



**HAL**  
open science

# Evaluation et optimisation des protocoles de prélèvements dans les études pharmacocinétiques en crossover analysées par des modèles non linéaires à effets mixtes

Thu Thuy Nguyen, Caroline Bazzoli, France Mentré

► **To cite this version:**

Thu Thuy Nguyen, Caroline Bazzoli, France Mentré. Evaluation et optimisation des protocoles de prélèvements dans les études pharmacocinétiques en crossover analysées par des modèles non linéaires à effets mixtes. 42èmes Journées de Statistique, 2010, Marseille, France, France. inria-00494705

**HAL Id: inria-00494705**

**<https://inria.hal.science/inria-00494705>**

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.

# EVALUATION ET OPTIMISATION DES PROTOCOLES DE PRÉLÈVEMENTS DANS LES ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES EN CROSSOVER ANALYSÉES PAR DES MODÈLES NON LINÉAIRES À EFFETS MIXTES

Thu Thuy Nguyen, Caroline Bazzoli, France Mentré

*UMR 738 INSERM – Université Paris Diderot, Paris, France*

Les modèles non linéaires à effets mixtes peuvent être utilisés pour analyser les essais pharmacocinétiques de bioéquivalence ou d'interaction en crossover. En amont de la modélisation se pose la question du recueil des données. Il s'agit de trouver une balance entre le nombre de sujets nécessaires et le nombre de mesures par sujet ainsi que de définir des temps de prélèvement appropriés. En effet, le choix du protocole a un impact important sur les résultats des études comme sur la précision d'estimation des paramètres et sur la puissance des tests. Pour évaluer et optimiser les protocoles dans les essais en crossover, nous proposons une extension du calcul de la matrice d'information de Fisher dans les modèles non linéaires mixtes prenant en compte la variabilité intra sujet en plus de la variabilité inter sujet par linéarisation du modèle au premier ordre autour de la moyenne des effets aléatoires. Nous y incluons également les effets des covariables discrètes changeant entre les périodes. Nous utilisons les erreurs standards prédites pour calculer la puissance du test Wald de comparaison ou d'équivalence et le nombre de sujet nécessaires pour une puissance donnée. Ces extensions sont évaluées par simulations et implémentées dans PFIM 3.2.

## **Mots-clés**

Biostatistique, problèmes inverses et sparsité, modèles non linéaires à effets mixtes, matrice d'information de Fisher, protocole, crossover, puissance des tests

Nonlinear mixed effects models allow analyzing crossover pharmacokinetic bioequivalence or interaction trials. Before the modelling step, data need to be collected. Choice of a good design consists in finding a balance between the number of subjects and the number of measures by subject as well as defining appropriate sampling times. Indeed, this has an important impact on the study results, on the precision of parameter estimates and on the power of tests. To evaluate and optimize designs in crossover trials, we propose an extension of the evaluation of the population Fisher information matrix for nonlinear mixed effects models including within subject variability in addition to between subject variability, using a linearization of the model around the expectation of the random effects. We also include fixed effects for discrete covariates changing between periods. We use the expected standard errors to compute the predicted power for the Wald test of comparison or equivalence and the number of subjects needed for a given power. These extensions are evaluated by simulations and are implemented in PFIM 3.2.

## **Key-words**

Biostatistic, inverse problems and sparsity, nonlinear mixed effects models, Fisher information matrix, design, crossover, test power

## Contexte

Les modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM) peuvent être utilisés pour analyser les essais pharmacocinétiques (PK) de bioéquivalence ou d'interaction en crossover. En amont de la modélisation se pose la question du recueil des données. Il s'agit de trouver une balance entre le nombre de sujets nécessaires et le nombre de mesures par sujet ainsi que de définir des temps de prélèvement appropriés. En effet, le choix du protocole a un impact important sur les résultats des études comme sur la précision d'estimation des paramètres et sur la puissance des tests. La principale approche pour évaluer et optimiser les protocoles a longtemps été basée sur des simulations, une méthode coûteuse en temps et limitée en nombre de protocoles interprétables. Une approche alternative est basée sur la matrice d'information de Fisher ( $M_F$ ) dans les MNLEM [1,2], dont le calcul a été implémenté dans la fonction PFIM de R [3,4,5]. Néanmoins, ces développements n'avaient pas encore été étendus aux essais en crossover.

## Objectifs

Les objectifs de ce travail sont : i) Etendre le calcul de  $M_F$  dans les MNLEM prenant en compte la variabilité intra sujet en plus de la variabilité inter sujet ainsi que les effets de covariables discrètes changeant entre les périodes ; ii) Calculer la puissance du test Wald de comparaison ou d'équivalence ainsi que le nombre de sujet nécessaires pour une puissance donnée dans les essais en crossover; iii) Implémenter ces extensions dans PFIM 3.2 ; iv) Evaluer la pertinence de ces extensions par simulations.

## Méthodes

Nous étendons l'expression de  $M_F$  dans les MNLEM prenant en compte la variabilité intra sujet et les covariables discrètes changeant entre les périodes par linéarisation du modèle au premier ordre autour de la moyenne des effets aléatoires. Les erreurs standards prédites des paramètres sont déduites à partir des termes diagonaux de l'inverse de la matrice. Nous utilisons celles des paramètres de l'effet de covariables pour calculer la puissance du test Wald de comparaison ou d'équivalence et le nombre de sujet nécessaires pour une puissance donnée. Ces extensions sont implémentées dans PFIM 3.2 (disponible depuis Janvier 2010).

Nous évaluons la pertinence de ces développements par simulations inspirées d'une étude en crossover à deux périodes et à une séquence montrant l'absence d'interaction d'un produit X sur la PK de l'amoxicilline chez le porcelet, basées sur les résultats d'une précédente étude. Le modèle PK choisi est un modèle oral à un compartiment avec absorption et élimination du premier ordre. Un effet de traitement est mis sur la clairance de l'amoxicilline. Les simulations sont réalisées à la fois avec un protocole riche et un protocole réduit obtenu en optimisant le protocole riche par PFIM 3.2. Pour chaque protocole, différents scénarios de simulations sont mis en place avec de différentes valeurs du paramètre de l'effet de traitement. Pour les 1000 jeux de données simulés pour chacun des scénarios, nous calculons l'erreur standard empirique à partir des estimations des paramètres obtenues par l'algorithme SAEM [6,7] dans le logiciel MONOLIX 2.4 [8]. Les puissances observées des tests de Wald de comparaison et d'équivalence sont également calculées, comme la proportion des essais simulés pour lesquels l'hypothèse nulle est rejetée. Nous comparons ces résultats obtenus par simulation à ceux prédits par l'extension de la matrice d'information de Fisher.

## Résultats

Les erreurs standards prédites par l'extension de  $M_F$  implémentée dans PFIM 3.2 et les erreurs standards empiriques obtenues à partir des simulations sont du même ordre de grandeur pour les effets fixes, pour l'effet de traitement ainsi que pour les paramètres de variance. Les puissances prédites des tests de Wald de comparaison et d'équivalence sont aussi très proches de celles observées. De plus, nous obtenons des résultats assez similaires en terme de puissance entre le protocole riche et le protocole réduit optimisé par PFIM 3.2.

## Conclusions

Nous avons montré la pertinence des extensions de la matrice d'information de Fisher pour les MNLEM comprenant la variabilité intra sujet et les effets de covariables discrètes changeant entre les périodes dans les essais en crossover. PFIM est ainsi un outil efficace pour la planification des essais de bioéquivalence ou d'interaction analysés par modélisation, permettant d'éviter des simulations intensives. L'analyse de ces études par les MNLEM peut être réalisée avec un protocole réduit optimisé sans perdre beaucoup de puissance par rapport au protocole riche, permettant de diminuer le nombre de prélèvements par sujet.

## Bibliographie

- [1]Mentré, F., Mallet, A., Baccar, D. (1997) Optimal design in random effect regression models, *Biometrika*, 84(2), 429-442.
- [2] Bazzoli, C., Retout, S., Mentré, F. (2009) Fisher information matrix for nonlinear mixed effects multiple response models: Evaluation of the appropriateness of the first order linearization using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model, *Statistics in Medicine*, 28, 1940-1956.
- [3] Retout, S., Duffull, S., Mentré, F. (2001) Development and implementation of the population Fisher information matrix for evaluation of population pharmacokinetic designs, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 65, 141-151.
- [4] Bazzoli, C., Retout, S., Mentré, F. (2009) Design evaluation and optimisation in multiple response nonlinear mixed effect models: PFIM 3.0, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [Epub ahead of print].
- [5] [www.pfim.biostat.fr](http://www.pfim.biostat.fr).
- [6] Delyon, B., Lavielle, M., Moulines, E. (1999) Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm, *The Annals of Statistics*, 27, 94-128.
- [7] Panhard, X. and Samson, A. (2009) Extension of the SAEM algorithm for non linear mixed effects models with two levels of random effects, *Biostatistics*, 10, 121-135.
- [8] [www.monolix.org](http://www.monolix.org)