

Evaluasi Hasil Translasi Biodistribusi ^{89}Zr -Pembrolizumab dan ^{89}Zr -Nivolumab dari Tikus ke Manusia Menggunakan Pemodelan PBPK (Physiologically-based Pharmacokinetic) = Evaluation of ^{89}Zr -Pembrolizumab and ^{89}Zr -Nivolumab Biodistribution Translation from Mice to Humans using PBPK (Physiologically-based Pharmacokinetic) Model

Indah Rahma Apriani, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920518566&lokasi=lokal>

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan pemodelan physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) yang mampu menggambarkan biodistribusi dan sifat farmokinetis dari pembrolizumab dan nivolumab dalam tubuh, dengan menggunakan data biodistribusi dari ^{89}Zr -pembrolizumab dan ^{89}Zr -nivolumab pada Mencit yang telah dicangkokkan periferif limfosit manusia (hu-PBL-SCID) (PMID: 27493273 & PMCID: PMC5700850) serta data biodistribusi ^{89}Zr -pembrolizumab pada pasien Non-small cell lung cancer (NSCLC) (PMID: 34272316). Pemodelan PBPK mencakup kompartemen organ dan jaringan seperti, paru-paru, hati, limpa, ginjal, otak, sumsum tulang, kelenjar ludah, yang secara anatomis dihubungkan melalui aliran darah dan aliran limfatik. Kompartemen organ akan dibagi menjadi tiga sub-kompartemen, yaitu ruang vaskular, ruang interstisial dan ruang endosomal, dengan mempertimbangkan adanya ikatan antara pembrolizumab dengan FcRn pada ruang endosomal. Parameter yang diestimasi dalam pemodelan PBPK merupakan parameter drug-dependent, diantaranya adalah faktor modulasi endositosis (F2) dan modulasi eksositosis (F3) pada ruang endosomal, serta faktor modulasi dari aliran transkapiler antara ruang vaskular dan ruang interstisial (MK). Pemodelan akan dievaluasi menggunakan metode Goodness of Fit, yaitu melalui evaluasi visual grafik pemodelan dan nilai coefficient of variation (CV) dari parameter yang diestimasi (%CV < 50%). Nilai estimasi parameter F2 [%CV] didapatkan untuk pembrolizumab sebesar 0,021 [6,10] dan untuk nivolumab bernilai 0,034 [9,44], sedangkan faktor modulasi eksositosis (F3) tidak mempengaruhi kurva akumulasi konsentrasi hasil pemodelan sehingga nilainya di fiksasi pada angka 1. Meskipun MK merupakan parameter drug-dependent, sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa besar aliran transkapiler pada organ hati dan limpa kemungkinan berbeda dengan organ lainnya, sehingga dalam penelitian didapatkan estimasi nilai MK yang sama untuk hati dan Limpa namun berbeda dengan organ lainnya, untuk pembrolizumab nilai MK [%CV] berada dalam rentang 18,76-28,77 [1,82-4,89], sedangkan untuk nivolumab berada dalam rentang 27,46-30,69 [4,99-5,61]. Untuk menganalisa efek radiofarmaka antibodi pada organ at risk, diperlukan informasi nilai Area under curve (AUC) yang didapatkan melalui pemodelan PBPK final. Dari hasil perbandingan nilai AUC akumulasi nivolumab lebih tinggi dibandingkan dengan pembrolizumab.

.....This study aims to develop a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to describe the biodistribution and pharmacokinetic properties of pembrolizumab and nivolumab in the body. The biodistribution data of ^{89}Zr -pembrolizumab and ^{89}Zr -nivolumab in mice that have been grafted with human's peripheral lymphocytes (hu- PBL-SCID) (PMID: 27493273 & PMCID: PMC5700850) and the ^{89}Zr -pembrolizumab biodistribution data in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients (PMID: 34272316) were used for PBPK modeling. This modeling was done through the organ and tissue

compartments, such as the lung, liver, spleen, kidney, brain, bone marrow, and salivary glands, which were anatomically connected through blood flow and lymphatic flow. The organ compartment was divided into three sub-compartments, namely the vascular space, the interstitial space, and the endosomal space, while considering the binding between the monoclonal antibody (mAb) and FcRn occurred in the endosomal space. The drug-dependent parameters, such as modulation factors of endocytosis (F2) and modulation of exocytosis (F3) in the endosomal space, as well as modulation factors of transcapillary flow between the vascular space and the interstitial space (MK), were estimated in the model. Modeling will be evaluated using the Goodness of Fit method, through visual evaluation of the modeling graph and the coefficient of variation (CV) value of the estimated parameters (%CV <50%). The estimated value of the F2 parameter [%CV] obtained for pembrolizumab was 0.021 [6.10] and nivolumab was 0.034 [9.44], while the exocytosis modulation factor (F3) did not affect the concentration accumulation curve modeled, so its value was fixed at number 1. Even though MK is a drug-dependent parameter, a literature states that the amount of transcapillary flow in the liver and spleen may be different from other organs, so this study also found that the estimated MK value was the same for the liver and spleen but different from other organs. for pembrolizumab the value of MK [%CV] was in the range of 18.76-28.77 [1.82-4.89], while for nivolumab it was in the range of 27.46-30.69 [4.99-5.61]. To analyze the effects of antibody radiopharmaceuticals on Organs at Risk (OARs), the information on the value of the Area Under the Curve (AUC) obtained through the final PBPK modeling is needed. From the comparison results, the accumulated AUC value of nivolumab was higher than that of pembrolizumab.