

Résumé

Titre : Inférences en pharmacométrie : impact des approches de modélisation sur les effets des covariables et l'incertitude associée

Mots clefs : pharmacocinétique ; modèles non-linéaires à effets mixtes ; pertinence clinique des covariables ; *forest plot* ; *stepwise* ; *full model*

Résumé : La pharmacométrie étudie les interactions entre médicaments et organisme. Elle inclut la pharmacocinétique (PK) qui décrit l'évolution de la concentration dans le temps. En PK de population, on utilise des modèles non linéaires à effets mixtes combinant effets fixes (communs) et aléatoires (individuels). Un enjeu majeur est d'identifier les sources de variabilité interindividuelle, pouvant être expliquées par des covariables. Si la littérature a comparé les méthodes de construction du modèle de covariables quant à leur capacité à détecter leurs effets, leur aptitude à en évaluer la pertinence clinique reste non explorée. Cette thèse vise à évaluer cette aptitude pour des méthodes conventionnelles (SCM : Stepwise Covariate Modeling, FFEM : Full Fixed Effects Model) et plus récentes (SCM+, FREM : Full Random Effects Model).

SCM et SCM+ sont des méthodes de sélection reposant sur 2 boucles itératives, ascendante et descendante. À chaque étape, le test du rapport de vraisemblance évalue si l'ajout ou le retrait d'une covariable améliore ou dégrade statistiquement le modèle. SCM+ intègre une présélection limitant le nombre de covariables à tester. FFEM et FREM sont des approches complètes intégrant toutes les covariables : FFEM comme effets fixes, FREM comme effets aléatoires via la matrice de variance-covariance (var-cov). FREM permet, à partir d'un modèle, d'estimer des effets covariables multivariés (i.e. tenant compte des autres covariables) ou univariés. Un traitement post-hoc permet d'obtenir les coefficients équivalents aux effets fixes.

Dans cette thèse, une échelle a été proposée pour évaluer à la fois pertinence clinique et significativité statistique des covariables : pertinent (R), non pertinent significatif (NRS) ou non significatif (NRNS), information insuffisante significatif (IIS) ou non significatif (IINS). Inspirée des *forest plots*, la pertinence clinique est déduite de la position du ratio de l'effet covariable et de son intervalle de confiance (IC) à 90 % par rapport à la zone de référence [0,80 ; 1,25] (i.e. inclus, exclus ou à cheval). La significativité statistique est conclue si l'IC à 95 % exclut la valeur 1. L'évaluation clinique et statistique repose ainsi sur 2 IC distincts, conformément aux standards de la bioéquivalence et des tests statistiques.

SCM, SCM+, FFEM et FREM, implémentés dans Perl-speaks-NONMEM (PsN), ont été évalués dans 2 projets. Chaque projet repose sur une simulation d'essai clinique inspirée de cas réels : l'emicizumab et le dupilumab. Au total, 14 et 70 relations paramètre-covariable ont respectivement été investiguées. Les analyses ont été réalisées en NONMEM, avec des paramètres estimés via FOCEi (SCM, SCM+, FFEM) ou IMPMAP (FREM, dû à la taille de la matrice var-cov), et des erreurs standards dérivées de la matrice d'information de Fisher.

Pour les covariables avec un effet simulé, les 4 méthodes donnent des résultats satisfaisants, cohérents avec ceux du modèle simulé. Dans les 2 projets, jusqu'à 15 % des covariables ayant un effet simulé faible ne sont pas sélectionnées par SCM/SCM+. Dans le projet n°2 en plus grande dimension, comparé au modèle simulé, FFEM/FREM concluent plus souvent à IIS pour les covariables avec un effet simulé fort ou moyen, et à IINS ou NRNS pour celles avec un effet simulé faible. Pour les covariables sans effet simulé, dans les 2 projets, SCM et SCM+ ne sélectionnent pas ces covariables tandis que FFEM/FREM

les classent comme IINS ou NRNS, avec une proportion plus importante de INS dans le projet n°2.

En conclusion, l'évaluation de la pertinence clinique est satisfaisante avec les 4 méthodes. Toutefois, avec SCM/SCM+ il n'est pas possible de conclure sur la pertinence clinique des covariables non sélectionnées. Une stratégie combinant une méthode complète (FFEM/FREM) pour une exploration exhaustive, puis une méthode de sélection (SCM/SCM+) pour obtenir un modèle parcimonieux à des fins prédictives, est recommandée.

Abstract

Title: Inferences in pharmacometrics: impact of modelling approaches on covariate effects and the associated uncertainty

Keywords: pharmacokinetics; nonlinear mixed-effect models; covariate clinical relevance; forest plot; stepwise; full model; uncertainty

Abstract: Pharmacometrics studies the interactions between drugs and the body. It includes pharmacokinetics (PK), which describes the time course of drug concentrations. In population PK, nonlinear mixed-effects models are used, combining fixed effects (common to all individuals) and random effects (individual-specific). A major challenge is to identify the sources of interindividual variability, which can be explained by covariates. While the literature has compared the ability of covariate model building methods to detect covariate effects, the assessment of covariates clinical relevance remains unexplored. This thesis aims to evaluate this ability for conventional methods (SCM: Stepwise Covariate Modeling, FFEM: Full Fixed Effects Model) and more recent ones (SCM+, FREM: Full Random Effects Model).

SCM and SCM+ are selection methods relying on 2 iterative loops, forward and backward. At each step, the likelihood ratio test evaluates whether the addition or removal of a covariate significantly improves or deteriorates the model. SCM+ integrates a prescreening step that reduces the number of covariates to be tested. FFEM and FREM are full-model approaches including all covariates: FFEM as fixed effects, and FREM as random effects via the variance-covariance (var-cov) matrix. FREM allows, from a single model, the estimation of multivariate covariate effects or univariate effects. A post-hoc procedure provides coefficients equivalent to fixed effects.

In this thesis, a classification was proposed to assess both the clinical relevance and statistical significance of covariates: relevant (R), non-relevant significant (NRS) or non-significant (NRNS), insufficient information significant (IIS) or non-significant (IINS). Inspired by forest plots, clinical relevance is determined by the position of the covariate effect ratio and its 90% CI relative to the reference area [0.80; 1.25] (i.e., falls within, outside, or overlaps). Statistical significance is concluded if the 95% CI excludes the value 1. Clinical and statistical assessments thus rely on two distinct CI, in line with bioequivalence and statistical testing standards.

SCM, SCM+ FFEM and FREM were evaluated in 2 projects. Each project was based on a simulated clinical trial inspired by a real case: emicizumab and dupilumab. In total, 14 and 70 parameter-covariate relationships were investigated, respectively. The analyses were performed in NONMEM, with parameters estimated using FOCEi (SCM, SCM+, FFEM) or

IMPMAP (FREM, due to the size of the var-cov matrix), and standard errors derived from Fisher's information matrix.

For covariates with a simulated effect, all 4 methods provided satisfactory results, consistent with those of the simulated model. In both projects, up to 15% of covariates with a small simulated effect were not selected by SCM/SCM+. In project n°2 in higher dimensionality, compared to the simulated model, FFEM/FREM more often concluded IIS for covariates with a high or moderate simulated effect, and IINS or NRNS for those with a small effect. For covariates without a simulated effect, in both projects, SCM and SCM+ did not select them, while FFEM/FREM classified them as IINS or NRNS, with a higher proportion of IINS in project n°2.

In conclusion, the assessment of covariates clinical relevance is satisfactory with the 4 methods. However, with SCM/SCM+, it is not possible to assess the clinical relevance of covariates that are not selected. Therefore, a strategy combining a full modeling approach (FFEM/FREM) for comprehensive exploration, followed by a selection method (SCM/SCM+) to obtain a parsimonious model suitable for prediction, is recommended.