



**HAL**  
open science

# Optimisation de protocoles dans les modèles non linéaires à effets mixtes avec PFIM : application aux études pharmacocinétiques chez l'enfant

Cyrielle Dumont, France Mentré

► **To cite this version:**

Cyrielle Dumont, France Mentré. Optimisation de protocoles dans les modèles non linéaires à effets mixtes avec PFIM : application aux études pharmacocinétiques chez l'enfant. 1ères Rencontres R, Jul 2012, Bordeaux, France. hal-00717516

**HAL Id: hal-00717516**

**<https://hal.science/hal-00717516>**

Submitted on 13 Jul 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Optimisation de protocoles dans les modèles non linéaires à effets mixtes avec PFIM : application aux études pharmacocinétiques chez l'enfant

C. Dumont et F. Mentré

Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, INSERM, UMR 738

16 rue Henri Huchard

75018 Paris

cyrielle.dumont@inserm.fr

**Mots clefs** : Matrice d'information de Fisher, Modèles non linéaires à effets mixtes, Optimisation de protocoles, Pédiatrie, PFIM, Pharmacocinétique.

Contexte : Dans le cadre du Plan d'Investigation Pédiatrique [1] en vigueur depuis 2007, les études pharmacocinétiques (PK) de médicaments en développement doivent être réalisées chez l'enfant et il est recommandé de les analyser via des modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM) [2,3]. Le choix du protocole PK, consistant à trouver un compromis entre le nombre de sujets, le nombre de prélèvements par sujet et le choix des temps, influe sur les résultats de l'étude. Par conséquent, des approches basées sur l'évaluation de la matrice d'information de Fisher ( $M_F$ ) [4] ont été proposées. Nous les avons implémentées dans la fonction PFIM [5,6] en R, fonction dédiée à l'évaluation et l'optimisation de protocoles dans les MNLEM avec une librairie spécifique de modèles PK/pharmacodynamiques. Il est possible dans PFIM d'avoir recours à des modèles incluant une variabilité inter-occasion et de prendre en compte des covariables discrètes sur les paramètres. La puissance attendue du test de Wald pour le test de comparaison ou d'équivalence et le nombre de sujets nécessaire pour une puissance donnée peuvent être calculés.

Objectifs : Dans ce travail, PFIM a été utilisé pour planifier des études PK chez l'enfant d'une molécule en développement. Les objectifs ont été de i) proposer une extension de  $M_F$  dans PFIM en considérant une covariance entre les effets aléatoires et étudier l'impact de sa valeur sur les erreurs standards (SE) et sur la quantité d'information ; ii) optimiser les temps de prélèvements du protocole PK ; iii) prendre en compte les données sous la limite de quantification (LOQ) ; iv) développer avec PFIM des protocoles adaptatifs [7] en deux étapes [8].

Méthode : Les concentrations de la molécule parent et de son métabolite, que l'on sait actif d'après l'étude chez l'adulte, ont été simulées chez l'enfant à l'aide d'un modèle physiologique développé avec le logiciel SIMCYP. L'extension de  $M_F$  pour les MNLEM, incluant la covariance entre les effets aléatoires [9], a été implémentée dans une version de travail de PFIM. Nous avons prédit les SE des effets fixes et des paramètres de variance du modèle PK en supposant différentes valeurs de covariances et évalué l'information totale via le déterminant de  $M_F$ . Le protocole PK, pour une prochaine étude chez 82 enfants, a été optimisé, à l'aide de l'algorithme du Federov-Wynn dans PFIM, en prenant en compte plusieurs contraintes cliniques. La LOQ n'a pas été prise en compte pour l'optimisation du protocole. Pour l'évaluation finale du protocole proposé, une approche a été

développée, consistant à calculer la proportion de données simulées sous la LOQ à chaque temps du protocole optimal. Ce protocole prenant en compte la LOQ a été comparé à celui ne tenant pas compte de la LOQ. Un protocole adaptatif en deux étapes a ensuite été développé. Cela a nécessité le développement de  $M_F$  dans PFIM dans le cas de l'optimisation en deux étapes. L'impact d'un protocole adaptatif en deux étapes est évalué, notamment quand les vrais paramètres sont différents des paramètres simulés initiaux. Une étude de simulation est en cours pour évaluer l'impact de la taille de chacune des deux cohortes sur la précision d'estimation des paramètres.

Résultats : Dans le contexte de l'évaluation de protocoles, nous avons montré que la valeur de la covariance entre les effets aléatoires du modèle PK n'affectent ni les valeurs des SE des paramètres d'effets fixes, ni celles des paramètres de variance. Cependant, la quantité d'information augmente lorsque la covariance augmente. De plus, les résultats ont montré que la taille de la covariance influe sur le protocole optimal. PFIM a permis d'éviter la mise en place de protocoles peu informatifs et de souligner l'importance d'un temps tardif. En ce qui concerne l'optimisation de protocole adaptatif, le protocole en une étape, obtenu à partir des paramètres initiaux, montre une perte d'efficacité quand les vrais paramètres sont différents des paramètres initiaux. Le protocole en deux étapes permet de compenser en partie cette perte d'information. De plus, la taille respective de chaque cohorte influence le gain d'efficacité du protocole en deux étapes.

Conclusion : PFIM dans R est un bon outil pour évaluer et optimiser des protocoles pour des analyses par MNLEM. Le nouveau calcul de  $M_F$  combinée nous permet de mener des optimisations en deux étapes. Ces protocoles sont relativement faciles à mettre en oeuvre et sont une bonne alternative pour mener des études PK chez l'enfant pour lesquelles on dispose de peu d'information.

### Références:

- [1] [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003066.pdf)
- [2] Mentré F, Dubruc C, Thénot J.P. Population pharmacokinetic analysis and optimization of the experimental design for Mizolastine solution in children. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2001; 28(3): 299-319.
- [3] Tod M, Jullien V, Pons G. Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modelling. *Clin Pharmacokinet*, 2008; 47(4): 231-243.
- [4] Mentré F, Mallet A, Baccar D. Optimal design in random-effects regression models. *Biometrika*, 1997; 84(2): 429-442.
- [5] Bazzoli C, Retout S, Mentré F. Design evaluation and optimisation in multiple response nonlinear mixed effect models: PFIM 3.0. *Comput Methods Programs Biomed*, 2010; 98(1): 55-65.
- [6] [www.pfim.biostat.fr](http://www.pfim.biostat.fr)
- [7] Foo L K, Duffull S. Adaptive optimal design for bridging studies with an application to population pharmacokinetic studies. *Pharm Res*, 2012; in press.
- [8] Federov V, Wu Y, Zhang R. Optimal dose-finding designs with correlated continuous and discrete responses. *Stat Med*, 2010; 31: 217-234.
- [9] Ogungbenro K, Graham G, Gueorguieva I, Aarons L. Incorporating correlation in interindividual variability for the optimal design of multiresponse pharmacokinetic experiments. *J Biopharm Stat*, 2008; 18(2): 342-358.