

**ASSESSMENT OF PEMBROLIZUMAB EXPOSURE IN DIFFERENT PATIENT SUBPOPULATIONS USING PHARMACOMETRIC SIMULATION**

**Ana Homšek\*, Marija Jovanović, Branislava Miljković, Katarina Vučićević**

University in Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Belgrade, Serbia

\*ana.homsek@pharmacy.bg.ac.rs

Monoclonal antibodies' pharmacokinetics is, due to their specific properties, highly variable among different patients. Beside body weight and albumin levels, pembrolizumab pharmacokinetics may also be affected by patient's condition depicted as ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status and tumor burden. The study aim was to compare pembrolizumab exposure in different patient subpopulations after administration of fixed (200 mg) and weight-based dosing regimen (2 mg/kg) every three weeks. Two virtual populations were generated in the R software: normal body weight patients with preserved renal function, normal albumin levels (3.4-5.8 g/dL) and good prognosis (ECOG 0, low burden); and underweight patients with decreased renal function, hypoalbuminemia (<3.4 g/dL) and poor prognosis (ECOG 1, high burden). The simulation was performed using an already developed two-compartment covariate model. Drug exposure is expected to be higher in the underweight group after the fixed dose administration compared to normal patients. As for weight-based administration, equivalent drug exposure was observed in both groups, as reduced clearance in the underweight group leads to similar drug concentrations. In the group of normal patients, no significant difference was observed between the two proposed dosing methods. Based on the conducted simulation, it is expected that all patients, regardless of the dosing method, will have exposures to pembrolizumab that provide effective treatment. Since the use of a fixed dose is more cost-effective, and increased pembrolizumab exposure in underweight patients with poor prognosis could lead to adverse reactions, therapeutic-drug-monitoring-based dosing should be considered in such patients.

## PROCENA IZLOŽENOSTI PEMBROLIZUMABU U RAZLIČITIM SUBPOPULACIJAMA PACIJENATA UPOTREBOM FARMAKOMETRIJSKE SIMULACIJE

**Ana Homšek\*, Marija Jovanović, Branislava Miljković, Katarina Vučićević**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Beograd, Srbija

\*ana.homsek@pharmacy.bg.ac.rs

Farmakokinetika monoklonskih antitela je, zbog njihovih specifičnih svojstava, veoma varijabilna među različitim pacijentima. Pored uticaja telesne mase i nivoa albumina, pretpostavlja se da na farmakokinetiku pembrolizumaba može uticati i stanje pacijenta okarakterisano *ECOG* (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performans statusom i opterećenjem tumorom. Cilj ovog istraživanja bio je da se uporedi izloženost pembrolizumabu u različitim subpopulacijama pacijenata nakon primene fiksnog (200 mg) i režima doziranja po kilogramu telesne mase (2 mg/kg) svake tri nedelje. Upotrebom softvera *R* generisane su dve virtuelne populacije: pacijenti normalne telesne mase sa očuvanom bubrežnom funkcijom, normalnim nivoom albumina (3,4-5,8 g/dL) i dobrom prognozom (*ECOG* 0, nisko opterećenje); i pothranjeni pacijenti sa smanjenom bubrežnom funkcijom, hipoalbuminemiom (< 3,4 g/dL) i lošom prognozom (*ECOG* 1, visoko opterećenje). Simulacija je urađena pomoću već razvijenog dvoprostornog modela sa kovarijatama. Izloženost leku očekivano je veća u grupi pothranjenih pacijenata prilikom primene fiksne doze u odnosu na normalne pacijente. Kada je u pitanju primena po telesnoj masi, ekvivalentna izloženost leku primećena je u obe grupe, pošto smanjen klirens u grupi pothranjenih dovodi do postizanja sličnih koncentracija leka. U grupi normalnih pacijenata nije primećena značajna razlika između dva predložena načina doziranja. Na osnovu sprovedene simulacije očekuje se da kod svih pacijenata, bez obzira na način doziranja, bude postignuta izloženost leku koja obezbeđuje efikasnu terapiju. Kako je primena fiksne doze isplativija, a povećana izloženost pembrolizumabu kod pothranjenih pacijenata sa lošom prognozom može dovesti do pojave neželjenih reakcija, potrebno je kod ovakvih pacijenata razmotriti doziranje bazirano na terapijskom monitoringu.