

# Incorporation de fonction de coûts pour l'optimisation de protocoles dans les modèles non linéaires à effets mixtes : application à la pharmacocinétique de la zidovudine et de son métabolite actif

Caroline Bazzoli, Emanuelle Comets, Sylvie Retout, France Mentré

## ► To cite this version:

Caroline Bazzoli, Emanuelle Comets, Sylvie Retout, France Mentré. Incorporation de fonction de coûts pour l'optimisation de protocoles dans les modèles non linéaires à effets mixtes : application à la pharmacocinétique de la zidovudine et de son métabolite actif. 42èmes Journées de Statistique, 2010, Marseille, France, France. 2010. <inria-00494751>

**HAL Id: inria-00494751**

**<https://hal.inria.fr/inria-00494751>**

Submitted on 24 Jun 2010

**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.

**INCORPORATION DE FONCTIONS DE COUTS POUR L'OPTIMISATION DE PROTOCOLES DANS  
LES MODELES NON LINEAIRES A EFFETS MIXTES : APPLICATION A LA PHARMACOCINETIQUE  
DE LA ZIDOVUDINE ET DE SON METABOLITE ACTIF**

Caroline Bazzoli, Emanuelle Comets, Sylvie Retout, France Mentré

*UMR738, Inserm, Paris, France; Université Paris Diderot, Paris, France.*

Des études pharmacocinétiques sont souvent réalisées dans le développement et lors de l'utilisation clinique des médicaments. Les essais réalisés chez les patients requièrent souvent l'utilisation des modèles non linéaires à effets mixtes. Ces modèles peuvent être plus complexes lorsqu'ils décrivent des observations provenant de différentes réponses biologiques telle que la pharmacocinétique d'une molécule et de son métabolite. On parle alors de modèles à réponses multiples. Cependant, en amont de l'étape d'estimation, la détermination du protocole pour le recueil des données est une tâche importante et complexe. La théorie pour l'évaluation et l'optimisation de tels protocoles est basée sur la matrice d'information de Fisher et a été récemment étendue aux modèles à réponses multiples. L'algorithme de Fedorov-Wynn est un outil approprié particulièrement dans le cadre de l'optimisation de protocoles statistiques. Usuellement, l'optimisation de protocoles est réalisée pour un nombre total de prélèvements et ne permet pas de prendre en considération la pénibilité des temps ou des types de prélèvements dans la composition du protocole. Nous avons ainsi introduit des fonctions de coûts dans une extension de l'algorithme de Fedorov-Wynn permettant l'optimisation de protocoles pour plusieurs réponses et pour un coût total fixé. Nous avons appliqué ce développement au premier modèle pharmacocinétique conjoint de la zidovudine et de son métabolite actif intracellulaire, coûteux à mesurer. Ce travail permet de montrer que l'algorithme de Fedorov-Wynn couplé aux fonctions de coûts est un outil puissant pour déterminer des protocoles optimaux en fonctions de différentes contraintes cliniques.

**Mots-clés :**

Problèmes inverses et sparsité, Biostatistique, Modèles non linéaires à effets mixtes, Matrice d'information de Fisher, Pharmacocinétique, Plan d'expériences

Pharmacokinetic studies are often performed for development and clinical use of drugs. Clinical trials carried out in patients require frequently the use of nonlinear mixed effects models. These models can be more complex when they are employed to describe observations coming from several biological responses such as the pharmacokinetic data of a parent drug and its metabolite. We thus deal with multiple response models. However, beforehand the parameter estimation step, the determination of the design to collect the data is still an important and complex task. Theory to evaluate and optimise designs is based on the Fisher information matrix and has been extended recently for nonlinear mixed effects models with multiple responses. The Fedorov-Wynn algorithm has been proposed as an appropriate tool for design optimisation and in particular for statistical designs. Usually, design optimisation is done for a fixed total number of samples without any consideration on the relative feasibility of the optimised sampling times or the group structure. We thus introduce cost functions in an extension of the Fedorov-Wynn algorithm allowing design optimisation for multiple responses and for a fixed total cost. We apply this development to the first joint pharmacokinetic model of zidovudine and its intracellular metabolite, costly to analyse. This work illustrates the usefulness of the Fedorov-Wynn algorithm with cost functions for design optimisation especially when substantial constraints on the design are imposed.

## Introduction

La modélisation mathématique et statistique est de plus en plus utilisée en pharmacologie pour étudier les relations dose – concentration (pharmacocinétique) des médicaments. Dans ce contexte, les analyses de population, basées sur des modèles non linéaires à effets mixtes, permettent d'estimer la moyenne et la variabilité interindividuelle des paramètres du modèle, même dans le cas de données éparées. Ces modèles peuvent être plus complexes lorsqu'ils font intervenir plusieurs réponses biologiques telle que la pharmacocinétique d'un produit et de son métabolite. Ce type d'étude nous conduit alors à l'utilisation de modèles à réponses multiples. Dans ces études, le choix du protocole de prélèvements est déterminant pour le succès de l'analyse, mais il est aussi complexe à définir (nombre de groupes, nombre de prélèvements et de sujets par groupe, temps auxquels effectuer les prélèvements). Récemment, nous avons étendu la matrice d'information de Fisher pour l'évaluation et l'optimisation de protocoles dans le cadre des modèles à réponses multiples [1], à partir du développement initial pour les modèles à réponse unique [2]. Des algorithmes d'optimisations sont nécessaires soit pour l'optimisation d'un protocole entier, soit pour l'optimisation d'un protocole statistique. L'algorithme de Fedorov-Wynn [3, 4] est particulièrement adapté à cette dernière approche en optimisant à la fois les proportions de sujets associées à chacun des groupes (la structure du protocole) et l'allocation des temps de prélèvements. Il a été développé initialement dans un contexte de régression non linéaire classique puis étendu aux modèles non linéaires à effets mixtes [2, 5]. Cependant, dans les applications usuelles de l'optimisation de protocoles, la pénibilité des temps ou des types de prélèvements est peu prise en compte dans la composition du protocole. Mentré *et al.* [2] ont proposé une approche permettant de prendre en compte le coût de chaque prélèvement et ainsi de caractériser la difficulté de réalisation de chacun d'eux dans le cadre d'un modèle à réponse unique.

Ce travail est motivé par l'analyse des données de la sous-étude pharmacocinétique de la zidovudine (AZT) et son métabolite actif intracellulaire (AZT-TP) réalisée chez 75 patients infectés par le VIH naifs de traitement et recevant de l'AZT dans l'essai COPHAR2-ANRS 111 [6]. En effet, les concentrations intracellulaires nécessitent l'utilisation de techniques de recueil et de mesure lourdes et coûteuses. Pour l'étude pharmacocinétique, réalisée après quinze jours de traitement, les concentrations plasmatiques de l'AZT ont été mesurées à 1, 3, 6 et 12h après la prise du médicament. Les mesures intracellulaires d'AZT-TP ont été effectuées chez 62 patients au temps 3 et 12h. Des prélèvements supplémentaires à 1 et 6 h ont été réalisés chez 11 d'entre eux.

## Objectifs

L'objectif de ce travail était d'étendre l'algorithme de Fedorov-Wynn afin d'introduire les fonctions de coût pour l'optimisation de protocoles pour modèles non linéaires à effets mixtes à réponses multiples et d'illustrer ce développement sur des données réelles.

## Méthodes

Nous avons introduit les fonctions de coût comme décrit dans Mentré *et al.* [2] dans l'algorithme de Fedorov-Wynn permettant ainsi l'optimisation de protocoles pour plusieurs réponses pour un coût total fixé [7]. Nous avons appliqué ce nouveau développement dans le cadre de l'analyse conjointe de la pharmacocinétique de l'AZT et de l'AZT-TP. Ces données ont été analysées avec un modèle à un compartiment d'absorption et d'élimination d'ordre 1 pour décrire les concentrations d'AZT lié à compartiment supplémentaire décrivant la transformation de l'AZT en AZT-TP avec une élimination d'ordre 1 [8]. A partir du développement de ce premier modèle conjoint [9], nous avons optimisé quatre protocoles avec différentes fonctions de coût, définies pour prendre en compte les pratiques cliniques en

terme de prélèvements. La première fonction de coût correspondait à celle utilisée classiquement, i.e le coût d'un protocole élémentaire est défini par son nombre de prélèvements. La deuxième pénalisait le coût d'un prélèvement intracellulaire puisqu'en effet les concentrations intracellulaires sont mesurées grâce à des techniques spécifiques et très coûteuses. La troisième fonction de coût pénalisait l'inclusion d'un nouveau patient dans l'étude et enfin, la quatrième fonction était une combinaison des deux dernières.

## Résultats

Le protocole optimisé classique met en évidence qu'un protocole à seulement trois prélèvements pour l'AZT et deux prélèvements pour l'AZT-TP à des temps adéquats suffit à garantir une précision d'estimation satisfaisante pour tous les paramètres. Les protocoles optimisés en posant différentes pénalités apportent également des précisions d'estimations correctes pour tous les paramètres du modèle conjoint. Ils sont différents selon les fonctions de coûts utilisés en terme de temps de prélèvements mais aussi de structure, reflétant les pénalités imposées. Effectivement, le protocole optimal pénalisant par exemple l'addition d'un nouveau sujet possède un plus grand nombre de prélèvements par sujet et un plus petit nombre de sujets.

## Conclusion

L'application de l'extension de l'algorithme de Fedorov-Wynn associées à ces quatre fonctions de coût a permis de mettre en évidence le bénéfice de l'optimisation de protocoles dans le cas de modèles non linéaires à effets mixtes à réponses multiples et de mettre en avant la pertinence de cet outil pour déterminer des protocoles cliniquement appropriés.

## Bibliographie

- [1] Bazzoli C, Retout S, Mentré F. Fisher information matrix for nonlinear mixed effects multiple response models: evaluation and appropriateness of the first order linearization using a pharmacokinetic/pharmacodynamics model. *Statistics in Medicine*, 2009. **28**: 1940-56.
- [2] Mentré F, Mallet A, Baccar D. Optimal design in random-effects regression models. *Biometrika*, 1997. **84**: 429-442.
- [3] Fedorov V.V. Theory of optimal experiments. Academic Press: New-York, 1972.
- [4] Wynn H.P. Results in the construction of D-optimum experimental designs. *Journal of the Royal Statistical Society*, 1972. **34**:133-147.
- [5] Retout S, Comets E, Samson A, Mentré F. Design in nonlinear mixed effects models: Optimization using the Federov-Wynn algorithm and power of the Wald test for binary covariates. *Statistics in Medicine*, 2007. **26**: 5162-79.
- [6] Duval X, Mentré F, Rey E et al. Benefit of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in HIV infected patients depends on PI used in HAART regimen—ANRS 111 trial. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 2009. **23**: 491-500.
- [7] Retout S, Comets E, Bazzoli C, Mentré F. Design Optimization in Nonlinear Mixed Effects Models Using Cost Functions: Application to a Joint Model of Infliximab and Methotrexate Pharmacokinetics. *Communication in Statistics- Theory and Methods*, 2009. **8**: 3351–3368.
- [8] Bazzoli C, Benech H, Rey E, Retout S, Tréluyer JMT, Salmon D, Duval X, Mentré F and the COPHAR2- ANRS 111 study group. Pharmacokinetics of zidovudine, lamivudine and their active metabolites in HIV patients using joint population models. *10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*, 2009. (Poster).

- [9] Bazzoli C, Jullien V, Le-Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet A.M. Intracellular pharmacokinetics of antiretrovirals : correlation with drug actions in patients with HIV. *Clinical pharmacokinetics*, 2010. 49:17-45.