



Farmacometría en población pediátrica en Argentina. Avances y desafíos

Paula Schaiquevich, PharmD, PhD
CONICET

Hospital de Pediatría JP Garrahan

Argentina

Descripción general

Introducción

Farmacometría en pacientes pediátricos con trasplante

Farmacometría en pediatría oncológica

Descripción general

Introducción

Farmacometría en pacientes pediátricos con trasplante

Farmacometría en pediatría oncológica

Población pediátrica

✓ Neonatos



✓ Infantes

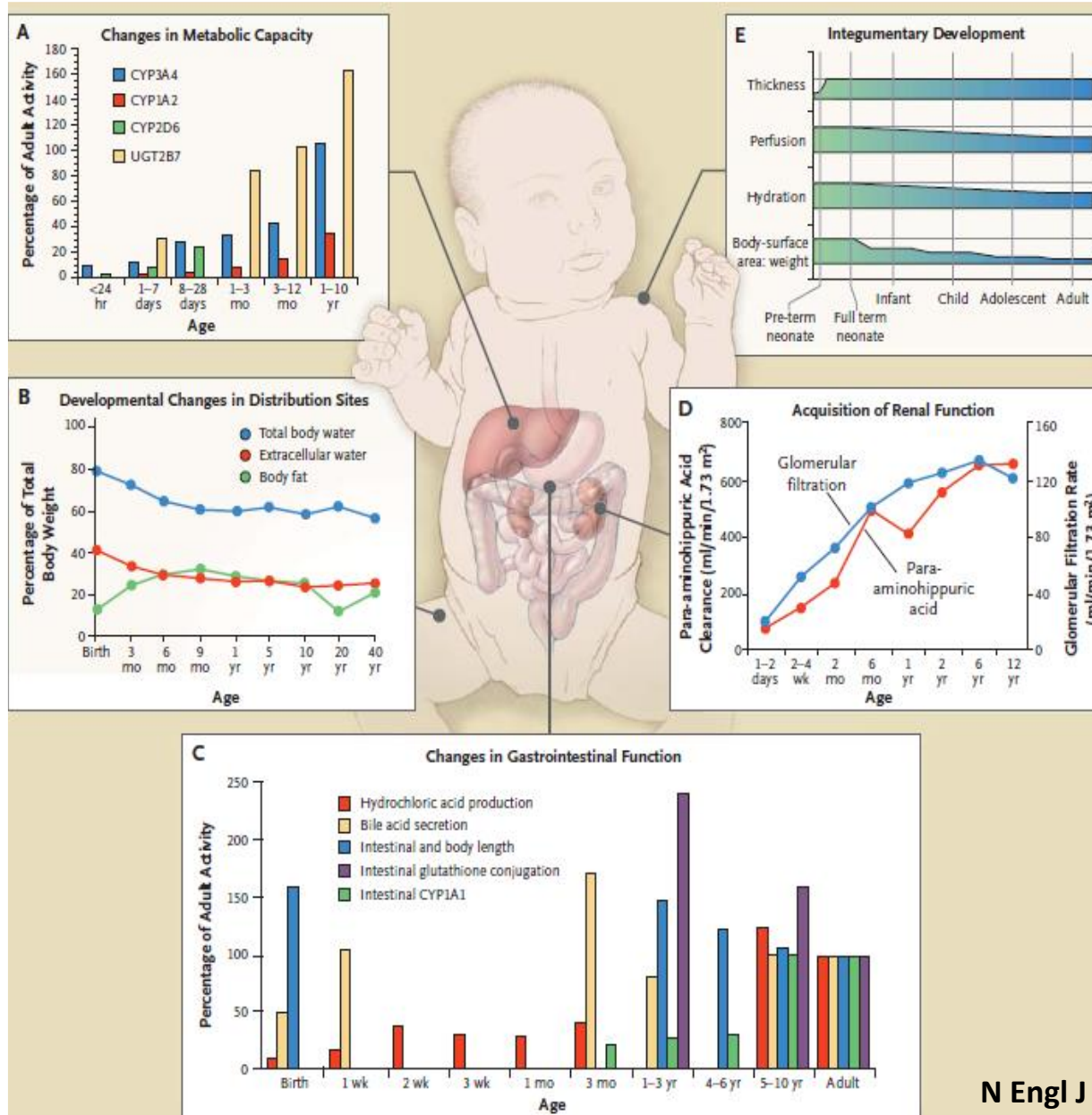


✓ Niños (“toddlers”, “Children”)

✓ Adolescentes



Cambios fisiológicos en la población pediátrica



Además, alteraciones patológicas

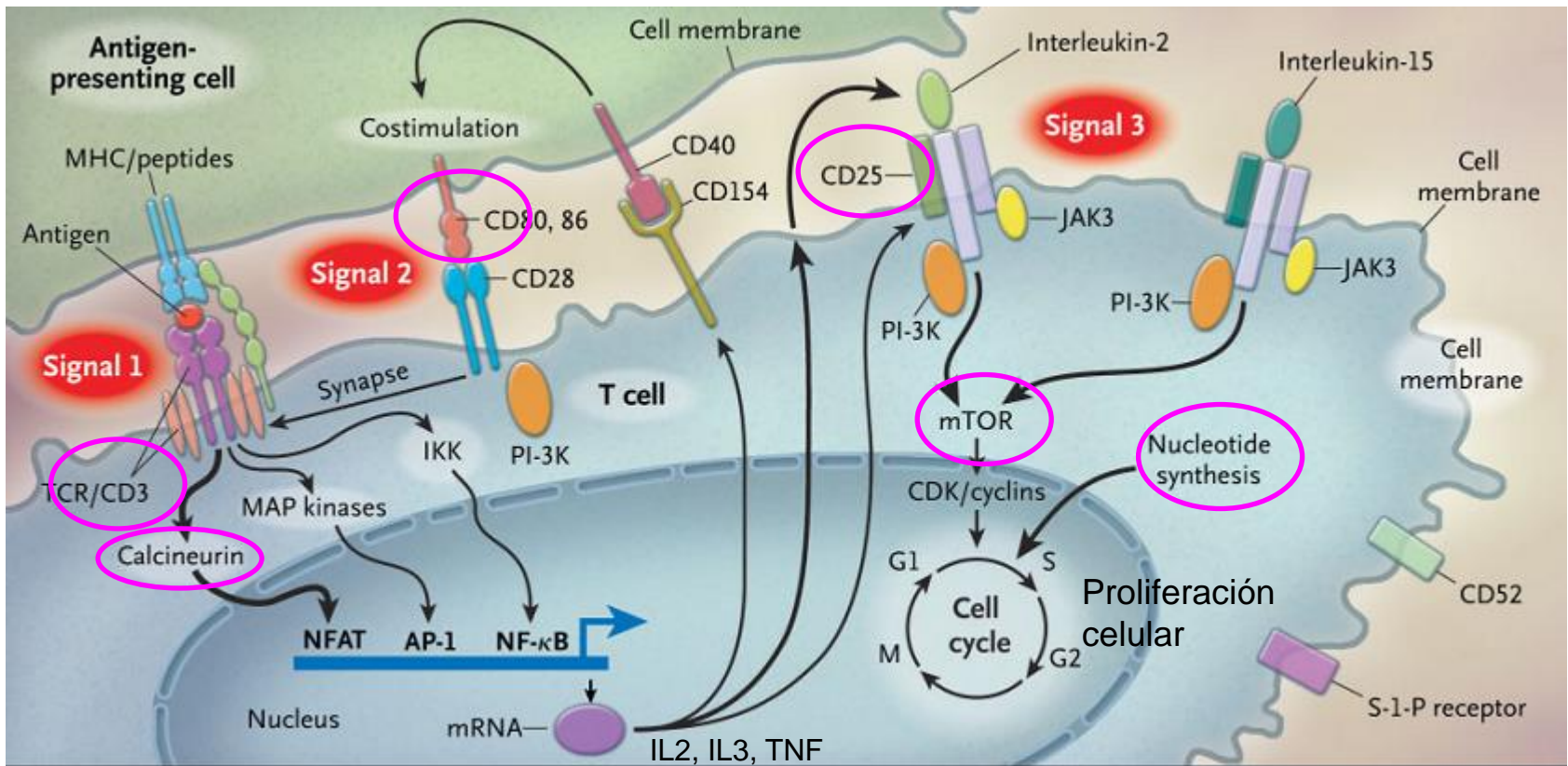
- ✓ **Desnutrición**
- ✓ **Fibrosis quística**
- ✓ **Quemados**
- ✓ **Enfermedades inmunológicas y autoinmunes**
- ✓ **Oncológicos**
- ✓ **Trasplantados de órgano sólido**
- ✓ **Infecciones**
- ✓ **Enfermedades cardíacas**

Complejidad en la farmacocinética y en la interpretación farmacoterapéutica

Trasplante de órgano sólido

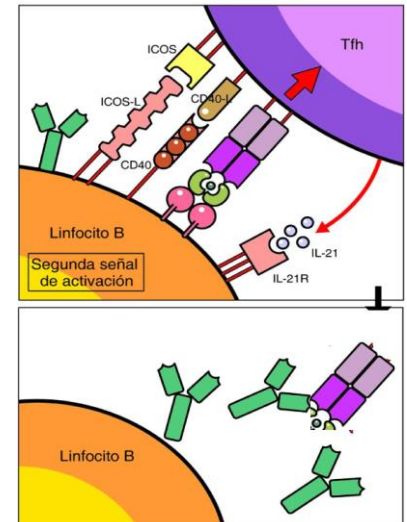
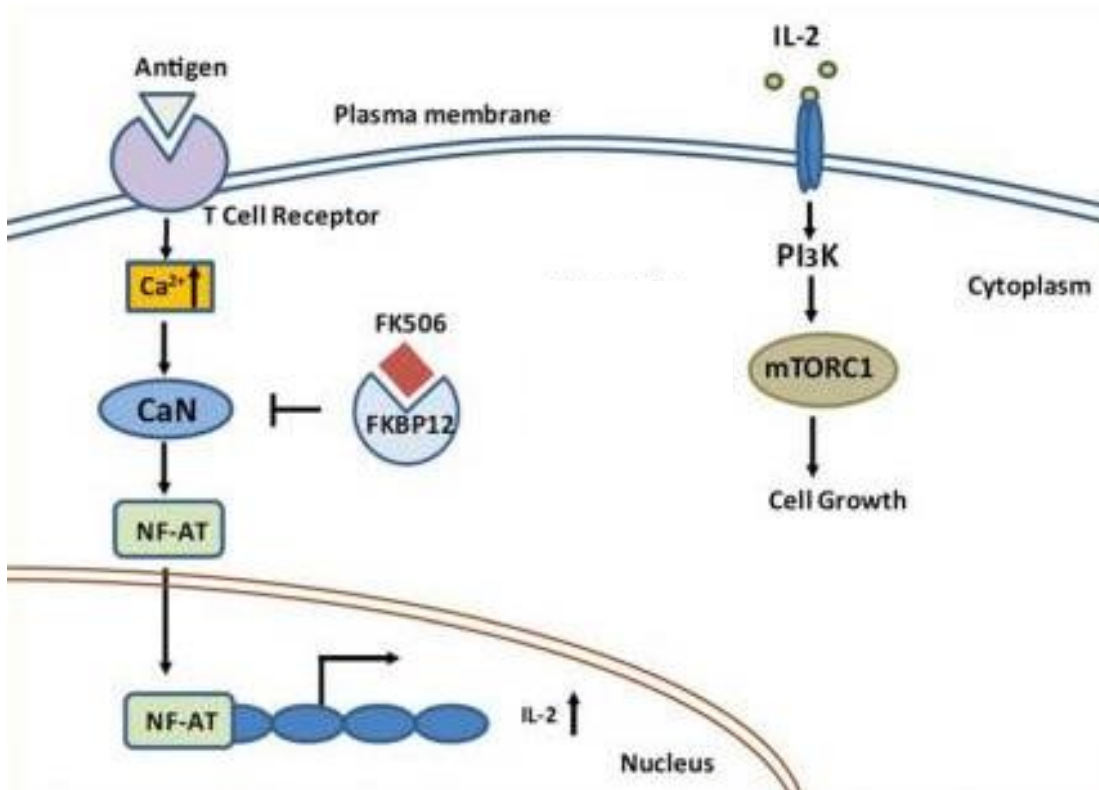
Inmunosupresión en el trasplante

Prevenir la injuria del aloinjerto y el rechazo para asegurar la sobrevivida del órgano y del paciente.

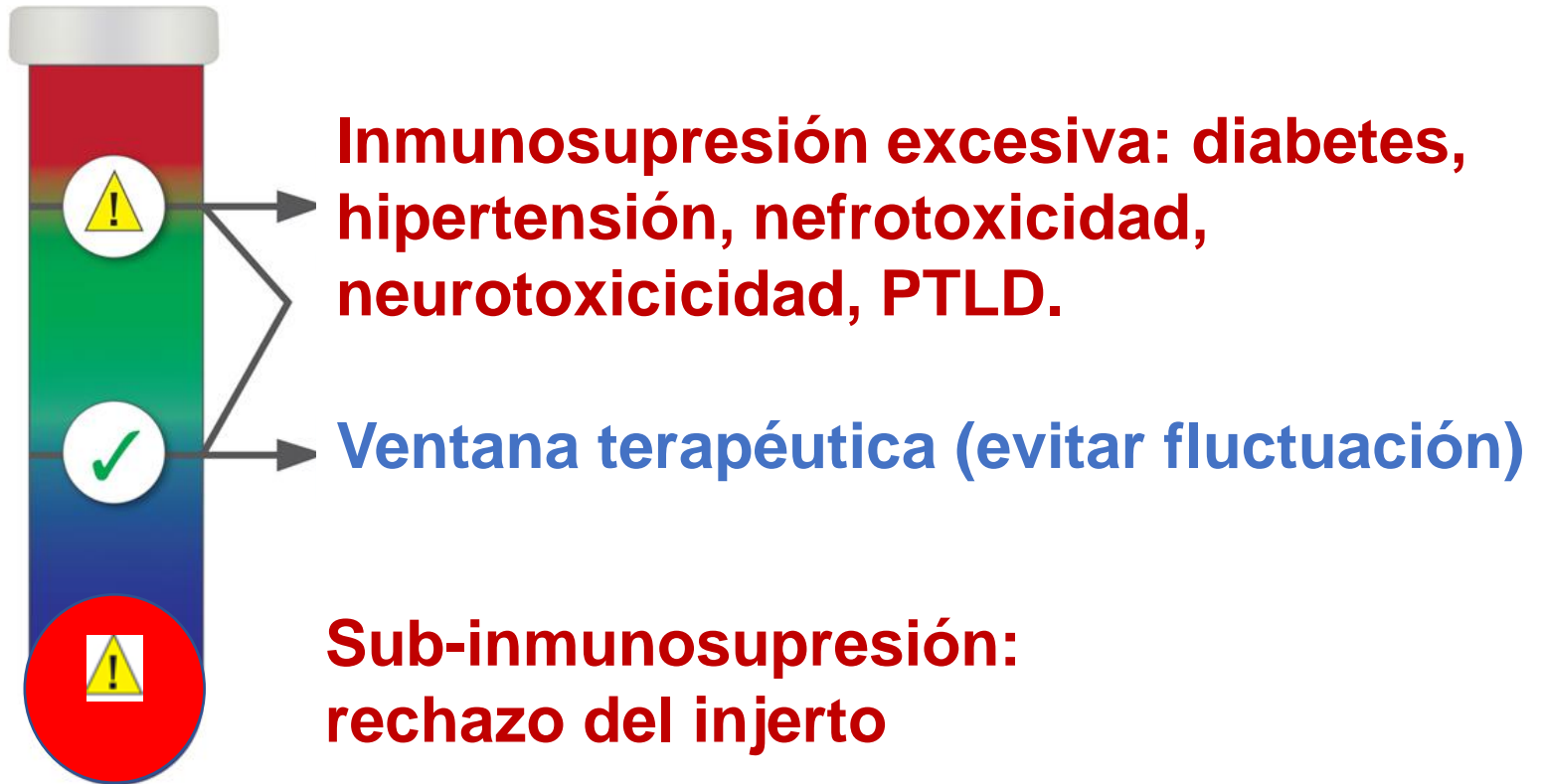


Inmunosupresión en el trasplante

Inhibidores de calcineurina



Inhibidores de calcineurina-Tacrolimus



Monitoreo terapéutico → Dosificación de precisión



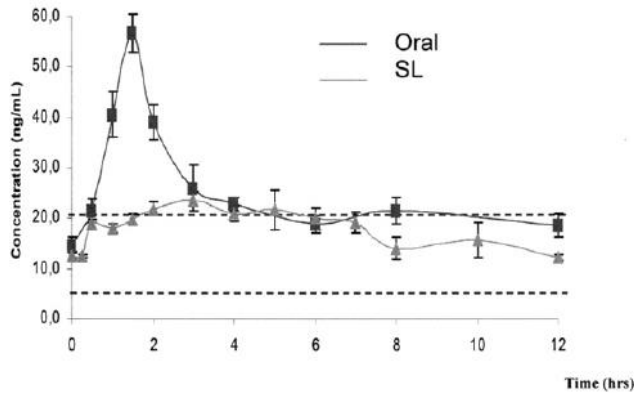
Administración de tacrolimus en poblaciones especiales: niños de corta edad, alteraciones en la deglución, sedoanalgesia, ventilación mecánica



Vías de administración y formulaciones huérfanas

Farmacocinética de tacrolimus luego de la administración sublingual

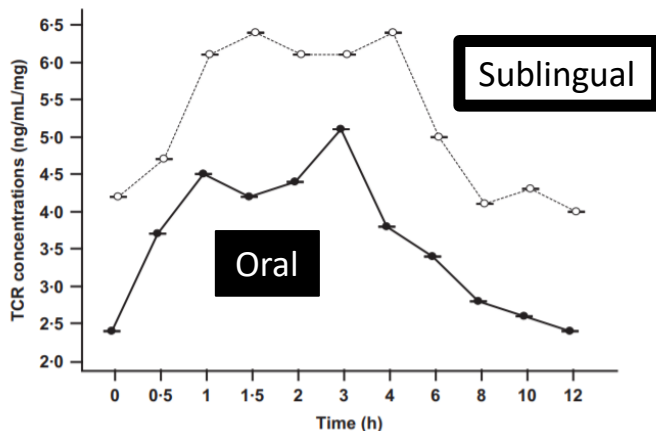
Sublingual Tacrolimus as an Alternative to Intravenous Route in Patients With Thoracic Transplant: A Retrospective Study



	Oral: n = 5		SL: n = 6	
	Mean	SD	Mean	SD
Dose (mg/kg)	0.414	0.246	0.116	0.096
AUC (ng · h/mL)	252	92.7	230	74.1
t_{max} (h)	1.3	0.6	2.3	0.5
C_{max} (ng/mL)	45.8	21.8	24.0	9.1

Disminución de la dosis para obtener similar exposición sistémica

Sublingual administration improves systemic exposure of tacrolimus in kidney transplant recipients: comparison with oral administration



Parameters	Oral route	SL route	P
AUC (ng·h/mL/mg)	52.3 ± 36.8	68.7 ± 34.3	0.005
C_{max} (ng/mL/mg)	5.8 (2.7–12.4)	7.6 (4.9–11.8)	0.27
C_{min} (ng/mL/mg)	2.3 (1.4–3.8)	3.9 (2.6–5.8)	0.0001

Collin C., Transplant Proc, 2010: 1-7
Federico S., Eur J Clin Invest 2016; 1-7

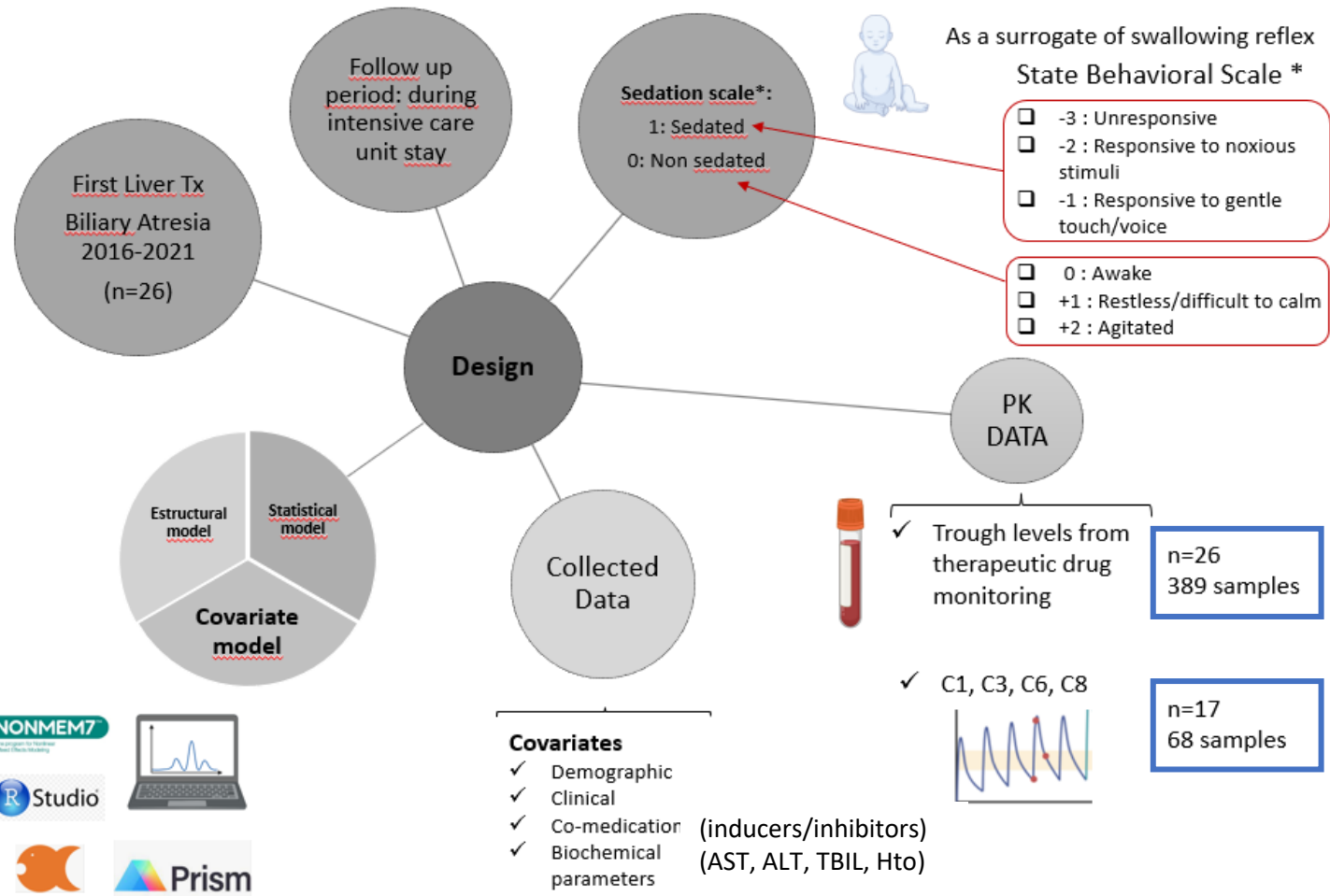
Population pharmacokinetics of sublingually administered tacrolimus in infants and young children with liver transplantation



Natalia Riva ✉, Manuel Ibarra, Zinnia P. Parra-Guillen, Maria Eugenia Galván, Erika Pérez, Guido Trezeguet Renatti, Paulo Cáceres Guido, Clarisa Lopez, Nieves Licciardone, Esteban Halac, Marcelo Dip, Alejandro Cruz, Oscar Inventarza, Daniel Buamscha, Iñaki F. Troconiz, Paula Schaiquevich



- ✓ IRC: #970
- ✓ Clorhexidine 0.12%
- ✓ Fasted state: 1 hour
- ✓ CMIA: Architect® Abbott, Chicago, IL, USA.
- ✓ Dose: 0.1 mg/kg qd or bid
- ✓ C0 target: 7-10 ng/ml



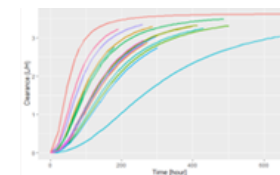
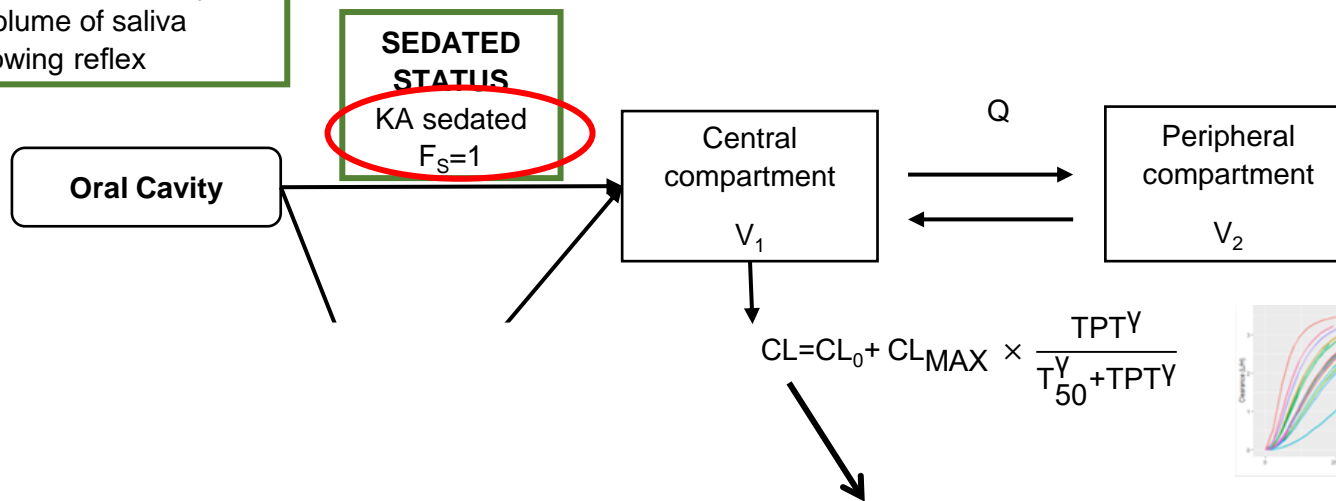
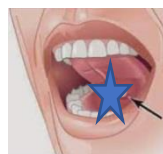
* Curley et al. Pediatr Crit Care Med. 2006 March ; 7(2): 107-114.




Modelo farmacocinético

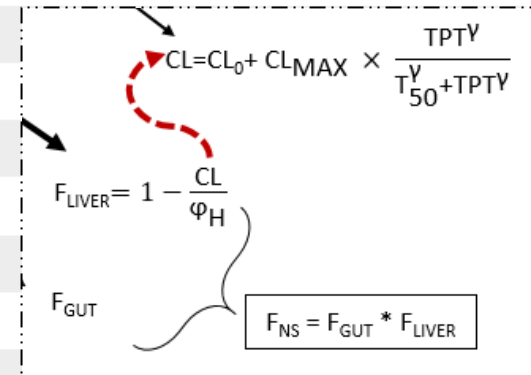
Absorption in Sedated patients:

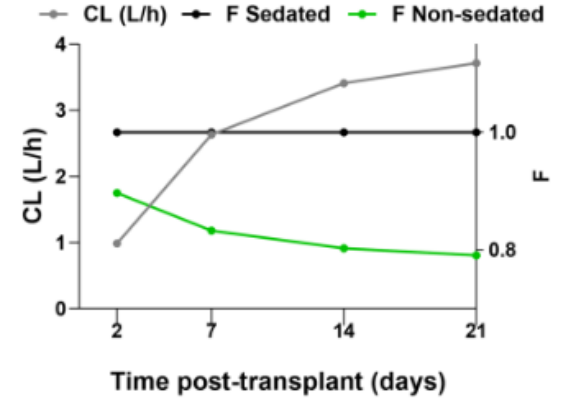
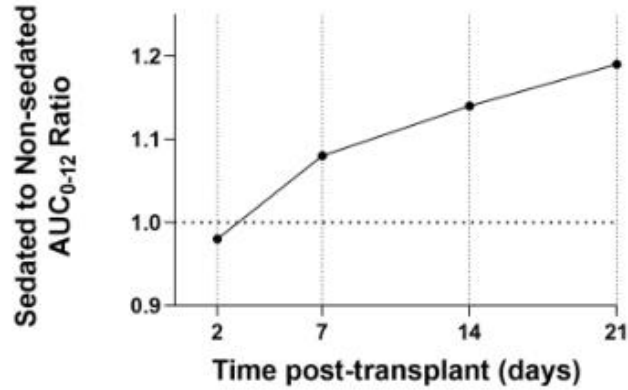
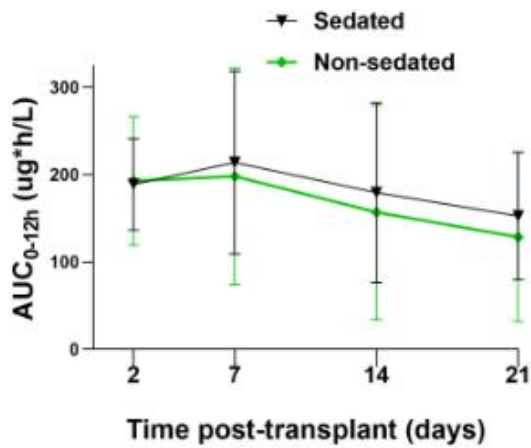
- Tacrolimus low solubility
- Small volume of saliva
- ↓ Swallowing reflex



Model parameter estimates and bootstrap

<u>Parameter</u>	<u>Parameter estimates</u>	<u>Bootstrap 95% Confidence Interval</u>	<u>Shrinkage (%)</u>
Pharmacokinetic parameter			
CLmax/F (L/h)	4.1	3.6 – 7.6	
T50 (hours)	111	73 – 325	 T90% of full liver functionality: 333 h (12 d)
Gamma	2.1	1.1 – 2.9	
V1/F (L)	31.2	21.94 – 46.89	
Q/F (L/h)	2.11	1.62 – 2.64	
V2/F (L)	154.0	113.64 – 193.42	
KA (h⁻¹) sedated	0.1	0.06 – 0.3	
KA (h⁻¹) non-sedated	1.1	0.6 – 2.5	
F _s in sedated	1 (reference value)		
F _{GUT} in non-sedated	0.9	0.7 – 0.99	
IIV F _{GUT} (%)	25.9	11.4 – 46.8	
IIV T50 (%)	101.0	35.7 – 160.0	
IIV V1 (%)	79.8	38.8 – 168.0	
Residual variability			
Residual error [proportional (%)]	71	62 – 77	6

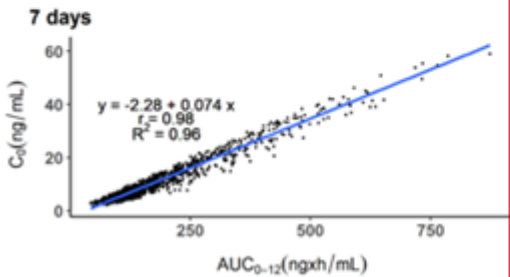
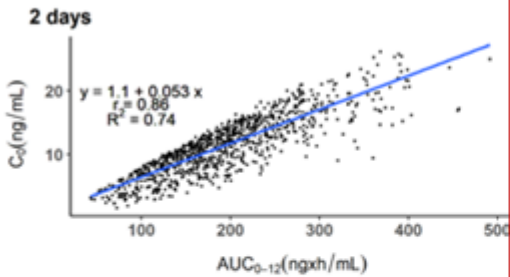




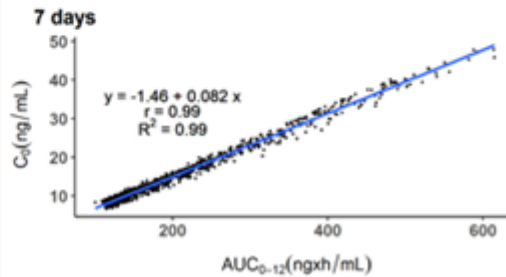
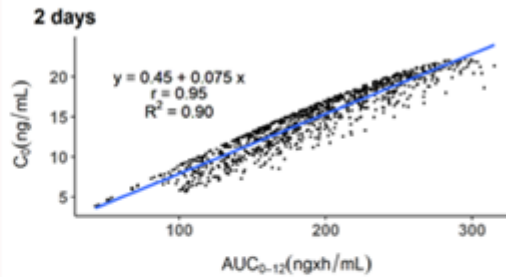
Estudios en curso

- ✓ Validación externa
- ✓ Simulación de distintos escenarios clínicos
- ✓ Incorporación del modelo a la práctica de TDM

Non-sedated status



Sedated status



Una alternativa a la administración de tacrolimus en cápsulas es la dosificación de un **jarabe**.



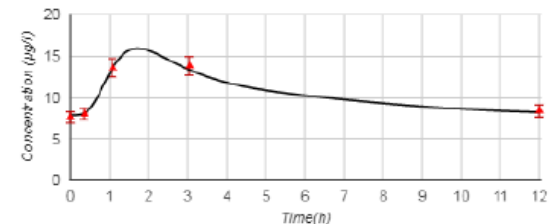
Formulaciones huérfanas

Farmacotecnia, área de Farmacia,
Hospital de Pediatría JP Garrahan



Unidad de Tratamientos Innovadores:

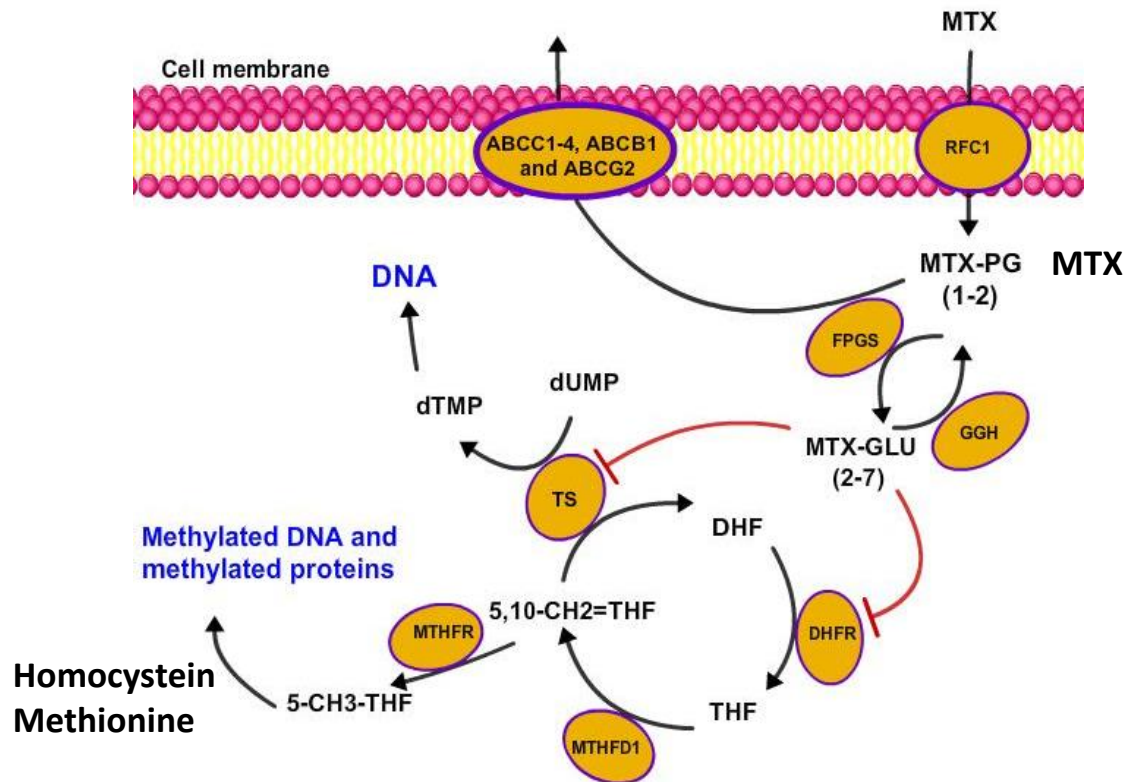
- ✓ Estabilidad de tacrolimus en el jarabe
- ✓ Evaluación de la performance in vivo del tacrolimus luego de su administración en pacientes pediátricos con TMO.



Oncología pediátrica

Altas dosis de metotrexato

Metotrexato es un antimetabolito, utilizado en una serie de tumores malignos pediátricos y de adultos incluyendo LLA, profilaxis y tratamiento de leucemia en SNC y osteosarcoma



Altas dosis de metotrexato

Distribución: 40-60% unión a proteínas plasmáticas

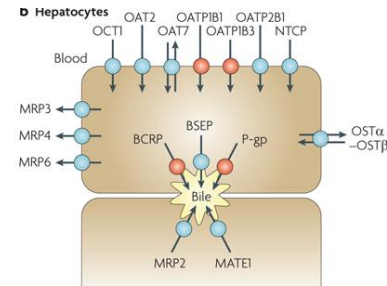
Metabolismo: 7-OH-MTX (hígado, 10%) and DAMPA (intestino, 5%).

Eliminación: 90% renal (filtración glomerular y secreción tubular).

MTX and 7-OHMTX: baja solubilidad en agua, precipita en túbulos renales causando disfunción. Se incrementa al alcalinizar la orina (pH>6.5)

Alta variabilidad inter-individual en la eliminación e interacciones fármaco-fármaco

Monitoreo terapéutico de HDMTX -> Dosificación de precisión



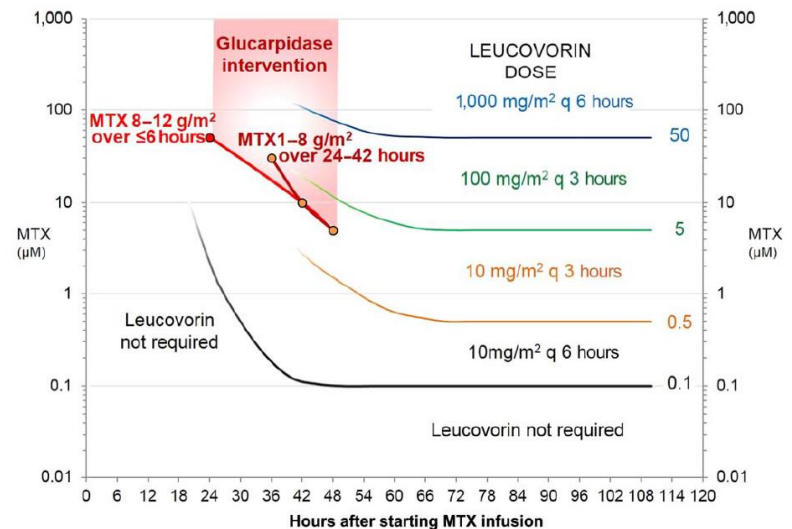
Altas dosis de metotrexato

Toxicidad: mucositis, hepatotoxicidad, mielosupresión, nefrotoxicidad.

Retrasos y reducción de la dosis en ciclos subsecuentes: afecta la eficacia

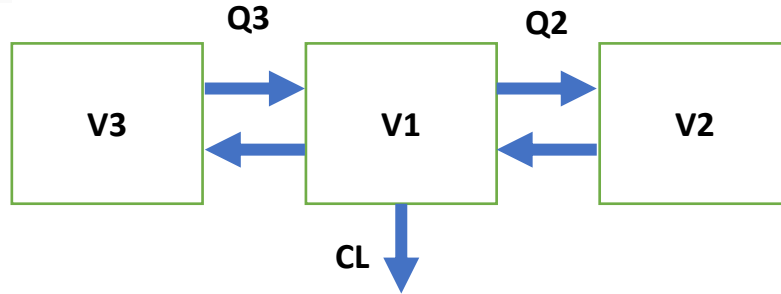
Biomarcador de la función renal: creatinina sérica

Prevención de la nefrotoxicidad: hidratación, rescate con leucovorina, alcalinización de la orina y TDM de MTX





Model informed precision dosing of HDMTX (ALL)



$$CL_i = CL_{pop} * \left(\frac{BSA}{1.73} \right) * \left(\frac{SCR}{29} \right)^{-0.247}$$

(a)



Patient Data

Identifier *
Example

Note: Identifier is not saved

Age *
15.9 yrs

Gender
 Female Male

Weight *
57.3 kg

Height *
168.9 cm

Imperial Unit

Surface: 1.640 m²

SAVE

(b)



Dosing

Indication *
Leukemia

Dose *
5 gm/m²

Protocol

Load *
10 % 0.5 h

Main *
90 % 23.5 h

Simulation
168 h

Prediction Interval : 95 % (Applies to Population)

SAVE

Time [h] ?

Conc [µM] ?

Creatinine [mg/dL] ?

values in µmol/L Unit

Time [h]	Conc [µM]	Creatinine [mg/dL]	
24	137.5	.7	
36	14.17	.94	
42	8.25	.97	
48	5.21	.94	

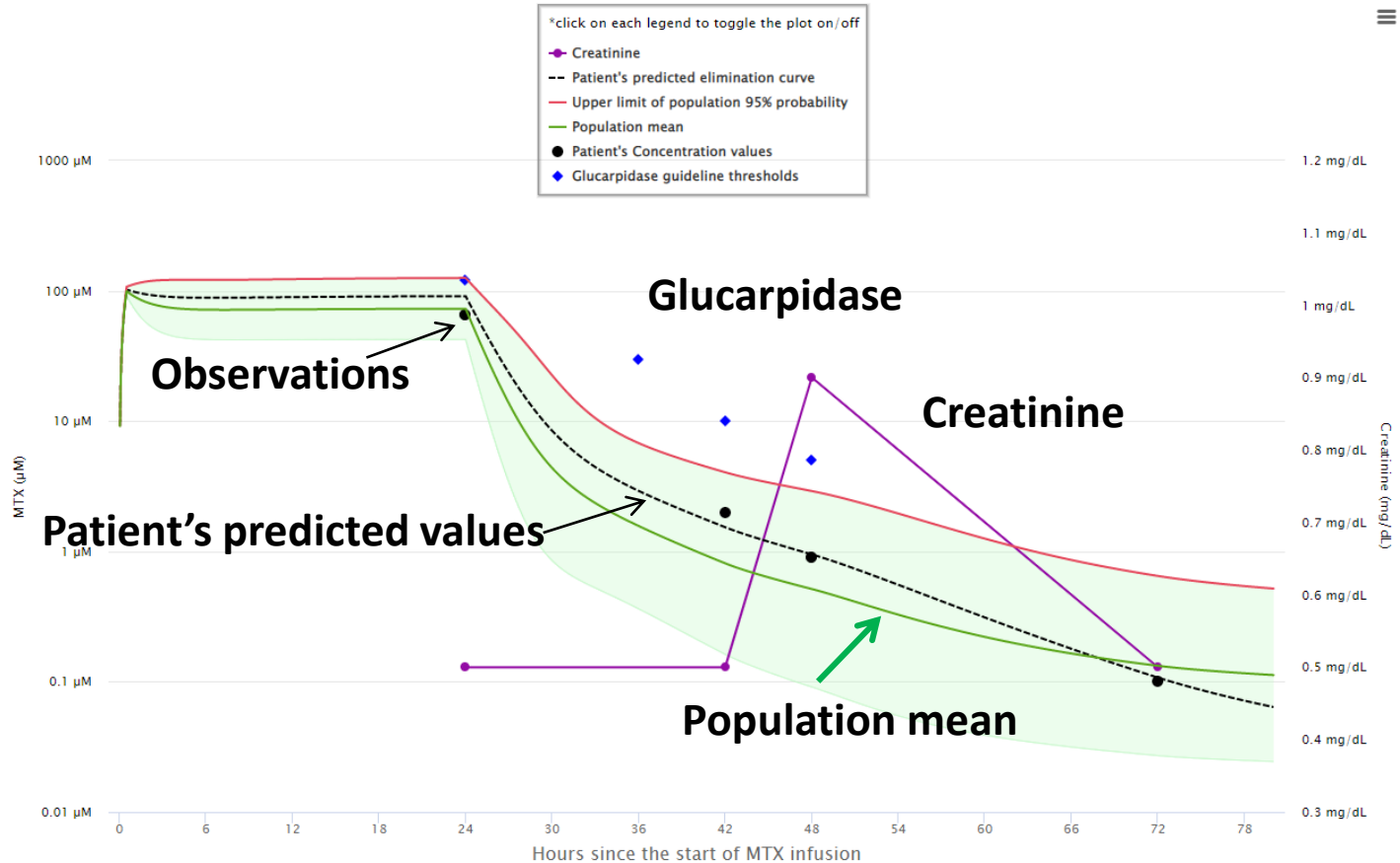
ADD ROW

CLEAR

CALCULATE

Dosificación de precisión de HDMTX en LLA

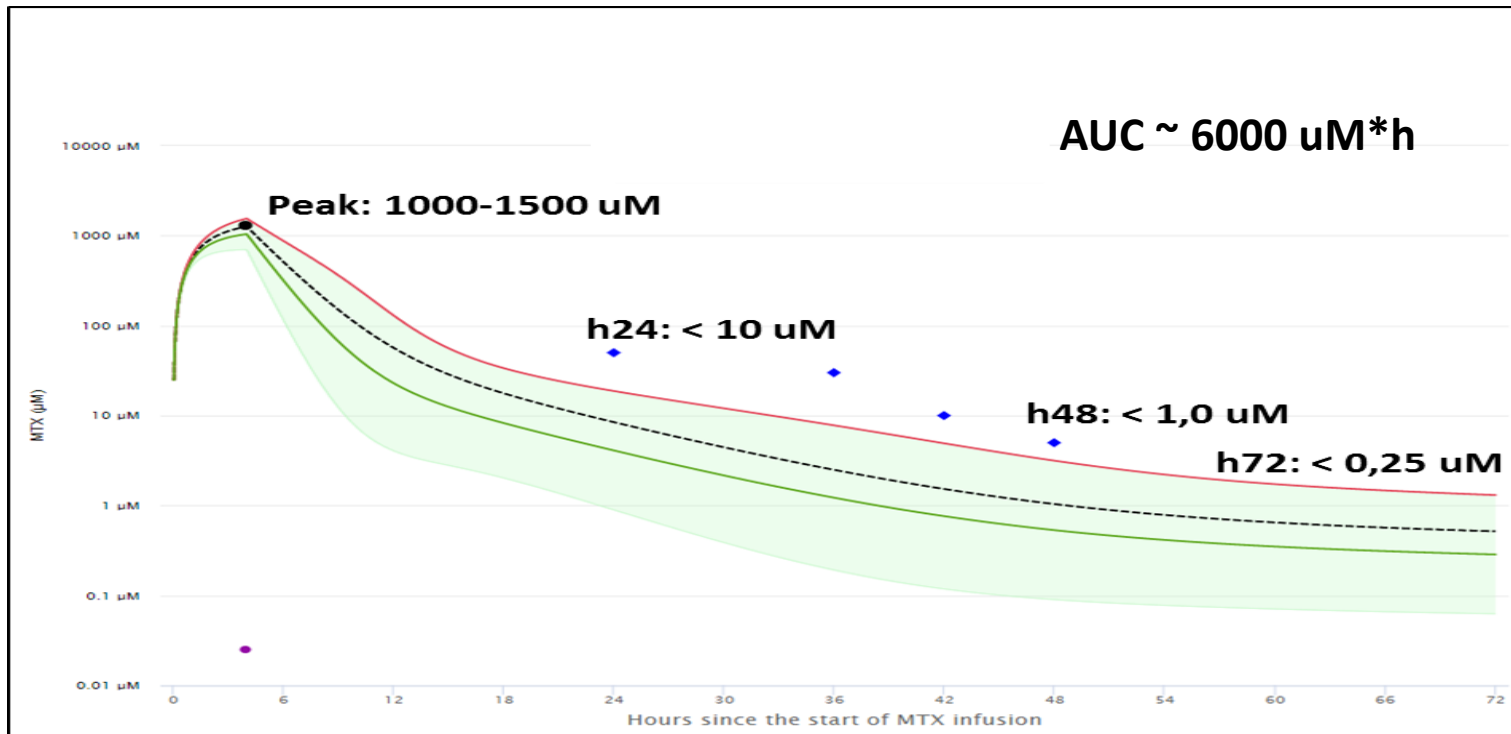
MTXPK.org



Altas dosis de metotrexato en osteosarcoma

- ✓ **El cancer oseo mas frecuente en pediatria, aproximadamente 50 pacientes nuevos por año en Argentina.**
- ✓ **Tratamiento: quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, cirugía (amputación).**
- ✓ **Sobrevida global: 50-70% en enfermedad localizada y 20-30% en pacientes metastásicos.**
- ✓ **Cómo monitorizamos las concentraciones de MTX y ajustamos la dosificación?**

Sabemos que



M
I
P
D

Grupo Iberoamericano de farmacometría

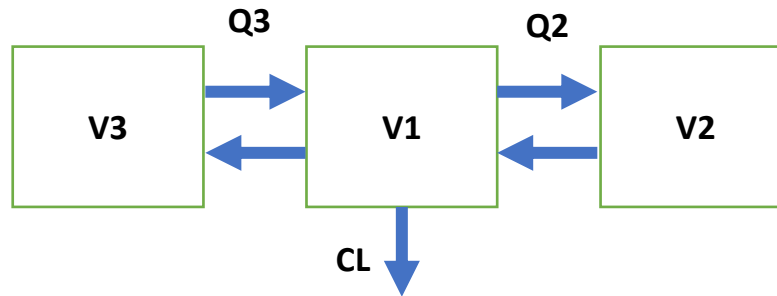


**Desarrollando un modelo farmacométrico
de HDMTX para pacientes con
osteosarcoma.**



Análisis preliminar

Pacientes pediátricos chilenos (n= 45; 222 cursos)



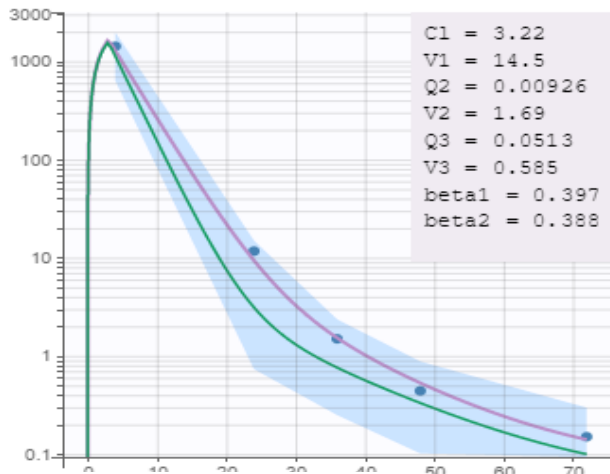
$$CL_i = CL_{pop} * \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{0.75} * \left(\frac{SCR_{pop}}{SCR_{it}}\right)^{\beta_{SCRt}}$$

$$V1_i = V1_{POP} * \left(\frac{WT_i}{70}\right)$$

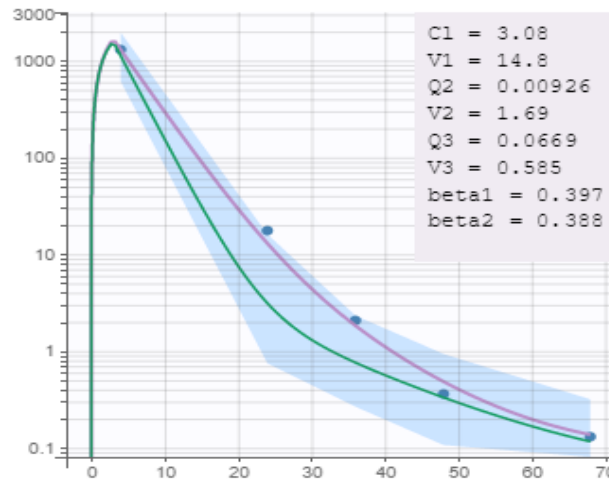
Inter-individual variability in all PK parameters.
Inter-occasion variability in CL and V1.
Additive residual error model.

Aplicación clínica

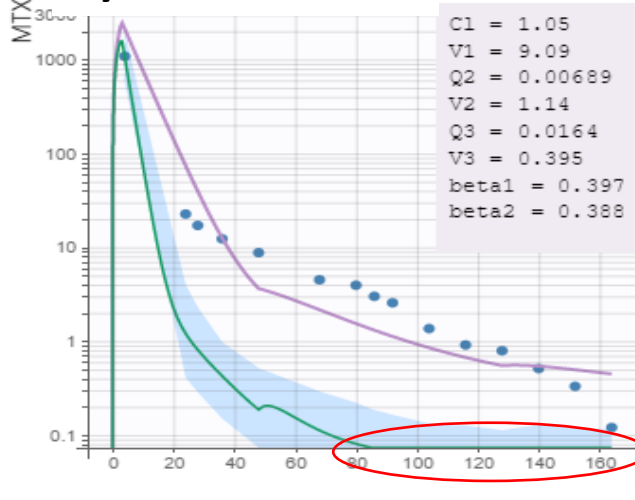
Cycle 1, course 1



Cycle 1, course 2



Cycle 2, course 1



■ Prediction interval
— Individual fits
● Observed data
— Population fits



Following cycle:
Albumin: 3.4 g/dL, SCr: 0.47 mg/dL

Simulations (PK parameters of 1st course)

10 g/m²: AUC: 6513 uM*h;
Cmax: 1121 uM

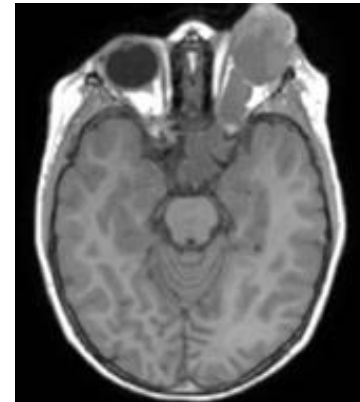
Innovación en el tratamiento de retinoblastoma

- ✓ El tumor primario mas frecuente en pediatría (mutación en *RB1*)
- ✓ **> 95% supervivencia en paises HIC pero < 50% en LIC** (donde vive el 80% de los niños con retinoblastoma).

Sobrevida ocular



Curación

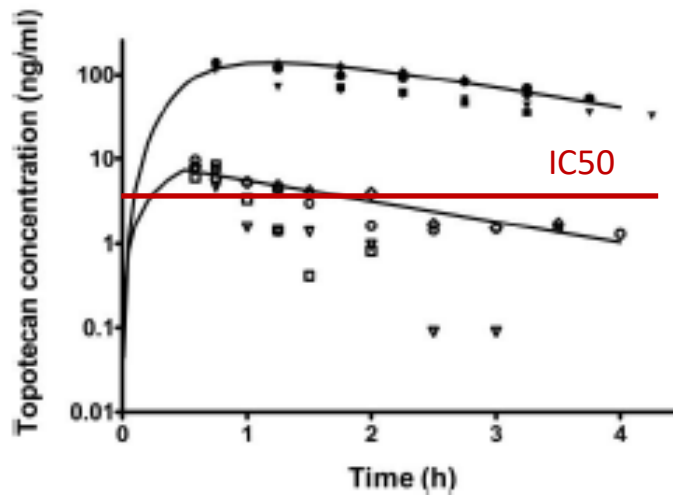
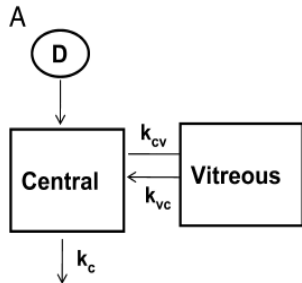
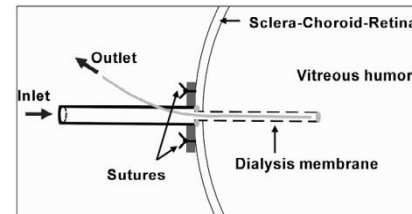


Tratamiento estándar desde los 90' hasta 2010: Quinioterapia i.v

Ophthalmic artery chemosurgery



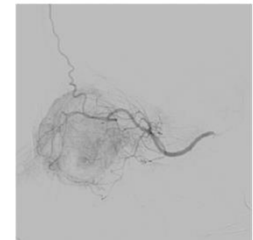
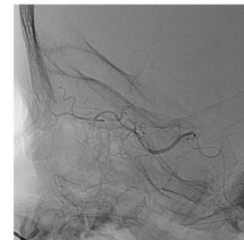
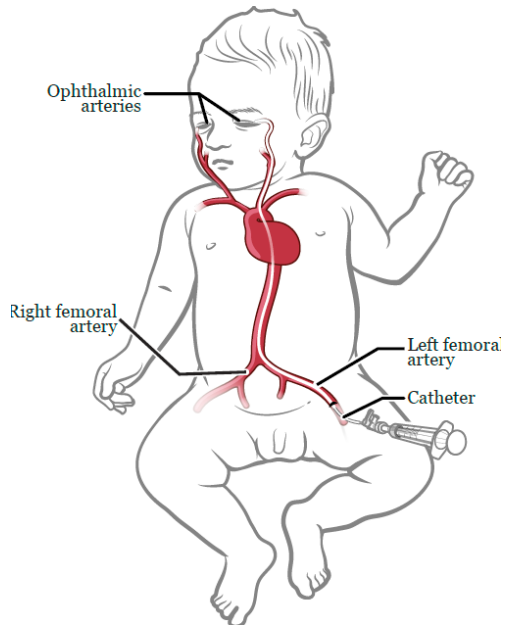
Topotecan



AUC vit/AUC pl=29

**AUCpl ~ 1/18 AUC
related to myelotoxicity**

Ophthalmic artery chemosurgery



Pharmacokinetic Analysis of Melphalan after Superselective Ophthalmic Artery Infusion in Preclinical Models and Retinoblastoma Patients

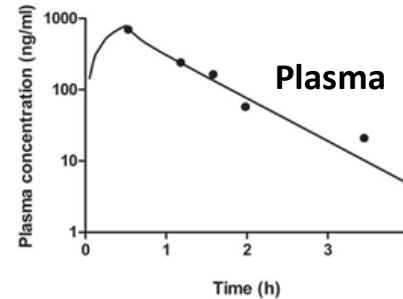
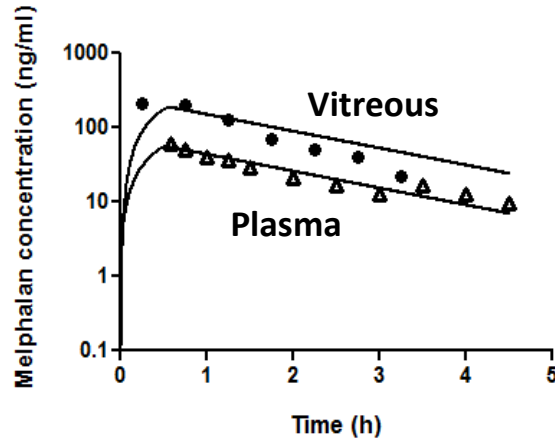
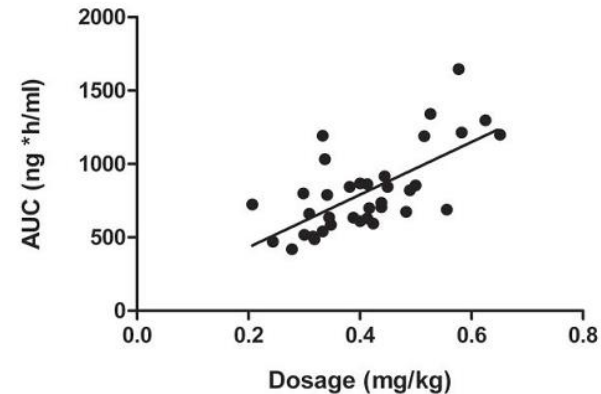


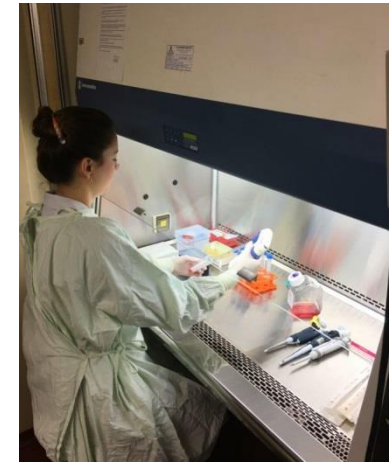
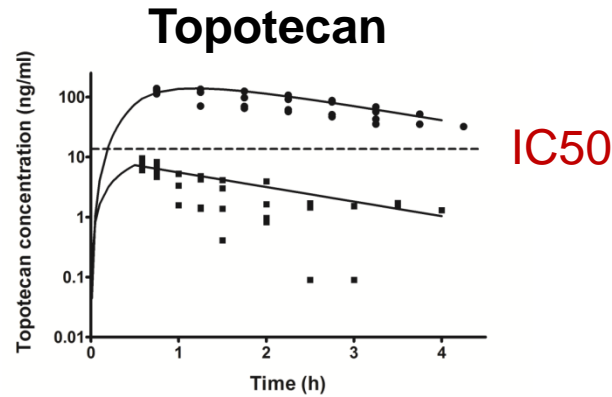
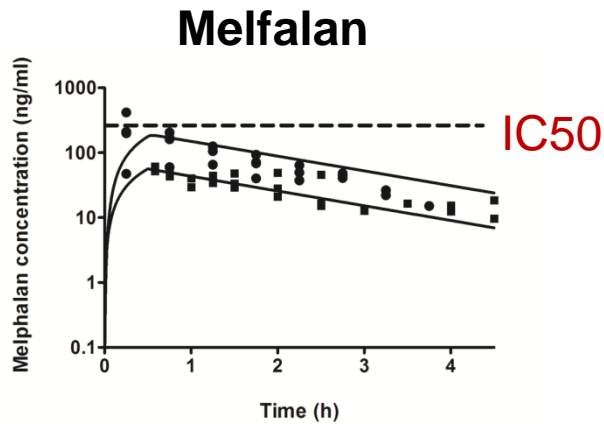
TABLE 2. Melphalan Population Pharmacokinetic Parameters after SSOAI in Retinoblastoma Patients

Parameter	Final Model (Mean, SE)
CL (L/h/kg)	0.51 (0.03)
V_c (L/kg)	0.18 (0.04)
Q (L/h/kg)	0.93 (0.15)
V_p (L/kg)	0.25 (0.03)
AUC/D (ng·h/mL)/mg*	165.5 (83.8-397.6)
C_{max} /D (ng/mL)/mg*	181.1 (69.7-340.7)



> Probabilidad de toxicidad hematológica severa a dosis > 0.48 mg/kg

Cómo tratamos casos bilaterales o refractarios?



Clinical Pharmacokinetics of Intra-arterial Melphalan and Topotecan Combination in Patients with Retinoblastoma

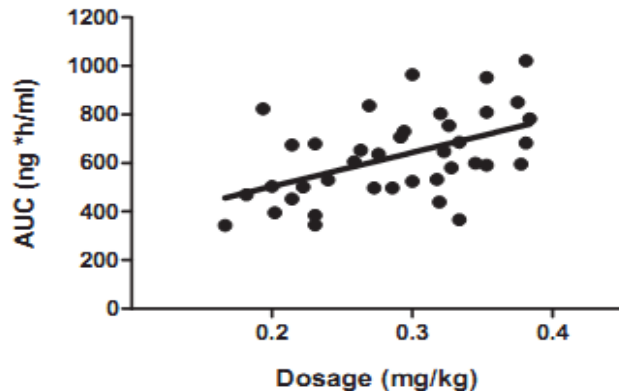
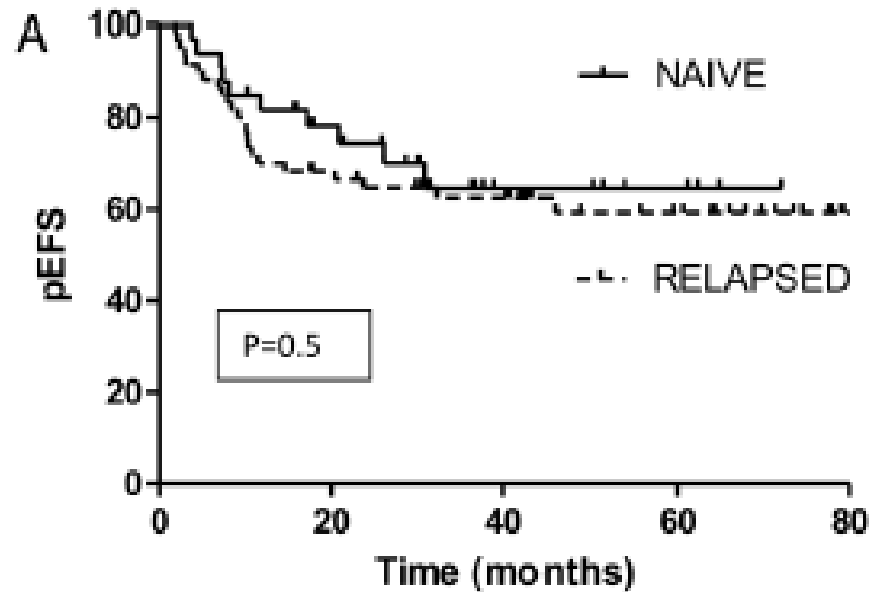


Table 3. Population Characteristics and Safety Parameters

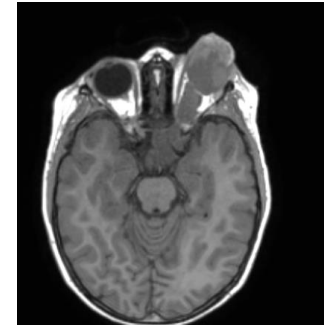
Treatment/Parameter	Melphalan Concomitant with Topotecan	Single-Drug Melphalan
No. of patients	26	21
No. of cycles	66	49
Mean age (range), yrs	1.6 (0.8–7.4)	1.7 (0.5–6.2)
Mean weight (range), kg	12 (8–30)	10.1 (8.0–20.5)
Mean dosage (range), mg/kg	0.30 (0.16–0.44)	0.38 (0.24–0.50)
No. of cycles with severe neutropenia	8	8
Incidence of neutropenia (%)	12.1	16.3

Ophthalmic artery chemosurgery

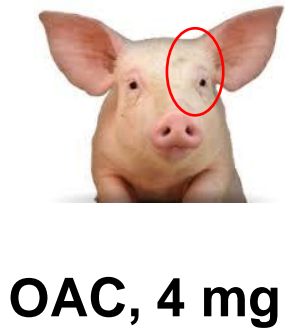


- **0% Radioterapia**
- **0% muertes por toxicidad**
- **0% Neutropenia febril**
- **0 % transfusiones**
- **0% ototoxicidad (carboplatino)**

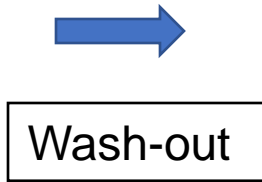
Retinoblastoma metastásico



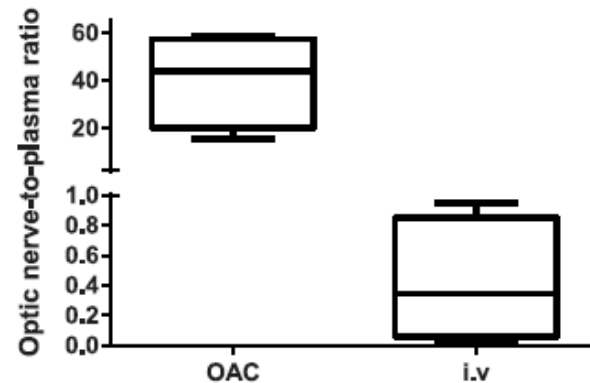
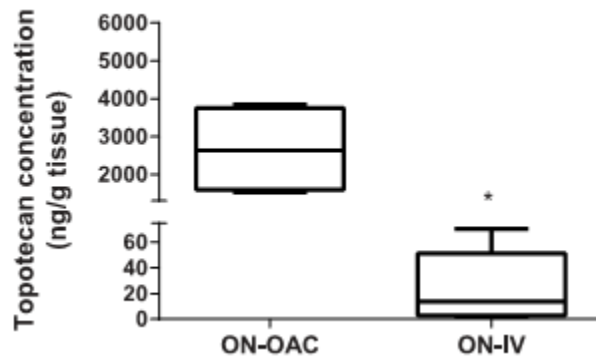
Topotecan Delivery to the Optic Nerve after
Ophthalmic Artery Chemosurgery



Ocular and
systemic
PK

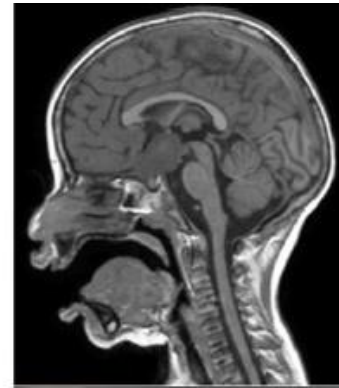
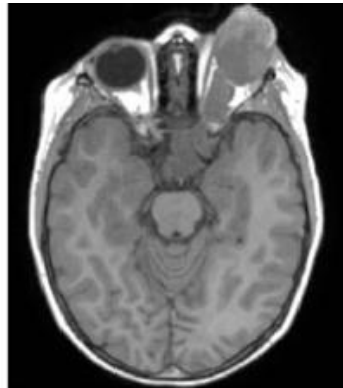


Ocular and
systemic
PK

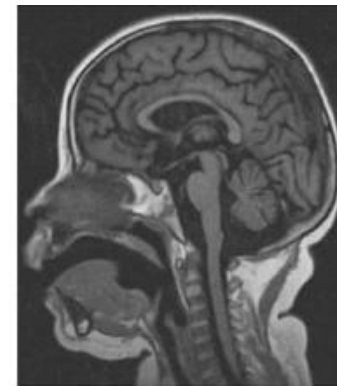
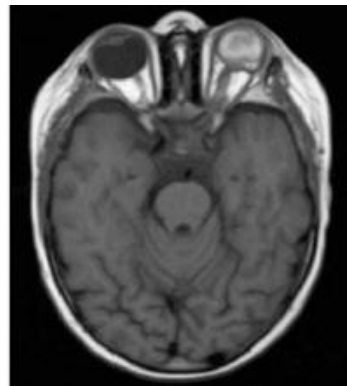


Combined high-dose intra-arterial and intrathecal chemotherapy for the treatment of a case of extraocular retinoblastoma

Pediatr Blood Cancer. 2018;e27385.



Three cycles of OAC + intrathecal



Biosimilares

Rituximab

USOS APROBADOS POR FDA EN ADULTOS

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

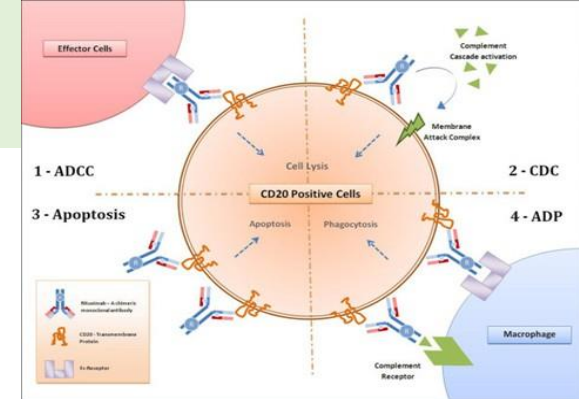
Granulomatosis con Poliangeítis (GPA)

Poliangeítis Microscópica (MPA)

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

Pénfigo Vulgar (PV)

Artritis Reumatoide



**Aprobados
en Pediatría**

Usos Off-Label

El 80% del rituximab consumido en los últimos tres años en el HPG corresponde a un biosimilar

Cuarto medicamento biológico de mayor impacto en el presupuesto hospitalario

Rituximab

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

**Se desarrollan
tempranamente desde el
inicio de la infusión
(inicio dentro de los 10'
a 4 horas ó dentro de las
primeras 24 horas)**

**EVENTO ADVERSO
CLÍNICAMENTE MÁS
IMPORTANTE PARA
RITUXIMAB
en el 80% al 90% de
los ensayos
controlados
aleatorizados***

*Jung, et al. *Oncology*, 86:127–134. 2014

Ghielmini M, et al. *Ann Oncol* 2005, 16:1675-1682

Keystone E, et al. *Arthritis Rheum* 2007, 56:3896-3908

Emery P, et al. *Arthritis Rheum* 2006, 54:1390-1400.

Objetivos:

Evaluar el uso y perfil de seguridad a rituximab innovador y biosimilar

- Determinar factores de riesgo para el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediatas y no inmediatas.
- Estudiar la cinética de linfocitos B CD19+ y los factores asociados a la respuesta clínica.



Usos OFF - LABEL en el Hospital

PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS (n=14)

Linfoma de Burkitt (n=4)

Leucemia linfoblástica aguda de células B (n=2)

Linfoma EBV-positivo (n=1)

Linfoma B de células grandes (n=1)

Linfoma de Hodgkin Nodular de predominio linfocítico (LHNPL) (n=1)

Células progenitoras hematopoyéticas:

Acondicionamiento (n=5)

PATOLOGÍAS INMUNO-HEMATO-REUMATOLOGICAS (IHR) (n=24)

Lupus eritematoso sistémico (LES) (n=8)

Anemia hemolítica autoinmune (n=2)

Síndrome hemofagocítico (n=2)

Dermatomiositis juvenil (n=2)

Penfigo (n=2)

Síndrome Di George (n=1), Inmunodeficiencia combinada (n=1), Inmunodeficiencia primaria y Anemia hemolítica autoinmune (n=1), Artritis juvenil idiopática (n=1), trombocitopenia (n=1), Vasculitis asociada a ANCA (n=1), Esclerosis sistémica juvenil (n=1)

PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS (n=19)

Neuromielitis óptica (NMO) (n=7)

Encefalomyelitis aguda diseminada (n=3)

Encefalitis autoinmune (n=2)

Síndrome de opsoclonus mioclonus (n=2)

Neuritis óptica inflamatoria (chronic relapsing) (n=1)

Miastenia Gravis (n=1)

Neurosarcoidosis (n=1)

Paquimeningitis inmunomediada (n=1)

Esclerosis múltiple (n=1)

TRASPLANTE ORGANO SOLIDO (n=20)

Renal (n=13)

Hepático (n=3)

Cardiaco (n=3)

Hepatorrenal (n=1)

Factores predictores de RAM tempranas

Variable	Efecto sobre RAM aguda	Resultado
----------	------------------------	-----------

PRIMERA DOSIS vs SUBSIGUIENTES

↑ x 5 veces



MUJERES vs HOMBRES

↑ 65%



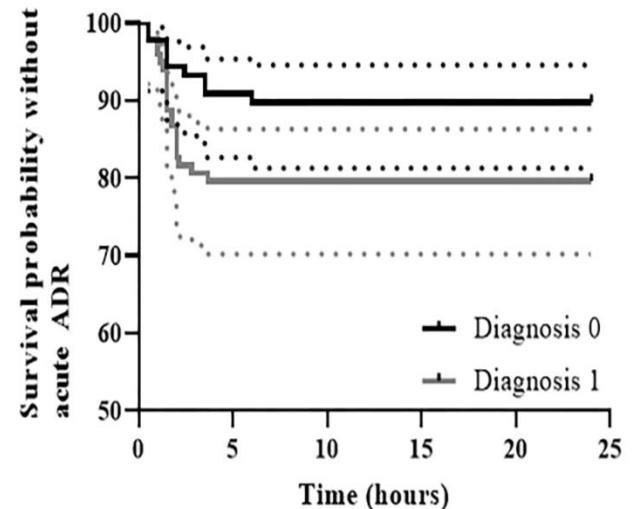
DIAGNOSTICO (1 vs 0)

~ ↑ x 2



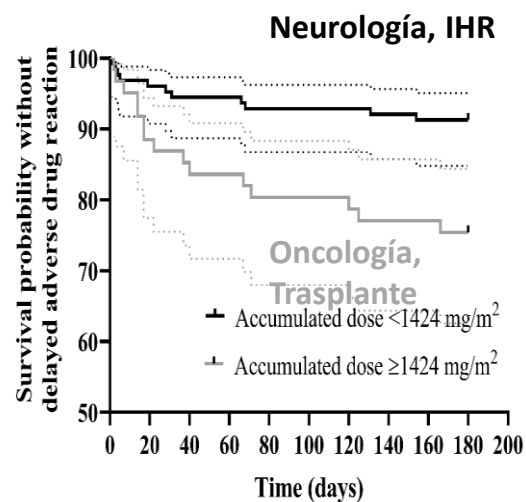
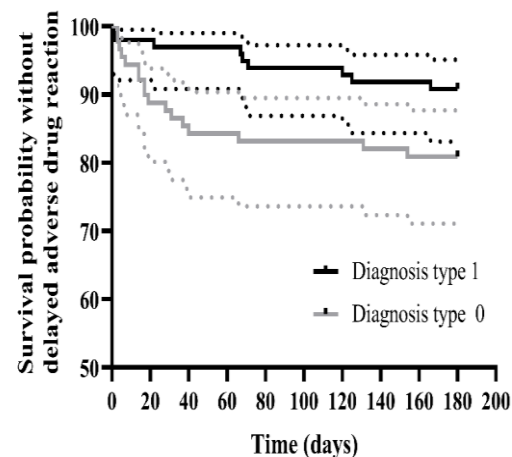
DIAGNÓSTICO 0 = ONCOLOGICAS, TMO, TX SOLIDO
 DIAGNÓSTICO 1= NEUROLOGÍA, IHR
 (inmuno-hemato-reumatológicas)

Diagnóstico



Factores predictores de RAM tardías

Variable	Efecto sobre RAM aguda	Resultado
DOSIS ACUMULADA (corregida por BSA)	↑ 3% por cada 100mg	✓
Diag 1 (NEUROLOGÍA, IHR) vs Diag 0 (ONCOLOGICAS, TMO, TX SOLIDO)	↑ 66%	✓



DIAGNÓSTICO 0 = ONCOLOGICAS, TMO, TX SOLIDO
DIAGNÓSTICO 1= NEUROLOGÍA, IHR (inmuno-hemato-reumatológicas)

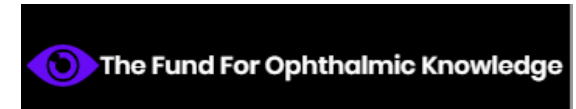
Estudios multidisciplinarios

**Colaboraciones nacionales e
internacionales**

**Estudios locales para
enfermedades de nuestra
población**

**Fortalecimiento de RRHH en el
área de la farmacometría**

Subsidios y agradecimientos



Pacientes y familiares

paula.schaiquevich@gmail.com