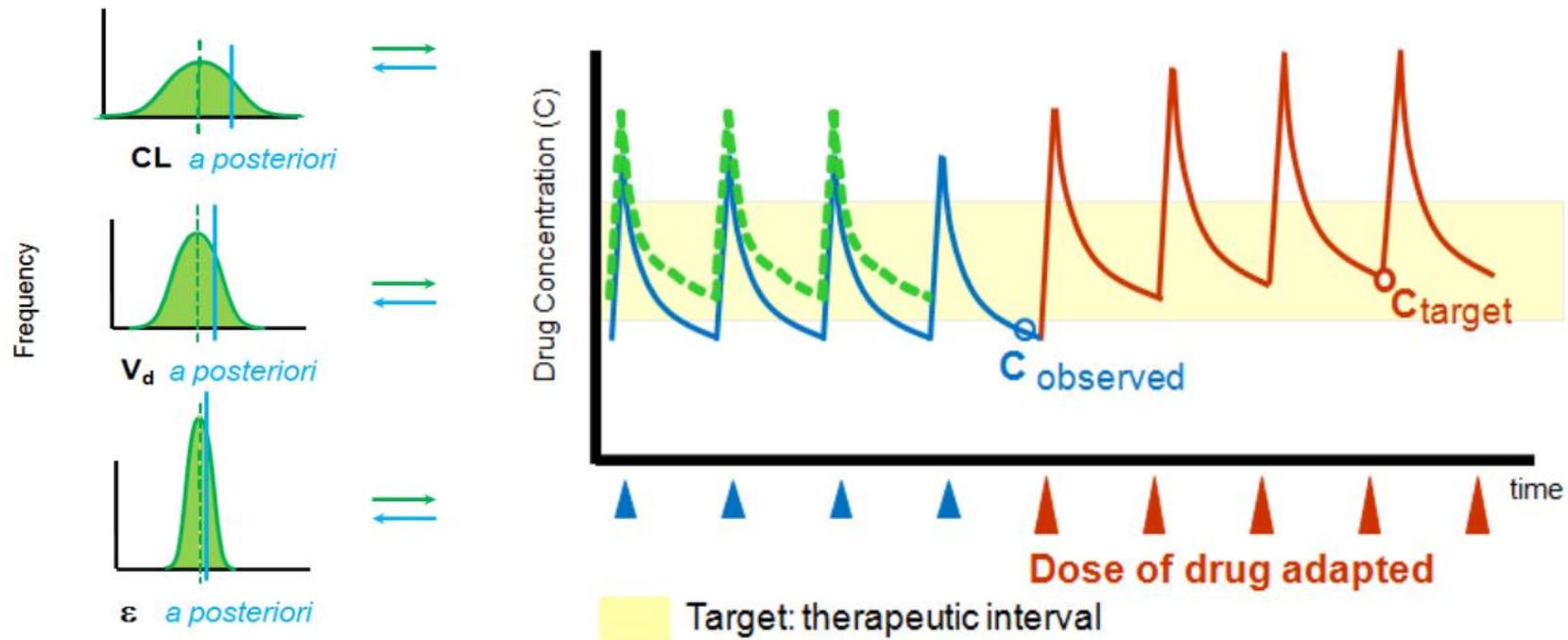
Dosificación de precisión



Farmacometría en dosificación de precisión

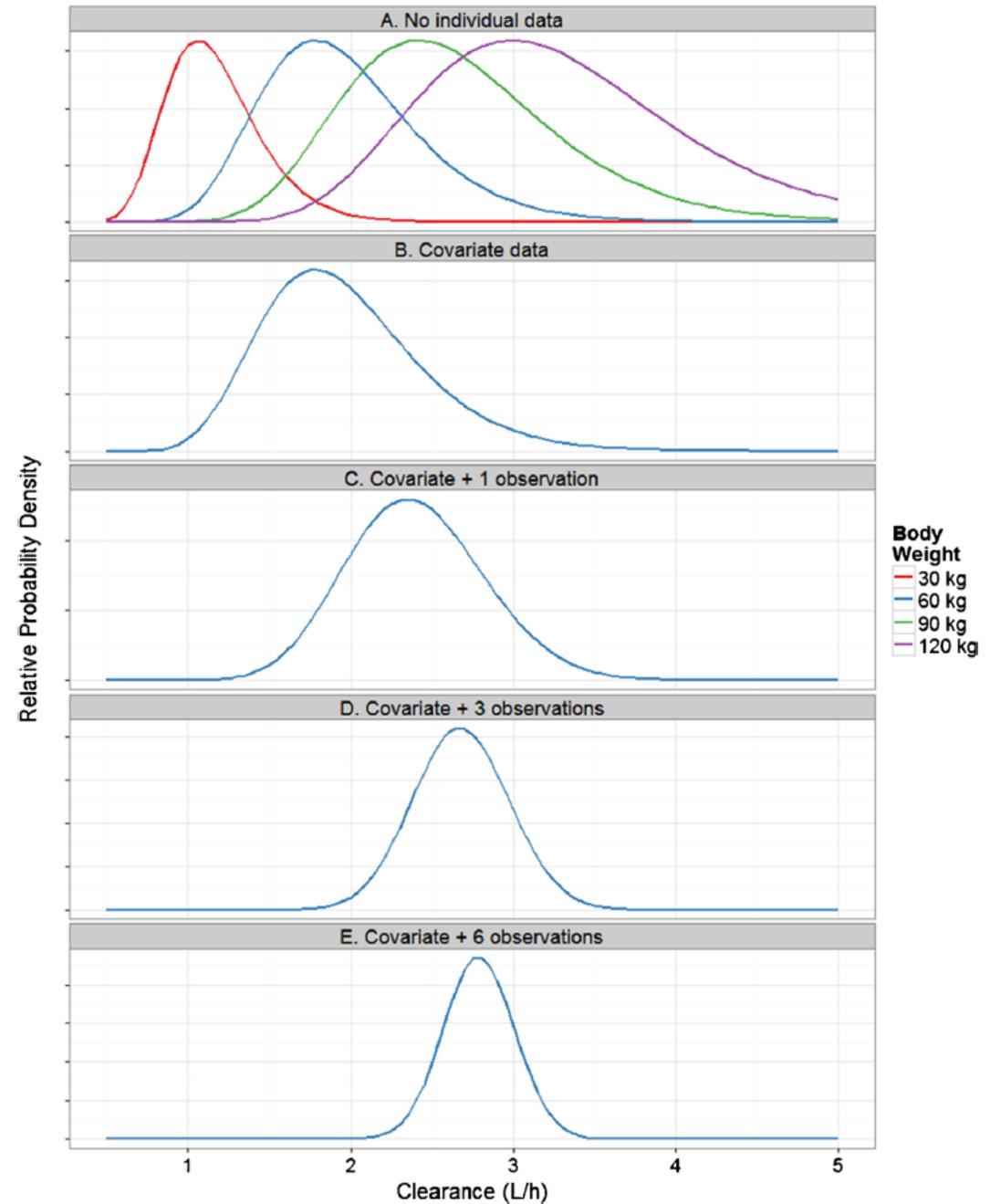


MIPD



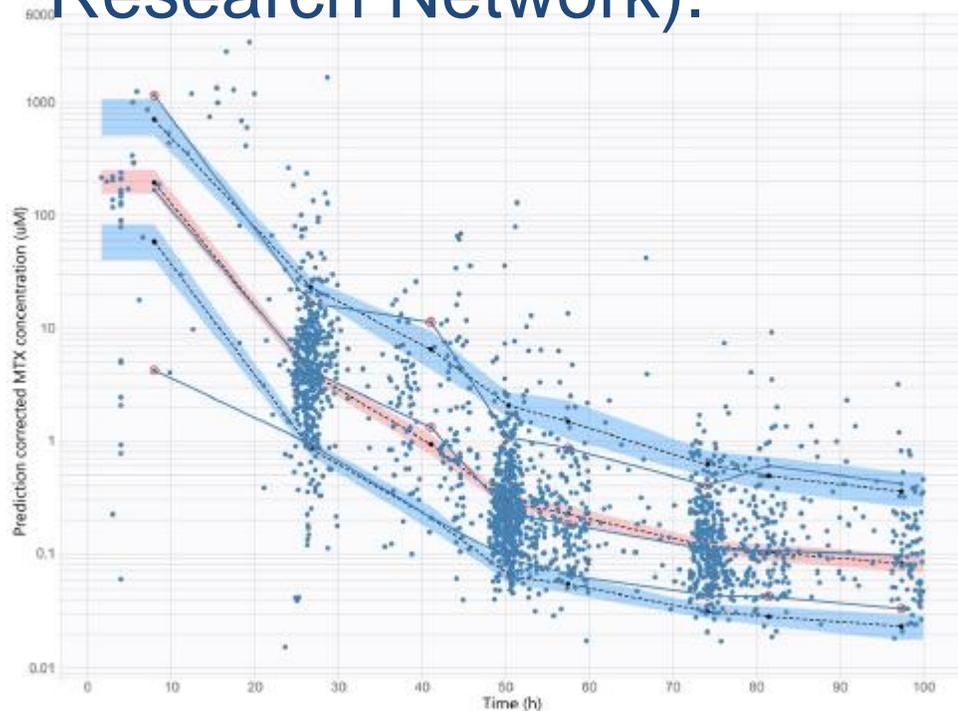
Actualización bayesiana en contexto clínico

Probability Density of Clearance



MIPD – Metotrexato en altas dosis (HDMTX)

Análisis de datos del mundo real (RWD) en pacientes adultos que recibieron tratamiento con HDMTX. 243 pacientes con 693 cursos en 101 programas oncológicos comunitarios de USA (Guardian Research Network).



$$CL_i = CL_{pop} * \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{0.75} * \left(\frac{SCR_{pop}}{SCR_{i,t}}\right)^{\beta_{SCRt}} * \left(\frac{ALB_i}{4}\right)^{\beta_{ALB}}$$

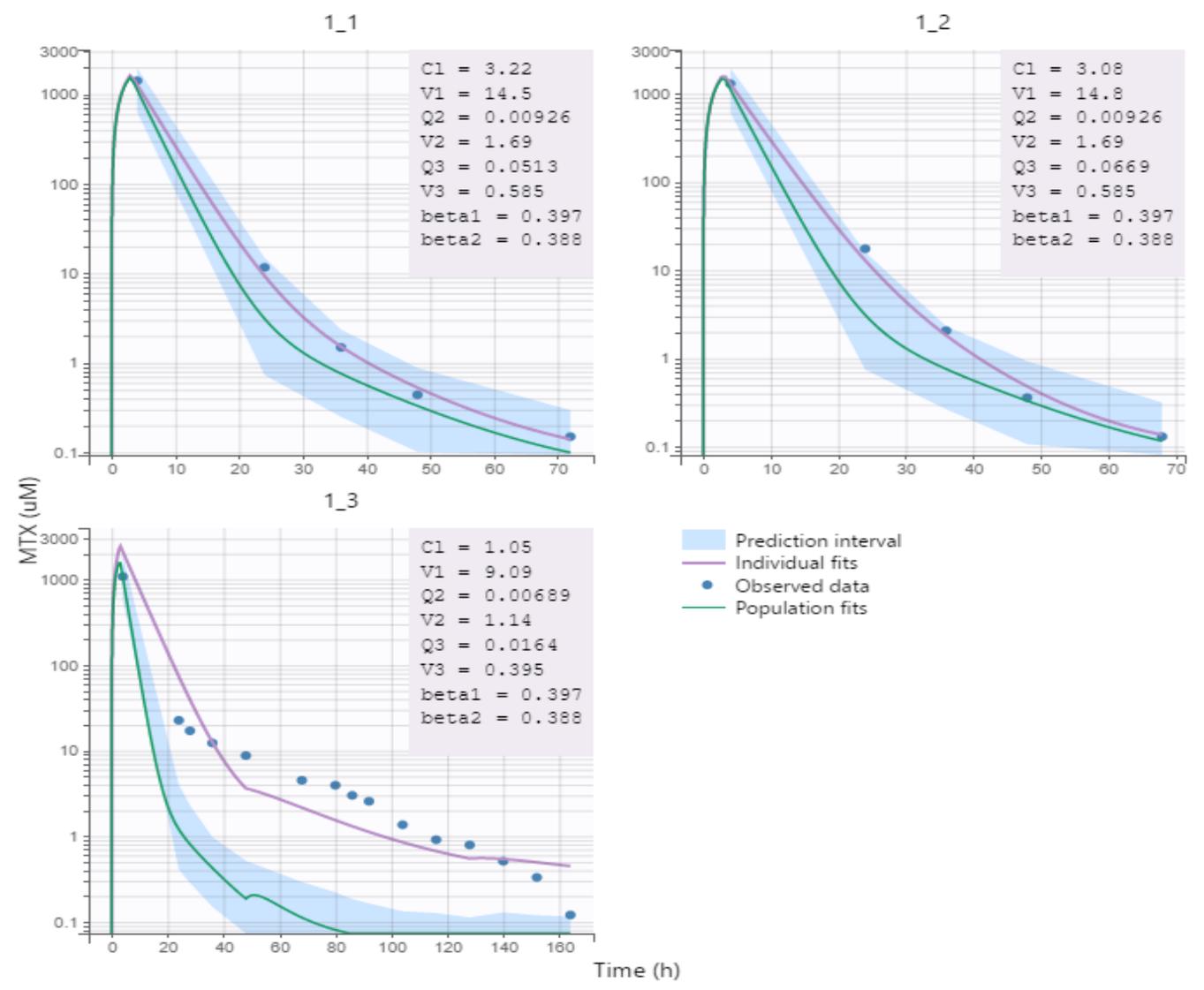
► Br J Clin Pharmacol. 2023 Feb;89(2):660-671. doi: 10.1111/bcp.15506. Epub 2022 Sep 11.

Insights from a pharmacometric analysis of HDMTX in adults with cancer: Clinically relevant covariates for application in precision dosing

Manuel Ibarra ¹, Ryan Combs ², Zachary L Taylor ^{3 4}, Laura B Ramsey ^{3 4 5}, Torben Mikkelsen ⁶, Randal K Buddington ⁷, Jesper Helderup ⁸, Jason N Barreto ⁹, Martin Guscott ², Jennifer Lowe ², Charles Hurmiz ¹⁰, Suresh Marada ¹⁰, Scott C Howard ^{2 11}, Paula Schaiquevich ^{12 13}

MIPD – Metotrexato en altas dosis (HDMTX)

- Caso clínico



Aplicaciones MIPD

Hamberg et al. *BMC Medical Informatics and Decision Making* (2015) 15:7
DOI 10.1186/s12911-014-0128-0

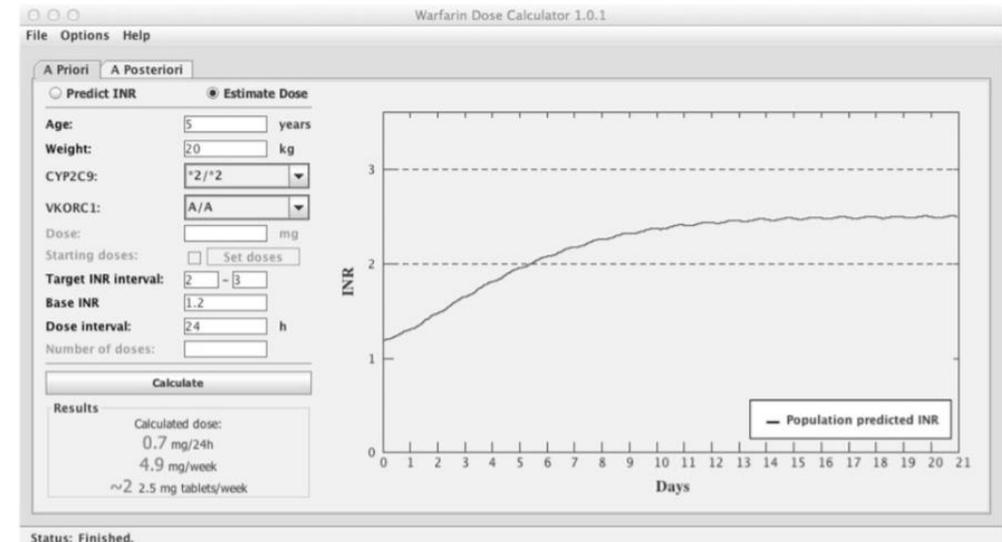


SOFTWARE

Open Access

A Bayesian decision support tool for efficient dose individualization of warfarin in adults and children

Anna-Karin Hamberg¹, Jacob Hellman², Jonny Dahlberg², E Niclas Jonsson³ and Mia Wadelius^{1*}



Status: Finished.

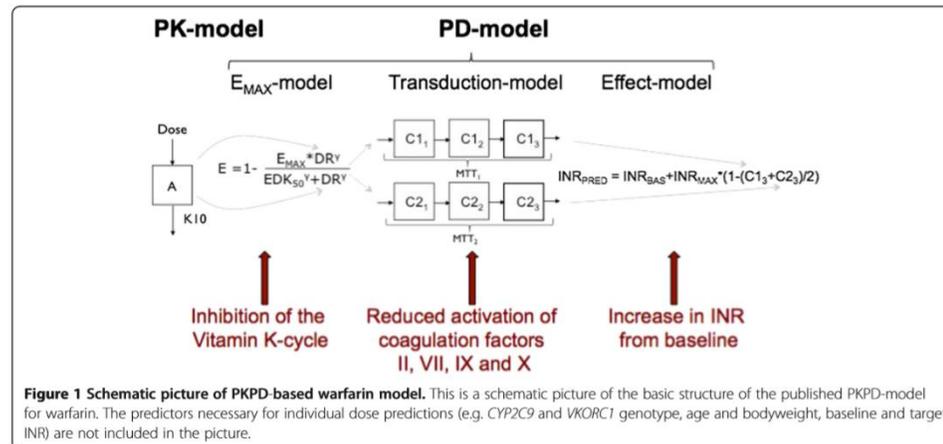
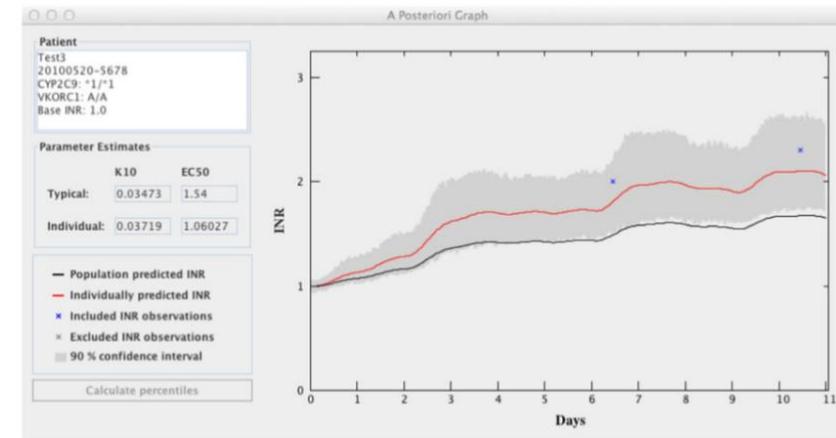


Figure 1 Schematic picture of PKPD-based warfarin model. This is a schematic picture of the basic structure of the published PKPD-model for warfarin. The predictors necessary for individual dose predictions (e.g. *CYP2C9* and *VKORC1* genotype, age and bodyweight, baseline and target INR) are not included in the picture.



MIPD – evaluación prospectiva



CLINICAL THERAPEUTICS

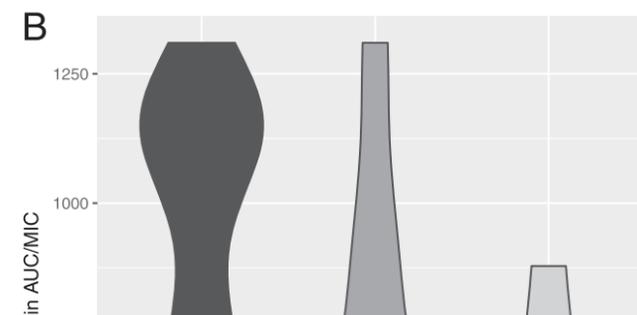
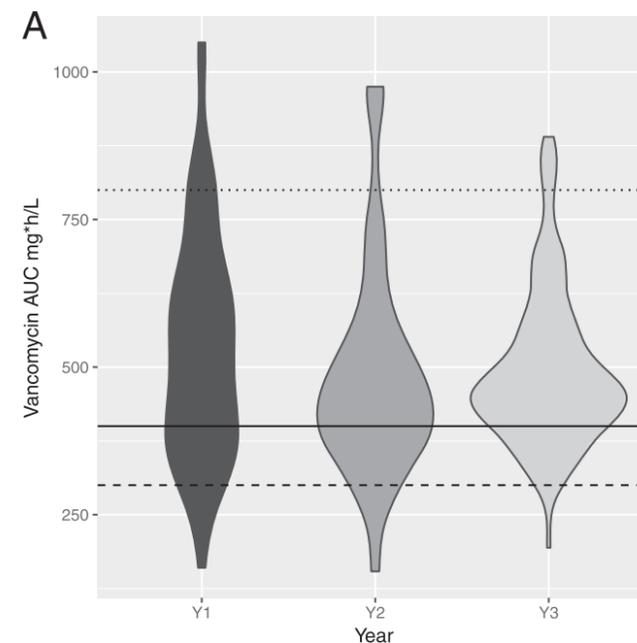


Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing

Michael N. Neely,^{a,b} Lauren Kato,^c Gilmer Youn,^a Lironn Kraller,^a David Bayard,^b Michael van Guilder,^b Alan Schumitzky,^b Walter Yamada,^b Brenda Jones,^a Emi Minejima^c

TABLE 1 Characteristics of all enrolled subjects

Subject parameter	Value(s)			P
	Yr 1 control (n = 75)	Yr 2 BestDose—MM (n = 88)	Yr 3 BestDose—MMopt (n = 89)	
Mean (range) age, yrs	47.7 (19.0–71.0)	48.0 (18.0–93.0)	50.3 (22.0–81.0)	0.42
No. (%) of male sex	61 (81)	67 (76)	67 (75)	0.57
Mean (range) wt, kg	82.4 (47.7–150.9)	81.0 (46.4–193.6)	78.8 (30.3–180.0)	0.64
Mean (range) ht, cm	171.9 (149.9–198.1)	169.1 (149.9–193.0)	168.6 (127.4–188.0)	0.11
No. (%) of indicated race				0.15
Native American	0	0	1 (1)	
Asian	0	4 (5)	4 (4)	
African American	9 (12)	13 (15)	17 (19)	
Caucasian	66 (88)	70 (80)	66 (74)	
Not reported	0	1 (1)	1 (1)	
No. (%) Hispanic				0.1
Yes	54 (72)	61 (69)	49 (55)	
No	21 (28)	19 (22)	39 (44)	
Not reported	0	8 (9)	1 (1)	
Baseline serum creatinine, mg/dl	0.82 (0.36–1.63)	0.84 (0.33–2.71)	0.83 (0.39–2.21)	0.1
Baseline creatinine clearance, ml/min (Cockcroft-Gault)	146.9 (36.0–665.5)	131.1 (31.7–281.0)	126.8 (27.8–286.8)	0.1



Bayesian AUC-guided dosing in years 2 and 3 was associated with fewer additional blood samples per subject (3.6, 2.0, and 2.4; $P < 0.003$), shorter therapy durations (8.2, 5.4, and 4.7 days; $P < 0.03$), and reduced nephrotoxicity (8%, 0%, and 2%; $P < 0.01$). The median inpatient stay was 20 days among nephrotoxic patients versus 6 days ($P < 0.002$). There was no difference in efficacy by year, with 42% of patients having microbiologically proven infections

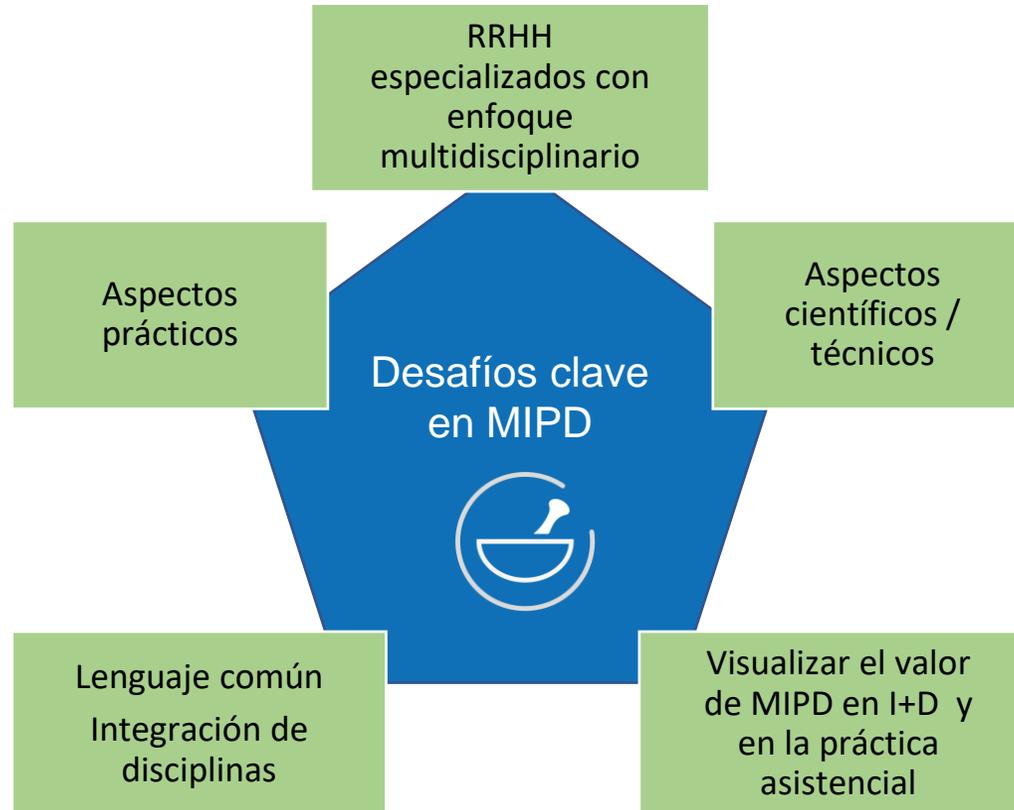
- Beneficio clínico
- Beneficio económico
 - Reduce incidencia de eventos adversos vinculados a medicamentos
 - Mejora adherencia a los tratamientos
 - Disminuye tiempos de hospitalización

Grupo Interdisciplinario en Dosificación de Precisión

- Química Farmacéutica
- Ingeniería en computación
- Medicina
 - Nefrología
 - Neonatología
 - Enfermedades infecciosas
 - Medicina intensiva
 - Cardiología
- Medicina veterinaria
- Estadística



GIDP
GRUPO INTERDISCIPLINARIO
EN DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN



Kluwe, F .et al. (2021), Perspectives on Model-Informed Precision Dosing in the Digital Health Era: Challenges, Opportunities, and Recommendations. Clin. Pharmacol. Ther., 109: 29-36. doi: 10.1002/cpt.2049

- El enfoque MIPD, incipiente en el mundo, tiene un enorme potencial para mejorar resultados en tratamientos puntuales, beneficiando al paciente y al prestador de salud.
- Estamos formando la masa crítica necesaria para llevar promover la aplicación de MIPD en Uruguay.
- La interdisciplina es clave para implementar MIPD.

Biofarmacia y Terapéutica – Facultad de Química





Programa Semillero de
iniciativas interdisciplinarias
Espacio Interdisciplinario



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Dosificación de precisión informada por modelos (MIPD)



GIDP
GRUPO INTERDISCIPLINARIO
EN DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN

Prof. Titular Manuel Ibarra

Área Biofarmacia y Terapéutica

Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Facultad de Química – Universidad de la República

Uruguay