

# Desarrollo de Modelos Predictivos y Farmacogenéticos en pacientes Trasplantados Renales en tratamiento con Tacrolimus



HOSPITAL DE CLINICAS  
Dr. Manuel Quintela



## Objetivos Generales

Estudio Farmacocinético-Farmacodinámico de Tacrolimus

Desarrollo de Modelos Predictivos para la toma de decisiones en pacientes trasplantados renales

Evaluación Externa de Modelos Farmacocinéticos Poblacionales de Tacrolimus.

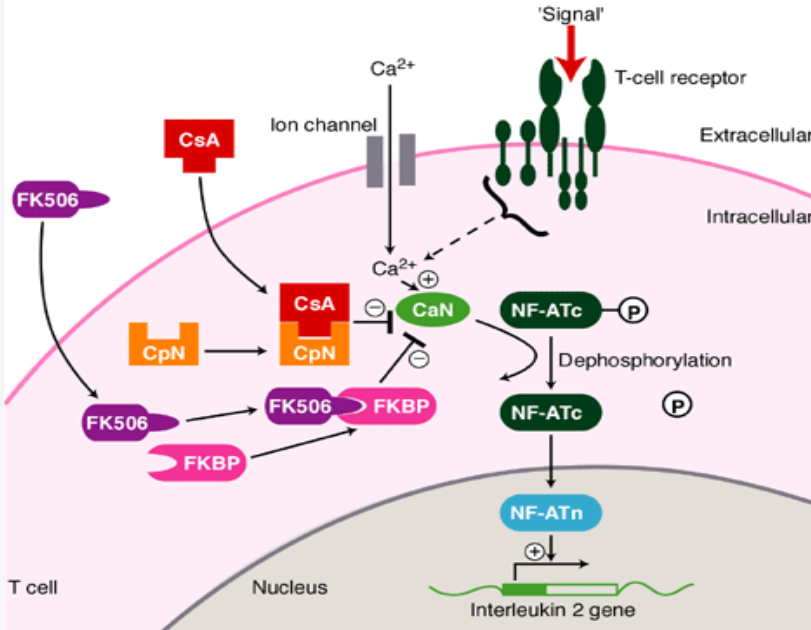
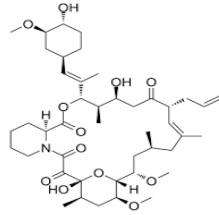
Formación de equipos multidisciplinarios para el seguimiento de pacientes trasplantados

## Objetivos Específicos

Desarrollo y validación de un modelo poblacional de Tacrolimus mediante el estudio de las diferentes covariables que afectan a la variabilidad interindividual (polimorfismo, sexo, edad, funcionalidad renal, días post trasplante, comedicación)

Optimización de dosis mediante el empleo de modelos farmacocinéticos

# Tacrolimus



## ¿PORQUE ELEGIMOS TACROLIMUS?

Presenta una muy alta variabilidad intra e inter individual  
**Estrecho Margen Terapéutico**  
**Actual target:**

**C0: 5-10 ng/mL Terapia de Mantenimiento**  
**C0: 10-15 ng/mL Primer Mes Post TR**

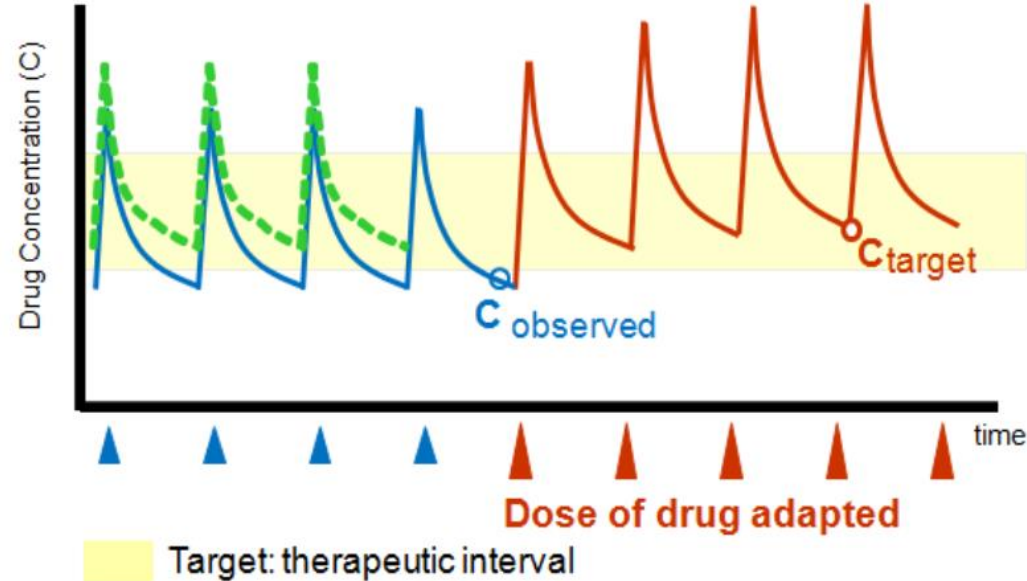
**Mejor Predictor Exposición-Efecto: AUC-Difícil estimación con muestreo limitado**

**Podemos encontrarlo unido en su mayoría a los G. Rojos, Albúmina y Alpha 1 - glicoproteína a nivel del plasma**

### Principales rutas de eliminación

Metabolizado por la familia de isoenzimas CYP3A CYP3A4 and **CYP3A5**

Principales Efectos adversos: Neurotoxicidad,  
**Nefrotoxicidad**



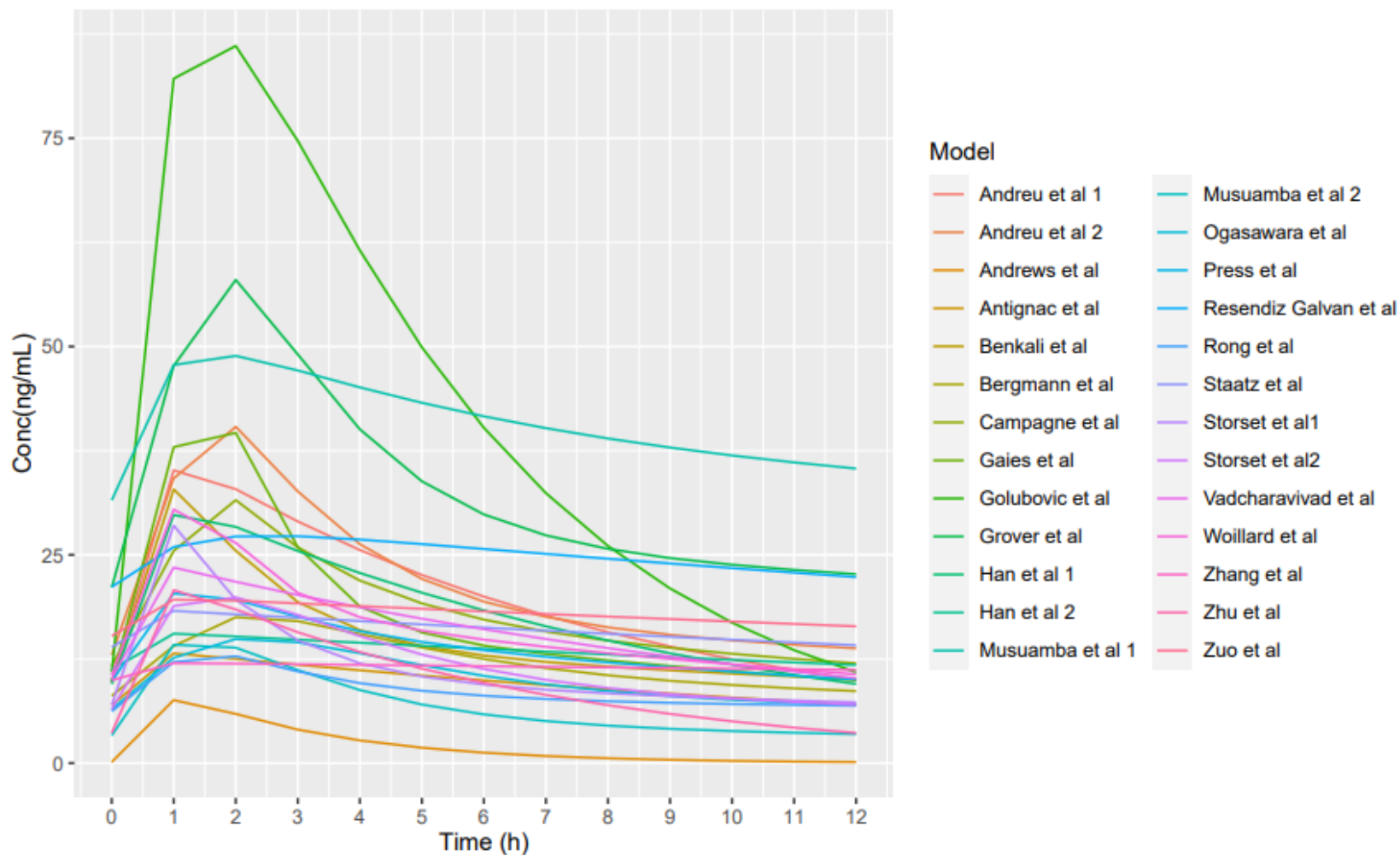
- En este contexto, la dosificación de precisión informada por modelos (MIPD) puede conducir a tratamientos más seguros y eficaces.
- Diversos modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK) de FK para implementación prospectiva
- Alta heterogeneidad en los modelos popPK de FK

A. Fuchs. Implementation of Bayesian Therapeutic Drug Monitoring in Modern Patient Care



- Necesidad de Validación Previa

## Variability between Tacrolimus Models—Simulation of a Typical ID



# Evaluación Externa- Modelos de Tacrolimus a Nivel Mundial



Diferentes Países



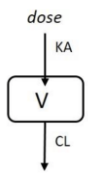
Multicéntricos

En su gran mayoría no se encuentran validados externamente



Datos solamente a predosis.  
Datos a predosis + Datos a otros tiempos de muestreo

Es Necesario Desarrollar un Nuevo Modelo ??



Monocompartimental- Bicompartimental

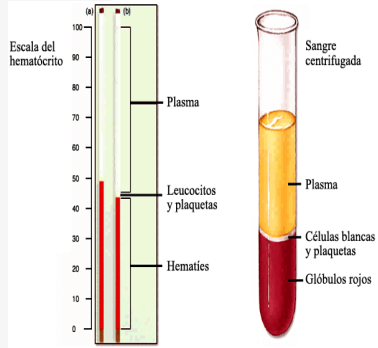
Tlag- Ka-Erlang Models

Diferentes Covariables Utilizadas



# ► Covariables Reportadas en los Diferentes Modelos

## HEMATOCRITO- POD

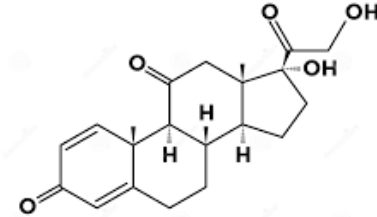


## CYP3A5 Polimorfismo



## Co-Medicación

### PREDNISONA



## SCr- ClCrea- eGFR

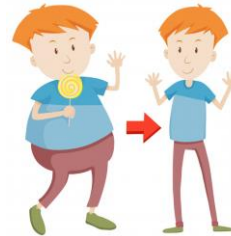
STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE	GFR*	% OF KIDNEY FUNCTION
Stage 1	Kidney damage with normal kidney function ≥90 mL/min	≥90%
Stage 2	Kidney damage with mild loss of kidney function 60 to 89	60-89%
Stage 3a	Mild to moderate loss of kidney function 45 to 59	45-59%
Stage 3b	Moderate to severe loss of kidney function 30 to 44	30-44%
Stage 4	Severe loss of kidney function 15 to 29	15-29%
Stage 5	Kidney failure Less than 15	Less than 15%

\* Your GFR number tells you how much kidney function you have. As kidney disease gets worse, the GFR number goes down.

## EDAD



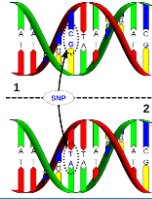
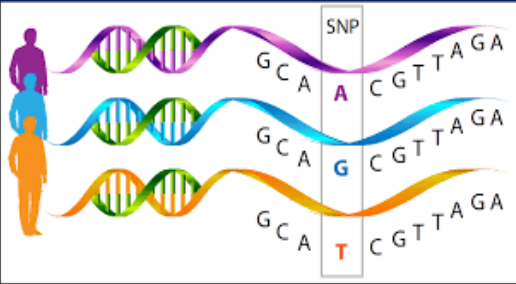
## PESO



## SEXO

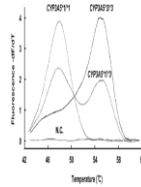


# Polimorfismo en CYP3A5



## SNPs

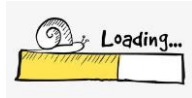
El FK es metabolizado principalmente por las enzimas CYP3A4 Y CYP3A5, cambios en un nucleótido (SNP) son los principales causantes de la variabilidad interindividual reportada en FK



## CYP3A5\*3 VS CYP3A5\*1

Individuos que portan CYP3A5\*3 suelen asociarse con un clearance menor y requerimientos de dosis menores que aquellos pacientes que son portadores del alelo CYP3A5\*1

## Diferencias en las poblaciones



CYP3A5 no se ve expresada en la mayor parte de la población caucásica. El gen 6986A > G SNP provoca un defecto de splicing. Variante con alta frecuencia mayor parte de la población caucásica son considerados non-expressers (CYP3A5\*3/\*3)



## Diferencias en las poblaciones

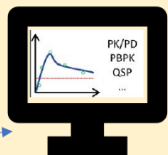
La población africana expresa la enzima CYP3A5 puesto que son portadores de al menos uno de los dos alelos CYP3A5\*1



# WORKFLOW PARA EVALUACIÓN EXTERNA

PubMed

## REVISIÓN SISTEMÁTICA



- TxRenales Adultos
- Solo Lib Inmediata
- 26 Modelos popPK de FK




• 39 TxRenales



- Estudio Retrospectivo
- Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela


Monolix® 2021R1 (Lixoft, France)

## COVARIABLES

- Post Operative Day (POD) 

- **Polimorfismo CYP3A5 \*** 

- Edad Sexo 

- Hematocrito (HCT), Creatinina, CreaCl, eGFR 

- Comedicación (Prednisona)



Peso – Masa Magra Corporal(MMC)

- Tubo EDTA

- [FK] 



- Total 396 obs [FK]
- ETAPA 1 = 3 [FK] previas a la curva
- ETAPA 2 = FK Curva
- ETAPA 3= [FK] luego de la curva



Evaluación de la capacidad Predictiva

Evaluación de la capacidad Predictiva



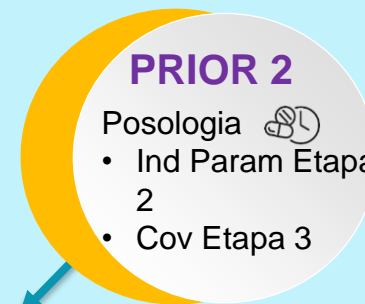
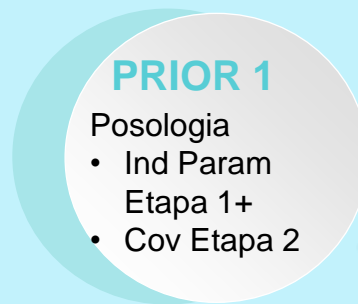
“A PRIORI”

COVARIATES  
+  
POSOLOGIA



• POPULATION PREDICTION

BAYESIAN  
FORECASTING



- Estimación de Parámetros Individuales
- “a priori “ Performance
- Se comparan [FK] simuladas vs Datos Etapa 1

- Re-Estimation de los parámetros individuales

- Prior 1-4, se realizan las predicciones con las [FK] previas (“ a posteriori”)
- Se compara la [FK] del prior n contra el dato de la ETAPA n+1

## MÉTRICAS DE EVALUACION

PE (%) F20

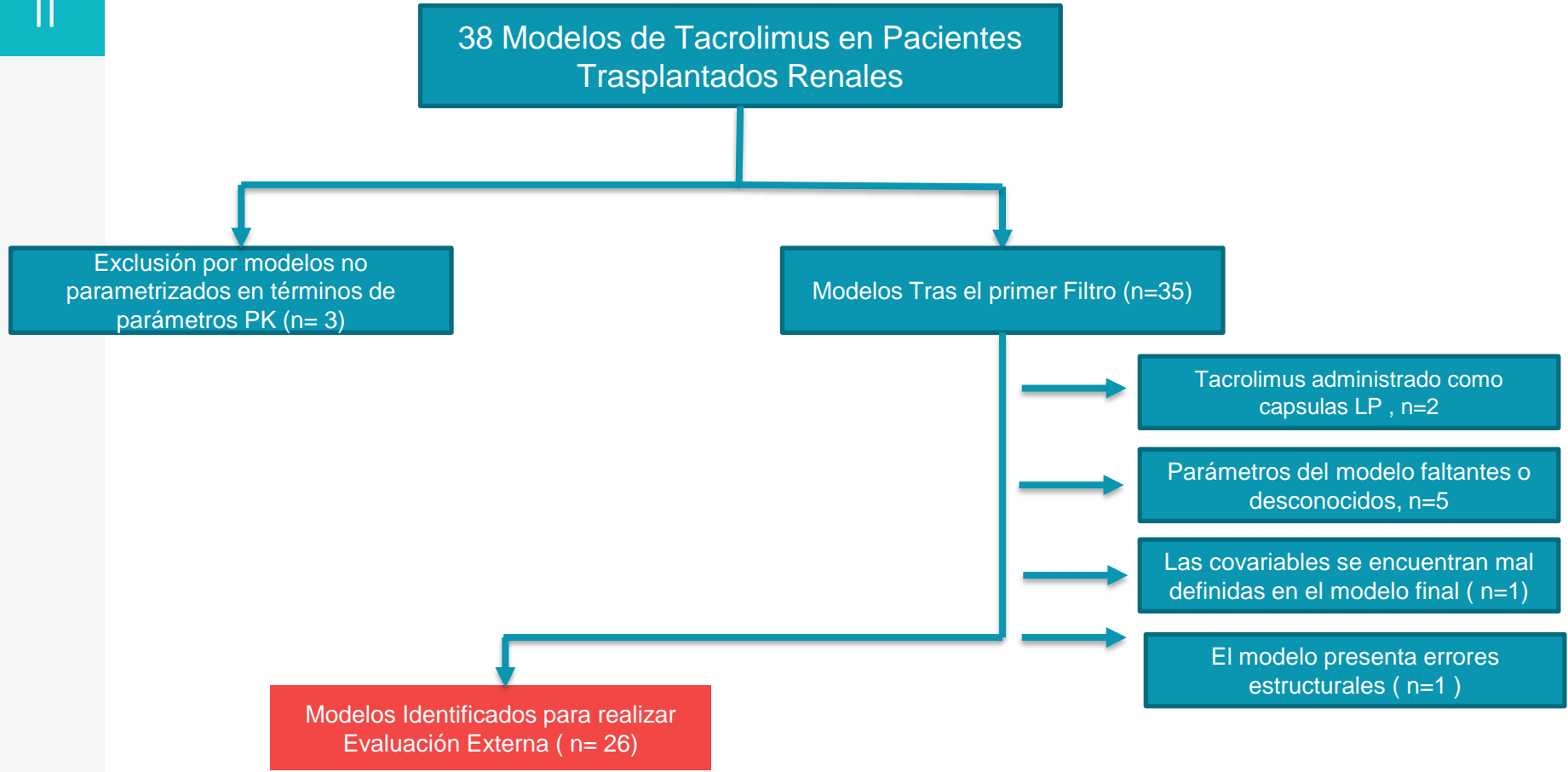
MPPE (%) F30

MAPE (%)



**SIMULACIONES Realizadas: Simulx® 2021R1 (Lixoft, France)**

# PROCESO DE SELECCIÓN DE MODELOS PARA EVALUACIÓN EXTERNA



# Evaluación Externa: Pacientes-Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela- Unidad de Monitoreo de Medicamentos



**39 Adultos  
Trasplantados Renales  
con al menos un set  
de datos, conteniendo  
una Curva**



**ETAPA 1: Denominamos a  
a las 3 Concentraciones de  
FK previas a la Curva  
ETAPA 2: CURVA FK  
ETAPA 3, 4: Post Curva**



## ¿ Qué Modelos tienen aceptable capacidad predictiva para la farmacocinética de FK en nuestra población?



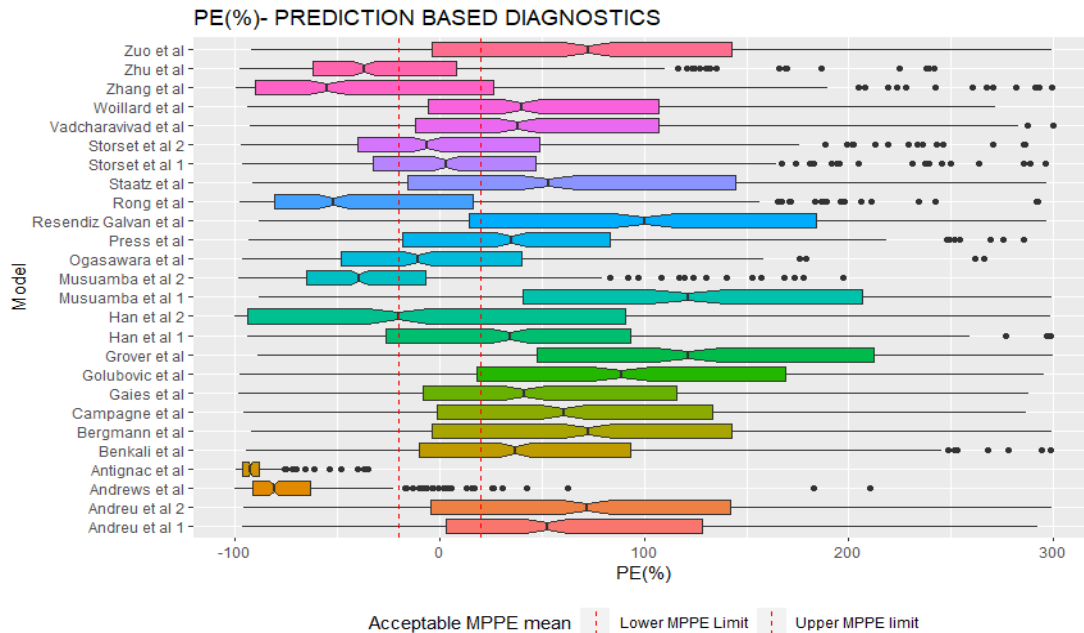
- ▶ La exactitud y precisión de cada modelo fue evaluada a través del MPPE y el MAPE respectivamente.
- ▶ También se calculó el porcentaje de  $|PE|%$  dentro del 20% (F20) y el 30% (F30) que representan un índice de combinación tanto de exactitud como precisión.

### Candidatos deben cumplir:

Las siguientes métricas fueron definidas para considerar un modelo adecuado para posibles ajustes de FK

- a)  $IC_{95} MPPE \pm 20 \%$
- b)  $MAPE < 35 \%$
- c)  $IF_{20} > 35 \%$  ,  $IF_{30} > 50 \%$

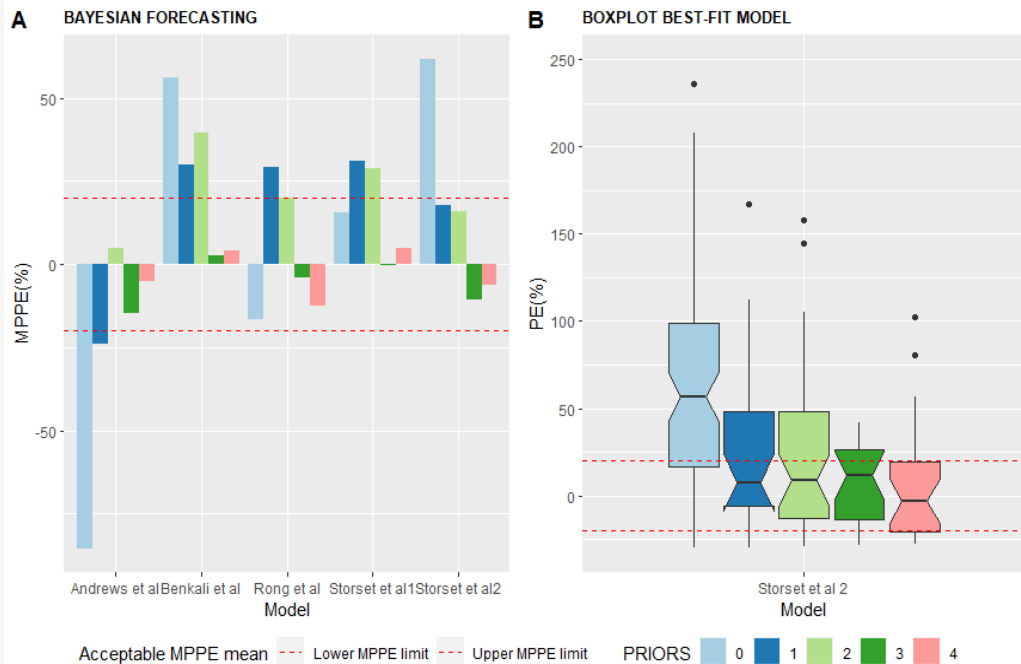
# Resultados: PREDICCIÓN “A PRIORI”



- Ningún modelo fue satisfactorio en cuanto a su predicción “a priori”

# Resultados: Bayesian Forecasting

15



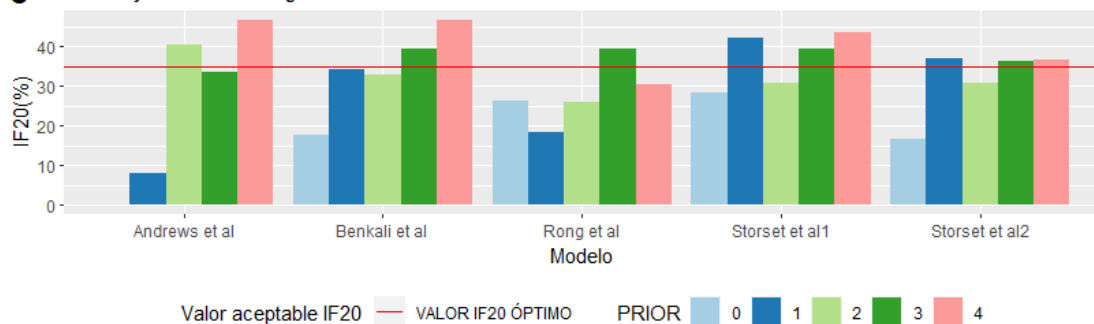
El Pronóstico Bayesiano demostró mejorar significativamente la exactitud y la precisión de las predicciones.

Cinco (5) Modelos Cumplieron con los requisitos para ser considerados aptos para potenciales ajustes de dosis de FK en nuestra población a partir del 3er, 4to prior

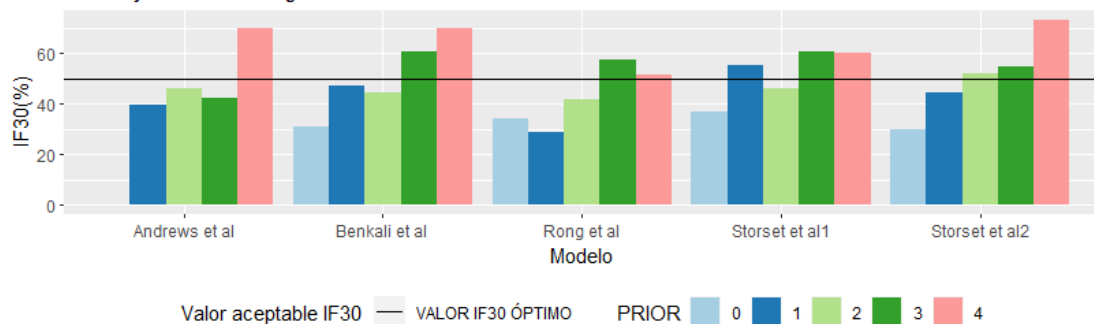
Los modelos de mejor ajuste incluyeron, HCT, MMC, Tiempo Post TR , Dosis de Prednisona y CYP3A5\* entre sus covariables

# BAYESIAN FORECASTING

**C** IF20- Bayesian Forecasting



IF30- Bayesian Forecasting



Después de evaluar los 26 modelos de FK, solo 5 lograron una precisión y exactitud aceptables para ser utilizados para MIPD. El modelo POPpk reportado por Storset et al 2 arrojó los mejores resultados en el 4to prior con un MPPE de -6.40 ( CI 95 -19.9:7.14) %, un MAPE de 30.1 %, IF 20 e IF 30 de 36.6 y 73.3 % respectivamente. La inclusión de los datos del polimorfismo de CYP3A5 podría mejorar aún más el rendimiento predictivo y deberíamos evaluarlo.



# Conclusiones- Evaluación Externa

17

## 01

- Los datos de TDM, el Hematocrito, polimorfismo de CYP3A5, dosis de Prednisona, y Masa Magra Corporal resultaron ser las covariables más significativas y pueden ser utilizados en conjunto con el pronóstico bayesiano en cinco de los modelos evaluados para optimizar los regímenes posológicos de FK.

## 02

- Si bien la variable “ Tiempo Post Trasplante “ resulto ser significativa en varios de los modelos evaluados, consideramos que su uso no refleja los acontecimientos fisiológicos que acompañan la evolución del TR

## 03

- No existe aún una armonización respecto a los criterios que deben ser tenidos en cuenta en el momento de llevar a cabo una evaluación externa, investigación metodológica extra es necesaria

# Actualidad: Estudio Prospectivo

18

## Estudio Prospectivo:

Primeros 50 pacientes para desarrollo/ uso de modelo ya escrito.

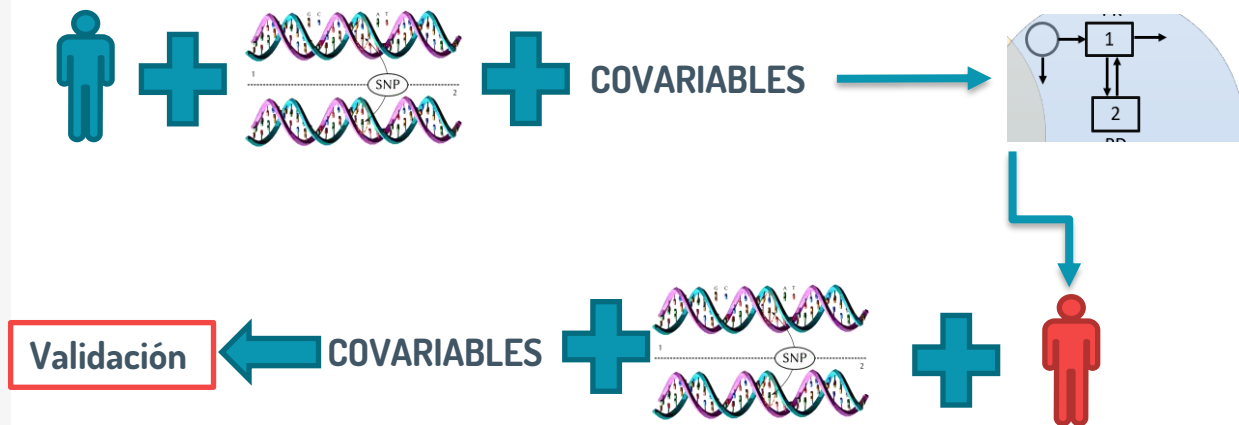
Comparar los resultados de la evaluación externa con datos retrospectivos vs Prospectivos  
(Contamos con datos de polimorfismo).

Segundos 50 pacientes para validar el modelo desarrollado.

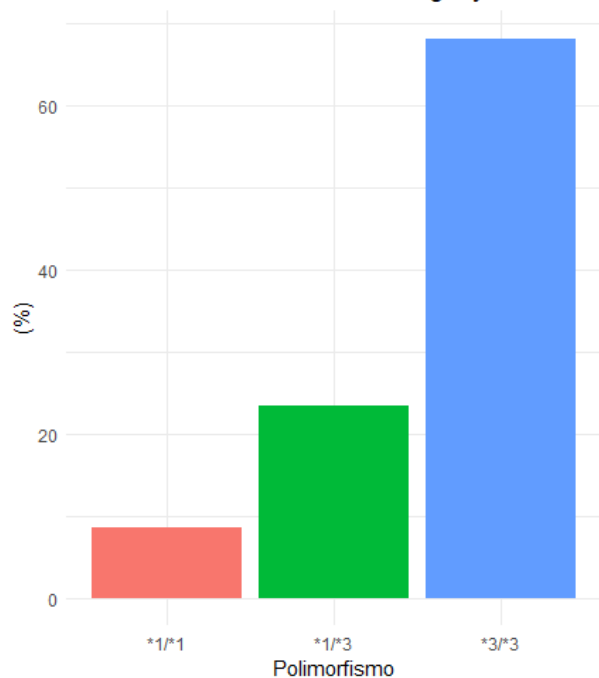
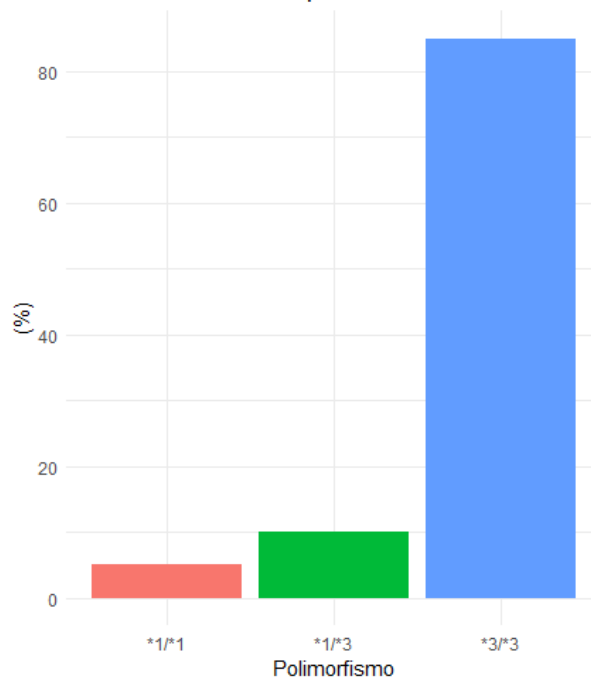
A futuro:

Posibilidad de estudio genético PRE-TR?

Estudio genético en Trasplantes Intervivos del Donante?



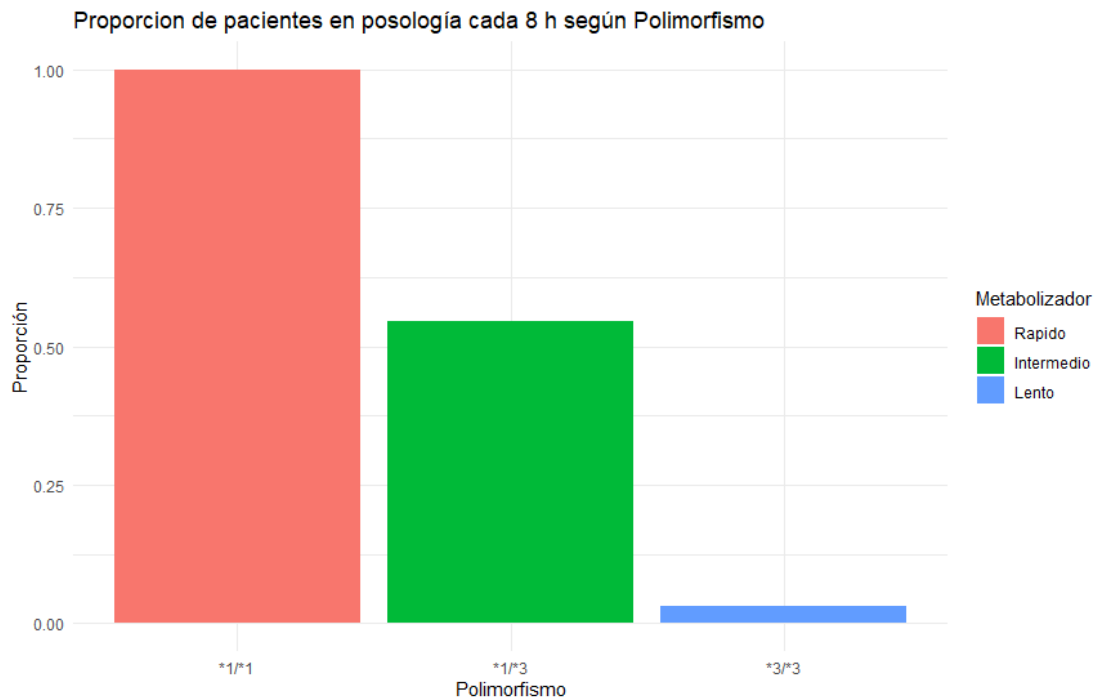
# Datos de Polimorfismo- CYP3A5

**A** Polimorfismo Tx Renales en Uruguay**B** Polimorfismo en Europa

Metabolizador    Rapido    Intermedio    Lento

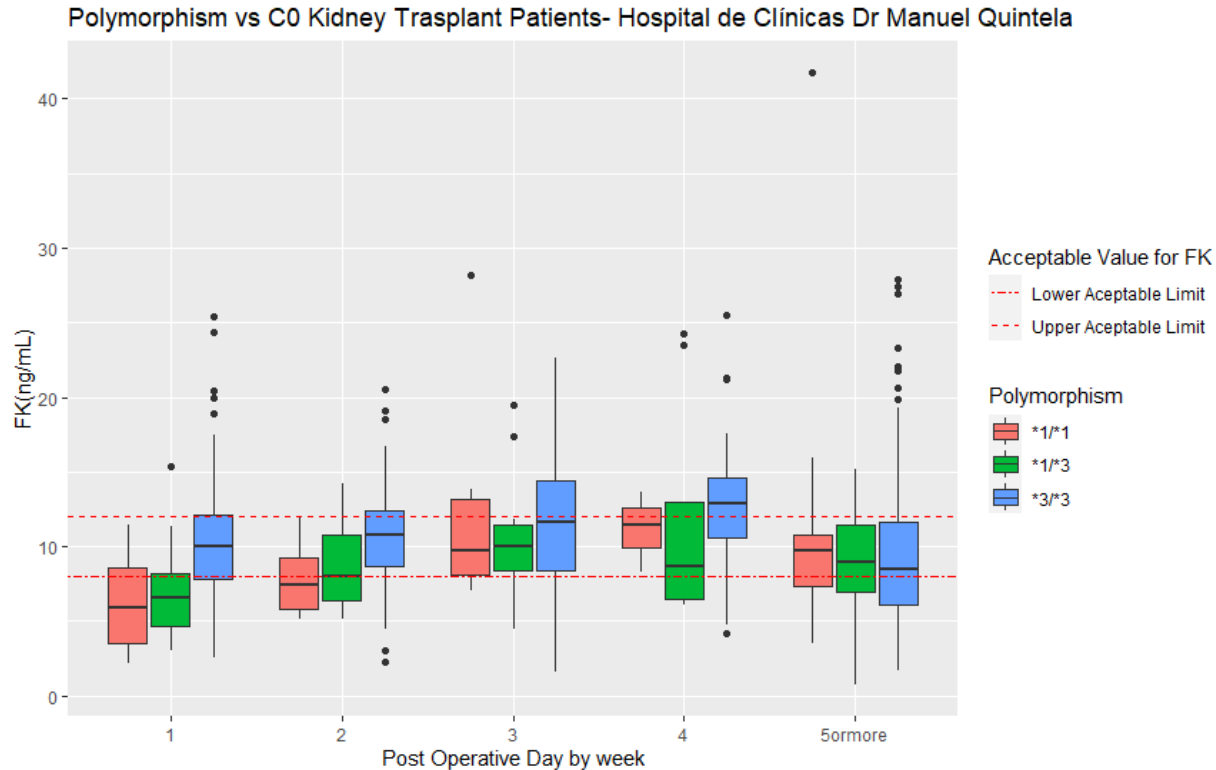
Hay una incidencia mayor de pacientes  $1^*3^*$  en nuestra población a diferencia de lo que ocurre en una población caucásica promedio. Esto podría generar diferencias en los niveles buscados si se desconociese el dato.

# Problema: Varios pacientes tienen posologías c/8 h.. MIPD sería la solución?



En este caso el gráfico muestra la proporción de pacientes reclutados que se encuentran recibiendo Tacrolimus cada 8 h agrupado por polimorfismos. Debemos preguntarnos, es posible mejorar la terapia de estos pacientes con MIPD? Acaso estos pacientes se beneficiarían de la administración de Cápsulas LP?

# Datos de Polimorfismo- CYP3A5



- 1) Se compara la concentración a C0 para los pacientes reclutados en función de su polimorfismo y la semana post trasplante.
- 2) Debemos luego de ello verificar a que valor de AUC se corresponden esos C0 ( Validar un Modelo)
- 3) Independientemente luego en la semana 3 y 4 se puede ver como hay un ajuste entre los grupos dado por el TDM.

## Trabajo en curso...

### Actividades Pendientes de llevarse a cabo en este contexto

- 1) Reclutamiento de 50 pacientes TxRenales para la validación del modelo propio
- 2) Evaluación Externa con los pacientes ya reclutados y ver el impacto de los datos de polimorfismo
- 3) Aplicación de nuevas metodologías (MSA Y MAA) para la optimización de dosis- Pasantía con el grupo de Investigación de la Universidad de Hamburgo
- 4) Búsqueda de variables clínicas- Existe una correlación con el porvenir de los trasplantes y los datos ya expuestos?