

Approches de population pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance

I. Généralités sur les approches de population en PKPD

1. Définition des modèles à effets mixtes
2. Exemples d'analyse pharmacocinétique
3. Classification des approches

II. Applications des approches de population : étude de cas

1. Identification des populations à risque
2. Caractérisation de la variabilité de la réponse
3. Optimisation de la posologie
4. Estimation de l'index thérapeutique

III. Exercice

Chronologie du développement des modèles pharmacologiques

Année de début d'utilisation	Type de modèle	Usages
1970	PK	Cinétique des concentrations Recommandations posologiques
1980	PK-PD	Cinétique des effets Compréhension du mode d'action
1990	Population	Caractérisation et compréhension des sources de variabilité de la réponse
2000	Pathologie	Compréhension du mode d'action dans les pathologies chroniques

Introduction

- Les approches de population sont un ensemble d'outils pour caractériser la moyenne et la variabilité de la réponse thérapeutique.
- On caractérise la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse, et on recherche les covariables qui permettent de la prédire.
- Outils utilisés en phase II et III du développement et pour l'adaptation de posologie.
- Repose sur des modèles à effets mixtes ou des modèles probabilistes.

Objectifs pédagogiques

- Connaitre le principe des approches de population.
- Comprendre la signification des résultats d'une analyse de population.
- Savoir utiliser les modèles de covariables.
- Connaitre quelques applications des approches de population.

Généralités

Modèles à effets mixtes

Modèle PK ou PKPD comportant :

- des **effets fixes** = paramètres dont la valeur ne change pas d'un individu à l'autre, caractéristiques d'un médicament donné dans une population donnée.
- des **effets aléatoires** = paramètres dont la valeur change d'un individu à l'autre, ou au cours du temps chez un même individu.
- des **covariables** = toute variable démographique, biologique, génétique, ... qui est corrélée avec la variation des paramètres individuels

Généralités

Modèles à effets mixtes : exemple 1

Exemple d'un médicament administré en IV :

- dont la cinétique est caractérisée par CL, Vd
- dont la **distribution** des paramètres CL, Vd suit une loi log-normale
- le but est de décrire la variabilité de la cinétique dans cette population

Le modèle à effets mixtes comporte les paramètres suivants:

- valeur des effets fixes : **valeur typique** (médiane) de CL, Vd
- variance des effets aléatoires:

variance interindividuelle = variance de la distribution de CL, Vd

variance résiduelle = variance des écart entre
concentrations mesurées et prédites

Généralités

Modèles à effets mixtes : exemple 2

Identique à l'exemple 1 mais :

- la clairance est corrélée à CLcreat : $CL = Sc.CLcreat + CLnr$
- le Vd est corrélé au poids (BW) : $Vd = Sv.BW + Vo$
- La valeur typique de CL et Vd est donc ajustée à CLcreat et BW propre à chaque individu.

Le modèle à effets mixtes comporte les paramètres suivants:

- valeur des effets fixes : Sc, CLnr, Sv, Vo
- variance des effets aléatoires:

comme dans exemple 1 mais la variance interindividuelle sera réduite car la valeur typique est ajustée par les covariables

Une analyse de population

1 - Ce que l'on fournit

- Pour chaque sujet :
doses, horaires, concentrations, effets, covariables
- Forme du modèle PK-PD
- Forme du modèle de variance résiduelle
- Forme des distributions

Une analyse de population

2 - Ce que l'on obtient

- méthodes non paramétriques :

la distribution des paramètres en fonction de la valeur des covariables.

- méthodes paramétriques :

moyenne, variances et covariances des paramètres

relations entre les paramètres et les covariables

variance intrasujet et variance résiduelle

- dans tous les cas :

les paramètres individuels par la méthode bayésienne

Exemple d'analyse de population quinidine

- 60 patients, 260 concentrations
- Modèle : 2 compartiments, absorption d'ordre 0
- Pas d'effet de l'âge, du poids, de la coadministration de nifédipine sur les paramètres pharmacocinétiques.
- $CL = 0.057 \times CL_{CR} + CL_{nr}$ avec $CV = 40 \%$
- $CL_{nr} = 12.6$ L/h chez le patient " normal",
6.8 L/h chez le patient IH ou IC
- $V_C = 161$ L, $CV = 76 \%$
- $T_{max} = 1.4$ h (sulfate) ou 6 h (bisulfate), $CV = 50 \%$
- Variabilité de l'erreur résiduelle : $CV = 22 \%$

Approche traditionnelle versus analyse de population

	Approche traditionnelle	Analyse de population
Modèle PK PD	non obligatoire	obligatoire
Niveaux de variabilité	1	2 ou 3
Données	riches, homogènes	éparses, hétérogènes
Analyse covariables	très limitée	moins limitée
Effectif	< 25	quelconque

Classification des méthodes de population

4 types de méthodes d'estimation

Selon que la distribution des effets aléatoires est fixée ou non:

1. Fixée = méthodes paramétriques

Non bayésienne: NONMEM, MONOLIX, ...

Bayésienne: PKBUGS.

2. Non fixée = méthodes non paramétriques

Non bayésienne: NPML, NPEM3, NPAG

Bayésienne: PKBUGS.

Classification des approches de population selon la nature de la réponse

1. Analyse de la cinétique d'un effet continu par un modèle:

paramétrique	effet cardiaque, vasculaire
non paramétrique	neutropénie post-chimio charge virale

2. Analyse, à un temps donné, d'une réponse:

continue	conc. bactérienne dans LCR
dichotomique	succès / échec
catégorielle	score de toxicité

3. Analyse de la fréquence d'une réponse:

nombre de vomissements par jour
nombre de crises d'épilepsie par mois

Classification des approches de population selon la nature de la réponse

4. Analyse du délai de survenue d'une réponse:

éradication bactérienne, guérison, décès

5. Analyse des probabilités de transition entre différents états:

rétinopathie diabétique,

porteur-colonisé-infecté,

phases de la migraine,

stades du sommeil,...

Remarque

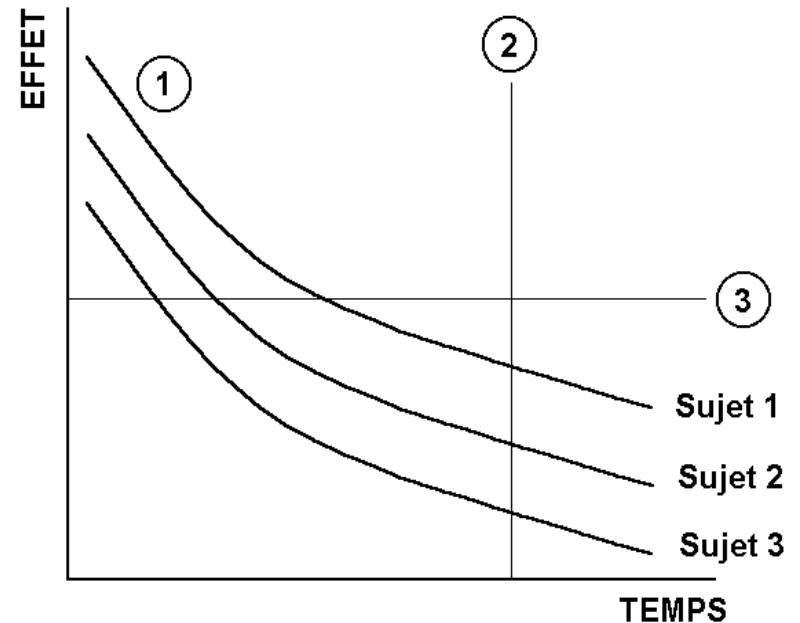
Différentes approches pour un même effet

Approches possibles pour un hypnotique :

- Mesurer le délai d'endormissement et de réveil
- Mesurer la probabilité d'être endormi 1h et 8h après la prise
- Mesurer les probabilités de transition entre différents stades

Approches possibles pour un antibiotique :

- Caractériser la cinétique de bactéricidie
- Mesurer la probabilité d'éradication à un temps donné (3 j)
- Mesurer le délai d'éradication



Applications

Etudes de cas

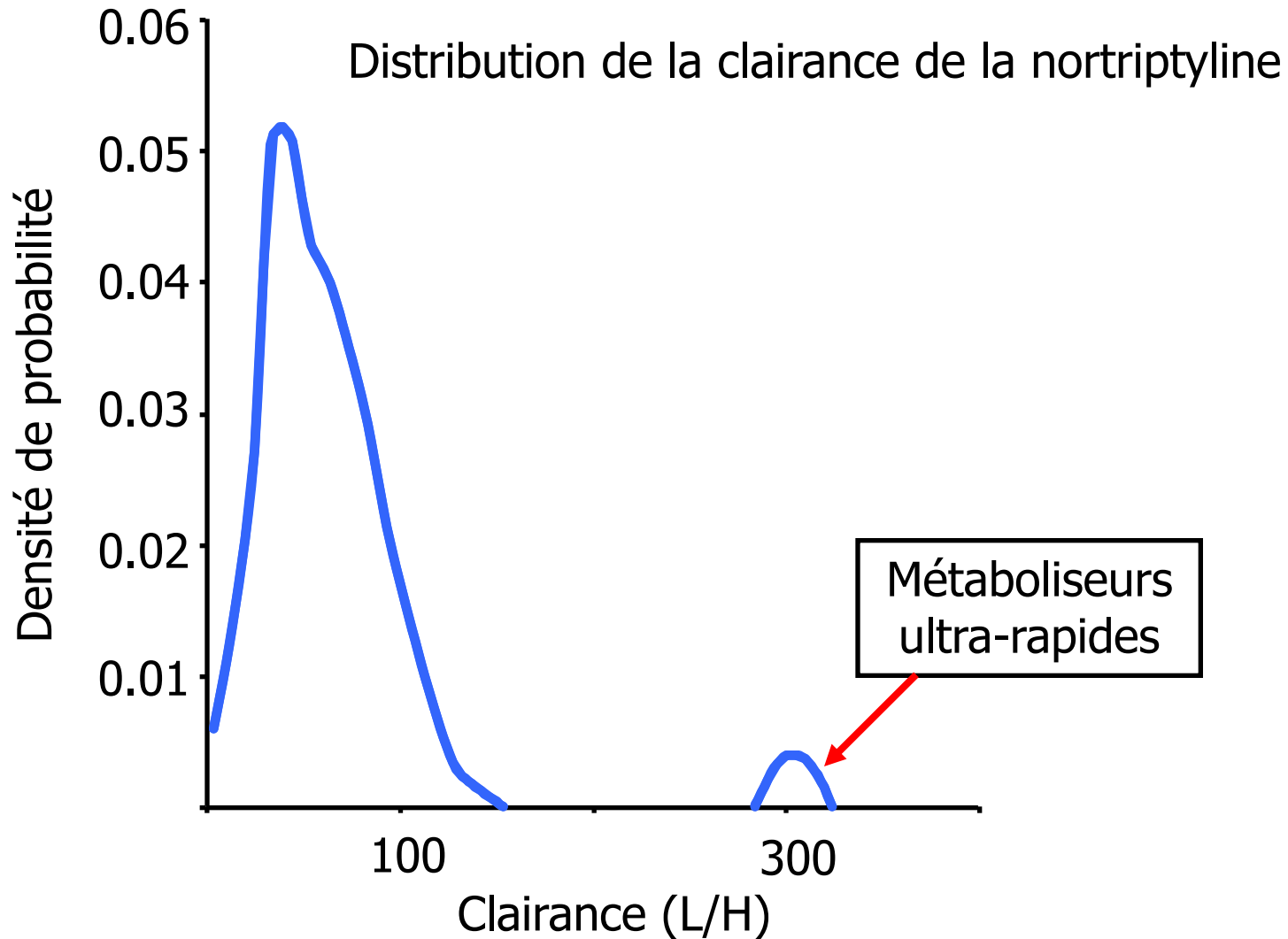
Identification des populations à risque

Exemple de la nortriptyline

- 578 patients traités par nortriptyline (674 dosages)
- Analyse non-paramétrique (NPEM)
- La clairance dépend pour 50 % de l'hydroxylation de la nortriptyline
- Il existe des métaboliseurs lents (8 %) et des métaboliseurs très rapide (1 %) qui nécessitent une posologie 7 à 8 fois supérieures à la médiane.

Identification des populations à risque

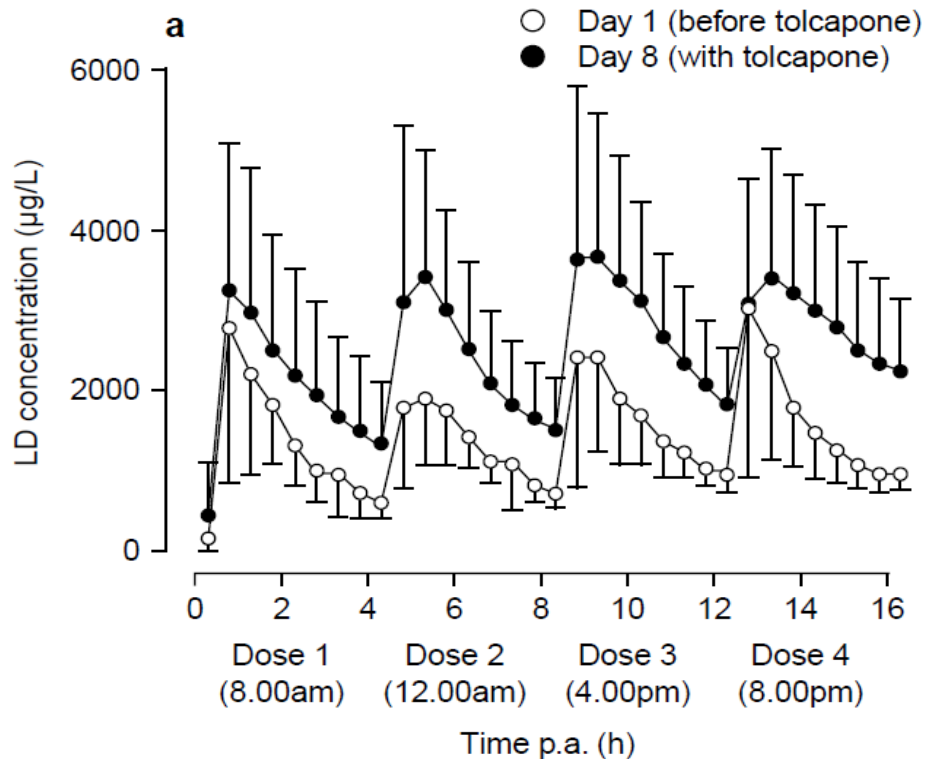
Exemple de la nortriptyline



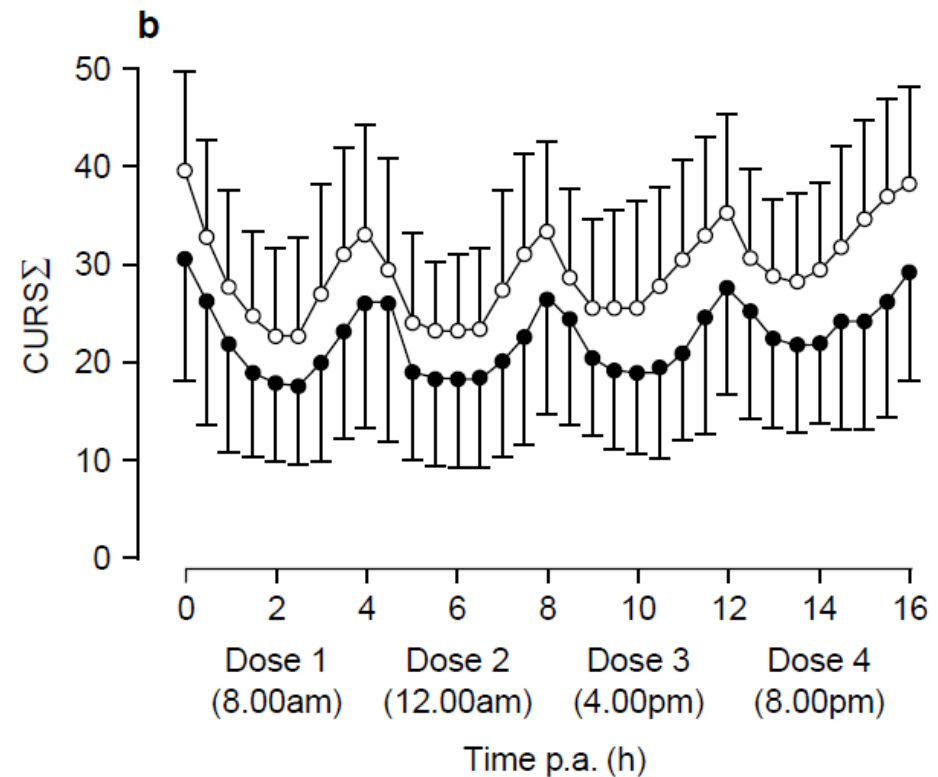
Description de la variabilité

Exemple de la levodopa + tolcapone

Variabilité PK



Variabilité PD



L'effet mesuré est un score de rigidité de la maladie de Parkinson

Description de la variabilité

Exemple de la levodopa + tolcapone

Variabilité des paramètres PD

Paramètre	Description	Valeur typique	CV inter-individuel (%)
Keo (h-1)	Constante de vitesse de sortie du compartiment récepteur	1.5	(-)
Eo (points)	Valeur basale du score CURS	38	21
Emax (points)	Réduction maximale du score	28	39
CE50 (mg/L)	CE50 de LDopa dans le compartiment récepteur	1.35	(-)
s	Coefficient de sigmoïdité	1.62	(-)

La variabilité de certains paramètres n' a pas pu être estimée

Détermination des covariables

Exemple du taxotère

- Patients : 547 patients provenant de 24 études de phase II porteurs de cancer du sein, ovaire, poumon à petites cellules ou non, tête et cou, mélanome, rein, colorectal, gastrique, tissus mous.
- Traitement : Perfusion de 1h toutes les 3 semaines de 75 ou 100 mg/m², avec réduction de dose (25%) ou retard de la cure suivante en fonction de la toxicité.
- Covariables : Age, Poids, BSA, taille, différents tests tels que bilirubinémie, albuminémie, AAG, AAT, créatininémie, + marqueurs de la fonction hépatique (SGOT, SGPT, LDH, méta hépatique, ...).
- Prélèvements sanguins : 3 par patient aux temps optimaux.

Détermination des covariables

Exemple du taxotère

- Le modèle de population a été établi à partir de 280 / 547 patients
- Etude des covariables :
 1. Covariables d'intérêt : AAG, age, ALB, BSA, PAL (normales ou non), métastases hépatiques (oui/non)

2. Modèle final :

$$CL = BSA \times (\Theta_1 + \Theta_7 \text{ AAG} + \Theta_8 \text{ AGE}) \times (1 - \Theta_{14} \text{ HEP12})$$

où $\text{HEP12} = \text{HEP1} \times \text{HEP2}$ et les Θ sont des effets fixes

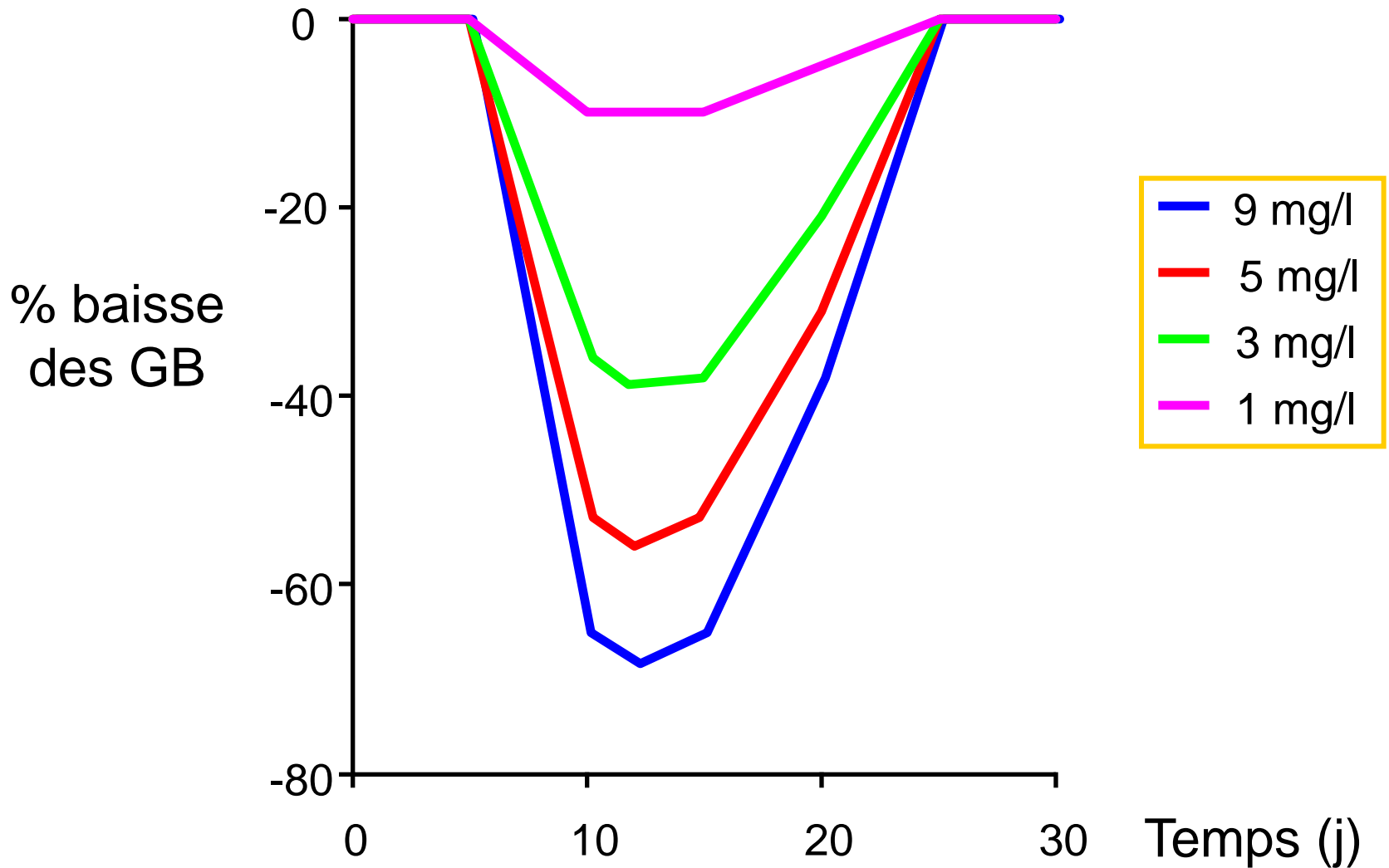
3. Validation externe des performances prédictives sur les 267 autres patients
4. Les patients ayant une $\text{AAG} > 2.27 \text{ g/L}$ ont un risque d'inefficacité

Optimisation du schéma posologique

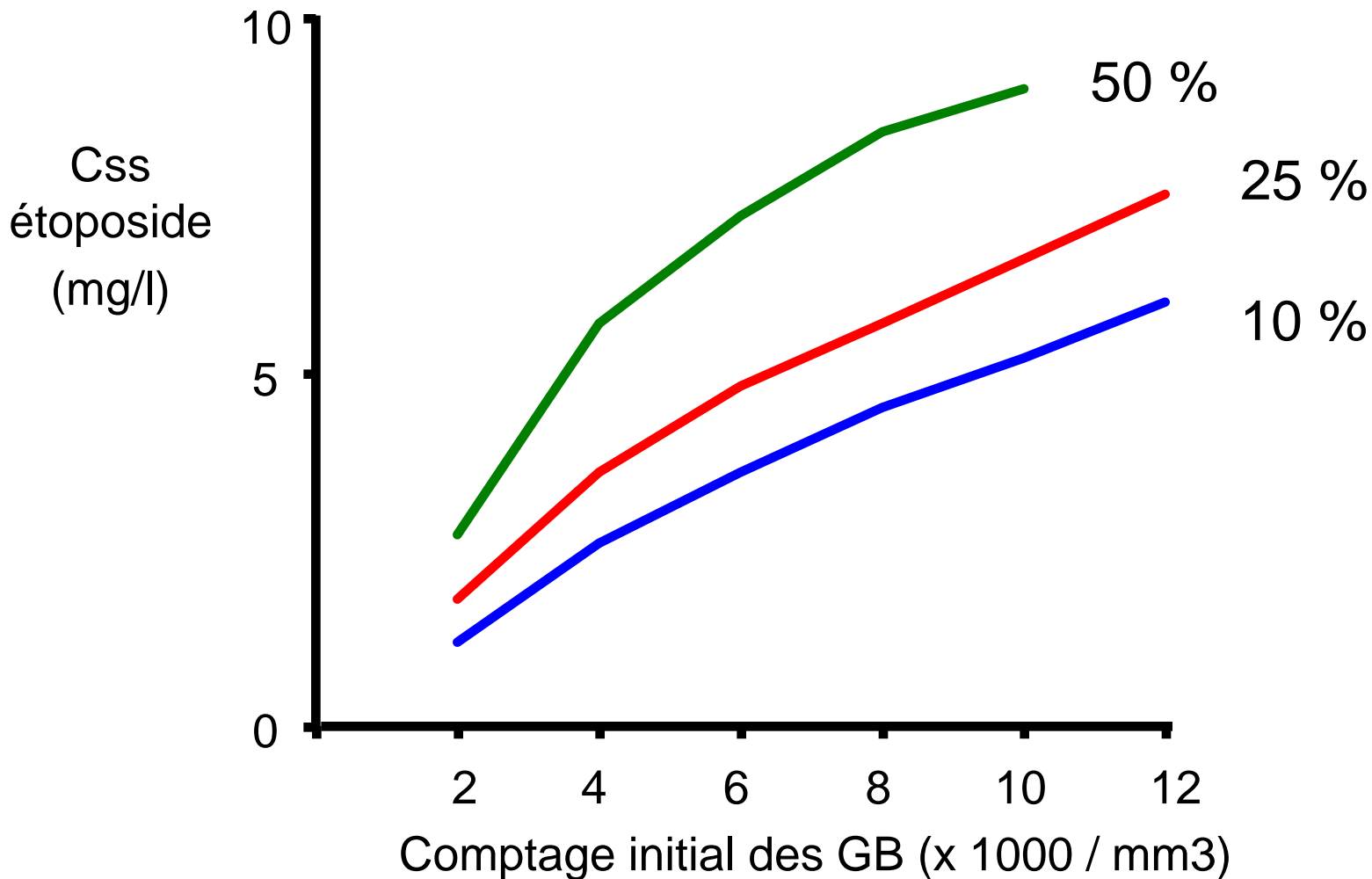
Modèle cinétique de la leucopénie sous étoposide

- Modèle PK-PD de population décrivant la leucopénie en fonction du temps après une perfusion continue d'étoposide pendant 3 jours chez des patients cancéreux.
- 71 patients, 118 cures
- Modèle non-paramétrique de la cinétique de leucopénie
- La CE50 = 3 mg/L SD = 1.8 mg/L
- Albumine basse et bilirubine élevée majorent l'effet.

Cinétique de la leucopénie en fonction de la Css de l'étoposide



Risque de leucopénie profonde (<1000/mm³) en fonction de la C_{ss} de l'étoposide et de la leucocytémie initiale



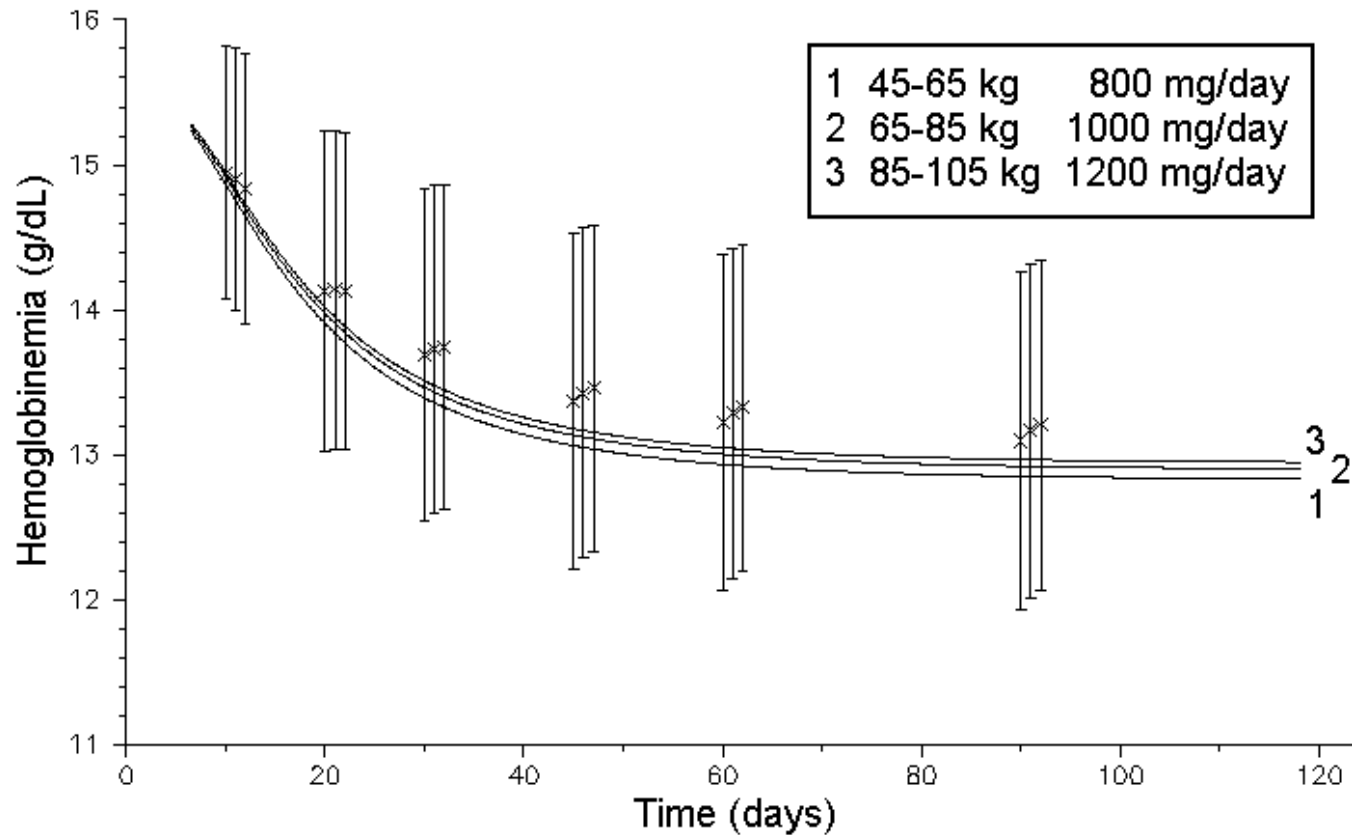
Optimisation du schéma posologique

Modèle cinétique de l'anémie sous ribavirine

- Modèle K-PD de population décrivant l'hémoglobinémie en fonction du temps chez des patients ayant une hépatite C, traités par interféron + ribavirine.
- Modèle de délai de survenue de l'anémie
- 99 patients, suivi pendant 6 mois en moyenne
- La posologie produisant 50% de la toxicité maximale est 12 mg/kg/j
- Poids faible et hémoglobinémie initiale basse majorent l'effet.

Optimisation de la posologie de la ribavirine

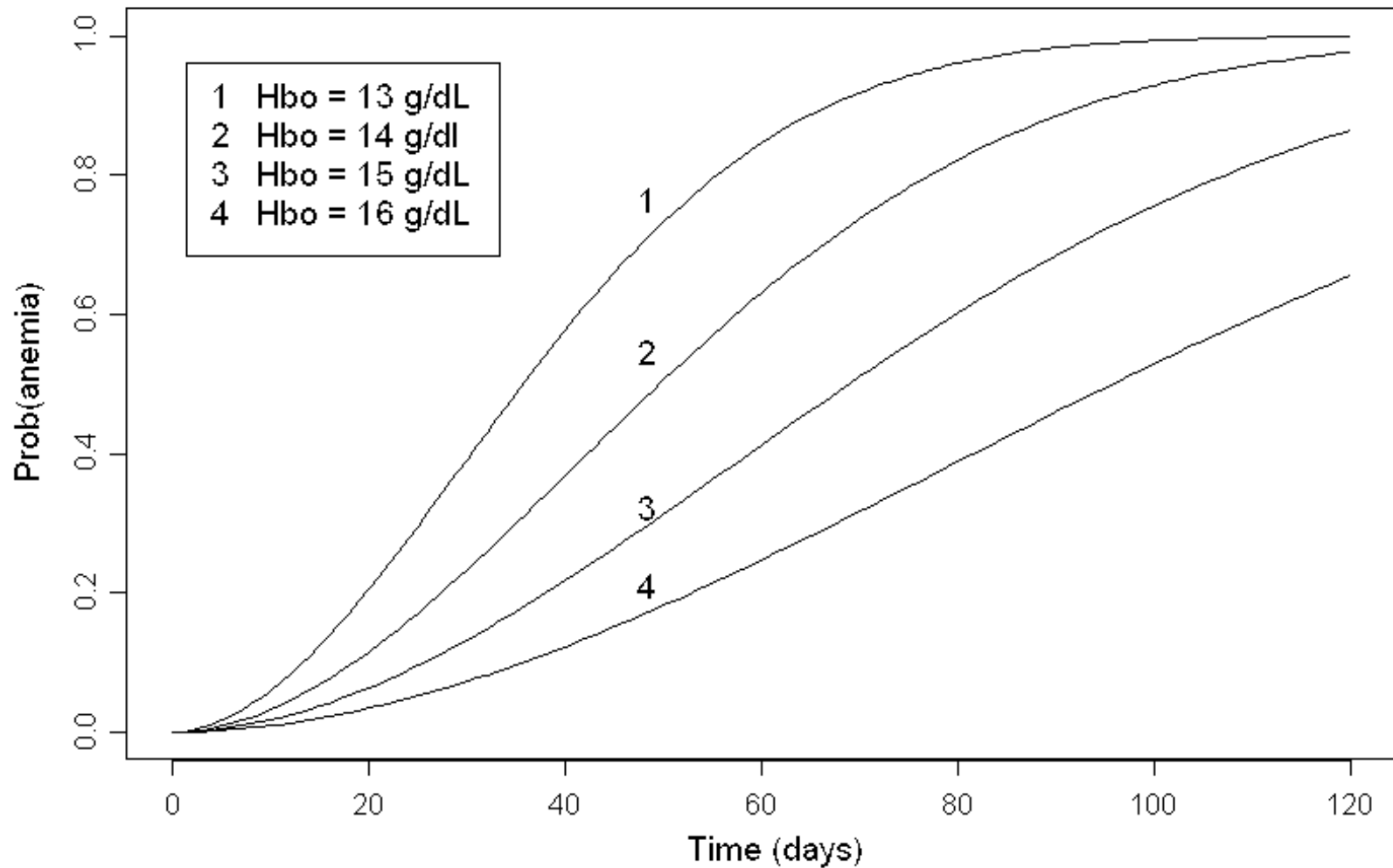
Simulation de population du modèle K-PD



La posologie ajustée sur le poids permet d'avoir un risque d'anémie similaire

Optimisation de la posologie de la ribavirine

Influence de l'hémoglobinémie initiale



Evaluation de l'index thérapeutique

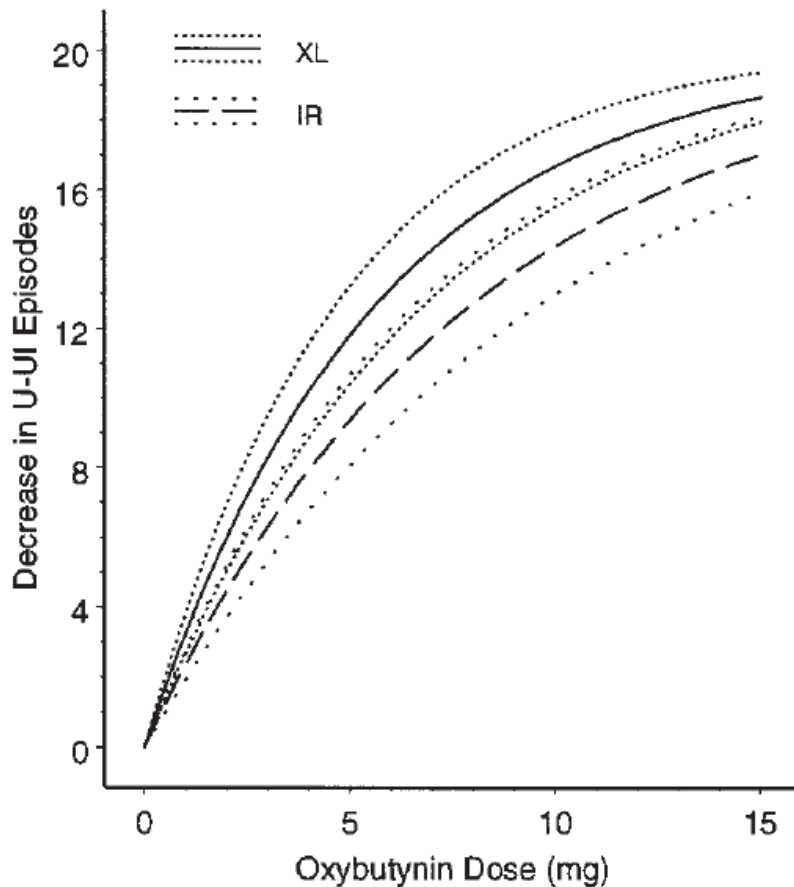
Oxybutinine

- Oxybutinine : anticholinergique, traitement de l'incontinence urinaire
- Deux formes galéniques: IR et LP
- Analyse combinée de 2 études d'efficacité tolérance contre placebo
- Effets mesurés :
 - efficacité : fréquence des épisodes d'incontinence / semaine
 - tolérance : score de sécheresse buccale, de 1 à 4.
- La tolérance est liée au pic de concentration

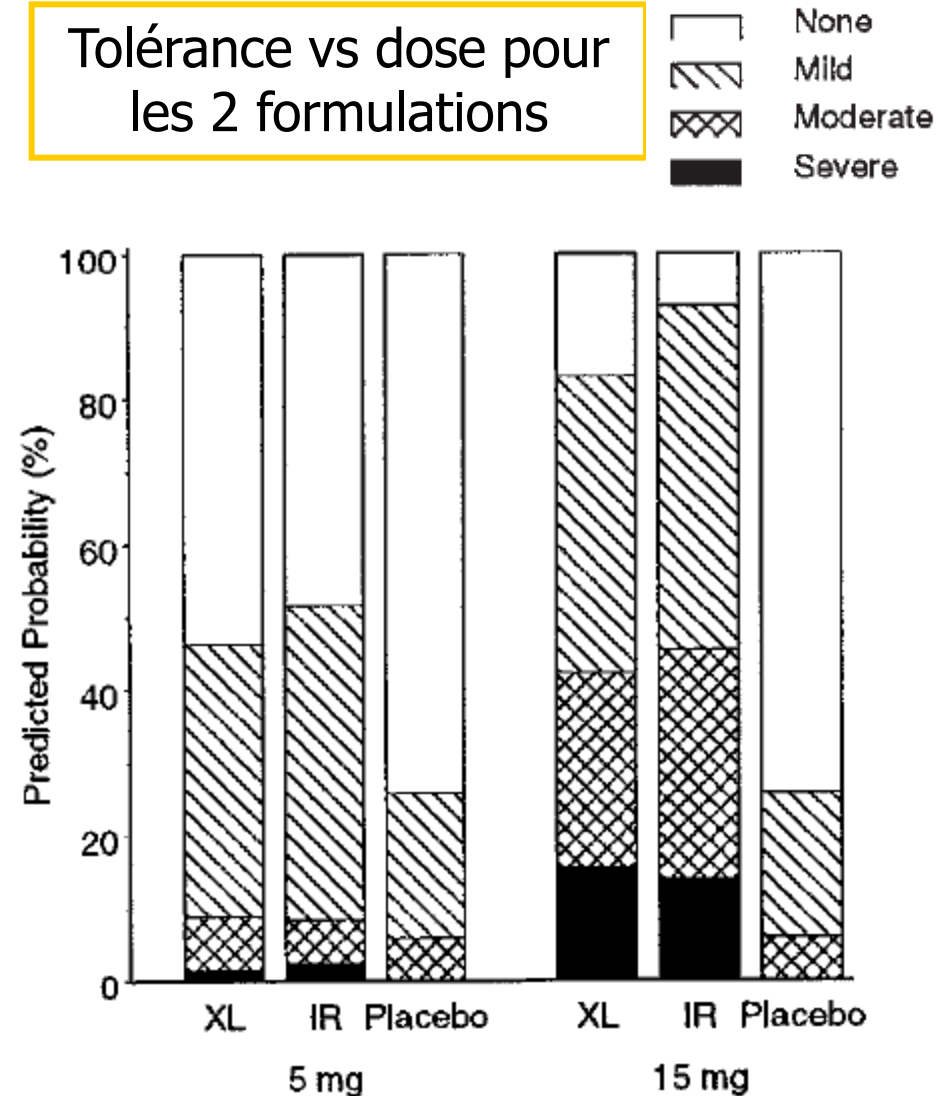
Evaluation de l'index thérapeutique

Oxybutinine

Efficacité vs dose pour les 2 formulations

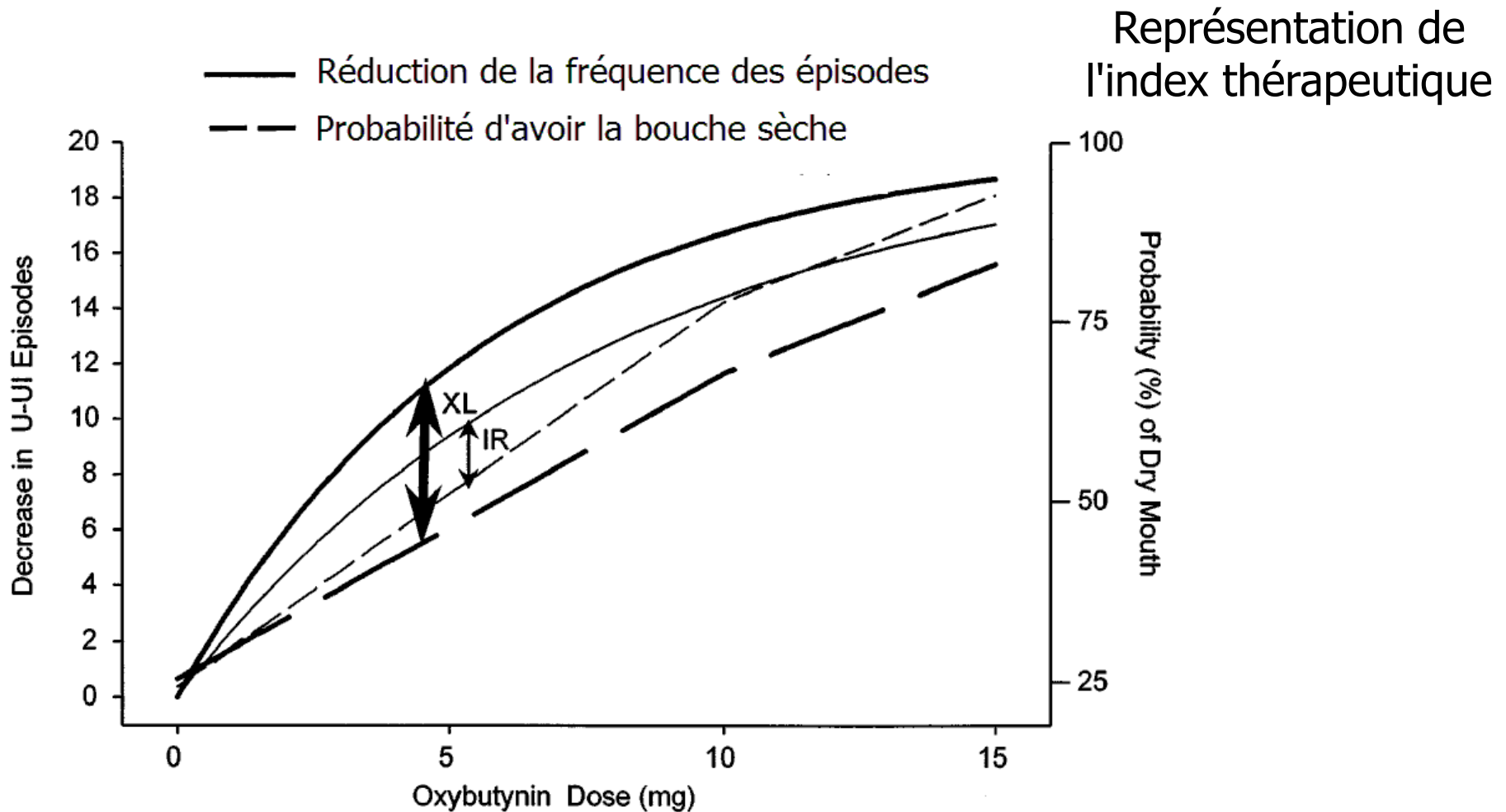


Tolérance vs dose pour les 2 formulations



Evaluation de l'index thérapeutique

Oxybutinine



La forme retard a un meilleur index thérapeutique

Simulation d'essai clinique

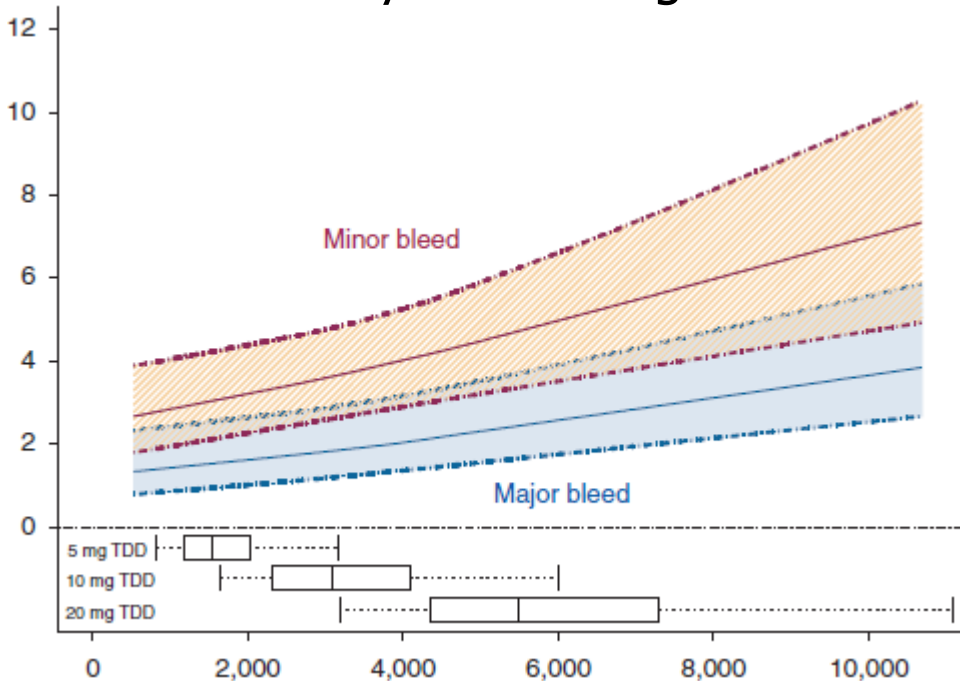
Principes

- Simuler la distribution d'un critère clinique dans 2 groupes de patients (test vs comparateur), pour un modèle PKPD donné et un design donné.
- Prendre en compte: effet placebo, non observance, perdus de vue, ...
- Tester equivalence, non-inferiorité, superiorité ...
- Répéter cette procédure e.g. 100 fois = obtenir la probabilité du résultat espéré sous l'hypothèse de ce design.
- Si résultat non satisfaisant, modifier le design et répéter la procedure.

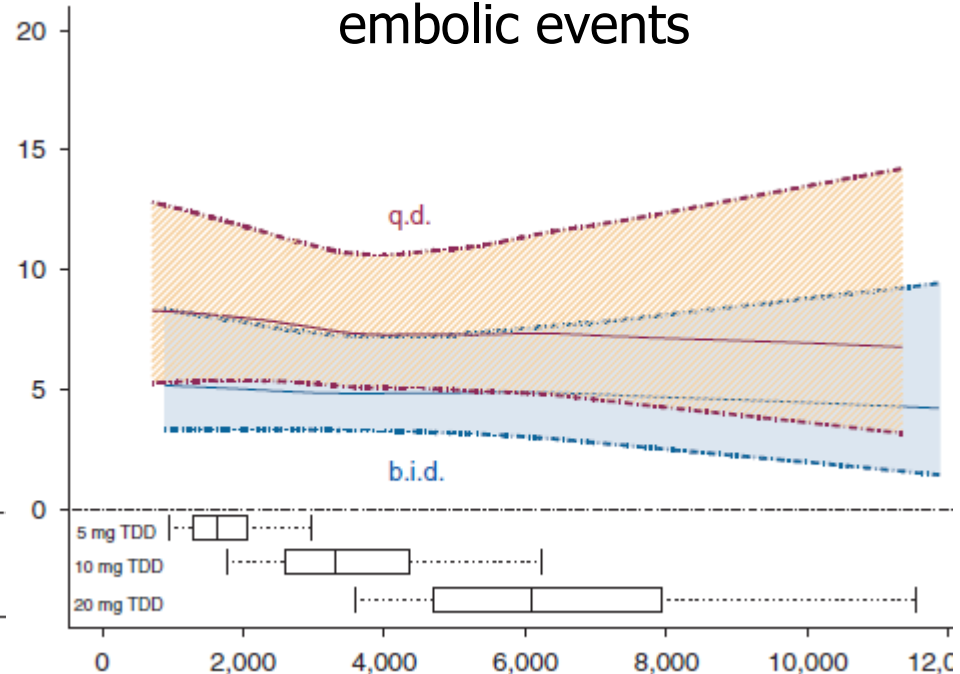
Analyse des données de phase II pour Apixaban

Modèle PKPD de réponse et d'effet indésirable

Probability of bleeding events



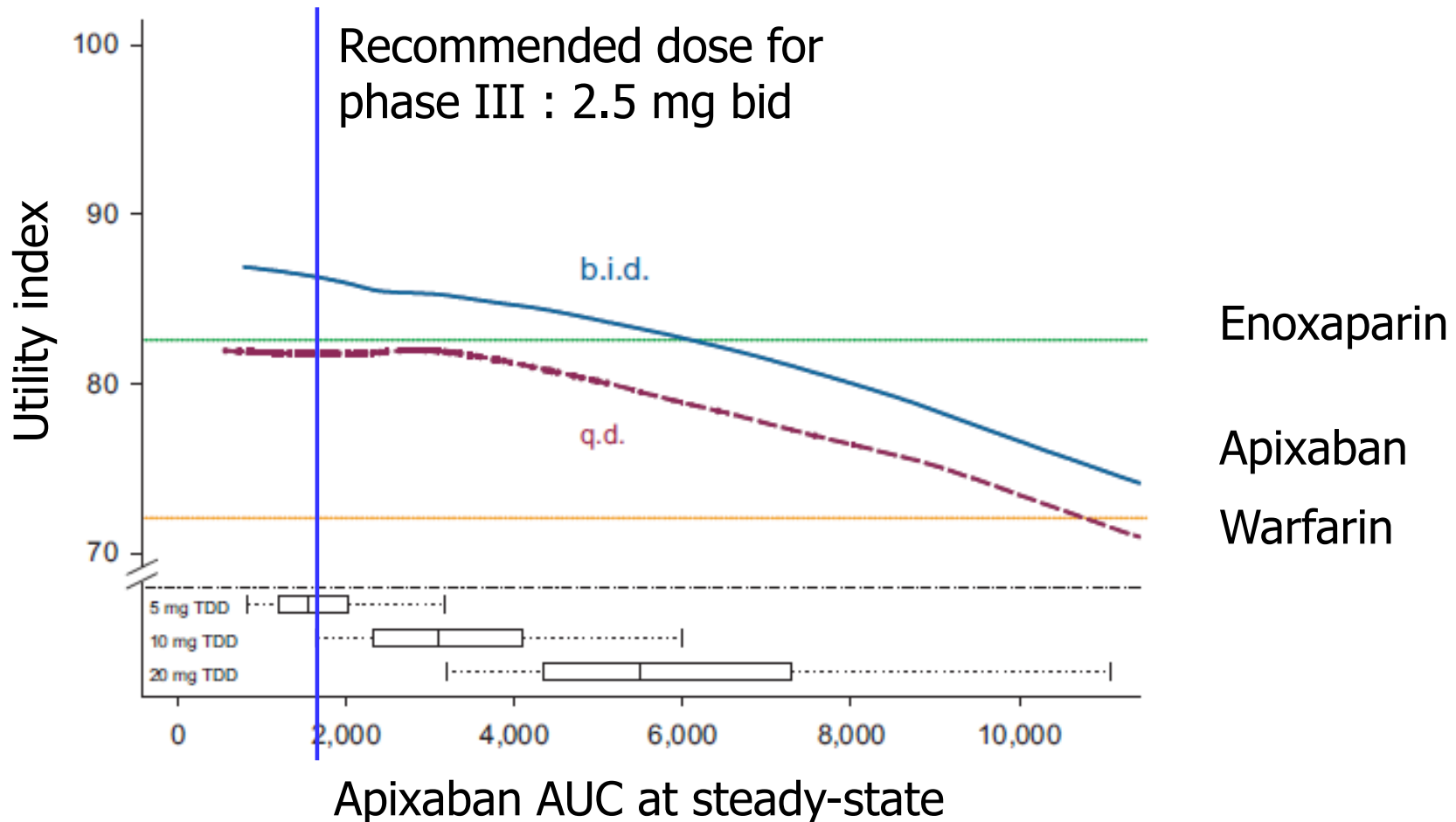
Probability of thromboembolic events



Apixaban AUC at steady-state

Analyse des données de phase II pour Apixaban

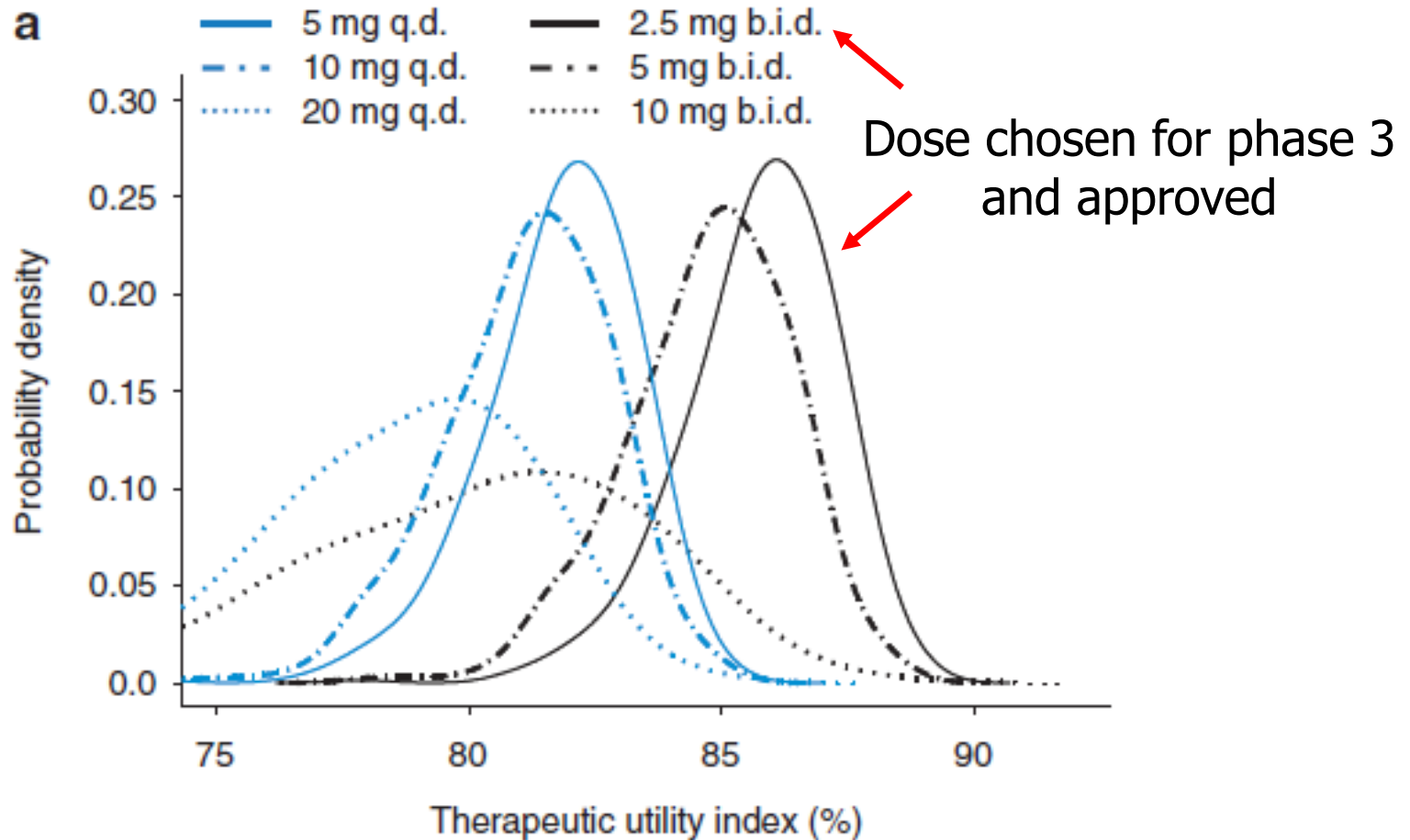
Modèle d'utilité thérapeutique



Simulation d'essai clinique

Apixaban phase 3

Simulation de 1000 patients



Remarques finales

- Les applications des approches de population sont extrêmement larges.
- Pratiquement tous les types de réponse ont été étudiés.
- Les modèles de population permettent de synthétiser la connaissance sur le médicament et de pooler les résultats de plusieurs études.
- La volonté actuelle est de modéliser la réponse thérapeutique ultime (survie, guérison,) plutôt que la réponse sur un critère pharmacodynamique.
- Cela nécessite de prendre en compte d'autres phénomènes comme la compliance ou l'histoire naturelle de la maladie.
- Les modèles PKPD de population sont à la base de la simulation d'essais cliniques.

Evaluation formative
15 min

Evaluation formative

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2008, p. 4043–4049
0066-4804/08/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00569-08
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 52, No. 11

Population Pharmacokinetics of Fluconazole in Young Infants[∇]

K. C. Wade,^{1,2*} D. Wu,² D. A. Kaufman,³ R. M. Ward,⁴ D. K. Benjamin, Jr.,⁵ J. E. Sullivan,⁶ N. Ramey,⁷
B. Jayaraman,² K. Hoppu,⁸ P. C. Adamson,² M. R. Gastonguay,⁹ and J. S. Barrett²
on behalf of the NICHD Pediatric Pharmacology Research Unit Network[†]

Evaluation formative

Fluconazole is being increasingly used to prevent and treat invasive candidiasis in neonates, yet dosing is largely empirical due to the lack of adequate pharmacokinetic (PK) data. We performed a multicenter population PK study of fluconazole in 23- to 40-week-gestation infants less than 120 days of age. We developed a population PK model using nonlinear mixed effect modeling (NONMEM) with the NONMEM algorithm. Covariate effects were predefined and evaluated based on estimation precision and clinical significance. We studied fluconazole PK in 55 infants who at enrollment had a median (range) weight of 1.02 (0.440 to 7.125) kg, a gestational age at birth (BGA) of 26 (23 to 40) weeks, and a postnatal age (PNA) of 2.3 (0.14 to 12.6) weeks. The final data set contained 357 samples; 217/357 (61%) were collected prospectively at prespecified time intervals, and 140/357 (39%) were scavenged from discarded clinical specimens. Fluconazole population PK was best described by a one-compartment model with covariates normalized to median values. The population mean clearance (CL) can be derived for this population by the equation $CL \text{ (liter/h)} = 0.015 \cdot (\text{weight}/1)^{0.75} \cdot (\text{BGA}/26)^{1.739} \cdot (\text{PNA}/2)^{0.237} \cdot \text{serum creatinine (SCRT)}^{-4.896}$ (when SCRT is >1.0 mg/dl), and using a volume of distribution (V) (liter) of $1.024 \cdot (\text{weight}/1)$. The relative standard error around the fixed effects point estimates ranged from 3 to 24%. CL doubles between birth and 28 days of age from 0.008 to 0.016 and from 0.010 to 0.022 liter/kg/h for typical 24- and 32-week-gestation infants, respectively. This population PK model of fluconazole discriminated the impact of BGA, PNA, and creatinine on drug CL. Our data suggest that dosing in young infants will require adjustment for BGA and PNA to achieve targeted systemic drug exposures.

Etude PK du fluconazole

Caractéristiques des patients

Parameter ^a	Value ^b
Infant characteristics	
BGA (wk)	26 (23–40)
PNA (days).....	16 (1–88)
Weight (g)	1,020 (451–7,125)
Gender (% male)	56
Race or ethnicity (%)	
Caucasian	50
Black	40
Other	10
Hispanic.....	9

BGA = Birth gestational age. PNA = Post natal age

PMA = Post menstrual age = BGA+PNA

Etude PK du fluconazole

Sélection du modèle de population

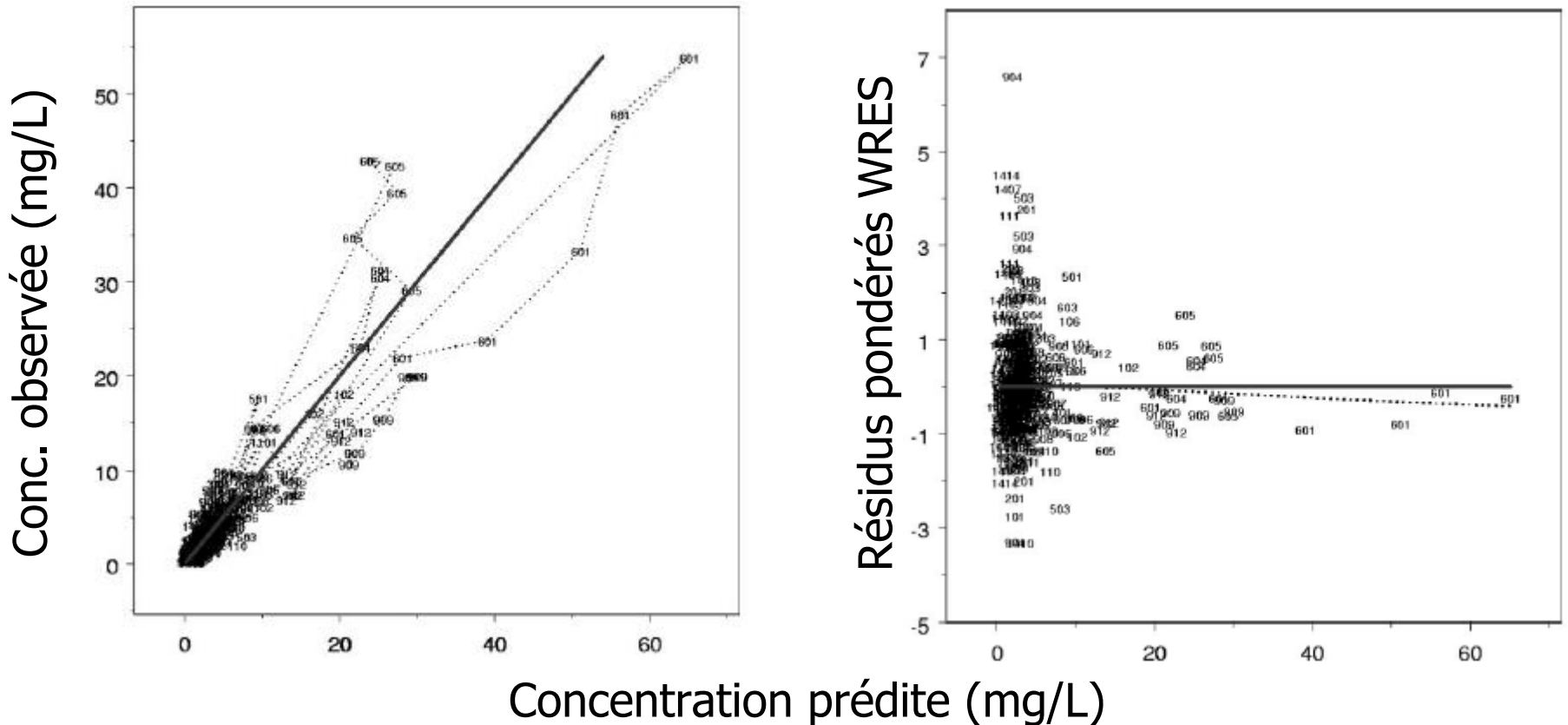
Model description ^a	Population model ^d	AIC ^e
Base model and maturity effects ^b		
V	$V = \theta_V \times (\text{wt})^1$	
CL base model	$\text{CL} = \theta_{\text{CL}} \times (\text{wt})^{0.75}$	362
BGA	$\text{CL} = \theta_{\text{CL}} \times (\text{wt})^{0.75} \times (\text{BGA})^{\theta_{\text{CL}} - \text{BGA}}$	348
PNA	$\text{CL} = \theta_{\text{CL}} \times (\text{wt})^{0.75} \times (\text{PNA})^{\theta_{\text{CL}} - \text{PNA}}$	340
PMA	$\text{CL} = \theta_{\text{CL}} \times (\text{wt})^{0.75} \times (\text{PMA})^{\theta_{\text{CL}} - \text{PMA}}$	339
Multivariable analysis		
CL BGA and PNA	$\text{CL} = \theta_{\text{CL}} \times (\text{wt})^{0.75} \times (\text{BGA})^{\theta_{\text{CL}} - \text{BGA}} \times (\text{PNA})^{\theta_{\text{CL}} - \text{PNA}}$	324
CL BGA, PNA, and SCRT if CR is >1 mg/dl	$\text{CL} = \theta_{\text{CL}} \times (\text{wt})^{0.75} \times (\text{BGA})^{\theta_{\text{CL}} - \text{BGA}} \times (\text{PNA})^{\theta_{\text{CL}} - \text{PNA}} \times \text{SCRT}^{(\theta_{\text{CL}} - \text{SCRT})(\text{CR})}$	285

SCRT = serum creatinine, wt = body weight

Quel est le modèle le plus adéquat ?

Etude PK du fluconazole

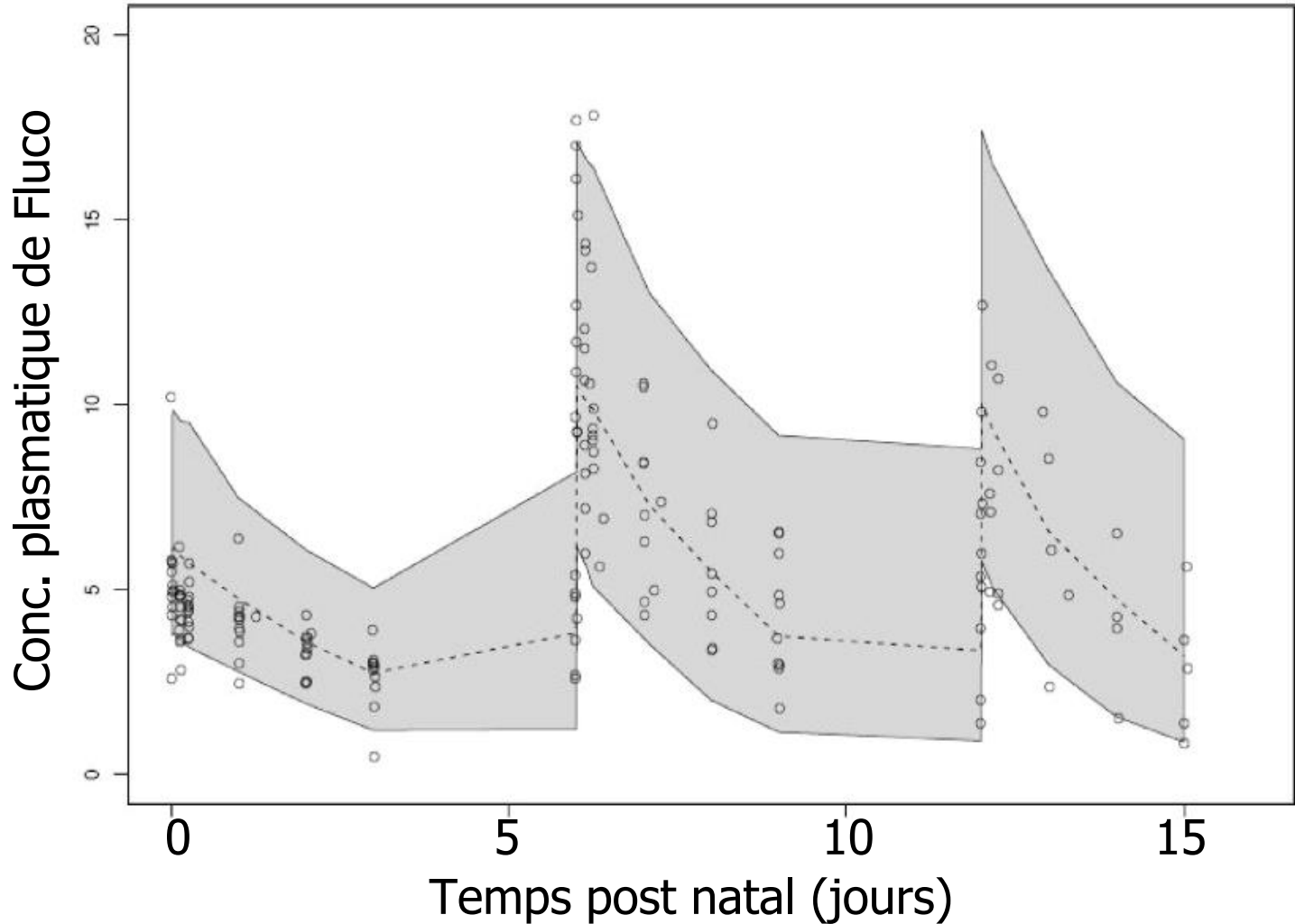
Evaluation du modèle de population



Le modèle est-il adéquat ?

Etude PK du fluconazole

Evaluation externe du modèle de population par VPC



Le modèle est-il validé ?

Wade KC, AAC 2008

Etude PK du fluconazole

Calcul des posologies à tester

- Le prédicteur d'efficacité des azolés est AUC_{24} / CMI , qui doit être > 50 chez l'adulte.
- La CMI critique est 8 mg/L.
- AUC cible choisie chez l'enfant : 800 h.mg/L : **discuter**
- Sachant que:

$$CL(L: h) = 0.015 \cdot (wt)^{0.75} \left(\frac{BGA}{26}\right)^{1.74} \cdot \left(\frac{PNA}{2}\right)^{0.24} \cdot SCRT^{-4.81}$$

selon quel principe pourra-t'on fixer les posologies à valider au cours de l'étude clinique ?

Etude PK du fluconazole

Posologies à tester

