



**HAL**  
open science

# Modèles statistiques pour l'extrapolation de l'information adulte à l'enfant dans les essais cliniques

Caroline Petit

► **To cite this version:**

Caroline Petit. Modèles statistiques pour l'extrapolation de l'information adulte à l'enfant dans les essais cliniques. Statistiques [math.ST]. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCB004 . tel-02180597

**HAL Id: tel-02180597**

**<https://theses.hal.science/tel-02180597>**

Submitted on 11 Jul 2019

**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.



Thèse de Doctorat de l'université Paris Descartes  
Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique  
Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

---

Présentée par :  
**Caroline Petit**

Pour obtenir le grade de :  
**Docteur de l'université Paris Descartes  
en Biostatistiques**

# Modèles statistiques pour l'extrapolation de l'information adulte à l'enfant dans les essais cliniques

Thèse soutenue le jeudi 9 mars 2017.

Devant le Jury composé de

**Monsieur Martin CHALUMEAU**, Examineur  
Professeur des Universités - Practicien Hospitalier, hôpital Necker, Paris

**Monsieur Etienne CHATELUT**, Rapporteur  
Professeur des Universités - Practicien Hospitalier, Oncopôle, Toulouse

**Madame Adeline LECLERCQ SAMSON**, Co-directrice de thèse  
Professeur des Universités, Université Grenoble Alpes, Grenoble

**Monsieur Michel TOD**, Examineur  
Professeur des Universités - Practicien Hospitalier, hôpital Croix-Rousse, Lyon

**Madame Pascale TUBERT-BITTER**, Rapporteur  
Directrice de Recherche, Inserm, Université Versailles Saint-Quentin, Villejuif

**Madame Sarah ZOHAR**, Directrice de thèse  
Directrice de Recherche, INSERM, Paris





# Remerciements

Je remercie tout d'abord Pascale Tubert-bitter et Etienne Chatelut d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse, ainsi que Martin Chalumeau et Michel Tod de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers ma directrice de thèse Sarah Zohar pour son soutien scientifique mais aussi pour son accompagnement et ses encouragements constants depuis le début de notre collaboration. Merci en particulier pour les six derniers mois de m'avoir accueillie dans le projet InSPiRe, me permettant de finir ma thèse dans les meilleures conditions.

Je suis très reconnaissante à ma co-directrice Adeline Leclercq-Samson pour ses qualités scientifiques et humaines. Malgré la distance, notre travail a toujours été agréable et enrichissant.

A Emmanuelle Comets, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance pour son accompagnement précieux et sa patience. Nos échanges ont été pour moi très formateurs.

Cette découverte, je la dois aussi à Jérémie Guedj, dont la présence tout au long de ces années a fortifié mon travail.

Je tiens à remercier Vincent Jullien pour son aide et ces conseils précieux en pharmacologie. J'ai pu aborder grâce à lui un domaine passionnant.

Finalement, je vous remercie tous les cinq de m'avoir fait confiance pour ce projet et cette collaboration unique. J'ai pu réaliser ma thèse dans des conditions idéales, non seulement grâce au financement que vous m'avez apportés, mais aussi grâce aux échanges de grande qualité que nous avons eu tous ensemble.

Je remercie Anita Burgun et l'ensemble de l'équipe pour m'avoir accueillie au sein de l'équipe 22 « Systèmes d'information et médecine personnalisée » du laboratoire du Centre de Recherche des Cordeliers UMRS 1138.

J'ai fait de très belles rencontres au cours de ces années. Merci à Marie-Karelle et Catherine pour leur accueil chaleureux, à Brahim pour nos conversations, à Marie pour son soutien, à Anaïs pour son écoute. I thank Moreno for his attention and his advices on the many questions I asked. And Artemis for her support. Thank you both for the office atmosphere.

Il me serait bien difficile de ne pas remercier Joël Ménard. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir fait l'honneur de son amitié et de ses conseils, mais aussi de m'avoir écouté et soutenu dans mes réflexions sur mon avenir professionnel.

A mes amis. Sans eux, je n'aurais probablement pas aussi bien vécu ces trois années. Flore, Adeline, Marie, Thomas et Yolaine, pour nos longues discussions. Merci aussi à Sylvain, François, Cécile, Pauline, Flavien.

Thomas et Yolaine, merci pour votre accueil à Paris au début de ma thèse. Merci pour votre amitié sincère et entière.

Lucie, j'espère que notre jeune amitié continuera longtemps. Je croise les doigts pour ta thèse.

Alexandra, tout au long de ces années, tu m'as poussé et soutenu. Parfois sans un mot, juste grâce à ton caractère intrépide. Merci pour ta générosité et ton écoute. J'espère que tu finiras ta thèse en beauté.

S'il est une amie qui a accompagné tous les méandres de la thèse, c'est Julie. Merci d'avoir supporté mes coups de blues et de stress, parfois presque en live, avec toujours autant de patience et d'écoute.

Je ne saurais terminer ces remerciements sans un mot pour ma famille. A mon frère Antoine, et mes Parents, Franck et Frédérique, qui m'ont accompagnée bien au-delà de cette thèse en supportant tous mes projets de vie. Merci de vous être autant investi ces derniers mois, pendant lesquels votre soutien a été inestimable.

---

# Sommaire

<b>Glossaire des sigles</b>	<b>9</b>
<b>1 Contexte et enjeux</b>	<b>11</b>
1.1 La recherche clinique . . . . .	12
1.1.1 Les différentes étapes du développement d'un médicament . . .	13
1.1.2 L'autorisation de mise sur le marché . . . . .	16
1.2 Les essais cliniques en pédiatrie . . . . .	16
1.2.1 Une population sous-évaluée . . . . .	16
1.2.2 La réglementation européenne . . . . .	17
1.3 La recherche de dose . . . . .	17
1.3.1 Au cours des essais de phase I . . . . .	18
1.3.2 Au cours des essais combinés de phase I/II . . . . .	18
1.3.3 Un lien étroit avec les études pharmacocinétiques . . . . .	18
1.4 La recherche de dose en pédiatrie . . . . .	19
1.5 Problématique de la thèse . . . . .	20
<b>2 Etat des connaissances</b>	<b>25</b>
2.1 Introduction . . . . .	25
2.2 Les méthodes de recherche de dose . . . . .	27
2.2.1 Introduction sur les méthodes de recherche de dose . . . . .	27
2.2.2 Les approches algorithmiques . . . . .	29
2.2.3 Escalade de dose avec contrôle de toxicité . . . . .	31
2.2.4 La méthode de réévaluation séquentielle . . . . .	32
2.2.5 La méthode de réévaluation séquentielle bivariée . . . . .	38
2.2.6 Conclusion sur les méthodes de recherche de dose . . . . .	39
2.3 Extrapolation de l'adulte à l'enfant . . . . .	40
2.3.1 Introduction à l'extrapolation . . . . .	40
2.3.2 La pharmacocinétique . . . . .	40
2.3.3 Extrapolation . . . . .	52
2.3.4 Conclusion de l'extrapolation . . . . .	61
2.4 Conclusion . . . . .	61
<b>3 Les essais cliniques de recherche de dose en pédiatrie : revue systématique</b>	<b>63</b>
3.1 Introduction . . . . .	64
3.2 Matériel et méthodes . . . . .	64
3.2.1 Constitution du corpus de publications . . . . .	65
3.2.2 Méthodologie d'analyse . . . . .	67
3.3 Résultats . . . . .	67

---

3.3.1	Caractéristiques générales . . . . .	67
3.3.2	Choix méthodologiques . . . . .	68
3.3.3	Choix des doses . . . . .	71
3.3.4	Caractéristiques des populations pédiatriques . . . . .	72
3.3.5	Caractéristiques des résultats . . . . .	74
3.4	Discussion . . . . .	74
3.5	Conclusion . . . . .	77
<b>4</b>	<b>Planification d'un design pour une étude pharmacocinétique en pédi-</b>	
	<b>atrie</b>	<b>79</b>
4.1	Introduction . . . . .	79
4.2	Article accepté à <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . . . . .	82
4.3	Conclusion . . . . .	103
<b>5</b>	<b>Planification d'un essai de recherche de dose en pédiatrie</b>	<b>105</b>
5.1	Introduction . . . . .	105
5.2	Article accepté à <i>Statistical Methods in Medical Research</i> . . . . .	108
5.3	Conclusion . . . . .	130
<b>6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>131</b>
<b>A</b>	<b>Annexes</b>	<b>135</b>
A.1	Les modèles non-linéaires à effets mixtes . . . . .	135
	<b>Bibliographie</b>	<b>143</b>
	<b>Liste des tableaux</b>	<b>158</b>
	<b>Liste des figures</b>	<b>164</b>

---

# Productions Scientifiques liées à la thèse

## Articles acceptés

- Caroline Petit, Vincent Jullien, Adeline Samson, Jérémie Guedj, Jean-René Kiechel, Sarah Zohar, Emmanuelle Comets. Designing a paediatric study for an antimalarial drug including prior information from adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, posted online December 28, 2015.
- Caroline Petit, Adeline Samson, Satoshi Morita, Moreno Ursino, Jérémie Guedj, Vincent Jullien, Emmanuelle Comets, Sarah Zohar. Unified approach for extrapolation and bridging of adult information in early phase dose-finding paediatric studies. *Stat. Methods in Med. Res.*, posted online October 4, 2016.

## Posters

- Caroline Petit, Vincent Jullien, Adeline Samson, Jérémie Guedj, Jean-René Kiechel, Sarah Zohar, Emmanuelle Comets. Designing a paediatric study for an antimalarial drug including prior information from adults. *Meeting of the Population Approach Group in Europe*, Crete, Greece, 2-5 June 2015.
- Caroline Petit, Adeline Samson, Satoshi Morita, Moreno Ursino, Jérémie Guedj, Vincent Jullien, Emmanuelle Comets, Sarah Zohar. Early phase dose-finding designs for bridging studies in pediatrics. *Meeting of the Population Approach Group in Europe*, Lisbon, Portugal, 7-10 June 2016.





# Glossaire des sigles

- ADME : Les quatre grands processus en pharmacocinétique : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.
- AE : *adverse event*, événement indésirable qui se produit en réaction à la prise d'un médicament.
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- AUC : *area under the curve*, ou aire sous la courbe.
- BMA : *Bayesian model averaging*, méthode de pondération par moyenne des distributions *a posteriori* de plusieurs modèles.
- BSA : *basal surface area*, surface corporelle.
- CRM : *Continual Reassessment Method*, méthode de réévaluation séquentielle.
- CYP : famille des cytochromes P450.
- DLT : *dose limiting toxicity*, événement indésirable parmi les AEs possibles en réaction au médicament choisi pour définir une toxicité dans un essai clinique.
- EMA : *European medicines agency*, l'agence européenne du médicament.
- ESS : *Effective sample size*, taille d'échantillon optimisée par la méthode de Morita, Thall et Muller [1] pour une certaine loi *a priori* lors de l'utilisation d'une estimation bayésienne.
- FDA : *Food and Drug Administration*, administration régulant le médicament et les questions de santé aux Etats-Unis.
- ICH : *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ou Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.
- MNLEM : modèle non linéaire à effets mixtes.
- MSD : most successful dose. C'est la dose la plus efficace parmi les doses testées.
- MTD : Maximum tolerated dose. C'est la dose maximum tolérée par les sujets d'un essai de recherche de dose, parmi les doses testées.
- OMS : Organisation mondiale de la santé.
- PBPK : *physiologically based pharmacokinetic*, modèle pharmacocinétique physiologique.
- PDCO : comité européen pédiatrique associé à l'EMA.
- PIP : Plan d'investigation pédiatrique nécessaire pour la demande d'autorisation sur le marché d'un nouveau médicament, ou pour la modification des recommandations thérapeutiques d'un médicament existant.

- PK : pharmacocinétique.
  - sMSD : safe most successful dose. C'est la dose la plus efficace parmi les doses testées, sous une contrainte de toxicité. Cette contrainte sera, lorsqu'elle est connue, la MTD qui ne devra pas être dépassée.
  - UE : Union Européenne.
  - WM : *working model*, probabilités de toxicité associée à chaque dose testée lors de l'utilisation de la CRM ou de la bCRM. Elles sont fixées initialement, avant le début de l'étude.
-

# Chapitre 1

## Contexte et enjeux

### Sommaire du chapitre

---

<b>1.1</b>	<b>La recherche clinique</b> . . . . .	<b>12</b>
1.1.1	Les différentes étapes du développement d'un médicament . .	13
1.1.2	L'autorisation de mise sur le marché . . . . .	16
<b>1.2</b>	<b>Les essais cliniques en pédiatrie</b> . . . . .	<b>16</b>
1.2.1	Une population sous-évaluée . . . . .	16
1.2.2	La réglementation européenne . . . . .	17
<b>1.3</b>	<b>La recherche de dose</b> . . . . .	<b>17</b>
1.3.1	Au cours des essais de phase I . . . . .	18
1.3.2	Au cours des essais combinés de phase I/II . . . . .	18
1.3.3	Un lien étroit avec les études pharmacocinétiques . . . . .	18
<b>1.4</b>	<b>La recherche de dose en pédiatrie</b> . . . . .	<b>19</b>
<b>1.5</b>	<b>Problématique de la thèse</b> . . . . .	<b>20</b>

---

Si tous les médicaments sur le marché sont testés chez l'adulte, il est loin d'en être de même chez l'enfant. Bien que celui-ci soit plus fragile que l'adulte, ou peut-être pour cela, peu d'essais cliniques ont été réalisés en pédiatrie. Les raisons sont diverses, mais la principale reste l'éthique. Peu importe le domaine thérapeutique à l'étude, impliquer des enfants dans les étapes du développement clinique est difficile pour les professionnels, comme pour les parents.

Contrairement à l'impératif de soin qui sera donné dans un cas d'urgence, inclure un patient dans un essai clinique signifie l'exposer à un danger encore inconnu. Pour le professionnel qui appréhende cette réalité, exiger cela pour des enfants est moralement, voir affectivement, compliqué.

Pourtant, l'enfant a aussi besoin d'être soigné. Historiquement, l'utilisation de médicaments non testés sur cette population résulte de l'absence d'essai clinique et ces pratiques se sont parfois progressivement transformées en normes.

Depuis 2007 cependant, ces dernières évoluent doucement grâce à une prise de conscience collective et à une sensibilisation croissante aux problèmes posés. Le Règlement Européen du 26 Janvier 2007 [2] n'y est pas étranger. Il impose une réglementation obligatoire pour pouvoir demander l'autorisation sur le marché d'un médicament en pédiatrie, qu'il soit nouveau ou déjà existant chez l'adulte. Sous certaines conditions, un essai clinique en pédiatrie peut même être exigé.

Comment se déroule le développement d'un médicament ? Comment est-il encadré par la réglementation sur les essais en pédiatrie ? Plus particulièrement, qu'est-ce que la recherche de dose et comment est-elle abordée chez l'enfant ? Nous tentons de répondre à ces questions dans cette introduction. Nous abordons ainsi les enjeux des essais de recherche de dose en pédiatrie aux sein des essais cliniques, sujet qui encadre la problématique de la thèse.

Nous exposerons dans un premier temps le contexte général de la recherche clinique (1.1) et celui particulier de la pédiatrie (1.2), puis nous nous intéresserons à la recherche de dose (1.3) et son utilisation chez l'enfant (1.4). Nous terminons ce chapitre par le développement de la problématique de notre thèse (1.5).

## 1.1 La recherche clinique

Fondée sur la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'agence européenne du médicament (*European Medicines Agency*, EMA) définit : « Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectifs, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu » [3, 4].

Cette définition juridique s'inscrit dans un corpus de directives promulguées par l'EMA et qui s'appliquent à l'ensemble des pays européens. De même aux États-Unis, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug*

---

*Administration*, FDA) s'occupe de la législation et de la régulation des médicaments aux Etats-Unis [5].

Partout dans le monde, diverses législations encadrent désormais la fabrication du médicament et il est nécessaire d'obtenir une autorisation des autorités compétentes pour pouvoir commercialiser un médicament. Cette législation a non seulement permis de sécuriser les produits vendus, évitant ainsi que certains produits dangereux ne circulent, mais également de développer de bonnes pratiques cliniques. Encore en progression, cette standardisation des essais cliniques s'accompagne d'une recherche accrue des méthodologies utilisées.

C'est en 1947 que débute réellement l'encadrement des essais cliniques. Les institutions médicales sont alors confrontées aux expériences réalisées par les médecins nazis durant la seconde guerre mondiale, jugés lors des procès de Nuremberg. Le 18 septembre 1947, elles décident de s'organiser de façon apolitique en créant une structure indépendante des pays, l'Association Médicale Mondiale. Plus tard, en 1962, le développement de la recherche scientifique en médecine et l'apparition de nouveaux moyens thérapeutiques posent de nouvelles questions sur la conduite des essais cliniques et de leur méthodologie. Ces questionnements aboutissent en 1964 à la déclaration d'Helsinki [6], qui constitue le recueil des principes éthiques applicables pour la réalisation d'un essai clinique. A partir de ce texte fondateur, les essais cliniques seront progressivement encadrés pour aboutir à la législation actuelle.

### 1.1.1 Les différentes étapes du développement d'un médicament

Le développement d'un médicament regroupe plusieurs étapes [7, 8]. Celles-ci sont schématisées dans la Figure 1.1. Deux périodes majeures peuvent être distinguées lors du développement d'un médicament : les phases dites pré-cliniques et les phases cliniques.

Pour débiter un essai, il est nécessaire d'obtenir l'autorisation de l'autorité compétente. L'investigateur principal, qui dirige et surveille la réalisation du projet, doit pour cela créer un protocole indiquant l'ensemble des paramètres et des conditions dans lesquelles vont se dérouler le projet. Cela comprend notamment les centres de recrutement des patients, le nombre de patients provisoirement nécessaires, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'essai, les doses et posologies du traitement qui seront administrées, ainsi que la méthodologie statistique utilisée.

Les phases pré-cliniques regroupent l'ensemble des recherches réalisées avant les tests sur les humains. Durant ces essais, le chercheur étudie la structure de la molécule, ainsi que son effet sur certaines cellules, d'abord dans un environnement de culture, avec les études *in-vitro*, puis dans un environnement vivant, les études *in-vivo* qui sont souvent réalisées avec des souris. Bien que les études pré-cliniques soient souvent débutées dans l'objectif de répondre à une question, il arrive bien souvent que les molécules découvertes, ou leur effet sur les cellules, le soient par accident. Une fois qu'un effet a été découvert *in-vivo*, la molécule est testée sur des animaux afin de confirmer l'effet et d'essayer de trouver une dose qui pourrait potentiellement être administrée à l'homme.

---

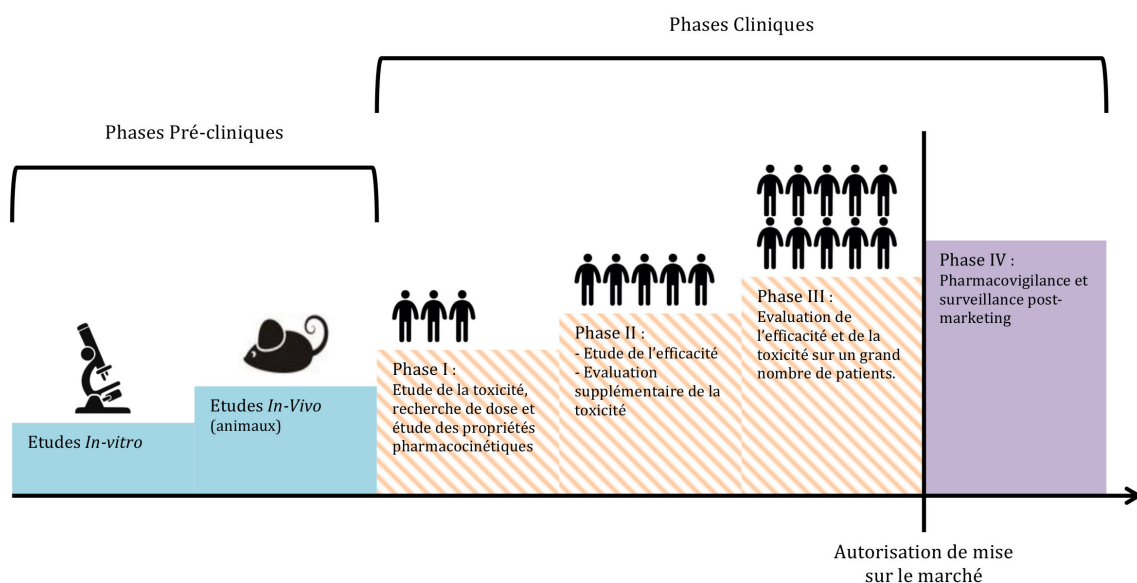


Figure 1.1 – Les différentes étapes du développement d'un médicament. Adaptation libre d'un dessin de Riou [7].

Viennent ensuite les phases cliniques, durant lesquelles la molécule est administrée à l'homme afin de déterminer son effet sur celui-ci. Il existe quatre phases évolutives :

- **Phase I :** Il s'agit d'évaluer la tolérance et les événements indésirables qui sont occasionnés par l'administration de la molécule. Ces essais sont le plus souvent réalisés sur des volontaires sains, en petit nombre. Dans le cas de traitements difficiles à supporter, par exemple la chimiothérapie, l'essai sera alors effectué sur des patients n'ayant plus d'autre recours médical. L'évaluation de la tolérance se fait grâce à plusieurs types d'étude.

Le premier est l'étude de l'évolution de la molécule dans le corps lorsqu'elle est administrée. Grâce à la pharmacocinétique (*pharmacokinetics*, PK), le chercheur évalue la façon dont elle est absorbée, distribuée dans le corps, métabolisée puis éliminée (Administration, Distribution, Métabolisme, Elimination, noté ADME).

La seconde est la recherche d'une ou plusieurs doses tolérées. En effet, la dose appropriée n'est pas encore connue. Il faut donc évaluer, à l'aide d'un critère de jugement, comme une réaction cutanée forte ou un mal de tête, quelle est la dose maximale possédant toujours une toxicité relativement modérée. Plusieurs méthodologies existent pour ce type d'essai. Contrairement aux études de Phase III présentées ci-après, elles ne sont pas standardisées et le choix de l'évaluation est laissé à la discrétion de l'investigateur. Dans certains essais, la dose est graduellement augmentée pour trouver la dose maximale tolérée (*maximum tolerated dose*, MTD). A l'opposé, d'autres font une randomisation sur deux ou trois doses du médicament.

- **Phase II :** Lorsqu'une ou plusieurs doses bien tolérées ont été définies, il s'ensuit l'évaluation de l'efficacité de la molécule. Durant cette phase, les sujets de l'étude sont souvent des patients atteints de la pathologie visée. Comme pour les essais de phase I, peu de sujets sont testés.

La tolérance est à nouveau évaluée. En effet, bien peu de sujets sont testés

durant la phase I et l'ensemble des toxicités ne sont pas nécessairement connues. De surcroît, la phase II est réalisée sur des patients et les réactions résultant de la prise de la molécule peuvent être différentes de celles des sujets sains.

Là encore, les méthodologies utilisées varient considérablement d'un investisseur à un autre. Il arrive souvent que les doses précédemment choisies soient comparées à un placebo, anticipant ainsi les études comparatives de la phase III. Une autre approche consiste, comme pour la phase I, à augmenter la dose du médicament jusqu'à trouver la dose la plus efficace sous contrainte de toxicité (*safe most successful dose*, sMSD).

- **Phase III** : Le but de la phase III est de confirmer l'efficacité d'un traitement. Celui-ci est comparé avec un traitement de référence ou un placebo. Ce type d'essai est testé sur un grand nombre de patients avec une randomisation en double-aveugle. Il s'agit de prouver l'efficacité du traitement supposée à la fin de la phase II, mais aussi de s'assurer que celui-ci est plus efficace ou qu'il entraîne moins d'événements indésirables que le traitement de référence.
- **Phase IV** : Les études de phase IV, aussi appelées études de pharmacovigilance, sont réalisées après la mise sur le marché du médicament. Ils ont pour but de surveiller l'évolution du médicament après commercialisation. Les études portent notamment sur la survenue d'éventuels événements indésirables qui n'auraient pas été observés durant les trois premières phases (par exemple, un effet survenant longtemps après la prise du médicament), la bonne utilisation du médicament par les acteurs de santé, ou encore l'utilisation à d'autres fins thérapeutiques que la raison de mise sur le marché (par exemple, l'aspirine pour l'hypertension).

Ces différentes phases constituent les étapes majeures dans le développement d'un nouveau médicament. Bien que la phase IV soit une étape à part entière de la vie du médicament, elle n'est pas à proprement parlé une phase de développement. En effet, le développement du médicament s'arrête à la fin de la phase III, lorsqu'il est prêt à être mis sur le marché et administré aux patients.

Il existe de grandes disparités méthodologiques entre les essais cliniques. Si les phases III sont très bien encadrées avec des demandes précises de la part des autorités de santé, les phases I et II accusent un manque d'encadrement quant aux méthodes appropriées pour leur réalisation. Il en résulte une grande incertitude quant à la réussite d'un essai clinique. Ainsi, Hay *et al.* [9] montrent que la probabilité pour un essai de phase I d'être finalement approuvé par la FDA est de 10.4%, qu'elle est de 16.2% pour un essai de phase II et qu'elle n'est encore que de 50% pour un essai de phase III. Par ailleurs, la probabilité pour un essai de phase II de réussir à passer en phase III n'est que de 32.4%. Pourtant, celle-ci est de 64.5% entre les phases I et II. Bien que ces chiffres n'expliquent pas nécessairement les raisons de l'échec de la phase II, ils indiquent clairement un problème d'encadrement et posent des questions éthiques. De même, la faible probabilité de réussite pour une phase III interroge sur les preuves apportées par la phase II qui précède.

Comme nous venons de le voir, le passage d'une phase à la suivante n'est pas automatique. Le médicament doit systématiquement être présenté devant les autorités officielles compétentes, qui évaluent la conformité des essais par rapport au règlement et autorisent la mise sur le marché pour le territoire qu'elles gèrent.

---



### 1.1.2 L'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dépend d'autorités spécifiques à certains territoires. Nous avons cité plus haut la FDA pour les Etats-Unis et l'EMA pour l'Union Européenne (UE). Des autorités plus « locales » peuvent exister, notamment au niveau étatique [4, 5]. En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), indépendante du gouvernement, gère l'évaluation et la surveillance des médicaments développés par la recherche clinique.

Afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché, un laboratoire doit produire des preuves de l'efficacité du produit, de sa toxicité relative et de la qualité de fabrication du produit associé. Les autorités évaluent les différentes étapes de développement et peuvent stopper ce processus à tout moment en cas de défaut de preuves. Les critères d'évaluations peuvent varier d'une autorité à l'autre. Par exemple, un médicament peut être accepté au niveau européen par l'EMA, tout en étant interdit sur le territoire français par l'ANSM.

Bien que le développement du médicament soit encadré par une législation forte, cette dernière ne sécurise pas encore le médicament dans sa totalité. C'est le cas notamment de la recherche clinique en pédiatrie qui, jusqu'à récemment, était très peu étudiée et ne faisait l'objet d'aucune réglementation spécifique.

## 1.2 Les essais cliniques en pédiatrie

Jusqu'à récemment, la recherche pédiatrique était pratiquement inexistante. Ce n'est qu'en 2007 qu'une réglementation européenne apparaît, imposant une investigation systématique.

### 1.2.1 Une population sous-évaluée

Au cours de la seconde moitié du XX<sup>ième</sup> siècle, la recherche clinique est réalisée essentiellement chez les adultes. Les médicaments ne sont pas ou peu testés chez les enfants. Cependant, les soigner convenablement reste une problématique cruciale. En effet, sans tenir compte du fait qu'ils représentent une population à part entière, avec des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques bien spécifiques, on se contente d'extrapoler à l'enfant les posologies utilisées chez l'adulte, adaptant la dose au poids ou à la surface corporelle. L'absence de prise en compte des spécificités pédiatriques peut se traduire par une efficacité insuffisante (liée à une posologie trop faible) ou à des événements indésirables (liés à une posologie trop élevée ou à une sensibilité particulière).

En 2004, l'EMA publie une étude sur les médicaments utilisés chez les enfants alors qu'ils n'ont pas été testés chez cette population. Elle dénonce les dangers associés à de telles pratiques [10], notamment aux dosages arbitrairement choisis. L'agence rapporte que 6% des médicaments non-autorisés et utilisés en pédiatrie entraînent des événements indésirables. Elle précise aussi qu'il n'existe pas de recommandation de dose pour ces médicaments et que les pratiques ne sont pas suivies. Par ailleurs, elle souligne le manque d'études et de rapports concernant ces molécules, et regrette de ne pouvoir approfondir leur étude par manque d'information.

---

Faisant suite à la réglementation de la FDA en 2006, l'EMA produit en 2007 [2] une réglementation pour la recherche clinique en pédiatrie.

### 1.2.2 La réglementation européenne

Entré en vigueur le 26 janvier 2007, le règlement européen N° 1901/2006 [2] impose aux firmes pharmaceutiques l'obligation de déposer auprès du comité européen pédiatrique (*paediatric committee*, PDCO) un plan d'investigation pédiatrique (*paediatric investigation plan*, PIP) [11]. Ceux-ci sont des documents décrivant l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques à réaliser pour le développement des produits destinés à la population pédiatrique. Le PDCO est en charge de contrôler les PIPs déposés à l'EMA et de coordonner les activités relatives aux médicaments pédiatriques. Il détermine également les essais qui nécessitent une étude chez l'enfant.

Ce règlement a pour objectif de faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique tout en assurant qu'ils ont fait l'objet d'une recherche clinique de grande qualité.

Selon cette nouvelle réglementation, la population pédiatrique se compose des enfants allant de la naissance à l'âge de 17 ans inclus. Cette population étant très hétérogène, il convient de distinguer, le cas échéant, des groupes d'âge différents. On pensera particulièrement aux enfants nés prématurés, ainsi qu'aux enfants âgés de moins de 5 ans. Il revient au PDCO de juger de la pertinence de l'étude concernant la population pédiatrique et les sous-groupes choisis, tout en évitant de soumettre les enfants à des études inutiles, qui seraient non-éthiques et retarderaient éventuellement l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population.

C'est pour aider ce délicat travail que le règlement exige un plan d'investigation PIP pour toute demande d'autorisation sur le marché européen, ou national pour les pays de l'UE. Concernant les médicaments déjà commercialisés, le PIP est exigé pour toute demande de modification relative à une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration.

Ainsi, avec cette réglementation, la population pédiatrique, reconnue comme spécifique, doit bénéficier d'une recherche spécifique lors du développement d'un médicament. Cependant, l'arrivée de ce règlement pose de nouvelles problématiques, notamment en terme de méthodologie et plus particulièrement concernant les essais de phase I.

## 1.3 La recherche de dose

La recherche de dose consiste à déterminer la dose suffisamment tolérable pour l'être humain tout en ayant une efficacité minimale face à la pathologie rencontrée. Cette dose « idéale » n'est pas nécessairement unique et peut être difficile à trouver en l'absence d'un grand nombre de sujets. La recherche de dose s'effectue au cours des essais de phase I pour la tolérabilité et de phase II pour l'efficacité. Cependant, il est très courant qu'une seule dose soit testée lors de la seconde phase, celle déterminée lors de la phase de tolérabilité. Il existe aussi des essais combinés appelés phase I/II qui permettent de tester l'efficacité en même temps que la tolérabilité.

---

Dans cette section, nous présentons les essais de recherche de dose qui seront le cœur des travaux de recherche effectués au cours de cette thèse. Nous présentons le cadre général, utilisé notamment chez les adultes.

### 1.3.1 Au cours des essais de phase I

Les essais de recherche de dose consistent à trouver la dose maximum tolérée, c'est-à-dire la MTD. Cependant, il est nécessaire de faire des choix difficiles. Le premier, et probablement le plus sensible, est le choix des doses à tester. Pour les mêmes raisons éthiques et pratiques que dans les études pharmacocinétiques, il n'est pas possible de tester un nombre infini de doses ou de les choisir au cours de l'essai. Les doses possibles doivent donc être décidées en amont et inscrites dans le protocole.

Pourtant, ce choix est particulièrement délicat à un moment de l'étude où nous ne possédons que très peu, voir aucune information sur le devenir de la molécule dans le corps humain et les effets qu'elle pourra engendrer. Le choix des doses dépend souvent à l'aide des médecins et des pharmacologues qui tentent d'anticiper l'évolution du médicament dans le corps selon le mode d'administration. Cependant, si la molécule a été testée sur d'autres populations, il sera possible d'utiliser l'information collectée pour la nouvelle étude.

Un autre enjeu reste le choix du modèle statistique de l'étude. Nous détaillerons aussi les modèles utilisés dans le chapitre 2. Là encore, la mise en place de l'étude de recherche de dose nécessite de faire des choix délicats pour l'étude en question.

### 1.3.2 Au cours des essais combinés de phase I/II

Dans certains cas, lorsque l'aspect éthique est particulièrement sensible, ou que le recrutement des patients pour l'étude est difficile, l'étude de recherche de dose est remplacée par un essai de phase I/II. Celui-ci consiste à étudier la toxicité en même temps que l'efficacité pour diriger le choix de la dose. Etant donné le peu de sujets pour ces études, elles ne sont pas systématiques, car elles entraînent un appauvrissement supplémentaire de la puissance statistique.

### 1.3.3 Un lien étroit avec les études pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) consiste en l'étude des différentes phases du devenir de la molécule dans le corps, à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME). Il existe diverses façons d'évaluer la pharmacocinétique d'une molécule. De manière générale, on tente de modéliser la courbe de concentration au cours du temps avec un nombre fini de mesures. Diverses approches de modélisation existent, sur lesquelles nous reviendrons dans le chapitre 2.

L'étude de la pharmacocinétique pour une molécule peut intervenir à plusieurs étapes du développement clinique. Elle accompagne souvent les essais de phases II et III, qui vont permettre d'avoir une meilleure appréhension de la pharmacovigilance grâce au nombre accru de patients pour ces phases. Cependant, elle est aussi présente lors de la phase I du développement, où elle fait bien souvent l'objet d'une étude à part entière. Dans ce cas, le nombre de patients est assez réduit.

Pour une étude pharmacocinétique, certains éléments sont choisis en amont et écrits dans le protocole de l'étude, notamment le nombre de prélèvements qui seront

---

réalisés et les temps associés, appelés aussi « design de l'étude ». Ces paramètres sont particulièrement importants car la précision de l'estimation de la courbe dépend du temps des prélèvements et de leur nombre. Cependant, il n'est pas éthique de faire subir au patient un nombre trop important de prélèvements. De plus, les moyens techniques, logistiques et financiers peuvent aussi être un obstacle. En effet, la mise en place des prélèvements demande une organisation importante, du personnel ainsi qu'une grande coordination entre les différents acteurs de santé.

De ce fait, il est crucial, lors de la mise en place de l'essai, de réussir à conceptualiser au mieux l'étude, afin de favoriser sa bonne réalisation par les équipes de santé qui seront sur le terrain. La mise en place d'une étude pharmacocinétique nécessite donc de déterminer en amont, dans le protocole, le design de l'étude ainsi que le type de modélisation qui sera utilisé.

## 1.4 La recherche de dose en pédiatrie

Les enjeux de la mise en place des essais cliniques de phase I sont plus importants en pédiatrie que chez l'adulte. Le nombre de sujets recrutés pour les études est souvent nettement plus faible. Les études ne sont que très rarement réalisées sur des patients sains et le recrutement nécessite l'accord des parents, légitimement réticents. De plus, les contraintes morales et éthiques sont beaucoup plus fortes, car l'enfant n'est pas responsable et il peut être dans l'incapacité d'exprimer certains événements indésirables, comme une surdité chez le nourrisson. Si le diagnostic peut passer par une communication orale ou écrite chez l'adulte (questionnaire, question orale sur les ressentis et sensations,...), cela s'avère beaucoup plus difficile, voir impossible, en pédiatrie.

Les difficultés soulignées dans le cadre général sont donc accentuées. Il est crucial d'avoir des méthodologies adaptées ainsi que des recommandations strictes tant pour les cliniciens que pour rassurer les familles.

Cependant, peu d'indications existent concernant les essais en pédiatrie. L'ICH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) [12] a produit en 2000 une série de recommandations pour la recherche clinique en pédiatrie. Depuis, les autorités de santé ont appelé à suivre ces recommandations [13, 14, 15, 16]. Cependant, ces dernières se concentrent essentiellement sur les termes définissant la population pédiatrique mais ne détermine pas une méthodologie spécifique pour l'enfant. De nombreux chercheurs [17, 18, 19, 20] rapportent un manque d'évaluation des recommandations mises en place.

Pour les essais de phase I, les informations sur les méthodologies à utiliser et l'organisation à suivre sont faibles et éparses. Aucune synthèse ne les regroupe.

En particulier, la mise en place du design pour la PK et le choix des doses pour la recherche de dose peuvent être construits à partir des données adultes, population pour laquelle les études ont souvent été faites en amont et dont les données sont déjà disponibles. Bien que des méthodes d'extrapolation entre les enfants et les adultes

existent, elles sont rarement utilisées pour la mise en place d'un essai clinique de recherche de dose.

## 1.5 Problématique de la thèse

Dans le contexte actuel, les enjeux sur les essais de recherche de dose en pédiatrie sont essentiels. Les nouvelles réglementations posent de nouveaux problèmes méthodologiques. Les essais de recherche de dose, incontournables dans la conception d'un nouveau médicament, sont particulièrement privilégiés. Les pratiques en terme de dosage pour les enfants reposent sur des postulats non prouvés scientifiquement. La recherche de dose en pédiatrie doit donc non seulement poser de nouvelles bases méthodologiques mais aussi s'affranchir des pratiques cliniques courantes.

En effet, nombreuses sont les molécules qui, avant d'être testées en pédiatrie, l'ont d'abord été chez les adultes. Il est donc courant de disposer de nombreuses informations lorsqu'un essai débute chez l'enfant, notamment des informations sur la pharmacocinétique de la molécule, les toxicités qu'elle engendre et l'efficacité qu'elle induit sur le patient.

Ces données peuvent être utilisées pour construire l'essai de recherche de dose en pédiatrie. Même si le mécanisme du médicament est différent chez l'enfant, il est possible d'anticiper le métabolisme, les toxicités et l'efficacité grâce à l'extrapolation de l'adulte vers l'enfant. Elle consiste à transformer une information connue chez l'adulte pour prédire des paramètres chez l'enfant.

**Comment, alors, utiliser les données recueillies sur l'adulte pour mieux planifier un essai de recherche de dose en pédiatrie ?** De cette problématique découle la question de la détermination des doses à tester au cours de l'essai, ainsi que de l'utilisation des toxicités adultes. Par ailleurs, derrière la problématique générale se pose la question du métabolisme du médicament en pédiatrie. Choisir les doses à tester chez l'enfant suppose d'être capable d'anticiper la pharmacocinétique de la molécule. C'est à travers la prédiction des paramètres pharmacocinétiques de l'enfant que cela va être possible et plus particulièrement, grâce à l'extrapolation des paramètres de l'adulte vers ceux de l'enfant, en utilisant des techniques telles que l'allométrie et la maturation.

Lors d'un essai de recherche de dose, la relation entre dose et toxicité est modélisée. Cependant, elle ne tient pas compte du processus sous-jacent qui est le métabolisme du médicament. C'est l'objet de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. Ces disciplines vont permettre d'emprunter un autre chemin pour expliquer la toxicité (Figure 1.2). La première discipline explique la concentration du médicament dans le corps en fonction de la dose administrée, tandis que la seconde explique la réponse du corps en fonction de la concentration. Dans cette thèse, nous tentons de rassembler ces deux approches afin d'utiliser la pharmacocinétique et la pharmacodynamie pour construire l'essai de recherche de dose en pédiatrie.

Nous présentons les méthodes de recherche de dose ainsi que les méthodes de pharmacocinétiques et les techniques d'extrapolation. Bien que la pharmacodynamie soit présente dans notre raisonnement, nous ne travaillons pas sur les méthodes qui s'y rapportent.

---

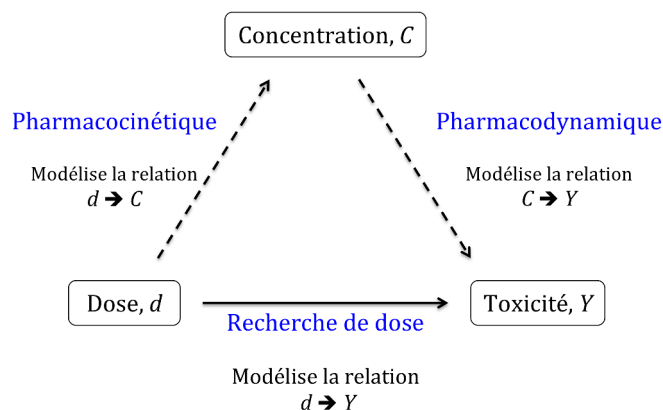


Figure 1.2 – Schéma représentatif des relations entre les méthodes de recherche de dose, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.

S’interrogeant sur la façon dont sont menés les essais de recherche de dose, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin de déterminer les méthodes utilisées et la façon dont sont construites les études. Nous avons notamment voulu savoir si les choix effectués à la conception de l’étude, notamment les doses choisies, étaient justifiés. Nous avons réalisé une recherche de janvier 1996 à Octobre 2016 sur la population pédiatrique de la naissance à l’âge de 12 ans. Puis nous avons analysé les résultats. Nous avons constaté l’absence de justification pour le choix des doses dans la majorité des études, ainsi que la faible utilisation des méthodes de modélisation statistique.

Dans nos seconds travaux, nous avons cherché à évaluer quantitativement l’intérêt de l’extrapolation de l’adulte à l’enfant dans le contexte plus restreint de l’étude pharmacocinétique. Nous nous sommes appuyés sur le cas d’étude de la méfloquine dont les données présentent une grande disparité qualitative entre les adultes et les enfants. Comme nous le constatons de visu sur la Figure 1.3, les données adultes permettent d’anticiper un modèle pharmacocinétique, tandis que celles des enfants sont plus délicates à exploiter car les données sont de moins bonne qualité, avec des prélèvements moins nombreux. Nous avons donc utilisé les méthodes d’extrapolation afin d’évaluer la prédiction des paramètres pharmacocinétiques en pédiatrie.

En utilisant ces paramètres prédits, nous avons proposé une méthode permettant de choisir le design, c’est-à-dire les temps de prélèvement lors de la planification de l’essai, afin de mieux estimer les paramètres pharmacocinétiques en pédiatrie. Nous avons évalué cette méthode à partir d’une étude de cas sur la méfloquine. Après avoir construit le design optimal pour les enfants à partir des données recueillies chez l’adulte en utilisant l’extrapolation, nous l’avons validé sur plusieurs modèles pharmacocinétiques à l’aide de simulations.

Une troisième série de travaux nous a permis d’évaluer l’intérêt de l’utilisation des données recueillies chez l’adulte pour la planification d’un essai de recherche de dose en pédiatrie. En s’appuyant sur les méthodes des premiers travaux, nous avons utilisé l’extrapolation afin de construire une combinaison de doses à tester chez l’enfant. Par

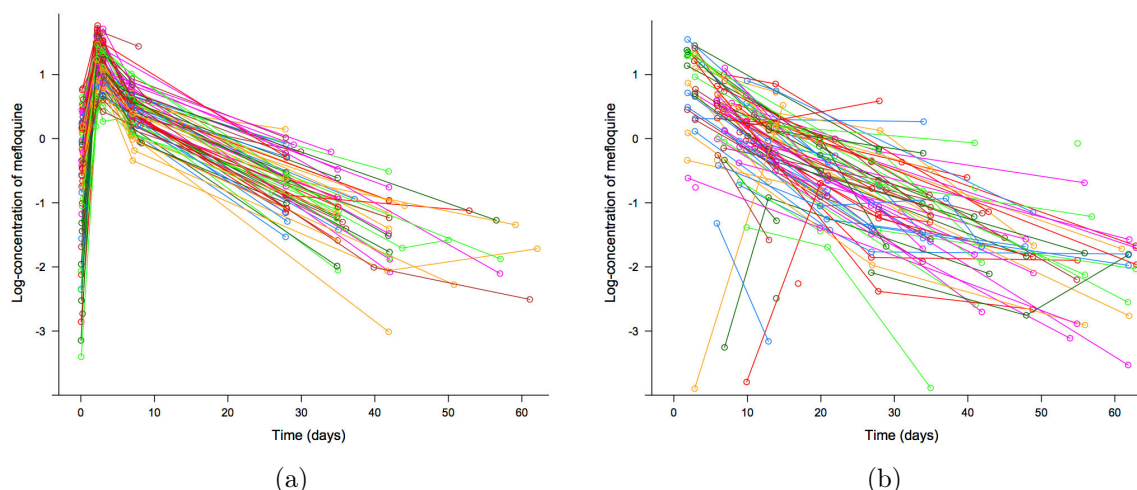


Figure 1.3 – Concentration de méfloquine dans le sang (in mg/L) dans un échelle logarithmique: (a) adults; (b) children. Cette Figure est issue de l'article Petit *et al.* [21].

ailleurs, nous avons utilisé les données de toxicités obtenues chez des adultes afin de prédire la toxicité chez l'enfant, autorisant ainsi l'association d'une toxicité initiale à chaque dose avant le début de l'essai. Nos travaux s'appuient sur la molécule erlotinib, pour laquelle nous avons utilisé les informations recueillies chez l'adulte. Afin d'évaluer l'utilisation de ces données sur la planification d'un essai de recherche de dose en pédiatrie, nous avons effectué des simulations à partir de plusieurs scénarios.

Dans le chapitre 2, nous introduisons les connaissances sur lesquelles s'appuient nos travaux. Nous verrons notamment les méthodes de recherche de dose et les méthodes d'extrapolation de l'adulte à l'enfant. La figure 1.4 présente schématiquement la contribution des domaines aux travaux de cette thèse.

Le chapitre 3 sera consacré à la revue systématique sur les essais de recherche de dose en pédiatrie.

Dans le chapitre 4, nous présentons les résultats de nos premier travaux sur la planification d'un design pour une étude pharmacocinétique en pédiatrie à l'aide de données adultes, issus de l'article Petit *et al.* [21] publié en janvier 2016 dans *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

Dans le chapitre 5, nous exposons les résultats pour la planification d'un essai de recherche de dose en pédiatrie à partir de données adultes, issus de l'article Petit *et al.* [22] publié fin 2016 dans *Statistical Methods in Medical Research*.

Enfin, dans le chapitre 6, nous discuterons des résultats dans la perspective actuelle. Nous mettrons notamment en perspective avec la discussion lancée par la FDA en novembre 2016 sur un avenant aux recommandations pour les essais chez l'enfant.

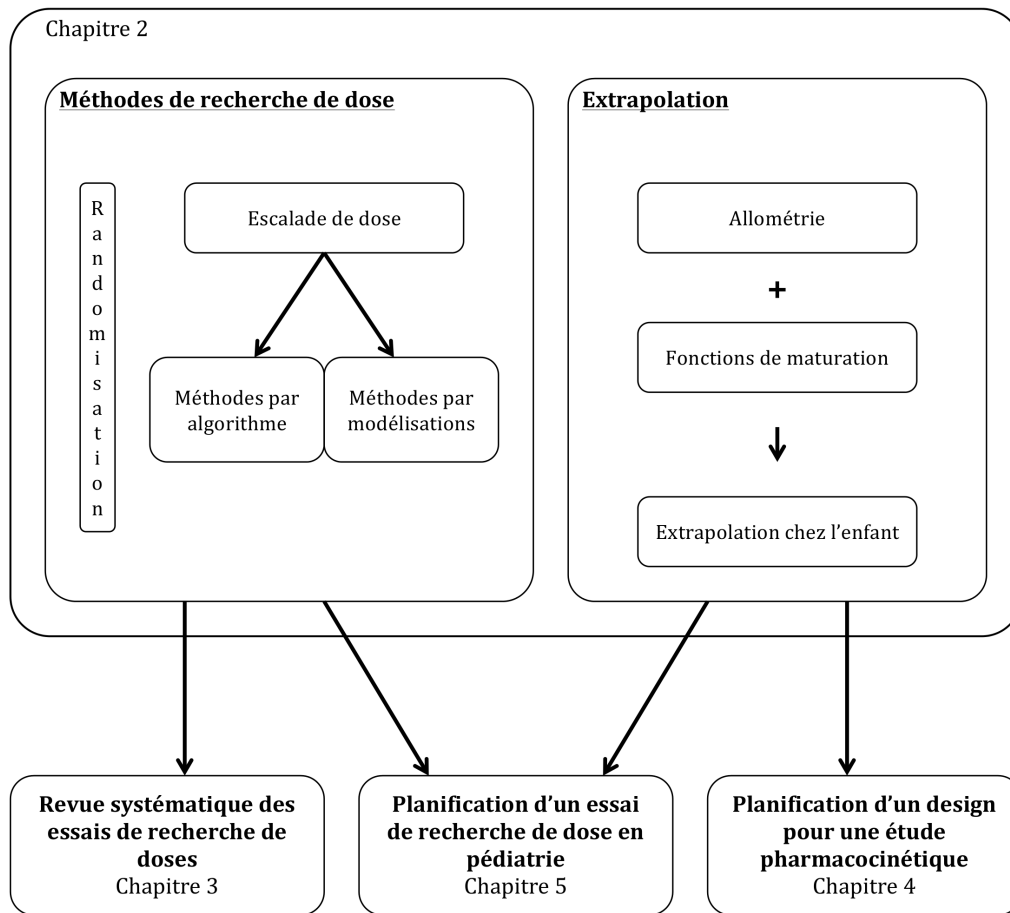


Figure 1.4 – Structure schématique des travaux de la thèse.





# Chapitre 2

## Etat des connaissances

### 2.1 Introduction

La recherche de dose en pédiatrie est au cœur de la problématique de notre thèse. Elle mobilise de nombreux domaines. Centrée sur des méthodologies statistiques de recherche de dose, elle est complétée par la pharmacocinétique, elle-même enrichie par la pharmacologie. De nombreuses méthodes et une grande littérature sont disponibles pour chacun de ces domaines. Le présent chapitre a pour but d'éclairer un nombre important de ces notions et de ces méthodes utilisées pour chacun d'entre eux. Nous mettons l'accent sur celles utilisées dans cette thèse.

Nous abordons ce chapitre en présentant les méthodes de recherche de dose (section 2.2). Nous nous focalisons sur les techniques les plus récentes liées à notre thèse. En particulier, dans les travaux du chapitre 5, nous utilisons la méthode de réévaluation séquentielle bivariée (bCRM) fortement inspirée de la méthode de réévaluation séquentielle (*Continual Reassessment Method*, CRM).

Dans une seconde partie, nous abordons les techniques permettant d'utiliser des résultats obtenus chez l'adulte pour un médicament afin de prédire ses conséquences chez l'enfant (section 2.3). Les procédés d'extrapolation sont au cœur de notre thèse. Ils nécessitent d'introduire des notions de pharmacologie (ADME) et de modélisation pharmacocinétique (PK). Cette présentation viendra soutenir l'extrapolation choisie et adaptée pour des molécules spécifiques dans les travaux des chapitres 4 et 5.

Le détail de la structure du chapitre est présenté sur la page suivante.

---

## Sommaire du chapitre

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>25</b>
<b>2.2</b>	<b>Les méthodes de recherche de dose</b>	<b>27</b>
2.2.1	Introduction sur les méthodes de recherche de dose	27
2.2.2	Les approches algorithmiques	29
2.2.2.1	La méthode 3+3, cas particulier des méthodes A+B	29
2.2.2.2	L'approximation stochastique	31
2.2.2.3	Les méthodes up-and-down	31
2.2.3	Escalade de dose avec contrôle de toxicité	31
2.2.4	La méthode de réévaluation séquentielle	32
2.2.4.1	Modèle général	33
2.2.4.2	Paramétrisation du modèle	35
2.2.5	La méthode de réévaluation séquentielle bivariée	38
2.2.6	Conclusion sur les méthodes de recherche de dose	39
<b>2.3</b>	<b>Extrapolation de l'adulte à l'enfant</b>	<b>40</b>
2.3.1	Introduction à l'extrapolation	40
2.3.2	La pharmacocinétique	40
2.3.2.1	ADME et éléments de pharmacologie	41
2.3.2.2	La modélisation pharmacocinétique	46
2.3.3	Extrapolation	52
2.3.3.1	L'allométrie	52
2.3.3.2	La maturation	56
2.3.4	Conclusion de l'extrapolation	61
<b>2.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>61</b>

---

## 2.2 Les méthodes de recherche de dose

### 2.2.1 Introduction sur les méthodes de recherche de dose

De multiples approches sont utilisées en recherche de dose. Les principales sont les méthodes d'escalade de dose, sur lesquelles nous nous concentrons essentiellement dans les travaux de cette thèse. Cependant, une partie des essais sont réalisés avec une randomisation. Ceux-ci sont hors du champ de notre étude. Néanmoins, nous y faisons référence dans le chapitre 3 à travers la revue de la littérature des études de recherche de dose.

Dans cette section, nous présentons les différentes méthodes d'escalade de dose. Deux grandes familles existent, les méthodes algorithmiques et les méthodes par modélisation. Pour la première, nous introduisons la méthode 3+3, la méthode par approximation stochastique et les méthodes up-and-down. Pour la seconde, nous présentons la méthode d'escalade de dose avec contrôle de toxicité (EWOC), puis la méthode de réévaluation séquentielle (*continual reassessment method*, CRM) et la méthode de réévaluation séquentielle bivariée (bCRM). Ces dernières font l'objet d'une attention particulière puisqu'elles sont au centre de nos travaux présentés dans le chapitre 5.

Le but principal d'un essai de recherche de dose est de déterminer la **dose maximale tolérée** (*maximum tolerated dose*, MTD). Comme le formule Storer [23], la problématique statistique consiste à sélectionner la dose ayant la probabilité de toxicité la plus proche d'un seuil choisi, noté  $\tau$ , parmi un ensemble de doses prédéfinies, appelé le range de doses.

Une **toxicité** est une mesure capable de restituer un effet néfaste de la molécule testée. Elle est associée à une variable modélisant une réaction du corps, aussi appelée **événement indésirable** (*adverse event*, AE). Cette réaction peut être calculée de manière continue. Par exemple en testant la créatinine ou le taux de globules rouges. Mais aussi de manière qualitative ordinale, avec en général une gradation en 4 stades, ceux-ci allant du moins grave au plus grave, comme par exemple une réaction cutanée ou des problèmes digestifs. Chaque variable AE, que sa mesure initiale soit quantitative ou qualitative, est catégorisée en différents grades. En oncologie, notamment, des grades spécifiques sont définis [24], allant du Grade 0, où aucun événement indésirable n'est observé, au Grade 4, où la toxicité devient dangereuse pour la survie du patient.

La variable associée à un AE ne représente pas une toxicité en elle-même. La toxicité est définie par le clinicien en fonction de la pathologie observée et des résultats attendus. Par exemple, un essai clinique portant sur une nouvelle chimiothérapie ne prendra pas une somnolence comme une toxicité, les traitements entraînant de toute façon des AEs bien plus gênants pour le patient, alors que cette même somnolence pourra être considérée comme une toxicité pour un essai clinique portant sur un antihistaminique, traitement pris régulièrement par le patient dans sa vie quotidienne.

De la même manière, le choix du grade de l'AE est aussi déterminé par le clinicien ou par des guidelines obtenues grâce à un consensus d'experts. Revenant sur l'exemple précédent, le clinicien pourra choisir de déclarer une toxicité pour un grade relativement bas de somnolence pour l'antihistaminique alors qu'il est probable qu'il utilise un grade assez élevé pour une chimiothérapie. Une toxicité peut aussi être définie comme une combinaison de plusieurs AEs et de leur réactions associées.

Dans les essais de recherche de dose, lorsqu'une dose est administrée à un patient, celui-ci peut présenter une toxicité. En oncologie, elle est appelée DLT (*dose-limiting toxicity*). Cette terminologie est parfois reprise dans d'autres domaines d'étude. Cependant, cela peut entraîner des réactions différentes selon les patients. Il est alors difficile de déterminer de manière exacte une dose seuil. Il faut donc choisir une méthode pour estimer la dose maximale tolérée MTD.

Dans un essai de recherche de dose, l'hypothèse fondamentale postule qu'il existe une probabilité de toxicité associée à chaque dose et que la probabilité de toxicité augmente à mesure que la dose augmente. En d'autres termes, il est possible de modéliser la probabilité de toxicité en fonction de la dose comme une fonction continue croissante prenant ses valeurs entre 0 et 1. Une cible de toxicité est choisie comme la probabilité maximale de toxicité tolérée.

La courbe de la figure 2.1 représente cette fonction pour un exemple de doses prises au hasard. Dans cet exemple, la MTD est de 70 mg/kg pour une cible de toxicité choisie à 33%. Si la cible de toxicité est définie à 0.2, la MTD est alors de 55 mg/kg. Cette fonction est plus communément nommée **courbe dose-toxicité**.

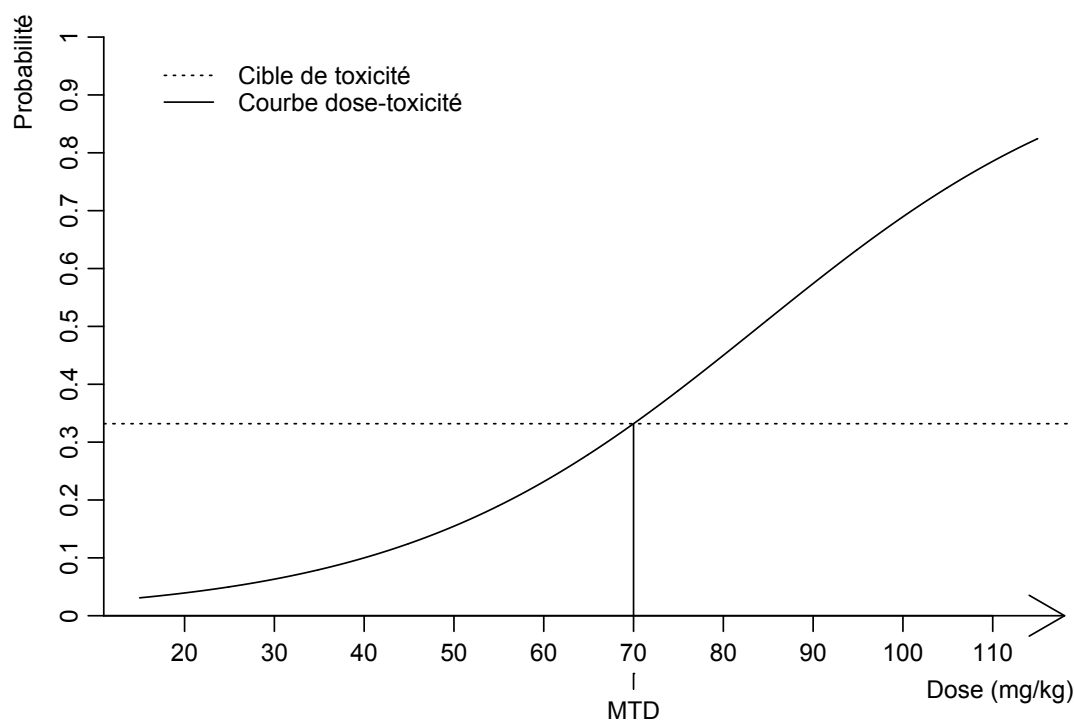


Figure 2.1 – Relation de dose-toxicité, avec illustration de la MTD comme étant la dose 70 mg/kg dans cet exemple où la cible de toxicité est choisie à 0.33.

Dans la suite de cette thèse, nous nommons **cible de toxicité**  $\tau$  la probabilité de toxicité seuil acceptable, notée  $\tau$ . La MTD est alors la dose dont la probabilité de toxicité est la plus proche de  $\tau$  selon une distance définie, à l'exemple du minimum

en valeur absolue ou du maximum sous contrainte d'infériorité à la cible de toxicité. De même, lorsque l'efficacité est étudiée, nous définissons la **cible d'efficacité**  $\tau'$  la probabilité d'efficacité minimale requise. L'ensemble des doses testées est appelé **range de doses**. L'action de passer de la dose  $k$  à la dose directement supérieure  $k + 1$  est appelée **escalade de dose**. Réciproquement, le fait de redescendre d'une dose est appelé **dé-escalade de dose**. Dans chaque méthode, il est possible d'inclure plusieurs patients en même temps. Ces groupes sont appelés **cohortes**.

Soit  $d_k$  ( $k = 1, \dots, K$ ) les  $K$  doses qui forment le range de doses. Le  $j^{\text{ième}}$  patient,  $j$  allant de 1 à  $n$ , reçoit une dose administrée qui peut être modélisée par une variable aléatoire  $X_j$  qui prend sa valeur  $x_j$  dans l'ensemble  $\{d_1, d_2, \dots, d_K\}$ . Soit  $Y_j$  la variable aléatoire binaire modélisant la toxicité du  $j^{\text{ième}}$  patient et  $y_j$  l'observation associée. Ainsi,  $Y_j = 1$  si le patient  $j$  expérimente une toxicité, et  $Y_j = 0$  sinon. La probabilité pour le  $j^{\text{ième}}$  patient d'avoir une toxicité pour une dose administrée  $x_j$  est donc  $\mathbb{P}(Y_j = 1 | X_j = x_j)$ . De la même manière, soit  $Z_j$  la variable aléatoire binaire modélisant l'efficacité du  $j^{\text{ième}}$  patient et  $z_j$  l'observation associée. Nous avons  $Z_j = 1$  si le médicament est efficace et  $Z_j = 0$  sinon.

## 2.2.2 Les approches algorithmiques

Les méthodes algorithmiques se caractérisent par une allocation de dose aux patients fondée sur un algorithme et sont nommées « A+B », puis élargies et modifiées par les méthodes « up-and-down ». Les probabilités de toxicité sont empiriquement estimées grâce aux toxicités observées, mais la courbe dose-toxicité n'est pas modélisée. Plusieurs méthodes, reposant toutes sur le même principe peuvent être utilisées. Elles sont explicitées dans le livre de Sylvie Chevret intitulé « Statistical Methods for Dose-Finding Experiments » [25] et dans le livre de Ying K. Cheung intitulé « *Dose Finding by the Continual Reassessment Method* » [26]. Nous détaillons ci-après les plus utilisées dans les essais de recherche de dose.

### 2.2.2.1 La méthode 3+3, cas particulier des méthodes A+B

La méthode 3+3 consiste à escalader les doses une par une en commençant par la plus basse, jusqu'à identifier une dose qui semble trop toxique. La figure 2.2 (page 30) présente l'algorithme de décision après administration de la dose  $k$  permettant soit d'augmenter une dose, soit d'arrêter l'essai. L'algorithme fonctionne de la manière suivante. Il démarre toujours à la dose minimale de l'échelle de dose. Pour une dose  $k$ , trois patients sont inclus dans l'essai. Chaque patient  $j$  reçoit la dose  $x_j = d_k$ . Si aucune DLT (*dose limiting toxicity*) définie pour l'étude n'est observée, les 3 patients suivants seront inclus et la dose directement supérieure dans le range de dose,  $d_{k+1}$ , leur sera administrée. Si au contraire, plus de 2 DLTs sont observées, alors la dose courante est trop toxique. L'essai est alors arrêté et la dose directement inférieure, la dose  $k - 1$  est déclarée MTD (*maximum tolerated dose*). Enfin, si une seule DLT est observée, 3 nouveaux patients sont inclus et la dose  $k$  leur est administrée. Sur le total de 6 patients, si seulement une DLT est observée, alors la cohorte de patients suivante reçoit la dose  $k + 1$ . Dans le cas contraire, l'essai est arrêté.

Le problème de cette méthode, et des méthodes similaires (section 2.2.2.3, page 31), est qu'elle ne tient pas compte de l'information précédente [27]. Elle est sans-mémoire. Chaque étape est indépendante de la précédente, alors qu'il semble vraisemblablement

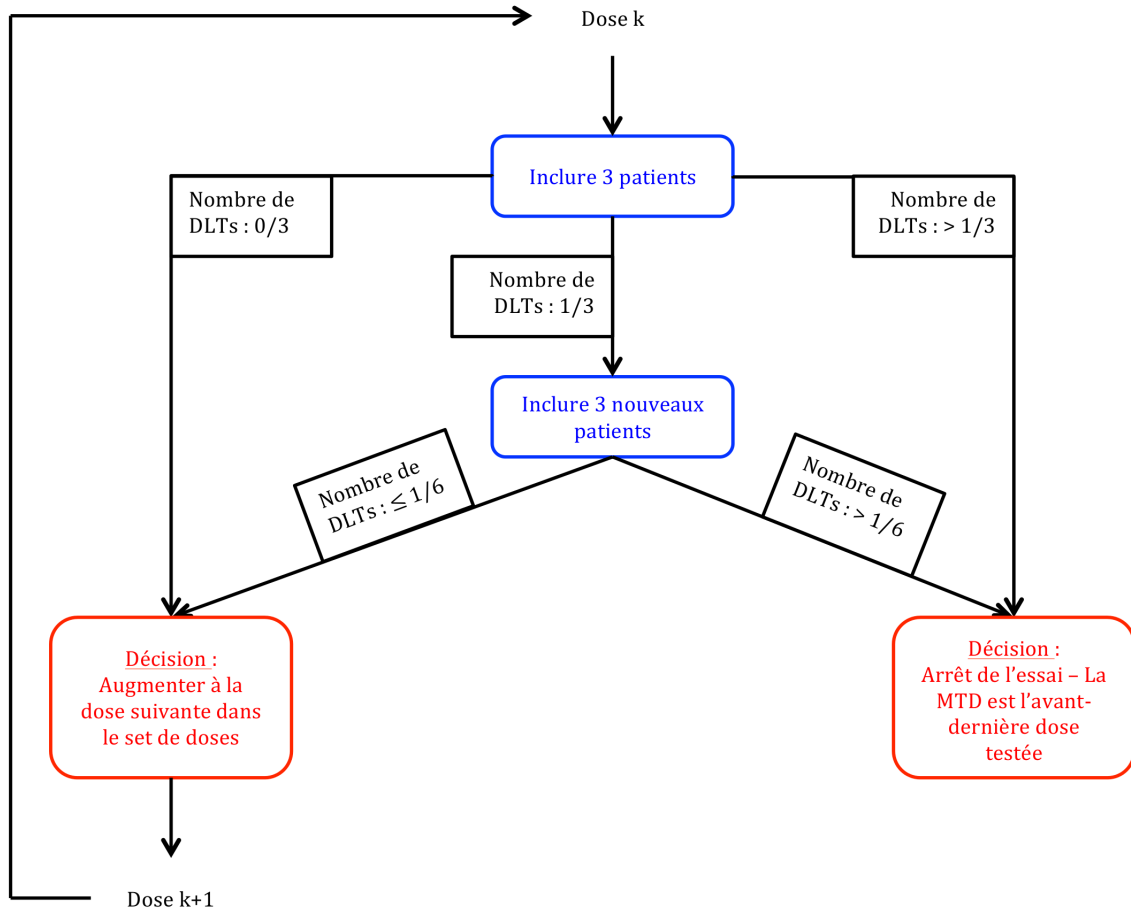


Figure 2.2 – Algorithme de décision pour la méthode du 3+3 lorsqu’une dose  $k$  administrée.

Il y a une forte corrélation entre les toxicités des différentes doses. Par ailleurs, cette méthode crée plusieurs contraintes sous-jacentes qui peuvent être regrettables : il n’est pas possible de tester plus de 6 patients par dose et la cible de toxicité maximum n’est pas choisie mais imposée par la méthode, en l’occurrence une probabilité de 33%. De plus, si une erreur est commise lors de l’administration d’une dose et découverte *a posteriori*, il n’est pas possible de comptabiliser cette erreur du fait que la méthode ne tient pas compte des étapes précédentes.

La méthode 3+3 engendre des intervalles de confiance très larges [8]. Ainsi, en utilisant l’intervalle de confiance de Clopper-Pearson [28, 29, 8] à 95%, nous obtenons les intervalles suivants pour l’estimation de la probabilité de toxicité :

- $[0, 0.71]$  si aucune toxicité n’est observée sur 3 patients,
- $[0.09, 0.99]$  si deux toxicités sont observées sur trois patients,
- $[0.29, 1]$  si tous les patients de la cohorte ont une toxicité.

Même dans le cas le plus toxique, qui entraînera l’arrêt de l’essai, l’intervalle de confiance reste très large.

### 2.2.2.2 L'approximation stochastique

Afin de pallier à ces problèmes, d'autres méthodes ont été proposées, intégrant une approche stochastique. Anbar [30] fut l'un des premiers à proposer une méthode d'approximation stochastique [31] pour les essais de phase I. C'est une méthode non-paramétrique qui assigne les doses séquentiellement avec la procédure suivante : le patient  $j + 1$  reçoit la dose  $x_{j+1}$  selon l'équation

$$x_{j+1} = x_j - \frac{1}{jb}(Y_j - \tau) \quad (2.1)$$

où  $b$  est une constante,  $Y_j$  la toxicité observée du patient  $j$  et  $\tau$  la cible de toxicité. Sous certaines conditions, la séquence de dose doit converger vers la dose dont la probabilité de toxicité est la plus proche de  $\tau$ .

Cependant, cette méthode présente quelques faiblesses. Tout d'abord, elle fonctionne de manière optimale avec un range de doses continu, ce qui est rarement possible dans un essai clinique de recherche de dose. Par ailleurs, il a été montré que l'approximation stochastique donne de moins bons résultats que certaines méthodes fondées sur un modèle statistique [32, 33]. De plus, le choix de la constante  $b$  a un impact conséquent sur les performances de la méthode.

### 2.2.2.3 Les méthodes up-and-down

Suite à cette méthode, Storer [23] a proposé des méthodes où la dose est attribuée en suivant des algorithmes dit *up-and-down*, qui intègrent la dé-escalation dans le schéma algorithmique. Ainsi, en repartant du schéma 3+3, présenté figure 2.2 (page 30), une alternative est intégrée. Si deux toxicités ou plus sont observées dans la cohorte, alors la cohorte suivante reçoit la dose immédiatement inférieure.

Il est possible de montrer, grâce à une représentation par chaînes de Markov [23], que le schéma avec des cohortes de trois patients sélectionne une dose ayant une probabilité de toxicité de 0.33. Il en résulte la possibilité de déterminer le seuil de toxicité  $\tau$ . Ainsi, suivant le même schéma, il est possible de choisir le seuil de toxicité  $\tau$  en modifiant le nombre de patients par cohorte. Par exemple, pour avoir  $\tau = 0.20$ , il sera nécessaire d'utiliser des cohortes de 5 patients.

Nous pouvons ainsi constater que les méthodes *up-and-down* sont plus performantes que la méthode 3+3. De multiples variations ont d'ailleurs été proposées [34, 35, 36].

Les méthodes algorithmiques sont diverses et encore largement utilisées, avec des développements récents. Cependant, elles sont relativement peu précises et n'utilisent pas l'ensemble des informations d'une étape à l'autre. Une alternative consiste donc à utiliser une méthode basée sur un modèle statistique, ce qui va permettre de modéliser la courbe de dose-toxicité.

## 2.2.3 Escalade de dose avec contrôle de toxicité

Une méthode fondée sur la modélisation statistique est la méthode d'escalade de dose avec contrôle de toxicité (*Escalation with overdose control*, EWOC) [8]. Elle a été développée par Rabb, Rogatko et Zacks [37] en 1998. L'objectif de cette approche est de contrôler le risque d'administrer aux patients une dose supérieure à la MTD, c'est-à-dire de dépasser le seuil de toxicité maximum  $\tau$ , défini et fixé en amont de l'étude. Afin de



maîtriser ce risque, de la même manière que pour les tests, un risque maximum  $\alpha$  est fixé relativement à la fonction de distribution.

Pour le patient  $j$  recevant la dose  $x_j$ , la relation de dose-toxicité est modélisée de la façon suivante :

$$\mathbb{P}(Y_j = 1 | X_j = x_j) = F(b_0 + b_1 x_j)$$

où  $F$  est une distribution spécifique,  $b_0$  et  $b_1$  les paramètres à estimer,  $Y_j$  la variable aléatoire représentant la toxicité observée et  $X_j$  la variable aléatoire représentant la dose reçue. Afin que cette fonction soit croissante, nous supposons  $b_1 > 0$ . Elle peut par exemple être une fonction logistique ou empirique, que nous présentons dans la section suivante sur la méthode CRM.

Si nous considérons le seuil  $\tau$  de toxicité, la dose équivalente à ce seuil  $d_\tau$  est

$$d_\tau = \frac{F^{-1}(\tau) - b_0}{b_1}$$

Comme nous l'avons vu précédemment, nous voulons que le risque de dépasser cette dose soit inférieur à  $\alpha$ . Autrement dit, après avoir mesuré la toxicité de la dose  $x_j$  pour le patient  $j$ , nous voulons que la dose  $x_{j+1}$  assignée au patient  $j + 1$  présente un risque faible de dépasser la MTD. Ainsi, pour les données  $\mathbf{x}_j = (x_1, \dots, x_j)$  et  $\mathbf{y}_j = (y_1, \dots, y_j)$  nous définissons  $x_{j+1}$  telle que :

$$\mathbb{P}(d_\tau \leq x_{j+1} | \mathbf{x}_j, \mathbf{y}_j) = \alpha \quad (2.2)$$

où  $y_j$  est la toxicité observée. Nous avons la distribution :

$$\mathbb{P}(d_\tau \leq x_{j+1} | \mathbf{x}_j, \mathbf{y}_j) = \int_{d_1}^{x_{j+1}} \int_{b_0} p(b_0, d_\tau | x_j, y_j) db_0 dd_\tau$$

avec  $p(b_0, d_\tau | x_j, y_j)$  la densité jointe de  $b_0$  et  $d_\tau$  obtenue par reparamétrisation [37].

Cependant, la résolution de (2.2) est réalisée sur un espace continu et n'est pas adéquate pour le choix d'une dose dans un range de doses. Le choix de  $x_{j+1}$  se fait donc de la manière suivante :

$$\max_{1 \leq k \leq K} d_k, \{d_k - x_{j+1} \leq T_1 \text{ with } \mathbb{P}(d_\tau \leq x_{j+1} | \mathbf{x}_j, \mathbf{y}_j) - \alpha \leq T_2\}$$

où  $T_1$  et  $T_2$  sont des seuils de tolérance.

La méthode EWOC a donné lieu à différentes extensions [38, 39, 40] et une D-optimalité pour les essais de phase I réalisant une estimation bayésienne a été proposée par Haines, Perevozskaya et Rosenberger [41].

## 2.2.4 La méthode de réévaluation séquentielle

Une seconde méthode utilisant une modélisation statistique est la méthode de réévaluation séquentielle (*Continual Reassessment Method*, CRM), construite par O'Quigley [42, 43]. Elle fait l'objet de plusieurs travaux rapportés dans un review de Garrett-Mayer [44, 8].

La méthode CRM est une méthode séquentielle et adaptative basée sur un modèle,

dans le sens où pour chaque nouvelle cohorte intégrée dans l'essai (un ou plusieurs patients selon le plan de l'étude), le choix de la dose à administrer sera déterminée en analysant l'ensemble des données disponibles. Une analyse est effectuée à chaque étape de l'essai. Contrairement à la méthode 3+3, elle n'est donc pas sans mémoire.

La CRM est construite à partir de modèles paramétriques associant une dose à une toxicité. Le plus souvent, ce sont des modèles empiriques ou logistiques, à un ou deux paramètres. La CRM peut être utilisée en approche fréquentiste comme bayésienne, avec estimation par maximum de vraisemblance, ou bien avec des méthodes d'estimation de la loi *a posteriori* pour le bayésien.

Nous détaillons le modèle et les choix de paramétrisation de la CRM dans les paragraphes suivants.

### 2.2.4.1 Modèle général

Afin d'estimer la probabilité de toxicité des doses  $d_1, \dots, d_K$ ,  $\mathbb{P}(Y = 1|X = k)$ , nous modélisons la courbe dose-toxicité introduite plus haut par une fonction continue monotone croissante  $\phi(d, \mathbf{b})$  en la dose  $d$  avec  $\mathbf{b}$  le vecteur de paramètres de la fonction  $\phi$ .

La méthode CRM consiste donc à obtenir une estimation  $\tilde{\mathbf{b}}$  du vecteur de paramètres  $\mathbf{b}$  afin d'avoir une estimation  $\phi(x_j, \tilde{\mathbf{b}})$  de la probabilité de toxicité de la dose  $x_j$  administrée au  $j^{\text{ième}}$  patient. Ainsi, après l'inclusion de  $J$  patients ( $J \leq n$ ,  $n$  le nombre total de patients de l'essai), nous disposons donc des observations  $\mathbf{y}_J = \{y_1, y_2, \dots, y_J\}$  associées aux doses administrées  $\mathbf{x}_J = \{x_1, x_2, \dots, x_J\}$ . Il est alors possible d'écrire la vraisemblance  $L$  du modèle :

$$L(\mathbf{b}|\mathbf{y}_J, \mathbf{x}_J) = \prod_{j=1}^J \phi(x_j, \mathbf{b})^{y_j} (1 - \phi(x_j, \mathbf{b}))^{(1-y_j)} \quad (2.3)$$

Il existe deux principales approches pour estimer  $\mathbf{b}$  à partir de l'équation 2.3. La plus connue est la méthode par **maximum de vraisemblance** introduite par Fisher [45, 46] qui sort du cadre de notre étude. La seconde est l'**approche bayésienne** [47] que nous utilisons dans cette thèse.

Soit  $\pi(\mathbf{b})$  la loi de distribution *a priori* (ou loi prior) sur  $\mathbf{b}$ . La méthode bayésienne permet de déduire la probabilité de densité *a posteriori* pour le vecteur de paramètres  $\mathbf{b}$  :

$$\mathbb{P}(\mathbf{b}|\mathbf{y}_J, \mathbf{x}_J) = \frac{L(\mathbf{b}|\mathbf{y}_J, \mathbf{x}_J) \times \pi(\mathbf{b})}{\int_{\mathbf{B}} L(\mathbf{b}|\mathbf{y}_J, \mathbf{x}_J) \pi(\mathbf{b}) d\mathbf{b}} \quad (2.4)$$

où  $\mathbf{B}$  représente le domaine de  $\mathbf{b}$ .

L'estimation  $\tilde{\mathbf{b}}$  de  $\mathbf{b}$  est obtenue à partir de la moyenne de la densité *a posteriori*. Consécutivement, nous obtenons l'estimation de la probabilité de toxicité  $\phi(d_k, \tilde{\mathbf{b}})$  associée à la dose  $d_k$ .

Il est alors possible de choisir la dose qui sera administrée à la cohorte suivante :

$$\operatorname{argmin}_{1 \leq k \leq K} |\phi(d_k, \tilde{\mathbf{b}}) - \tau| \quad (2.5)$$

où  $\tau$  est la cible de toxicité.

Le choix de cette dose peut se faire grâce à d'autres règles. Par exemple, en choisissant la dose ayant la probabilité de toxicité la plus proche strictement inférieur à la cible de toxicité, contrairement à l'exemple ci-dessus pour lequel la dose choisie est celle ayant la probabilité de toxicité la plus proche en valeur absolue.

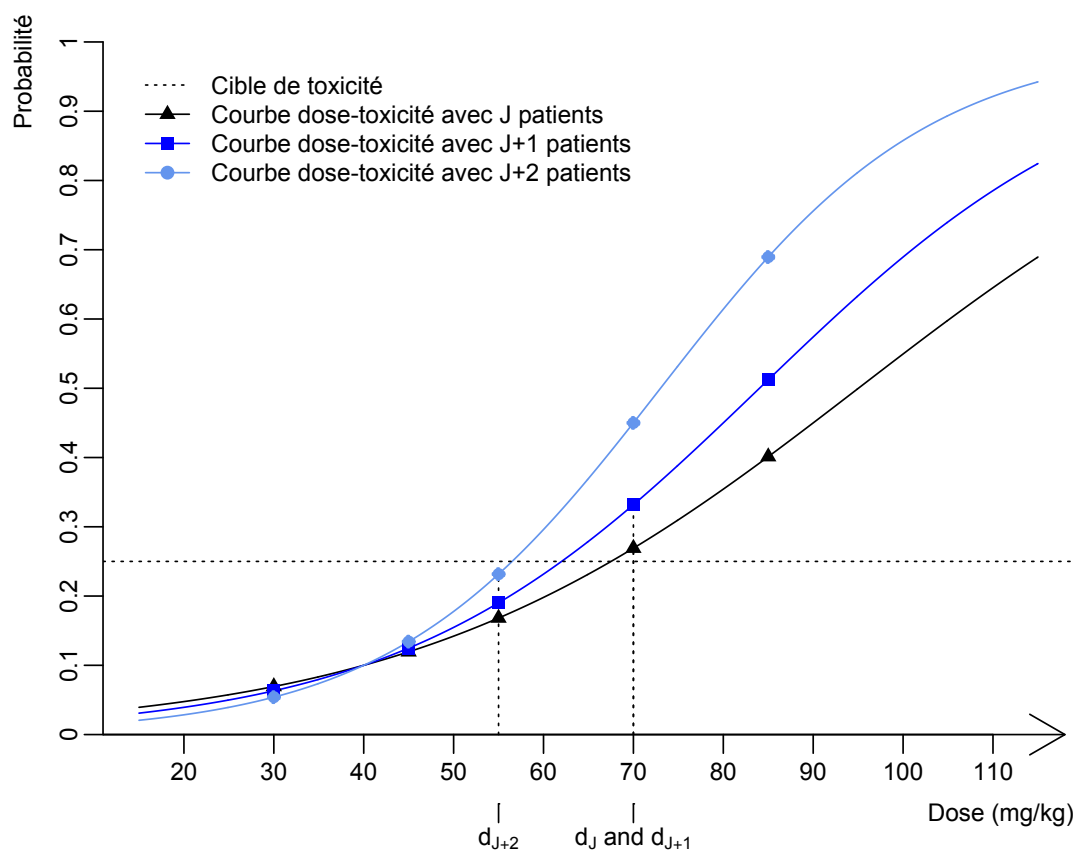


Figure 2.3 – Illustration de l'évolution de la courbe de dose-toxicité entre les  $J$  et  $J + 2$  premiers patients, après l'estimation des paramètres à l'aide de la CRM. Les doses provisoirement choisies à chaque étape sont  $d_J$ ,  $d_{J+1}$  et  $d_{J+2}$ .

L'inclusion d'un nouveau patient implique d'estimer à nouveau la courbe dose-toxicité pour chaque dose. Nous illustrons ce fait par la figure 2.3, sur laquelle nous constatons que la courbe dose-toxicité évolue à mesure que l'information augmente. Nous remarquons qu'entre la courbe après  $J$  patients et celle avec  $J + 2$  patients, la dose la plus proche de la cible de toxicité passe de la troisième à la deuxième dose dans le range de doses. L'essai s'arrête soit lorsque le nombre maximum de patients est atteint, soit si une condition d'arrêt est remplie. Celle-ci peut prendre plusieurs formes, que nous expliquons dans le paragraphe 2.2.4.2.

Contrairement à la méthode 3+3 où  $\tau$  est nécessairement égale à 0.33, la cible de toxicité  $\tau$  est choisie en amont de l'essai et peut être n'importe quel quantile de la relation dose-réponse. De plus, à chaque étape, l'ensemble des données est utilisé afin d'estimer les probabilités de toxicité. Cheung et Chappell [48] ont montré que sous certaines conditions, notamment celle d'un nombre de patients assez important, la CRM converge vers la vraie MTD.

De plus, la CRM donne de meilleurs résultats que la méthode 3+3 [49, 50]. En effet, le nombre de patients traités à des doses trop toxiques est plus faible pour la CRM. Elle est donc considérée éthiquement meilleure que la méthode 3+3.

Cependant, l'utilisation de la CRM ne résout pas toutes les difficultés. Notamment, celle du choix des fonctions de dose-toxicité  $\phi$  pour effectuer l'estimation ? De même, nous pouvons nous demander quelles sont les règles d'arrêt possibles ou comment sont choisies les loi *a priori* ?

### 2.2.4.2 Paramétrisation du modèle

#### 1. La fonction de dose-toxicité

La fonction de dose-toxicité  $\phi$  représente la probabilité de toxicité pour chaque dose. Dans la CRM, elle est supposée croissante de sorte que le niveau de toxicité augmente avec la dose. De ce fait, les trois fonctions les plus communément utilisées sont :

- **La fonction empirique :**

$$\phi(d_k, b) = \alpha_k^b \quad (2.6)$$

où  $\mathbf{b} = b$  est le paramètre à estimer et  $0 < \alpha_k < 1$  l'estimation initiale de la probabilité de toxicité de la dose  $d_k$ . Ces dernières sont fixées avant le début de l'essai pour chaque dose, souvent sur avis d'experts de santé.

- **La fonction logistique à un paramètre :**

$$\phi(d_k, b) = \frac{\exp(b_0 + b \alpha_k)}{1 + \exp(b_0 + b \alpha_k)} \quad (2.7)$$

où  $\mathbf{b} = b_1$  est le paramètre à estimer,  $b_0$  est l'ordonnée à l'origine de la fonction, fixée au début de l'essai, et  $0 < \alpha_k < 1$  est l'estimation initiale de la probabilité de toxicité de la dose  $d_k$ .

- **La fonction de la tangente hyperbolique :**

$$\phi(d_k, b) = \left( \frac{\tanh(\alpha_k) + 1}{2} \right)^b \quad (2.8)$$

où  $\mathbf{b} = b$  est le paramètre à estimer,  $0 < \alpha_k < 1$  est l'estimation initiale fondée sur la probabilité de toxicité de la dose  $d_k$ .

Ces fonctions ont la particularité de ne posséder qu'un seul paramètre à estimer. D'autres fonctions peuvent posséder deux paramètres ou plus. Par exemple, la fonction logistique peut avoir deux paramètres, avec l'estimation de  $b_0$  en plus de  $b_1$ . Cependant, le nombre de sujets étant faible dans ce type d'essai, la précision des paramètres diminue énormément et les performances de la CRM ne

sont pas forcément améliorées. Paoletti et Kramar [51] ont montré qu'en moyenne l'utilisation d'une fonction  $\phi$  à un paramètre donne des performances supérieures à l'utilisation d'un modèle à deux paramètres, à commencer par le modèle empirique.

Nous constatons également que ces trois fonctions recourent à une valeur initiale de la probabilité de toxicité pour chaque dose  $\alpha_1, \dots, \alpha_K$ . Ces valeurs constituent ce que nous appelons le **working model (WM)** et sont choisies en amont de l'essai, souvent sur conseils d'experts de santé.

## 2. Le choix du working model

Le choix du *working model* (WM) a été largement étudié car il influence la direction de l'essai. O'Quigley et Zohar [52] ont conclu qu'il fallait avoir un certain intervalle entre chaque estimation initiale de toxicité  $\alpha_k$  pour que la CRM puisse faire la distinction entre toutes les doses. Parallèlement, Lee et Cheung [53, 54] ont proposé une façon de calibrer le WM de manière à maximiser le pourcentage de bonne sélection lors des simulations. Cela permet de déterminer un WM sous différentes hypothèses lorsqu'il n'est pas possible pour les experts de santé d'en proposer un. Cheung a notamment développé le package « *dfcrm* » dans R [55].

La difficulté dans le choix du WM est accentuée par le fait que l'avis des experts n'est pas une méthode suffisamment scientifique. Certains scientifiques ont essayé d'établir d'autres méthodes pouvant aider à construire un WM. Nous pouvons citer par exemple Daimon *et al.* [56] ou encore Zhang *et al.* [57]. Plus particulièrement, Yuan et Yin [58] utilisent la méthode du *Bayesian model averaging* (BMA) afin de diminuer les risques liés au choix d'un mauvais WM. Ainsi, ils exploitent plusieurs WMs et emploient la CRM pour chacun d'eux, puis font une moyenne des estimations obtenues à l'aide de la BMA.

Le fait de combiner plusieurs WMs a été repris par Liu *et al.* [59] dans l'optique d'utiliser les données recueillies sur une première population pour mieux construire les WMs pour l'essai dans une seconde population.

Bien qu'initialement développée de manière bayésienne, la CRM peut être utilisée de manière fréquentiste [43]. Cependant, dans le cadre bayésien, le choix des lois *a priori* est sujet à discussion comme nous le détaillons ci-dessous.

## 3. Le choix des lois *a priori*

Le choix de la loi *a priori* pour les paramètres du modèle est délicat. Il est d'usage d'utiliser des loi dites « non-informatives », mais les justifications scientifiques sont souvent difficiles à trouver et il arrive fréquemment que nous nous conformions à des conventions appliquant systématiquement les même lois. C'est le cas par exemple de la CRM, pour laquelle la loi normale  $\mathcal{N}(0, \sigma = 1.34)$  est largement utilisée sans pour autant avoir été démontrée comme meilleure qu'une autre loi.

La question de l'information apportée par la loi *a priori* est centrale. Morita, Thall et Müller [1, 60, 61] proposent de quantifier l'information de la loi *a priori* à l'aide d'un nombre théorique de patients. Celui-ci représente le nombre de sujets qui est nécessaire à l'essai pour compenser l'information qu'apporte la loi *a priori*. Il est appelé la **taille d'échantillon effective** (*effective sample size*, ESS). En

d'autres termes, l'ESS sert à quantifier l'information apportée par la loi *a priori*. Le calcul de l'ESS peut avoir plusieurs utilisations, comme anticiper le nombre de sujets nécessaires à une étude, mais aussi calibrer la loi *a priori* qui va être utilisée dans le modèle. Il permet aussi une interprétation facile de l'information donnée par la loi *a priori*.

Prenons à titre d'illustration l'exemple utilisé par Morita, Thall et Müller. Pour un modèle binomial, quelle taille d'échantillon est nécessaire pour compenser l'information apportée par une loi *a priori* beta avec les hyper-paramètres  $\mathcal{B}(3, 7)$  ? Dans ce cas particulier, contenu des propriétés de la loi Beta, l'échantillon peut être estimé à  $3 + 7 = 10$  patients. L'ESS est donc de 10 patients et il faut au moins 10 patients pour compenser l'information apportée par la loi binomiale.

Mais comment calculer l'ESS ? Pour une loi beta, il peut être calculé simplement grâce à une propriété de la distribution, mais ce n'est pas toujours le cas. A partir de l'exemple ci-dessus, il est possible de retrouver cet ESS par un autre rationnel. En considérant une variable binomiale  $Y$  et un échantillon de taille  $m$ , il est possible de considérer une loi *a priori* de distribution beta  $\mathcal{B}(c, d)$  ne possédant qu'une très faible information, telle que  $c + d = \varepsilon$ . En la combinant avec la distribution de  $Y$ , par la formule de Bayes, nous obtenons la loi *a posteriori*  $\mathcal{B}(c + Y, d + m - Y)$ . Il est alors possible d'identifier cette loi *a posteriori* avec la loi *a priori*  $\mathcal{B}(3, 7)$ . Il vient alors que  $m = a + b - (c + d) = a + b - \varepsilon$ . L'ESS de 10 patients est alors retrouvé.

L'idée sous-jacente pour déterminer l'ESS est donc de calculer l'échantillon nécessaire au « rattrapage » de l'information pour la loi *a priori*  $\pi(b)$ , associée au paramètre  $b$ , à partir d'une loi comportant très peu d'information, notée  $q_0(b)$ . A partir de la loi non-informative  $q_0(b)$ , pour l'échantillon d'une variable  $Y$  suivant une densité  $f$  et de taille  $m$ , la loi *a posteriori* notée  $q_m(b)$  est comparée à la loi *a priori*  $\pi(b)$ . Dans l'exemple de la loi beta,  $\pi(b)$  est assimilé à  $\mathcal{B}(3, 7)$ ,  $q_0(b)$  à  $\mathcal{B}(c, d)$  et  $q_m(b)$  à  $\mathcal{B}(c + Y, d + m + Y)$ , avec la variable  $Y$  qui suit une loi binomiale.

La loi  $q_0(b)$  est choisie de telle sorte qu'elle ait la même moyenne que  $\pi(b)$ , les mêmes corrélations, mais avec une variance très supérieure. La distance entre la loi *a posteriori*  $q_m(b)$  et la loi *a priori* est évaluée, pour un échantillon  $m$  donné, à l'aide de la Hessienne. En d'autres termes, c'est la distance entre les deux courbures qui est calculée. Trouver l'ESS revient alors à trouver la taille d'échantillon  $m$  qui minimise la distance entre les deux lois grâce à la trace de la Hessienne.

Cette méthode permet aussi, en prévision d'un échantillon prédéfini, d'anticiper la loi *a priori* qui sera utilisée. Morita [61] la met notamment en application dans le cadre d'études d'adaptation entre deux populations.

D'autres chercheurs se sont intéressés à la question du choix de la loi *a priori* comme Ibrahim et Chen [62] qui proposent une classe de « *power priors* », ou Hodges et Sargent [63], qui utilisent les degrés de libertés.

S'intéressant au problème sous un autre angle, Lee et Cheung [53] proposent quant à eux une méthode plus spécifique à la CRM dans laquelle la variance de la loi *a priori*  $\pi(b)$  est déterminée en considérant toutes les doses  $d_1, \dots, d_K$  du range de doses comme ayant la même probabilité d'être la MTD. Ainsi, la loi *a priori* qui en résulte ne favorise aucune dose plus qu'une autre. Cette

méthode reprise par Zhang, Braun et Taylor [57] est complétée par la notion d'**adaptation**. Celle-ci se traduit par la possibilité de changer de loi *a priori* au cours de la CRM lorsque la première loi *a priori* est trop étroite et ne permet pas d'estimer le paramètre au-delà de certaines valeurs. Le paramètre est en quelque sorte « bloqué » dans un spectre de valeurs imposées par la loi *a priori* et empêche d'atteindre certaines valeurs et donc potentiellement une autre dose pour le patient suivant. Avec la méthode adaptative, Zhang, Braun et Taylor proposent de changer de loi *a priori* sur la base du calcul d'un critère, les deux lois étant pré-spécifiées avant le départ de l'essai. Cette méthode permet ainsi d'invertir les lois *a priori* en fonction des données de l'essai, offrant une variance plus ou moins importante à la distribution *a posteriori* du paramètre.

Cependant, il peut arriver qu'aucune dose ne soit suffisamment efficace ou bien que toutes les doses soient trop toxiques. Il n'est alors ni éthique, ni responsable, d'inclure tous les patients et de continuer l'essai jusqu'à la fin. Afin de pallier à ce problème, des règles d'arrêt de l'essai ont été développées.

#### 4. Les règles d'arrêt

Les règles d'arrêt permettent d'arrêter l'essai de manière anticipée lorsqu'il devient fortement probable que la MTD est atteinte ou qu'elle n'appartient pas au range de doses. Le médicament peut être trop toxique dès la première dose comme être complètement inefficace, même à la dose la plus élevée. Zohar et Chevret [64] proposent plusieurs règles dans un contexte bayésien fondées sur la distribution *a posteriori* et les comparent. Pour la toxicité, l'essai peut être arrêté lorsque la condition  $\mathbb{P}(\phi(d_1, \hat{\mathbf{b}}) > \tau) > p$  est vérifiée, avec  $p$  un seuil de probabilité,  $\hat{\mathbf{b}}$  l'estimation du vecteur de paramètres  $\mathbf{b}$ ,  $d_1$  la première dose du range et  $\tau$  la cible de toxicité. De cette manière, il existe une assurance que si la première dose est trop toxique, l'essai n'exposera pas les patients suivants.

O'Quigley et Reiner [65], quant à eux, proposent une règle d'arrêt dans le cas où il existe une très forte probabilité que l'inclusion de nouveaux patients ne modifie plus la dose recommandée.

### 2.2.5 La méthode de réévaluation séquentielle bivariée

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie de ce chapitre, la recherche de dose en pédiatrie, pour des raisons éthiques, est rarement exclusivement fondée sur la toxicité. L'efficacité est parfois étudiée en parallèle. Dans ce cas, les méthodes précédentes doivent être adaptées. La méthode de réévaluation séquentielle bivariée (bCRM) permet l'évaluation de l'efficacité sous contrainte de toxicité. Beaucoup d'auteurs proposent des combinaisons [66, 42, 67, 68, 69] engageant des discussions autour de la définition même de la dose à choisir. Certains la désignent par « *acceptable dose* » [67], d'autres par « *most successful dose* » [42, 70], ou encore « *optimal safe dose* » [66]. Zohar et O'Quigley [70] utilisent la notion déjà présentée ici de *most successful dose* (MSD) sous contrainte de toxicité (sMSD).

La bCRM s'inspire du modèle de la CRM pour modéliser l'efficacité. De la même manière que pour la toxicité, une fonction continue croissante  $\psi(d, \mathbf{b}')$  modélise la fonction dose-efficacité pour estimer les probabilités d'efficacité  $\mathbb{P}(Z_j = 1 | X_j = x_j)$

( $j \in 1, \dots, n$ ), avec  $\mathbf{b}'$  les paramètres du modèle. Comme pour la toxicité, un seuil d'efficacité minimum est définie par  $\tau'$ .

La bCRM estime les paramètres de toxicité et d'efficacité de manière concomitante, puis le choix de la dose s'effectue en fonction de la définition qu'elle a reçue. Ainsi, pour Thall et Cook [67], le choix s'appuie sur les deux conditions suivantes :  $\mathbb{P}(\phi(d, \hat{\mathbf{b}}) < \tau) > p$  et  $\mathbb{P}(\psi(d, \hat{\mathbf{b}}') > \tau') > p'$  où  $p$  et  $p'$  sont les probabilités minimales,  $\hat{\mathbf{b}}$  et  $\hat{\mathbf{b}}'$  respectivement les estimations des vecteurs de paramètres  $\mathbf{b}$  et  $\mathbf{b}'$ , et  $d$  une dose du range de doses. Pour Zohar et O'Quigley, la dose à retenir, la dose avec le taux de succès le plus élevé (*most successful dose*, MSD), se définit par la dose  $l$  telle que pour toute dose  $k \neq l$ ,  $\psi(d_l, \tilde{\mathbf{b}}')(1 - \phi(d_l, \tilde{\mathbf{b}})) > \psi(d_k, \tilde{\mathbf{b}}')(1 - \phi(d_k, \tilde{\mathbf{b}}))$ . Cette dernière définition ne tient cependant pas compte d'un seuil de toxicité. La sMSD permet de régler cet écueil en ajoutant une condition sur la toxicité :  $\phi(d_l, \tilde{\mathbf{b}}) \leq \tau$ .

L'évaluation de la toxicité et de l'efficacité de manière concomitante a soulevé la question de la corrélation entre ces deux variables. Seegers, Chevret et Resche-Rigon [71] proposent l'utilisation d'un modèle avec une corrélation entre les deux variables d'efficacité et de toxicité. Cependant, il n'est pas prouvé que les résultats soient meilleurs en l'absence du paramètre de corrélation.

## 2.2.6 Conclusion sur les méthodes de recherche de dose

Dans cette section, nous avons présenté les méthodes utilisées dans les essais de recherche de dose. Comme le résume la figure 2.1 ci-dessous, elles sont nombreuses. Elles peuvent être divisées en deux catégories majeures, les méthodes algorithmiques et les méthodes par modélisation statistique. L'introduction d'une modélisation statistique permet de réaliser des essais plus éthiques et donne de meilleurs résultats comparativement aux méthodes algorithmiques. Cependant, ces méthodes sont encore peu utilisées.

Par ailleurs, d'autres problématiques restent encore entières, comme le choix des doses à tester et leur probabilité initiale de toxicité. La paramétrisation des essais et des modèles associés reste difficile par manque de méthodes statistiques. C'est particulièrement vrai en pédiatrie.

Cependant, l'utilisation des données adultes déjà recueillies pour une molécule pourrait permettre de mieux planifier des essais de recherche de dose en pédiatrie. Pour cela, l'extrapolation des données pharmacocinétiques adultes pour la prédiction en pédiatrie peut devenir une direction pour améliorer les méthodes. C'est l'objet de la section suivante, où nous présentons d'abord la pharmacocinétique, du point de vue du métabolisme et de la modélisation, puis les méthodes d'extrapolation.

Escalade de dose	
Méthodes algorithmiques	Méthodes par modélisation
3+3	EWOC
Approximation stochastique	CRM
Méthodes up-and-down	bCRM

Tableau 2.1 – Tableau récapitulatif des différentes méthodes de recherche de dose.



## 2.3 Extrapolation de l'adulte à l'enfant

### 2.3.1 Introduction à l'extrapolation

Construire un essai clinique en pédiatrie est délicat. Pour les analyses pharmacocinétiques, comme pour la recherche de dose, les aides à la décision pour la planification et la réalisation d'un essai clinique pédiatrique sont rares et celles utilisées pour les adultes ne sont pas nécessairement les plus adéquates pour cette population.

Cependant, l'utilisation de données adultes peut permettre de mieux planifier un essai clinique chez les enfants. En effet, bien que ceux-ci présentent des caractéristiques singulières, il existe néanmoins des liens avec la population adulte. L'enfant, de taille plus petite, possède un métabolisme qui se développe au cours de l'enfance. Ainsi, en essayant d'extrapoler les données adultes à l'enfant et en tenant compte des différentes étapes du développement, il sera possible de prédire les paramètres pharmacocinétiques de l'enfant à partir des données adultes.

Nous présentons dans un premier temps les principes de pharmacocinétiques dans la section ci-dessous. Nous commençons par exposer la pharmacocinétique descriptive. Elle détaille les mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination (ADME) que subit le médicament après son administration. Les mécanismes sont le support des fonctions de maturation. Nous focalisons donc notre présentation sur les processus qui sont impliqués dans l'extrapolation.

Nous introduisons ensuite la pharmacocinétique analytique, avec notamment la modélisation compartimentale que nous employons dans nos travaux du chapitre 4.

La seconde partie de cette section est consacrée à l'extrapolation (section 2.3.3, page 52). Nous expliquons la méthode d'allométrie et les fonctions de maturation qui sont les méthodes mathématiques support de la prédiction des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant.

### 2.3.2 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir des médicaments dans l'organisme. Elle évalue les différents processus de l'ADME, à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination [72, 73]. Elle tente d'établir au mieux l'ensemble des processus que subit une molécule dans l'organisme. Elle distingue l'ensemble des opérations que les composants du corps opèrent sur le médicament dès le moment où il est administré jusqu'à son élimination. L'aspect micro-structurel conduit à l'utilisation de méthodes essentiellement expérimentales avec très peu de données. Elles ne permettent pas d'avoir une approche mathématiques. Cependant, chacune de ces opérations est difficile à distinguer et ne donne pas un aperçu global du métabolisme. Il est alors possible d'adopter un point de vue plus global en étudiant l'ensemble du système corporel.

Ces études sont faites grâce à des méthodes quantitatives, notamment en modélisant le chemin de la molécule à l'aide de compartiments représentant le corps de manière globale. Les modèles pharmacocinétiques servent à déterminer les conditions d'utilisation du médicament, comme les précautions à prendre, les incidences des associations et à adapter les posologies chez un patient donné.

Nous commencerons par étudier les différentes étapes du médicament dans le corps. La plupart des éléments présentés seront utilisés pour l'extrapolation de l'adulte à l'enfant par maturation. Il nous semble donc important d'expliquer leur rôle lors du processus pharmacocinétique d'un point de vue biologique et de les formaliser.

### 2.3.2.1 ADME et éléments de pharmacologie

Au cours de son évolution dans le corps, le médicament subit plusieurs processus. La pharmacocinétique descriptive s'emploie à les détailler. Quatre grands processus, en étroite relation les uns avec les autres, sont caractérisés : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Ils sont résumés par l'acronyme ADME. Le schéma de la figure 2.4 les représente en synthétisant leurs relations. Dans cette sous-section, nous nous reposons sur plusieurs ouvrages et notes de cours [74, 75, 76] pour détailler une partie des mécanismes pharmacologiques qui composent l'ADME, notamment ceux que nous utilisons dans les travaux de cette thèse. Ceux-ci nous permettent ensuite de construire les fonctions de maturation.

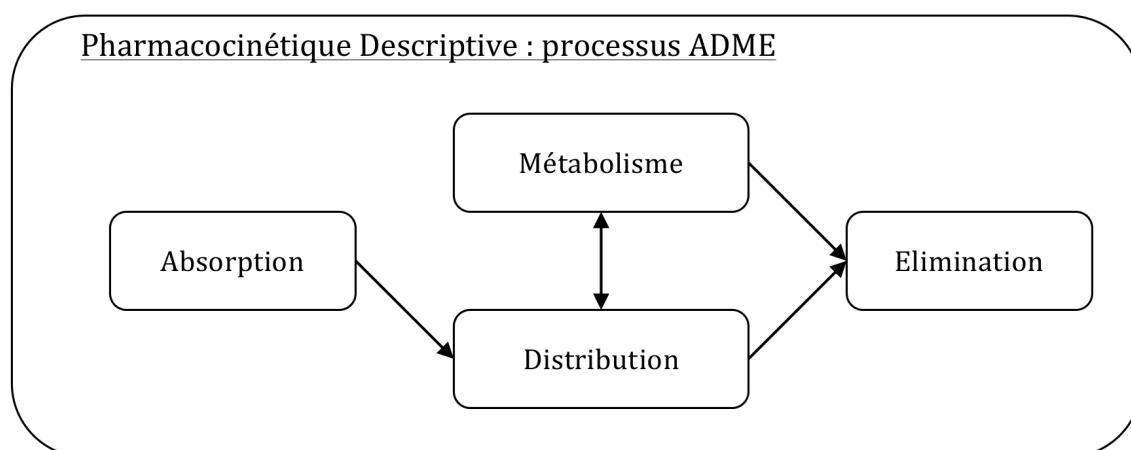


Figure 2.4 – Schéma de la pharmacocinétique descriptive caractérisée par le processus ADME

#### 1. Absorption

La période d'absorption s'étend de l'administration du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale. Lorsque le médicament est administré, l'action recherchée peut être locale, avec un site précis du corps, ou bien générale. Le médicament pénètre alors l'organisme et gagne la circulation générale systémique. Le phénomène d'absorption est présenté sur la figure 2.5 (page 42) qui présente les différents processus subit par le médicament dans le corps. Nous nous concentrons dans cette thèse sur ce type d'administration.

Le processus d'absorption correspond à la synthèse des processus par lesquels le principe actif du médicament atteint les vaisseaux sanguins. Lorsque l'administration est effectuée en intraveineuse, l'absorption est directe. A l'opposé, une administration orale entraîne une absorption indirecte, puisque le médicament doit franchir un certain nombre de barrières avant d'atteindre la circulation sanguine. Seul un certain pourcentage du principe actif atteint alors le sang. Il est appelé

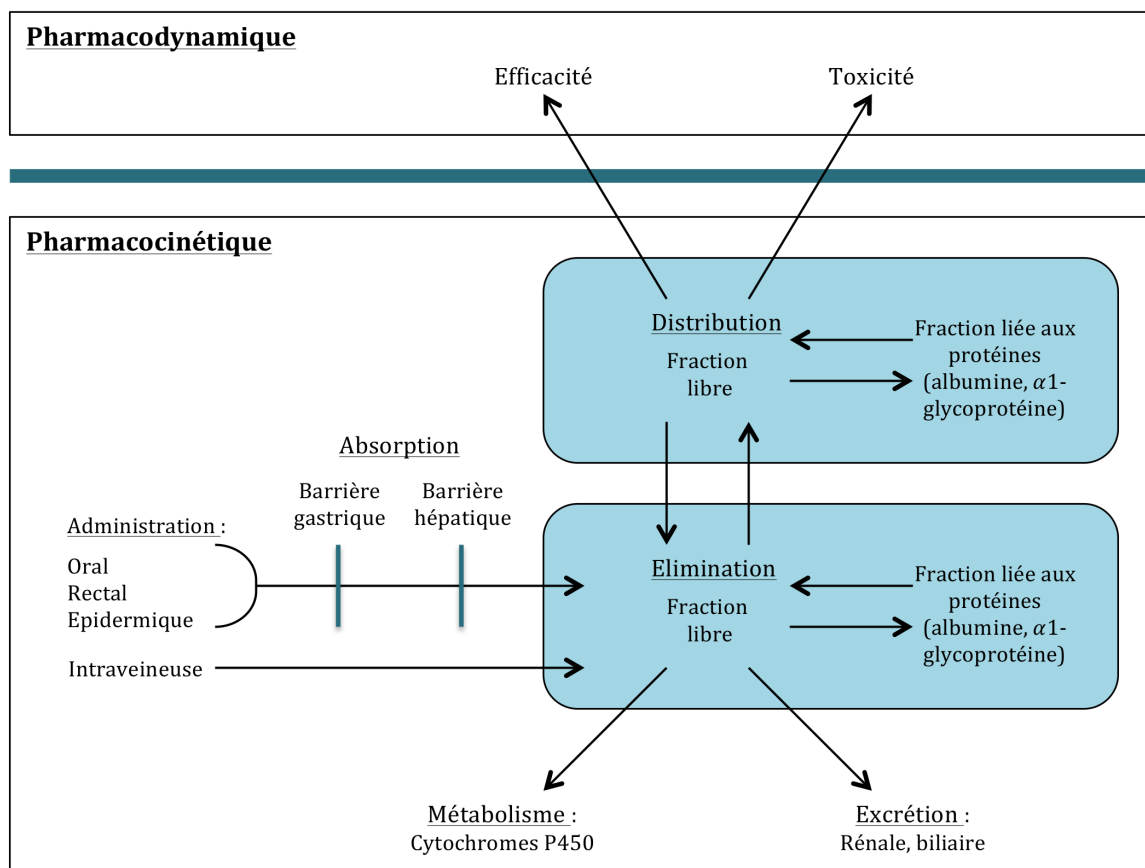


Figure 2.5 – Illustration du processus du médicament dans le corps. Cette figure est librement inspirée du livre de Gabrielsson et Weiner [77].

la **biodisponibilité**, notée  $F$ . Nous nous focalisons sur l'administration orale entraînant une phase d'absorption indirecte.

Lors d'une administration orale, le médicament traverse le système digestif au cours duquel il rencontre un certain nombre de muqueuses qui permettent l'absorption des médicaments se trouvant dans le système digestif vers le système général systémique :

- La **muqueuse gastrique** se conduit comme une barrière lipidique. Etant donné le pH fortement acide du milieu gastrique, seuls les acides faibles sont absorbés.
- La **muqueuse de l'intestin grêle**, quant à elle, reste la voie principale d'administration des médicaments. Dans nos travaux, nous nous appuyons sur son mécanisme pour construire les fonctions de maturation en pédiatrie. La surface d'absorption de cette muqueuse est considérable, avec  $11 \text{ m}^2$  de surface chez l'adulte. Elle constitue aussi une barrière assez conséquente pour l'absorption du médicament qui peut la traverser grâce à la barrière lipidique. Le pH, plus faible que celui de l'estomac, laisse passer un plus grand nombre de molécules liposolubles (toutes celles dont le pH est entre 3 et 8). Selon le principe actif, celui-ci pourra partiellement ou totalement passer la muqueuse. La proportion qui pénètre dans la paroi intestinale est

appelé **coefficient d'absorption, que nous notons  $f_{abs}$**  dans la suite de cette thèse.

Une fois dans la paroi intestinale, le principe actif doit cependant faire face à un second obstacle. En effet, les cellules intestinales peuvent empêcher les molécules du principe actif d'atteindre le système général en les métabolisant, c'est-à-dire en les transformant. Une fois modifié, le principe actif ne peut pas remplir son objectif soignant. Ce mécanisme de modification est opéré par des enzymes microsomales, notamment les cytochromes CYP3A4. Nous reviendrons plus tard sur ces enzymes, aussi présentes dans le foie.

La barrière que constitue les cellules gastriques implique donc une perte supplémentaire du principe actif. La proportion éliminée par cette barrière est appelée **coefficient d'extraction intestinal, noté  $E_G$** .

- La muqueuse du gros intestin fonctionne comme la muqueuse de l'intestin grêle. Celle-ci est particulièrement active pour les administrations rectales.

Une fois la barrière intestinale passée, le médicament se retrouve en grande partie (le reste allant dans les vaisseaux lymphatiques) dans le système porte qui le conduit au foie où il doit traverser une seconde barrière, dont nous verrons les mécanismes dans le paragraphe « Métabolisme ». Cependant, comme le médicament n'a pas encore atteint le système général, ce premier métabolisme est considéré comme la deuxième barrière d'absorption ce qui influence la biodisponibilité finale du médicament. La proportion du médicament qui est éliminée par cette barrière est appelé **coefficient d'extraction hépatique et noté  $E_H$** .

La **biodisponibilité  $F$**  est la proportion du médicament administrée qui atteint réellement le système général après la phase d'absorption. Elle dépend du principe actif, mais aussi de la forme sous laquelle il est administré (forme galénique). Elle peut aussi dépendre de facteurs exogènes tels que l'alimentation, l'âge ou la morphologie de la personne. Par exemple, certains aliments, tel que le jus de pamplemousse, peuvent empêcher l'absorption de certaines molécules. Un médicament n'aura donc pas la même biodisponibilité selon le type d'administration. Par voie directe, la phase d'absorption n'existe pas. La biodisponibilité est donc de 100%. Par voie orale, la plus couramment utilisée, le médicament doit passer deux barrières : la barrière gastro-intestinale puis la barrière hépatique.

Il en résulte que la biodisponibilité  $F$  issue d'une administration orale peut être calculée mathématiquement de la manière suivante:

$$F = f_{abs}(1 - E_G)(1 - E_H) \quad (2.9)$$

où  $f_{abs}$  est le coefficient d'absorption,  $E_G$  le coefficient d'extraction intestinal et  $E_H$  le coefficient d'extraction hépatique. Elle exprime la fraction entre la quantité atteignant le système général et la quantité administrée. La biodisponibilité peut être calculée en utilisant cette formule, à condition de disposer des éléments relatifs, ce qui n'est bien souvent pas le cas. Elle est très souvent estimée grâce aux données obtenues par des prélèvements sanguins. Pour de nombreuses molécules, les mécanismes liés à l'absorption n'ont pas ou peu été étudiés à cause de difficultés techniques pour les évaluer.

La biodisponibilité  $F$  est importante pour prédire les paramètres pharma-

cocinétiques à l'aide de l'extrapolation. Chez l'enfant, elle est calculée avec une modification de l'équation 2.9.

## 2. Distribution

La distribution est essentiellement effectuée par le système sanguin dans lequel la concentration du médicament devient rapidement homogène. Les vaisseaux distribuent la molécule aux différents tissus. Dans le sang, une partie du médicament se dissout dans le plasma. C'est la **fraction libre**, notée  $f_u$ . Une autre partie se fixe sur les protéines. C'est la **fraction liée**. Lorsque les molécules sont fixées aux protéines, elles ne peuvent pas être métabolisées. Seule la fraction libre du médicament peut donc être éliminée. Comme l'illustre la figure 2.5 (page 42), il s'ensuit un échange permanent entre la distribution et l'élimination. Plus le médicament se fixe aux protéines, plus sa diffusion et son élimination vont être lentes.

Le médicament se fixe principalement à deux type de protéines : majoritairement à l'**albumine**, qui est très présente dans le sang, et dans une moindre mesure à l' **$\alpha_1$ -glycoprotéine**. Cependant, la fixation des molécule à l'une ou l'autre de ces protéines dépend des caractéristiques physico-chimiques des molécules. Il n'est donc pas possible d'en déduire une équation générale. Nous choisissons donc de limiter les équations de maturation à l'albumine et de ne pas tenir compte des interactions avec l' $\alpha_1$ -glycoprotéine.

Nous nous appuyons particulièrement sur cette étape pour construire les fonctions de maturation en pédiatrie puisque le taux de protéine dans le sang varie en fonction de l'âge. Nous devons donc en tenir compte lors de nos calculs de maturation.

## 3. Métabolisme

Les médicaments sont susceptibles de subir des transformations dans l'organisme qui constituent le **métabolisme**. Celui-ci joue un rôle important dans la construction des fonctions de maturation qui permettent la prédiction des paramètres pharmacocinétiques. Il regroupe deux actions principales. Avec la première action, une partie du médicament n'est pas transformée et est éliminée en restant intacte. Avec la seconde, une partie du médicament est métabolisée. Les molécules résultantes sont appelées métabolites. Un médicament peut donner une ou plusieurs métabolites lors de sa transformation. Pour certaines molécules, le métabolisme est même primordial, puisque le principe actif du médicament est contenu dans l'une des molécules qui en résulte. C'est le cas par exemple de l'artesunate, médicament utilisé pour soigner la malaria, dont la métabolite artemisinin est le principe actif principal du médicament.

Le métabolisme est constitué de nombreux processus de transformation. Le plus important est le métabolisme enzymatique. Le principal système enzymatique se situant dans le foie, plusieurs enzymes impliqués dans le métabolisme des médicaments y sont présents, notamment la **super-famille des cytochromes P450, aussi dénommée CYP**. Elle est consituée de plusieurs sous-familles. Le tableau 2.2 (page 45) en présente quelques exemples. Le CYP3A4 est le cytochrome principal et contribue au métabolisme d'environ 25% des médicaments. Selon la molécule du médicament, plusieurs CYPs peuvent participer au métabolisme

dans des proportions différentes.

La quantité de chaque CYP présent dans l'organisme dépend de nombreux paramètres et chaque individu possède une quantité bien spécifique de cytochromes P450. L'âge est un facteur particulièrement important puisque certains CYPs ne sont pas présents dans l'organisme dès la naissance ou dans des proportions moindres par rapport à celles de l'adulte. Ils possèdent donc un rôle fondamental dans la construction des fonctions de maturation. Il faut parfois attendre un âge avancé de l'enfant pour que celles-ci atteignent les proportions de l'adulte.

Cytochromes	Molécules métabolisées	Intéactions alimentaires ou médicamenteuses
CYP-1A2	caféine, théophylline, imipramine.	Induit le tabac.
CYP-2C9	phénytoïne, sulfamides hypoglycémiants, ibuprofène, warfarine, tolbutamine.	
CYP-2C19	oméprazole, diazépam, imipramine.	
CYP-2D6	codéine, dextrométorphan, certains anti-dépresseurs (imipramine, desipramine,...), neuroleptiques, bêta-bloquants	Inhibé par la quinine
CYP-2E1	halothane	
CYP-3A4	testostérone, cortisol, progestérone, nifédipine, ciclosporine, érythromycine, lidocaïne,...	Inhibé par les imidazolés et les macrolides.

Tableau 2.2 – Exemples de cytochrome P450 et quelques substances avec lesquels ils interagissent [74].

#### 4. Elimination

Les deux principales voies d'élimination sont la voie rénale et la voie biliaire. L'élimination rénale s'effectue au niveau des reins. Les molécules situées dans le sang sont transportées dans le tubul rénal grâce à la **filtration glomérulaire**. Les molécules sont alors éliminées avec l'urine. La voie biliaire correspond à l'élimination par le foie des molécules ou des métabolites, qui sont rejetées dans la bile. Elles gagnent ensuite l'intestin.

Le phénomène d'élimination du médicament est caractérisé par la **clairance**, noté *Cl*. Elle correspond au volume de plasma sanguin entièrement épuré du médicament pour une unité de temps donnée. Elle est caractéristique du produit et exprime l'intensité du processus d'élimination. C'est un indicateur très utilisé en pharmacocinétique. La clairance totale est en réalité composée de deux clairances, la clairance rénale et la clairance non-rénale. La première est caractérisée par une évacuation dans les urines et peut être mesurée. La seconde est caractérisée par une évacuation dans les selles (mais aussi par d'autres phénomènes comme la transpiration) et n'est pas mesurable.

Dans nos travaux, nous prédisons la clairance chez l'enfant à l'aide de l'allométrie et des fonctions de maturation que nous détaillons plus loin et qui reprennent l'ensemble des éléments présentés dans cette section.

Le domaine complémentaire de la pharmacocinétique est la pharmacodynamie. Elle n'étudie plus l'action du corps sur le médicament (PK), mais l'action du médicament sur le corps. L'étude de la toxicité et de l'efficacité peut être faite par ce biais, bien que ce ne soit pas l'objet de notre étude. Le lien entre pharmacocinétique et pharmacodynamie est schématisé sur la figure 2.5, page 42.

Les processus de PK sont difficiles à étudier dans la réalité [72, 73] et une approche plus globale permet de caractériser la PK d'un médicament sans pour autant nécessiter des informations au niveau micro-structurel. Pour cela, nous utilisons la modélisation pharmacocinétique.

### 2.3.2.2 La modélisation pharmacocinétique

Historiquement, l'étude de la pharmacocinétique s'appuie sur l'étude de la courbe de concentration, construite à partir des observations réalisées sur un individu. Une première façon de caractériser la PK consiste à utiliser certains concepts quantitatifs, directement estimés à partir des observations. Cette approche est non-compartmentale et n'est pas basée sur un modèle. Nous faisons notamment référence à cette approche dans le chapitre 3. Une seconde approche consiste à décrire le chemin du médicament par une succession de compartiments qui possèdent chacun leurs caractéristiques propres. Nous appuyons nos travaux du chapitre 4 sur la modélisation compartmentale.

Comme l'illustre le schéma 2.6 (page 47), la pharmacocinétique descriptive et la pharmacocinétique analytique sont complémentaires.

Dans les deux paragraphes suivants, nous nous appuyons sur les travaux de Gabrielsson et Weiner [77] pour décrire l'analyse non-compartmentale, puis l'analyse compartmentale [78]. Dans une troisième section, nous abordons les *Physiologically based pharmacokinetic modelling* (PBPK), modèles plus complexes qui intègrent certains processus biologiques détaillés tout en gardant une approche compartmentale.

#### 1. La modélisation non-compartmentale

La modélisation non-compartmentale est essentiellement descriptive. A partir des mesures de concentrations faites sur les patients, la courbe de concentration au cours du temps est caractérisée par plusieurs éléments. Il est ainsi important d'observer la concentration maximale ainsi que les temps associés. Ceux-ci indiquent en combien de temps la concentration maximale du médicament dans le sang est atteinte. Cependant, même si le pic de concentration est atteint, la vitesse d'élimination du médicament n'est pas prévisible. Afin d'avoir une estimation de la vitesse d'élimination, la pente terminale, correspondant au rapport  $Cl/V$  où  $V$  est le volume, est estimée à partir des dernières concentrations observées. Souvent, l'élimination est exponentielle. Cela est dû à un processus d'élimination d'ordre 1. Les observations sont souvent décrites sous leur forme logarithmique, permettant l'observation d'une pente linéaire pour l'estimation de  $Cl/V$ . Enfin, l'aire sous la courbe totale  $AUC$  permet de quantifier l'exposition totale du patient au médicament.

De ces éléments, il est possible de déduire d'autres paramètres PK importants, tels que:

- La clairance telle que  $Cl = Dose/AUC$ .
- Le volume de distribution tel que  $V = Dose/C_0$  où  $C_0$  est la concentration mesurée au temps 0 lors d'une administration en intraveineuse.

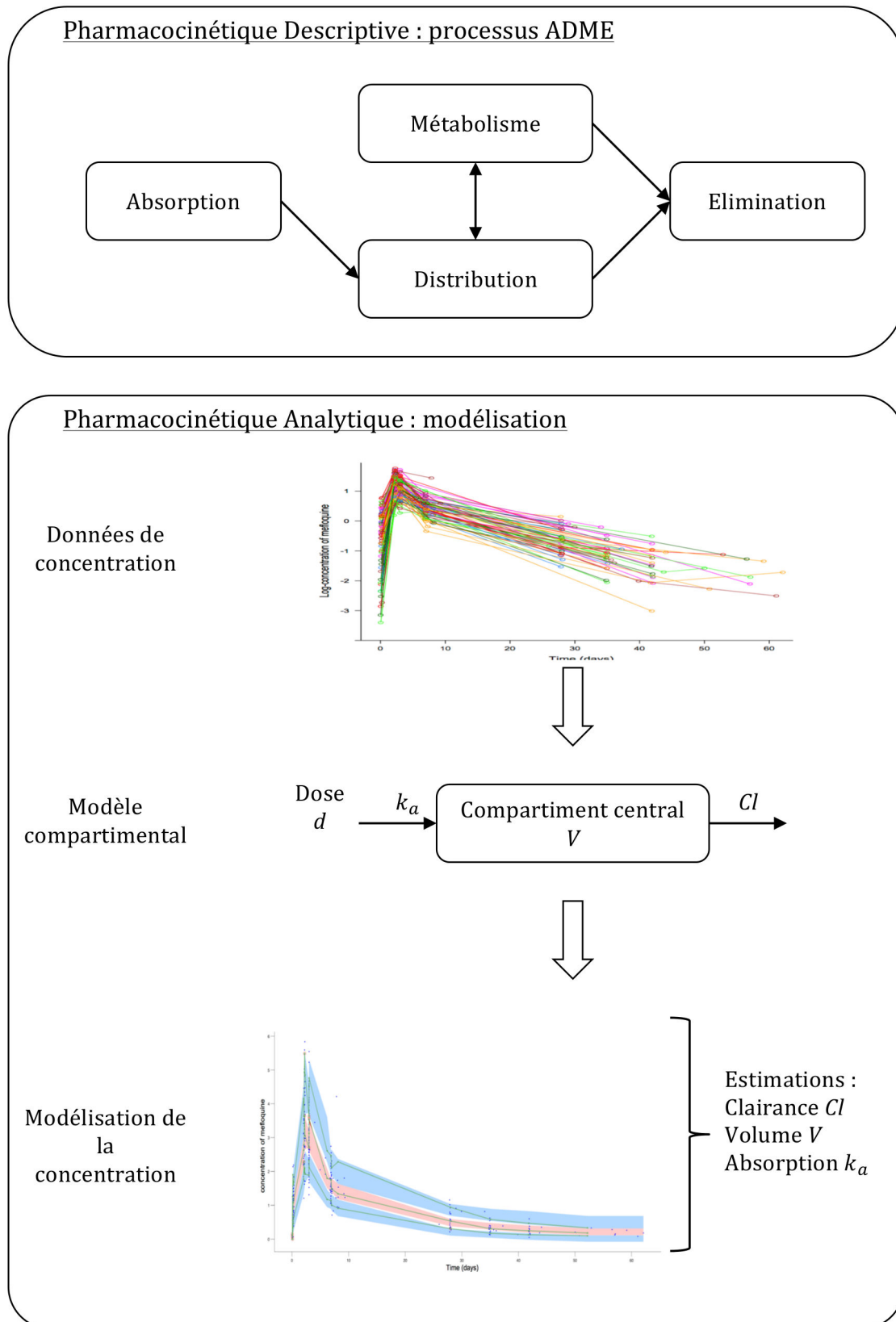


Figure 2.6 – Schéma de la pharmacocinétique. La partie du haut reprend la pharmacocinétique descriptive. La partie du bas détaille la pharmacocinétique analytique par modélisation compartimentale.



- La demi-vie du médicament, c'est-à-dire le temps  $t_{1/2}$  où la moitié du médicament a été éliminé de l'organisme, qui est estimée par  $t_{1/2} = \ln 2 \times V/Cl$ .

Ainsi, la modélisation non-compartmentale permet une première approche de la PK d'un médicament mais elle ne modélise aucun mécanisme physiologique.

## 2. La modélisation compartimentale

L'analyse compartimentale permet d'établir des modèles à partir des concentrations du médicament dans le sang en fonction du temps. Dans la seconde partie de la figure 2.6 (page 47), l'analyse compartimentale est décrite schématiquement : les données de concentration sont récoltées chez les patients, puis modélisées par un modèle compartimental. Celui-ci permet alors d'estimer la courbe de concentration en fonction du temps en estimant les paramètres pharmacocinétiques.

La modélisation compartimentale caractérise le chemin du médicament par des compartiments. Le plasma et les tissus très fortement vascularisés représentent le compartiment principal, voie principale de transport du médicament lors d'une administration orale. Cependant, le médicament peut aussi atteindre des tissus qui le transportent plus lentement. Le passage dans ces tissus, qui possèdent un volume différent, entraîne un changement de vitesse de l'élimination du médicament. Il en découle la création d'un second compartiment possédant un volume et une vitesse d'échange propre. Selon le métabolisme du médicament, il peut y avoir plus de deux compartiments.

Le compartiment caractérise un espace cinétique homogène, pas nécessairement représentatif d'un organe précis de l'organisme. Les différents compartiments sont reliés par des constantes de transfert, symbolisant les échanges entre eux. Le modèle le plus simple comprend un seul compartiment, caractérisé par son volume  $V$ . L'entrée dans ce compartiment est représentée par une fonction  $e(t)$  qui dépend du type d'administration. La sortie est représentée par une constante d'élimination ou bien la clairance  $Cl$ . La figure 2.7 détaille ce modèle PK.

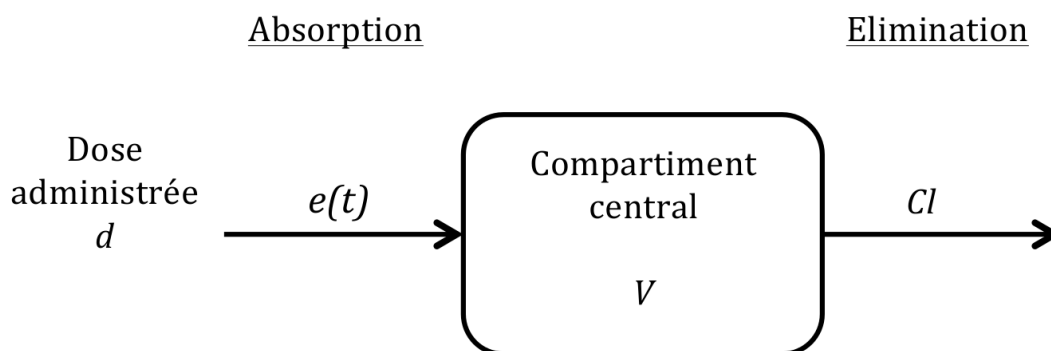


Figure 2.7 – Schéma général d'un modèle monocompartimental

La concentration en médicament se caractérise par l'entrée de matière au cours du temps, modélisée le plus souvent par une équation différentielle ordinaire,

ici d'ordre 1. Ainsi, nous pouvons caractériser la quantité de médicament dans l'organisme au cours du temps par :

$$\frac{dA(t)}{dt} = e(t) - \frac{Cl}{V}A(t) \quad (2.10)$$

où  $A(t)$  est la fonction représentative de la quantité de médicament dans le compartiment à un instant  $t$  qui dépend de la fonction d'administration  $e(t)$  et de la constante d'élimination, illustrée par la clairance.

Si l'administration est faite en intraveineuse, la phase d'absorption n'existe pas car le médicament est directement injecté dans le sang. On aura donc  $e(t) = 0$ . Si l'administration est faite oralement, au même titre qu'il existe une constante d'élimination, une constante d'absorption  $k_a$  peut être introduite.

Le modèle monocompartimental représente le cas où la quantité de médicament est considérée comme homogène dans le corps à un temps donné. Dans le cas d'une administration orale, le modèle monocompartimental (figure 2.8a) peut s'écrire avec le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_a A_1(t) \quad (2.11)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = k_a A_1(t) - \frac{Cl}{V} A_2(t) \quad (2.12)$$

où  $A_1(t)$  représente la quantité administrée, qui peut être considérée comme un pré-compartiment en amont du compartiment central, avec une constante d'absorption  $k_a$  et une constante d'élimination qui s'écrit comme le rapport de la clairance sur le volume  $Cl/V$ . La quantité  $A_2(t)$  représente quant à elle la quantité du compartiment central. En résolvant ce système d'équations, nous obtenons alors la concentration  $C(t) = A_2(t)/V$  suivante :

$$C(t) = \frac{d}{V} \frac{k_a}{k_a - \frac{Cl}{V}} (e^{-\frac{Cl}{V}t} - e^{-k_a t}) \quad (2.13)$$

où  $k_a$  est la constante d'absorption,  $V$  le volume du compartiment,  $Cl$  la clairance,  $d$  la dose administrée et  $t$  le temps.

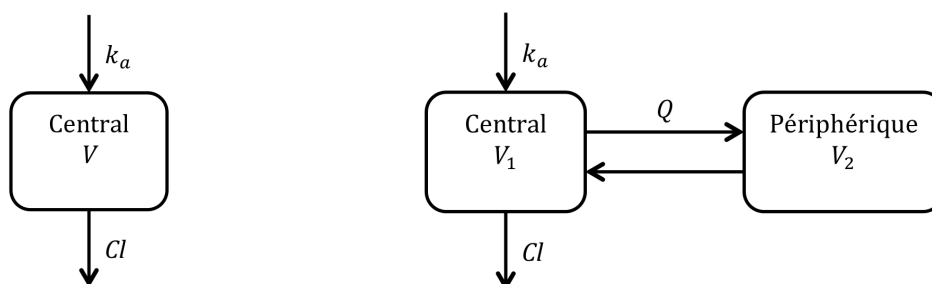


Figure 2.8 – Schéma représentatif de modèles avec absorption linéaire avec (2.8a) un compartiment et (2.8b) deux compartiments.

De la même manière, il est possible de construire un modèle à deux compartiments (figure 2.8b, page 49). Celui-ci sera plus caractéristique du cas où le médicament, en se diffusant dans certains tissus, n'aura pas le même type de déplacement dans ce nouveau compartiment que dans le compartiment central. Les compartiments seront spécifiquement caractérisés par leur volume  $V_1$  et  $V_2$ . C'est à travers le compartiment central que le médicament est absorbé, toujours caractérisé par la constante  $k_a$ , et éliminé, avec la clairance  $Cl$ . A ceci s'ajoutent les échanges du médicament entre les deux compartiments, que nous déterminons avec la constante  $Q$ .

L'ensemble des paramètres d'absorption, de distribution et d'élimination sont donc ceux qu'il faut estimer pour caractériser l'évolution du médicament dans l'organisme. Dans le modèle à un compartiment avec absorption linéaire, nous devons déterminer  $k_a$ ,  $V$  et  $Cl$ . Dans le modèle à deux compartiments, les paramètres seront cette fois  $k_a$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $Q$  et  $Cl$ . Il faut donc recourir à des méthodes d'estimation.

### 3. Estimation des paramètres PK

Les paramètres PK peuvent se lire à deux niveaux. Au niveau de la population, et au niveau individuel. Il est possible d'estimer un paramètre moyen ou médian pour l'ensemble de la population, mais la variabilité inter-patients peut être conséquente et nécessite aussi une estimation de la distribution de cette variabilité, appelée effet aléatoire. Les modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM), introduits dans l'annexe A.1 (page 135) ainsi que leurs méthodes de résolution, sont particulièrement adéquats pour estimer les paramètres de population et les paramètres individuels, ou effets aléatoires. Ils permettent l'estimation de fonctions non linéaires, comme par exemple la fonction de l'Equation 2.13.

Le modèle général d'un MNLEM est de la forme :

$$y_{ij} = f(\phi_i, U_i, t_{ij}) + g(\phi_i, U_i, t_{ij})\varepsilon_{ij} \quad (2.14)$$

où  $y_{ij}$  est l'observation du patient  $i$  au  $j^{\text{ième}}$  temps  $t_{ij}$ ,  $\phi_i$  est le vecteur des données non-observées du patient  $i$ ,  $U_i$  les covariables associées à ce patient. La fonction  $f$  est une fonction non-linéaire et la fonction  $g$  est la fonction d'erreur associée aux fluctuations intra-individuels  $\varepsilon_{ij}$ . Si nous considérons l'exemple de l'équation 2.13, les données non-observées chez le patient sont l'absorption  $k_{a,i}$ , la clairance  $Cl_i$  et le volume  $V_i$ . Cependant, ils possèdent deux composantes : la composante de population et la composante individuelle. La première est estimée sur l'ensemble de la population, le plus souvent par la moyenne du paramètre. La seconde est un effet aléatoire caractérisant la variabilité inter-patients.

Pour un patient, il faut donc distinguer les paramètres de population  $\mu = (\mu_{k_a}, \mu_{Cl}, \mu_V)$  et ajouter le caractère aléatoire  $b_i = (b_{k_a,i}, b_{Cl,i}, b_{V,i})$ , de sorte que pour un patient  $i$ , les paramètres  $k_{a,i}$ ,  $Cl_i$  et  $V_i$  puissent s'écrire :

$$\log(k_{a,i}) = \mu_{k_a} + b_{k_a,i} \quad (2.15)$$

$$\log(Cl_i) = \mu_{Cl} + b_{Cl,i} \quad (2.16)$$

$$\log(V_i) = \mu_V + b_{V,i} \quad (2.17)$$

Le vecteur  $b_i$  suit une loi normale  $\mathcal{N}(0, \Omega)$  dont nous estimons la matrice de variabilité. Ainsi, les données  $\phi_i$  non-observées sont estimées par deux facteurs : un facteur de population  $\mu$  et un facteur aléatoire  $b_i$ . Cette approche par population permet l'analyse des données pédiatriques, peu nombreuses et dont la cohérence n'est pas toujours totale [79]. Selon la population, il est possible d'associer des covariables telles que le poids ou l'âge.

Deux logiciels sont majoritairement utilisés actuellement pour l'étude de la pharmacocinétique d'un médicament : NONMEM [80] et Monolix [81]. Ces deux logiciels utilisent des méthodes décrites dans l'annexe A.1, page 135. Dans les travaux que nous présentons, nous utilisons le logiciel Monolix et plus particulièrement la méthode SAEM décrite dans l'annexe.

#### 4. La modélisation PBPK

A mi-chemin entre la description micro-structurelle des processus biologiques et la modélisation systémique de l'ensemble de la digestion du médicament, des modélisations plus physiologiques ont été développées [78]. Les modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) [82, 83] sont des modèles compartimentaux à un degré élevé de profondeur. Chaque compartiment représente un organe. Ils sont reliés entre eux par des constantes d'échanges, qui matérialisent le débit sanguin entre les deux compartiments. Ces modèles sont très complexes. Contrairement aux modèles compartimentaux, les paramètres ne peuvent pas tous être estimés grâce aux données de concentration des patients. En effet, souvent la taille des données ne permet pas d'estimer un très grand nombre de paramètres. Par ailleurs, certains mécanismes nécessitent des expériences plus invasives pour leur identification. Les paramètres des compartiments de chaque organe (volume, vitesse d'élimination,..) sont donc déterminés au cours d'études expérimentales *in vitro* ou *in vivo* ou par le biais de la littérature si celle-ci présente des valeurs de référence.

Les modèles PBPK sont à l'heure actuelle en développement. Ils sont très intéressants mais délicats à construire car ils nécessitent un très grand nombre de connaissances sur la physiologie du médicament. Par ailleurs, un modèle PBPK est très long à construire et à manipuler. Certains logiciels, tels que Simcyp [84], proposent l'utilisation de ces modèles, mais leur implémentation reste souvent obscure pour l'utilisateur.

La pharmacocinétique facilite l'étude de l'évolution du médicament dans l'organisme. Cependant, comme nous l'avons mentionné, les études pharmacocinétiques ne sont en général possibles que sur un petit nombre de sujets. Cette affirmation est particulièrement vraie en pédiatrie.

Ainsi, il nous est plus difficile d'estimer les paramètres directement sur la population concernée. La planification est donc un moment déterminant. A ces fins, nous pouvons

utiliser l'extrapolation des paramètres adultes pour prédire les paramètres pédiatriques, à l'aide de méthodes telles que l'allométrie ou la maturation.

### 2.3.3 Extrapolation

La pharmacocinétique en pédiatrie représente un domaine de recherche restreint. Les études pharmacocinétiques en pédiatrie, ayant l'objectif d'améliorer le régime de dose recommandé, restent difficiles à mettre en place, que ce soit pour des raisons éthiques, pratiques ou économiques [85, 86]. Les discussions méthodologiques autour de ces études sont relativement récentes. Elles datent des années 1970 [87, 88]. La formalisation de développement méthodologique ne se développe qu'à la fin des années 1990 avec une forte préférence pour la modélisation compartimentale pharmacocinétique [85, 89, 16].

Cependant, les faibles effectifs dans les études pharmacocinétiques en pédiatrie nécessitent la création de nouvelles approches méthodologiques. L'une d'entre elles, appelée extrapolation [90, 91, 92], consiste à développer les régimes de dose en modélisant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique grâce à l'extrapolation entre les populations. Cette extrapolation peut être réalisée entre deux populations, mais aussi en comparant deux médicaments dans la même population, à l'instar de De Cock et Knibbe [93] qui utilisent une molécule déjà testée en pédiatrie, l'amikacin, afin de prédire la clairance pour d'autres molécules telles que la netilmicine.

Une autre forme d'extrapolation est celle entre les populations adultes et enfants. Ces derniers se distinguent notamment par leur métabolisme. Du nouveau né à l'âge adulte, la composition de l'organisme (cellules, protéines et tissus) évolue, pouvant entraîner des changements sensibles en termes de pharmacocinétique.

L'extrapolation entre populations adulte et infantile pose plusieurs problèmes méthodologiques. Comment tenir compte des spécificités du métabolisme ? Quelles covariables utiliser afin de prédire les paramètres pharmacocinétiques ?

Jusqu'à quel degré de précision dans les processus métaboliques pouvons-nous aller ? Un premier critère est l'ajustement par rapport aux dimensions corporelles, caractérisé d'un point de vue mathématique par l'allométrie. Anderson, Woollard et Holford ont investi cette question en 2000 [94]. En parallèle, l'étude des différents processus impliqués dans le métabolisme des médicaments a permis de spécifier de plus en plus les différences entre les adultes et les enfants, donnant notamment naissance à des modélisations en fonction de l'âge. En 2005, Anderson, Allegard et Holford rassemblent et proposent une méthode pour estimer les paramètres pharmacocinétiques, non plus seulement en fonction de la dimension corporelle, mais aussi grâce à l'âge [95].

Nous avons résumé schématiquement sur la figure 2.9 (page 53) la structure qui permet d'atteindre la prédiction des paramètres pharmacocinétiques pour les enfants. Nous mettons notamment en perspective l'utilisation de l'ADME et de la modélisation pharmacocinétique chez l'adulte pour construire les fonctions de maturation et ainsi obtenir les paramètres chez l'enfant. Nous voyons d'abord les techniques développées pour l'allométrie, puis nous échafaudons les fonctions de maturation.

#### 2.3.3.1 L'allométrie

Le premier ajustement possible pour prédire une caractéristique biologique en pédiatrie est la dimension corporelle. Nous souhaitons par exemple estimer la clairance  $Cl_{ch}$  d'un enfant de poids  $BW_{ch}$  et d'âge  $AGE_{ch}$  pour un médicament donné. Supposons

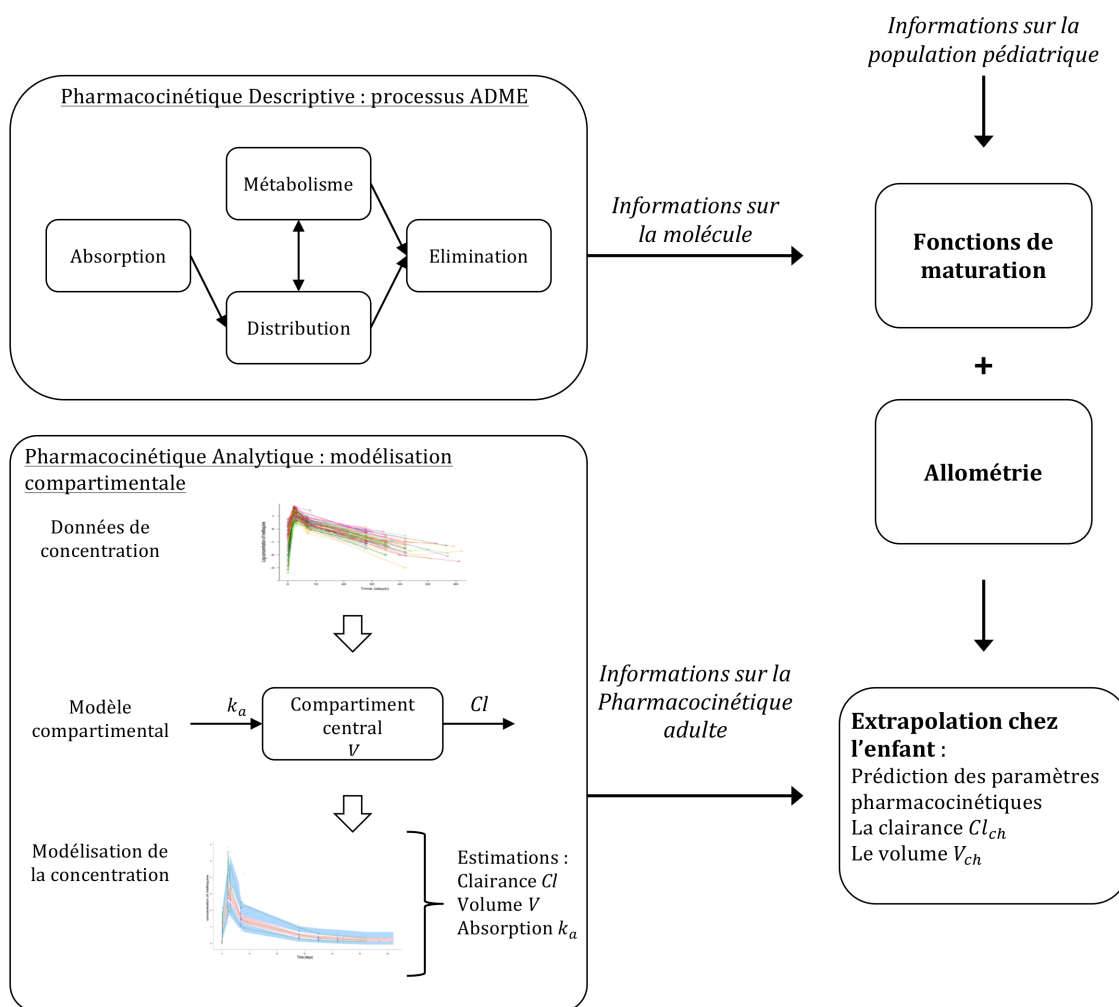


Figure 2.9 – Schéma de la structure utilisée pour la prédiction des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant grâce à l'extrapolation.

que nous possédions la clairance chez l'adulte  $Cl_{ad}$  avec un poids de référence pour cette population  $BW_{ad}$  pour la molécule étudiée.

Il existe plusieurs facteurs utilisés pour décrire la dimension corporelle. Notamment la taille et le poids dans un premier temps. La taille reste assez peu utilisée, le poids ayant une plus forte corrélation avec le métabolisme. Utiliser les deux à la fois indépendamment l'un de l'autre est difficile car ils sont très corrélés. Il est aussi possible d'utiliser la surface corporelle (*Basal Surface Area*, BSA) si les mesures de taille et de poids sont disponibles.

### 1. Le modèle allométrique

Le modèle allométrique est un modèle général d'échelle permettant de calculer une caractéristique biologique d'un organisme à partir d'un facteur de taille. Le modèle allométrique a été introduit par West, Brown and Enquist [96] qui théorisent une relation d'échelle entre les espèces pour plusieurs caractéristiques biologiques. Si nous considérons une variable biologique  $Y$ , le modèle allométrique

théorique est :

$$Y = Y_0 BW^b \quad (2.18)$$

où  $b$  est le coefficient d'échelle allométrique qui doit être déterminé selon la variable biologique,  $BW$  le poids de l'individu et  $Y_0$  une constante de la variable  $Y$ , soit une valeur de référence, soit une valeur observée dans une autre population.

Selon West, Brown and Enquist, la théorie géométrique des fractales, mimant le mécanisme de dédoublement des vaisseaux sanguins, permet de déterminer le coefficient  $b$ . Celui-ci serait commun à la majeure partie des espèces mammifères. Les coefficients prédits à ce jour par West, Brown and Enquist sont encore utilisés et sont rassemblés pour une partie dans le tableau 2.3. Dans celui-ci sont présentés les coefficients allométriques prédits avec la théorie de la géométrie fractale de West, Brown and Enquist, et comparés avec les paramètres estimés sur les données réelles. Le modèle allométrique est robuste pour la prédiction de phénomènes biologiques tels que l'ingestion, la croissance, ou encore la respiration [97].

Variable	Prédit	Observé
Volume du sang	1	1
Masse du squelette	1	1.08
Volume d'éjection systolique	1	1.03
Volume des poumons	1	1.05
Débit cardiaque	0.75	0.74
Métabolisme de base	0.75	0.75
Taux de consommation d'oxygène	0.75	0.76
Fréquence cardiaque	-0.25	-0.26

Tableau 2.3 – Exemples d'estimation du coefficient allométrique  $b$  de l'équation 2.18 pour certaines variables biologiques spécifiques au système respiratoire et cardiovasculaire des mammifères. Le tableau présente aussi les valeurs observées sur des données. Les valeurs sont issues de West, Brown and Enquist [96], repris du tableau de Anderson et Holford [98].

Le modèle allométrique peut aussi être utilisé pour les paramètres pharmacocinétiques. Pour la clairance, le coefficient allométrique est de 0.75, tandis qu'il sera de 1 pour le volume [98, 96]. Ainsi, nous pouvons prédire la clairance  $Cl_{ch}$  de l'enfant à partir de la clairance de référence chez l'adulte  $Cl_{ad}$  par la formule :

$$Cl_{ch} = Cl_{ad} \left( \frac{BW_{ch}}{BW_{ad}} \right)^{0.75} \quad (2.19)$$

où  $BW_{ad}$  et  $BW_{ch}$  sont les poids chez l'adulte et l'enfant, respectivement.

Anderson *et al.* [94] ont utilisé le modèle allométrique pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques du paracétamol, l'intégrant ici comme une variable explicative de la clairance et du volume de distribution.

## 2. Le modèle linéaire par rapport au poids

Le modèle allométrique a été précédé par un modèle plus simple, le modèle

linéaire par rapport au poids. L'enfant, considéré comme un petit adulte, reçoit une dose calculée proportionnellement à son poids ou à sa surface corporelle.

Le modèle linéaire par rapport au poids est un modèle qui prédit le paramètre recherché en multipliant proportionnellement au poids sa valeur connue chez l'adulte. Ainsi, pour la clairance de l'enfant  $Cl_{ch}$ , nous avons donc :

$$Cl_{ch} = Cl_{ad} \frac{BW_{ch}}{BW_{ad}} \quad (2.20)$$

où  $Cl_{ad}$  est la clairance chez l'adulte,  $BW_{ad}$  le poids standard chez l'adulte et  $BW_{ch}$  le poids de l'enfant.

Cependant, ce modèle n'est pas représentatif de la réalité. En particulier, dans l'extrapolation de l'adulte à l'enfant, il ne permet pas de prédire correctement les paramètres pharmacocinétiques [98, 99]. Dans un review de 2008, Anderson et Holford [98] expliquent que prédire la clairance avec le modèle linéaire par rapport au poids en utilisant les valeurs adultes conduit à une sous-prédiction de plus de 10% de la clairance pour les sujets de moins de 47 kg [98]. A mesure que le poids diminue, l'écart entre la prédiction et la réalité augmente pour atteindre les 50% chez un nouveau-né de 3.5 kg.

Ce modèle, encore utilisé dans les pratiques hospitalières et les essais cliniques, ne repose pas sur une étude approfondie des relations de taille entre sujet.

### 3. Choix du coefficient allométrique

Le choix de la valeur du coefficient allométrique a soulevé de nombreuses questions. Est-il légitime de le fixer systématiquement à la valeur théorique déterminée par West, Brown and Enquist [96] ? Ne vaut-il pas mieux estimer ce paramètre lors de l'étude de la population ? Répondre oui à la première question suppose de faire confiance à une théorie établie pour toutes les espèces. A l'inverse, est-il justifié d'estimer un paramètre supplémentaire lorsque le nombre de sujets dans l'étude est faible ?

De nombreuses études ont tenté de répondre à cette question pour les paramètres pharmacocinétiques. Pour nombre d'entre elles [100, 101, 102], l'utilisation de coefficients allométriques fixés est une réussite. Chez les humains, les coefficients semblent adéquats pour les adultes. Hu et Hayton [103] évaluent l'incertitude du coefficient allométrique de la clairance en se basant sur les résultats de 115 études. Ils concluent que dans de nombreux cas, la différence trouvée par l'étude n'est pas significative. Par ailleurs, Anderson et Holford [98] renchérissent sur ce fait en expliquant que l'estimation des paramètres allométriques peut être assez imprécise en fonction de la distribution des poids. Ils confirment ce fait grâce une étude de simulation dans laquelle l'objectif est de réestimer le coefficient allométrique à partir de distributions de clairance simulées avec un coefficient allométrique à 0.75. Ils simulent la clairance de 100 patients ayant un poids moyen de 70 kg à partir de différentes distributions de poids, mais toujours avec un coefficient allométrique fixé à 0.75. Les résultats de la ré-estimation du coefficient montrent que la variation du poids entraîne une mauvaise estimation du paramètre puisque 0.75 n'apparaît pas dans l'intervalle de confiance à 95%. Les études sur des données réelles étant beaucoup moins robustes (moins de patients, pas de distributions sous-jacentes), les erreurs d'estimation sont très importantes et il paraît difficile de conclure à une différence réelle entre le coefficient estimé et le



coefficient théorique.

Les modèles allométriques sont un atout pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Ils permettent de simplifier le modèle et sont utilisés avec succès pour plusieurs médicaments [104, 94, 105]. Cependant, l'utilisation du coefficient allométrique théorique, bien qu'estimant correctement les paramètres pharmacocinétiques chez les adolescents, ne s'avère pas être efficace pour les nouveau-nés et les enfants en bas âge. En effet, dans une étude de 2010, Peeters *et al.* [106] remettent en question le modèle allométrique pour les nouveau-nés, incluant les enfants nés pré-termes. Le modèle semble aussi nécessiter une correction pour les enfants âgés de moins de 2 ans. Cela est confirmé par Wang *et al.* [107] qui comparent sur les mêmes groupes de patients deux modèles : l'un estimant le coefficient allométrique pour la clairance, l'autre le fixant à la valeur de 0.75. Leurs conclusions sont identiques à celles de Peeters *et al.* [106]. De même, Krekels *et al.* [108] effectuent aussi une étude sur la morphine pour laquelle le coefficient allométrique de la clairance est fixé à 0.75 ou estimé. Ils trouvent des sous-prédictions pour le modèle dans lequel le coefficient est fixé, ce qui est corroboré par une estimation de 1.49 pour le paramètre d'estimation avec une erreur résiduelle de 3.6%.

Dans cette section, nous venons de voir en quoi l'allométrie est une première manière d'ajuster les paramètres pharmacocinétiques par rapport au poids. Cependant, l'allométrie n'est pas suffisante pour prédire précisément les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants en bas-âge. Ces différences sont en parties expliquées par la maturation dans la population pédiatrique que nous présentons dans la section suivante.

### 2.3.3.2 La maturation

Les différents processus qui interviennent dans la pharmacocinétique du médicament ne sont pas tous arrivés à maturité lorsque l'enfant naît. Cela se traduit par la présence de protéines dans des quantités différentes de celles des adultes. Celles-ci évoluent au cours du temps pour atteindre la quantité adulte à un moment donné au cours de l'enfance. Certaines pourront être présentes dans des quantités très inférieures à la naissance, mais atteindre très rapidement la quantité adulte, tandis que d'autres prendront plusieurs années pour arriver à maturité [109, 110, 111].

Les fonctions de maturation tentent donc de modéliser l'évolution de la quantité d'une protéine au cours du temps en fonction de l'âge. Chaque fonction devra être établie à partir de données observées. Plusieurs types de modèles mathématiques sont employés en fonction de la protéine et des données utilisées. Les plus utilisés sont les modèles linéaires, exponentiels et sigmoïdes [95, 112, 113].

Les différentes étapes de l'ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination) peuvent nous aider à construire des fonctions de maturation, comme le montre la figure 2.9 (page 53). C'est le cas notamment de **la biodisponibilité pédiatrique**  $F_{ch}$ , de **la fraction non liée pédiatrique**  $f_{u,ch}$ , de **la clairance pédiatrique**  $Cl_{ch}$  ou du **volume pédiatrique**  $V_{ch}$ . Cependant, il est parfois difficile de descendre à un niveau de précision important du fait d'un manque d'information chez l'adulte. Par exemple, si nous considérons la clairance pédiatrique  $Cl_{ch}$ , celle-ci est la somme de trois clairances

---

complémentaires : la clairance biliaire, la clairance rénale et la clairance hépatique. Comme le signale Edginton [114], il est possible d'extrapoler les clairances pédiatriques à partir des trois clairances adultes et des différentes fonctions de maturation liées à l'âge. La clairance rénale pédiatrique est extrapolée de la clairance rénale adulte à l'aide du taux de filtration glomérulaire [115, 116]. La clairance pédiatrique biliaire est issue d'un modèle allométrique sur le poids du foie multiplié à la clairance biliaire adulte. Et la clairance rénale pédiatrique est issue de la maturation des enzymes cytochromes P450 [114].

Cependant, les équations aussi précises nécessitent d'avoir une estimation des valeurs adultes des trois clairances ou au moins une idée des proportions dans lesquelles elles interviennent dans la clairance globale du médicament. En effet, c'est cette dernière que nous possédons en général suite à une étude PK chez l'adulte.

Nous détaillons ci-après les différentes fonctions de maturation utilisées pour prédire les paramètres PK en pédiatrie, tout en considérant que nous ne possédons que des informations PK chez l'adulte. La figure 2.10 (page 58) schématise les différentes étapes, réunissant ainsi dans une vision globale certaines des équations utilisées. Nous verrons dans un premier temps les différentes « entrées » que nous possédons avant de pouvoir réaliser les fonctions de maturation. Ensuite, nous présentons des processus de l'ADME du point de vue de leur maturation pour arriver à la formule d'extrapolation de la clairance et du volume. Il est possible d'ajouter à ce schéma des processus supplémentaires. Cependant, les données PK adultes ne permettent pas nécessairement de le faire. La présentation des processus de maturation n'est donc pas exhaustive mais limitée aux processus majeurs de l'ADME qui peuvent être extrapolés avec une information limitée sur le médicament.

Afin de prédire les paramètres PK en pédiatrie, plusieurs informations sont nécessaires :

1. Les données concernant les enfants. Nous utilisons le poids  $BW_{ch}$  et l'âge  $AGE$ , covariables nécessaires pour utiliser l'allométrie et les fonctions de maturation. Celles-ci peuvent être utilisées d'un point de vue individuel ou en considérant la moyenne sur une (sous-)population.
2. Les informations sur la PK du médicament chez l'adulte, qui sont des estimations sur cette population. Nous utilisons notamment la clairance  $Cl_{ad}$ , le volume de distribution  $V_{ad}$ , mais aussi l'absorption  $F_{ad}$  si elle est disponible. Ces paramètres peuvent varier en fonction du modèle PK qui a été établi. Pour un modèle à deux compartiments, il n'y aura plus un mais deux volumes de distribution et une clairance inter-compartimentale.

A ces paramètres viennent s'ajouter les paramètres de population. Notamment le poids moyen  $BW_{ad}$ . Celui-ci peut être choisi dans une population spécifique, par exemple celle sur laquelle les paramètres PK ont été estimés, ou bien être un poids moyen standard dans la population adulte, souvent considéré comme étant de 70 kg. Celui-ci sera notamment privilégié avec l'utilisation de l'allométrie, dont les coefficients ont été établis théoriquement et conviennent donc à un poids moyen de la population adulte en général.

3. Les informations sur les processus ADME du médicament chez l'adulte. Ainsi, nous utilisons les paramètres estimés chez des adultes tels que le coefficient
-

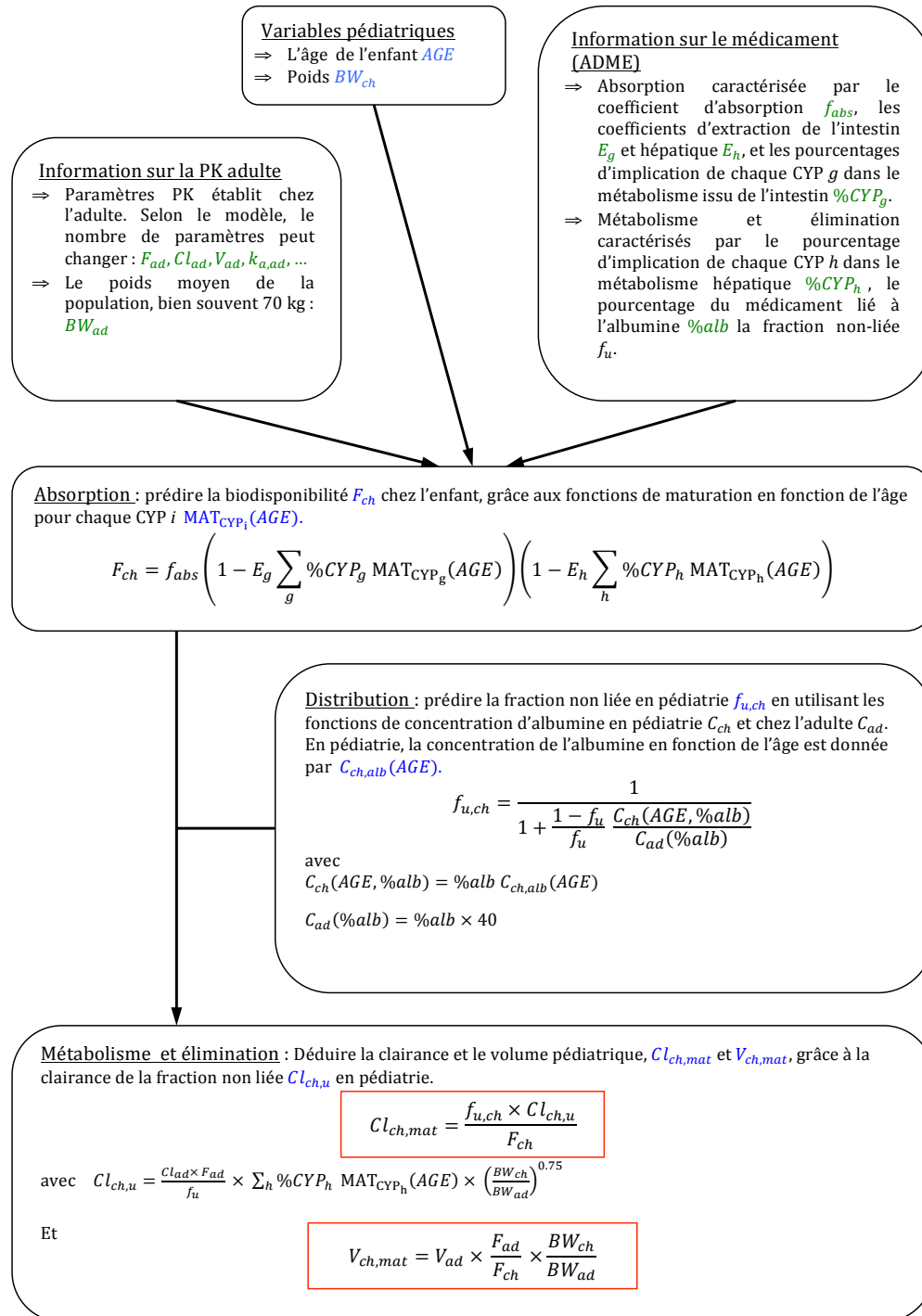


Figure 2.10 – Schéma résumant l'ensemble des fonctions de maturation utilisées pour l'extrapolation de l'adulte à l'enfant.

d'absorption  $f_{abs}$ , les coefficients d'extraction de l'intestin  $E_g$  et hépatique  $E_h$ . Nous y adjoignons les pourcentages d'implication des différents cytochromes (CYPs) dans l'absorption et le métabolisme, avec  $\%CYP_g$  pour les CYPs présents dans la paroi de l'intestin lors de l'absorption ou  $\%CYP_h$  pour les CYPs présents dans le foie. Afin d'estimer la proportion du médicament non-liée aux protéines présentes dans le plasma, nous utilisons aussi l'estimation de la fraction non-liée  $f_u$ , l'estimation du pourcentage du médicament lié à l'albumine  $\%alb$ .

Il est possible, en fonction des études PK qui ont été réalisées sur la molécule, que nous ne puissions pas estimer quelques uns de ces paramètres. Dans ce cas, une simplification de la maturation est possible. Nous retrouvons les différents paramètres dans les trois premières boîtes de la figure 2.10 (page 58).

A partir de l'ensemble de ces paramètres, nous essayons de prédire la clairance apparente pédiatrique  $Cl_{ch}$ , correspondant à la clairance lorsque l'absorption est directe (100% de la molécule arrive dans le sang) divisée par la biodisponibilité, ainsi que le volume de distribution apparent (volume lors d'une administration directe divisée par la biodisponibilité) pédiatrique  $V_{ch}$ . Pour cela, il est nécessaire de passer par l'estimation de processus intermédiaires.

De la phase d'absorption découle la biodisponibilité pédiatrique  $F_{ch}$  qui a un rôle important, puisque nous estimons la clairance et le volume apparent. Comme nous l'avons vu précédemment, la biodisponibilité est le résultat de trois étapes. La première est la phase d'absorption par les parois de l'intestin. Ne possédant pas de fonction de maturation concernant ce processus, nous considérons aussi l'estimation adulte de  $f_{abs}$  pour la pédiatrie. La deuxième phase est la phase métabolisante qui a lieu dans la paroi de l'intestin, notamment par les enzymes présents dans la paroi de l'intestin. Nous pouvons utiliser ici les fonctions de maturation des CYPs qui nous donnent pour les CYPs concernés la fraction atteinte par rapport à l'adulte pour un âge donné. Ainsi, le coefficient d'extraction adulte du foie est multiplié par la somme des proportions de CYPs présents dans la paroi de l'intestin et qui interviennent dans le métabolisme du médicament. De même, lorsque le médicament atteint le foie, la barrière hépatique métabolise une seconde partie du médicament avant que celui-ci atteigne la circulation générale.

L'ensemble de ces mécanismes nous amène à construire la formule suivante pour estimer la biodisponibilité pédiatrique :

$$F_{ch} = f_{abs} \left( 1 - E_g \sum_g \%CYP_g \text{MAT}_{CYP_g}(AGE) \right) \left( 1 - E_h \sum_h \%CYP_h \text{MAT}_{CYP_h}(AGE) \right) \quad (2.21)$$

où  $\text{MAT}_{CYP_g}$  et  $\text{MAT}_{CYP_h}$  sont les fonctions de maturation des CYPs intervenant dans le métabolisme du médicament, respectivement au niveau de l'intestin et du foie avec  $\%CYP_g$  et  $\%CYP_h$  les proportions du médicament métabolisées par le CYP associé. Les fonctions de maturation pour chaque CYPs ont été établies par Johnson *et al.* [113] et peuvent être trouvées dans le tableau 2.4 (page 60).

La distribution est effectuée par le système général. Dans le plasma, nous voulons estimer la fraction non liée aux protéines  $f_{u,ch}$  en pédiatrie. Basée sur une formule de Johnson *et al.* [113], nous obtenons :

Cytochromes	Fonction de maturation	Cytochromes	Fonction de maturation
CYP-1A2	$\frac{AGE^{1.41}}{1.13 + AGE^{1.41}}$	CYP-2D6	$\frac{1.01 \times AGE}{0.101 + AGE} + 0.036$
CYP-2B6	$\frac{1.07 \times AGE}{1.31 + AGE}$	CYP-2E1	$\frac{4.22 \times AGE^{0.27}}{7.66 + AGE^{0.27}}$
CYP-2C8	$\frac{0.716 \times AGE}{0.02 + AGE} + 0.3$	CYP-3A4/5	$\frac{AGE^{0.83}}{0.31 + AGE^{0.83}}$
CYP-2C9	$\frac{0.821 \times AGE}{0.01 + AGE} + 0.21$	CYP-3A	$\frac{0.639 \times AGE}{2.36 + AGE} + 0.42$
CYP-2C18/19	$\frac{0.857 \times AGE}{0.99 + AGE} + 0.23$		

Tableau 2.4 – Fonctions de maturation pour les cytochromes P450 donnant la fraction présente par rapport à la quantité adulte. Les fonctions de maturation sont issues de l'article de Johnson *et al.* [113].

$$f_{u,ch} = \frac{1}{1 + \frac{1-f_u}{f_u} \frac{C_{ch}(AGE, \%alb)}{C_{ad}(\%alb)}} \quad (2.22)$$

où  $f_u$  est la fraction non liée chez l'adulte et les fonctions  $C_{ch}$  et  $C_{ad}$  sont les concentrations d'albumine chez l'enfant et l'adulte, respectivement, telles que :

$$C_{ch}(AGE, \%alb) = \%alb \times (1.1287 \times \ln(AGE) + 33.746) \quad (2.23)$$

$$C_{ad}(\%alb) = \%alb \times 40g/L \quad (2.24)$$

où  $\%alb$  est la proportion de la molécule se liant à l'albumine.

La fonction  $C_{ch}$  est construite à partir des fonctions de maturation issues des résultats de Johnson *et al.* [113].

En ajoutant le facteur d'allométrie, nous pouvons déduire des fonctions ci-dessus la valeur de la clairance de la fraction non-liée  $Cl_{ch,u}$  du médicament :

$$Cl_{ch,u} = Cl_{ad} \frac{F_{ad}}{f_u} \times \underbrace{\sum_h \%CYP_h MAT_{CYP_h}(AGE)}_{\text{Maturation}} \times \underbrace{\left(\frac{BW_{ch}}{BW_{ad}}\right)^{0.75}}_{\text{Allométrie}} \quad (2.25)$$

dont les paramètres suivants proviennent de l'adulte :  $Cl_{ad}$  est la clairance,  $F_{ad}$  est la biodisponibilité,  $f_u$  la fraction non liée et  $BW_{ad}$  est le poids standard ou la moyenne dans la population. Pour le métabolisme de la molécule,  $\%CYP_h$  représente la proportion de la molécule métabolisée par le cytochrome hépatique  $h$  et  $MAT_{CYP_h}$  sa fonction de maturation en fonction de l'âge. Enfin,  $BW_{ch}$  est le poids de l'enfant ou le poids moyen de la population étudiée.

Finalement, nous avons :

$$Cl_{ch} = \frac{f_{u,ch} \times Cl_{ch,u}}{F_{ch}} \quad (2.26)$$

$$V_{ch} = V_{ad} \times \underbrace{\frac{F_{ad}}{F_{ch}}}_{\text{Maturation}} \times \underbrace{\frac{BW_{ch}}{BW_{ad}}}_{\text{Allométrie}} \quad (2.27)$$

où  $Cl_{ch}$  et  $V_{ch}$  sont respectivement la clairance et le volume prédits pour la population pédiatrique, tandis que  $F_{ch}$  est la biodisponibilité dans cette population.

Nous avons ainsi utilisé l'approche de Anderson *et al.* [95] et les fonction de la littérature pour construire les formules de maturation pour l'extrapolation de la clairance et du volume, les deux principaux paramètres pharmacocinétiques. Dans le cas de la modélisation pharmacocinétique avec un modèle à plusieurs compartiments, les formules de maturation et d'allométrie peuvent être généralisées à l'ensemble des paramètres de clairance et de volume. Etant donné le peu de connaissances sur les mécanismes d'absorption, nous n'avons pas proposé de fonctions d'allométrie et de maturation pour celle-ci.

### 2.3.4 Conclusion de l'extrapolation

A travers cette section, nous avons présenté les méthodes d'extrapolation qui permettent d'utiliser l'information adulte pour la planification des essais cliniques de recherche de dose chez l'enfant. Nous avons mis en évidence les mécanismes majeurs intervenant dans l'évolution du médicament dans le corps, ainsi que les différentes méthodes pharmacocinétiques, avant de détailler les approches d'extrapolation.

Nous constatons ainsi qu'à l'aide des fonctions de maturation, qui incluent aussi l'allométrie, nous pouvons prédire les paramètres PK en pédiatrie de manière plus cohérente qu'avec le métabolisme pédiatrique, même si le nombre de paramètres nécessaires pour la prédiction reste parcimonieux. Les modèles reposent sur une connaissance de l'ADME et sur l'estimation des paramètres PK adultes, sans pour autant investir un champ expérimental lourd en terme de moyens et de temps, à l'exemple de l'établissement d'un modèle PBPK. Par ailleurs, l'utilisation de la maturation est relativement accessible pour un clinicien non pharmacologue.

## 2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présentés les différentes méthodes de recherches de dose, notamment les méthodes d'escalade de dose par modélisation auxquelles nous aurons recours dans le chapitre 5. Nous avons ensuite présenté les méthodes d'extrapolation, qui seront reprises pour nos travaux des chapitres 4 et 5.

Cependant, avant d'utiliser ces méthodes dans le but de proposer des approches de planifications des essais de recherche de dose, nous avons effectué une revue systématique de ce type d'essai que nous présentons dans le chapitre 3 suivant.



# Chapitre 3

## Les essais cliniques de recherche de dose en pédiatrie : revue systématique

### Sommaire du chapitre

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b> . . . . .	<b>64</b>
<b>3.2</b>	<b>Matériel et méthodes</b> . . . . .	<b>64</b>
3.2.1	Constitution du corpus de publications . . . . .	65
3.2.2	Méthodologie d'analyse . . . . .	67
<b>3.3</b>	<b>Résultats</b> . . . . .	<b>67</b>
3.3.1	Caractéristiques générales . . . . .	67
3.3.2	Choix méthodologiques . . . . .	68
3.3.3	Choix des doses . . . . .	71
3.3.4	Caractéristiques des populations pédiatriques . . . . .	72
3.3.5	Caractéristiques des résultats . . . . .	74
<b>3.4</b>	<b>Discussion</b> . . . . .	<b>74</b>
<b>3.5</b>	<b>Conclusion</b> . . . . .	<b>77</b>

---



## 3.1 Introduction

De nombreux médicaments utilisés en pédiatrie n'ont jamais été testés par un essai clinique chez l'enfant. Chez les nouveaux-nés, une étude française rapporte qu'environ 60% des médicaments utilisés sont encore off-label (non-agréé par une autorité de santé) [117, 118]. Pourtant les réglementations des pays ou des institutions, fondées sur les recommandations de l'ICH, imposent un examen afin de valider l'usage d'une molécule chez l'enfant. Lorsqu'une investigation au niveau clinique est nécessaire, la première étape consiste à rechercher la dose à administrer. Elle réunit dans cet objectif les phases I et les phases II des essais cliniques dans lesquelles sont évaluées la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité du médicament à certaines doses.

La diversité des examens possibles pour ces études entraîne la multiplicité des plans d'étude et des méthodes d'analyse. Contrairement aux essais de phase III, les méthodes employées sont très peu encadrées. Nous rencontrons notamment les méthodes d'escalades de doses exposées au chapitre 2, mais aussi des méthodes de randomisation. Celles-ci consistent à répartir de manière aléatoire les patients entre un ou plusieurs groupes de traitement et un groupe contrôle. Les analyses statistiques utilisées dans les phases I et II pour la randomisation sont, outre l'analyse descriptive, les tests statistiques, à l'exemple des test de Student [119], de Wilcoxon-Mann-Whitney [120, 121] et du  $\chi^2$  [122]. L'analyse de la variance (ANOVA, test de Fisher notamment) [123] et la régression logistique [124] sont aussi employées.

Pourtant, ces essais sont difficiles à mettre en place chez l'enfant. Pour des raisons éthiques et techniques, le recrutement de jeunes patients est faible, entraînant de petits effectifs et peu d'information pour une analyse statistique fiable.

Dans ce chapitre nous effectuons une étude la plus exhaustive possible des travaux existants afin de répondre aux questions suivantes : *Quelles sont les caractéristiques générales des essais de recherche de dose pour lesquels nous possédons les résultats publiés ? Quelles sont les méthodes utilisées dans ces essais ? Comment sont choisies les doses testées ? Quelles sont les populations pédiatriques examinées ? Quels sont les résultats obtenus en terme de toxicité ?*

Afin de répondre à ces questions, nous avons effectué une revue systématique de la littérature de Janvier 1996 à Octobre 2016 portant sur les essais de recherche de dose réalisés en pédiatrie. Dans un premier temps (section 3.2), nous exposons les choix effectués pour la sélection des publications médicales ainsi que les méthodes pour l'analyse de celles-ci. Ensuite, dans la section 3.3, nous détaillons nos résultats en nous concentrant sur les choix des auteurs lors de la conception de l'essai et les résultats communiqués dans l'article médical. Nous discutons ces résultats dans la section 3.4 afin de tenter de répondre à nos questions.

## 3.2 Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature du 1<sup>er</sup> janvier 1996 au 30 octobre 2016 à partir de la base de données PubMed/MEDLINE [125]. La recherche bibliographique porte sur les articles faisant référence à une recherche de dose en pédiatrie. La population visée par l'étude regroupe les enfants allant de la naissance

---

à l'âge de 11 ans inclus. La présence d'une population adolescente (12 à 20 ans inclus) additionnelle n'est pas un critère d'exclusion des publications, à l'inverse de la présence d'une population adulte (au-delà de 21 ans). Cependant, si les travaux se limitent strictement à des enfants d'âge supérieur ou égal à 12 ans, ils sont exclus pour l'analyse.

De même, seuls les essais effectuant une recherche sur deux doses ou plus d'un même médicament sont retenus. Enfin, le périmètre de la recherche est défini par les essais cliniques de phase I et de phase II.

Nous avons effectué une recherche de population dans PubMed à partir des mots clés suivants : « newborn », « neonate », « preschool », « infants », « child » en excluant « adult ». Pour chacun d'entre eux, le terme général ainsi que la classification MeSH [125] sont utilisés. Les types de publications recherchés le sont à partir de : « phase I clinical trial », « phase II clinical trial » et « dose-finding ». Les études portant sur les vaccins sont exclues.

### 3.2.1 Constitution du corpus de publications

Nous avons recueilli 815 articles. Le diagramme de la sélection est développé dans la Figure 3.1 (page 66). Après lecture des résumés, 648 travaux ont été exclus. Parmi ceux-ci, 333 n'avaient pas pour objectif l'examen du dosage d'un traitement. Dans les 315 publications restantes, le médicament n'était évalué que pour une seule dose. L'analyse par randomisation avec contrôle (traitement de référence ou placebo) est adoptée dans 94 des essais, tandis que l'analyse transversale est employée pour les 221 publications restantes. Celle-ci se caractérise par l'administration de la dose à un seul groupe de patients, sans bras témoin.

Au total, 167 publications ont été retenues dans la revue systématique. Pour chacune d'entre elles, nous avons relevé les informations suivantes :

- Le médicament étudié ainsi que la pathologie visée.
  - La provenance géographique et la durée de l'étude.
  - Les critères de jugement principaux : tolérance, efficacité et pharmacocinétique.
  - Le plan d'étude : randomisation ou escalade de dose.
  - Les justifications du choix des doses : utilisation de données existantes, leur provenance, l'utilisation d'une extrapolation.
  - Les informations sur la population pédiatrique : le nombre de patients inclus et les groupes d'âge dans lesquels ils se situent. Nous utilisons les groupes suivants : « nouveau-nés » (0-30 jours inclus), « nourrissons » (1 à 12 mois inclus), « tout-petits » (1 et 2 ans), « première enfance » (3 à 5 ans inclus), « seconde enfance » (6 à 11 ans inclus) et « adolescence » (12 à 21 ans inclus). Nous notons aussi l'utilisation d'une stratification par groupe d'âge.
  - L'information sur les résultats des essais : le nombre de doses testées, le nombre de patients traités par dose ainsi que les toxicités expérimentées.
-

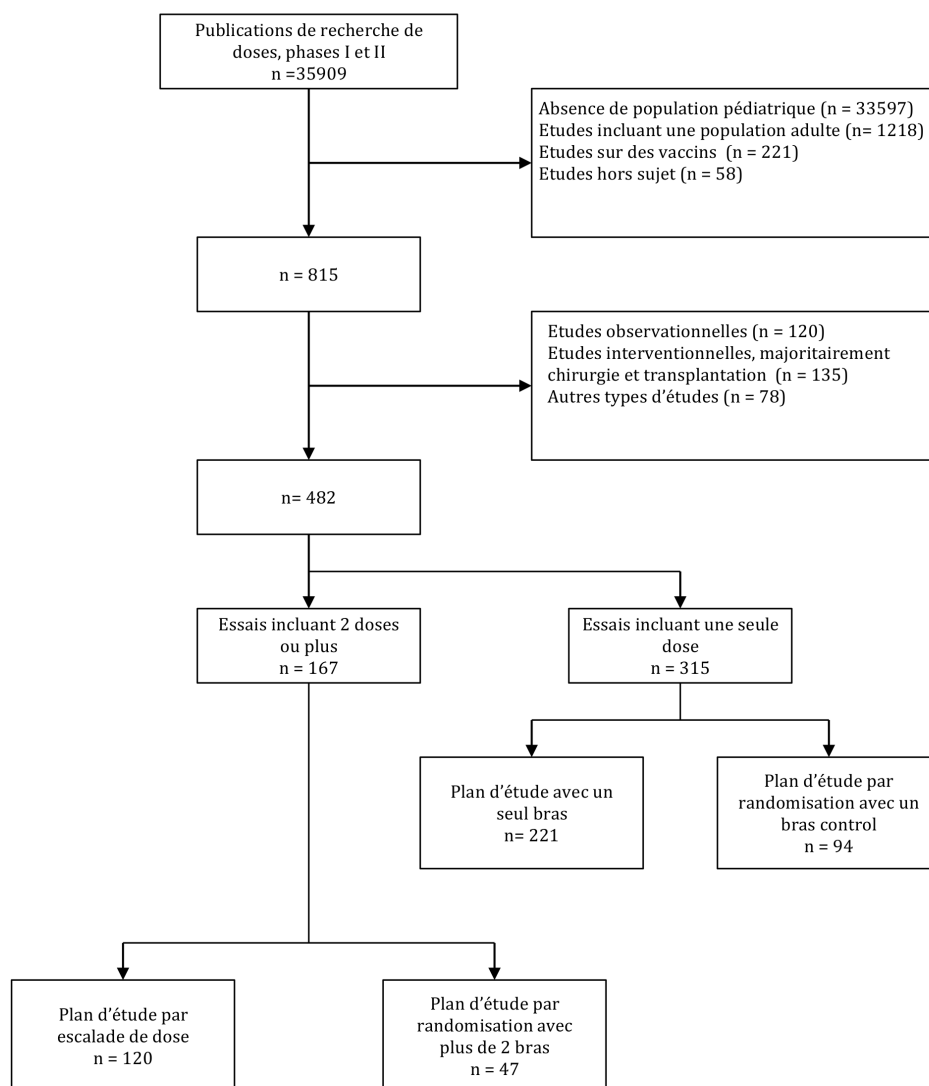


Figure 3.1 – Diagramme de sélection des articles pour la revue systématique sur les essais de recherche de dose entre le 1<sup>er</sup> janvier 1996 et le 30 octobre. La revue systématique est effectuée sur les essais incluant 2 doses ou plus.

### 3.2.2 Méthodologie d'analyse

La tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique sont les critères de jugement principaux sur lesquels nous fondons notre évaluation.

Les travaux sont classés selon deux plans d'étude : l'escalade de dose et la randomisation. Pour chacun d'eux, diverses méthodes d'analyse existent. Afin de synthétiser les résultats, nous les classons par familles. Pour les méthodes d'escalade de dose, nous obtenons trois familles :

- Les méthodes algorithmiques : les méthodes 3+3 et Up-And-Down, parfois déclinées en des algorithmes alternatifs.
- Les méthodes par modélisation, limitées à la CRM et la bCRM.
- Les méthodes pharmacocinétiques.

Concernant la randomisation, nous distinguons les analyses descriptives, les tests d'hypothèses, l'utilisation d'une ANOVA ou la régression. Certaines études font aussi appel à une analyse pharmacocinétique.

Pour ces dernières, les différentes méthodes sont réunies selon les dénominations suivantes : analyse descriptive, non-compartimentale, compartimentale.

Afin d'évaluer la toxicité ou l'efficacité des doses pendant l'étude, nous avons calculé la probabilité de toxicité associée à chaque dose en divisant le nombre de toxicités (resp. efficacités) relevées sur les patients pour une dose et en le divisant par le nombre total de patients ayant reçu cette même dose. Cet indicateur nous permet d'estimer la probabilité de toxicité ou d'efficacité en fonction des doses testées.

## 3.3 Résultats

Dans cette section, nous commençons par examiner les caractéristiques générales des 167 publications retenues. Ensuite, nous nous intéressons à leurs choix méthodologiques ainsi qu'aux justifications de doses. Enfin, nous définissons les populations pédiatriques évaluées avant de nous pencher sur les toxicités auxquelles elles sont exposées.

### 3.3.1 Caractéristiques générales

Nous observons que la répartition des plans d'étude n'est pas équilibrée puisque 72% des publications rapportent une escalade de dose. Un total de 130 médicaments différents sont évalués, dont 26 sont utilisés dans au moins deux essais, certains en combinaison. Comme le montre le tableau 3.1 (page 68), la majorité des publications concernent l'oncologie et utilisent l'escalade de dose. Le reste des travaux se répartissent sur un large spectre de pathologies. La majeure partie des études ont été menées en Amérique du Nord et en Europe. Seules 6% d'entre elles présentent des patients de plusieurs continents. Les articles sont publiés de manière relativement homogène au cours du temps même si une augmentation du nombre de publications des essais randomisés est observable depuis 2005.

---

	Essais d'escalade de dose (n = 120)	Essais randomisées (n = 47)	Total (n = 167)
Pathologie <i>n</i> (%)			
Oncologie	84 (70)	1 (2.1)	85 (50.9)
Médecine générale	6 (5)	6 (12.8)	12 (7.2)
Maladie infectieuse, maladie tropicale	3 (2.5)	5 (10.6)	8 (4.8)
Maladie rare	3 (2.5)	5 (10.6)	8 (4.8)
Pneumologie, Allergie	3 (2.5)	4 (8.5)	7 (4.2)
Autres	21 (17.5)	26 (55.4)	47 (28.1)
Continent <i>n</i> (%)			
Amérique du Nord	69 (57.5)	21 (44.7)	90 (53.9)
Europe	19 (15.8)	13 (27.6)	32 (19.2)
Asie	2 (1.7)	3 (6.4)	5 (3)
Afrique	1 (0.8)	3 (6.4)	4 (2.4)
Amérique du Sud	2 (1.7)	0 (0)	2 (1.2)
Information manquante	27 (22.5)	7 (14.9)	34 (20.3)
Année de publication <i>n</i> (%)			
1996-2001	28 (23.3)	4 (8.5)	32 (19.2)
2002-2006	31 (25.8)	9 (19.1)	40 (24)
2007-2011	34 (28.4)	15 (31.9)	49 (29.3)
2012-2016	27 (22.5)	19 (40.5)	46 (27.5)
Nombre de patients			
médiane	18	54	22
min-max	2 - 217	6 - 460	2 - 460
Information manquante	1	1	2

Tableau 3.1 – Caractéristiques générales des articles retenus pour la revue systématique en fonction de la méthode utilisée. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Le tableau se lit en colonne pour chaque variable. Par exemple, 84 articles utilisant une méthode d'escalade de dose, soit 70% d'entre eux, présentent une pathologie liée à l'oncologie.

### 3.3.2 Choix méthodologiques

Dans la majorité des études la tolérance est le critère de jugement principal (67.3%) comme le montre la Figure 3.2. Sont également pris en compte la pharmacocinétique dans 35.4% des études et l'efficacité dans 22.2% des cas. Dans 24% des études, plusieurs critères de jugement principaux sont étudiés. Par ailleurs, les études sont souvent complétées par l'étude de critères de jugement secondaires. En particulier, la pharmacocinétique est un critère de jugement secondaire dans 45 études. Au total, 58% des articles font état de l'intégration d'une analyse pharmacocinétique (Voir Tableau 3.3, page 71).

Lorsque la tolérance est un critère de jugement principal, l'étude par escalade de dose est majoritaire parmi les publications. Elle est citée dans 80.9% d'entre elles. Au regard des résultats réunis dans le tableau 3.2 (page 70), les méthodes algorithmiques représentent 79.2% des études par escalade de dose. La CRM est utilisée dans 5% des essais et la bCRM dans une seule étude, unique essai évaluant à la fois la toxicité et l'efficacité en critère de jugement principal. La plupart des méthodes d'escalade de dose recherchent la dose maximale sous contrainte de toxicité.

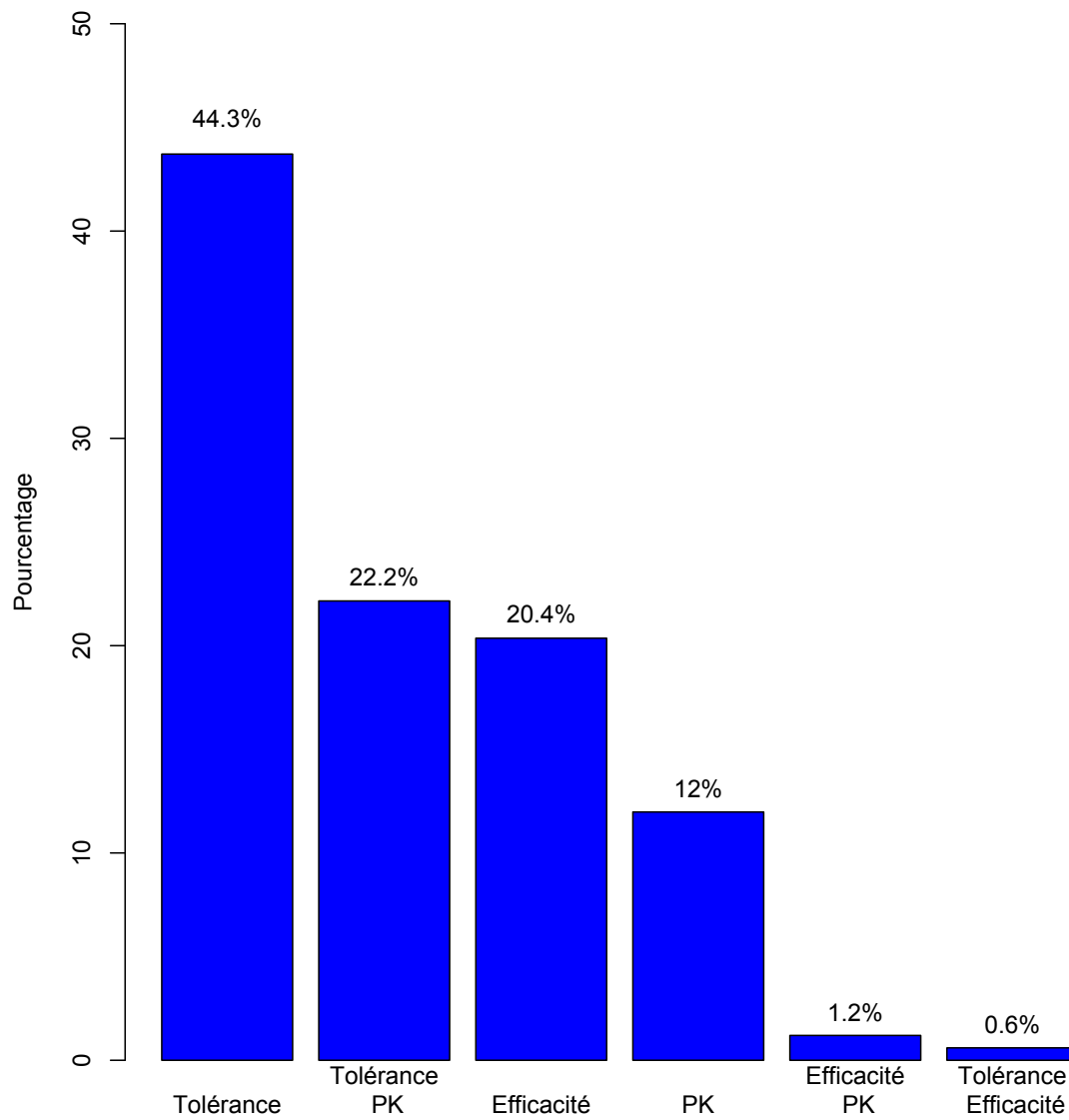


Figure 3.2 – Proportion de publications selon le critère de jugement principal.

Méthodes d'escalade de dose (n = 120)	Méthodes randomisées (n = 47)
<b>Critères de jugement principaux</b>	<b>Critères de jugement principaux</b>
Tolérance	Tolérance
Tolérance, PK	Tolérance, PK
Efficacité	Efficacité
Efficacité, PK	Efficacité, PK
PK	PK
Tolérance, Efficacité	Tolérance, Efficacité
<b>Méthodologie</b>	<b>Méthodologie</b>
Méthode algorithmique	Test
Méthode par modèle statistique	ANOVA
Analyse pharmacocinétique	Régression
Information Manquante	Pharmacocinétique
	Descriptive
	Information manquante
<b>Type de dosage recherché</b>	<b>Type de dosage recherché</b>
Range de doses	Range de doses
Dose minimale efficace	Dose minimale efficace
Dose maximale sous contrainte de toxicité	Dose maximale sous contrainte de toxicité
Dose la plus efficace sous contrainte de toxicité	
<b>Etude pharmacocinétique</b>	<b>Etude pharmacocinétique</b>
Oui	Oui
Non	Non

Tableau 3.2 – Caractéristiques des méthodes d'escalade de dose et de randomisation. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Il se lit en colonne.

Les essais randomisés sont principalement (53.2%) employés pour étudier l'efficacité. Ils présentent une diversité importante dans les méthodes d'analyses.

Cependant, l'analyse descriptive et les tests statistiques restent privilégiés (55.3%). Seulement 6.4% des études réalisent une analyse en construisant un modèle statistique de régression. A l'opposé des études ayant un plan par escalade de dose, c'est un range de doses qui est évalué dans 59.6% des études.

Dans le cas d'une analyse pharmacocinétique, nous pouvons constater dans le tableau 3.3 (page 71) que plus de la moitié des études réalisent une analyse non-compartimentale, sans distinction entre un critère de jugement primaire ou secondaire. Cependant, une différence apparaît clairement pour les études en analyse compartimentale, qui représentent 30.8% des contributions dans le cas où la pharmacocinétique est un critère primaire contre seulement 13.3% lorsqu'elle est un critère secondaire.

Analyse	Critère de jugement		
	Principal (n = 52)	Secondaire (n = 45)	Total (n = 97)
Non-compartimentale	28 (53.8)	25 (55.6)	53 (54.6)
Compartimentale	16 (30.8)	6 (13.3)	22 (22.7)
Descriptive	3 (5.7)	7 (15.5)	10 (10.3)
Analyse non précisée	5 (9.6)	7 (15.6)	12 (12.4)

Tableau 3.3 – Type d'analyse pharmacocinétique en fonction du critère de jugement. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Il se lit en colonne.

### 3.3.3 Choix des doses

La construction d'un essai clinique implique le choix de nombreux paramètres. Notamment le choix des doses et celui des probabilités de toxicité dans le cas des méthodes par escalade de dose.

Nous notons que seuls 34.7% des contributions donnent des indications quant aux choix des doses. Le tableau 3.4 présente les différentes caractéristiques de ces choix. Les doses précédemment testées sur d'autres populations représentent la majorité des justifications pour le choix des doses. Elles s'appuient sur la dose maximale tolérée ou la dose recommandée chez les adultes et deviennent des références pour le choix de la première dose. La population adulte est d'ailleurs à l'origine de 77.6% des justifications.

Dans la grande majorité des études, seule la première dose est justifiée à partir de l'information déjà présente et dans 20.7% des cas, elle est calculée à partir de 80% de la dose recommandée chez l'adulte. La justification de la dernière dose est par contre relativement rare. Dans 22% des études par escalade de dose, la dernière dose testée de l'essai n'est d'ailleurs pas spécifiée dans la conception de l'étude. L'arrêt de l'escalade de dose se fait alors selon les résultats obtenus au cours de l'essai. Les doses intermédiaires, quant à elles ne sont pas justifiées par l'information mais souvent par un système d'incrémentation par algorithme.

Parmi les cas de doses justifiées, quatre d'entre elles utilisent une extrapolation permettant la construction du range de doses. Dans deux cas, les travaux ont recours à



Articles justifiant les doses utilisées (n = 58)	
Quelles informations ?	
Doses précédemment testées sur une autre population	37 (63.8)
Extrapolation	4 (6.9)
Informations pharmacocinétiques sur le médicament	4 (6.9)
Informations de toxicité issues d'une autre population	3 (5.2)
Informations d'efficacité issues d'une autre population	3 (5.2)
Information non précisée	7 (12.0)
Pour les études où l'information provient d'une extrapolation, comment est-elle réalisée ? (n = 4)	
Prédiction à partir de la pharmacocinétique adulte	2 (50.0)
Par simulations à partir de la pharmacocinétique adulte	1 (25.0)
En utilisant un design conservatif à partir des toxicités adultes	1 (25.0)
D'où proviennent-elles ?	
Population adulte	45 (77.6)
Population pédiatrique	10 (17.2)
Autre pathologie	2 (3.5)
Informations précliniques	1 (1.7)
Pour quelles doses sont-elles utilisées ?	
La première dose	36 (62.1)
La dernière dose	5 (8.6)
Le range de doses dans son ensemble, sans précision supplémentaire	17 (29.3)
Comment est réalisée l'escalade de dose ?	
Par algorithme d'incrémentations	16 (27.6)
En utilisant un range de doses déjà testé	1 (1.7)
En utilisant une cible d'AUC	1 (1.7)
Information non précisée	40 (69)

Tableau 3.4 – Informations concernant les articles pour lesquels le range de doses est justifié. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Il se lit en colonne pour chaque variable.

la pharmacocinétique adulte. Une seule contribution fait état d'une étude par simulation pour construire le range de doses.

En ce qui concerne la prédiction de la probabilité de toxicité, seule une étude fait état de l'exploitation des toxicités précédemment observées chez l'adulte pour prédire les probabilités chez l'enfant.

### 3.3.4 Caractéristiques des populations pédiatriques

La taille de la population varie considérablement selon les publications. Comme le montre le tableau 3.1 (page 3.1), il peut y avoir de 2 à 460 patients. Cependant, le nombre médian varie fortement selon le plan d'étude avec seulement 18 patients pour les escalades de dose contre 54 pour les essais randomisés.

Dans l'ensemble, la seconde enfance (de 6 à 11 ans inclus) et l'adolescence (de 12 à 21 ans inclus) sont les sous-populations pédiatriques les plus présentes dans les recherches retenues. Nous en trouvons l'illustration dans le diagramme 3.3b (page 73) qui indique la proportion d'essais auxquels chaque sous-groupe a participé. Cette figure révèle le faible pourcentage d'études intégrant les enfants âgés de moins de

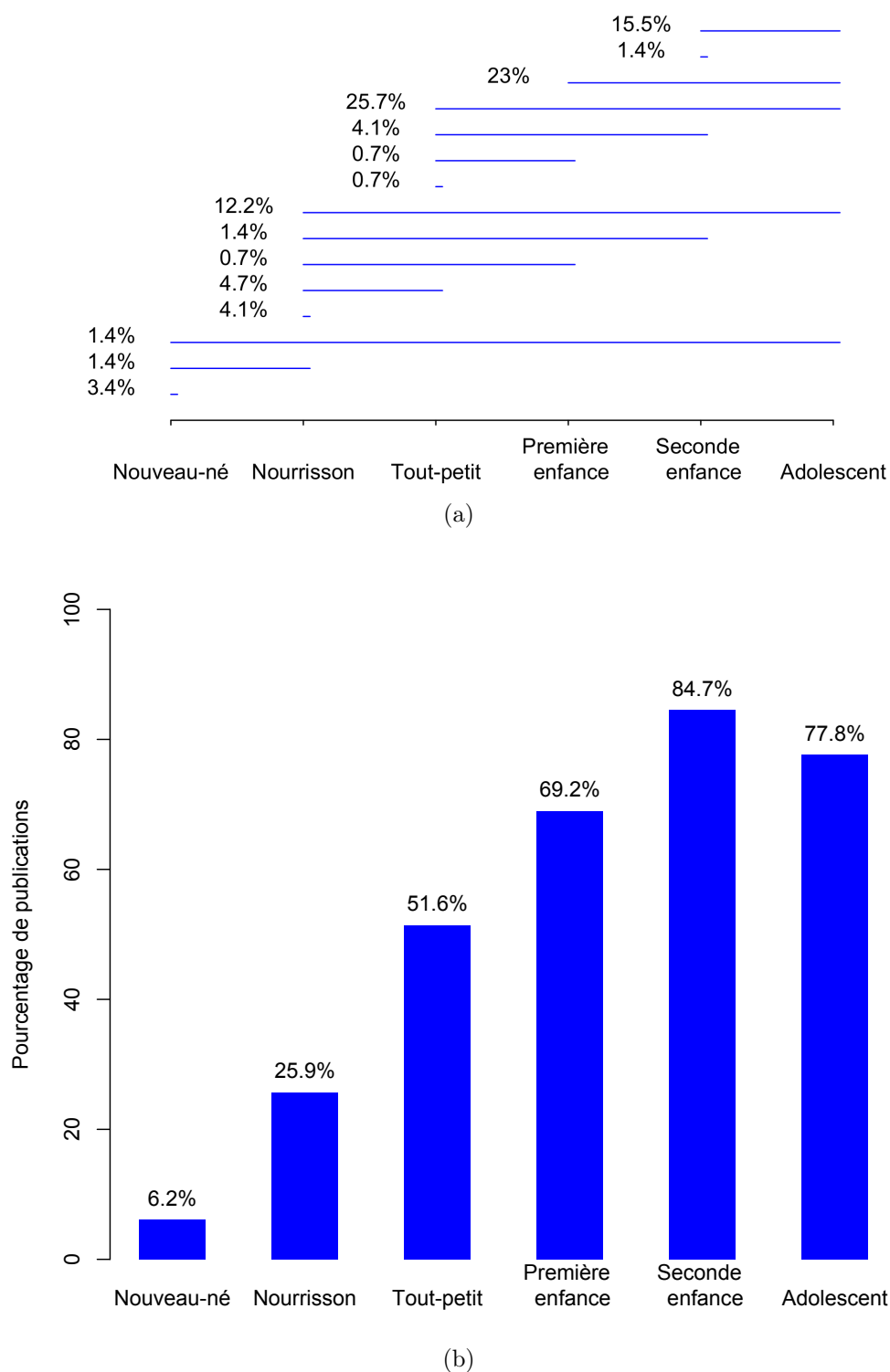


Figure 3.3 – Population pédiatrique présente dans les études de la revue de littérature. La Figure (3.3b) présente la proportion d'études dans lesquelles est présente chaque sous-population pédiatrique. La Figure (3.3a) représente la proportion d'études dans lesquelles sont présentes les différentes combinaisons de sous-populations pédiatriques matérialisées par un trait bleu. Par exemple, 6.2% des études ont comme sous-population des nouveaux-nés, mais seulement 3.4% étudient exclusivement cette dernière. De même, 84.7% des études incluent des enfants de la seconde enfance alors que seules 1.4% des études s'intéressent exclusivement à eux.

1 ans : les nourissons et les nouveaux-nés. Ces derniers sont examinés de manière exclusive dans 55% des cas comme nous l’observons sur la figure 3.3a (page 73) qui présente les différentes combinaisons de populations pédiatriques observées dans la revue systématique. A mesure que l’âge augmente, les sous-groupes pédiatriques sont de moins en moins isolés des autres. La majorité des publications (68.5%) intègrent au moins 3 sous-groupes d’âge.

Une stratification par âge pour l’étude du médicament est effectuée dans 16% des contributions.

### 3.3.5 Caractéristiques des résultats

Sur les 89 essais étudiant la tolérance par escalade de dose, 56.2% rapportent précisément l’ensemble des toxicités subies par la population pédiatrique, comme nous pouvons l’observer dans le tableau 3.5. La probabilité de toxicité globale, toutes doses confondues, présente une médiane faible de 17%, que nous retrouvons pour la dose recommandée. Cependant, en considérant la toxicité expérimentée à des doses supérieures, la médiane monte alors à 50%.

Le nombre d’essais évaluant l’efficacité par escalade de dose n’est que de 9. Parmi ceux-ci, seuls 2 présentent l’ensemble des efficacités expérimentées par les patients.

	Critère de jugement principal	
	Toxicité (n = 89)	Efficacité (n = 9)
Nombre de patients par dose $n$ (%)	57 (64.0)	5 (55.6)
Nombre de toxicités/efficacités par dose $n$ (%)	50 (56.2)	2 (22.2)
Probabilité de toxicité/d’efficacité <i>médiane (min-max)</i>		
Globale	0.17 (0-0.8)	0.31 (0.1-0.5)
à la dose recommandée	0.17 (0-0.5)	0.5 (0.2-0.8)
pour les doses inférieures à la dose recommandée	0 (0-1)	0.17 (0-0.3)
pour les doses supérieures à la dose recommandée	0.5 (0.1-1)	0.83 (0.8-0.8)

Tableau 3.5 – Résumé des toxicités pour les publications dont le critère de jugement principal est la toxicité et/ou l’efficacité et ayant une méthode d’escalade de dose, à l’exclusion des analyses pharmacocinétiques. La seule contribution présentant à la fois la toxicité et l’efficacité en critère de jugement principal est ajoutée aux articles de la colonne efficacité.

## 3.4 Discussion

Dans cette étude, nous avons réalisé un état des lieux des articles mentionnant une recherche de dose en pédiatrie. La population de la revue a été limitée aux enfants de la naissance à l’âge de 11 ans inclus. Bien que la population adolescente (12 à 21 ans) ait été présentée dans certains résultats, nous ne pouvons rien conclure sur celle-ci puisque les publications s’y rapportant exclusivement ont été omises de l’étude.

Nous avons également fait le choix de retirer les travaux relatifs aux vaccins dont l’objectif est de provoquer une réaction immunitaire du corps en présence d’un agent infectieux inactivé, donc peu ou pas infectieux, dans le but d’éviter les contaminations ultérieures. Ce mécanisme est substantiellement différent de celui d’un médicament et les problématiques de tolérance et d’efficacité se posent différemment. Cette catégorie

distincte pourrait être un axe supplémentaire à notre étude. De même, nous n'avons pas étudié les liens entre les publications et l'évolution temporelle d'un médicament, afin d'éviter un biais de sélection qui pourrait apparaître par manque de connaissances en pharmacologie. Un axe supplémentaire de recherche semble donc être l'évaluation des correspondances entre les études. A titre d'exemples, nous pourrions vérifier si la publication d'un essai sur l'efficacité fait suite à des travaux sur la tolérance ou regarder la proximité entre deux molécules qui justifierait l'absence d'un essai à part entière sur la tolérance et favoriserait uniquement un travail sur l'efficacité.

La revue systématique présente l'avantage de donner accès à l'ensemble des travaux : de la méthodologie aux résultats. Cependant, nous pouvons penser qu'il existe un biais important de publication. En effet, les essais réalisés dans l'industrie pharmaceutique ne font pas nécessairement l'objet d'une publication scientifique. Par ailleurs, dans le cas d'un échec du traitement, les résultats sont rarement diffusés. Une étude des essais cliniques de phase I et II enregistrés par ClinicalTrials [126] pourrait permettre de mieux évaluer l'importance de ce biais. Une recherche succincte sur ce site nous donne une première estimation de 3 449 essais cliniques enregistrés en pédiatrie pour les phases I, les phases II et les études de recherche de dose.

Sur l'ensemble de la période 1996-2016, 167 publications ont été sélectionnées. Elles sont majoritairement des essais d'escalade de dose. Ceci peut s'expliquer par la présence de petits effectifs. La randomisation sur plusieurs doses entraîne un risque accru pour les patients en cas d'effet secondaire et elle requiert souvent un échantillon large de patients nécessaire à une certaine puissance statistique.

La moitié des études est réalisée en oncologie. Ce fait n'est pas surprenant en pédiatrie puisqu'il est difficile de réaliser un essai sur cette population lorsque le traitement pour la pathologie visée n'est pas un traitement de derniers recours. Malgré les recommandations de 2006 pour la FDA [127] et l'Union Européenne [2], seule une très faible augmentation du nombre de publications de recherche de dose est observée au cours du temps. Ceci pourrait être une conséquence de la difficulté à diffuser les réglementations au sein des structures cliniques ou des laboratoires pharmaceutiques. Cependant, cette tendance devrait être considérée avec mesure étant donné les échéances de temps souvent nécessaires à la planification de l'essai, à sa réalisation et à la publication des résultats.

De nombreuses méthodes sont employées. Bien qu'il existe des analyses par modélisation, les essais d'escalade de dose emploient majoritairement des méthodes algorithmiques, en particulier la méthode 3+3. Les travaux employant la CRM restent rares depuis sa création en 1990 [128].

Concernant les essais randomisés, nous constatons que très peu d'essais utilisent un modèle statistique pour évaluer les résultats. Pourtant, cela permettrait de prendre en compte l'influence de nombreuses covariables inhérentes à la population, telles que l'âge ou le poids. Les analyses pharmacocinétiques possèdent une place singulière dans le paysage de la recherche de dose. Malgré leur présence dans 58% des essais, elles font rarement l'objet d'une publication à part entière (12%) et sont souvent reliées à l'étude de la tolérance ou de l'efficacité. Les méthodes employées sont majoritairement non-compartimentales. Nous observons cependant que la modélisation compartimentale est adoptée pour un quart des analyses, allant jusqu'à un tiers lorsque la pharmacocinétique est un critère de jugement principal. Ces résultats sont concordants avec la revue de

---

Comets et Zohar [129] sur les essais pharmacocinétiques en oncologie, dans laquelle ils font le constat identique de la faible utilisation des méthodes de modélisation.

La pharmacocinétique se démarque cependant des méthodes d'escalade de dose et de randomisation avec une plus grande utilisation des analyses par modélisation. Ces dernières sont encore relativement peu utilisées. Des explications peuvent être émises, à commencer par la difficulté technique que la plupart de ces méthodes entraînent. Elles mobilisent souvent des concepts mathématiques poussés que ne maîtrisent pas nécessairement les cliniciens. Elles requièrent aussi l'utilisation de logiciels adaptés ou l'implémentation des méthodes. Ainsi, il est fort probable que l'accessibilité soit un facteur majeur dans l'utilisation de la modélisation. Il est d'ailleurs intéressant de relever son usage plus important en pharmacocinétique qui peut être imputé à la présence de nombreux logiciels avec des interfaces didactiques.

Les publications présentent un grand nombre de doses testées. Cependant, le choix des doses n'est pas systématiquement justifié. Le plus usuel reste de calculer la première dose testée en prenant 80% de la dose recommandée pour l'adulte. Cette règle tacite ne repose pas sur un rationnel scientifique et le choix des doses pédiatriques reste souvent empirique. Nous notons en particulier l'absence de justification concernant les doses intermédiaires et la dose finale. Pourtant, l'information issue des données sur l'adulte pourrait aider à construire un rationnel. Sur l'ensemble des articles de la revue systématique, seuls quatre mentionnent l'utilisation d'une forme d'extrapolation, plus particulièrement des méthodes employant la pharmacocinétique adulte. L'absence de justification peut cependant résulter d'un manque d'information. A titre d'exemple, l'étude peut être la première chez l'humain. Il est aussi possible que l'information adulte ne soit pas exploitable car le métabolisme de l'enfant est trop différent. Une étude plus spécifique à la pharmacologie des médicaments pourrait répondre à cette question plus précisément. Les méthodes d'extrapolation, s'appuyant sur des notions de pharmacologie, peuvent être difficiles d'accès pour une personne hors de cette discipline et peuvent expliquer le fait qu'elles soient faiblement employées dans les essais. Par ailleurs, les techniques mathématiques offrant une extrapolation fine sont relativement récentes et ne sont pas nécessairement connues au sein de la recherche clinique.

Nous observons de faibles effectifs pédiatriques dans les essais d'escalade de dose. Cela est conforme à ce type d'étude pour des raisons de sécurité. Les effectifs plus importants de la randomisation peuvent s'expliquer d'abord par la méthode elle-même, puisqu'un nombre de sujets minimum est nécessaire pour observer une différence statistique. Par ailleurs, elle intervient souvent dans l'étude de l'efficacité, ce qui implique en général une étude déjà réalisée sur la tolérance et donc une plus grande sûreté du médicament. Les populations pédiatriques sont très diverses. L'inclusion simultanée de plusieurs groupes d'âge, en particulier au-dessus de 5 ans, peut être justifiée par la diminution des écarts de métabolisme à partir de cet âge jusqu'à l'âge adulte. Les différences majeures sont observables pour les nouveaux-nés et les nourrissons. La présence de ces deux sous-groupes est d'ailleurs nettement plus faible dans les publications de la revue, soulignant la difficulté à mettre en place un essai sur ces populations. Pour les essais employant plusieurs sous-groupes d'âge, la stratification est rare, symptôme probable dans beaucoup d'études d'un effectif trop faible empêchant une analyse statistique par sous-groupe.

Les résultats des essais d'escalade de dose en terme de toxicité sont surprenants.

---

Nous constatons que la probabilité de toxicité à la dose retenue à la fin de l'étude est faible, avec une médiane à 17%, par rapport aux seuils choisis en général (autour de 30% de toxicité). Cela signifie que la dose recommandée à la fin de l'essai est potentiellement trop faible par rapport à la dose réelle du seuil de toxicité. Dans certains cas, notamment en oncologie, cela peut entraîner l'arrêt du développement du médicament au niveau des phases suivantes pour cause d'inefficacité. Ce phénomène n'est cependant pas limité à la population pédiatrique. Comme le relève Rivière [8] pour les essais de recherche de dose en combinaison chez l'adulte, la probabilité de toxicité est là aussi beaucoup plus faible que le seuil choisi. Ce fait peut être en partie dû à l'utilisation d'une escalade de dose 3+3 pour laquelle la probabilité de toxicité de chaque dose n'est pas évaluée au cours de l'essai, contrairement à la CRM.

## 3.5 Conclusion

A travers la revue systématique des essais de recherche de dose en pédiatrie, nous constatons que les méthodes de modélisation statistique sont relativement peu employées. Les difficultés techniques de leur utilisation sont probablement à l'origine de ce phénomène. De nombreux articles tentent cependant de faire une synthèse de ces méthodes dans l'objectif de les démocratiser d'un point de vue clinique [130, 131, 132, 133].

Devant ce constat, nous proposons des méthodes de planification d'études de recherche de dose en pédiatrie grâce à l'utilisation des informations déjà recueillies chez l'adulte. Dans la suite de cette thèse, nous présentons une approche pour la planification d'une étude pharmacocinétique grâce à l'utilisation de l'extrapolation.



# Chapitre 4

## Planification d'un design pour une étude pharmacocinétique en pédiatrie

### 4.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons les travaux issus de l'article Petit *et al.* publié en janvier 2016 dans *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [21], intitulé « *Designing a paediatric study for an antimalarial drug including prior information from adults* » et dont voici le résumé.

Tout l'enjeu de l'extrapolation est de pouvoir prédire les paramètres pharmacocinétiques (PK) en pédiatrie. L'objectif de cette prédiction n'est pas d'offrir une certitude sur la PK du médicament chez l'enfant mais d'aider à la décision. En effet, les modélisations pharmacocinétiques, les plus précises étant les modèles PBPK, ne permettent pas encore de représenter avec précision le métabolisme de l'enfant.

A l'opposé, les études cliniques en pédiatrie souffrent d'un petit nombre de patients et l'information apportée par les paramètres prédits est un support supplémentaire pour guider au mieux les choix dans les phases précoces.

Avant de présenter la recherche de dose, il nous semble approprié d'étudier la pertinence de l'extrapolation des paramètres PK en pédiatrie dans le cadre d'une étude PK. Plus particulièrement, nous cherchons à savoir si l'extrapolation permet d'obtenir des informations cohérentes avec la réalité ? Peut-elle aider à améliorer la planification d'une étude PK ?

Comme nous l'avons vu, les temps de prélèvement appelés design de l'étude sont très importants pour l'estimation des paramètres PK. Particulièrement en pédiatrie où le nombre de prélèvements est relativement limité. A partir de l'extrapolation des paramètres PK en pédiatrie, nous proposons une méthode de planification du design. Nous réalisons ces travaux à partir d'un cas d'étude chez l'adulte et l'enfant pour la molécule méfloquine. La planification s'élabore à partir d'un jeu de données adultes, grâce auquel nous établissons un modèle PK pour l'adulte à l'aide du logiciel Mono-



lix [81]. A partir de ce modèle, nous extrapolons les paramètres PK pour la population pédiatrique en utilisant l'allométrie et les fonctions de maturation. Ils sont ensuite utilisés pour construire un design. Pour ce faire, nous optimisons le design en utilisant des méthodes fondées sur la matrice d'information de Fisher et implémentées dans le logiciel PFIM. Les temps de prélèvements obtenus après optimisation offrent ainsi un design appelé « design optimal ».

Afin de vérifier la qualité du design et donc la qualité de l'extrapolation, nous comparons les prédictions issues de l'extrapolation avec des données pédiatriques en PK issues d'une étude sur la méfloquine.

Tout d'abord, les performances du modèle PK « prédit » chez l'enfant grâce à l'extrapolation sont évaluées sur les données pédiatriques. Ce modèle représente convenablement les données avec une légère sous-prédiction des concentrations pédiatriques. A l'opposé, le modèle PK adulte sans extrapolation sur-prédit les concentrations chez l'enfant.

Afin d'évaluer la qualité du design obtenu, nous effectuons des simulations de concentrations à partir du design optimal pour plusieurs modèles PK. Nous souhaitons mesurer l'erreur d'estimation des paramètres avec le design optimal pour chaque modèle. Dans ce but, des concentrations sont simulées suivant le modèle PK aux temps du design optimal. Celles-ci sont ensuite utilisées pour ré-estimer les paramètres du modèle. L'erreur entre la valeur estimée et la valeur théorique est évaluée à l'aide du biais et des erreurs résiduelles (*Residual standard error* ; RSE).

Les estimations issues des simulations effectuées sur 100 jeux de données pour chaque modèle donnent de bons résultats, avec des RSE plus faibles lorsque le design optimal est utilisé contrairement au design réel trouvé pour l'essai chez les enfants.

---

**Sommaire du chapitre**

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction . . . . .</b>	<b>79</b>
<b>4.2</b>	<b>Article accepté à <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . . . . .</b>	<b>82</b>
4.2.1	Introduction . . . . .	82
4.2.2	Methods . . . . .	83
4.2.2.1	Data . . . . .	83
4.2.2.2	Modelling the PK of mefloquine in adults . . . . .	85
4.2.2.3	Extrapolation from adults to children . . . . .	86
4.2.2.4	Optimal design for a paediatric population . . . . .	89
4.2.2.5	Evaluation of paediatric design . . . . .	90
4.2.3	Results . . . . .	91
4.2.3.1	Characteristics of both populations . . . . .	91
4.2.3.2	Modelling the PK of mefloquine in adults . . . . .	92
4.2.3.3	Extrapolation from adults to children . . . . .	93
4.2.3.4	Optimal design for the paediatric population . . . . .	93
4.2.3.5	Design evaluation . . . . .	95
4.2.4	Discussion . . . . .	96
<b>4.3</b>	<b>Conclusion . . . . .</b>	<b>103</b>

---

## 4.2 Article accepté à *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*

### 4.2.1 Introduction

Paediatrics have long been poorly investigated in drug development for ethical, practical and methodological reasons [15]. Given these limitations, the dose given in children is often mostly derived from the adult dose by a linear body weight adjustment. However, a number of studies have shown that this crude approach could be misleading, prompting scientists and physicians to consider children less as small adults [94, 106], and more as a specific population with different drug metabolism and sensitivity. Recognising this challenge, the regulatory authorities have sought to bolster the efforts of the industry through the paediatric investigation plan (PIP) [11], and drug development in children has now become an independent field, creating new challenges in medicine. Nowadays, an increasing number of clinical trials are performed to allow proper evaluation of the drug pharmacokinetics (PK) in children, holding the promise that a better balance between toxicity and efficacy may be found for drugs in paediatrics [134].

However, the precise characterisation of a drug PK is a difficult task that requires carefully choosing the dose regimen and the time to sample observations, which together form the design of the study. This is particularly problematic in paediatrics, where ethical constraints dramatically reduce the number of measurements possible, making PK parameter estimation a particularly difficult endeavour and the choice of an appropriate design a decision even more critical than in adults [135]. Contrary to the first-in-man trials, where no prior clinical information is available, the first-in-children study is often performed after studies in adults are available. When properly leveraged, the data from adults could be used to build an appropriate design for the paediatric study, and it is often the only source of information available at this early stage [136]. Within the PIP, incorporating prior knowledge from adults is also a way of streamlining paediatric drug development in the global development program [137].

In order to optimise the available information, PK are often analysed using non-linear mixed effect models, an approach which allows to handle sparse and heterogeneous designs [138]. In that framework, design optimisation based on the Fisher Information Matrix has become an increasingly popular tool to maximise the information collected in a study and determine the times for the sampling measurements which are most likely to provide a precise estimation of the PK parameters [139, 140].

In the present work, we investigate the process of designing a paediatric study using adult prior information. Mefloquine, an antimalarial drug, serves as a case-study, with data from two clinical trials, in adults and children [141]. We use the adult data to obtain the PK model of mefloquine in adults, and leverage this information for children through allometric and maturation functions taking into account changes in body size and metabolic processes with age [99]. We then use the extrapolated model to design a study for a paediatric population with different age groups. We show that this approach provides a framework that may dramatically improve the design of a PK study in children, allowing for a precise estimation of PK parameters while limiting the number of sampling measurements.

---

## 4.2.2 Methods

In the present work, we considered the following methodological workflow, summarised in Figure 4.1. First, based on data collected in an adult population, we built a PK model. Extrapolation using allometry and maturation was then applied to the resulting model in order to derive the PK model and parameters in children. The extrapolated model was then used to optimise the design in children. The performance of the optimised design was evaluated by assessing its ability to estimate correctly the population parameters through a simulation study, under different model assumptions to assess its robustness. The evaluation process is illustrated separately in Figure 4.2. The optimised design was compared to the design of the paediatric database, called empirical design. Simulations were performed for 4 different models to ensure robustness. An external evaluation was also performed, by fitting the paediatric data with the different models used for simulations and comparing their predictive ability.

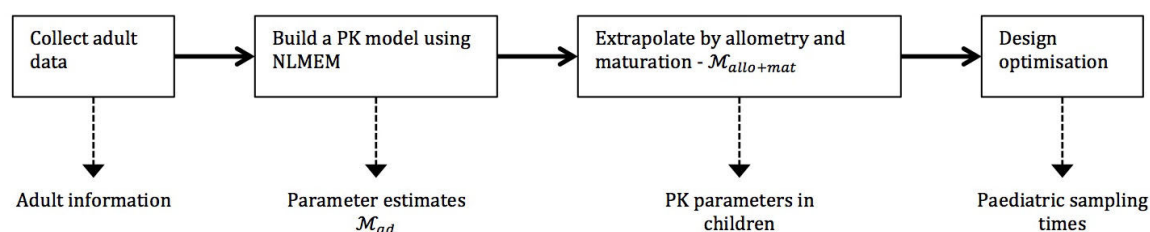


Figure 4.1 – Framework used to design the paediatric study using adult information.

### 4.2.2.1 Data

The case-study involved two clinical trials.

- **Adult data:** the first study included data from adults taking part in a phase I-II clinical trial in India [137]. This multicentre, single-arm clinical trial was carried out to assess the safety, efficacy and population pharmacokinetics of a fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in Indian adults infected with acute uncomplicated plasmodium falciparum. Seventy-seven (77) patients were included. Subjects received orally two tablets, containing 100 mg of artesunate and 200 mg of mefloquine, once daily for three consecutive days.

Blood samples for the analysis of mefloquine pharmacokinetics and laboratory evaluation were collected before the first dose, within 72 hours of first dose, and on study day 7, 28, 35 or 42.

- **Children data:** the second study included children under 15 years old enrolled in a phase I-II clinical trial in Thailand [142]. This randomised trial was carried out to assess safety and efficacy of a new artesunate-mefloquine coformulation for the treatment of acute uncomplicated plasmodium falciparum malaria in children. A total of 101 children under 15 years old were included in this study. Paediatric patients were administered a weight-related dose, approximately 4 mg/kg/day of artesunate for 3 days of treatment, and 25 mg/kg of mefloquine split into 15 mg/kg on the second day and 10 mg/kg on the third day.

The following PK samples were scheduled from the first day of administration and during follow-up: 3 to 4 samples randomly selected from days 1, 2, 3 or 7-14 and 1 or 2 additional samples on days 21, 28, 35, 42, 49, 56 or 63.

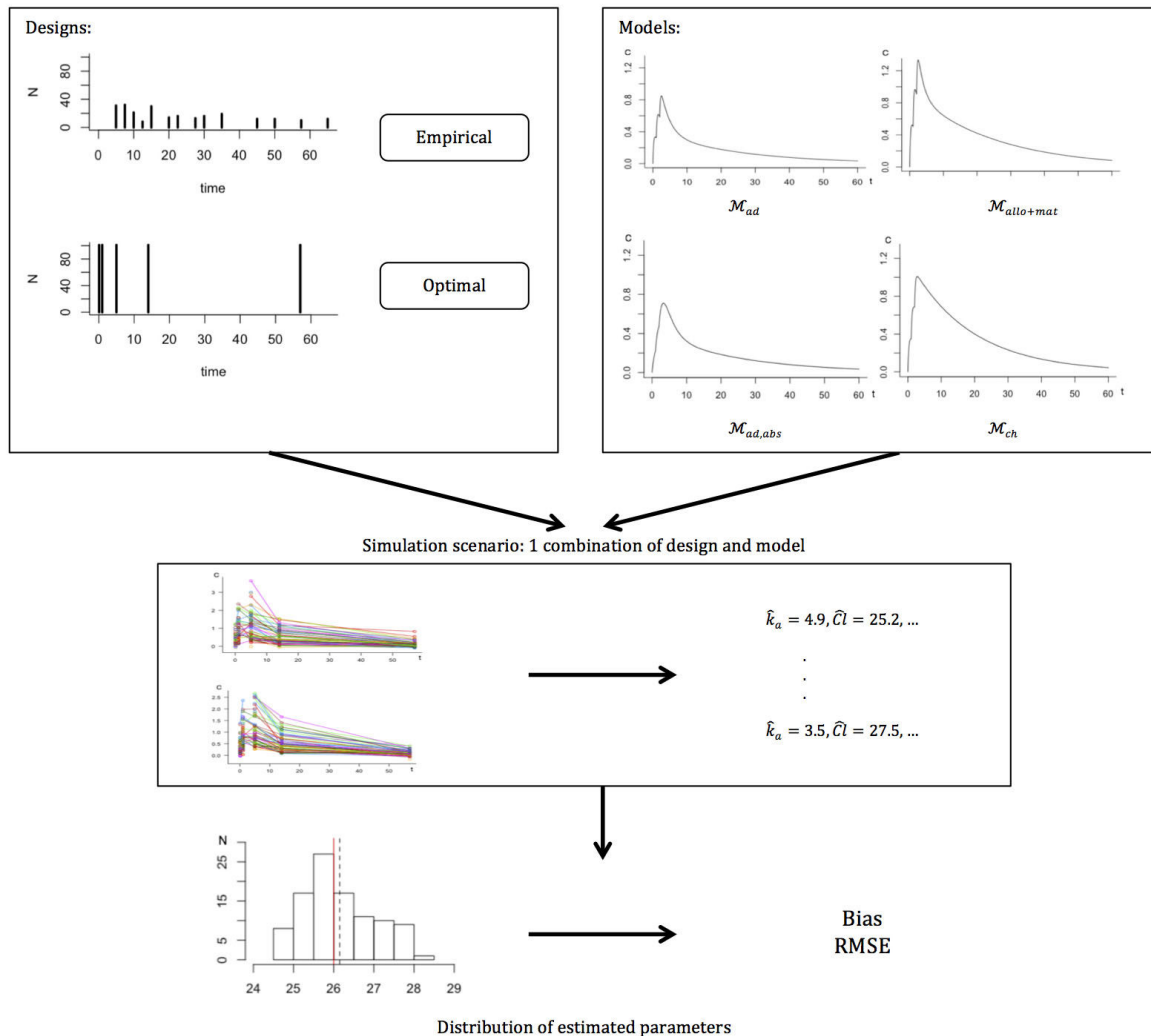


Figure 4.2 – Schema of simulation study. For both the optimal design and the empirical design from the paediatric database, and for each model tested, 100 datasets are simulated. For each dataset, PK parameters are estimated and then compared to the theoretical value of the original model with bias and RMSE. Models are  $\mathcal{M}_{ad}$  the adult model;  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  the maturation model using the adult model with allometry and maturation;  $\mathcal{M}_{ad,abs}$  the adult model with a modified absorption at 1;  $\mathcal{M}_{ch}$  model resulting of the pharmacokinetic of the paediatric data

#### 4.2.2.2 Modelling the PK of mefloquine in adults

The PK of mefloquine in adults was analysed using non-linear mixed effect models (NLME). Denoting  $y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})^T$  the  $n_i$  - vector of observations for individual  $i$  ( $i = 1, \dots, N$ ), collected at sampling times  $t_i = (t_{i1}, t_{i2}, \dots, t_{in_i})^T$ , we have the following statistical model:

$$y_i = f(\phi_i, t_i) + \varepsilon_i \quad (4.1)$$

where  $f$  is a mathematical function representing the evolution of the concentration with time. The vector  $\phi_i$  is the vector of individual parameters for  $i$  and  $\varepsilon_i$  a  $n_i$ -vector of random errors distributed as  $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i)$ . We assume that the distribution of the parameters can be described through a log-normal distribution. For the  $k^{\text{th}}$  component of  $\phi$ ,  $k = 1 \dots K$ , we write the individual parameter  $\phi_i^{(k)}$  as a function of a fixed effect  $\mu^{(k)}$  and an individual random effect  $b_i^{(k)}$ :

$$\phi_i^{(k)} = \mu^{(k)} e^{b_i^{(k)}} \quad (4.2)$$

The distribution of the random effects was assumed to be multivariate normal, with a variance-covariance matrix denoted  $\Omega^2$ .

The parameters of the NLME model were estimated using the stochastic approximation expectation-maximisation algorithm (SAEM) [143], implemented in the Monolix software (version 4.2.2) [81]. The likelihood was computed using importance sampling. Model building was based on the likelihood ratio test (LRT) for nested models, and the Bayesian information criteria (BIC) for non-nested models. We investigated first the structural model, comparing different compartment models, then the interindividual variability, testing whether  $\Omega^2$  could be assumed to be diagonal or not, and finally the residual variability. Different residual error models were considered: a constant error model  $\text{Var}(\varepsilon_{ij}) = a^2$ , a proportional error model  $\text{Var}(\varepsilon_{ij}) = b^2 \times f(\phi_i, t_{ij})^2$  and a combined error model  $\text{Var}(\varepsilon_{ij}) = (a + bf(\phi_i, t_{ij}))^2$ . In order to evaluate the stability of the estimates, the run assessment feature in Monolix was used; this consists in performing the evaluation 5 times changing initial conditions and seed for the random number generators and comparing the estimates of the parameters and the log-likelihood across the 5 runs.

The final PK model in adult was called ( $\mathcal{M}_{ad}$ ), and the adult population PK parameters  $\mu_{adult}$ . It was evaluated through goodness-of-fit plots, including Visual Predictive Checks (VPC), predictions of individual concentration profiles, plots of observations versus predictions, and residual scatterplots involving normalised prediction distribution errors (NPDE) [144]. Empirical Bayesian Estimates (EBE) of the individual parameters were obtained for each subject as the conditional mean of the individual conditional distribution, and used for diagnostic plots. VPC and NPDE were obtained using 1000 datasets simulated under the tested model with the design of the original dataset [145]. Estimates of the standard errors and residual standard errors were obtained through a linear approximation of the Fisher information matrix. The predictive ability of ( $\mathcal{M}_{ad}$ ) was evaluated by computing the bias and root mean square errors (RMSE) between

predicted and observed concentrations:

$$Bias = \sum_{i=1}^N \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - f(\hat{\mu}, t_{ij})) \quad (4.3)$$

$$RMSE = \sqrt{Bias^2 + Var(f(\hat{\mu}, t_{ij}))} \quad (4.4)$$

where  $\hat{\mu}$  are the estimated population parameters and  $Var(f(\hat{\mu}, t_{ij})) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{n_i-1} \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - f(\hat{\mu}, t_{ij}))^2$  is the variance of the predicted concentrations.

#### 4.2.2.3 Extrapolation from adults to children

$\mathcal{M}_{ad}$ , the PK model developed in adults was then modified to adjust to the children population. The same structural model was left unchanged, but we scaled the values of the parameters using either allometry alone ( $\mathcal{M}_{allo}$ ) or both allometry and maturation ( $\mathcal{M}_{allo+mat}$ ), as detailed in the rest of this section.

Body size is a major determinant of metabolic rates, diffusion and transfer processes, as well as organ size, throughout the animal kingdom and beyond. Allometric theory models these processes throughout fractal geometry, and proposes a general scaling for many processes [96]. Denoting  $BW$  the body size, a parameter  $\mu$  would vary as:

$$\mu = \alpha \times BW^\beta \quad (4.5)$$

where  $\alpha$  is a constant characterising the type of organism, and  $\beta$  a scaling component. In particular, volumes of distribution tend to increase linearly with size ( $\beta = 1$ ) while clearances, which are related to blood flow, increase non-linearly with a coefficient 3/4 ( $\beta = 0.75$ ) derived from geometric considerations.

Model  $\mathcal{M}_{allo}$  was derived from  $\mathcal{M}_{ad}$  by introducing allometry in the population value of the parameters to account for size, through the relationship:

$$\mu_{child,allo} = \mu_{adult} \times \left( \frac{BW_{child}}{BW_{adult}} \right)^\beta \quad (4.6)$$

where  $BW_{adult}$  is the mean adult weight and  $BW_{child}$  is the mean body weight of a given child,  $\beta$  is 0.75 for clearances and 1 for volumes.

However, size differences do not explain all the variations between adults and children. Many physiological processes evolve slowly towards adult functionality during childhood. Model  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  was developed from the allometric model  $\mathcal{M}_{allo}$ , by introducing a maturation factor  $K_{mat,child}$  in the previous equation:

$$\mu_{child,allo+mat} = \mu_{adult} \times \left( \frac{BW_{child}}{BW_{adult}} \right)^\beta \times K_{mat,child} \quad (4.7)$$

Maturation is highly correlated with age, and has been studied for many physiological processes, including absorption, first-pass effect, metabolism and transport. We derived maturation equations for mefloquine in the next paragraph.

With regard to interindividual variability, the absence of general rule for extrapolation between paediatric and adult populations lead us to assume the same interindividual variability for all parameters for both  $\mathcal{M}_{allo}$  and  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ , as well as the same residual

errors as those estimated in the adult population. This assumption relies on the general assumption that both allometry and maturation are supposed to take into account the size and metabolism differences encountered in the paediatric population, therefore a part of the interpatient variability.

Because in this work we had access to paediatric data, we used it as an external evaluation dataset to assess the extrapolation process for both  $\mathcal{M}_{allo}$  and  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ . The predictive capacity of these two models was evaluated by computing bias and RMSE on the paediatric data. We also evaluated the predictive capacity of the model without extrapolation,  $\mathcal{M}_{ad}$ . For comparison purposes, we also performed a population PK analysis of the paediatric data alone, using the same approach as for the adults. This led to model  $\mathcal{M}_{ch}$ .

### Maturation of Mefloquine

Mechanisms of absorption, distribution and elimination of mefloquine during treatment involve different physiological processes. Mefloquine is well absorbed, with a bioavailability estimated around 85% [146], but little is known about the exact mechanism of absorption. Molecules of mefloquine bind strongly with albumin (98% in adults), resulting in a slow diffusion. The unbound molecules of mefloquine are metabolised by cytochrome CYP3A4. Afterwards, mefloquine is eliminated through renal clearance.

These processes are slightly modified for children, due to ongoing maturation. Indeed, in parallel of the size differences warranting a first adjustment from adults, metabolism functions are not fully developed until a certain age. Therefore, drug metabolism has a distinct evolution which is characterised by differences of value for pharmacokinetic parameters. Analysing metabolism processes makes it possible to identify those which induce a difference with adults values and to adjust pharmacokinetic parameters with a maturation factor.

During absorption, bioavailability is the first process susceptible of maturation. As a substrate of CYP3A, mefloquine bioavailability will decrease with the available quantity of CYP3A during intestinal and hepatic first-pass effects. Each first-pass is characterised by its own extraction coefficient,  $E_{gut}$  for intestinal and  $E_{hepa}$  for hepatic. Consequently, the overall bioavailability  $F$  represents the amount of mefloquine that, once absorbed, is not metabolised during intestinal and hepatic first-passes and reaches the systematic circulation. Adult bioavailability is  $F_{ad} = (1 - E_{gut})(1 - E_{hepa})$ . However, in children both processes are modulated by the quantity of CYP3A. Indeed, depending on age, CYP3A are not produced in the same amount in children compared to adults. Gut and hepatic CYP3A abundance are characterised by their own maturation function [113]. Denoting  $K_{CYP3A}$  the maturation of CYP3A and  $K_{CYP3A4/5}$  the maturation of CYP3A4/5, the bioavailability for children can be written:

$$F_{ch} = (1 - E_{gut}K_{CYP3A})(1 - E_{hepa}K_{CYP3A4/5}) \quad (4.8)$$

With oral drugs, bioavailability is a key value in estimation of pharmacokinetic parameters, which are estimated as apparent, that is relative to the bioavailability. Therefore, it has an impact on all clearance and volume parameters. Let  $Cl_{ad}$  the apparent adult clearance related to the real clearance  $Cl_{ad,real}$  through  $Cl_{ad} = Cl_{ad,real}/F_{ad}$  where  $F_{ad}$  is the adult bioavailability. Likewise, we express the apparent clearance for



children  $Cl_{ch} = Cl_{ch,real}/F_{ch}$ .

As for volume, we have  $V_{ad} = V_{ad,real}/F_{ad}$  with  $V_{ad}$  the apparent volume,  $V_{ad,real}$  the real volume. Likewise, for children, we have  $V_{ch} = V_{ch,real}/F_{ch}$ .

In the blood stream, mefloquine binds strongly to albumin, leaving only a small fraction of mefloquine unbound. Let  $f_{u,ch}$  this fraction in children. While bound to albumin, mefloquine can not be eliminated from the blood stream and only the unbound fraction can be eliminated. Let  $Cl_{ch,u}$  the clearance of the unbound fraction of mefloquine in the blood. Therefore, we have:

$$Cl_{ch,real} = Cl_{ch,u} \times f_{u,ch} \quad (4.9)$$

leading to:

$$Cl_{ch} = \frac{f_{u,ch} Cl_{ch,u}}{F_{ch}} \quad (4.10)$$

In adults, 98% of mefloquine is bound to albumin, such that the adult unbound fraction is  $f_{u,ad} = 0.02$ . In children, the fraction of unbound mefloquine can be related to adult unbound fraction of mefloquine  $f_{u,ad}$  and to albumin concentration, which varies from  $C_{ad}$  (40 g/L on average) and the corresponding value in children,  $C_{ch}$ , respectively [113]. The following relationship links the unbound fraction of mefloquine in children to the albumin concentration:

$$f_{u,ch} = \frac{1}{1 + \frac{1-f_{u,ad}}{f_{u,ad}} \frac{C_{ch}}{C_{ad}}} \quad (4.11)$$

Moreover, albumin concentration in children can be expressed as a function of age [113]:

$$C_{ch} = 1.1287 \ln(age) + 33.746 \quad (4.12)$$

Therefore, we have:

$$Cl_{ch} = \frac{Cl_{ch,u}}{F_{ch}(1.383 \ln(age) + 42.339)} \quad (4.13)$$

Unbound mefloquine is metabolised by CYP3A4/5. Again, the quantity of CYP3A4/5 influences the extent of metabolism and its lower value in children needs to be taken into account. Moreover, clearance is also related to weight and an allometric factor needs to be introduced. Therefore, clearance of children unbound fraction of mefloquine is related to the adult value  $Cl_{ad,u}$  according to

$$Cl_{ch,u} = Cl_{ad,u} \times K_{CYP3A4/5} \times \left(\frac{W}{70}\right)^{0.75} \quad (4.14)$$

As previously stated, we deduce from equation 4.9 that clearance of unbound fraction in adults is  $Cl_{ad,u} = Cl_{ad,real}/0.02 = Cl_{ad} \times F_{ad}/0.02$ . Therefore:

$$Cl_{ch} = \frac{Cl_{ad}}{0.02(1.383 \ln(age) + 42.339)} \times \frac{F_{ad}}{F_{ch}} \times K_{CYP3A4/5} \times \left(\frac{W}{70}\right)^{0.75} \quad (4.15)$$

with

$$\frac{F_{ad}}{F_{ch}} = \frac{(1 - E_{gut})(1 - E_{hepa})}{(1 - E_{gut}K_{CYP3A})(1 - E_{hepa}K_{CYP3A4/5})} \quad (4.16)$$

As extraction coefficient are unknown for mefloquine, we arbitrary chose  $E_{gut} = E_{hepa} = 0.5$ .

We then need to evaluate maturation of the cytochrome. Their maturation have been characterised by T. Johnson *et al* [113] with:

$$K_{CYP3A4/5} = \frac{age^{0.83}}{0.31 + age^{0.83}} \quad (4.17)$$

$$K_{CYP3A} = 0.42 + \frac{0.639 \text{ age}}{2.35 + age} \quad (4.18)$$

Contrary to clearance, no maturation process interferes with volume in the blood. However, as previously stated, estimated volumes are apparent volumes. Therefore, adjustment with bioavailability is appropriate. Although there is no maturation, size adjustment is still warranted and we have  $V_{ch,real} = V_{ad,real} \times (W/70)$ . Therefore:

$$V_{ch} = V_{ad} \times \frac{F_{ad}}{F_{ch}} \times \left(\frac{W}{70}\right) \quad (4.19)$$

where  $F_{ad}/F_{ch}$  is given by in Equation 4.16.

#### 4.2.2.4 Optimal design for a paediatric population

Design optimisation was performed for the model using both allometry and maturation  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ . Design optimisation consists in selecting the best dose regimen and sampling times, given constraints such as the total number of samples or the times when samples can be taken, in order to allow precise estimation of the parameters. In this work we will focus on sampling times only because the doses were fixed in children. This is generally achieved through D-optimality, which consists in maximising the determinant of the Fisher information matrix (FIM) [135]. Although the FIM in NLME has no closed form solution, it can be approximated using a first order linearisation around the mean of the random effects. This method is implemented in PFIM, which we used here (PFIM version 4.0, running in R version 3.0) [147], and in most softwares performing design optimisation.

Because the design may be different depending on age, optimisation was performed in four different age-groups that were represented in the Thai study: an infant-toddler group (up to 3 years), which included only one infant in the actual study, a pre-school children group (4-5 years), a school-age group (6-11 years) and an adolescent group (12-15 years). Age groups were established following Gill *et al.* [14]. The infant group was merged with the toddler group due to the presence of only one infant. The oldest adolescent in the study is aged 15.

We therefore first performed optimisation on these 4 different groups, using the parameters  $\mu_{child,allo+mat}$  with the average weight and age observed in the real paediatric

study for each group. For each group the dose was set to the average dose in the group, yielding fixed parameters for  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  for each group.

We used the Fedorov-Wynn algorithm [148], which optimises over a discrete set of times, using the sampling times from the original paediatric protocol (0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 15, 25, 35, 55, 65) in a first step. We also set a constraint on the number of sampling points, performing several optimisations with 3 to 6 samples per subject. We refined this first design by running the Simplex algorithm, adjusting the set of possible times to include more informative time points, and running the Fedorov-Wynn algorithm again. This led to an optimal design for each age-group, from which we derived the final optimal design by choosing the closest sample times across groups.

In order to evaluate the impact of the interindividual variability, we also performed optimisation on the 4 different groups with different values of interindividual variability for all parameters. In the absence of rule, we can assume that the variability in the paediatric group is higher than in the adult population. Therefore, we chose to double the estimates of the interindividual variability obtained in the adult population for all parameters. We compared the obtained design with the optimal design.

The resulting optimal design is exact, with fixed days, which may be difficult to implement. We can relax this assumption by using sampling windows, to add flexibility to the practical implementation. As this cannot be implemented prospectively in PFIM, we derived sensible windows for the optimised design assuming the patients can come in anytime during daytime, and for several days on later visits.

#### 4.2.2.5 Evaluation of paediatric design

To illustrate the expected performance and the robustness of the optimal paediatric design, we evaluated its ability to estimate the PK parameters in children across a range of scenarios corresponding to different models and model parameters, through a simulation study. Figure 4.2 summarises the different stages of the evaluation.

We evaluated the design over the 4 different models previously introduced: (i) the extrapolated model with maturation ( $\mathcal{M}_{allo+mat}$ ), which was used to optimise the design; (ii) the adult model ( $\mathcal{M}_{ad}$ ) without extrapolation; (iii) a model derived from  $\mathcal{M}_{ad}$ , called ( $\mathcal{M}_{ad,abs}$ ), with a rate constant of absorption modified to the value  $k_a = 1$  to mimic a much slower absorption in children; (iv) the PK model obtained in the analysis of the paediatric data alone ( $\mathcal{M}_{ch}$ ).

In each scenario, we simulated  $L = 100$  data sets under the related model, for sampling times corresponding to the optimised design. The covariate distributions, the doses and the number of subjects were kept identical to those of the real paediatric study. Therefore, the simulated population was identical to the paediatric population in the database. We then re-estimated model parameters using Monolix for each simulation. Finally, we computed the relative bias and empirical relative standard errors (RSE) for each estimated parameter compared to the theoretical model value over the 100

simulations:

$$Bias(\theta_{k,th}) = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L \frac{(\hat{\theta}_k^{(l)} - \theta_{k,th})}{\theta_{k,th}}$$

$$RSE(\theta_{k,th}) = \frac{1}{L} \sqrt{\sum_{l=1}^L \left( \frac{\hat{\theta}_k^{(l)} - \theta_{k,th}}{\theta_{k,th}} \right)^2}$$

where  $\hat{\theta}_k^{(l)}$  is the estimate of the  $k^{\text{th}}$  parameter in simulation  $l = 1, \dots, L$  and  $\theta_{k,th}$  the theoretical value.

The same simulations were also performed for the empirical design, to compare the performance of the optimal design with the design that was in fact implemented in the children study. The same parameters were used to simulate the concentrations in both designs (optimal and empirical).

We also evaluated the performance of the design when relaxing the fixed times through sampling windows. We again simulated 100 data sets, but this time the sampling times for each visit were drawn according to a uniform distribution from the chosen sampling windows. Evaluation was performed in a similar manner as for the optimal design.

## 4.2.3 Results

### 4.2.3.1 Characteristics of both populations

Table 4.1 shows the demographic characteristics and biological measurements in the adult (left) and paediatric (right) datasets used in the present analysis. The adult population was almost exclusively male (1 woman), while the recruitment was more balanced in the paediatric study (51 girls and 60 boys, 59% male).

	Adults (N=77)	Children (N=101)
Weight (kg)	53.2 (7.3) - 52.0 [48.0; 58.0]	24.6 (10.8) - 23.0 [15.0; 35.0]
Age (year)	28.2 (8.8) - 25.0 [21.0; 35.0]	8.8 (4.2) - 10.0 [5.0; 13.0]
Haemoglobin (g/dL)	13.1 (2.14) - 13.3 [11.7; 14.9]	10.9 (1.9) - 11.0 [9.7; 12.4]
ASAT (UI/L)	34.4 (14.1) - 21.0 [25.0; 41.0]	34.9 (38.6) - 22.0 [18.0, 29.0]
ALAT (UI/L)	26.2 (17.1) - 21.0 [15.0; 31.0]	17.3 (27.0) - 8.0 [6.0 ;12.8]

Tableau 4.1 – Summary of demographic and covariate data. The values are the mean of the variables, with standard deviation in parentheses, followed by the median and the interquartile interval ( $[Q_1; Q_3]$ ).

Figure 4.3 shows the evolution of mefloquine concentrations with time in the two populations. Most adults were sampled 4 to 5 times during the study. On average, the first sample was taken 4 hours after the first dose, and the next at days 2, 3, 11, 36 and 56, with a few concentrations measured up to 62 days after the first dose. Four patients

had only one sample. Concentration profiles show accumulation over the first three days, when mefloquine is administered once daily, followed by a slow bi-phasic decline.

In children, the design was more sparse and variable (Figure 4.3b), and fewer samples were collected. Most children contributed three concentrations (51%) and 37% had only 2 concentrations taken. The first sample was usually taken at day 8, long after the end of the absorption phase. The second sample was around day 23, then at day 35 and 45.

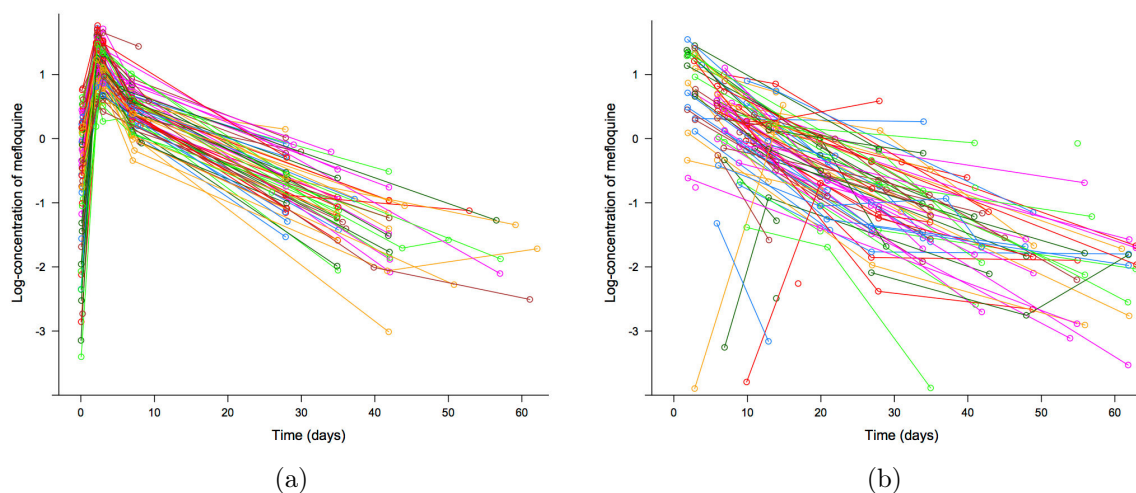


Figure 4.3 – Concentrations of mefloquine in blood (in mg/L), shown in log-scale: (a) adults; (b) children.

#### 4.2.3.2 Modelling the PK of mefloquine in adults

The final PK model was found to be a two compartment model with first-order absorption, due to significant tissular distribution. Absorption and elimination were found to be linear. The parameters in this model are the rate of absorption, the central and intercompartmental clearances, and the volumes of the two compartments, so that  $\phi_i = (k_{ai}, Cl_i, V_{1i}, Q_i, V_{2i})$ . The residual error was best described as a combined error model. We found that we could remove the variability in  $V_2$  from the model. This may be due to either a low interindividual variability for that parameter, or more likely, a lack of information to estimate that parameter.

Table 4.2 shows the population parameters estimated for the adult model  $\mathcal{M}_{ad}$ . The residual variability was low, indicating that the model explained most of the variability. Estimates were well estimated, with low standard errors. Absorption  $k_a$  and inter-compartmental clearance  $Q$  had the highest interindividual variability.

There was no bias in predicting the adult concentrations (bias=0.06), showing no systematic model misspecification, and the RMSE was estimated to be 1.14.

Parameters	Population values (RSE %)	Variability % (RSE %)
$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	4.2 (12)	81 (12)
$Cl$ (L/Day <sup>-1</sup> )	26.0 (5)	34 (11)
$V_1$ (L)	248.0 (5)	25 (17)
$Q$ (L.Day <sup>-1</sup> )	41.6 (15)	70 (18)
$V_2$ (L)	282.0 (7)	-
$a$	0.07 (24)	-
$b$	0.14 (11)	-

Tableau 4.2 – Estimates of the parameters in model  $\mathcal{M}_{ad}$  along with the relative standard errors of estimation (RSE) given in brackets. The first column shows the value of the fixed effect, while the second column gives the variabilities expressed as %.

#### 4.2.3.3 Extrapolation from adults to children

$\mathcal{M}_{ad}$  was then used as a basis for individual extrapolation to the paediatric population, yielding model  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ .

Extrapolation was assessed using the paediatric data as an external evaluation dataset on models  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ ,  $\mathcal{M}_{allo}$ ,  $\mathcal{M}_{ad}$  and  $\mathcal{M}_{ch}$ . VPC are shown in Figure 4.4.  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  (Fig. 4.4a) clearly overpredicts the observed concentrations in children during the first days of the trial, suggesting some discrepancy in absorption between the adult and the children population, either in the rate of absorption, in the bioavailability, or both. On the other hand, the elimination and distribution phases are not inconsistent with the prediction ranges, and the variability, shown by the breadth of the shaded areas, appears similar in children compared to adults.

To assess the impact of the different extrapolations involved in  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ , we compared the predictive abilities of the other models. The model  $\mathcal{M}_{ch}$  was obtained using a similar PK analysis as for the adults, and constitutes the best possible fit to the data. In our analysis, it served as a gold standard to assess the accuracy of model predictions, as it was the only model directly derived from the paediatric data. In children, we could not identify a distribution phase, therefore  $\mathcal{M}_{ch}$  was a one-compartment model. The absorption phase was unidentifiable and the estimates of  $k_a$  were unstable. Therefore, the absorption rate constant  $k_a$  was fixed to the value obtained in the adult population, without interindividual variability. As expected, there was no bias for  $\mathcal{M}_{ch}$  (0.06); the precision measured by RMSE was 0.89. The bias was significant for the three other models; the model with allometry  $\mathcal{M}_{allo}$  has in fact a slightly lower bias (-0.15) than the model with maturation  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  (-0.27). Both these models tended to underpredict children concentrations, while the adult model  $\mathcal{M}_{ad}$  systematically overpredicted concentrations in children (bias=0.34), as apparent in Figure 4.4. The RMSE for the two extrapolated models was quite high (respectively 1.2 and 1.1 with and without maturation). It was lower for  $\mathcal{M}_{ad}$  (0.8) than for  $\mathcal{M}_{ch}$  (0.9).

#### 4.2.3.4 Optimal design for the paediatric population

$\mathcal{M}_{allo+mat}$  was then used to design a sampling schedule for the paediatric population.

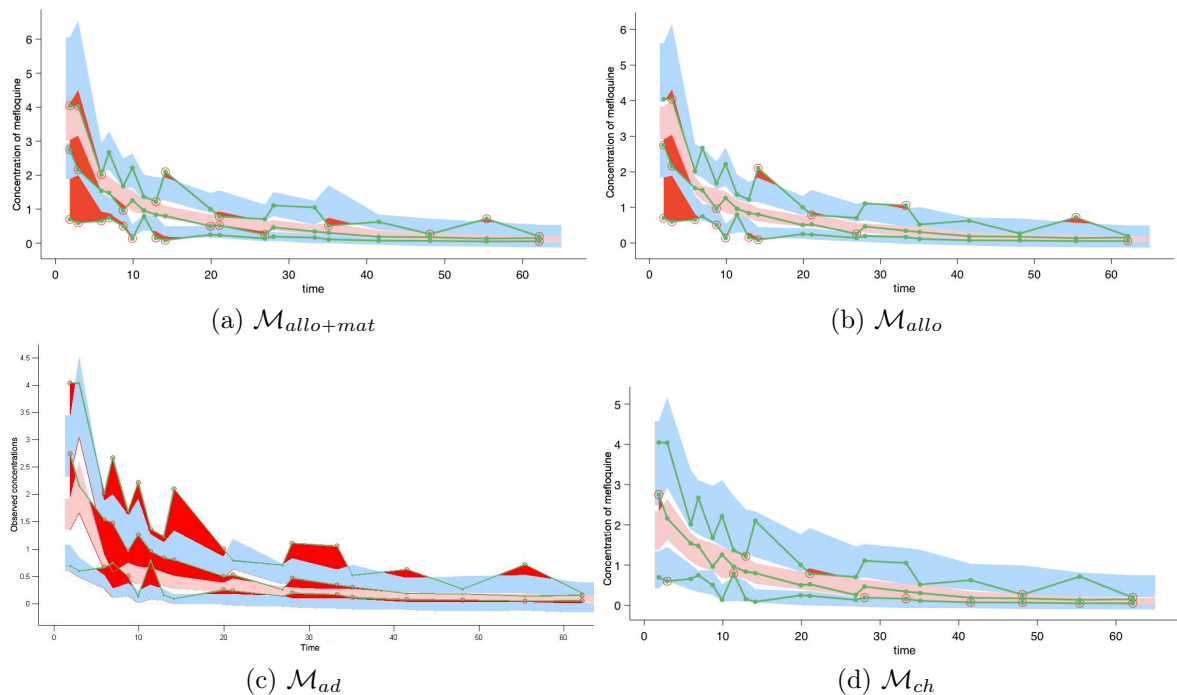


Figure 4.4 – Visual predictive check for extrapolation models on paediatric data

The 95% confidence interval for the median of the model is in pink, the blue area correspond to the 95% prediction band for the upper and lower limit of the 80% predictive interval, the red area characterize outliers data points. (a) extrapolation  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  from the adult model with allometry and maturation; (b) extrapolation  $\mathcal{M}_{allo}$  from the adult model with allometry; (c) extrapolation from the adult model  $\mathcal{M}_{ad}$ ; (d) model  $\mathcal{M}_{ch}$  constructed from the children database.

We first attempted to optimise designs with 3 or 4 sampling times, as this was close to the design in the paediatric database, which we call empirical design. But optimisation failed, indicating the model was not identifiable with so few samples. We therefore increased the number of samples to 5 or 6. Table 4.3 shows the optimal times found for each group for designs with 5 sampling points; several sampling times were found to be quite similar across designs, with three samples in the first 4 days and two after 65 days. The parameters were well estimated in each group, according to the RSE predicted by PFIM, with RSE around 5% for  $Cl$ ,  $V_1$  and  $V_2$ , and around 10% for  $k_a$  and  $Q$ . Inter-subject random effects should have somewhat higher RSE, between 20% and 30%, but the designs would still allow proper estimation of the variabilities. Designs with 6 sampling times gave similar results in terms of RSE, suggesting that 5 sampling times were sufficient in our case.

The optimal design merged the 4 designs, and the corresponding times are given in the last row of Table 4.3.

We also optimised the design for each group where we doubled the estimates of the interindividual variability obtained in the adult populations for all parameters using 162% for  $k_a$ , 68% for  $Cl$ , 50% for  $V_1$ , 140% for  $Q$  and 0% for  $V_2$ . Using 5 sampling times, we obtained very similar times than with the optimal design. Sampling times are very close for both optimisation.

Group	Age	Dose (ml/day)	Optimised times (days)
Infants-Toddlers	< 3 y.o.	87	0.1, 0.9, 4.5, 12, 57
Pre-School	4 - 5 y.o.	113	0.1, 0.9, 4.5, 13, 55
School age	5 - 11 y.o.	178	0.1, 2, 5, 14, 57
Adolescent	12 - 15 y.o.	342	0.2, 2, 6, 16, 66
Overall (optimal design)			0.1, 1, 5, 14, 57

Tableau 4.3 – Optimal sampling times for each age-group (first four rows), and for the optimal design across groups (last row). The four age groups correspond to an infant-toddler group including only one infant (13%), a pre-school children group (17%), a school-age group (37%) and an adolescent group (33%). Dose indicates the average quantity of mefloquine given per day.

Group	Age	Dose (ml/day)	Optimised times (days)
Infants-Toddlers	< 3 y.o.	87	0.1, 1, 5, 12, 60
Pre-School	4 - 5 y.o.	113	0.1, 1, 5, 12, 60
School age	5 - 11 y.o.	178	0.2, 2, 5, 13, 60
Adolescent	12 - 15 y.o.	342	0.2, 2, 6, 15, 66

Tableau 4.4 – Sampling times for each age-group with the following interindividual variability percentages: 162% for  $k_a$ , 68% for  $Cl$ , 50% for  $V_1$ , 140% for  $Q$  and 0% for  $V_2$ . The four age groups correspond to an infant-toddler group including only one infant (13%), a pre-school children group (17%), a school-age group (37%) and an adolescent group (33%). Dose indicates the average quantity of mefloquine given per day.

#### 4.2.3.5 Design evaluation

In order to assess robustness, we performed a set of simulations under different model assumptions.

Table 4.5 summarises the results of the evaluation for each combination of model (rows) and design (columns). For each model, we recall the values of the parameters used in the simulation, and for each design we give the relative bias and the empirical relative standard errors (RSE), expressed in percentages. Simulated patients had the same covariate distribution than in the real study. For the datasets simulated with the optimal design, parameter estimation was successful for all 100 datasets. The design in the paediatric database, or empirical design, on the other hand, generated a few simulations for which we were unable to estimate all the standard errors, mostly for absorption, inter-compartmental clearance and their respective random effects.

Because only the estimated values, not their RSE, were used to compute the relative bias and empirical RSE, all the figures in Table 4.5 were computed over all the corresponding runs. As seen in the table, there was no bias in the parameter estimates when the data was simulated according to the optimal design, regardless of the actual model. For the first model,  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ , this only shows that the estimation algorithm provides unbiased estimates, as expected. For the other models, it reflects that there is enough information in this design to estimate the parameters under different model misspecifications. The empirical RSE were also in line with predictions from PFIM,



ranging from 3 to 15% for model  $\mathcal{M}_{allo+mat}$ , the model used to establish the optimal design. More interestingly, precision of parameters was also similar for the other models, showing that the optimal design allows unbiased and precise estimates to be obtained over a range of model changes.

We can contrast this behaviour with the performance of the empirical design. Across all four models, we found that this design had relatively high bias for either  $k_a$  or its variability  $\omega_{k_a}$  or both, even when the true model was the much simpler one-compartment model that was estimated to best describe the real data collected in children. In addition, this design was less robust to changes in the model assumptions, as other parameters such as  $\omega_Q$  and  $\omega_{V_1}$  proved difficult to estimate, yielding very large and implausible values or very large RSE.

Although the optimal design gives good results, actually respecting the exact sampling times may be difficult to implement in practice. We therefore also evaluated a design with the following sampling windows, which relaxes the exact optimised design: the first sample time was taken between 1 and 5 hours after the first dose, the second between 1 hour before and 12 hours after the second dose. For the third to fifth sampling time, we allowed for 12 hours sampling windows over several days, as the concentrations changed more slowly over this period: the third time was assumed to be in daytime during days 4 or 5, the fourth during days 13 to 16, and the final sampling window was from day 55 to 60. The evaluation over 100 simulated datasets of this design gave similar results for every model compared to the optimal design, in terms of empirical RSE and relative bias. Full numerical results for simulations on the sampling windows design are presented in Table 4.6.

#### 4.2.4 Discussion

The objective of the present work was to design a pharmacokinetic paediatric study using adult information in malaria. To this end, we investigated the impact of design on the information gained from the children study, exploring models taking into account prior adult information through extrapolation by allometry and maturation. We used the paediatric data both as an external evaluation dataset and to suggest alternative models to test the robustness of both the empirical design actually performed in children and the optimised design. We assessed their performance with regard to changes in parameter assumptions.

In the pharmacokinetic analysis in adults, a two-compartment model was found to best describe the pharmacokinetics of mefloquine. In previous studies [149, 150, 151, 152], both one and two-compartment models have been used to describe its pharmacokinetics. However, a more appropriate sampling schedule shows evidence of tissular distribution [153, 154], both in patients [155] and in a large population of healthy military personnel administered with mefloquine for malaria prophylaxis [156]. The parameter estimates we obtained in the present analysis were consistent with the estimates from these two studies. In particular, we found a slow elimination for mefloquine, with a terminal half-life of 17 days, in line with previous estimates of 14 to 16 days consistent with Jullien *et al* [141].

In our study, we derived the PK parameters in children from the parameters in

---

Model	Parameter	Value	Optimal design		Empirical design	
			Relative bias (%)	Empiric RSE (%)	Relative bias (%)	Empiric RSE (%)
$\mathcal{M}_{allo+mat}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	4.16	-1.29	7.90	469.43	486.60
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	26.00	0.58	2.67	-0.73	3.72
	$V_1$ (L)	248.00	-2.33	4.39	-6.85	10.82
	$Q$ (L.Day <sup>-1</sup> )	41.60	4.21	9.86	6.56	21.78
	$V_2$ (L)	282.00	2.30	4.98	0.91	7.13
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	-2.22	8.10	16.11	34.97
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.34	-0.31	5.66	-2.37	8.11
	$\omega_{V_1}$ (-)	0.25	-1.71	11.45	18.02	29.94
	$\omega_Q$ (-)	0.70	-0.03	15.37	-1.24	20.71
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.07	-1.32	7.47	1.16	11.16
$b$ (-)	0.14	-2.07	9.48	-8.63	14.01	
$\mathcal{M}_{ad}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	4.16	-2.75	8.33	219.15	240.32
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	26.00	-0.52	3.73	-1.69	3.98
	$V_1$ (L)	248.00	-1.46	4.08	-11.27	13.39
	$Q$ (L.Day <sup>-1</sup> )	41.60	5.54	14.08	22.60	31.75
	$V_2$ (L)	282.00	2.78	5.34	5.79	9.30
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	-2.61	8.38	15.17	33.64
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.34	-1.12	7.89	-2.43	8.93
	$\omega_{V_1}$ (-)	0.25	0.59	14.18	14.58	30.73
	$\omega_Q$ (-)	0.70	3.74	17.12	5.95	23.87
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.07	-1.73	6.10	0.14	7.38
$b$ (-)	0.14	-4.15	12.62	-15.82	23.08	
$\mathcal{M}_{ad,abs}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	1.00	-1.67	12.11	319.11	337.19
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	26.00	-0.28	3.58	-1.60	4.15
	$V_1$ (L)	248.00	-2.35	8.70	-3.54	14.92
	$Q$ (L.Day <sup>-1</sup> )	41.60	2.45	15.95	40.62	53.55
	$V_2$ (L)	282.00	3.03	7.08	2.44	11.33
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	-2.93	9.09	1.63	32.17
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.34	0.17	8.68	-1.65	10.18
	$\omega_{V_1}$ (-)	0.25	4.68	19.47	31.07	39.23
	$\omega_Q$ (-)	0.70	0.72	21.54	30.07	42.85
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.07	-0.53	4.55	-0.88	7.99
$b$ (-)	0.14	-8.68	15.15	-13.45	26.38	
$\mathcal{M}_{ch}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	4.16	3.77	10.23	13.51	50.28
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	14.30	1.82	5.54	1.92	7.32
	$V$ (L)	263.00	0.64	5.43	-0.62	7.81
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	-1.74	14.36	52.26	53.87
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.63	-2.33	8.69	-0.41	8.80
	$\omega_V$ (-)	0.66	0.18	6.93	-4.48	10.43
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.08	-0.84	7.66	3.05	11.80
	$b$ (-)	0.35	-0.04	5.32	-4.18	9.98

Tableau 4.5 – Validation of optimal design on different models. Models are  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  based the adult model  $\mathcal{M}_{ad}$  with allometry and maturation;  $\mathcal{M}_{ad}$  the adult model;  $\mathcal{M}_{ad,abs}$  the adult model with a different absorption;  $\mathcal{M}_{ch}$  the model built from the children data. Relative bias and empiric RSE are expressed in pourcentages.

Model	Parameter	Value	sampling windows	
			Relative bias	Empiric RSE
$\mathcal{M}_{allo+mat}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	4.16	-1.23	9.12
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	26.00	-0.39	3.08
	$V_1$ (L)	248.00	-1.61	3.93
	$Q$ (L.Day <sup>-1</sup> )	41.60	4.28	11.19
	$V_2$ (L)	282.00	1.28	4.12
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	0.51	7.81
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.34	-0.08	6.66
	$\omega_{V_1}$ (-)	0.25	-1.79	10.39
	$\omega_Q$ (-)	0.70	-0.71	14.87
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.07	-2.45	8.81
$b$ (-)	0.14	-2.08	7.75	
$\mathcal{M}_{ad}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	4.16	-3.01	9.26
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	26.00	0.67	3.57
	$V_1$ (L)	248.00	-1.34	4.37
	$Q$ (L.Day <sup>-1</sup> )	41.60	2.27	12.50
	$V_2$ (L)	282.00	1.36	5.62
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	-2.58	7.25
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.34	-0.48	7.12
	$\omega_{V_1}$ (-)	0.25	0.09	15.32
	$\omega_Q$ (-)	0.70	0.69	17.64
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.07	-1.94	6.30
$b$ (-)	0.14	-3.05	10.99	
$\mathcal{M}_{ad,abs}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	1.00	-0.72	11.57
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	26.00	-0.48	3.78
	$V_1$ (L)	248.00	-1.28	7.92
	$Q$ (L.Day <sup>-1</sup> )	41.60	1.21	16.88
	$V_2$ (L)	282.00	2.71	7.95
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	-1.17	8.01
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.34	0.36	8.19
	$\omega_{V_1}$ (-)	0.25	1.69	20.19
	$\omega_Q$ (-)	0.70	-0.15	21.64
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.07	-0.83	4.88
$b$ (-)	0.14	-5.86	13.53	
$\mathcal{M}_{ch}$	$k_a$ (Day <sup>-1</sup> )	4.16	0.48	9.45
	$Cl$ (L.Day <sup>-1</sup> )	14.30	0.53	5.60
	$V$ (L)	263.00	1.43	5.15
	$\omega_{k_a}$ (-)	0.81	-0.29	12.86
	$\omega_{Cl}$ (-)	0.63	-0.91	6.75
	$\omega_V$ (-)	0.66	-1.13	6.98
	$a$ (mg.kg <sup>-1</sup> )	0.08	-0.84	8.31
	$b$ (-)	0.35	-0.10	5.10

Tableau 4.6 – Evaluation of the design with sampling windows derived from the optimised design. Models are  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  based the adult model  $\mathcal{M}_{ad}$  with allometry and maturation;  $\mathcal{M}_{ad}$  the adult model;  $\mathcal{M}_{ad,abs}$  the adult model with a different absorption;  $\mathcal{M}_{ch}$  the model built from the children data.

adults by using simple methods combining allometry and maturation functions. Allometric scaling to predict structural and functional properties of vertebrate cardiovascular and respiratory system was formally introduced by West *et al.* in 1997 [96]. As the etymology underlines, the purpose of allometry was initially to find measurements working across and within species. The allometric coefficients (e.g. 0.75 for clearances or 1 for volumes [96]) have been estimated in human populations and found to be compatible with the theory [98]. Allometric coefficients can also be estimated in specific PK studies, although conclusive evidence that they differ from the theoretical values is questionable and may in fact reflect model misspecification. On the other hand, there is mounting evidence that allometric relationships may need to be adjusted in early childhood. For example, Peeters *et al.* found differences of clearance exponents in a study including 98 subjects from neonates to adults, and suggested to use an exponent varying with weight [106]. This discrepancy between size-based scaling and effective changes in model parameters in neonates and very young children can partially be explained by additional maturational changes in physiological processes during this period. Maturation functions have been proposed for several drugs [114, 113], and we adapted them to the characteristics of mefloquine, such as binding properties and first-pass metabolism. A similar approach was used by Anderson and Holford in several studies [95, 112, 98, 130]. In particular, their work on paracetamol involved different physiological processes such as renal and hepatic clearance [99]. In the present work, we applied their methods with formulae specific to mefloquine by considering the maturation of the cytochromes and of albumin concentrations.

The extrapolated models were evaluated using the data collected in the paediatric study as an external evaluation dataset, to assess how well the children data could be predicted considering only prior information in adults. The results were not particularly good, as the model was found to systematically underpredict the early concentrations in children. Using the adult parameters directly was of course also not appropriate, as not taking into account the body size factor led to a systematic overprediction. Compared to the impact of allometry, the contribution of maturational changes here was small and even slightly increased the prediction bias. This may be due to the fact that the major impact of maturation for mefloquine occurs in neonatal and infants, and our population included only 6 very young children (less than 2 years old).

Other methods could be used to extrapolate from adults to children. A physiological approach, describing the intricacies of biological processes, is provided by the physiologically based pharmacokinetic models (PBPK). The model equations rely on principles of mass transport, fluid dynamics and require knowing the exact drug process. Although very rich, the PBPK models often contain a large number of unknown parameters, the determination of which requires many specific studies. PBPK models have not yet been established for mefloquine. Knibbe *et al.* [93] proposed an alternative model combining both PBPK models and maturation with the development of semi-physiological functions for specific processes. They applied this method on glomerular filtration rate in a study of gentamicin, tobramycin and vancomycin including 1,760 patients from preterm to adults. The present work could benefit from such an approach, using biological system-specific rather than drug specific informations. Approaching a physiological process such as maturation of cytochrome, in particular CYP3A, in childhood would give more precise results. However, it would require more covariates which were not available in our paediatric study.

---

Despite the lacklustre performance of the maturation model in terms of predictive ability, in the present work, we used the full extrapolated model, including both maturation and allometry, to produce the optimal design. We wanted to reproduce the actual clinical process, where the children data would not be available to assess which model performs best, and to take into account all the prior knowledge on the drug.

The recommended design, blending the 4 age-group specific optimal designs, performed very well in our simulations, yielding low RSE for all parameters, confirming that the blended recommended design is appropriate for the entire paediatric dataset. Even in this complex study with a distribution of ages and weights, PFIM predicted quite well the range of standard errors found in the simulation study. Optimising the design of a clinical trial for mefloquine has already been addressed in adults [157, 151], and our results here are in agreement with these previous studies. In particular, Jansen *et al.* [151] considered optimal designs for various combinations of mefloquine and another malaria drug, but for a mixed population including adults, pregnant women and children. The optimal designs consisted of two groups of subjects with 5 samples each, including an early sample (2 or 3 hours after dosing), a sample at day 2 and day 7, and 2 additional samples different among the two groups. In our own work, we focused only on the paediatric population, but the results over the different age-groups in the study, including adolescents, suggested that there is not much difference in the sampling schedule recommended over a large span of ages. Indeed, the similar RSE found in study [151] suggest that their design would also be quite robust.

For optimisation, we assumed identical interindividual variability between the paediatric population and the adult population. This assumption relied on the fact that allometry and maturation were supposed to take into account the variability due to size and maturation of metabolism throughout childhood. This choice can be questioned, but in the absence of a specific rule or any specific methodological results, it appeared to be the most sensible. However, in order to evaluate the impact of that assumption on the design optimisation, we performed an optimisation with higher interindividual variability, as could be assumed in a paediatric population. Results showed little differences, indicating that the assumption of similar interindividual variability between both population has a low impact, in this case, on the optimised design.

We assessed the performance of the optimal design in a simulation study including four different sets of model assumptions, designed to test model departures from the predicted PK in children. Of course, we cannot expect a design to perform well when the PK changes completely, but the range of scenarios we simulated reflected changes that could be expected when moving from adults to children. Overall, the optimal design performed much better than the empirical design from the real paediatric study in all scenarios. With the empirical design, absorption parameters were always poorly estimated, because of the lack of early time points, and this seemed to have an impact also on the distribution parameters. If we were then performing a real analysis of the paediatric data, we would need to simplify the model, to fix some parameters to the adult value, or to perform a joint analysis of adult and children data together, risking biased estimates if populations are in fact different. Here, in the analysis of the paediatric data alone, we had to use a simplified one-compartment model with fixed absorption ( $\mathcal{M}_{ch}$ ), illustrating the choices that poor designs will lead to.

---

In this particular case, the empirical design also reflected logistic and practical constraints. Indeed, most children did not have as many measurements as was originally planned per protocol, which specified that 3 or 4 samples were supposed to be randomly collected during the first three days and during the second week, with an additional 1 or 2 samples taken on different days between the 21<sup>st</sup> and the 63<sup>rd</sup>. In the empirical design, most patients only had 3 samples and the first sample was usually after 5 days, yielding no information about the absorption phase. Because mefloquine has a long half-life, late follow-up requires additional visits to the treating centres which may not be convenient or cheap enough for the families to afford. However these late time-points are crucial for a good estimation of the distribution and terminal phases.

A few studies on the PK of mefloquine included children [150], but there has been no specific paediatric study of mefloquine with an informative design. Here, when we analysed separately the paediatric data, we could not identify a two-compartment model. But the poor performance of the empirical design in the simulations also suggested that a more informative design could have been obtained if the available adult information had been taken into account, even if the paediatric PK differed substantially from the adult PK.

In order to get around some of the logistic and practical constraints of a fixed design, a solution is to propose time windows around the sampling times found for the optimal design. In the present study, we evaluated a relaxed design with the same simulation setting as for the optimal and empirical designs, and found similar performances. The windows were chosen empirically, with sensible assumptions, and a similar approach could be implemented in practice with the physicians of the trial, who are generally aware of the logistic constraints they need to respect. Evaluating relaxed designs through simulations like we did in the present study is possible for a limited number of designs, but this approach can also be implemented prospectively. Sampling windows can be specified for instance in the software PopED, which could be used instead of PFIM to further develop the presented method [158]. Here however, we found good results with sensible sampling windows derived from the optimal design.

An interesting finding of our work is the message that the design need not be perfect, as long as it is robust enough. As is always the case in optimal design, the model we are trying to estimate is unknown prior to performing the study, but needs to be specified to design that study, and the design will only be appropriate if the model is correct. A way to enhance robustness is to ensure that the design performs well across different model and parameter assumptions. Here, we show how a cycle of simulation-evaluation can be integrated in the decision process to safeguard against reasonable departures from candidate model assumptions, by comparing the performance of the optimised design for different models. In the case of mefloquine, the optimised design performed well both for the extrapolated model  $\mathcal{M}_{allo+mat}$  and for the real model derived from children data ( $\mathcal{M}_{ch}$ ). Here, we used D-optimality, which relies on prior knowledge of the parameters, but we could enhance robustness through ED-optimality, which allows to incorporate uncertainty in the prior parameter specifications [159]. These methods could be investigated in order to obtain more robust design in paediatrics studies, where parameters are usually unknown and the inter-individual variability very high.

In our study, we used data from an adult population and extrapolated the estimated

---

parameters to the children through allometric and maturation considerations. A similar method could be applied to estimates obtained from the literature. Another interesting approach in this context is adaptive designs, where the initial design is refined through one or several intermediate analysis. Dumont *et al.* [136] applied optimal two-stage designs in a paediatric context and showed that such designs can correct initial model misspecifications. In their work, the prior information on children was obtained by extrapolating to a children population a PBPK model developed in adults and performing a population PK analysis on simulated data from a virtual paediatric population, an alternative to extrapolation models.

In the present study we use repeated optimisation and simulation to evaluate the optimised and alternative designs before implementation, chalking them across different model assumptions. The framework presented in Figure 4.2 can therefore be implemented in the clinical development process as a way of qualifying prospective designs to gauge the probability of success of a future trial, as well as convey to clinical teams the importance of implementing the designs in a rigorous way. Because logistic constraints can be elicited prior to the study to be taken into account both at the design stage and at the implementation stage, it is a powerful way of ensuring that the constraints are well accepted and that the design is applicable in practice.

In conclusion, the present work supports using adult prior information for design optimisation in paediatrics. Optimal design methodology combined with allometry and maturation allowed determination of sampling schedules appropriate for children. The optimal design was more robust and provided better estimates for pharmacokinetic parameters for paediatrics, taking into account age specificities.

---

## 4.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons évalué le design d'une étude pharmacocinétique en pédiatrie élaboré à partir de prédictions pharmacocinétiques. Nous avons prédit les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant grâce à l'extrapolation, en exploitant des données déjà disponibles chez l'adulte via l'allométrie et la maturation.

Le design obtenu par cette méthode donne de bons résultats par simulations lorsqu'il est adopté. Même avec un modèle relativement éloigné du modèle pharmacocinétique supposé chez l'enfant, les résultats prédisent correctement les paramètres.

Bien que la prédiction directe des paramètres pharmacocinétiques nous paraisse reposer sur des hypothèses trop fortes pour la réalité, notamment pour la méfloquine, nous recommandons d'utiliser l'extrapolation dans le but d'aider à la décision pour la construction du design de l'étude pharmacocinétique.





# Chapitre 5

## Planification d'un essai de recherche de dose en pédiatrie

### 5.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons les travaux issus l'article Petit *et al.* publié fin 2016 dans *Statistical Methods in Medical Research* [22], intitulé « *Unified approach for extrapolation and bridging of adult information in early-phase dose-finding paediatric studies* » et dont voici le résumé.

Les essais de recherche de dose sont les premiers tests effectués sur l'homme lors du développement d'un médicament, particulièrement chez l'enfant. La planification de l'essai est un moment crucial. Il faut choisir les doses qui seront testées. Pour chacune d'entre elles, il faut aussi choisir la probabilité de toxicité qui lui est associée. Ces choix sont cruciaux et pourtant ne reposent souvent sur aucune hypothèse scientifique. En pédiatrie, la prédiction de ces doses à partir de l'extrapolation de données adultes préalablement récoltées pourrait s'avérer une aide importante à la décision.

Ensuite, viennent souvent les choix concernant la méthodologie. En particulier, dans une configuration bayésienne, il faut choisir les lois *a priori* des paramètres du modèle. Ce choix délicat peut aussi être discuté en fonction de l'information qui est apportée.

Plusieurs questions se posent alors. Comment utiliser l'information de l'adulte afin de mieux planifier l'essai clinique de recherche de dose ? Peut-on établir les doses à tester à partir de celle-ci ? Peut-on anticiper la toxicité qui devrait être observée en pédiatrie par rapport aux informations recueillies chez l'adulte ? Est-il possible de choisir une loi *a priori* à partir des toxicités déjà observées dans la population adulte et du nombre de patients recrutés ? Et finalement, la synthèse de ces décisions dans un essai améliore-t-elle la détermination de la MTD ?

Nous choisissons de nous placer dans le cadre d'un essai de recherche de dose bivarié, pour lequel l'efficacité est étudiée en même temps que la toxicité. Nous utilisons le modèle statistique de la méthode de réévaluation séquentielle bivariée (*bivariate*

*continual reassessment method*) dans un cadre bayésien. Afin de déterminer le choix des doses à tester, nous utilisons trois méthodes. Nous calculons les doses pédiatriques soit (i) linéairement par rapport au poids, soit (ii) à l'aide de l'allométrie, soit (iii) proportionnellement aux clairances calculées grâce à l'extrapolation. Afin de calculer la clairance pédiatrique, l'extrapolation avec allométrie et maturation est utilisée. Ces méthodes nous permettent d'établir trois ranges de doses à tester.

Pour chaque dose d'un des trois ranges, nous estimons une probabilité de toxicité initiale, le *working-model*, avant de commencer l'essai. A cette fin, nous utilisons les données de toxicité adultes. Nous exploitons la pharmacocinétique, pour laquelle une courbe de dose-toxicité a pu être estimée, mais aussi les toxicités récoltées lors de la recherche de dose chez l'adulte, que nous mettons en commun afin d'estimer une courbe de dose-toxicité. Si les deux informations existent, nous rassemblons les deux grâce à une méthode de mélange.

Enfin, afin de choisir la loi *a priori* des paramètres du modèle, nous utilisons le nombre de patients anticipés en se basant sur la méthode de l'effective sample size développée par S. Morita.

Afin d'évaluer la méthode de planification, nous réalisons des simulations à partir d'un cas réel, celui de la molécule d'erlotinib pour laquelle nous possédons des données adultes de pharmacocinétique et de toxicité en nombre suffisant pour pouvoir extrapoler. Par ailleurs, le paradigme de l'extrapolation entre adulte et enfant est acceptable pour cette molécule. Enfin, nous basons certaines simulations sur les résultats présentés dans deux publications [160, 161] rapportant des études réalisées en pédiatrie sur cette molécule.

En utilisant les trois méthodes, les ranges de doses obtenus sont assez différents les uns des autres. Physiologiquement, il est recommandé de déterminer le choix des doses en utilisant l'extrapolation de l'adulte à l'enfant.

Pour les trois ranges de doses, des simulations sont réalisées. Celles-ci consistent à simuler des toxicités et des efficacités à partir de courbes de toxicité théorique, puis en utilisant la méthode de réévaluation séquentielle bivariée, à recommander la dose la plus efficace sous contrainte de toxicité. Les simulations sont évaluées avec le pourcentage de jeu de données recommandant la bonne dose, c'est-à-dire la dose théorique. Les résultats des simulations sont concluants avec un pourcentage élevé de bonnes recommandations.

## Sommaire du chapitre

---

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>105</b>
<b>5.2</b>	<b>Article accepté à <i>Statistical Methods in Medical Research</i></b>	<b>108</b>
5.2.1	Introduction	108
5.2.2	Model and methods	110
5.2.2.1	Bivariate Continual Reassessment Method (bCRM)	110
5.2.2.2	Extrapolation from adult data to paediatrics	112
5.2.3	Simulations	118
5.2.4	Results	124
5.2.5	Guidelines	126
5.2.6	Discussion	128

---

---

<b>5.3 Conclusion . . . . .</b>	<b>130</b>
---------------------------------	------------

---

## 5.2 Article accepté à *Statistical Methods in Medical Research*

### 5.2.1 Introduction

Phase I dose-finding studies represent the first transition from laboratory work to a clinical setting and aim to obtain reliable information on the pharmacokinetics (PK), safety and tolerability of a drug. Typically, these trials are performed on healthy subjects unless the drug is intended for the treatment of malignancies (i.e., oncology).

In paediatric clinical trials, invasive procedures are avoided or at least minimised for ethical reasons and the usefulness of clinical trials in children has been widely debated over the last decades [17], as highlighted by two papers recently published in the journal of the American Academy for Paediatrics [18, 162]. Several authors and specialists have reported a critical need for more clinical studies in paediatrics combined with an improvement in the methodologies used in practice. Some authors have argued that incorporating prior knowledge from adults should help attain a better understanding of the paediatric population. However, other studies have shown that children should not be considered small adults but rather a specific population with a different metabolism that is not necessarily linearly related to growth [99, 17].

For dose-finding paediatric studies, guidelines have been suggested for the choice of starting subset doses [163] (e.g., the starting dose should equal 80% of the adult recommended dose, and these doses should then be increased by 30% to obtain the subset doses). However, these recommendations are arbitrary and do not rely on any scientific justifications. As a result, to improve the selection of the dose-range that should be used in a paediatric study based on the use of adult information, this information should be investigated through (1) the choice of the dose-range for a paediatric trial, (2) the dose-finding model and (3) its parametrisation.

**Motivating example:** Erlotinib is an oral inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase that blocks cell cycle progression and can slow down tumour progression. This anticancer agent was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of glioblastoma in adults. Several early-phase trials were conducted in adults to study the toxicity and PK of this drug at different dose levels [164, 165, 166, 167, 168, 169, 170], and two phase I paediatric studies were conducted after the publication of the results in adults. However, only a small amount of the knowledge obtained from the adult trials was used in the design and planning of the paediatric trials. Georger *et al.* [161] used 80% of the dose recommended for adults as the starting dose and incremented this dose by steps of 25 mg/m<sup>2</sup> to obtain the subset dose levels; however, these researchers provided no scientific justifications for these choices. Neither the available adult information nor expert opinions were used to parametrise the model-based dose-finding design. Jakacki *et al.* [160] also conducted a phase I dose-finding trial for erlotinib in paediatric subjects and selected the starting dose level according to the bioavailability of the solution for injection. The authors did not describe the method used for the selection of the subset dose levels, and information from studies on the adult population was not used to build a more appropriate trial for the paediatric population. This motivating example highlights the need for the development of proper extrapolation or bridging methods that should be used when

---

prior knowledge from the adult population is available.

In the development of a dose-finding model for the paediatric population, difficulties regarding the evaluation of toxicity alone (except in oncology) have led to the use of a joint model for both toxicity and efficacy instead of a model that evaluates toxicity prior to efficacy. Several statistical methods are available for the design of early stage phase I/II clinical trials. Among them, Bayesian methods, such as the EFFTOX design and the bivariate Continual Reassessment Method (bCRM), have been proposed [67, 70]. Although initially used in oncology settings, these methods have also been used for studies of the paediatric population [171]. Additionally, Broglio *et al.* [172] proposed a method in which adult and paediatric trials are performed simultaneously with dose-finding models for each population that share an identical slope but a different intercept. Doussau *et al.* [163] reviewed the methods that could also be used in paediatrics, such as '3+3', CRM with its modifications and EWOC.

The use of an adaptive dose-finding method requires that three components be fixed prior to initiation of the trial:

(1) **Dose-range:** Misspecification of the dose-range in a clinical trial can lead to inappropriate dose selection and invalidation of the trial. Because children have a specific metabolism, we proposed the establishment of a dose-range that is more suitable to the paediatric metabolism [173]. For that purpose, we proposed the estimation of paediatric PK parameters from adult PK data, which are often available long before data for the paediatric population are available, using extrapolation techniques, such as allometry and maturation.

(2) **Working model (WM)** or initial guess of dose-toxicity and dose-efficacy relationships: Working models are usually selected based on information from experts. In some cases, a unique choice of WM can be misleading and result in the selection of an inappropriate dose. One approach for overcoming this issue is to use several WMs for toxicity and efficacy using the bCRM [59, 58] and to select the best model with based on the Watanabe-Akaike information criteria developed by Watanabe (WAIC) [56, 174].

(3) **Prior distribution** of the model parameter(s) to be estimated: Although using standard non-informative priors is often advised, it is difficult to assess to what degree this choice is informative or non-informative. Moreover, it may be interesting to include information in the priors while controlling the informativeness in cases with a small effective sample size, particularly in paediatrics. Regarding the selection of priors, we considered a method developed by S. Morita [60, 1], which consists of evaluating the informativeness of a prior in terms of the effective sample size. The more informative a prior is, the more patients are needed to compensate for it. In a paediatric setting, where the sample size is small, this scale is a strong asset for evaluating a chosen prior. However, if the chosen prior is too informative or misspecified compared with the paediatric reality, a non-informative alternative should be available. In this case, we have modified a method proposed by Lee *et al.* and Zhang *et al.* [54, 57] that introduced the concept of "adaptive-prior" into dose-finding studies. The idea is to be able to switch during the trial to a less informative prior if a misspecification in the prior choice is detected.

The aim of this paper is to propose a unified approach for the design of a paediatric dose-finding clinical trial through the extrapolation and bridging of information gleaned from the adult population. We have gathered and modified various methods that have

---

been developed in different fields to propose a unified approach. The novelty of our work consists of the proposal of extrapolation with maturation from adult PK into the definition of the dose-range (1) and of the use of adult information from several sources to better parameterise the dose-finding design (2)-(3) instead of leaving these decisions to arbitrary choices. In this work, several options are proposed for the selection of the dose-range, the WM and/or the parametrisation of the dose-finding design (Figure 5.1). Section 2 details the dose-finding model, illustrates the options for specifying the dose-range and describes the parametrisation of the design using adult information. The simulation settings and results are given in Sections 3 and 4. Finally, guidelines are proposed in Section 5 and, a discussion is provided in Section 6.

## 5.2.2 Model and methods

We considered the design of a phase I/II clinical trial in the paediatric population using the Bayesian bCRM as the dose allocation method. Section 5.2.2.1 presents the bCRM method and the dose allocation algorithm.

The first step (1) consists of defining the doses to evaluate. We proposed three options for the selection of the dose-range using adult to paediatric extrapolation methods, which use different adjustments of the paediatric dose from the adult's recommended dose: linear, related to weight with allometry, and related to physiological processes with maturation functions to account for maturation differences between adults and children. These three options are described in Section 1.

Once the doses are defined, step (2) consists of associating each dose with a given initial guess of the toxicity and efficacy probability, and these relationships are called "working models" (WMs). The selected doses are supposed to be within a desirable toxicity and efficacy interval to ensure that patients are not overtreated or undertreated. The WMs are constructed by gathering several prior sources of information from the adult population, such as pharmacokinetics, phase I trials, phase II trials, toxicity and clinical response. We proposed two options for the WMs: using only one WM, or using several WMs and selecting the optimal WM using automatic criteria. A description of the methods used to elaborate the WMs is given in Section 2.

Finally, step (3) involves the selection of the dose-response parameter density of the priors used in the bCRM. We proposed two options for these priors: considering adult information or considering the case with the least information. These are described in Section 3, and a summary of this general framework is presented in Figure 5.1.

### 5.2.2.1 Bivariate Continual Reassessment Method (bCRM)

In this general framework, we used the bivariate continual reassessment method (bCRM) as phase I/II dose-finding methods. This design proposes a joint model for both toxicity and efficacy [42, 70]. The aim of this method is to identify the safe most successful dose (sMSD) which is the most successful dose under toxicity restriction.

Let  $d_1 < d_2 < \dots < d_K$  be the paediatric doses to be evaluated in the study, with  $K$  the number of discrete dose levels, and  $n$  the total number of patients to be recruited. Choice of doses is discussed in Section 1. Toxicity and efficacy are random binary variables (0,1) where  $Y_j = 1$  denotes a toxicity for patient  $j$  ( $j \in 1, \dots, n$ ) and  $Z_j = 1$  denotes a positive response. The dose level  $X_j$  is a random variable taking discrete

---

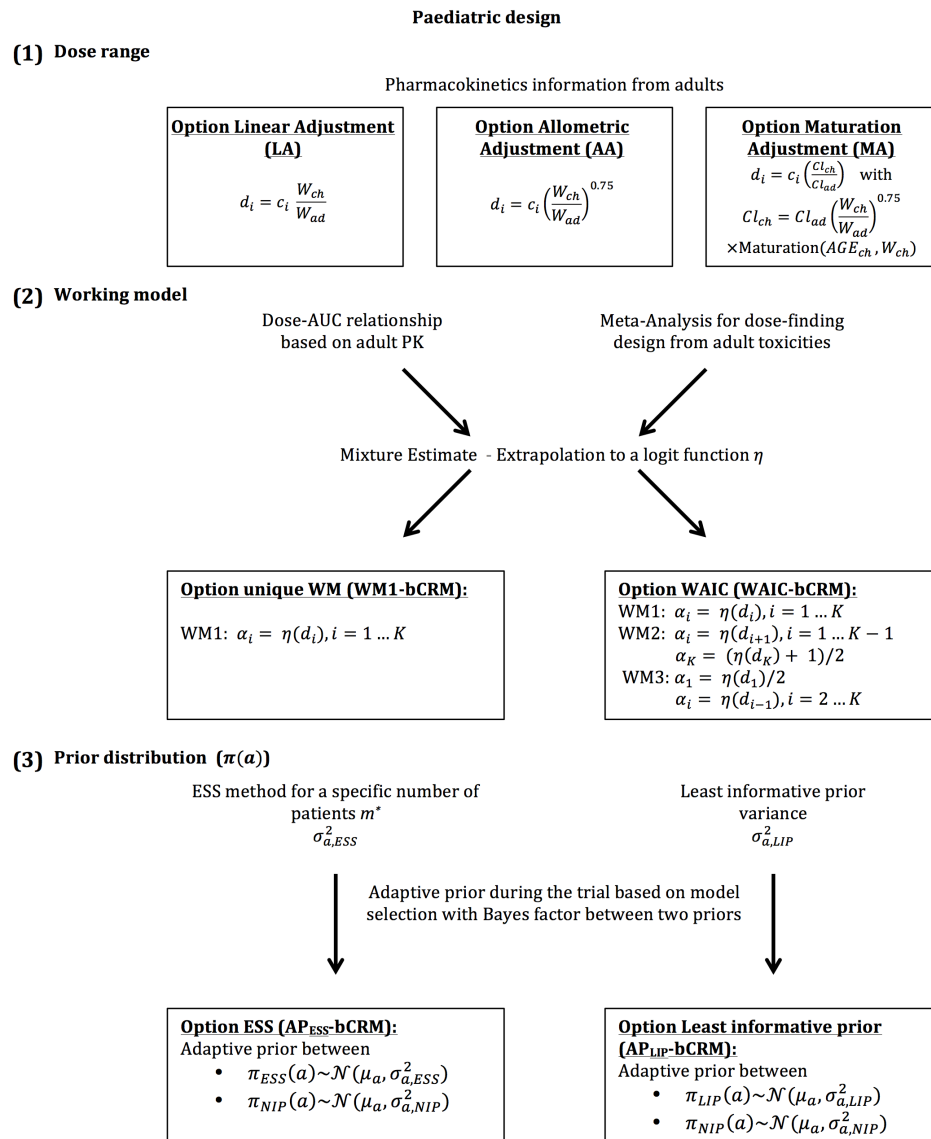


Figure 5.1 – General framework describing the different proposed steps in the planification of paediatric dose-finding clinical trials. It is composed of (1) the choice of the dose-range with three different possible options, linear adjustment (LA), allometric adjustment (AA) and maturation adjustment (MA). They are built using extrapolation from adults to children, with  $d_i$  the paediatric dose,  $c_i$  the adult dose and  $W_{ch}$  and  $W_{ad}$  respectively the children and adult weight; (2) the working model (WM) specification, where adult PK and toxicities can be used to build a toxicity function  $\eta$ . It allows to calculate the WMs ( $\alpha_i, i \in 1, \dots, K$ ) for each dose  $i$ ; and (3) the specification of the prior density parameter  $a$ ,  $\pi(a)$ , of the dose-response relationship.



values  $x_j$ , where  $x_j \in \{d_1, \dots, d_K\}$ . The probability of toxicity at dose level  $X_j = x_j$  is given by  $R(x_j) = \Pr(Y_j = 1|X_j = x_j)$ , the probability of efficacy with no toxicity at dose level  $X_j = x_j$  is given by  $Q(x_j) = \Pr(Z_j = 1|X_j = x_j, Y_j = 0)$  and the overall success is obtained by  $P(d_i) = Q(d_i)\{1 - R(d_i)\}$ .

Following the under-parametrised model approximation proposed by O'Quigley *et al.* [42], we have  $R(d_i) = \psi(d_i, a) = \alpha_i^{\exp(a)}$  and  $Q(d_i) = \phi(d_i, b) = \beta_i^{\exp(b)}$  where  $R(d_i)$  and  $Q(d_i)$  are monotonic and increasing with dose,  $a \in \mathbb{R}$  (resp.  $b \in \mathbb{R}$ ). Parameters  $0 < \alpha_1 < \dots < \alpha_K < 1$  (resp.  $0 < \beta_1 < \dots < \beta_K < 1$ ) correspond to the working models (WM) to be chosen by the user (see Section 2). The joint probability density function is defined by:

$$f(y, v ; d_i, a, b) = \psi(d_i, a)^y (1 - \psi(d_i, a))^{(1-y)} \phi(d_i, b)^v (1 - \phi(d_i, b))^{(1-v)}. \quad (5.1)$$

Under Bayesian inference, the prior distributions for  $a$  and  $b$  are respectively denoted by  $\pi(a)$  and  $\pi(b)$ . Choice of the priors is discussed in Section 3.

The dose allocation rule is the following. Let us denote  $\hat{a}$  and  $\hat{b}$  the estimated means of the posterior distribution of a given WM for the current available data of toxicity and efficacy already observed with the included patients. The estimated probability of toxicity is  $\hat{R}(d_i) \cong \psi(d_i, \hat{a})$  and the efficacy  $\hat{Q}(d_i) \cong \phi(d_i, \hat{b})$ . Finally, the overall probability of success is given by  $\hat{P}(d_i) = (1 - \hat{R}(d_i))\hat{Q}(d_i)$ . The recommended dose for the new next cohort of patients is the sMSD  $d^*$  that is the dose maximising  $\hat{P}(d_1), \hat{P}(d_2), \dots, \hat{P}(d_K)$  under a constraint of toxicity target, defined with parameter  $\tau$ , such that  $\hat{R}(d^*) \leq \tau$ .

**In practice:** For escalation, dose skipping was allowed only on doses already tested. A start-up phase was implemented to gather data before estimating the model parameters. The first cohort of three patients were treated at a specified dose  $x_0$ . If no toxicity was observed, a new cohort of three patients would be included at the direct higher dose. This process was repeated until at least a toxicity was observed or all doses were tested. We then moved to the dose-finding algorithm using bCRM. For safety reason, a stopping-rule was added to our algorithm, that is, if  $\Pr(\psi(d_1, a) > \tau) > 0.9$ , the trial was terminated. At the opposite, a second stopping rule was defined in case of non-efficacy. For a threshold of minimum efficacy  $\tau'$ , if  $\Pr(\phi(d_K, b) < \tau') > 0.9$  the trial was terminated.

### 5.2.2.2 Extrapolation from adult data to paediatrics

Similarly to any model-based phase I/II dose-finding method, the design can be sensitive to three settings: (1) the choice of dose-range, (2) the WMs and (3) the prior distributions. In our proposed method, we suggest that these settings be based on extrapolations from the adult to paediatric population.

#### 1. Specification of a dose-range

Paediatric data are often rare, and paediatric doses are usually selected based on existing recommendations for adult doses. We proposed three options for the selection of paediatric doses: linear and allometric extrapolation from adult doses, which are the current practices, and use of maturation, which is a novel approach in this context.

**Option linear adjustment (LA).** Using the adult dose  $d_{ad,i}$  ( $i = 1, \dots, K$ ), weight  $W_{ch}$  of children and average weight  $W_{ad}$  of adults, the linear adjustment (LA) option consists of defining the paediatric dose  $d_i$  as

$$d_i = d_{ad,i} \times \frac{W_{ch}}{W_{ad}}. \quad (5.2)$$

**Option allometry adjustment (AA).** This option introduces a scale parameter describing the rate at which the weight increases, which is usually equal to 0.75 [173]:

$$d_i = d_{ad,i} \times \left( \frac{W_{ch}}{W_{ad}} \right)^{0.75}. \quad (5.3)$$

**Option maturation adjustment (MA).** The use of maturation functions allows the adjustments to better reflect the paediatric physiology [99]. We took advantage of this allometry-maturation approach [21] to propose a paediatric dose-range calculation, denoted maturation adjustment (MA). Our method is based on the available adult PK knowledge. For a given adult dose  $d_{ad,i}$ , the corresponding children's dose  $d_i$  was defined such that the same exposure to the dose was achieved. This exposure can be quantified by the *AUC* or  $C_{max}$ , which depends on PK parameters (typically clearance). Let  $Cl_{ch}$  (resp.  $Cl_{ad}$ ) be the paediatric (resp. adult) clearance, and  $AUC(d, Cl) = d/Cl$  be the corresponding *AUC*. The goal of achieving equal exposure in adults and children leads to the following definition for the paediatric dose  $d_i = d_{ad,i} \times \frac{Cl_{ch}}{Cl_{ad}}$ .

If the adult PK clearance is available from previously published PK studies, the paediatric clearance is generally unknown but might be extrapolated through allometry and maturation functions. The resulting general equation defining the evolution of clearance in children according to age and weight for a specific drug

$$\text{is } \frac{Cl_{ch}}{F_{ch}} = Cl_{ad} \times \underbrace{\sum_h \%CYP_h \text{ MAT}_{CYP_h}(AGE)}_{\text{Clearance maturation}} \times \underbrace{\frac{F}{F_{ch}}}_{\text{Bioavailability maturation}} \times \underbrace{\left( \frac{W_{ch}}{W_{ad}} \right)^{0.75}}_{\text{Allometry}} \quad (5.4)$$

Using allometry to account for size, the bioavailability and clearance sections of the equation account for the maturation process in the paediatric population [99, 21]. The maturation of clearance depends on cytochromes (CYPs), which are responsible for the hepatic elimination process. In Eq. 5.4,  $\%CYP_h$  is the proportion of the hepatic metabolism for hepatic CYP and  $\text{MAT}_{CYP_h}$ , which is the maturation function related to age. The maturation functions for each CYP can be developed empirically or obtained from the literature (in particular, see Johnson *et al.* [173]).

Bioavailability is defined as the fraction of the dose (bioavailable fraction) that reaches the systemic circulation after oral administration. Indeed, only a fraction of the dose is absorbed at the gut level, and this fraction is defined as  $f_{abs}$ . Before reaching the systemic circulation, the drug undergo a first pass effect

in the gut and subsequently a second pass effect in the liver due to the presence of CYPs. These pass effects are characterised by the gut extraction coefficient  $E_G$  and the hepatic extraction coefficient  $E_H$ , respectively. The bioavailability in adults equals  $F = f_{abs}(1 - E_G)(1 - E_H)$ . In the paediatric population, the amount of CYPs in the gut and liver might not have reached the adult amount, and this process depends on age. Therefore, the bioavailability in children  $F_{ch}$  can be expressed as

$$F_{ch} = f_{abs} \times (1 - E_G \times \sum_g \%CYP_g MAT_{CYP_g}(AGE)) \times (1 - E_H \sum_h \%CYP_h MAT_{CYP_h}(AGE)) \quad (5.5)$$

where  $\%CYP_g$  and  $MAT_{CYP_g}$  are similar to the above-described functions but applied to the gut. Using  $\frac{Cl_{ch}}{Cl_{ad}}$ , this approach yields the following paediatric dose:

$$d_i = d_{ad,i} \times \sum_h \%CYP_h MAT_{CYP_h}(AGE) \times \frac{F}{F_{ch}} \times \left(\frac{W_{ch}}{W_{ad}}\right)^{0.75} \quad (5.6)$$

The three above-described options were compared by building a dose-range for LA, AA and MA. The adult average weight  $W_{ad}$  was considered to equal 70 kg, and the average paediatric weight is not properly defined. A population of  $N = 100,000$  patients aged 0 to 21 years was then simulated using P<sup>3</sup>M software [175, 176] and for each simulated subject, the individual clearance  $Cl_{ch,j}$  ( $j = 1, \dots, N$ ) was calculated. In addition, for each option (LA, AA and MA) and for all individuals  $j = 1, \dots, N$ , a set of doses  $d_{i,j}$ ,  $i = 1, \dots, K$ , expressed in mg/kg, were computed. For a given age group, the  $i^{\text{th}}$  dose was obtained by averaging the mean across all patients belonging to that age group and rounding up to the closest multiple of 5 (due to practice constraints).

## 2. Choice of working models using adult information

After selecting the dose-range for the study, the next step is to parametrise the model-based dose-finding method, i.e., the bCRM. In this method, the WMs  $\alpha_i$  and  $\beta_i$ ,  $i = 1, \dots, K$  have to be chosen carefully. We proposed two options: defining a unique WM (WM1-bCRM), and defining several WMs (WAIC-bCRM) and selecting the best one using an automatic criteria. The methodology used to build a WM for both options follows three stages.

First, the toxicity probabilities are calculated based on adult PK information. We denoted  $\gamma_\ell^{(1)}$  as the corresponding probability of toxicity for the adult doses  $d_{ad,\ell}$ ,  $\ell = 1, \dots, L$  tested in clinical trials. Assuming equal exposure in adults and children, this approach yielded estimated toxicities  $\gamma_\ell^{(1)}$  for the children's doses  $d_\ell$ ,  $\ell = 1, \dots, L$ . Note that these doses are not necessarily concordant with the dose-range in the paediatric population. Indeed, the doses tested in clinical trials  $d_{ad,\ell}$  may be different from the adult doses selected to establish the paediatric dose-range.

Second, information from toxicity studies (phase I and I/II clinical trials) is gathered using a retrospective design of pooled data [177]. This method evaluates

retrospectively data from several clinical trials. It aims at estimating the parameter of a toxicity model from several models. Let  $n_i(j) = \sum_{l=1}^j \mathbf{1}(x_l = d_i)$  be the number of observations at dose level  $d_i$  after  $j$  patients and  $t_i(j) = \sum_{l=1}^j y_l \mathbf{1}(x_l = d_i)$  the number of toxicities observed at dose level  $d_i$  among the first  $j$  patients. The following approach allows to compute an estimate of the parameter  $a$ :

- (a) First, gather the number of observed DLTs at each dose level  $t_i$  ( $i = 1, \dots, k$ ) and the number of patients included at each dose level,  $n_i$ , from all available clinical trials.
- (b) Then, compute the empirical probability of toxicity associated with each dose level by dividing  $t_i$  by  $n_i$ .
- (c) For each dose  $i$ , after  $n$  patients, define a weight  $w_n(d_i)$ . It is calculated by a simulation study based on a model of interest and marginal frequencies provided by observations. To calculate these weights, we simulate CRM studies of size  $n$  under the scenario generated by the empirical probability of toxicities. The weights  $w_n(d_i)$  are the percentages of the total allocation for each dose level  $d_i$ .
- (d) Estimate  $\hat{a}$ , the estimate of parameter  $a$ , by solving

$$W_n(a) = \sum_{i=1}^k w_n(d_i) U_{in}(a) = 0$$

$$\text{and } U_{in}(a) = H\{n_i(n)\} \left[ \frac{t_i(n)}{n_i(n)} \frac{\psi'}{\psi}(d_i, a) + \left\{ 1 - \frac{t_i(n)}{n_i(n)} \right\} \times \frac{-\psi'}{1-\psi}(d_i, a) \right] \quad i = 1, \dots, k$$

where the coefficient  $H(s) = \mathbf{1}(s \neq 0)$ , i.e., a function taking the value 1 when  $s$  is not equal to 0, and zero otherwise, and, in order to cover all cases, we use the convention that  $0/0$  is equal to 1.  $U_{in}(a)$  can be interpreted as a score representing the weighted average across the dose level. This is the average of some function of the dose toxicity working model for the patients experiencing toxicity and an average of a similar function of the dose toxicity working model for the non-toxicities.

- (e) An estimate for the probability of toxicity at each of the available dose levels  $i$  can be computed with  $\psi(d_i, \hat{a})$ .

Through simulation and a power model with re-estimated parameters, the results were pooled using a down-weighting method, yielding a second estimate  $\gamma_\ell^{(2)}$  of the probabilities of toxicities for the adult doses  $d_{ad,\ell}$ , or the equivalent children's doses  $d_\ell$  was available. The third step consists of defining a mixture estimator of the toxicity probabilities  $\gamma_\ell^{(T)} = \lambda_\ell \gamma_\ell^{(1)} + (1 - \lambda_\ell) \gamma_\ell^{(2)}$ , where  $\lambda_\ell$  is a weight selected through a data-driven approach as defined by Liu *et al.* [59] using data collected from adult clinical trials. The weights were defined as  $\lambda_\ell = LR_\ell / (LR_\ell + 1)$  where  $LR_\ell$  is the estimated likelihood ratio between the two estimated models for a dose level  $\ell$ :

$$LR_\ell = \frac{\gamma^{(1) \ n_{\ell,tox}} (1 - \gamma^{(1)})^{(n_\ell - n_{\ell,tox})}}{\gamma^{(2) \ n_{\ell,tox}} (1 - \gamma^{(2)})^{(n_\ell - n_{\ell,tox})}}$$

where  $n_{\ell,tox}$  is the overall number of toxicities and  $n_\ell$  is the number of patients given dose  $\ell$ . Finally, if the doses  $d_\ell, \ell = 1, \dots, L$  obtained through adult informa-

tion did not match the paediatric dose-range  $\{d_1, \dots, d_K\}$  found as described in the previous section, a logit curve is fit to  $(d_\ell, \gamma_\ell^{(T)})$  to obtain a curve  $\eta(d)$  of the probability of toxicity, which allows the calculation of the probability of toxicity for the paediatric doses  $d_i$ .

We now describe in detail the two proposed options :

**Option unique WM (WM1-bCRM).** We proposed the use of a unique WM extracted from the available adult information:

$$\text{WM1 : } \alpha_i = \eta(d_i) \text{ for } i = 1, \dots, K \quad (5.7)$$

**Option WAIC (WAIC-bCRM).** To reduce the arbitrariness of a unique choice of WM  $\alpha_i$ ,  $i = 1, \dots, K$ , we proposed the definition of several WMs followed by model selection. Following Liu *et al.*, two additional WMs were built from the above-mentioned WM obtained as follows:

$$\text{WM2 : } \alpha_i = \eta(d_{i+1}) \text{ for } i = 1, \dots, K - 1 \text{ and } \alpha_K = \frac{\eta(d_K) + 1}{2} \quad (5.8)$$

$$\text{WM3 : } \alpha_1 = \frac{\eta(d_1)}{2} \text{ and } \alpha_i = \eta(d_{i-1}) \text{ for } i = 2, \dots, K$$

The bCRM was performed for the three working models, and model selection was based on the Watanabe-Akaike information criteria (WAIC) [56, 174] was applied. This approach selected the WM that best fit the data and returned an estimate of parameters  $a$  and  $b$  for each dose  $i$ .

### 3. Specification of prior density

In addition to the WMs, when using Bayesian model-based methods, the prior density of the dose-response model needs to be specified. In our framework, the prior distributions of the dose-toxicity model parameters were selected using two different parametrisations based on either (i) the adult information (option ESS, AP<sub>ESS</sub>-bCRM) or (ii) least information (option Least informative prior, AP<sub>LIP</sub>-bCRM). In the first option, due to the sparsity of the data, it appears appropriate to attempt to incorporate observations into the prior. However, the information introduced by the prior distributions to the posterior should not overtake the information introduced by the likelihood distribution.

**Option ESS (AP<sub>ESS</sub>-bCRM).** Let  $\pi_{ESS}(a)$  be the prior normal distribution  $\mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,ESS}^2)$ . The variance  $\sigma_{a,ESS}^2$  was fixed such that the information introduced by the prior would be equivalent to the information introduced by a fixed number of patients, which was calibrated to control the amount of information [1]. This approach is based on the effective sample size (ESS): the higher the ESS, the more informative the prior. The variable  $m$  was set to a fixed hypothetical number of patients and  $\mathbf{Y}_m = (Y_1, \dots, Y_m)$  is the associated pseudo-data vector. The likelihood of  $\mathbf{Y}_m$  is  $f_m(\mathbf{Y}_m|a) = \prod_{i=1}^m f(Y_i; a)$ , where  $f(Y_i; a)$  is the marginal likelihood obtained after integrating the likelihood of Eq. 5.1 with respect to the efficacy and the dose. Then, a non-informative prior  $q_0(a)$  is introduced with the same expectation  $\mu_a$  and a very large variance. The ESS is defined as the sample size  $m$  such that the posterior  $q_m(a) \propto q_0(a) \times f_m(\mathbf{Y}_m|a)$  is very close to  $\pi_{ESS}(a)$ . The

proximity between  $q_m$  and  $\pi_{ESS}(a)$  is evaluated by the distance between the second derivatives of  $\pi_{ESS}(a)$  and  $q_m$  with respect to  $a$ ,  $I_\pi(a, \mu_a, \sigma_{a,ESS}^2) = \frac{\partial^2}{\partial a^2} \log \pi_{ESS}(a)$  and  $I_{q_m}(a, m, \mu_a, \sigma_{a,ESS}^2) = \int \frac{\partial^2}{\partial a^2} \log q_m(a) df_m(\mathbf{Y}_m|a)$ :

$$\delta(m, \mu_a, \sigma_{a,ESS}^2) = |I_\pi(\bar{a}, \mu_a, \sigma_{a,ESS}^2) - I_{q_m}(\bar{a}, m, \mu_a, \sigma_{a,ESS}^2)| \quad (5.9)$$

where  $\bar{a}$  is the empirical mean of  $a$ , which is fixed using the pooling method [177] previously introduced in the specification of the WMs. For an ESS  $m^*$ , parameters  $(\mu_a, \sigma_{a,ESS}^2)$  were chosen such that  $\min_m \delta(m, \mu_a, \sigma_{a,ESS}^2) = m^*$ . Details of the  $\delta$  expression can be found computed as follow.

We defined  $q_0(a)$  as a normal  $\mathcal{N}(\mu_a, c\sigma_a^2)$  where  $c = 10,000$ . We first calculated  $I_{q_m}$ :

$$q_m(a) \propto \frac{1}{\sqrt{2\pi c\sigma_a^2}} e^{-\frac{1}{2c\sigma_a^2}(a-\mu_a)^2} \times \prod_{j=1}^m \psi(a, x_j)^{Y_j} (1 - \psi(a, x_j))^{(1-Y_j)}$$

For the  $j^{\text{th}}$  patient receiving dose  $x_j$ , let  $[x_j] = 1, \dots, K$  the number giving the corresponding dose subscript. We have the derivative and second derivative:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \log q_m}{\partial a}(a) &= -\frac{(a - \mu_a)}{c\sigma_a^2} + \log(\alpha_{[x_j]}) \sum_{j=1}^m \left( Y_j \exp(a) - (1 - Y_j) \frac{\exp(a) \alpha_{[x_j]}^{\exp(a)}}{1 - \alpha_{[x_j]}^{\exp(a)}} \right) \\ \frac{\partial^2 \log q_m}{\partial a^2}(a) &= -\frac{1}{c\sigma_a^2} + \\ &\log(\alpha_{[x_j]}) \exp(a) \sum_{j=1}^m \left( Y_j - (1 - Y_j) \frac{\alpha_{[x_j]}^{\exp(a)} \left( 1 + \exp(a) \log(\alpha_{[x_j]}) - \alpha_{[x_j]}^{\exp(a)} \right)}{\left( 1 - \alpha_{[x_j]}^{\exp(a)} \right)^2} \right) \end{aligned}$$

Therefore, we had

$$\begin{aligned} I_{q_m}(a, m, \mu_a, \sigma_a^2) &= -\frac{1}{c\sigma_a^2} + \int_{Y_m} \int_{X_m} \sum_{j=1}^m \log(\alpha_{[x_j]}) \exp(a) \\ &\times \left( Y_j - (1 - Y_j) \frac{\alpha_{[x_j]}^{\exp(a)} \left( 1 + \exp(a) \log(\alpha_{[x_j]}) - \alpha_{[x_j]}^{\exp(a)} \right)}{\left( 1 - \alpha_{[x_j]}^{\exp(a)} \right)^2} \right) f(Y_m|X_m) g(X_m) dY_m dX_m \end{aligned}$$

where  $f$  is the marginal distribution of  $Y_m|X_m$  and  $g$  the distribution of  $X_m$ . We calculated  $I_\pi(a) = -\frac{1}{\sigma_a^2}$  and obtained

$$\delta(m, \mu_a, \sigma_a^2) = |I_\pi(\bar{a}, \mu_a, \sigma_a^2) - I_{q_m}(\bar{a}, m, \mu_a, \sigma_a^2)|$$

Since  $\delta$  was non-computable, due to the dependency of  $Y_m$  and  $X_m$ , the criterion  $\delta$  was calculated using Monte-Carlo simulations. In order to calculate  $(\mu_a, \sigma_a^2)$ , we computed the *ESS* for several value of  $(\mu_a, \sigma_a^2)$  and we chose  $(\mu_a, \sigma_a^2)$  such that  $\min_m (\delta(m, \mu_a, \sigma_a^2) = m^*)$ .

**Option Least informative prior (AP<sub>LIP</sub>-bCRM).** Another method proposed by Zhang *et al.* [57] considers only information from the dose-toxicity model. Let  $\pi_{LIP}(a)$  follow  $\mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,LIP}^2)$ . The variance  $\sigma_{a,LIP}^2$  was defined such that all doses had the same probability of being the MTD. The parameter space of  $a$  was

divided into  $K$  intervals  $\mathcal{I}_1 = [a_0, a_1]$ ,  $\mathcal{I}_2 = [a_1, a_2]$ , ...,  $\mathcal{I}_i = [a_{i-1}, a_i]$ , ...,  $\mathcal{I}_K = [a_{K-1}, a_K]$ , where  $a_0$  and  $a_K$  were the minimal and maximal possible values of  $a$  (resp. defined with  $\psi(d_1, a_0) = \tau + 0.05$  and  $\psi(d_K, a_K) = \tau - 0.05$ ) and  $a_1, \dots, a_{K-1}$  were the solutions of  $\psi(d_i, a_i) + \psi(d_{i+1}, a_i) = 2\tau$  (value such that dose  $i$  was the MTD). The method theoretically verifies that parameter  $a$  had the same chances of belonging to the  $K$  intervals  $\mathcal{I}_1, \mathcal{I}_2, \dots, \mathcal{I}_K$ . Therefore,  $\sigma_a^2$  is calculated such that the empirical variance of the  $K$  probabilities of toxicity matches the variance of a discrete uniform distribution  $(K^2 - 1)/12$  [57].

However, the resulting variances  $\sigma_{a,ESS}^2$  and  $\sigma_{a,LIP}^2$  may be too narrow, leading to difficulties in reaching the extremes in the dose-range (minimum and/or maximum doses). Both options were combined with the adaptive prior method, which was introduced by Zhang *et al.* [54, 57] and was used when the probability of the MTD being the smallest or the highest dose was high. A second prior  $\pi_{NIP}(a) \sim \mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,NIP}^2)$ , which is considered a non-informative prior, was associated with a higher variance  $\sigma_{a,NIP}^2$  defined from the former intervals  $\mathcal{I}_1, \mathcal{I}_2, \dots, \mathcal{I}_K$  such that  $\sigma_{a,NIP}^2$  verified  $\Pr(a \in \mathcal{I}_1 \cup \mathcal{I}_K) = 0.80$ .

The decision to switch from  $\pi_{ESS}(a)$  to  $\pi_{NIP}(a)$  (option ESS; AP<sub>ESS</sub>-bCRM) or from  $\pi_{LIP}(a)$  to  $\pi_{NIP}(a)$  (option least informative prior; AP<sub>LIP</sub>-bCRM) was performed using the Bayes factor model selection criterion. Three models were defined, each with a uniform distribution:  $M_1 : a \in \mathcal{I}_1$ ;  $M_2 : a \in \mathcal{I}_2 \cup \dots \cup \mathcal{I}_{K-1}$  and  $M_3 : a \in \mathcal{I}_K$  with a uniform distribution within each model. This gave:

$$\Pr(\mathbf{Y}_m | M_1) = \int_{a_0}^{a_1} \prod_{i=1}^K \psi(d_i, a)^{y_i} (1 - \psi(d_i, a))^{1-y_i} \frac{1}{a_1 - a_0} da$$

for model  $M_1$  and similar equations can be derived for  $\Pr(\mathbf{Y}_m | M_2)$  and  $\Pr(\mathbf{Y}_m | M_3)$ . The Bayes factor were calculated as follows:

$$\Pr(M_1 | \mathbf{Y}_m) = \frac{\Pr(M_1) \Pr(\mathbf{Y}_m | M_1)}{\Pr(M_1) \Pr(\mathbf{Y}_m | M_1) + \Pr(M_2) \Pr(\mathbf{Y}_m | M_2) + \Pr(M_3) \Pr(\mathbf{Y}_m | M_3)}$$

where  $\Pr(M_1) = \Pr(M_2) = \Pr(M_3) = 1/3$ , and similar equations can be obtained for  $\Pr(M_2 | \mathbf{Y}_m)$  and  $\Pr(M_3 | \mathbf{Y}_m)$ . Using the rule proposed by Zhang *et al.* [57], the following criteria was used: If  $\Pr(M_3 | \mathbf{Y}_m) > 0.61$  (Jeffrey's rule), there was substantial evidence that model  $M_3$  was more likely to be true, and a change from prior  $\pi_{ESS}(a)$  or  $\pi_{LIP}(a)$  to  $\pi_{NIP}(a)$  was thus made.

In practice, a comparison was performed between AP<sub>ESS</sub>-bCRM which used the bCRM with the adaptive prior from  $\pi_{ESS}(a)$  to  $\pi_{NIP}(a)$ , and the AP<sub>LIP</sub>-bCRM which used the bCRM adaptive prior from  $\pi_{LIP}(a)$  to  $\pi_{NIP}(a)$ , respectively.

### 5.2.3 Simulations

The aim of the simulation study was to evaluate and compare the performances of each dose-range and model setting proposition, in terms of selected dose. Based on the motivating illustration, we proposed to plan, conduct and analyse a hypothetical phase I/II dose-finding clinical trial for erlotinib in the paediatric population. We used PK

parameters as well as dose-finding toxicity and efficacy clinical trial data for erlotinib obtained from the adult population for extrapolation and bridging.

(1) **Specification of the dose-range:** We hypothesised that the observed AUC in adults was similar in the paediatric population for the three dose-range adjustments LA, AA and MA (linear, allometric and maturation adjustments). In previous adult dose-finding studies, the doses ranged from 100 mg to 300 mg and the MTD was 150 mg [169, 166]. Based on these publications, the adult doses 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg and 300 mg were chosen as references for the calculation of paediatric doses. The corresponding doses for children were extrapolated using the adult PK data published by Lu *et al.* [178], which describe the erlotinib PK as a one-compartment model with a clearance of 3.95 L/h. The maturation functions for erlotinib used in the MA option can be found in the next paragraph. The dose-ranges associated with each option (LA, AA and MA) for patients aged 2 to 5 years were generated according to Eqs. 5.2, 5.3 and 5.6, respectively. The resulting dose-range for each option, which were rounded up to the nearest 5 mg/kg, are given in Table 5.3.

*Maturation of erlotinib:* Erlotinib is administered as tablets. It is partly absorbed by the enterocyte cells. Before reaching the portal vein, a part of erlotinib is metabolised by the cytochrome CYP3A4 through the gut wall and the hepatic barrier. The bioavailability  $F$  in adults is 60% with no food intake and 100% otherwise. However, due to ingestion problems, erlotinib is often given with no food intake. We therefore considered a 60% bioavailability. Once in the blood stream, erlotinib bounds to albumin very strongly. The unbound fraction of drug in plasma  $f_u$  is 0.05. Erlotinib elimination is mainly hepatic, with a very small renal elimination (about 9%). We neglected that proportion for the maturation process. The cytochrome CYP3A4 is responsible for about 70% of erlotinib elimination while CYP1A2 is responsible for the other 30% [179]. The adult apparent clearance  $Cl/F$  is 3.95 L/h. We assimilated the global clearance to the hepatic clearance  $Cl_H$ . Therefore, we can deduce the hepatic extraction ratio with the hepatic plasmatic flow  $Q_{hep}$ . The hepatic blood flow is 90 L/h. Correcting by the hematocrit, we obtained  $Q = 40.5$  L/h, as reported in Table 5.1 and we had  $E_H = \frac{Cl_H}{Q_{hep}} = \frac{Cl/F \times F}{Q_{hep}} = 0.058$ . Considering the hepatic extraction ratio and the fact that CYP1A2, responsible for 30% of the clearance, are not present in the gut wall, we considered a gut wall extraction ration null  $E_g = 0$ . We then calculated the fraction absorbed  $f_{abs} = \frac{F}{1-E_H} = 0.64$ . Adult information gathered in Table 5.1 were used in the computation of paediatric individual clearance. Based on Eq. 5.6, we have

$$F_{ch} = f_{abs}(1 - E_G \times MAT_{CYP3A4}(AGE)) \\ \times (1 - E_H \times (0.70 MAT_{CYP3A4}(AGE) + 0.30 MAT_{CYP1A2}(AGE)))$$

with the maturation function characterised by T. Johnson [113] given by

$$MAT_{CYP3A4}(AGE) = \frac{AGE^{0.83}}{0.31 + AGE^{0.83}} \\ MAT_{CYP1A2}(AGE) = \frac{AGE^{1.41}}{1.13 + AGE^{1.41}}$$

The hepatic clearance  $Cl_{ch}$  is related to CYP3A4 and CYP1A2, which vary with age up to the adults values. As a results, Eq. 5.4 of the paediatric clearance becomes for



erlotinib:

$$\frac{Cl_{ch}}{F_{ch}} = Cl \times (0.70 MAT_{CYP3A4} + 0.30 MAT_{CYP1A2}) \frac{F}{F_{ch}} \times \left( \frac{W_{ch}}{W_{ad}} \right)^{0.75}$$

Parameters	Value	Source
$k_a$ (h <sup>-1</sup> )	0.949	Lu <i>et al.</i> , 2006
$Cl/F$ (L.h <sup>-1</sup> )	3.95	Lu <i>et al.</i> , 2006
$V/F$ (L)	233	Lu <i>et al.</i> , 2006
$Q$ (L.h <sup>-1</sup> )	40.5	-
$Cl_u$ (L.h <sup>-1</sup> )	47.4	-
$f_{abs}$	0.64	-
$f_u$	0.05	-
$E_G$	0	-
$E_H$	0.058	-

Tableau 5.1 – Pharmacokinetic parameters used for paediatric extrapolation.

(2) **Choice of WMs using adult information:** A WM needed to be specified for the initial dose-toxicity relationships associated with each dose-range adjustment. These WMs were elaborated as described in the Methods section with a mixture of PK, toxicity and efficacy data from adults. In the erlotinib setting, the mixture was constructed using toxicity data and PK data from early-phase clinical trials in adults (Figure 5.2).

First, the toxicities associated with doses for children  $\gamma_\ell^{(1)}$ ,  $\ell = 1, \dots, 4$  were extrapolated using PK data published by Thomas *et al.* under the assumption that the same exposure was achieved in the adult and paediatric populations (AUC relationship with dose and clearance; Table 5.2) [180]. Second, using the pooled data analysis proposed by Zohar *et al.* and based on adult toxicity data from seven clinical trial studies on erlotinib, the second estimate  $\gamma_\ell^{(2)}$  was computed [177] for each dose  $\ell$ . These clinical studies have reported that different dose levels of erlotinib induce toxicity, defined as skin rash of grade 3 or more in adults. This information and the estimates of  $\gamma_\ell^{(2)}$ ,  $\ell = 1, \dots, 4$  are summarized in Table 5.2. In the present paper, for the adult doses of  $(d_1, d_2, d_3, d_4) = (100 \text{ mg}, 150 \text{ mg}, 200 \text{ mg}, 250 \text{ mg})$  with a power model  $\psi(d_i, a) = \alpha_i^a$  we obtained the observed toxicity probabilities  $t_i/n_i$  of  $(0, 0.37, 0.11, 0.50)$  respectively, the weights  $w_i$   $(0.02, 0.31, 0.31, 0.36)$ , which lead to the resulting estimate of  $\hat{a} = 0.88$  and the following estimates of the probability of toxicity  $(0.07, 0.19, 0.35, 0.49)$ .

The resulting estimated mixture  $\gamma_\ell^{(T)}$  associated with each dose  $\ell$  can also be found in Table 5.2. Because the dose-range obtained with the different approaches (LA, AA or MA) overlap and might correspond to different doses within the adult range, a logistic function was fit to the mixture. The resulting logit function is given by  $\eta(d) = \text{logit}^{-1} \left( -3.78 + 0.06 \frac{d}{Cl_{ch}} \right)$ , where  $Cl_{ch}$  is the average clearance across in 2 to 5 year old children.

Given the dose-ranges generated as described in the previous section and  $\eta(d)$ , the first working model (WM1), computed with Eq. 5.7 was obtained by reading the

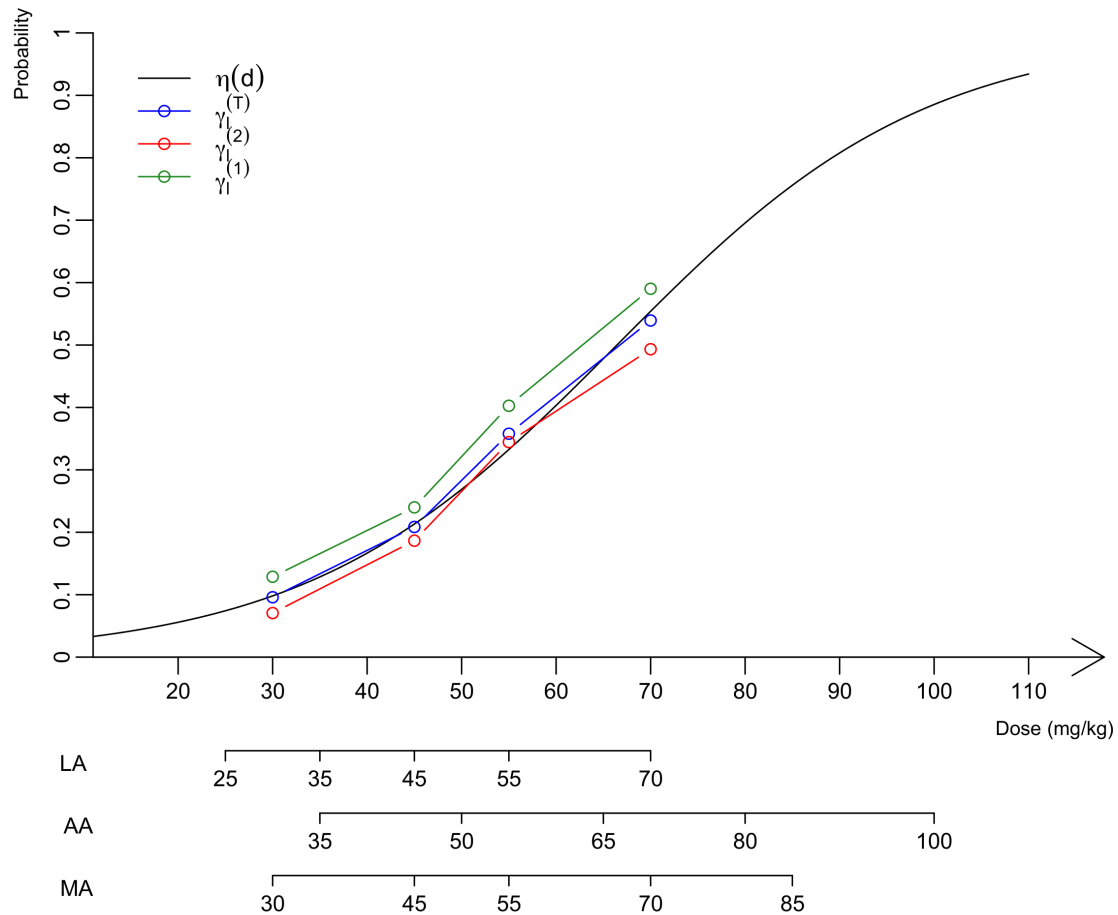


Figure 5.2 – Representation of the estimated probabilities of toxicity used to build WMs for paediatrics according to dose (mg/kg). The logit function  $\eta(d)$  in black fits the estimated dose-toxicity relationship,  $\gamma_{\ell}^{(T)}$  ( $\ell = 1, 2, 3, 4$ ), in blue, which is the mixture of both estimated dose-toxicity curves,  $\gamma_{\ell}^{(1)}$ , based on adult PK information, in green, and  $\gamma_{\ell}^{(2)}$ , based on adult phase I observations, in red. The different dose-range for the LA, AA and MA options are represented below the graph.

Publications	Response/toxicity (number of patients)			
	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
<b>Toxicity</b>				
Prados <i>et al.</i>	0 (3)	1 (3)	0 (3)	3 (6)
Raizer <i>et al.</i>	-	11 (99)	-	-
Thepot <i>et al.</i>	0 (5)	3 (25)	-	-
Calvo <i>et al.</i>	-	1 (25)	-	-
Van den Bent <i>et al.</i>	-	-	6 (54)	-
Sheikh <i>et al.</i>	-	167 (307)	-	-
Clinical trial ROCHE NTC00531934	-	11 (59)	-	-
$\gamma_\ell^{(1)}$	0.13	0.24	0.40	0.59
$\gamma_\ell^{(2)}$	0.07	0.19	0.34	0.49
$\gamma_\ell^{(T)}$	0.09	0.21	0.36	0.54
<b>Efficacy for glioblastoma at dose 150 mg</b>				
Prados <i>et al.</i>		1 (16)		
Prados <i>et al.</i> (EIAED)		5 (44)		
Raizer <i>et al.</i>		7 (53)		
Yung <i>et al.</i>		20 (48)		

Tableau 5.2 – Toxicity, efficacy outcomes and the number of treated patients of erlotinib treatment. Toxicities are skin rash of grade 3 or more and efficacy, defined as stable disease and above (RECIST), was limited to glioblastoma. The distributions for calculating the mixture  $\gamma_\ell^{(T)}$  are given for each dose  $\ell$  with the value of  $\gamma_\ell^{(1)}$  based on adult PK information and the value of  $\gamma_\ell^{(2)}$  built with adult toxicities.

toxicities associated with each dose from the curve (Table 5.3). Then, WM2 and WM3 were computed using Eq. 5.8.

For efficacy, data from adults treated for glioblastoma were considered because efficacy is strongly related to the specific disease. In this setting, efficacy was defined as remission or stability regarding tumour size according to RECIST criteria. Because most of the data were associated with one dose, a method developed by Chung *et al.* was used to obtain the WM. The percentage of efficacy over all available published data (Table 5.2) was 20%. We obtained the WM for efficacy reported in Table 5.3 using the function `getprior(halfwidth = 0.05, target = 0.2, nu = 2, nlevels = 5)` available in the `dfcrm` package in R [55].

(3) **Specification of prior densities:** The prior densities for dose toxicity and dose efficacy parameters  $\pi_{ESS}(a)$ ,  $\pi_{LIP}(a)$ ,  $\pi_{NIP}(a)$  and  $\pi(b)$  are given in Table 5.3.

With the ESS option,  $\mu_a$  and  $\sigma_{a,ESS}^2$ , the pooling method employed for the WM specification [177] with a power model, resulting in an estimate of the empirical mean  $\bar{a} = \log(0.88)$ ; thus,  $E[\exp(a)] = e^{\mu_a + \sigma_{a,ESS}^2/2}$ . The expected chosen sample size was  $m^* = 5$  patients and  $\sigma_{a,ESS}^2$  was then computed with Eq. 5.9.

Then,  $\sigma_{a,LIP}^2$  was calculated with the least informative prior option, and  $\sigma_{a,NIP}^2$  was calculated using  $K = 5$  intervals by minimising  $\Pr(a \in \mathcal{I}_1 \cup \mathcal{I}_K) - 0.80 = 0$ .

For efficacy, prior  $\pi(b)$  was selected as a non-informative normal distribution  $\mathcal{N}(0, 1.34)$ .

	Linear Adjustment - LA					Allometry Adjustment - AA					Maturation Adjustment - MA				
	25	35	45	55	70	35	50	65	80	100	30	45	55	70	85
Doses (mg/kg)	0.07	0.13	0.21	0.33	0.55	0.13	0.27	0.48	0.70	0.88	0.10	0.21	0.33	0.55	0.76
WMs for toxicity	0.13	0.21	0.33	0.55	0.78	0.27	0.48	0.70	0.88	0.94	0.21	0.33	0.55	0.76	0.88
WM3	0.04	0.07	0.13	0.21	0.33	0.06	0.13	0.27	0.48	0.70	0.05	0.10	0.21	0.33	0.55
WM for efficacy	0.05	0.20	0.43	0.64	0.79	0.05	0.20	0.43	0.64	0.79	0.05	0.20	0.43	0.64	0.79
Option ESS															
$\pi_{ESS}(a)$	$\mathcal{N}(-0.31, 0.36)$														
Option Least Informative Prior															
$\pi_{LIP}(a)$	$\mathcal{N}(-0.31, 0.46)$														
$\pi_{NIP}(a)$	$\mathcal{N}(-0.31, 4.33)$														
$\pi(b)$	$\mathcal{N}(0, 1.34)$														
	$\mathcal{N}(-0.38, 0.50)$														
	$\mathcal{N}(-0.38, 3.13)$														
	$\mathcal{N}(-0.38, 15.24)$														
	$\mathcal{N}(0, 1.34)$														
	$\mathcal{N}(-0.34, 0.42)$														
	$\mathcal{N}(-0.34, 1.46)$														
	$\mathcal{N}(-0.34, 8.88)$														
	$\mathcal{N}(0, 1.34)$														

Tableau 5.3 – Model settings for simulations. AP<sub>ESS</sub>-bCMR uses adaptive prior from  $\pi_{ESS}(a) \sim \mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,ESS}^2)$  to  $\pi_{NIP}(a) \sim \mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,NIP}^2)$  and AP<sub>LIP</sub>-bCRM uses adaptive prior from  $\pi_{LIP}(a) \sim \mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,LIP}^2)$  to  $\pi_{NIP}(a)$ .

The performances of our unified approach were investigated through a simulation study under several scenarios presented in Figure 5.3 for the three dose-ranges options (LA, AA, and MA). Extrapolation from adults yielded an initial estimate of 48 mg/kg for the MTD associated with a toxicity target of 0.25. We aimed to evaluate how this choice influences the performance of our proposed methods by selecting scenarios in which the MTD and sMSD were different.

Scenarios 1, 2 and 3 were based on the results of two real paediatric trials conducted by Georger *et al.* [161] and Jakacki *et al.* [160]. For all three scenarios, we considered the same MTD that was found in each trial and the efficacy was simulated. In scenarios 1 and 2, the MTD (83 mg/kg) is equal to that reported by Georger *et al.* and is far from the efficacy extrapolated from adult information (48 mg/kg). In scenario 1, the sMSD was similar to the MTD, whereas in scenario 2, the sMSD was 65 mg/kg. In scenario 3, the MTD and the sMSD are equals to those reported by Jakacki *et al.* (55 mg/kg) and close to the value extrapolated from adult information. Finally, we added three scenarios: in scenario 4, the MTD (65 mg/kg) was equivalent to the MSD; in scenario 5, the MSD was higher than the MTD (45 mg/kg); and in scenario 6, the sMSD is similar to the MTD (70 mg/kg).

For each scenario, we performed 1,000 simulated phase I/II trials with a maximal sample size of  $N = 50$  patients. Because maturation is known to differ among different paediatric age subgroups, we selected a paediatric population with an age range of 2 to 5 years. We also chose a toxicity target of  $\tau = 0.25$  and a minimum efficacy target of  $\tau' = 0.20$  (a realistic target for glioblastoma).

For each approach, the percentage of correct dose selection (PCS) of the sMSD was computed. We also evaluated the percentage of acceptable doses (ADs) that includes the closest dose to the sMSD for each approach; if this dose existed, we evaluated the next lower dose for which the probability of success  $P$  was included in  $[P(\text{sMSD}) - 0.05; P(\text{sMSD})]$ . For the three dose-range options (LA, AA and MA), we evaluated the methods as follows: (i) option unique WM (WM1-bCRM) compared with WAIC (WAIC-bCRM) using a non-informative prior ( $\mathcal{N}(0, 1.34)$ ) for parameter  $a$  of the dose-toxicity relationship, and (ii) adaptive prior under option ESS (AP<sub>ESS</sub>-bCRM) compared with adaptive prior under option Least informative prior (AP<sub>LIP</sub>-bCRM).

## 5.2.4 Results

Based on the toxicity results reported by Georger *et al.* [161], scenarios 1 and 2 shared the same MTD of 83 mg/kg. However, the sMSDs differed depending on the efficacy differed with 83 mg/kg for scenario 1 and 65 mg/kg for scenario 2 (Figure 5.3).

The LA, for a dose of 83 mg/kg dose was out of range. Thus, for scenario 1, the last dose (70 mg/kg) was the only option for the recommended dose. The obtained PCSs for all options was greater than 70%, and in approximately 10% of cases, the trials was stopped due to inefficiency (Table 5.4). In scenario 2, the exact dose of 65 mg/kg dose was not within the dose-range, and the closest dose was 70 mg/kg. As a result, the model hesitated between doses of 55 mg/kg and 70 mg/kg. In this case, the adaptive prior and WAIC options recommended doses between these two values for approximately half of the trials. Using the AA option, the closest corresponding dose to the sMSD was 80 mg/kg in scenario 1, and the PCS ranged from 45.2% to 59.1% for all methods. However, because the probability of success for the doses 65 mg/kg and

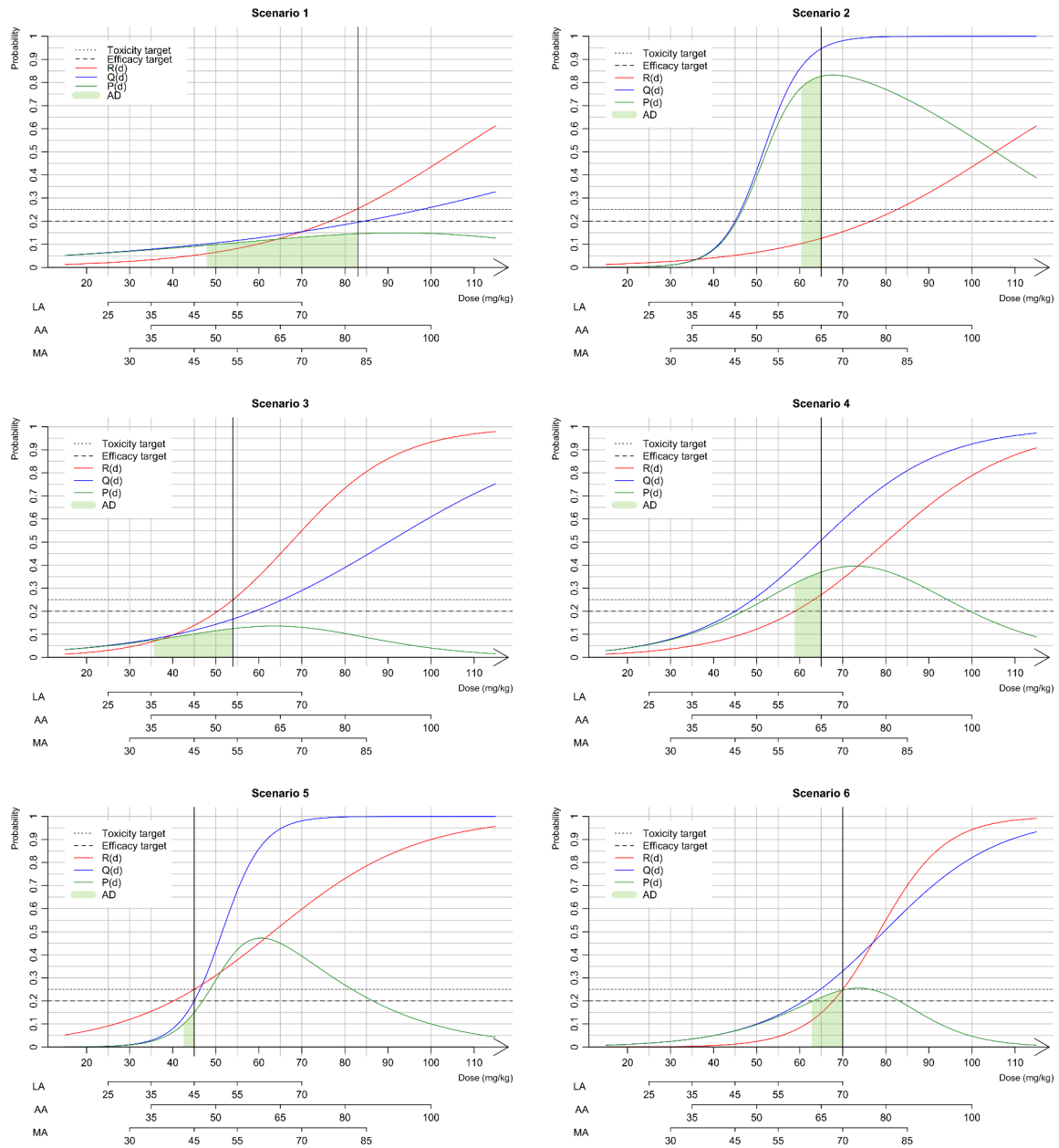


Figure 5.3 – Presentation of the six scenarios used in the simulation study. The dose-toxicity,  $R(d)$ , curve is in red, the dose-efficacy,  $Q(d)$ , curve is in blue and the dose-success,  $P(d)$ , curve is in green. The sMSD is represented by black vertical line, the toxicity and efficacy targets are given with dashed lines. The admissible doses (AD) are given by the green area under the success  $P(d)$  curve.

80 mg/kg doses in scenario 1 (the green area under the curve of  $P(d)$ ) were very close, both doses were considered admissible. In this case, the percentage of AD was greater than 94%.

In scenario 2, the sMSD was 65 mg/kg, and the PCS was greater than 90% for all options. With the MA, the sMSD was not within the dose-range; thus, the model hesitated between two doses with average percentages of AD equal to 90% for scenario 1 and 50% for scenario 2.

In scenario 3, the sMSD was equal to the MTD (i.e., the 54 mg/kg dose). In the case of AA, the closest dose to the MTD was 50 mg/kg, and the PCSs for all options were greater than 71%.

In scenario 4, the sMSD and MTD were similar (the 65 mg/kg dose). In the case of AA, the dose was within the dose-range, and the PCSs of WAIC-bCRM and WM1-bCRM were 70.5% and 75.2%, respectively. However, the  $AP_{ESS}$ -bCRM gave a lower PCS (63.9%) compared with that obtained with the  $AP_{LIP}$ -bCRM (73.6%).

In scenario 5, the recommended dose was 45 mg/kg, which is within the dose-range obtained with LA and MA. In this case, all options gave high PCS values greater than 60%. If the dose was not within the range, as was the case with AA, the PCS decreased an average of 10%.

In scenario 6, the recommended dose was 70 mg/kg. Even if the dose was only in the ranges obtained with the LA and MA options, high PCS values (above 90%) were obtained for all dose-range options.

The comparison of the performances of  $AP_{ESS}$ -CRM and  $AP_{LIP}$ -CRM, revealed similar performances over all dose-range options and scenarios. However, WM1-bCRM and WAIC-bCRM generally provided better recommendations in terms of the admissible dose.

In the case of a too-toxic scenario (sMSD of 20 mg/kg, data not shown), the stopping rules allowed the trial to be stopped if a toxic reaction was observed in 90% of the cases, regardless of the method.

In general, if the sMSD was within the dose-range, the PCS and AD percentages were high, whereas if the dose was close but not within the range, a lower PCS percentage and a rather high AD percentage were obtained.

### 5.2.5 Guidelines

Based on the results of our simulations, we suggest the following settings for the proposed approach:

1. For dose-range selection: use either options AA or MA.
2. For the WM choice: use option WAIC-bCRM because our results indicates that it is better to use several WMs in the model selection process than a unique WM.
3. For prior distribution: if the quantity and quality of the adult information is high, use the  $AP_{ESS}$ -bCRM option; however, if there is some doubt regarding the available adult information, use the  $AP_{LIP}$ -bCRM option.

Method	Linear Adjustment					Allometry Adjustment					Maturation Adjustment											
	Dose (mg/kg)	25	35	45	55	70	SR	AD	35	50	65	80	100	SR	AD	30	45	55	70	85	SR	AD
<b>Scenario 1</b>																						
WM1-bCRM	0	0	0.3	<u>7.8</u>	<u>81.8</u>	10.1	<b>89.6</b>	0	1.4	<u>39.6</u>	<u>56.8</u>	2.1	0.1	<b>96.4</b>	0	0.1	8.2	<u>60.4</u>	<u>30</u>	1.3	<b>90.4</b>	
WAIC-bCRM	0	0	0.2	<u>8.1</u>	<u>81.7</u>	10	<b>89.8</b>	0	1.2	<u>37.2</u>	<u>59.1</u>	2.3	0.2	<b>96.3</b>	0	0.3	6.3	<u>53.4</u>	<u>38.9</u>	1.7	<b>91.7</b>	
AP <sub>ESS</sub> -bCRM	0	0	0	14.4	<u>77.9</u>	6.2	<b>92.2</b>	0	1.4	50.9	<u>45.2</u>	2.2	0.2	<b>96.1</b>	0	0.2	12.2	59.5	<u>26.8</u>	1	<b>86.2</b>	
AP <sub>LIP</sub> -bCRM	0	0	0.1	<u>13.9</u>	<u>77.1</u>	7.1	<b>91</b>	0	1.1	<u>35.1</u>	<u>59.8</u>	3.9	0.1	<b>94.9</b>	0	0.1	7.3	<u>58.3</u>	<u>32.3</u>	2	<b>90.6</b>	
<b>Scenario 2</b>																						
WM1-bCRM	0	0	0.2	51.8	<u>48</u>	0	<b>48</b>	0	6.9	<u>92.7</u>	0.4	0	0	<b>92.7</b>	0	0	53	<u>47</u>	0	0	<b>47</b>	
WAIC-bCRM	0	0	0.2	44.9	<u>54.8</u>	0.1	<b>54.8</b>	0	7.9	<u>91.7</u>	0.3	0	0.1	<b>91.7</b>	0	0.1	41.7	<u>58.1</u>	0	0.1	<b>58.1</b>	
AP <sub>ESS</sub> -bCRM	0	0	0	53	<u>47</u>	0	<b>47</b>	0	8	<u>91.8</u>	0.2	0	0	<b>91.8</b>	0	0.1	62.6	<u>37.1</u>	0.1	0	<b>37.1</b>	
AP <sub>LIP</sub> -bCRM	0	0	0	51	<u>49</u>	0	<b>49</b>	0	7.8	<u>91.6</u>	0.6	0	0	<b>91.6</b>	0	0	52.6	<u>47.4</u>	0	0	<b>47.4</b>	
<b>Scenario 3</b>																						
WM1-bCRM	0	0.2	<u>18.7</u>	<u>80.1</u>	0.9	0.1	<b>98.8</b>	1	<u>86.6</u>	12	0	0	0.4	<b>86.6</b>	0	<u>18.7</u>	<u>79.6</u>	1.5	0	0.2	<b>98.3</b>	
WAIC-bCRM	0	0.2	26.2	<u>72</u>	1.6	0	<b>98.2</b>	1.3	<u>88.1</u>	10.2	0	0	0.4	<b>88.1</b>	0	25.4	<u>73.5</u>	1.1	0	0	<b>98.9</b>	
AP <sub>ESS</sub> -bCRM	0	0.4	<u>26.1</u>	<u>73</u>	0.5	0	<b>99.1</b>	1.2	<u>89</u>	9.5	0	0	0.2	<b>89</b>	0.1	<u>27</u>	<u>71.9</u>	1	0	0	<b>98.9</b>	
AP <sub>LIP</sub> -bCRM	0	0.1	<u>24.9</u>	<u>74.2</u>	0.8	0	<b>99.1</b>	0.6	<u>83.6</u>	14.6	0	0	0.9	<b>83.6</b>	0.4	<u>22</u>	<u>77.1</u>	0.4	0	0.1	<b>99.1</b>	
<b>Scenario 4</b>																						
WM1-bCRM	0	0	1.3	<u>61.8</u>	36.9	0	<b>61.8</b>	0.1	23.5	<u>75.2</u>	1.2	0	0	<b>75.2</b>	0	1.2	<u>56.3</u>	42.4	0	0.1	<b>56.3</b>	
WAIC-bCRM	0	0	4.3	<u>64.7</u>	31	0	<b>64.7</b>	0.2	28.5	<u>70.5</u>	0.7	0	0.1	<b>70.5</b>	0	3.4	<u>63.5</u>	33	0	0.1	<b>63.5</b>	
AP <sub>ESS</sub> -bCRM	0	0	3.2	<u>73.4</u>	23.4	0	<b>73.4</b>	0	35.4	<u>63.9</u>	0.4	0	0.3	<b>63.9</b>	0	2.8	<u>69.8</u>	27.4	0	0.1	<b>69.8</b>	
AP <sub>LIP</sub> -bCRM	0	0	2.5	<u>68.2</u>	29.2	0	<b>68.2</b>	0	25.1	<u>73.6</u>	0.6	0	0.5	<b>73.6</b>	0	1.1	<u>61.1</u>	37.5	0.1	0.1	<b>61.1</b>	
<b>Scenario 5</b>																						
WM1-bCRM	0.9	20.7	<u>61.5</u>	15.9	0	1	<b>61.5</b>	32.5	<u>59.7</u>	0.4	0	0	7.4	<b>59.7</b>	10.9	<u>72.2</u>	14.5	0	0	2.4	<b>72.2</b>	
WAIC-bCRM	0.1	18.2	<u>68</u>	13	0	0.7	<b>68</b>	36.4	<u>56.7</u>	0.6	0	0	6.3	<b>56.7</b>	13	<u>70.9</u>	13.7	0	0	2.4	<b>70.9</b>	
AP <sub>ESS</sub> -bCRM	0.7	21.9	<u>65.3</u>	11.7	0	0.4	<b>65.3</b>	40.2	<u>53.8</u>	0.2	0	0	5.8	<b>53.8</b>	13.4	<u>72.7</u>	12.5	0	0	1.4	<b>72.7</b>	
AP <sub>LIP</sub> -bCRM	0.4	22.5	<u>62.2</u>	14.8	0	0.1	<b>62.2</b>	33.2	<u>57.1</u>	0.4	0	0	8.7	<b>57.1</b>	11.7	<u>72.1</u>	13.1	0	0	3.1	<b>72.1</b>	
<b>Scenario 6</b>																						
WM1-bCRM	0	0	0	2.8	<u>96</u>	1.2	<b>96</b>	0	0	<u>90.4</u>	9.6	0	0	<b>90.4</b>	0	0	3.7	<u>96.2</u>	0.1	0	<b>96.2</b>	
WAIC-bCRM	0	0	0	6	<u>93.2</u>	0.8	<b>93.2</b>	0	0	<u>94.6</u>	5.4	0	0	<b>94.6</b>	0	0	5.5	<u>93.7</u>	0.8	0	<b>93.7</b>	
AP <sub>ESS</sub> -bCRM	0	0	0	7.9	<u>90.1</u>	2	<b>90.1</b>	0	0.1	<u>92.4</u>	7.5	0	0	<b>92.4</b>	0	0	5.7	<u>94.3</u>	0	0	<b>94.3</b>	
AP <sub>LIP</sub> -bCRM	0	0	0	5.6	<u>93.4</u>	1	<b>93.4</b>	0	0	<u>87.8</u>	12.2	0	0	<b>87.8</b>	0	0	4	<u>95.6</u>	0.4	0	<b>95.6</b>	

Tableau 5.4 – Simulation study results for the three dose-range methods, linear, allometry and maturation adjustment (LA, AA, MA) under several scenarios. The percentage of correct selection (PCS) are represented in *italic*, that is the sMSD. The percentage of acceptable dose (underlined) are summed up in bold. The simulation setting for each approach are given in Table 5.3.



### 5.2.6 Discussion

In this work, we present a unified approach for planning, conducting and analysing paediatric dose-finding clinical trials. This unified approach is based on several possible methods that aim to improve the choices made in the design of paediatric trials. For the analysis of the paediatric population, for which only a small number of clinical trials have been conducted and which typically includes a small number of patients, the bridging of information from the adult population (when possible) to the paediatric population, particularly using PK extrapolation tools such as allometry and maturation functions, is highly relevant.

We based our unified method on the bCRM, which jointly models toxicity and efficacy with a dose-finding allocation rule because in paediatric populations, safety takes priority over efficacy. Our unified approach includes all stages in the dose-finding process, ranging from dose-range selection to the choice of prior distributions for dose responses.

The first step of our work proposed three different dose-range adjustments (i.e., linear, allometry or maturation adjustment (LA, AA or MA)). The resulting dose-ranges overlapped, and a wider range was obtained with AA. In this study, we used the specific context of erlotinib, a drug that has been investigated in both adult and paediatric populations for cancer treatment. Both dose-finding and PK studies in adults and children are available. We thus used the available adult information to plan a paediatric trial using the proposed extrapolation and bridging methods and used the children's dose-finding data to build scenarios for the simulation study, which allowed us to evaluate our design choices.

Our extrapolation and bridging approach used data from more than 580 adult observations. We based three of our scenarios for the simulation study on the toxicity observations reported by Georger *et al.* [161] and Jakacki *et al.* [160], who performed trials that evaluated 16 and 19 children, respectively. Thus, the estimation of the MTD or recommended dose in each trial was associated with high variability due to the small sample size. In this case, it is difficult to assess how far from reality is our model from the true paediatric population. In general, our results show that in cases in which the MTD and sMSD are far from our initial guess (as in scenarios 1 and 2), our proposed dose-finding designs based on either model selection criteria or adaptive priors performed well. A similar finding was obtained for scenario 3, in which the MTD and the sMSD were not far from our initial guess. These results are in favour of the implemented methods because misspecified initial choices do not impact the performance of our proposition.

To date, there is no clear recommendation for the selection of the dose-range that should be used in paediatric dose-finding clinical trials. Allometric scaling was initially introduced by West *et al.* [96] for identifying measurements that work across and within species. Several studies have suggested that the allometric coefficient may be different in early childhood [96, 106]. The discrepancy between size-based scaling and effective changes in paediatric patients, particularly neonates and infants, can also be explained by differences in physiological processes due to maturation.

The second step of our work was to propose dose-finding design choices for the dose allocation process using adult clinical trial observations. Because not all of the calculated doses were used for adults, we needed to build a logit function based on

mixture estimates in adults. For this purpose, we assumed that the exposure was similar in both adults and children. Adult pharmacokinetics combined with maturation served as the first source of information for the toxicity probability, which was defined in terms of PK (AUC or  $C_{max}$ ). A direct curve was reported by Thomas *et al.* [180]. The second source of information was toxicity from early-phase clinical trials in adults. This method allowed us to propose tools for the establishment of the WMs and for the prior distributions of dose-toxicity parameters. For both methods, an assumption on the response of children compared to adults had to be made. In the absence of literature information or methodological guidelines, we assumed that the response of children for a given concentration would be the same than for adults. However, it is not necessarily true and other relationship may be used. Regarding the molecule of erlotinib, this hypothesis appeared to be sensible since a study of White-Koning *et al.* [181] suggested that the relationship between the probability of toxicity and the AUC were similar between adults and children.

For simplicity reasons, we maintained the same scenarios for all dose-ranges, which led to different sMSDs. In cases in which the model hesitated between two doses, a lower PCS was obtained primarily because the real dose was not exactly within the dose-range. Other scenario choices could have favoured one adjustment method over the other, although this situation occurred due to arbitrary choices. Other methods that jointly model toxicity and efficacy for dose-finding, such as EFFTOX, can also benefit from our proposed approach, although some may only need to use part of our model [67]. In our case, power function modelling of the dose-toxicity or dose-efficacy curves was selected for simplicity. However, several other models, such as the logit model, could easily be used in our setting.

In conclusion, the bridging and extrapolation of adult data for the design of paediatric dose-finding clinical trials appeared to improve the results of these studies. Our proposition may prove helpful for physicians and statisticians who wish to plan and conduct early-phase trials in this population. We attempted to unify and modify existing methods to obtain a clear stream of decision-making regarding several crucial choices that need to be made prior to initiation of a trial. We believe that this approach will improve and allow better use of the available information sources for the planning of new trials.

### 5.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé des recommandations pour l'élaboration d'un essai de recherche de dose en pédiatrie. d'abord, nous conseillons la prédiction pour le choix des doses à tester à l'aide de l'extrapolation, réalisée grâce à l'allométrie et/ou la maturation. Cette dernière est particulièrement pertinente puisqu'elle se rapproche du métabolisme de l'enfant. Ensuite, nous proposons l'utilisation de méthodes statistiques afin de prédire les probabilités de toxicité associées à chaque dose. Enfin, nous proposons d'appliquer une méthode adaptative pour le choix de la loi *a priori* pour le modèle bayésien. Celle-ci consiste à changer de loi au cours de l'essai en fonction des données recueillies chez les patients.

Nos recommandations sont utilisées pour le cas spécifique de l'erlotinib et évaluées grâce à une étude de simulation. Nous obtenons de hauts pourcentages de sélection de la bonne dose pour les différents scénarios.

# Chapitre 6

## Conclusion

La recherche de dose est la première étape pour le développement d'un médicament chez l'homme. De nombreuses méthodologies sont disponibles afin de réaliser ce type d'essais pour lesquels la première difficulté reste le faible effectif de sujets recrutés. En pédiatrie, ce problème s'aggrave car l'hétérogénéité entre les sujets rend l'analyse plus complexe. Le nombre d'essais augmentant dans cette population, des questions de méthodologie se posent, notamment celle de l'extrapolation des données adultes à celles de l'enfant.

Afin de comprendre comment sont élaborés les essais de recherche de dose pour l'enfant, quelles méthodes sont utilisées et comment sont déterminées les doses recommandées, nous avons effectué une revue systématique des publications intégrant une recherche de dose en pédiatrie entre 1996 et 2016. Nous constatons une grande diversité d'études. Le spectre des doses peut être analysé à travers la pharmacocinétique, la tolérance ou l'efficacité du médicament. Pour chacun de ces critères d'évaluation, plusieurs possibilités d'analyse existent, à l'exemple de l'escalade de dose ou de la randomisation. Cependant, peu de publications s'appuient sur des approches employant une modélisation statistique, à l'exemple de la méthode de réévaluation séquentielle (*Continual Reassessment Method*).

Nous constatons par ailleurs que seul un tiers des publications justifient le choix des doses qu'elles testent. Dans la majorité des cas, elles expliquent ces choix par l'information déjà recueillie chez l'adulte. Le recours à la prédiction reste rare et des outils d'extrapolation comme les fonctions d'allométrie ou de maturation ne sont pas employés. De même, la stratification selon l'âge des patients reste inexploitée.

Dans l'ensemble, la revue systématique de littérature a mis en évidence le manque de structure et d'encadrement des méthodologies des essais de recherche de dose chez l'enfant. Nous constatons qu'il est nécessaire d'élargir les propositions méthodologiques pour leur conception. Dans cette thèse nous apportons une première réponse à cette problématique en exploitant l'information disponible chez l'adulte.

Dans l'ensemble de nos travaux, nous recherchons la prédiction des paramètres pharmacocinétiques à partir des données adultes que nous traitons par l'allométrie et la maturation. Dans un premier temps, nous l'utilisons dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, afin de construire le design, c'est-à-dire les temps de prélèvements qui sont réalisés au cours de l'étude et qui sont cruciaux pour obtenir des estimations

précises et non biaisées des paramètres pharmacocinétiques. Dans un second temps, nous utilisons l'extrapolation dans le but de fournir des recommandations pour les essais cliniques de recherche de dose en pédiatrie, notamment dans le cadre d'une escalade de dose.

Dans nos premiers travaux, disposant de deux jeux de données sur la méfloquine, l'un chez l'enfant et l'autre chez l'adulte, nous avons décidé de construire un modèle pharmacocinétique chez l'adulte. Nous avons utilisé l'allométrie et la maturation pour extrapoler les paramètres pharmacocinétiques dans la population pédiatrique et comparé le modèle résultant à un cas de données réelles chez l'enfant. Il en résulte une sous-prédiction de certaines concentrations pédiatriques, notamment les premières après l'administration du médicament. L'extrapolation permet donc de se rapprocher de la réalité chez l'enfant.

Nous nous sommes ensuite interrogés sur la possibilité d'utiliser cette extrapolation comme une aide à la décision pour construire un essai pharmacocinétique en pédiatrie. Faisant appel aux paramètres prédits, nous avons conçu le design de l'étude. A l'aide de l'optimisation par la matrice d'information de Fisher, la D-optimalité réalisée par l'interface PFIM [147], nous avons pu élaborer un design optimal. Nous avons testé la robustesse du design optimal par simulations sur plusieurs modèles pharmacocinétiques. Les simulations donnent des résultats très prometteurs avec une estimation relativement précise des paramètres pharmacocinétiques pour chaque modèle. Par ailleurs, nous avons constaté que les performances du design sont conservées lorsque nous transformons les temps fixes de prélèvements en les élargissant à des intervalles de temps. Cette hypothèse, plus proche de la réalité, offre une plus grande souplesse d'un point de vue clinique tout en conservant de bons résultats.

Dans une seconde série de travaux, nous avons proposé une planification permettant de construire un essai d'escalade de dose avec la méthode de réévaluation séquentielle (*Continual Reassessment Method*, CRM) en bayésien. L'avantage de notre approche réside dans le fait d'utiliser l'information disponible chez l'adulte à toutes les étapes de la conception de l'étude. Dans un premier temps, nous avons choisi les doses de l'essai, aussi appelées range de doses. A l'instar de notre première étude, elles ont été estimées à l'aide des prédictions obtenues pour les paramètres pharmacocinétiques. Ces derniers ont été calculés grâce aux fonction d'allométrie et de maturation permettant ainsi de suivre au plus près le métabolisme de l'enfant.

Dans un second temps, afin d'établir les probabilités de toxicité initiales de chaque dose, nous avons analysé celles déjà expérimentées par les adultes au cours de précédents essais à l'aide d'une méthode similaire à la méta-analyse pour la recherche de dose [177]. Cette méthode nous a permis d'estimer une probabilité de toxicité globale pour chaque dose en rassemblant l'ensemble des informations déjà disponibles. Nous la transposons ensuite à la dose de l'enfant à l'aide de l'extrapolation.

Dans un dernier temps, nous avons évalué le choix de la loi *a priori* lorsqu'une méthode bayésienne est employée. Nous introduisons pour cela une méthode basée sur l'*Effective Sample Size* [61] pour construire la loi *a priori* des paramètres. Celle-ci s'appuie sur le nombre de patients prévu pour l'étude avec l'objectif d'anticiper la variance nécessaire à la loi *a priori*.

Afin de valider cette approche, nous avons réalisé plusieurs séries de simulations pour la tranche d'âge de 2 à 5 ans. Elles présentent l'avantage de s'appuyer sur un cas concret, celui de la molécule erlotinib. Nous avons ainsi pu non seulement mettre en

---

place les techniques d'extrapolation pour la construction du range de doses mais également utiliser les essais réalisés en pédiatrie pour construire des scénarios de simulation inspirés de la réalité. Les résultats semblent indiquer un réel bénéfice dans l'emploi des techniques proposées.

Dans l'ensemble de nos travaux, nous proposons donc des approches pour conduire des essais de recherche de dose chez l'enfant en employant des données adultes. Les résultats obtenus à l'aide de simulations semblent indiquer que ces techniques d'aide à la décision apportent un gain scientifique pour la conception des études. Comment ces travaux peuvent-ils s'inscrire dans les perspectives éthiques des essais cliniques futurs en pédiatrie ?

Durant le dernier trimestre de l'année 2016 [182], la *Food and Drug Administration* (FDA) a lancé une consultation publique pour réaliser un *addendum* à la recommandation E11 de l'ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*) intitulée « *Clinical investigation of Medicinal Products in the Pediatrics Population* » pour la population pédiatrique [12]. Si cet ajout est adopté, il devrait modifier les règlements des autorités de santé d'Europe, du Japon et des Etats-Unis.

Dans ce document, la FDA sollicite des modifications pour les essais cliniques chez l'enfant. Elle demande un rationnel concernant le choix des sous-groupes d'âge pour chaque étude. Elle introduit aussi le concept d'extrapolation et sollicite l'utilisation croissante de techniques quantitatives de modélisation et de simulation, notamment pour « la simulation d'essais cliniques, le choix des doses, le choix et l'optimisation du projet de l'étude, le choix des critères d'évaluation et l'extrapolation » (traduit de [182], p. 10). Elle précise que « l'incorporation de techniques de modélisation et de simulation dans le développement de médicaments en pédiatrie devraient être basées sur un plan stratégique construit par des discussions multidisciplinaires » (traduit de [182], p. 10).

Les problématiques soulevées par la FDA dans cette consultation soulignent les difficultés majeures rencontrées actuellement dans la recherche clinique en pédiatrie. Bien que les techniques et les méthodes existent et que la connaissance soit accessible, les essais restent inadéquats pour cette population. Grâce à une réglementation internationale, la FDA espère sensibiliser les acteurs impliqués dans le développement des médicaments en pédiatrie. Notre thèse s'inscrit pleinement dans cette démarche. La recherche de dose est la première étape soulevant ces problématiques mais aussi le pivot de la réussite d'un médicament. Elle permet de déterminer la dose qui sera ensuite utilisée pour la phase III. Elle est souvent à l'origine de la première administration du médicament réalisée sur une population.

A travers la consultation publique, la FDA semble suggérer l'intérêt d'une extrapolation directe entre l'adulte et l'enfant. Mais est-elle suffisamment précise pour pouvoir éviter de recourir à l'utilisation de données pédiatriques lorsque celles-ci sont difficiles à obtenir ? Notre étude de cas réel sur la méfloquine ne semble pas pouvoir corroborer cette thèse et nous ne pouvons actuellement pas recommander la prédiction directe des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant. Cependant, nos travaux montrent l'avantage qu'elle peut procurer pour la planification des essais de recherche de dose, à commencer par le design d'une étude pharmacocinétique. Notre optimisation à partir

---

de paramètres pharmacocinétiques extrapolés permet de construire un design robuste pour la population pédiatrique.

Par ailleurs, nous devons signaler que l'incertitude de la prédiction n'est pas prise en compte par notre approche, puisqu'il n'est pas possible d'allouer une certaine variabilité aux paramètres. Une perspective d'amélioration de la robustesse de notre design serait l'utilisation de la méthode ED-optimalité, qui incorpore de l'incertitude dans la spécification des paramètres [159]. Nous pensons qu'elle permettrait de mesurer une erreur de prédiction et son impact sur la construction du design. Le choix de notre démarche méthodologique nous a permis d'utiliser les données d'une population adulte. Une autre approche consistant à améliorer le design au cours de l'essai à l'aide d'une analyse intermédiaire pourrait être employée, à l'exemple des données pédiatriques déjà recueillies au cours de l'étude [136].

Nos résultats indiquent que l'extrapolation à partir des données adultes est aussi un outil intéressant pour la planification des essais d'escalade de dose, notamment le choix des doses, le choix des probabilités de toxicité initiales et le choix des loi *a priori* lorsque la statistique bayésienne est employée. Dans le prolongement de nos travaux, nous élaborons un package R qui offrira la possibilité d'utiliser chacun de ces procédés de manière plus systématique pour un grand nombre de molécules. Nos prochains travaux chercheront à valider par des simulations cette approche sur un grand nombre de molécules et sur l'ensemble des groupes d'âge. Notre recherche intégrera notamment une étude sur la robustesse. En effet, l'incertitude de la prédiction des paramètres n'est pas incluse dans nos simulations. Il en est de même pour le choix des probabilités de toxicité.

Nos recherches mettent en relief l'intérêt de l'extrapolation pour la construction des essais cliniques en pédiatrie. La maturation liée à l'allométrie est une première méthode pour prédire les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant. Cependant, des procédés plus élaborés permettent une prédiction plus proche de son métabolisme. C'est le cas notamment des modèles PBPK, dont la modélisation compartimentale s'approche du mécanisme de chaque organe. Dans Dumont *et al.* [136], ils sont employés pour la construction du design.

Notre objectif étant d'améliorer la conception des essais cliniques, leur utilisation pourrait permettre une prédiction plus fine des paramètres pharmacocinétiques. Nous devons cependant mentionner la difficulté technique de construction des modèles PBPK. Une alternative possible à ce problème consiste à utiliser des fonctions semi-physiologiques développées par de Cock *et al* [93] alliant la maturation aux modèles PBPK pour une implémentation plus accessible aux cliniciens.

Nos travaux confortent les demandes de la FDA lors de la consultation publique. L'utilisation accrue de l'extrapolation, combinée à des procédés de modélisation élaborés et des simulations, devrait améliorer les essais cliniques de recherche de dose en pédiatrie. De même, une conception de l'essai menée à partir de simulations sur plusieurs scénarios, ceci afin d'anticiper les différences susceptibles d'exister entre les différents groupes d'âge, conduirait à une plus grande sûreté des études. Une implémentation plus accessible des méthodes de modélisation statistique et une diffusion plus importante sécuriseraient les praticiens cliniques et introduirait ces techniques durablement, favorisant ainsi une structuration progressive des essais de recherche de dose en pédiatrie.

---

# Appendix A

## Annexes

### A.1 Les modèles non-linéaires à effets mixtes

#### A.1.1 Modèle général

Les modèles non-linéaires à effets mixtes (MNLEM) peuvent être définis comme des modèles hiérarchiques. A un premier niveau, les observations de chaque individu peuvent être décrites par un modèle de régression paramétrique propre à chaque individu. Appelé généralement modèle structurel, il modélise la variable d'intérêt  $y_{ij}$  du patient  $i$  pour l'observation  $j$  en fonction de paramètres individuels  $\phi_i$  non-observés et de variables observées  $U_i$ . Par exemple, dans le cas d'un modèle pharmacocinétique, la variable d'intérêt sera la concentration au cours du temps, les paramètres individuels seront la clairance et le volume et les covariables pourront être le poids et l'âge. Cependant, les paramètres individuels ne sont pas observés et ne donnent pas d'indication sur la population générale. Le second niveau hiérarchique est alors défini en caractérisant les paramètres individuels  $\phi_i$  par une fonction contenant des paramètres de population  $\mu$  et des effets aléatoires  $b_i$ , distinguant ainsi l'information sur la population de la variabilité inter-patient.

Nous présentons ici le modèle ainsi que les méthodes utilisées. Nous nous sommes inspirés du travail de A. Samson [183].

Le modèle se présente donc de la manière suivante dans le cadre des observations continues :

$$\forall i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, n_i, \quad y_{ij} = f(\phi_i, U_i, t_{ij}) + g(\phi_i, U_i, t_{ij})\varepsilon_{ij}$$
$$\varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$$

avec

- $y_{ij}$ , l'observation du patient  $i$  au temps  $t_{ij}$  pour  $j$  allant de 1 à  $n_i$ .
- $U_i$ , la matrice des covariables individuelles pour le  $i^{\text{ième}}$  patient.
- $\phi_i$ , les données individuelles aléatoires non-observées pour le  $i^{\text{ième}}$  patient.
- $f$  et  $g$ , des fonctions non-linéaires.



- $\varepsilon_{ij}$ , les variations inter-individuelles tels que  $\mathbb{E}[\varepsilon_{ij}|U_i, \phi_i] = 0$ . Elles suivent une loi normale centrée de variance  $\sigma^2$ .

Les paramètres  $\phi_i$  peuvent être considérés comme la combinaison d'un effet fixe, la moyenne sur la population, et un effet aléatoire, l'effet propre du patient. Formellement, il est possible de l'écrire avec le modèle suivant :

$$\phi_i = h(U_i, \mu, b_i)$$

avec  $h$  une fonction,  $\mu$  l'effet fixe sur la population,  $U_i$  la matrice de covariables du patient  $i$  et  $b_i$  son vecteur des effets aléatoires, tel que  $b_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega)$  avec  $\Omega$  la matrice de variance de la loi normale. Le modèle linéaire est souvent utilisé pour modéliser la fonction  $h$ , donnant l'expression suivante :

$$\phi_i = U_i \mu + B_i b_i$$

où  $B_i$  est la matrice des covariables pour le vecteur des effets aléatoires.

Le vecteur des paramètres à estimer est donc  $\theta = (\mu, \Omega, \sigma^2)$ . La log-vraisemblance  $L$  des données  $(y, \phi)$ , avec  $y$  le vecteur des données observées et  $\phi$  le vecteur des données non observées est, pour chaque individu  $i$  :

$$L(\theta) = \sum_{i=1}^n \log \left( \int p_{y|\phi}(y_i|\phi_i; \theta) p_{\phi}(\phi_i; \theta) d\phi_i \right)$$

où  $p_{y|\phi}$  est la distribution des  $y_i$  pour tout  $i$  sachant  $\phi_i$  et  $p_{\phi}$  est la distribution de  $\phi_i$ .

La vraisemblance n'a pas d'expression exacte. Il est donc impossible d'utiliser directement l'estimation par maximum de vraisemblance. Plusieurs méthodes ont été développées se divisant en deux groupes. Le premier, présenté Section A.1.2, introduit des méthodes qui ne calculent pas la vraisemblance mais l'approximent. Ces dernières méthodes sont beaucoup utilisées et implémentées dans beaucoup de logiciels statistiques, tel que NONMEM. Le second groupe, présenté Section A.1.4, rassemble des méthodes qui estiment le maximum de vraisemblance grâce aux méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC, section A.1.3). Les résultats obtenus avec ces méthodes sont meilleurs en terme de convergence. Bien qu'elles se rencontrent plus rarement en pratique, elles sont de plus en plus utilisées.

### A.1.2 Méthodes d'estimation fondées sur l'approximation de la vraisemblance

Plusieurs méthodes sont fondées sur l'approximation de la vraisemblance. Pour contrer le fait que la vraisemblance n'ait pas d'expression exacte, la linéarisation au premier ordre permet d'approximer la vraisemblance tout en obtenant une expression qui pourra être utilisée pour l'estimation des paramètres.

Parmi les méthodes développées, celles de Beal et Sheiner [184] et Lindstrom et Bates [185] sont les plus utilisées.

La méthode du premier ordre (*first-order method*, FO) approche en zéro la fonction du modèle par rapport aux effets aléatoires  $b_i$  avec un développement de Taylor de

degré un. Nous avons donc :

$$y_{ij} \approx f(\tilde{\phi}_i, U_i, t_{ij}) + \left[ \frac{\partial}{\partial \phi_i} f(\tilde{\phi}_i, U_i, t_{ij}) \right] b_i + g(\tilde{\phi}_i, U_i, t_{ij}) \varepsilon_{ij}$$

$$\tilde{\phi}_i = \left. \frac{\partial}{\partial b_i} d(U_i, \mu, b_i) \right|_{b_i=0}$$

avec  $y_{ij}$  l'observation du patient  $i$  au  $j^{\text{ième}}$  temps  $t_{ij}$ ,  $U_i$ , la matrice des covariables individuelles et  $b_i$  le vecteur des effets aléatoires. Les fonctions  $f$  et  $g$  sont non-linéaires.

Grâce à la linéarisation, le modèle devient un modèle linéaire à effet mixte, dont la vraisemblance est explicite. Dans le logiciel NONMEM, dans lequel fût implémentée la méthode FO pour la première fois et qui l'emploie toujours, la maximisation de la vraisemblance est réalisée grâce à l'algorithme de Newton-Raphson (voir section A.1.3).

Cependant, cette méthode est biaisée et ne converge pas systématiquement lorsque le nombre d'observations approche l'infini [186]. Afin de résoudre ce problème, la méthode d'estimation conditionnelle du premier ordre (*first-order conditional estimation*, FOCE) a été développée.

La méthode FOCE est proche de la méthode FO. Cependant, le développement de Taylor ne se fait plus autour de 0, mais autour de la prédiction du vecteur d'effets aléatoires  $b_i$ . Un algorithme itératif est utilisé à cette fin. Contrairement à la méthode FO, Demidenko [187] a prouvé en 1997 que la méthode FOCE converge vers la vraie valeur de  $\theta$  lorsque  $n$  et  $n_i$  tendent vers l'infini et que l'erreur est homoscédastique. Cependant, la convergence n'est pas prouvée lorsque les résidus sont hétéroscédastique et que  $n_i$  est infini.

Les méthodes FO et FOCE sont largement utilisées. Elles sont implémentées dans le logiciel NONMEM [80], ainsi que dans les logiciels S et R. Cependant, leur convergence n'est pas certaine. Ce problème a amené à considérer d'autres méthodes, fondées sur l'estimation du maximum de vraisemblance en utilisant les méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC).

### A.1.3 Méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov

Plusieurs méthodes ont été développées afin d'estimer une vraisemblance non-explicite. Elles reposent sur les algorithmes de Newton-Raphson et de espérance-maximisation (EM), présentés dans les sections A.1.4.2 et A.1.4.1. Ceux-ci sont construits en se basant sur les algorithmes MCMC que nous présentons ici.

Les méthodes MCMC forment une classe de méthodes d'échantillonnage pour les distributions de probabilité. Elles permettent, grâce au théorème ergodique, de tirer dans une distribution  $p$  qui n'est pas explicite.

Une séquence  $X_1, X_2, \dots, X_n$  est une chaîne de Markov [188] si la distribution conditionnelle  $p$  de  $X_{n+1}$  selon  $X_1, X_2, \dots, X_n$  ne dépend que de  $X_n$ .

Lorsque la distribution  $p$  d'une chaîne de Markov n'est pas explicite, mais qu'elle vérifie le théorème d'ergodicité [189], il est possible de tirer un échantillon de cette loi en utilisant les MCMC et d'estimer la valeur de  $\mathbb{E}[p(X)]$ .

Les méthodes de Monte-Carlo sont des algorithmes visant à approcher une valeur numérique. Elles sont donc particulièrement adaptées pour l'objectif d'estimation de la moyenne d'une distribution  $p$ . L'algorithme de Metropolis-Hastings est le plus répandu des algorithmes MCMC.

### A.1.3.1 L'algorithme Metropolis-Hastings

L'algorithme Metropolis est le premier algorithme MCMC. Son objectif est de créer un échantillon d'une distribution  $p$  ou bien d'estimer l'espérance de  $\mathbb{E}[f(X)]$  pour une fonction  $f$  et la variable aléatoire  $X \sim p$ . L'algorithme est le suivant :

- Tirer un échantillon initial  $x^{(0)}$ .
- Déterminer une matrice de transition  $B$  symétrique.
- Pour  $l = 0 \dots L - 1$ , sachant que la chaîne est à l'état  $y^{(l)}$  pour la  $l^{\text{ième}}$  itération :
  - Générer  $x^c \sim B(x^{(l)}, y^{(l)})$
  - Calculer

$$x^{(l+1)} = \begin{cases} x^c \text{ de probabilité } \rho(x^{(l)}, y^{(l)}) & (\textit{Acceptation}) \\ x^{(l)} \text{ de probabilité } 1 - \rho(x^{(l)}, y^{(l)}) & (\textit{Rejet}) \end{cases}$$

où

$$\rho(x^{(l)}, y^{(l)}) = \min \left( 1, \frac{p(y^{(l)})B(y^{(l)}, x^{(l)})}{p(x^{(l)})B(x^{(l)}, y^{(l)})} \right)$$

### A.1.3.2 Echantillonnage de Gibbs

L'échantillonnage de Gibbs repose sur l'idée que pour une distribution multivariée, il est plus simple de tirer un échantillon de la distribution conditionnelle plutôt que d'intégrer sur la distribution jointe. Ainsi, pour une distribution de probabilité  $p$ , il est possible d'obtenir un échantillon de  $(X_1, \dots, X_n) \sim p$  grâce à l'algorithme suivant :

- Tirer une valeur initiale de l'échantillon  $x^{(0)} = (x_1^{(0)}, \dots, x_n^{(0)})$
- Pour  $l = 0 \dots L - 1$ :
  - Générer  $x_1^{(l+1)} \sim p_1(x_1 | x_2^{(l)}, x_3^{(l)}, \dots, x_n^{(l)})$
  - Générer  $x_2^{(l+1)} \sim p_2(x_2 | x_1^{(l+1)}, x_3^{(l)}, \dots, x_n^{(l)})$
  - Générer  $x_3^{(l+1)} \sim p_3(x_3 | x_1^{(l+1)}, x_2^{(l+1)}, x_4^{(l)}, \dots, x_n^{(l)})$
  - ...
  - Générer  $x_n^{(l+1)} \sim p_n(x_n | x_1^{(l+1)}, x_2^{(l+1)}, \dots, x_{n-1}^{(l)})$
  - $x^{(l+1)} = (x_1^{(l+1)}, x_2^{(l+1)}, x_3^{(l+1)}, \dots, x_n^{(l+1)})$

Tel que pour tout  $i$ ,  $p_i$  est la distribution conditionnelle de  $X_i$  sachant  $X$ .

### A.1.3.3 MCMC Hybride

Ces deux méthodes sont intéressantes mais présentent des inconvénients. Concernant l'algorithme de Metropolis-Hastings, la probabilité de rejet de l'algorithme augmente avec la dimension et il peut devenir difficile d'obtenir un échantillon. Le problème majeur de l'échantillonnage de Gibbs réside dans le fait qu'il nécessite la connaissance des distributions conditionnelles.

Afin de résoudre ce problème, Tierney [190] propose une approche hybride qui combine l'algorithme de Metropolis-Hastings avec l'échantillonnage de Gibbs.

Les méthodes MCMC présentent de nombreux avantages. Cependant, ces méthodes permettent d'approximer la vraisemblance d'un modèle et non de l'estimer. Un second groupe de méthodes a été développé afin d'estimer le maximum de vraisemblance lorsque la vraisemblance n'est pas explicite.

## A.1.4 Méthodes d'estimation basées sur la maximisation de vraisemblance

Les méthodes d'estimations fondées sur l'estimation du maximum de vraisemblance sont nombreuses. Nous présentons ici succinctement les méthodes les plus utilisées.

### A.1.4.1 L'algorithme Newton-Raphson

L'algorithme de Newton-Raphson est une méthode classique de maximisation de la vraisemblance. Soit  $y$  le vecteur des données et  $\theta$  le vecteur des paramètres à estimer. A partir de la matrice jacobienne  $J(\theta) = \frac{\partial}{\partial \theta} \log p(y; \theta)$ , la solution de l'équation  $J(\theta) = 0$  est recherchée récursivement. Pour chaque itération  $k$ , à partir de la matrice hessienne  $H(\theta) = \frac{\partial^2}{\partial \theta \partial \theta'} \log p(y; \theta)$ , l'estimation de Newton-Raphson est actualisée par :

$$\theta^{(k)} = \theta^{(k-1)} + (H(\theta^{(k-1)}))^{-1} J(\theta^{(k-1)})$$

Cependant, cet algorithme suppose de pouvoir estimer  $H$  et  $J$ . L'algorithme de Monte-Carlo Newton-Raphson, développé par Mc Mulloch [191], et celui de Newton-Raphson par estimation stochastique, développé par Robbins and Monro [31], permettent leur estimation.

L'algorithme de Newton-Raphson présente malgré tout de nombreuses difficultés de temps de calcul. Une seconde approche est celle de l'algorithme d'espérance maximisation (EM).

### A.1.4.2 L'algorithme d'espérance-maximisation (EM)

L'algorithme d'espérance-maximisation est proposé par Dempster *et al.* [192] en 1977. C'est un algorithme itératif qui va permettre d'estimer les paramètres de la vraisemblance des données en se fondant sur le maximum de vraisemblance.

En considérant la distribution  $p$  du vecteur de variables aléatoires  $Y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_n)$ ,  $y$  une observation de  $Y$  et  $\phi$  le vecteur de des données non-observées, la vraisemblance complète du modèle pour le vecteur de paramètres  $\theta$  est  $L(y, \phi; \theta) = \sum_{i=1}^n \log p(y_i, \phi_i; \theta)$ .

Soit  $Q$  l'espérance conditionnelle de la log-vraisemblance complète telle que

$$\begin{aligned} Q(\theta, \theta') &= \mathbb{E}[L(y, \phi; \theta) | y, \theta'] \\ &= \sum_{i=1}^n \int \log p(y_i, \phi; \theta) p(\phi | y_i, \theta') d\phi \end{aligned}$$

Fondé sur le modèle des données complètes, l'algorithme EM défini par Dempster *et al.* [192] repose sur la proposition suivante :

**Proposition A.1.1.** *Pour tout  $k$ , si  $Q(\theta_k, \theta_k) \leq Q(\theta_{k+1}, \theta_k)$  alors*

$$\log p(y; \theta_k) \leq \log p(y; \theta_{k+1})$$

où  $p(y, \cdot)$  est la vraisemblance des données observées.

Selon cette proposition, la croissance de  $Q$  implique la croissance de  $L(y; \cdot)$ . La maximisation itérative de  $Q$  peut donc amener à un maximum local de  $p(y; \cdot)$ . Nous avons ainsi l'algorithme d'espérance-maximisation suivant :

Pour  $k = 1 \dots K$  faire :

1. **Espérance (Etape E)**: Calculer l'espérance de la log-vraisemblance

$$Q(\theta | \theta^{(k)}) = \int \log p(y, \phi; \theta) p(\phi | y; \theta^{(k)}) d\phi$$

2. **Maximisation (Etape M)**: Trouver un paramètre qui maximise la quantité suivante

$$\theta^{(k+1)} = \arg \max_{\theta} Q(\theta | \theta^{(k)})$$

La preuve de la convergence de  $(\theta_k)_{k \in \mathbb{N}}$  vers un maximum local a été établie par Deylon *et al.* [193] sous certaines conditions que nous ne détaillons pas ici.

Cependant, l'implémentation de cet algorithme est compliqué. En particulier,  $Q(\theta | \theta')$  est souvent difficile à calculer, la maximisation de  $\theta$  est complexe et la convergence de l'algorithme lente. Afin de réduire ces difficultés, plusieurs méthodes ont été développées, notamment autour de la théorie stochastique. Parmi celles-ci, deux algorithmes ont émergés : l'algorithme d'espérance-Maximisation Monte-Carlo (MCEM) et l'algorithme d'approximation stochastique de l'espérance maximisation (SAEM).

L'algorithme MCEM est utilisé dans les situations où l'étape E est difficile à calculer analytiquement. Elle est alors estimée grâce à des échantillonnages par Monte-Carlo en utilisant la quantité suivante :

$$Q(\theta | \theta^{(k)}) = \int \log p(y, \phi; \theta) p(\phi | y; \theta^{(k)}) d\phi$$

Cette méthode a été développée par Wei and Tanner in 1990 [194]. Supposons qu'il existe un échantillon  $\phi_1^{(k)}, \dots, \phi_m^{(k)}$  où  $m$  est le nombre de variables simulées sous la distribution conditionnelle  $p(\phi | y; \theta^{(k)})$ . Alors pour l'itération  $k$ , l'espérance peut être

estimée par :

$$Q_m(\theta|\theta^{(k)}) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \log(p(y, \phi^{(k)}; \theta)) \quad (\text{A.1})$$

En appliquant la loi des grands nombres, l'estimateur converge vers la valeur théorique de l'espérance.

Ainsi, la précédente étape E peut être divisée en deux étapes distinctes :

- **Etape S**: générer  $m$  réalisations de  $\phi$  de distribution  $p(\phi|y; \theta^{(k)})$  grâce aux MCMC.
- **Etape d'intégration (Etape I)**: Calculer  $Q_m(\theta|\theta^{(k)})$  selon la formule A.1

Bien que cette approche soit adaptée pour une espérance non explicite, la convergence n'est pas systématique et lorsqu'elle existe, elle est relativement lente. De plus, le choix de  $m$  reste arbitraire et peut avoir un impact significatif sur la convergence de l'algorithme. Les paramètres  $k$  et  $m$  doivent augmenter ensemble.

L'algorithme SAEM, développé par Delyon *et al.* [193] en 1999, est une approche alternative qui peut résoudre le problème de convergence. Comme pour l'algorithme MCEM, l'étape E est divisée en deux sous-étapes : (Etape S) générer un échantillon de  $\phi$  et (étape I) calculer  $Q(\theta|\theta^{(k)})$ . Concernant l'étape S, seule une réalisation de  $\phi$  est simulée. Mais l'étape I change, introduisant une procédure stochastique au lieu d'une approximation par Monte-Carlo.

Contrairement à l'algorithme MCEM, l'algorithme SAEM possède généralement des temps de calculs plus rapides. Cela est dû à l'étape S, durant laquelle une seule réalisation de  $\phi$  est tirée pour chaque itération.

Cependant, en pratique, l'algorithme SAEM n'est pas utilisé avec les modèles non linéaires à effets mixtes car il nécessite de savoir simuler une variable aléatoire selon une distribution a posteriori  $p(\phi|y; \theta^{(k)})$ . Ce problème peut être résolu en utilisant une méthode associant les deux algorithmes MCMC et SAEM. Kuhn et Lavielle [143] proposent une méthode qui combine l'algorithme SAEM et MCMC en modifiant l'étape S. Ils démontrent par ailleurs la convergence de cet algorithme sous certaines conditions. Cet algorithme est utilisé dans le logiciel Monolix.



# Bibliographie

- [1] S Morita, P Thall, and P Müller. Determining the effective sample size of a parametric prior. *Biometrics*, 64:595–602, June 2008.
- [2] European Union. Regulation (ec) no 1901/2006 of the european parliament and of the council of 12 december 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation (eec) no 1768/92, directive 2001/20/ec, directive 2001/83/ec and regulation (ec) no 726/2004. *Official Journal of the European Union*, 378, 2007.
- [3] Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Description d'un Essai Clinique. Available at [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0).
- [4] European Medicines Agency (EMA). Directive 2001/20/ec of the european parliament and of the council. Available at <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:en:PDF>, 2001. Directive 2001/20/EC.
- [5] US Food and Drug Administration (FDA). Regulation for clinical trials. Available at [http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3ee286332416f26a91d9e6d786a604ab&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab\\_02.tpl](http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3ee286332416f26a91d9e6d786a604ab&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl).
- [6] Association Médicale Mondiale. Declaration d'Helsinki. Available at [http://www.uma.net/fr/30publications/10politiques/b3/17c\\_fr.pdf](http://www.uma.net/fr/30publications/10politiques/b3/17c_fr.pdf), 2008.
- [7] J Riou. *Multiplicité des tests, et calculs de taille d'échantillon en recherche clinique*. PhD thesis, Université de Bordeaux Segalen, Bordeaux, France, 2006.
- [8] M Rivière-Jourdan. *Designs adaptifs de recherche de dose en oncologie dans le cadre de combinaisons de molécules et de molécules ciblées*. PhD thesis, Université Paris-Diderot, Paris, France, 2014.
- [9] M Hay, D Thomas, J Craighead, C Economides, and J Rosenthal. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat. Biotechnol.*, 32:40–51, 2014.
- [10] European Medicines Agency (EMA). Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children EMEA. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf), 2004.



- 
- [11] European Medicines Agency (EMA). Policy on the determination of the condition(s) for a Paediatric Investigation Plan/Waiver (scope of the PIP/Waiver). Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/09/WC500133065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/09/WC500133065.pdf), September 2012. EMA/272931/2011.
- [12] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - E11. available at [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf), 2000.
- [13] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003066.pdf), 2006.
- [14] D Gill and Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr.*, 163:53–7, 2004.
- [15] R Roberts, W Rodriguez, D Murphy, and T Crescenzi. Pediatric drug labeling : Improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA*, 290:905–911, 2003.
- [16] US Food and Drug Administration (FDA). Population pharmacokinetics. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM072137.pdf>, 1999. Guidance for industry.
- [17] D Brasseur. Paediatric research and the regulation "better medicines for the children in europe". *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 67 Supp.:1–3, 2011.
- [18] S Denne. Pediatric clinical trial registration and trial results: An urgent need for improvement. *Pediatrics*, 129:1320–1, 2012.
- [19] H Sammons. Avoiding clinical trials in children. *Arch Dis Child*, 96:291–2, 2011.
- [20] R Taylor, B Pizer, and S Short. Promoting collaboration between adult and paediatric clinical trial groups. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 20:714–6, 2008.
- [21] C Petit, V Jullien, A Samson, J Guedj, J Kiechel, S Zohar, and E Comets. Designing a paediatric study for an antimalarial drug including prior information from adults. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 60, 2015.
- [22] C Petit, A Samson, S Morita, M Ursino, J Guedj, V Jullien, E Comets, and S Zohar. Unified approach for extrapolation and bridging of adult information in early-phase dose-finding paediatric studies. *Stat. Methods Med. Res.* accepted in oct. 2016.
- [23] B Storer. Design and analysis of Phase I clinical trials. *Biometrics*, 45:925–37, 1989.
-

- [24] National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events (ctcae). Available at [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 2009.
- [25] S Chevret. *Statistical Methods for Dose-Finding Experiments*. Wiley, 2006.
- [26] Y Cheung. *Dose Finding by the Continual Reassessment Method*. Chapman and Hall/CRC Biostatistics Series, 2011.
- [27] J O'Quigley and S Zohar. Experimental designs for phase i and phase i/ii dose-finding studies. *Br. J. Cancer*, 94:609–613, March 2006.
- [28] P Ascierto and F Marincola. Combination therapy: the next opportunity and challenge of medicine. *J. Transl. Med.*, 9:115, 2011.
- [29] C Clopper and E Pearson. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, 26:404–413, 1934.
- [30] D Anbar. Stochastic approximation methods and their use in bioassay and phase I clinical trials. *Commun. Stat.*, 13:2451–67, 1984.
- [31] H Robbins and S Monro. A stochastic approximation method. *Ann. Math. Stat.*, 22:400–407, 1951.
- [32] V Joseph. Efficient Robbins-Monro procedure for binary data. *Biometrika*, 91:461–470, 2004.
- [33] C Wu. Maximum likelihood recursion and stochastic approximation in sequential designs. *Adaptive Statistical Procedures and Related Topics*, 8:298–313, 1986.
- [34] S Durham, N Flournoy, and W Rosenberger. A random walk rule for phase I clinical trials. *Biometrics*, 53:745–760, 1997.
- [35] A Ivanova. Escalation, groupe and A+B designs for dose-finding trials. *Stat. Med.*, 25:3668–78, 2006.
- [36] M Stylianou and N Flournoy. Dose finding using the biased coin up-and-down design and isotonic regression. *Biometrics*, 58:171–177, 2002.
- [37] J Babb, A Rogatko, and S Zacks. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat. Med.*, 17:1003–1120, 1998.
- [38] Z Chen, M Tighiouart, and J Kowalski. Dose escalation with overdose control using a quasi-continuous toxicity score in cancer phase I clinical trials. *Contemp. Clin. Trials*, 33:949–958, 2012.
- [39] A Mauguen, M Le Deley, and S Zohar. Dose-finding approach for dose escalation with overdose control considering incomplete observations. *Stat. Med.*, 30:1584–94, 2011.
- [40] M Tighiouart and A Rogatko. Dose finding with escalation with overdose control (ewoc) in cancer clinical trials. *Stat. Science*, 25:217–226, 2010.
-

- 
- [41] L Haines, I Perevozskaya, and W Rosenberger. Bayesian optimal designs for phase I clinical trials. *Biometrics*, 59:591–600, 2003.
- [42] J O’Quigley, M Hughes, and T Fenton. Dose-finding designs for HIV studies. *Biometrics*, 57:1018–29, 2001.
- [43] J O’Quigley and L Shen. Continual reassessment method: A likelihood approach. *Biometrics*, 52:673–684, 1996.
- [44] E Garrett-Mayer. The continual reassessment method for dose-finding studies: A tutorial. *Clin. Trials*, 3:57–71, 2006.
- [45] R Fisher. On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 222:309–368, 1922.
- [46] Stephen Stigler. The epic story of maximum likelihood. *Statist. Sci.*, 22:598–620, 2007.
- [47] Dennis Lindley. *Introduction to probability and statistics from a Bayesian viewpoint*. Cambridge University Press, Cambridge, 1965.
- [48] Y Cheung and R Chappell. A simple technique to evaluate model sensitivity in the continual reassessment method. *Biometrics*, 58:671–674, 2002.
- [49] A Iasonos, A Wilton, E Riedel, V Seshan, and D Spriggs. A comprehensive comparison of the continual reassessment method to the standard 3+3 dose escalation scheme in Phase I dose-finding studies. *Clin. Trials*, 5:465–477, 2008.
- [50] A Rogatko, D Schoeneck, W Jonas, M Tighiouart, F Khuri, and A Porter. Translation of innovative designs into phase I trials. *J. Clin. Oncol.*, 25:4982–86, 2007.
- [51] X Paoletti and A Kramar. A comparison of model choices for the continual reassessment method in phase I cancer trials. *Stat. Med.*, 28:3012–3028, 2009.
- [52] J O’Quigley and S Zohar. Retrospective robustness of the continual reassessment method. *J. Biopharm. Stat.*, 20:1013–25, 2010.
- [53] S Lee and Y Cheung. Model calibration in the continual reassessment method. *Clin. Trials*, 6:227–38, 2009.
- [54] S Lee and Y Cheung. Calibration of prior variance in the bayesian continual reassessment method. *Stat. Med.*, 30:2081–89, 2011.
- [55] K Cheung. Package ‘dfcrm’. Available at <https://cran.r-project.org/web/packages/dfcrm/dfcrm.pdf>, August 2013. Version 0.2-2.
- [56] T Daimon, S Zohar, and J O’Quigley. Posterior maximization and averaging for Bayesian working model choice in the continual reassessment method. *Stat. Med.*, 30:1563–73, 2011.
- [57] J Zhang, T Braun, and J Taylor. Adaptive prior variance calibration in the bayesian continual reassessment method. *Stat. Med.*, 32:2221–34, 2013.
-

- [58] G Yin and Y Yuan. Bayesian model averaging continual reassessment method in phase I clinical trials. *JASA*, 104:954–968, 2009.
- [59] S Liu, H Pan, J Xia, Q Huang, and Y Yuan. Bridging continual reassessment method for phase I clinical trials in different ethnic populations. *Stat. Med.*, 34:1681–1694, 2015.
- [60] S Morita. Application of the continual reassessment method to a phase I dose-finding trial in Japanese patients: East meets West. *Stat. Med.*, 30:2090–2097, July 2011.
- [61] S Morita, P Thall, and P Müller. Prior effective sample size in conditionally independent hierarchical models. *Bayesian Analysis*, 7:591–614, 2012.
- [62] J Ibrahim and M Chen. Power prior distributions for regression models. *Stat. Science*, 15:46–60, 2000.
- [63] J Hodges and D Sargent. Counting degrees of freedom in hierarchical and other richly-parametrized models. *Biometrika*, 88:367–379, 2001.
- [64] S Zohar and S Chevret. The continual reassessment method: comparison of Bayesian stopping rules for dose-ranging studies. *Stat. Med.*, 20:2827–2843, 2001.
- [65] J O’Quigley and E Reiner. A stopping rule for the continual reassessment method. *Biometrika*, 85:741–748, 1998.
- [66] V Dragalin and V Fedorov. Design of multi-centre trials with binary response. *Stat. Med.*, 25:2701–19, 2006.
- [67] P Thall and J Cook. Dose-finding based on efficacy-toxicity trade-offs. *Biometrics*, 60:684–693, 2004.
- [68] J Whitehead, Y Zhou, J Stevens, G Blakey, J Price, and J Leadbetter. Bayesian decision procedures for dose-escalation based on evidence of undesirable events and therapeutic benefit. *Stat. Med*, 25:37–53, 2006.
- [69] S Zohar and S Chevret. Recent developments in adaptive designs for phase I/II dose-finding studies. *J. Biopharm. Stat.*, 17:1071–83, 2007.
- [70] S Zohar and J O’Quigley. Optimal designs for estimating the most successful dose. *Stat. Med.*, 25:4311–4320, 2006.
- [71] V Seegers, S Chevret, and M Resche-Rigon. Dose-finding design driven by efficacy in onco-hematology phase I/II trials. *Stat. Med.*, 30:1574–83, 2011.
- [72] S Balani, V Devishree, G Miwa, L Gan, J Wu, and F Lee. Strategy of utilizing in vitro and in vivo ADME tools for lead optimization and drug candidate selection. *Curr. Trop. Med. Chem.*, 5:1033–8, 2005.
- [73] S Singh. Preclinical pharmacokinetics: an approach towards safer and efficacious drugs. *Curr. Drug Metab.*, 7:165–82, 2006.
- [74] J Dangoumau. Pharmacologie générale. Département de Pharmacologie, Université Victor Segalen - Bordeaux 2, 2016.
-

- [75] Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. MacGraw-Hill, 10 edition, 2003.
- [76] H Rang, M Dale, and J Ritter. *Pharmacology*. Churchill Livingstone, 5 edition, 2000.
- [77] J Gabrielsson and D Weiner. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis, concepts and applications*. Swedish Pharmaceutical Press, 4 edition, 2007.
- [78] A Tessier. *Prendre en compte le profil génétique des patients dans la pharmacocinétique : quelles méthodes en analyse de population ?* PhD thesis, Université Paris Diderot, Paris, France, 2016.
- [79] M Tod, V Jullien, and G Pons. Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modelling. *Clin. Pharmacokinet.*, 47:231–43, 2008.
- [80] S Beal, L Sheiner, A Boeckmann, and R Bauer. NONMEM user's guides. Available at <http://www.nonlin-model.org>, 2009.
- [81] Lixoft. Monolix methodology. Available at <http://www.lixoft.com/wp-content/resources/docs/monolixMethodology.pdf>, March 2013. Version 4.2.2.
- [82] L Gerlowski and R Jain. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *J. Pharm. Sci.*, 72:1128–1133, 1983.
- [83] S Peters. *Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulations*. Wiley, 2012.
- [84] M Jamei, S Marciniak, D Edwards, K Wragg, K Feng, A Barnett, and A Rostami-Hodjegan. The Simcyp population based simulator: Architecture, implementation, and quality assurance. *In Silico. Pharmacol.*, 1:9, 2013.
- [85] R De Cock, C Piana, E Krekels, M Danhof, K Allegaert, and C Knibbe. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur.J. Clin. Pharmacol.*, 67:5–16, 2011.
- [86] I Ince, S De Wildt, D Tibboel, M Danhof, and C Knibbe. Tailor-made drug treatment for children: creation of an infrastructure for data-sharing and population PK-PD modeling. *Drug. Discov. Today*, 14:316–20, 2009.
- [87] P Morselli. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin. Pharmacokinet.*, 1:81–98, 1976.
- [88] A Rane and J Wilson. Clinical pharmacokinetics in infants and children. *Clin. Pharmacokinet.*, 1:2–24, 1976.
- [89] US Food and Drug Administration (FDA). General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products (draft guidance). Available at [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3927B1\\_04\\_GFI-Pharmacokinetic%20Guidance.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3927B1_04_GFI-Pharmacokinetic%20Guidance.pdf), 1998. Guidance for industry.
-

- [90] F Bellanti and D Della Pasqua. Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 67:75–86, 2011.
- [91] T Johnson. Modelling approaches to dose estimation in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 59:663–9, 2005.
- [92] E Manolis, T Osman, R Herold, F Koenig, P Tomasi, S Vamvakas, and A Saint-Raymond. Role of modeling and simulation in pediatric investigation plans. *Paediatr. Anaesth.*, 21:214–21, 2011.
- [93] R de Cock, K Allegaert, C Sherwin, E Nielsen, M de Hoog, J van den Anker, M Danhof, and C Knibbe. A neonatal amikacin covariate model can be used to predict ontogeny of other drugs eliminated through glomerular filtration in neonates. *Pharm. Res.*, 31:754–767, 2014.
- [94] B Anderson, G Woollard, and N Holford. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 50:125–134, 2000.
- [95] B Anderson, K Allegaert, and N Holford. Population clinical pharmacology of children: Modelling covariate effects. *Eur. J. Pediatr.*, 165:819–829, 2006.
- [96] G West, J Brown, and B Enquist. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*, 276:122–126, April 1997.
- [97] R Peters. *The ecological Implications of Body Size*, chapter Physiological correlates of size, pages 48–53. Cambridge University Press, Cambridge, 1983.
- [98] B Anderson and N Holford. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 48:303–332, 2008.
- [99] B Anderson and N Holford. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, 24:25–36, 2009.
- [100] C Cruze, G Kelm, and M Meredith. Interspecies scaling of tebufelone pharmacokinetic data and application to preclinical toxicology. *Pharm. Res.*, 12:895–901, 1995.
- [101] C Knibbe, K Zuideveld, L Aarts, P Kuks, and M Danhof. Allometric relationships between the pharmacokinetics of propofol in rats, children and adults. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 59:705–11, 2005.
- [102] T Lave, B Levet-Trafit, A Schmitt-Hoffmann, B Morgenroth, W Richter, and R Chou. Interspecies scaling of interferon disposition and comparison of allometric scaling with concentration-time transformations. *J. Pharm. Sci.*, 84:1285–90, 1995.
- [103] T Hu and W Hayton. Allometric scaling of xenobiotic clearance: uncertainty versus universality. *AAPS PharmSci*, 3:E29, 2001.
- [104] B Anderson, N Holford, and G Woollard. Aspects of theophylline clearance in children. *Anaesth. Intens. Care*, 25:497–501, 1997.
-

- [105] J Schuttler and H Ihmsen. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*, 92:727–38, 2000.
- [106] M Peeters, K Allegaert, H Blussé van Oud-Albas, M Cella, D Tibboel, M Danhof, and C Knibbe. Prediction of propofol clearance in children from an allometric model developed in rats, children and adults versus a 0.75 fixed-exponent allometric model. *Clin. Pharmacokinet.*, 49:269–275, 2010.
- [107] C Wang, M Peeters, K Allegaert, H Blussé van Oud-Alblas, E Krekels, D Tibboel, M Danhof, and C Knibbe. A bodyweight-dependent allometric exponent for scaling clearance across the human life-span. *Pharm. Res.*, 29:1570–1581, 2012.
- [108] E Krekels, J van Hasselt, D Tibboel, M Danhof, and C Knibbe. Systematic evaluation of the descriptive and predictive performance of paediatric morphine population models. *Pharm. Res.*, 28:797–811, 2011.
- [109] R Hines and D McCarver. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 300:355–60, 2002.
- [110] G Kearns, S Abdel-Rahman, S Alander, D Blowery, J Leeder, and R Kauffman. Developmental pharmacology - drug disposition, action and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.*, 349:1157–67, 2003.
- [111] S Koukouritaki, J Manro, S Marsh, J Stevens, A Rettie, D McCarver, and R Hines. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 308:965–74, 2004.
- [112] B Anderson, K Allegaert, J van den Anker, V Cossey, and N Holford. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 63:75–84, 2007.
- [113] T Johnson, A Rostami-Hodjegan, and G Tucker. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin. Pharmacokinet.*, 45:931–956, 2006.
- [114] A Edginton, W Schmitt, B Voith, and S Willmann. A mechanistic approach for the scaling of clearance in children. *Clin. Pharmacokinet.*, 45:683–704, 2006.
- [115] W Hayton. Maturation and growth of renal function: Dosing renally cleared drugs. *AAPS PharmSci*, 2:1–7, 2002.
- [116] M Rubin, E Bruck, and M Rapoport. Maturation of renal function in childhood: clearance studies. *J. Clin. Invest.*, 28:1144–62, 1949.
- [117] R Coppini, S Simons, A Mugelli, and K Allegaert. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. *Pharmacol. Res.*, 108:80–87, 2016.
- [118] S Riou, F Plaisant, D Maucort Boulch, B Kassai, O Claris, and K Nguyen. Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in french NICU. *Acta Paediatr.*, 104:228–231, 2015.
- [119] M O’Mahony. *Sensory Evaluation of Food: Statistical Methods and Procedures*, page 487. CRC Press, 1986.
-

- [120] H Mann and D Whitney. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann. Math. Stat.*, 18:50–60, 1947.
- [121] Frank Wilcoxon. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*, 1:80–83, 1945.
- [122] P Greenwood and M Nikulin. *A guide to chi-squared testing*. Wiley, New York, 1996.
- [123] G Box. Non-normality and tests on variances. *Biometrika*, 40:318–335, 1953.
- [124] D Hosmer and S Lemeshow. *Applied logistic regression*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 2000.
- [125] National Library of Medicine. PubMed Health. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
- [126] National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. Available at <https://clinicaltrials.gov>.
- [127] US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products. available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079247.pdf>, February 2006.
- [128] J O’Quigley, M Pepe, and L Fisher. Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in Cancer. *Biometrics*, 46:33–48, March 1990.
- [129] E Comets and S Zohar. A survey of the way pharmacokinetics are reported in published phase I clinical trials, with an emphasis on oncology. *Clin. Pharmacokinet.*, 48:387–395, 2009.
- [130] B Anderson and N Holford. Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Paediatr. Anaesth.*, 21:222–237, March 2011.
- [131] M Cella, M Danhof, and O Della Pasqua. Adaptive trials in paediatric development: dealing with heterogeneity and uncertainty in pharmacokinetic differences in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 74:346–353, 2012.
- [132] A Doussau, B Georger, I Jiménez, and X Paoletti. Innovations for phase I dose-finding designs in pediatric oncology clinical trials. *Contemp. Clin. Trials*, 47:217–227, 2016.
- [133] X Paoletti, A Doussau, M Ezzalfani, E Rizzo, and R Thiebaut. Dose finding with longitudinal data: simpler models, richer outcomes. *Stat. Med.*, 30:2983–98, 2015.
- [134] Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery - Development and Translation. *Addressing the Barriers to Pediatric Drug Development*. National Academies Press (US), 2008.
- [135] F Mentré, D Baccar, and A Mallet. Optimal design in random-effects regression models. *Biometrika*, 84:429–442, 1997.
-



- [136] C Dumont, M Chenel, and F Mentré. Two-stage adaptive designs in nonlinear mixed effects models: application to pharmacokinetics in children. *Commun. Stat. - Simul. C.*, 2014.
- [137] Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Assessment of efficacy, safety and population-pharmacokinetics of the fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated plasmodium falciparum malaria in India. Available at <http://www.isrctn.com/ISRCTN70618692>, November 2008. Protocol: DND-ASM-07.
- [138] E Ette and P Williams. *Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology*. Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 2007.
- [139] F Mentré, M Chenel, E Comets, J Grevel, A Hooker, M Karlsson, M Lavielle, and I Gueorguieva. Current use and developments needed for optimal design in pharmacometrics: A study performed among DDMoRe’s European federation of pharmaceutical industries and associations members. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 2:e46, 2013.
- [140] F Mentré, C Dubruc, and J Thénot. Population pharmacokinetic analysis and optimization of the experimental design for mizolastine solution in children. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, 28:299–319, 2001.
- [141] V Jullien, N Valecha, B Srivastava, B Sharma, and J Kiechel. Population pharmacokinetics of mefloquine, administered as a fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in indian patients for the treatment of acute uncomplicated plasmodium falciparum malaria. *Malar. J.*, 13, 2014.
- [142] Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). A single dose two-phase crossover study to assess the tolerability and pharmacokinetic parameters of a fixed dose formulation of artesunate-mefloquine and standard dose artesunate and mefloquine as loose tablets in healthy normal volunteers (Thailand). Available at <http://www.isrctn.com/ISRCTN22508774>, November 2008. Protocol: ICA4-2001-10193.
- [143] E Kuhn and M Lavielle. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput. Statist. Data Anal.*, 49:1020–1038, 2005.
- [144] K Brendel, E Comets, C Laffont, C Laveille, and F Mentré. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm. Res.*, 23:2036–49, 2006.
- [145] M Bergstrand, A Hooker, J Wallin, and M Karlsson. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*, 13:143–51, 2011.
- [146] Roche Laboratories. LARIAM brand of mefloquine hydrochloride. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/019591s023lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019591s023lbl.pdf), 2008. [Online; accessed 03-March-2015].
- [147] PFIM group - IAME UMR1137 and INSERM and Université Paris Diderot in Paris France. PFIM user guide. Documentation available at <http://www.pfim.biostat.fr/>, August 2014. Version 4.0.
-

- [148] S Retout, E Comets, A Samson, and F Mentré. Design in nonlinear mixed effects models: Optimization using the Fedorov-Wynn algorithm and power of the Wald test for binary covariates. *Stat. Med.*, 26:5162–79, 2007.
- [149] K Na Bangchang, T Davis, S Looareesuwan, N White, D Bunnag, and J Karbwang. Mefloquine pharmacokinetics in pregnant women with acute falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 88:321–323, 1994.
- [150] E Hodel, M Guidi, B Zanolari, T Mercier, S Duong, A Kabanywany, F Ariey, T Buclin, H Beck, L Decosterd, P Olliaro, B Genton, and C Csajka. Population pharmacokinetics of mefloquine, piperazine and artemether-lumefantrine in cambodian and tanzanian malaria patients. *Malar. J.*, 12:235, July 2013.
- [151] K Jansen, S Duffull, J Tarning, N Lindegardh, N White, and J Simpson. Optimal designs for population pharmacokinetic studies of the partner drugs co-administered with artemisinin derivatives in patients with uncomplicated falciparum malaria. *Malar. J.*, 11:143–152, 2012.
- [152] J Simpson, E Watkins, R Price, L Aarons, D Kyle, and N White. Mefloquine pharmacokinetics-pharmacodynamic models : Implications for dosing and resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44:3414–3424, December 2000.
- [153] L Hung, P De Vries, T Binh, P Giao, N Nam, R Holman, and P Kager. Artesunate with mefloquine at various intervals for non-severe plasmodium falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 71:160–166, 2004.
- [154] U Svensson, M Alin, M Karisson, Y Bergqvist, and M Ashton. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of artemisinin and mefloquine enantiomers in patients with falciparum malaria. *Eur. J. Clin. Pharm.*, 58:339–351, 2002.
- [155] S Reuter, R Upton, A Evans, V Navaratnam, and P Olliaro. Population pharmacokinetics of orally administered mefloquine in healthy volunteers and patients with uncomplicated plasmodium falciparum malaria, 2015.
- [156] B Charles, A Blomgren, P Nasveld, S Kitchener, A Jensen, R Gregory, B Robertson, I Harris, M Reid, and M Edstein. Population pharmacokinetics of mefloquine in military personnel for prophylaxis against malaria infection during field deployment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 63:271–278, 2007.
- [157] J Simpson, K Jansen, R Price, N White, N Lindegardh, J Tarning, and S Duffull. Towards optimal design of anti-malarial pharmacokinetic studies. *Malar. J.*, 8:189–196, 2009.
- [158] The PopED development team. PopED manual. *Documentation available at <http://poped.sourceforge.net/docs.php>*, March 2015. Version 2.13.
- [159] M Dodds, A Hooker, and P Vicini. Robust population pharmacokinetic experiment design. *J. Pharmacokinetic Pharmacodyn.*, 32:33–63, 2005.
- [160] R Jakacki, M Hamilton, R Gilbertson, S Blaney, J Tersak, M Krailo, A Ingle, S Voss, J Dancey, and P Adamson. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of
-

- erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: A children's oncology group phase I consortium study. *J. Clin. Oncol.*, 26:4921–27, 2008.
- [161] B Georger, D Hargrave, F Thomas, A Ndiaye, D Frappaz, F Andreiuolo, P Varlet, I Aerts, R Riccardi, T Jaspan, E Chatelut, M Le Deley, X Paoletti, C Saint-Rose, P Leblond, B Morland, J Gentet, V Méresse, G Vassal, and ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) European Consortium. Innovative therapies for children with cancer pediatric phase I study of erlotinib in brainstem glioma and relapsing/refractory brain tumors. *Leuk Res.*, 38:1430–4, 2011.
- [162] P Thall, H Nguyen, S Zohar, and P Maton. Optimizing sedative dose in preterm infants undergoing treatment for respiratory distress syndrome. *J. Am. Stat. Assoc.*, 109:931–943, 2014.
- [163] A Dousseau, B Georger, I Jiménez, and X Paoletti. Innovations for phase I dose-finding designs in pediatric oncology clinical trials. *Contemp. Clin. Trials*, 47:217–227, 2016.
- [164] E Calvo, S Malik, L Siu, G Baillargeon, J Irish, S Chin, P Santabarbara, J Kreisberg, E Rowinsky, and M Hidalgo. Assessment of erlotinib pharmacodynamics in tumors and skin of patients with head and neck cancer. *Ann. Oncol.*, 18:761–7, 2007.
- [165] Hoffmann-La Roche. A study of management of tarceva - induced rash in patients with non-small cell lung cancer. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531934?term=00531934&rank=1>, February 2015. NCT00531934.
- [166] M Prados, K Lamborn, S Chang, E Burton, N Butowski, M Malec, A Kapadia, J Rabbitt, M Page, A Fedoroff, D Xie, and S Kelley. Phase I study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro. Oncol.*, 8:67–78, 2006.
- [167] J Raizer, L Abrey, L Lassman, S Chang, K Lamborn, J Kuhn, A Yung, M Gilbert, K Aldape, P Wen, H Fine, M Mehta, L DeAngelis, F Lieberman, T Cloughesy, H Robins, J Dancey, and P Prados for the North American Brain Tumor Consortium. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *Neuro-Oncology*, 12:95–103, 2010.
- [168] N Sheikh and C Chambers. Efficacy vs. effectiveness: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pharm Practice*, 19:228–236, 2012.
- [169] S Thepot, S Boehrer, V Seegers, T Prebet, O Beyne-Rauzy, E Wattel, J Delaunay, E Raffoux, M Hunault, E Jourdan, F Chermat, M Sebert, G Kroemer, P Fenaux, L Adès, and Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). A phase I/II trial of erlotinib in higher risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia after azacitidine failure. *Leuk Res.*, 38:1430–4, 2014.
- [170] M van den Bent, A Brandes, R Rampling, M Kouwenhoven, J Kros, A Carpentier, P Clement, M Frenay, M Campone, J Baurain, J Armand, M Taphoorn, A Tosoni, H Kletzl, B Klughammer, D Lacombe, and T Gorlia. Randomized phase II trial of
-

- erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC Brain Tumor Group Study 26034. *J. Clin. Oncol.*, 27:1258–74, 2009.
- [171] R Pressler, G Boylan, N Marlow, M Blennow, C Chiron, J Cross, L de Vries, B Hallberg, L Hellström-Westas, V Jullien, V Livingstone, B Mangum, B Murphy, D Murray, G Pons, J Rennie, R Swarte, M Toet, S Vanhatalo, S Zohar, and Neonatal seizure treatment with Medication Off-patent (NEMO) consortium. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol*, 14:469–77, 2015.
- [172] K Broglio, L Sandalic, T Albertson, and S Berry. Bayesian dose escalation in oncology with sharing of information between patient population. *Contemp. Clin. Trials*, 44:56–63, 2015.
- [173] T Johnson. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch. Dis. Child.*, 93:207–211, 2008.
- [174] S Watanabe. *Asymptotic Equivalence of Bayes cross validation and widely applicable information criterion in singular learning theory*, volume 11. 2010.
- [175] P Price, R Conolly, C Chaisson, E Gross, J Young, E Mathis, and D Tedder. Modeling inter-individual variation in physiological factors used in PBPK models of humans. *Crit. Rev. Toxicol.*, 33:469–503, 2003.
- [176] The Lifetime Group. P<sup>3</sup>M. *Software available at <http://www.thelifetimegroup.org/p3m/library.php>*. Version 1.3.
- [177] S Zohar, S Katsahian, and J O’Quigley. An approach to meta-analysis of dose-finding studies. *Stat. Med.*, 30:2109–2116, 2011.
- [178] J Lu, S Eppler, J Wolf, M Hamilton, A Rakhit, R Bruno, and B Lum. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*, 80:136–45, 2006.
- [179] A Rakhit, M Pantze, S Fettner, H Jones, J Charoin, M Riek, B Lum, and M Hamilton. The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP) predicts in vivo metabolic inhibition. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 64:31–41, 2008.
- [180] F Thomas, P Rochaix, M White-Koning, I Hennebelle, J Sarini, A Benlyazid, L Malard, J Lefebvre, E Chatelut, and J Delord. Population pharmacokinetics of erlotinib and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 45:2316–23, 2009.
- [181] M White-Koning, E Civade, B Georger, F Thomas, M Le Deley, I Hennebelle, J Delord, E Chatelut, and G Vassal. Population analysis of erlotinib in adults and children reveals pharmacokinetic characteristics as the main factor explaining tolerance particularities in children. *Clin Cancer Res.*, 17:4862–71, 2011.
-

- 
- [182] US Food and Drug Administration (FDA). E11(R1) Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM530012.pdf>, August 2016.
- [183] A Samson. *Estimation dans les modèles non-linéaires à effets mixtes : extensions de l'algorithme SAEM pour l'analyse de la dynamique virale sous traitement anti-VIH*. PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, 2006.
- [184] L Sheiner and J Steimer. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 40:67–95, 2000.
- [185] S Beal and L Sheiner. Estimating population kinetics. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 8:195–222, 1982.
- [186] E Vonesh. A note on the use of Laplace's approximation for nonlinear mixed-effects models. *Biometrika*, 83:447–452, 1996.
- [187] E Demidenko. Asymptotic properties of nonlinear mixed effects models. In *Modelling Longitudinal and Spatially Correlated Data*, volume 22, pages 49–62, 1997.
- [188] J Norris. *Markov chains*. Ed. Cambridge University Press, 1997.
- [189] S Brooks, A Gelman, G Jones, and X Meng. *Handbook of Markov Chain Monte Carlo*. Chapman and Hall/CRC press, 2011.
- [190] L Tierney. Markov chains for exploring posterior distributions. *Ann. Statist.*, 22:1701–1762, 1994.
- [191] C Mc Culloch. Maximum likelihood algorithms for generalized linear mixed models. *J. Am. Stat. Assoc.*, 92:162–170, 1997.
- [192] A Dempster, N Laird, and D Rubin. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *J.R.Stat. Soc.*, 39:1–38, 1977.
- [193] B Delyon, M Lavielle, and E Moulines. Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Ann. Statist.*, 27:94–128, 1999.
- [194] G Wei and M Tanner. Calculating the content and boundary of the highest posterior density region via data augmentation. *Biometrika*, 80:267–278, 1993.
-

# Table des Matières

Glossaire des sigles	9
<b>1 Contexte et enjeux</b>	<b>11</b>
1.1 La recherche clinique	12
1.2 Les essais cliniques en pédiatrie	16
1.3 La recherche de dose	17
1.4 La recherche de dose en pédiatrie	19
1.5 Problématique de la thèse	20
<b>2 Etat des connaissances</b>	<b>25</b>
2.1 Introduction	25
2.2 Les méthodes de recherche de dose	27
2.3 Extrapolation de l'adulte à l'enfant	40
2.4 Conclusion	61
<b>3 Les essais cliniques de recherche de dose en pédiatrie : revue systématique</b>	<b>63</b>
3.1 Introduction	64
3.2 Matériel et méthodes	64
3.3 Résultats	67
3.4 Discussion	74
3.5 Conclusion	77
<b>4 Planification d'un design pour une étude pharmacocinétique en pédiatrie</b>	<b>79</b>
4.1 Introduction	79
4.2 Article accepté à <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>	82
4.3 Conclusion	103
<b>5 Planification d'un essai de recherche de dose en pédiatrie</b>	<b>105</b>
5.1 Introduction	105
5.2 Article accepté à <i>Statistical Methods in Medical Research</i>	108
5.3 Conclusion	130
<b>6 Conclusion</b>	<b>131</b>
<b>A Annexes</b>	<b>135</b>
A.1 Les modèles non-linéaires à effets mixtes	135
<b>Bibliographie</b>	<b>143</b>

<b>Liste des tableaux</b>	<b>158</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>164</b>

---

# List of Figures

1.1	Les différentes étapes du développement d'un médicament. Adaptation libre d'un dessin de Riou [7]. . . . .	14
1.2	Schéma représentatif des relations entre les méthodes de recherche de dose, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique. . . . .	21
1.3	Concentration de méfloquine dans le sang (in mg/L) dans un échelle logarithmique: (a) adults; (b) children. Cette Figure est issue de l'article Petit <i>et al.</i> [21]. . . . .	22
1.4	Structure schématique des travaux de la thèse. . . . .	23
2.1	Relation de dose-toxicité, avec illustration de la MTD comme étant la dose 70 mg/kg dans cet exemple où la cible de toxicité est choisie à 0.33. . . . .	28
2.2	Algorithme de décision pour la méthode du 3+3 lorsqu'une dose $k$ administrée. . . . .	30
2.3	Illustration de l'évolution de la courbe de dose-toxicité entre les $J$ et $J + 2$ premiers patients, après l'estimation des paramètres à l'aide de la CRM. Les doses provisoirement choisies à chaque étape sont $d_J$ , $d_{J+1}$ et $d_{J+2}$ . . . . .	34
2.4	Schéma de la pharmacocinétique descriptive caractérisée par le processus ADME . . . . .	41
2.5	Illustration du processus du médicament dans le corps. Cette figure est librement inspirée du livre de Gabrielsson et Weiner [77]. . . . .	42
2.6	Schéma de la pharmacocinétique. La partie du haut reprend la pharmacocinétique descriptive. La partie du bas détaille la pharmacocinétique analytique par modélisation compartimentale. . . . .	47
2.7	Schéma général d'un modèle monocompartimental . . . . .	48
2.8	Schéma représentatif de modèles avec absorption linéaire avec (2.8a) un compartiment et (2.8b) deux compartiments. . . . .	49
2.9	Schéma de la structure utilisée pour la prédiction des paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant grâce à l'extrapolation. . . . .	53
2.10	Schéma résumant l'ensemble des fonctions de maturation utilisées pour l'extrapolation de l'adulte à l'enfant. . . . .	58
3.1	Diagramme de sélection des articles pour la revue systématique sur les essais de recherche de dose entre le 1 <sup>er</sup> janvier 1996 et le 30 octobre. La revue systématique est effectuée sur les essais incluant 2 doses ou plus. . . . .	66
3.2	Proportion de publications selon le critère de jugement principal. . . . .	69



3.3	Population pédiatrique présente dans les études de la revue de littérature. La Figure (3.3b) présente la proportion d'études dans lesquelles est présente chaque sous-population pédiatrique. La Figure (3.3a) représente la proportion d'études dans lesquelles sont présentes les différentes combinaisons de sous-populations pédiatriques matérialisées par un trait bleu. Par exemple, 6.2% des études ont comme sous-population des nouveau-nés, mais seulement 3.4% étudient exclusivement cette dernière. De même, 84.7% des études incluent des enfants de la seconde enfance alors que seules 1.4% des études s'intéressent exclusivement à eux. . . . .	73
4.1	Framework used to design the paediatric study using adult information.	83
4.2	Schema of simulation study. For both the optimal design and the empirical design from the paediatric database, and for each model tested, 100 datasets are simulated. For each dataset, PK parameters are estimated and then compared to the theoretical value of the original model with bias and RMSE. Models are $\mathcal{M}_{ad}$ the adult model; $\mathcal{M}_{allo+mat}$ the maturation model using the adult model with allometry and maturation; $\mathcal{M}_{ad,abs}$ the adult model with a modified absorption at 1; $\mathcal{M}_{ch}$ model resulting of the pharmacokinetic of the paediatric data . . . . .	84
4.3	Concentrations of mefloquine in blood (in mg/L), shown in log-scale: (a) adults; (b) children. . . . .	92
4.4	Visual predictive check for extrapolation models on paediatric data The 95% confidence interval for the median of the model is in pink, the blue area correspond to the 95% prediction band for the upper and lower limit of the 80% predictive interval, the red area characterize outliers data points. (a) extrapolation $\mathcal{M}_{allo+mat}$ from the adult model with allometry and maturation; (b) extrapolation $\mathcal{M}_{allo}$ from the adult model with allometry; (c) extrapolation from the adult model $\mathcal{M}_{ad}$ ; (d) model $\mathcal{M}_{ch}$ constructed from the children database. . . . .	94
5.1	General framework describing the different proposed steps in the planification of paediatric dose-finding clinical trials. It is composed of (1) the choice of the dose-range with three different possible options, linear adjustment (LA), allometric adjustment (AA) and maturation adjustment (MA). They are built using extrapolation from adults to children , with $d_i$ the paediatric dose, $c_i$ the adult dose and $W_{ch}$ and $W_{ad}$ respectively the children and adult weight ; (2) the working model (WM) specification, where adult PK and toxicities can be used to built a toxicity function $\eta$ . It allows to calculate the WMs ( $\alpha_i$ , $i \in 1, \dots, K$ ) for each dose $i$ ; and (3) the specification of the prior density parameter $a$ , $\pi(a)$ , of the dose-reponse relationship. . . . .	111
5.2	Representation of the estimated probabilities of toxicity used to build WMs for paediatrics according to dose (mg/kg). The logit function $\eta(d)$ in black fits the estimated dose-toxicity relationship, $\gamma_\ell^{(T)}$ ( $\ell = 1, 2, 3, 4$ ) , in blue, which is the mixture of both estimated dose-toxicity curves, $\gamma_\ell^{(1)}$ , based on adult PK information, in green, and $\gamma_\ell^{(2)}$ , based on adult phase I observations, in red. The different dose-range for the LA, AA and MA options are represented below the graph. . . . .	121

- 
- 5.3 Presentation of the six scenarios used in the simulation study. The dose-toxicity,  $R(d)$ , curve is in red, the dose-efficacy,  $Q(d)$ , curve is in blue and the dose-success,  $P(d)$ , curve is in green. The sMSD is represented by black vertical line, the toxicity and efficacy targets are given with dashed lines. The admissible doses (AD) are given by the green area under the success  $P(d)$  curve. . . . . 125
-



# List of Tables

2.1	Tableau récapitulatif des différentes méthodes de recherche de dose. . .	39
2.2	Exemples de cytochrome P450 et quelques substances avec lesquels ils interagissent [74]. . . . .	45
2.3	Exemples d'estimation du coefficient allométrique $b$ de l'équation 2.18 pour certaines variables biologiques spécifiques au système respiratoire et cardiovasculaire des mammifères. Le tableau présente aussi les valeurs observées sur des données. Les valeurs sont issues de West, Brown and Enquist [96], repris du tableau de Anderson et Holford [98]. . . . .	54
2.4	Fonctions de maturation pour les cytochromes P450 donnant la fraction présente par rapport à la quantité adulte. Les fonctions de maturation sont issues de l'article de Johnson <i>et al.</i> [113] . . . . .	60
3.1	Caractéristiques générales des articles retenus pour la revue systématique en fonction de la méthode utilisée. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Le tableau se lit en colonne pour chaque variable. Par exemple, 84 articles utilisant une méthode d'escalade de dose, soit 70% d'entre eux, présentent une pathologie liée à l'oncologie. . . . .	68
3.2	Caractéristiques des méthodes d'escalade de dose et de randomisation. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Il se lit en colonne. . . . .	70
3.3	Type d'analyse pharmacocinétique en fonction du critère de jugement. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Il se lit en colonne. . . . .	71
3.4	Informations concernant les articles pour lesquels le range de doses est justifié. Le tableau présente les effectifs ainsi que les pourcentages entre parenthèses. Il se lit en colonne pour chaque variable. . . . .	72
3.5	Résumé des toxicités pour les publications dont le critère de jugement principal est la toxicité et/ou l'efficacité et ayant une méthode d'escalade de dose, à l'exclusion des analyses pharmacocinétiques. La seule contribution présentant à la fois la toxicité et l'efficacité en critère de jugement principal est ajoutée aux articles de la colonne efficacité. . . . .	74
4.1	Summary of demographic and covariate data. The values are the mean of the variables, with standard deviation in parentheses, followed by the median and the interquartile interval ( $[Q_1; Q_3]$ ). . . . .	91

4.2	Estimates of the parameters in model $\mathcal{M}_{ad}$ along with the relative standard errors of estimation (RSE) given in brackets. The first column shows the value of the fixed effect, while the second column gives the variabilities expressed as %.	93
4.3	Optimal sampling times for each age-group (first four rows), and for the optimal design across groups (last row). The four age groups correspond to an infant-toddler group including only one infant (13%), a pre-school children group (17%), a school-age group (37%) and an adolescent group (33%). Dose indicates the average quantity of mefloquine given per day.	95
4.4	Sampling times for each age-group with the following interindividual variability percentages: 162% for $k_a$ , 68% for $Cl$ , 50% for $V_1$ , 140% for $Q$ and 0% for $V_2$ . The four age groups correspond to an infant-toddler group including only one infant (13%), a pre-school children group (17%), a school-age group (37%) and an adolescent group (33%). Dose indicates the average quantity of mefloquine given per day.	95
4.5	Validation of optimal design on different models. Models are $\mathcal{M}_{allo+mat}$ based the adult model $\mathcal{M}_{ad}$ with allometry and maturation; $\mathcal{M}_{ad}$ the adult model; $\mathcal{M}_{ad,abs}$ the adult model with a different absorption; $\mathcal{M}_{ch}$ the model built from the children data. Relative bias and empiric RSE are expressed in pourcentages.	97
4.6	Evaluation of the design with sampling windows derived from the optimised design. Models are $\mathcal{M}_{allo+mat}$ based the adult model $\mathcal{M}_{ad}$ with allometry and maturation; $\mathcal{M}_{ad}$ the adult model; $\mathcal{M}_{ad,abs}$ the adult model with a different absorption; $\mathcal{M}_{ch}$ the model built from the children data.	98
5.1	Pharmacokinetic parameters used for paediatric extrapolation.	120
5.2	Toxicity, efficacy outcomes and the number of treated patients of erlotinib treatment. Toxicities are skin rash of grade 3 or more and efficacy, defined as stable disease and above (RECIST), was limited to glioblastoma. The distributions for calculating the mixutre $\gamma_\ell^{(T)}$ are given for each dose $\ell$ with the value of $\gamma_\ell^{(1)}$ based on adult PK information and the value of $\gamma_\ell^{(2)}$ built with adult toxicities.	122
5.3	Model settings for simulations. $AP_{ESS}$ -bCMR uses adaptive prior from $\pi_{ESS}(a) \sim \mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,ESS}^2)$ to $\pi_{NIP}(a) \sim \mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,NIP}^2)$ and $AP_{LIP}$ -bCRM uses adaptive prior from $\pi_{LIP}(a) \sim \mathcal{N}(\mu_a, \sigma_{a,LIP}^2)$ to $\pi_{NIP}(a)$ .	123
5.4	Simulation study results for the three dose-range methods, linear, allometry and maturation adjustment (LA, AA, MA) under several scenarios. The percentage of correct selection (PCS) are represented in italic, that is the sMSD. The percentage of acceptable dose (underlined) are summed up in bold. The simulation setting for each approach are given in Table 5.3.	127

**Résumé :** Cette thèse est consacrée aux méthodes statistiques d'extrapolation dans les essais de recherche de dose en pédiatrie. Dans un premier temps, nous réalisons une revue systématique de la littérature sur le sujet. Elle met en évidence la nécessité de proposer de nouvelles méthodes pour la conception des études d'escalade de dose chez l'enfant. Nous apportons des réponses à cette problématique en exploitant l'information disponible chez l'adulte. Dans une première série de travaux, nous étudions l'intérêt de la prédiction des paramètres pharmacocinétiques (PK) en pédiatrie à l'aide de méthodes d'extrapolation : l'allométrie et la maturation. Cette évaluation est réalisée à partir de données PK chez l'adulte et l'enfant pour la méfloquine. Faisant appel aux paramètres prédits, nous développons une approche pour choisir les temps de prélèvements (design) d'une étude PK. Nous recommandons un design obtenu par optimisation grâce à la méthode de D-optimalité en utilisant le logiciel PFIM. Ce design est ensuite validé à l'aide de simulations sur différents modèles. Une seconde série de travaux nous amène à proposer des recommandations pour la planification d'un essai de recherche de dose. Nous avançons d'abord des techniques pour choisir les doses à tester grâce à l'utilisation des données adultes et de l'extrapolation. Nous proposons ensuite une méthode proche de la méta-analyse pour prédire les probabilités de toxicités pour chaque dose. Enfin, nous employons la méthode de l'*Effective sample size* afin de construire une loi *a priori* lors de l'utilisation d'une estimation bayésienne. Nous validons ces recommandations sur une étude de cas en utilisant une méthode d'escalade de dose, la méthode de réévaluation séquentielle bivariée, pour laquelle nous évaluons à la fois la toxicité et l'efficacité. A partir de l'exemple de la molécule erlotinib, nous effectuons une série de simulations sur plusieurs scénarios afin d'illustrer les performances de la planification.

**Mots clés :** Pédiatrie, extrapolation, Recherche de dose, modélisation pharmacocinétique, phase I-II, Modèle non-linéaire mixtes, inférence bayésienne.

**Abstract:** This thesis addresses extrapolation techniques for statistical models for dose-finding studies in pediatrics. After a literature review on these clinical trials, we observed the need of methodological propositions for the planification of dose-finding studies in pediatrics. We deal with this issue using information from the adult population. In a first research, the objectives are to design a pharmacokinetic (PK) study by using information from adults and evaluate the robustness of the recommended design through a case study of mefloquine. Pediatric PK parameters are predicted from adult PK using extrapolation functions such as allometry and maturation. A D-optimal design for children is obtained with PFIM by assuming the extrapolated design. The robustness of the recommended design is evaluated in a simulation study with four different models and is compared to the empirical design used for the pediatric data. In a second research, we propose a global approach to conduct a pediatric dose-finding clinical trial using extrapolation from adult information. First, we extrapolate the dose-range from adults using allometry and maturation. Then, using an approach to meta-analysis, we choose the initial probabilities of toxicity for each dose. Finally, we use the effective sample size method to choose the prior distribution of parameters in a Bayesian setting. We perform a simulation study based on the molecule erlotinib to evaluate the performances of this global approach.

**Key words:** Pediatrics, extrapolation, Dose-finding, Pharmacokinetics modelling, Phase I/II, Non-linear mixed effect models, Bayesian statistics.