

*Intérêt de la modélisation de la variabilité inter-occasion  
dans les études pharmacocinétiques  
d'interaction et de bioéquivalence  
analysés avec un modèle non-linéaire à effets mixtes*

Xavière Panhard and France Mentré

# Introduction (1) - Essais de PK en cross-over

---

## Développement clinique précoce

- études pharmacocinétiques (PK), souvent données riches
- estimation des paramètres PK par approche non-compartmentale (NC)
  - AUC: Area Under the time concentration Curve (méthode trapézoïdale)
  - Cmax (concentration maximale)

Etudes en cross-over comparant la PK d'un médicament entre les groupes R (référence) et T (test)

- interaction:  $T = R + \text{autre molécule } M$  (ex: kétoconazole)  
→ M influence-t-elle la PK de R?
- bioéquivalence:  $T = \text{autre formulation de } R$   
(ex: comprimé vs gélule)  
→ R et T ont-ils la même PK?

## Intro (2) - Tests dans les études de PK en cross-over

Tests comparant les paramètres PK entre les 2 groupes

- test de comparaison
- test d'équivalence

**Approche standard** (FDA 1999, EMEA 1998 and 2000)

Estimer l' $AUC$  par approche NC

- comparaison: test apparié de Student ou de Wilcoxon sur  $\log(AUC)$
- équivalence (Average Bioequivalence, FDA 2000)
  - "two one-sided test" (TOST) sur  $\log(AUC)$
  - 1 - estimer l' $IC_{90\%}$  de  $\mu_{AUC}^{(T)} - \mu_{AUC}^{(R)}$
  - 2 - comparer cet  $IC_{90\%}$  à  $[-0.2;0.2]$

Inconvénient:

- grand nombre de prélèvements par patient (entre 10 et 20)
- le modèle PK correspondant n'est pas pris en compte

## Intro (3) - MNLEM et développement du médicament

---

- de + en + utilisés : études PK de population
- essentiellement en phase II/III ( $N$  grand)
- rarement dans les études en cross-over ( $N$  réduit)

### Intérêt des MNLEM

- intégrer la connaissance accumulée sur la PK de R
- possibilité de diminuer le nombre de prélèvements par patient
  - populations particulières (enfants, personnes âgées, patients)

# Objectifs

- développer des tests basés sur les MNLEM pour les cross-over PK
  - tests de comparaison
  - tests d'équivalence tests
- les évaluer et les comparer par simulation aux tests des recommandations en termes de
  - risque  $\alpha$
  - puissance
- les appliquer à la cinétique d'un inhibiteur de protéase

## Méthodes (1) - Modèle et notations

Sujet  $i$  ( $i = 1, \dots, N$ ), prélèvements  $t_j$  ( $j = 1, \dots, n$ )

$y_{i,j}^{(k)}$  : observation du sujet  $i$  au temps  $t_j$  pour le traitement  $k$   
( $k = R, T$ )

$$y_{i,j}^{(k)} = f(t_j, \phi_i^{(k)}) + \varepsilon_{i,j}^{(k)}$$

$\varepsilon$  : erreur de mesure, gaussienne de moyenne nulle et de variance:

$$\sigma_{i,j}^{(k)2} = \sigma^2(a + f(t_j, \phi_i^{(k)}))^2$$

Paramètres individuels

$$\phi_i^{(k)} = \mu + \beta \mathbb{1}_{k=T} + \eta_i + c_i^{(k)}$$

$$\eta_i \rightsquigarrow \mathcal{N}(0, \Gamma), c_i^{(k)} \rightsquigarrow \mathcal{N}(0, \Psi)$$

$\Gamma$  and  $\Psi$  généralement supposées diagonales

$\log(AUC)$  est une composante de  $\phi \rightarrow \phi_{AUC}$

## Méthodes (3) - tests de comparaison

$$H_0 : \{\mu_{AUC}^{(T)} - \mu_{AUC}^{(R)} = 0\} \Leftrightarrow \{\beta_{AUC} = 0\}$$

### Tests standard (recommandations)

- analyse séparée de chaque profil PK
- estimation des  $AUC$  NC individuels
- Student et Wilcoxon appariés sur les  $\log(AUC)_i^{(k)}$  NC

### Développement de 4 tests basés sur les MNLEM

- Tests globaux
  - analyse simultanée des 2 groupes de traitement
    - 1 - LRT, comparant un modèle où  $\beta_{AUC} = 0$  au modèle où  $\beta_{AUC}$  est estimé
    - 2 - extension du test de Wald comparant  $\beta_{AUC}$  à 0
- Tests EB
  - analyse séparée de chaque groupe de traitement
  - estimation des  $\phi_i^{(k)}$  EB
  - Student et Wilcoxon appariés comparant les  $\phi_{AUC, i}^{(k)}$  EB

## Méthodes (4) - tests d'équivalence

$$H_0 : \{ \mu_{\text{AUC}}^{(T)} - \mu_{\text{AUC}}^{(R)} \leq -\delta \text{ ou } \mu_{\text{AUC}}^{(T)} - \mu_{\text{AUC}}^{(R)} \geq \delta \} \Leftrightarrow \{ \beta_{\text{AUC}} \leq -\delta \text{ ou } \geq \delta \}$$

Typiquement  $\delta = 0.2$  ( $e^{-\delta} = 0.8$  and  $e^{\delta} = 1.25$ )

### Tests standards (guidelines)

- Student TOST sur les  $\log(\text{AUC})_i^{(k)}$  NC
- adaptation du TOST au Wilcoxon sur les  $\log(\text{AUC})_i^{(k)}$   
(Chow and Liu, 1999)

### Tests globaux

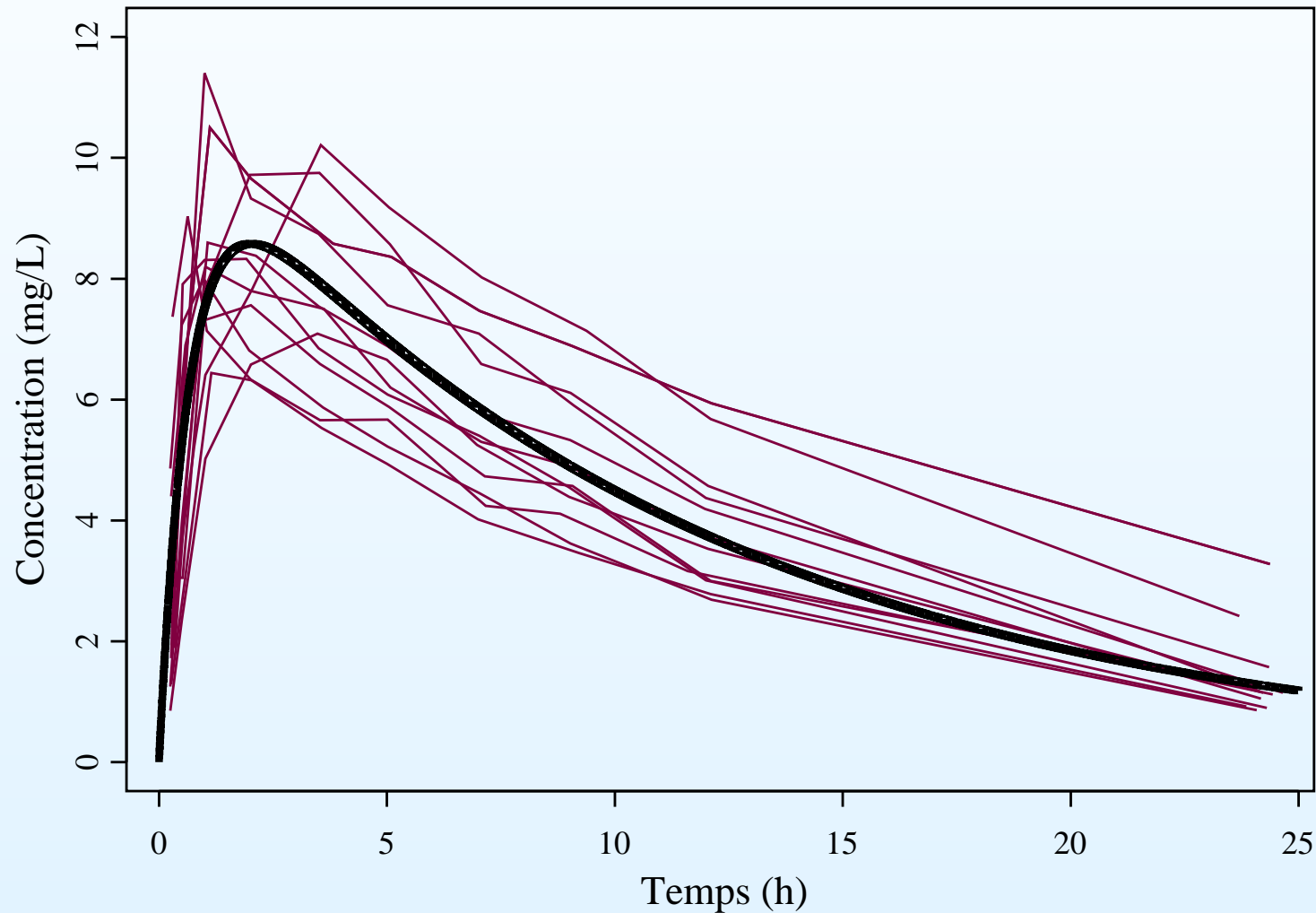
- pas d'extension simple du LRT à l'équivalence
- Wald: même principe que le TOST, basé sur l'IC<sub>90%</sub> de  $\beta_{\text{AUC}}$   
(le SE de  $\beta_{\text{AUC}}$  est estimé par nlme)

### Tests EB

- adaptation des tests usuels aux  $\phi_{\text{AUC}, i}^{(k)}$

## Evaluation par simulation (1) - Théophylline

$N=12$  sujets,  $n=10$  prélèvements par sujet  $\rightarrow$  120 préél.



## Evaluation par simulation (2) - Modèle

Equation du modèle:

$$f(\theta, t) = \frac{DK_a}{VK_a - D/AUC} \left( e^{-\frac{D/AUC}{V}t} - e^{-K_a t} \right)$$

$D$  : dose

Paramétrisation:  $\log(AUC)$ ,  $\log(K_a)$  et  $\log(V)$

Valeurs utilisées pour les simulations

- effets fixes:  $\hat{\mu}_V = -0.73$ ,  $\hat{\mu}_{K_a} = 0.39$  and  $\hat{\mu}_{AUC} = 4.61$
- modèle d'erreur:  $a=1$ ,  $\sigma=0.1$
- SD des effets aléatoires: 0.125, 0.25 et 0.25 pour  $\log(V)$ ,  $\log(K_a)$  and  $\log(AUC)$  resp.
  - 0.10, 0.20 et 0.20 en IIV
  - 0.05, 0.10 et 0.10 en IOV

## Evaluation par simulation (2)

### Estimation risque $\alpha$ et puissance

Tests d'interaction :

- sous  $H_0$  :  $\mu^{(T)} = \mu^{(R)}$
- sous  $H_1$  :  $\mu^{(T)} = \mu^{(R)} \times \omega$ ,  $\omega \neq 1$  dans  $[0.8;1.25]$  (7 valeurs)

Tests d'équivalence

- sous  $H_{0,1}$  :  $\mu^{(T)} = \mu^{(R)} \times 0.8$
- sous  $H_{0,2}$  :  $\mu^{(T)} = \mu^{(R)} \times 1.25$
- sous  $H_1$  :  $\mu^{(T)} = \mu^{(R)} \times \omega$ ,  $\omega$  dans  $]0.8;1.25[$  (6 valeurs)

	$\alpha$	Puissance
Interaction	5000 sous $H_0$	1000 (7 $H_1$ )
Equivalence	5000 sous $H_{0,1}$ et $H_{0,2}$	1000 (6 $H_1$ )

## Evaluation par simulation (3)

Configurations simulées :

	Nombre de prélèvements : $n$		
	10	5	3
12	<b>(12,10)</b>	(12,5)	(12,3)
$N$ 24	(24,10)	<b>(24,5)</b>	(24,3)
40	(40,10)	(40,5)	<b>(40,3)</b>

**Evaluations du risque  $\alpha$  :**

- interaction : toutes les configurations
- équivalence : configurations conservant le nombre global de prélèvements de l'essai initial (en gras)

**Evaluations de la puissance :**

mêmes configurations que pour le risque  $\alpha$  de l'équivalence

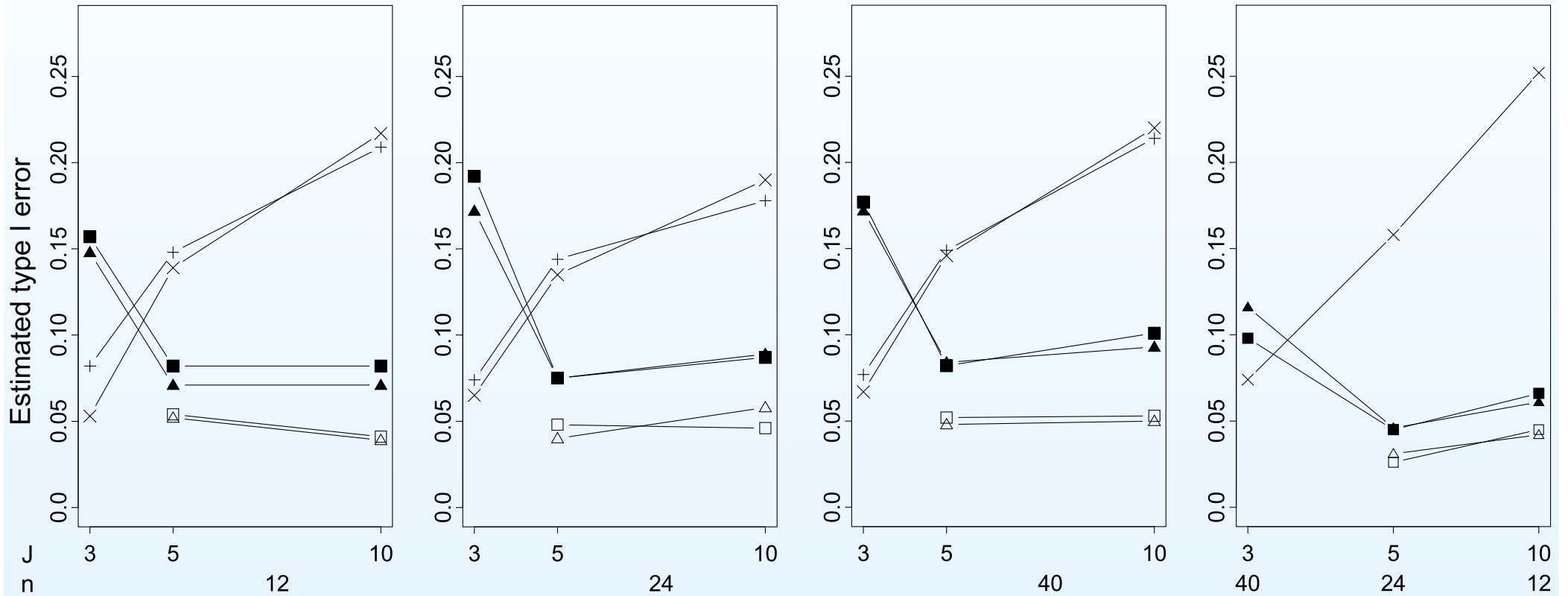
Evaluation de la puissance en fonction du  $\alpha$  estimé :

- tests d'interaction : correction du seuil de significativité en fonction du risque  $\alpha$  estimé
- tests d'équivalence : correction du seuil de chaque test unilatéral

# Résultats (1) - Risque $\alpha$

## Comparaison

## Equivalence



+ : LRT      ■ : Student EB      □ : Student NC  
 × : Wald    ▲ : Wilcoxon EB    △ : Wilcoxon NC

## Résultats (2) - estimation de la puissance

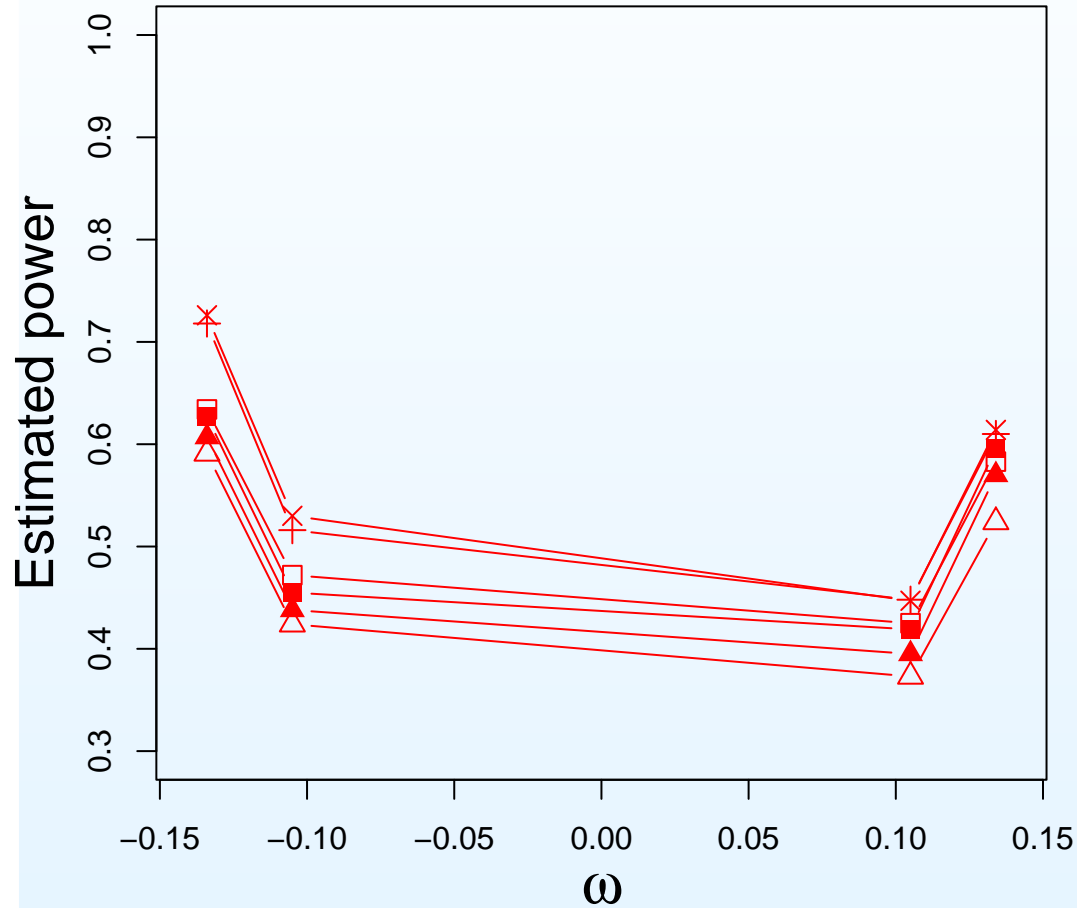
---

Inflation du risque  $\alpha$ : nécessité d'une correction du seuil de significativité pour l'estimation de la puissance pour pouvoir comparer les tests

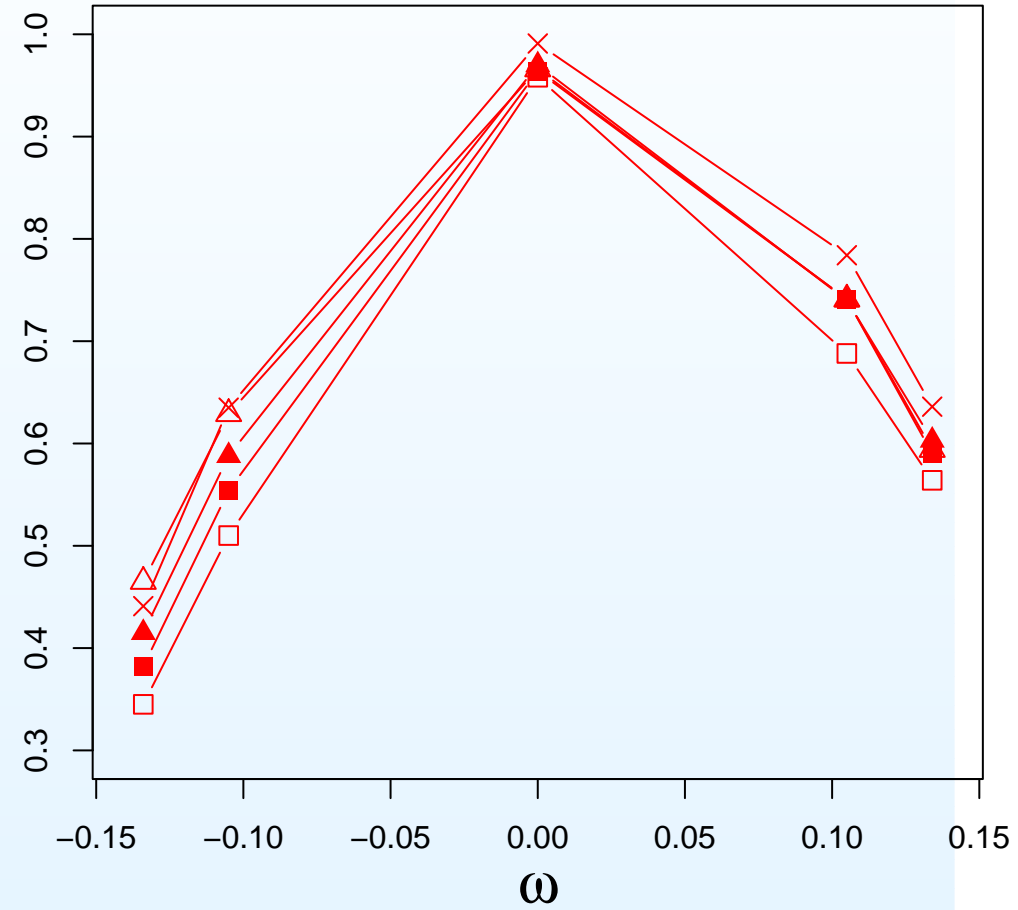
- tests de comparaison: seuil modifié pour atteindre  $\alpha = 5\%$
- tests d'équivalence
  - p-value globale = sup des p-values des 2 tests unilatéraux
  - correction de chaque test unilatéral

# Résultats (3) - Puissance

## Comparaison



## Equivalence

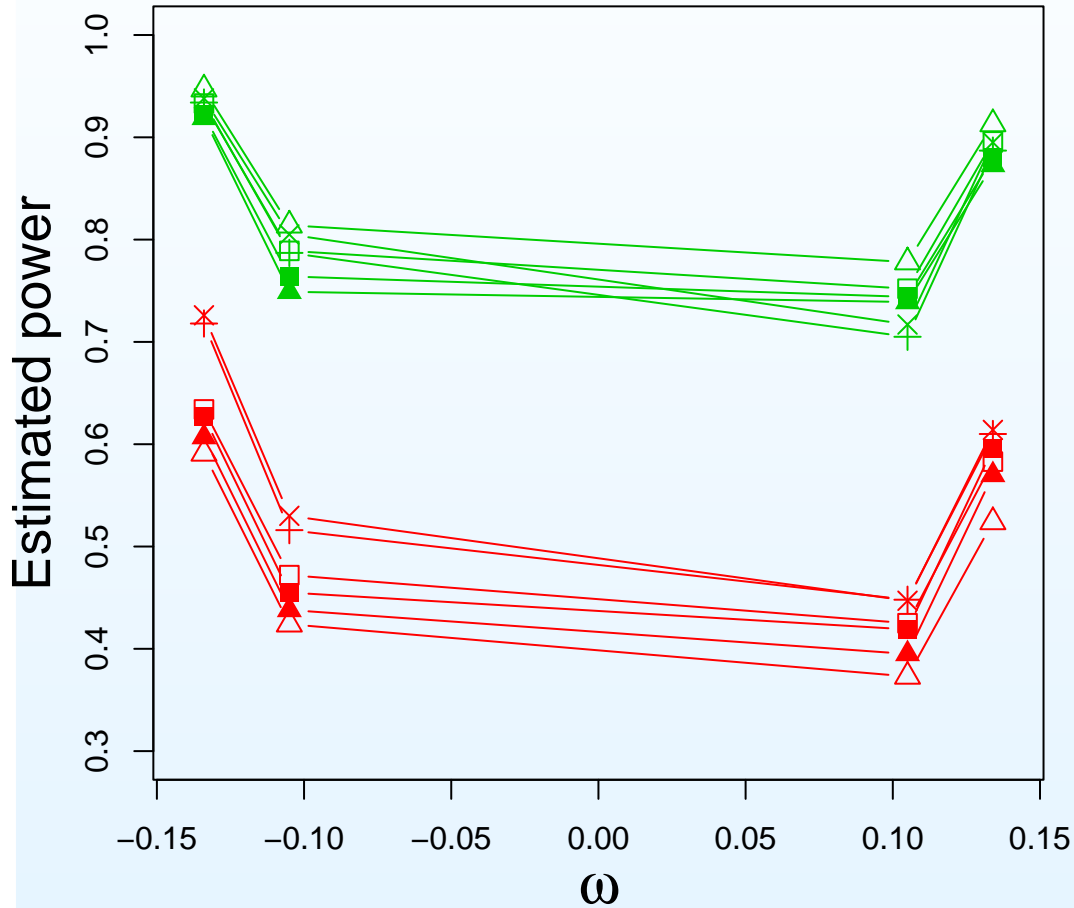


+ : LRT      ■ : Student EB      □ : Student NC  
 × : Wald     ▲ : Wilcoxon EB      △ : Wilcoxon NC

— :  $n = 12, J = 10$   
 — :  $n = 24, J = 5$   
 — :  $n = 40, J = 3$

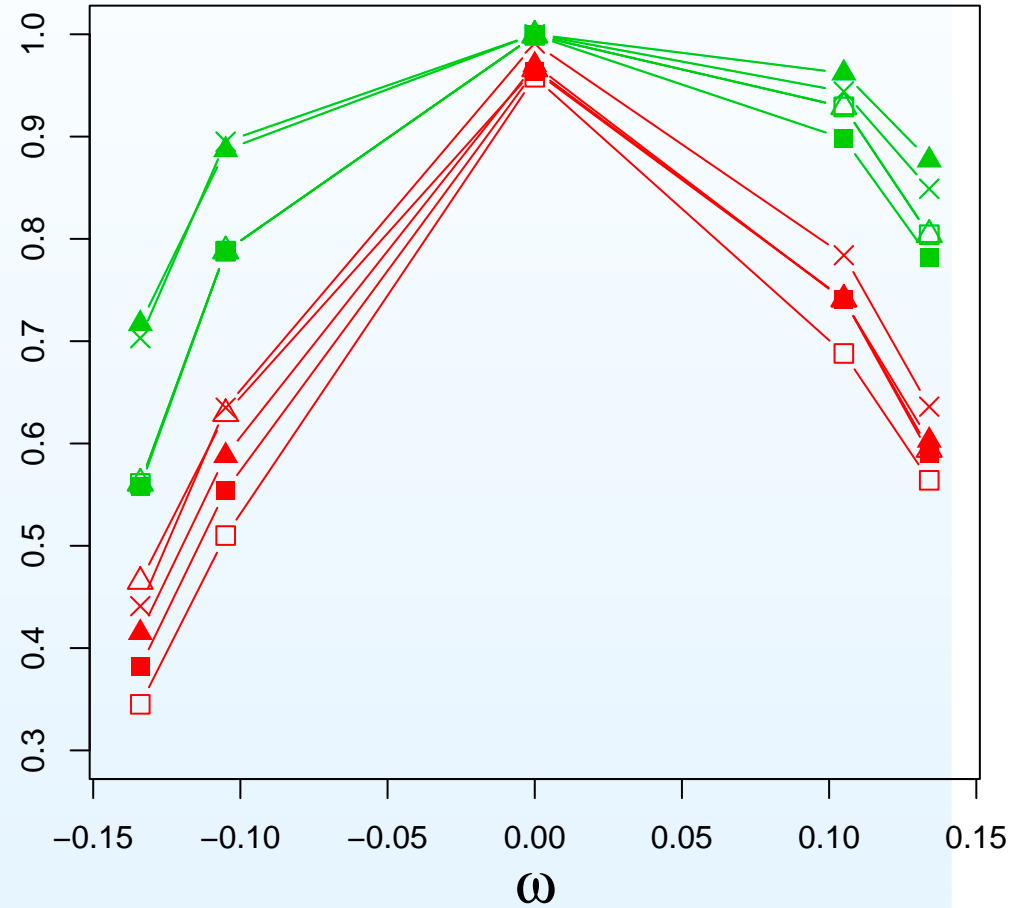
# Résultats (3) - Puissance

## Comparaison



+ : LRT      ■ : Student EB      □ : Student NC  
 × : Wald     ▲ : Wilcoxon EB     △ : Wilcoxon NC

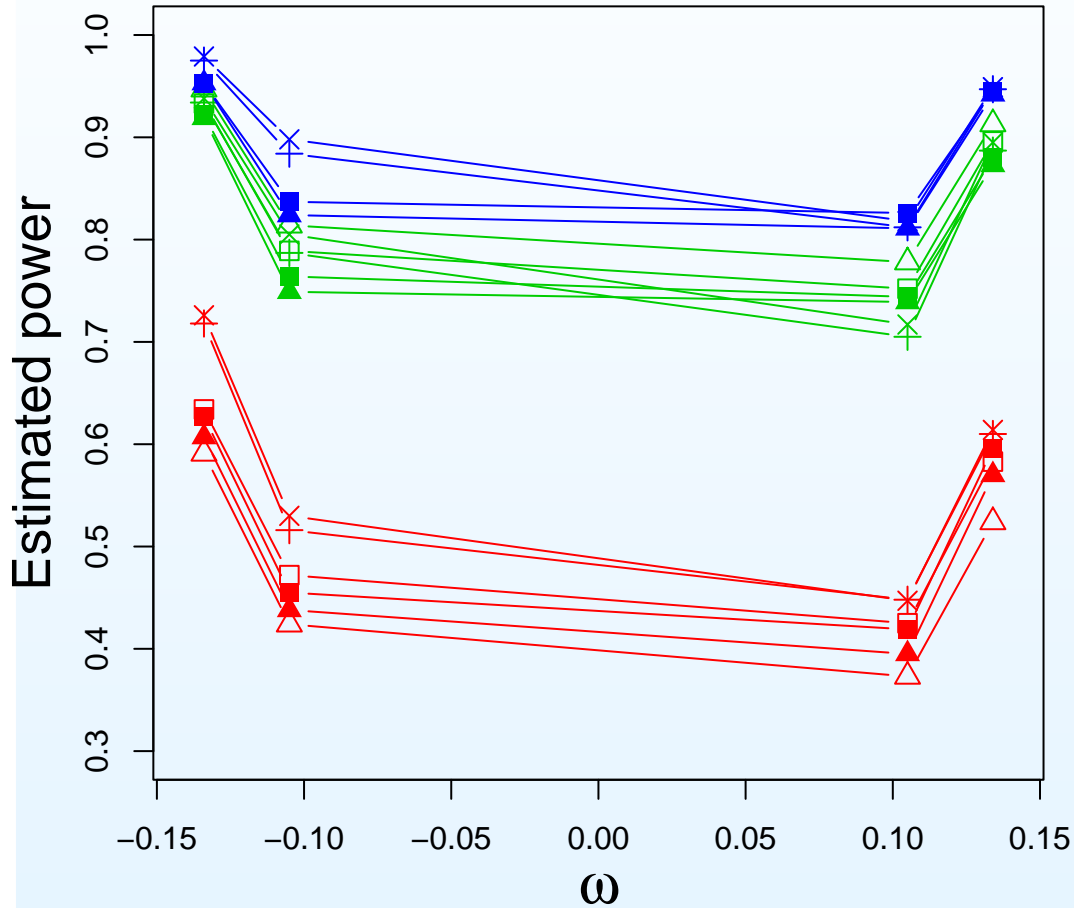
## Equivalence



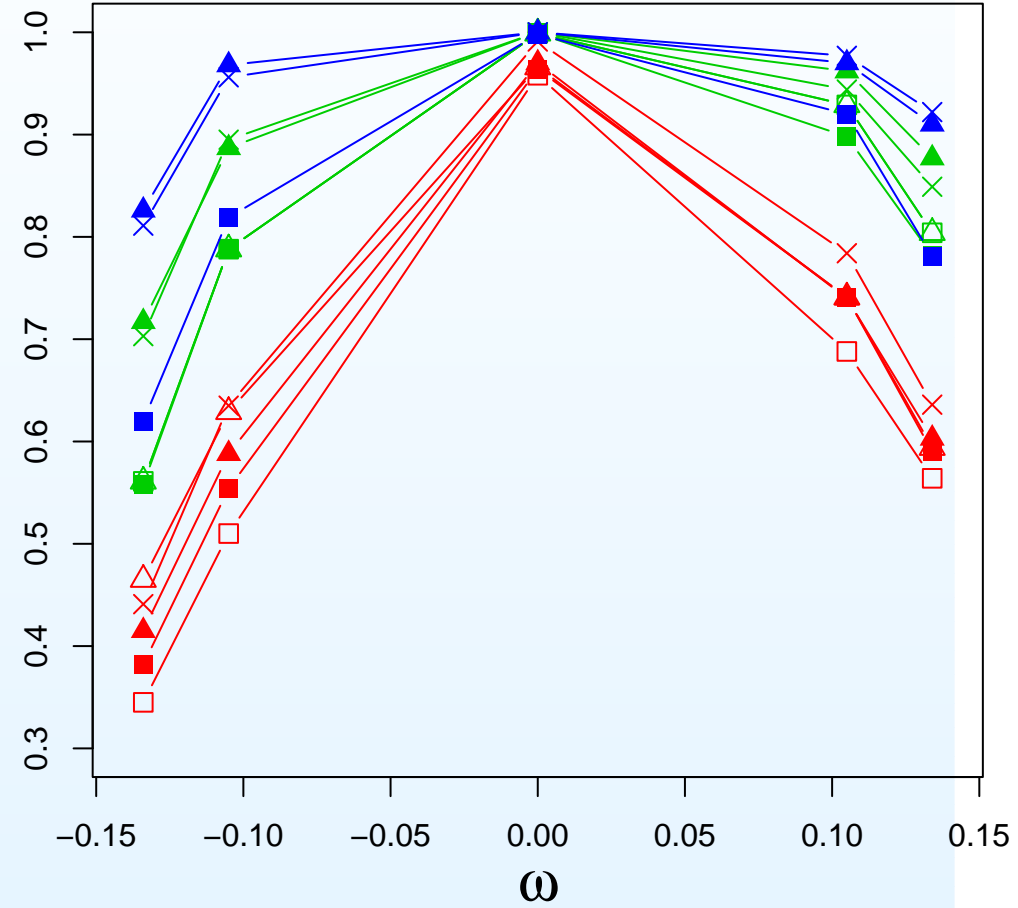
— :  $n = 12, J = 10$   
 — :  $n = 24, J = 5$   
 — :  $n = 40, J = 3$

# Résultats (3) - Puissance

## Comparaison



## Equivalence



+ : LRT      ■ : Student EB      □ : Student NC  
 × : Wald     ▲ : Wilcoxon EB     △ : Wilcoxon NC

— :  $n = 12, J = 10$   
 — :  $n = 24, J = 5$   
 — :  $n = 40, J = 3$

## Conclusion (1)

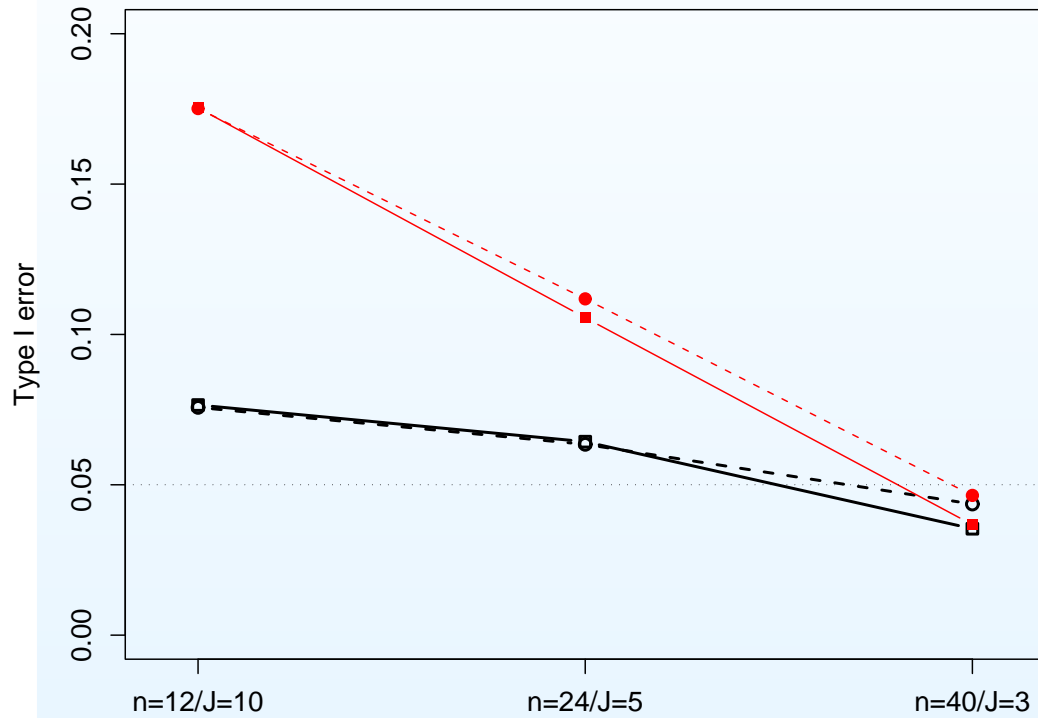
- bonne performance des tests EB
- augmentation du risque  $\alpha$  à distance finie pour les tests globaux
- les 2 tests globaux sont les plus puissants

→ Prise en compte de l'IOV

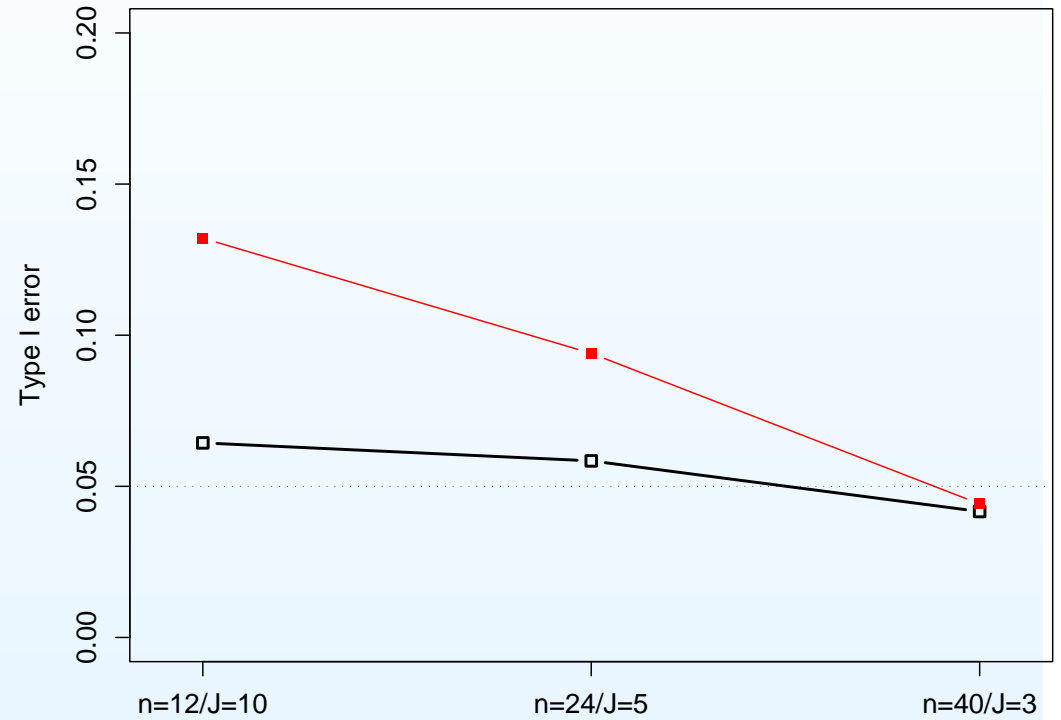
- même modèle PK (théophylline)
- uniquement sur les 3 designs à 240 prélèvements
- pour chaque paramètre, estimation de l'IIV, de l'IOV et d'un effet traitement
- évaluation
  - du risque  $\alpha$
  - de la puissance

# Risque $\alpha$

## Comparaison



## Equivalence



## Puissance

- évaluée pour  $e^{\delta}=0.8, 0.9, 1.1$  et  $1.25$
- bonne puissance pour les 2 tests
- inférieure de 1 à 2% à celle obtenue sans modéliser l'IOV

## Conclusion (2)

- tests basés sur les MNLEM = bonne approche pour les essais PK en cross-over
- nécessité de modéliser l'IOV pour obtenir un risque  $\alpha$  satisfaisant

## Application : ANRS 107 - Puzzle II

---

Essai prospectif, ouvert, multicentrique chez patients VIH+ :

- en échec virologique
- sous traitement stable depuis au moins 1 mois
- ayant une charge virale  $> 10\,000$  copies/mL

Sous-étude PK : cross-over à 2 périodes chez 10 patients

- de l'inclusion à S2 : atazanavir (ATZ)
- de S3 à S26 : ATZ + tenofovir (TFV)

Objectif: recherche des interactions PK entre AZT et TFV

Prélèvements à S2 et S6: 1, 2, 3, 5, 8, et 24 h après la prise

# Cinétique de population de l'atazanavir (1)

## Objectifs

- construire le modèle PK prenant en compte les 2 périodes
- estimer les variabilités inter- et intra- patients
- tester l'effet du TFV sur les paramètres PK

## Modèle PK

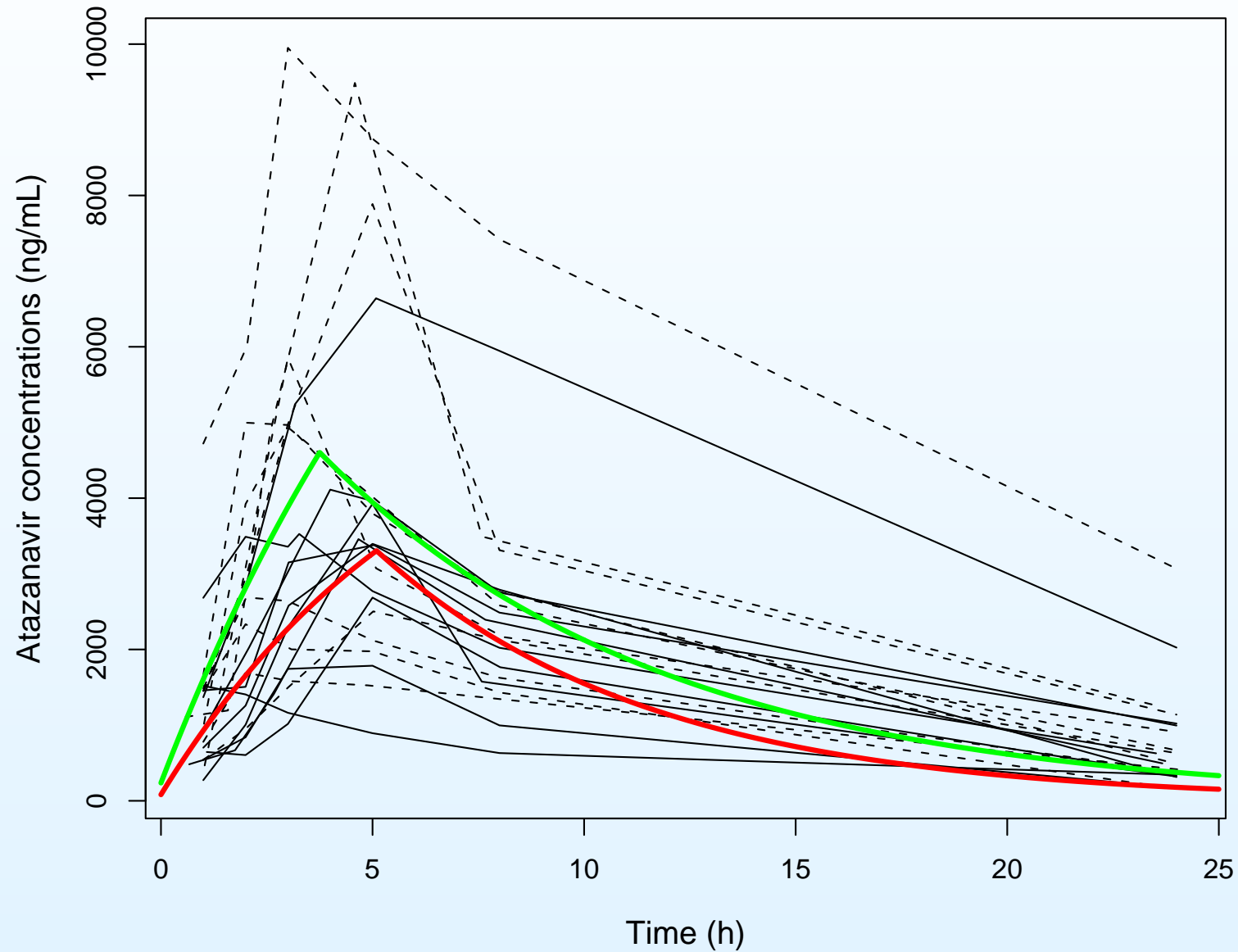
- modèle à un compartiment avec absorption d'ordre zéro et élimination du premier ordre
- paramétré en  $T_a$ ,  $V/F$  et  $Cl/F$
- variance homoscedastique

$$f(\theta, t) = \frac{FD}{T_a Cl} \left( (1 - e^{-\frac{Cl}{V}t}) \mathbb{1}_{t > T_a} + \frac{e^{-\frac{Cl}{V}\tau} \mathbb{1}_{t > T_a} (1 - e^{-\frac{Cl}{V}T_a}) e^{-\frac{Cl}{V}(t-T_a)}}{(1 - e^{-\frac{Cl}{V}\tau})} \right)$$

## Résultats - PK de population

	Moyenne	SE	IIV (%)	IOV(%)	p-value
$\log(T_a)$	1.32	0.10	21.7	0	–
$\beta_{T_a}$	0.306	0.10	–	–	0.0019
$\log(AUC)$	10.7	0.17	49.2	0	–
$\beta_{AUC}$	-0.380	0.090	–	–	$<10^{-4}$
$\log(V/F)$	4.01	0.20	0	53.5	–
$\beta_{V/F}$	0.159	0.003	–	–	0.2617
$\sigma$ (ng/mL)	653.5	49.0	–	–	–

# Concentrations et courbes prédites



# Graphes d'adéquation

