



**HAL**  
open science

# Individualisation des doses de médicaments anticancéreux avec l'approche de population

Félicien Le Louedec

► **To cite this version:**

Félicien Le Louedec. Individualisation des doses de médicaments anticancéreux avec l'approche de population. Cancer. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30176 . tel-04344227

**HAL Id: tel-04344227**

**<https://theses.hal.science/tel-04344227v1>**

Submitted on 14 Dec 2023

**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

**En vue de l'obtention du  
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier**

---

**Présentée et soutenue par  
Félicien LE LOUEDEC**

Le 25 septembre 2023

**Individualisation des doses de médicaments anticancéreux avec  
l'approche de population**

---

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche :  
**CRCT - Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse**

Thèse dirigée par  
**Étienne CHATELUT et Florent PUISSET**

Jury

Mme Anne HULIN, Rapporteur  
M. Dominique BARBOLOSI, Rapporteur  
M. Laurent BOURGUIGNON, Examinateur  
Mme Peggy GANDIA, Examinatrice  
M. Étienne CHATELUT, Directeur de thèse  
M. Florent PUISSET, Co-directeur de thèse



## Remerciements

### **À Madame la Professeure Anne HULIN,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ces travaux en tant que rapporteure. C'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

### **À Monsieur le Professeur Dominique BARBOLOSI,**

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ces travaux en acceptant d'être rapporteur de cette thèse. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

### **À Monsieur le Docteur Laurent BOURGUIGNON,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ces travaux en tant qu'examinateur. Je suis honoré de vous compter parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

### **À Madame la Professeure Peggy GANDIA,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ces travaux de thèse en temps qu'examinatrice. C'est un honneur de vous compter au sein de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

### **À Monsieur le Docteur Nicolas WIDMER,**

Je vous remercie d'avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse, et pour vos remarques qui m'ont permis de mener à bien ces travaux. Vous trouverez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **À Monsieur le Professeur Michel TOD,**

Je vous remercie de votre contribution à mon comité de suivi de thèse. Je vous suis également très reconnaissant de votre implication dans la rédaction de notre article commun à propos des interactions médicamenteuses qui aura fait l'objet de discussions très enrichissantes. Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance.

**À Monsieur le Professeur Étienne CHATELUT,**

Je vous remercie d'avoir encadré cette thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissant des conditions de travail dont j'ai pu bénéficier grâce à vous pendant ces quatre ans. Je mesure la chance que j'ai eu de pouvoir consacrer autant de temps aux activités de recherche durant cet AHU, et de bénéficier de toute votre confiance et d'une grande liberté dans le travail. Je voulais également vous remercier pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, pour nos échanges toujours riches en enseignements et pour votre disponibilité lorsque je vous ai sollicité. Pour le rôle que vous avez eu dans chaque évènement de ma vie professionnelle, vous trouverez ici l'expression de toute ma gratitude.

**À Monsieur le Docteur Florent PUISSET,**

Florent, je te remercie d'avoir co-encadré cette thèse. Je voulais souligner l'enthousiasme et le soutien que tu auras apporté dans tous ces travaux et ta disponibilité à chacune de mes sollicitations. Ton expertise en pharmacie clinique aura été essentielle dans cette thèse, tout comme nos discussions toujours enrichissantes. Trouve ici le témoignage de ma reconnaissance.

**À Fabienne THOMAS,**

Fabienne, je te suis extrêmement reconnaissant du rôle que tu as eu auprès de moi pendant cet assistantat. Merci de m'avoir accompagné dans les missions universitaires et hospitalières qui m'étaient nouvelles. Tu as été un moteur important pour cette thèse, en me poussant toujours à développer des outils utilisables en routine au laboratoire. Je te remercie également pour les différents projets de recherche que tu m'as confiés : modélisation de la stabilité de l'uracile plasmatique, pharmacocinétique du busulfan dans le cadre de cette collaboration avec nos collègues thaïlandais... pour n'en citer que deux. Je garde en mémoire les bons souvenirs de nos déplacements, à Rome avec Maud, ainsi qu'à Paris pour l'atelier du GPCO que nous avons organisé en 2022. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi et je te dois beaucoup. Trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

**À Mélanie WHITE-KONING,**

Mélanie, je te suis sincèrement reconnaissant pour avoir suivi d'aussi près les travaux de cette thèse. Je te remercie pour la pertinence de tes remarques et tes suggestions qui m'ont toujours permis d'avancer dans la bonne direction. Ton regard de mathématicienne a été essentiel pour mieux exprimer mes résultats, poser des mots sur des difficultés que j'ai rencontrées et pour les résoudre. Merci également pour m'avoir fait part de tes connaissances et ton expérience, dans la recherche comme dans l'enseignement. Trouve ici le témoignage de ma gratitude.

**To Kyle BARON,**

Dear Kyle, I thank you for your consent to develop *mapbayr* from your blog article. I am thankful for your support during the package development through our discussions online, and for the development of *mrgsolve* and all the work that you share to the Pharmacometrics community on Github. These contributions were very helpful to me and I am very grateful to you for it.

**To everyone involved in the busulfan project**, especially Chonlaphat Sukasem, Fabienne Thomas, Apichaya Puangpetch and all the staff of the Laboratory of Pharmacogenomics and Personalized Medicine of the Ramathibodi Hospital (Thailand). **Apichaya**, thank you for your dedication to this project despite everything was new to you in this work, from the fundamentals in basic pharmacokinetics to the exciting world of population modeling.

**À toutes les personnes impliquées dans l'étude PKE3i**, et tout particulièrement Loïc Ysebaert, Caroline Protin, Ben Allal et Fanny Gallais pour l'inclusion des patients et la réalisation des dosages. **Fanny**, un merci tout particulier pour m'avoir guidé sur les données et le modèle PK de l'ibrutinib.

**À toutes les personnes impliquées dans l'étude SUP-R**, et tout particulièrement Christine Chevreau, tous les investigateurs et les membres du bureau des essais cliniques de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse pour l'inclusion des patients et le *data management*. Au laboratoire, je remercie également Maud Maillard et Christelle Vachoux pour les dosages de pazopanib et de sunitinib.

**À Laura MORVAN,**

Je te remercie pour le travail que tu as accompli pendant ton stage de Master 2 qui a été une aide essentielle pour finaliser l'utilisation de *mapbayr* pour les ITK. Je te souhaite le meilleur pour ton avenir professionnel, et j'espère surtout être invité à ta soutenance de doctorat d'ici quelques temps.

**À Jean-Baptiste WOILLARD,**

Tu m'as initié à la modélisation PK et la programmation R et je t'en suis reconnaissant. Merci pour tes retours à propos de *mapbayr*, pour tout ce que tu m'as appris et continu à m'apprendre avec tes travaux sur le *machine learning*.

**À tous les membres du laboratoire de pharmacologie et de l'équipe DIAD**

Aurélie Brice, Ben Allal, Cécile Arellano, Hélène Sirgue, Julien Vintejou, Malika Yakoubi, Sabrina Marsili, Thierry Lafont, ça a été un plaisir d'avoir été collègue avec vous pendant cet assistantat, même si mon temps passé derrière la paillasse s'est bien réduit avec les années...

**Aux thésardes toulousaines qui en ont fini...**

**Alicja Puszekiel**, on n'aura finalement pas été thésards en même temps pendant très longtemps (tu l'as soutenue le jour où j'ai commencé la mienne...) mais je ne pouvais évidemment pas ne pas te citer dans mes remerciements ! ; **Fanny Gallais**, merci aussi d'avoir pris le temps de répondre à mes questions ces derniers mois... à très vite ! ; **Maud Maillard**, mon ancienne voisine maintenant exilée aux États-Unis, merci pour tes coups de main et pour m'avoir associé à tes travaux, c'était vraiment chouette de t'avoir comme collègue !

**... et à celles pour qui c'est pour bientôt !**

**Marie Lambert**, un plaisir de t'avoir eu comme co-thésarde en modélisation, de partager le sprint final de la rédaction et de la soutenance ensemble jusqu'au dernier jour et d'avoir vadrouillé avec toi dans les recoins d'Europe les plus improbables (Ljubljana, La Corogne, Dijon...); **Sarah Baklouti**, je suis très

heureux que l'on ait été AHU en même temps dans le service, notamment pour nos échanges très enrichissants autour de tes travaux et de la vie d'AHU en général ; **Pauline Claraz**, merci pour tes visites régulières et pleines de vitalité au troisième étage et bon courage pour la suite !

**Aux internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler**, Soufyane Ennebet, Justine Bergé, Jeanne Petit.

**Aux étudiants** que j'ai pu encadrer le temps d'un stage, Mourad Mseddi (et tes travaux sur le cisplatine et l'ifosfamide), Nicolas Boespflug (merci pour tes travaux préliminaires sur le STP de l'imatinib et du pazopanib), Melinda Nahid (merci pour ton aide à propos du cabozantinib et tes recherches sur les interactions médicamenteuses des ITK).

**Aux membres du Département de Pharmacologie de la Faculté** que je n'ai pas encore cité : Anne Roussin, Bruno Guiard, Émilie Jouanjus. J'ai été ravi de découvrir le monde de l'enseignement à vos côtés.

**À tou(te)s les pharmacologues, pharmacien(ne)s, pharmacométricien(ne)s, doctorant(e)s ou étudiant(e)s, collègues ou ex-collègues, de France et d'ailleurs, avec qui j'ai pu échanger ou dont j'ai découvert les travaux lors d'un congrès, d'une conférence ou en ligne.** Cette thèse est aussi le fruit de ces présentations, de ces rencontres et de ces discussions qui m'ont énormément appris et inspiré.

**À mes amis,**

**À ma famille, à ma belle-famille,**

**Louise,**

Te voir jouer, t'entendre rire, te regarder grandir et t'aider à t'épanouir... voilà tout ce qui compte.

**Alix,**

Pour ce chemin parcouru ensemble. Pour cette vie à deux. Pour cette vie à trois. Pour tous ces instants que l'on a partagés ces dernières années. Pour les moments heureux qui nous attendent à l'avenir. Parce que rien ne semble impossible à tes côtés. Je t'aime.





## Table des matières

Liste des abréviations .....	1
Liste des figures.....	3
Introduction.....	4
Revue bibliographique .....	7
1 Pharmacologie clinique en cancérologie.....	7
1.1 Pharmacocinétique : définition et concepts .....	7
1.2 Calcul des doses.....	9
1.2.1 Cytotoxiques.....	10
1.2.2 Anticorps monoclonaux.....	11
1.2.3 Inhibiteurs de protéine kinase.....	12
1.3 Maitrise de la variabilité pharmacocinétique .....	13
1.3.1 Recherche de déficit enzymatique .....	13
1.3.2 Prédiction des interactions médicamenteuses .....	15
1.3.3 Détection et amélioration de l'observance .....	17
1.3.4 Suivi thérapeutique pharmacologique : généralités .....	18
1.4 Suivi thérapeutique pharmacologique en cancérologie : quel rationnel? .....	19
1.4.1 Cytotoxiques.....	19
1.4.1.1 Méthotrexate haute-dose .....	20
1.4.1.2 5-fluorouracile .....	21
1.4.1.3 Busulfan .....	21
1.4.1.4 Sels de platine.....	23

1.4.2	Anticorps monoclonaux.....	23
1.4.3	Inhibiteurs de protéine kinase.....	25
1.4.3.1	Imatinib.....	25
1.4.3.2	Sunitinib.....	26
1.4.3.3	Pazopanib .....	27
1.4.3.4	Autres inhibiteurs de protéine kinase .....	28
2	Modèles non-linéaires à effets mixtes .....	30
2.1	Définition.....	30
2.2	Expression du modèle .....	30
2.2.1	Modèle de structure.....	31
2.2.2	Modèle statistique.....	32
2.2.2.1	Variabilité des paramètres .....	33
2.2.2.2	Erreur résiduelle .....	35
2.2.3	Modèle de covariables .....	35
2.3	Estimation des paramètres .....	37
2.3.1	Généralités .....	37
2.3.2	Estimation des paramètres individuels .....	38
2.4	Evaluation .....	40
2.5	Outils .....	42
2.5.1	Logiciels de modélisation de population.....	42
2.5.2	Le logiciel R.....	42
3	« <i>Model-informed precision dosing</i> » .....	44

3.1	Définition .....	44
3.2	Validation et méthodologies alternatives .....	45
3.2.1	Choix du modèle.....	45
3.2.2	« <i>Model-averaging</i> » .....	49
3.2.3	Stratégie de prélèvements .....	50
3.2.4	Patients extrêmes.....	51
3.2.5	Variabilité intra-individuelle .....	53
3.2.6	Distribution <i>a posteriori</i> .....	55
3.3	Applications en cancérologie .....	57
3.3.1	Cytotoxiques.....	58
3.3.2	Inhibiteurs de protéine kinase.....	60
3.4	Logiciels .....	61
	Travaux personnels .....	64
1	Développement et validation du package <i>mapbayr</i> .....	65
2	Busulfan .....	79
3	Ibrutinib .....	107
4	Sunitinib et Pazopanib.....	121
	Conclusion .....	154
	Bibliographie.....	158

## Liste des abréviations

5-FU	5-fluorouracile
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
AUC	Area Under the Curve (aire sous la courbe)
BSV	Between-Subject Variability (variabilité inter-individuelle)
CL	Clairance
CRAN	Comprehensive R Archive Network (Archive officielle des packages R)
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DV	Dependent Variable (variable dépendante)
F	Coefficient de biodisponibilité
IIV	Inter-Individual Variability (variabilité inter-individuelle)
IOV	Inter-Occasion Variability (variabilité inter-occasion)
IPK	Inhibiteur de Protéine(s) Kinase(s)
IPRED	Individual PREDiction (prédiction individuelle)
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase(s)
KA	Constante de vitesse d'absorption
mAbs	Monoclonal Antibodies (anticorps monoclonaux)
MAP	Maximum A Posteriori
MIDD	Model-Informed Drug Development
MIPD	Model-Informed Precision Dosing
MPE	Mean Prediction Error (erreur de prédiction moyenne)
OFV	Objective Function Value (valeur de fonction objective)
pcVPC	prediction-corrected VPC
PD	Pharmacodynamics (pharmacodynamique)

PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PK	Pharmacokinetics (pharmacocinétique)
PRED	Prediction
RMSE	Root mean square error (erreur quadratique moyenne)
RUV	Residual Unexplained Variability (erreur résiduelle)
SIR	Sampling Importance Resampling
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
SU12662	Métabolite actif du sunitinib
t <sub>1/2</sub>	Temps de demi-vie
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (suivi thérapeutique pharmacologique)
V <sub>d</sub>	Volume de Distribution
VPC	Visual Predictive Checks

## Liste des figures

Figure 1. Un exemple de modèle pharmacocinétique monocompartimental simple .....	31
Figure 2. Exemples de VPC obtenus lors de la validation externe de trois modèles. ....	47
Figure 3. Impact du modèle d'erreur résiduelle sur la vraisemblance.....	48
Figure 4. Shrinkage et technique "flatten priors" .....	52
Figure 5. Variabilité inter-occasion.....	55
Figure 6. Estimation entièrement Bayésienne et Maximum A Posteriori Bayésienne .....	57

# Introduction

En cancérologie, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est justifié par la marge thérapeutique étroite des médicaments anticancéreux et leur grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Il consiste à mesurer une ou plusieurs concentrations de médicament dans les liquides biologiques afin d'en apprécier l'exposition et adapter la dose en conséquence. L'individualisation des doses a pour objectif de contrôler cette exposition afin d'améliorer la réponse au traitement, tant au point de vue de l'efficacité que des effets indésirables.

Les concentrations mesurées lors du STP peuvent parfois être analysées à l'aide d'un modèle mathématique et statistique, afin de prédire une dose optimale par estimation Bayésienne des paramètres individuels. Cette approche a été conceptualisée à la fin des années 1960 simultanément par Lewis Sheiner d'une part, avec d'adaptation des doses de warfarine basées sur des mesures de concentrations plasmatiques d'anticoagulant et de temps de Quick [1], et par Roger Jelliffe d'autre part, avec l'adaptation de doses des digitaliques [2]. Leurs travaux sont à l'origine de disciplines aujourd'hui reconnues sous les noms de pharmacocinétique de population, modélisation pharmacocinétique / pharmacodynamique ou encore pharmacométrie. Elles permettent de décrire, expliquer et prédire le comportement d'un médicament dans l'organisme et son influence sur une maladie ou quelque variable physiologique ou pathologique. En cinquante ans, ces techniques ont été adoptées et généralisées dans le développement des médicaments, où leur application est désignée sous le terme de « *model-informed drug development* » (MIDD) [3]. En comparaison, l'utilisation de l'approche de population conjointement au STP pour individualiser les doses, désigné dans la littérature sous le terme de « *model-informed precision dosing* » (MIPD), ne s'est pas autant généralisée dans la pratique courante [4].

Or, à l'heure actuelle, il y a un intérêt grandissant pour utiliser cette approche, notamment en cancérologie, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le STP s'est particulièrement développé dans



ce domaine du fait de l'émergence des thérapies orales prises de manière prolongée, ainsi que la volonté d'utiliser les prédictions d'un modèle pour améliorer l'interprétation des résultats. En outre, de plus en plus de modèles de population décrivant la pharmacocinétique de médicaments anticancéreux sont disponibles dans la littérature, ce qui offre la possibilité de réutiliser des connaissances souvent acquises à partir des données obtenues chez un grand nombre de patients. Enfin, l'émergence de nouveaux outils numériques facilite l'exploitation de ces modèles complexes au sein d'applications avec une interface graphique dédiée à l'adaptation de dose, en lieu et place de NONMEM (logiciel de référence dont l'usage nécessite de recourir à la programmation).

L'estimation Bayésienne des paramètres pharmacocinétiques individuels pour adapter les doses doit cependant être validée avant d'être implémentée en routine. Par exemple, les questions du choix du modèle, de la stratégie de prélèvement et des conditions d'analyses statistiques sont spécifiques de chaque médicament et protocole thérapeutique.

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'intérêt, les limites et la validation des conditions d'applications de cette méthodologie aux médicaments anticancéreux.

Cette thèse débute par une partie bibliographique en trois parties. Tout d'abord, le principe de l'individualisation des doses et le rationnel du STP pour différents groupes de médicaments anticancéreux sont rappelés. Puis, les aspects méthodologiques de l'approche de population sont exposés. Enfin, les points-clés et les limites spécifiques de l'approche MIPD sont détaillés.

Elle se poursuit avec quatre travaux personnels en lien avec l'approche Bayésienne dans le cadre du STP en cancérologie. Le premier concerne le développement et la validation du *package* R *mapbayr*, qui permet d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels sans recourir au logiciel NONMEM, avec la finalité d'être intégré dans des applications *web* dédiées au suivi thérapeutique. Les trois autres travaux sont des exemples d'applications du STP à différents anticancéreux : 1) le busulfan, 2) l'ibrutinib, 3) le sunitinib et le pazopanib. Dans chacun de ces travaux, les motivations, les conditions d'application, les bénéfices et les limites de l'analyse Bayésienne des concentrations sont détaillés.



# Revue bibliographique

## 1 Pharmacologie clinique en cancérologie

La thérapeutique anticancéreuse repose principalement sur la radiothérapie, la chirurgie et les traitements pharmacologiques [5]. Historiquement, ces derniers n'incluaient que des médicaments cytotoxiques que l'on regroupait sous le terme de chimiothérapie anticancéreuse. Depuis les années 2000, l'arsenal pharmacologique s'est étoffé de médicaments dits de thérapie ciblée, incluant les inhibiteurs de protéine kinase par voie orale [6] ainsi que les anticorps monoclonaux [7]. Depuis les années 2010, l'immunothérapie, à l'heure actuelle majoritairement constituée des anticorps anti PD-1/PD-L1 (*programmed death 1 / programmed death ligand 1*) [8], s'est ajoutée à la liste des médicaments indiqués dans le traitement du cancer.

La pharmacologie clinique a pour but d'acquérir et appliquer les connaissances sur les médicaments afin d'optimiser leur utilisation, c'est-à-dire maximiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables. La connaissance des mécanismes d'action pharmacologique des médicaments est essentielle, car elle va guider le choix d'utiliser ou ne pas utiliser un médicament dans une indication donnée. Mais, la connaissance des propriétés pharmacocinétiques et des relations pharmacocinétique/pharmacodynamique est tout aussi importante, car elle va guider le choix de la dose à administrer.

### 1.1 Pharmacocinétique : définition et concepts

La pharmacocinétique (*pharmacokinetics, PK*) est généralement définie comme la discipline étudiant le devenir du médicament dans l'organisme. L'acronyme ADME (« Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion »), souvent utilisé comme synonyme de PK, permet de rendre compte des phénomènes physiologiques mis en jeu [9].

Les données de bases en PK sont le plus souvent des concentrations plasmatiques de médicament en fonction du temps. L'étude de ces concentrations va permettre d'estimer des paramètres renseignant

sur l'exposition et l'accumulation du médicament, et également sur l'ampleur des phénomènes d'absorption, de distribution et d'élimination, avec le but final de calculer des doses à administrer.

Le premier phénomène mis en jeu après l'administration d'un médicament est l'absorption, qui inclut tous les événements subits par un médicament avant d'atteindre la circulation artérielle. Dans le cadre d'un médicament administré par voie orale, l'absorption inclut donc la résorption d'une part, c'est-à-dire sa capacité à se dissoudre dans les liquides gastro-intestinaux et à franchir la membrane apicale de l'épithélium digestif, et les phénomènes de premiers passages d'autre part, c'est-à-dire le métabolisme présent au niveau intestinal, hépatique et pulmonaire. Le paramètre majeur associé à l'absorption est le coefficient de biodisponibilité (F), qui renseigne sur la proportion (par définition comprise entre 0 et 1) de médicament rejoignant la circulation générale.

Après l'absorption, une partie du médicament va quitter la circulation générale pour rejoindre les tissus périphériques : c'est la distribution. La capacité du médicament à se distribuer dépend majoritairement de sa lipophilie et de son affinité vis-à-vis des protéines plasmatiques et tissulaires. Elle est quantifiée par le volume de distribution (Vd), généralement exprimé en litres. Le Vd est le coefficient de proportionnalité entre la concentration plasmatique de médicament et la quantité totale de médicament présente dans l'organisme.

Enfin, le médicament va être éliminé, principalement par métabolisme au niveau hépatique et/ou par excrétion sous forme inchangée au niveau rénal et/ou biliaire. La capacité de l'organisme à épurer le médicament est quantifiée par un paramètre appelé clairance (CL), exprimée dans l'unité d'un débit (L/h ou mL/min par exemple). La clairance est le coefficient de proportionnalité entre la concentration plasmatique de médicament et sa vitesse d'élimination.

Ces trois paramètres fondamentaux (F, Vd et CL), associés chacun à un processus physiologique distinct, permettent de faire le lien entre les concentrations et la dose.

Les concentrations peuvent être décrites au moyen de paramètres dits graphiques ou secondaires. Le premier d'entre eux est l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC, *area under*

curve). Il renseigne sur l'exposition plasmatique au médicament, et par extrapolation, sur l'exposition globale dans l'organisme. La clairance du médicament étant est le rapport entre la dose biodisponible et l'AUC, cette dernière peut s'exprimer tel que :

$$AUC = \frac{DOSE \cdot F}{CL}$$

Dans le cadre d'administrations continues ou répétées, la concentration moyenne à l'état d'équilibre ( $C_{moy,ss}$ ) peut se substituer à l'AUC comme marqueur de l'exposition puisqu'étant identiques à un facteur de proportionnalité près ( $\tau$ , l'intervalle de temps entre deux administrations). L'autre paramètre majeur est le temps de demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ). Il s'agit du temps nécessaire pour diminuer de moitié les concentrations plasmatiques – une fois l'absorption et la distribution terminées. Le temps nécessaire pour éliminer 90% du médicament sera égal de 3,3  $t_{1/2}$ . Dans le cadre d'administrations continues ou répétées, le  $t_{1/2}$  est également le temps nécessaire pour atteindre la moitié de  $C_{moy,ss}$ . Il faudra donc également 3,3  $t_{1/2}$  pour atteindre 90% de la  $C_{moy,ss}$ . Mathématiquement, le  $t_{1/2}$  est proportionnel au rapport entre le volume de distribution et la clairance.

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2) \cdot Vd}{CL}$$

## 1.2 Calcul des doses

D'un point de vue théorique, le calcul de la dose va reposer d'une part sur la connaissance d'une cible d'exposition (AUC cible) et d'autre part sur les paramètres pharmacocinétiques. La dose permettant d'atteindre la cible d'exposition ne va dépendre que de la biodisponibilité (F) et de l'élimination (CL) du médicament. Pour une administration unique, on aura :

$$DOSE = AUC_{CIBLE} \cdot \frac{CL}{F}$$

Pour une administration continue ou répétée, la dose d'entretien sera :

$$\frac{DOSE}{\tau} = \frac{AUC_{CIBLE}}{\tau} \cdot \frac{CL}{F} = C_{moy, SS_{CIBLE}} \cdot \frac{CL}{F}$$

Si le temps nécessaire pour atteindre la cible d'exposition dans le cadre d'une administration continue ou répétée est trop important compte-tenu de l'urgence thérapeutique, il peut être judicieux d'administrer une dose de charge qui ne va dépendre que de la biodisponibilité (F) et de la distribution (Vd) du médicament tel que :

$$DOSE_{charge} = \frac{AUC_{CIBLE}}{\tau} \cdot \frac{Vd}{F} = C_{moy, SS_{CIBLE}} \cdot \frac{Vd}{F}$$

Toute la complexité du calcul de la dose va donc résider dans la connaissance de la cible d'exposition et des paramètres PK. Au cours des essais cliniques, l'étude de la PK du médicament et de ses relations PK/PD vont permettre de déterminer la cible d'exposition PK moyenne et les paramètres PK moyens du médicament, aboutissant à une recommandation de dose générale dans la population. Néanmoins, il existe une variabilité interindividuelle de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique, qu'il est nécessaire de prendre en compte afin de maximiser les chances d'efficacité et minimiser le risque d'effets indésirables à l'échelle individuelle. Parce que la variabilité interindividuelle pharmacodynamique est plus difficile à objectiver, notamment en oncologie, les stratégies d'adaptation de dose vont consister à maîtriser la variabilité pharmacocinétique.

### 1.2.1 Cytotoxiques

Les cytotoxiques sont majoritairement administrés par voie intraveineuse en dose unique au sein d'un même cycle. Les ré-administrations ont lieu à chaque nouveau cycle, d'une durée de 3 semaines par exemple, le temps que l'organisme récupère des effets indésirables d'ordre hématologique notamment. Historiquement les doses des anticancéreux cytotoxiques sont calculées selon la surface corporelle, dans une unité exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Cette méthode a pour origine la transposition des doses entre les espèces lors du développement des premiers médicaments cytotoxiques [10]. La formule la plus communément employée pour estimer la surface corporelle est celle de Dubois & Dubois de 1916 [11].

Il n'y a qu'un seul médicament cytotoxique pour lequel les doses ne sont pas exprimés en mg/m<sup>2</sup> mais selon une AUC cible et la clairance (estimée) du patient : le carboplatine. Du fait de son élimination quasi-exclusive par filtration glomérulaire, il est possible de prédire sa clairance à partir du débit de filtration glomérulaire (DFG), lui-même estimable à partir de la clairance de la créatinine ou par des formules telles que celle du CKD-EPI [12], par exemple. Le résumé des caractéristiques du produit recommande ainsi d'utiliser la formule de Calvert [13] pour calculer les doses de carboplatine :

$$DOSE = AUC_{CIBLE} \cdot (DFG + 25)$$

L'AUC-cible varie selon les protocoles et les co-morbidités du patient, et la valeur de 25 traduit l'élimination non-rénale du carboplatine. Plusieurs formules alternatives pour calculer les doses de carboplatine existent.

En parallèle des travaux personnels de cette thèse, la diversité des méthodes de calcul de dose des composés à base de platine a fait l'objet d'une revue publiée dans *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [14].

### 1.2.2 Anticorps monoclonaux

Comme les médicaments cytotoxiques, les anticorps monoclonaux (*monoclonal antibodies*, mAbs) sont administrés de manière espacée, avec un intervalle entre deux administrations pouvant aller d'une semaine pour le cetuximab à six semaines pour le pembrolizumab, par exemple. Mais pour eux, cet intervalle entre les administrations est lié à leur longue demi-vie d'élimination et non au temps pour récupérer des effets indésirables [15]. Les premiers anticorps monoclonaux, dits de « thérapie ciblée », inhibent pour la plupart des récepteurs impliqués dans le développement des cellules tumorales [7]. Les doses de ces médicaments sont exprimées selon la corpulence : mg/m<sup>2</sup> pour le rituximab [16] et le cetuximab [17], mg/kg pour le trastuzumab [18] et le bevacizumab [19], par exemple. Cette méthode de calcul selon la morphologie a la même justification que pour les cytotoxiques (transposition des doses entre les espèces au stade préclinique), et la relation entre clairance des anticorps et le poids ou la surface corporelle est tout aussi faible [20]. Néanmoins, si les

cytotoxiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite pour lesquels des relations exposition / toxicité sont bien connues et justifient de maintenir un ajustement de la dose selon la corpulence (même avec des approximations comme celles du « *dose banding* » [21]), il n'en est pas de même avec les anticorps monoclonaux. En effet, pour la majorité des mAbs en cancérologie, il y a peu de relations entre l'exposition plasmatique et le risque d'effets indésirables aux doses utilisées en thérapeutique : dans les essais cliniques de phase I, la dose maximale tolérée n'est en général pas atteinte [22]. De plus, les concentrations usuelles sont souvent supérieures aux concentrations minimales pour obtenir un effet anticancéreux [23]. Cet important intervalle thérapeutique et la faiblesse de la relation entre morphologie et clairance du médicament ont conduit à modifier les schémas de doses des mAbs en oncologie vers une dose unique pour tous les patients (« *flat dose* ») [20]. Les inhibiteurs de checkpoints tels que le nivolumab et le pembrolizumab ont initialement été commercialisés aux doses de 3 mg/kg et 2 mg/kg, mais sont maintenant prescrits aux doses de 240 mg et 480 mg [24,25].

En parallèle des travaux personnels de cette thèse, la question de la dose des inhibiteurs de checkpoint immunitaire, en particulier la « *flat dose* » a fait l'objet de deux revues publiées dans *Vaccines* [26] et dans *Clinical Pharmacokinetics* [27].

### 1.2.3 Inhibiteurs de protéine kinase

Les inhibiteurs de protéine kinase (IPK) sont des petites molécules liposolubles. Elles sont compétitives de l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du site catalytique des protéines à activités kinases impliquées dans la signalisation cellulaire [28]. L'inhibition de cette activité kinase conduit à une activité anti-tumorale dans les cancers pour lesquels ces voies de signalisation sont particulièrement impliquées dans le développement de la tumeur: soit directement par la présence d'une mutation activatrice constitutive au niveau tumoral (cancers broncho-pulmonaire mutés EGFR [29], mélanomes mutés BRAFV600 [30], par exemple), soit indirectement (phénomène d'angiogenèse dans le carcinome rénal [31], par exemple). Parce que la majorité des IPK inhibe la phosphorylation d'un résidu tyrosine,



ces médicaments sont également dénommés (de manière indifférenciée) inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), bien que certains inhibent la phosphorylation d'un résidu sérine ou thréonine [32].

Les ITK sont administrés par voie orale, à dose fixe, principalement une fois par jour et de manière continue. Certains doivent être pris deux fois par jour parce que leur demi-vie d'élimination est courte (en moyenne 3h pour le ruxolitinib [33], par exemple). D'autres sont administrés de manière discontinue, par exemple le sunitinib en prise journalière 4 semaines sur 6, ou 2 semaines sur 3 [34]. Bien que prescrits en dose fixe par commodité de commercialisation et facilité de prise pour les patients, la variabilité pharmacocinétique interindividuelle des ITK est importante. Leur faible solubilité en milieu aqueux rend leur résorption particulièrement sensible aux interactions avec la prise de nourriture et aux modifications du pH gastrique. Ils sont également métabolisés par les cytochrome P450 au niveau hépatique et intestinal, et substrats des protéines d'efflux [35], ce qui les rend particulièrement susceptibles aux phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatiques causées par l'environnement [36] ou les interactions médicamenteuses [37]. La question de l'individualisation de doses est donc prépondérante pour ces médicaments [38]. En pratique, pour la majorité des ITK, les posologies vont être adaptées en fonction de l'apparition et de la sévérité des effets indésirables chez un patient donné : la plupart des ITK sont d'ailleurs commercialisés en plusieurs dosages à cet effet [39]. L'adaptation de posologie basée sur les effets indésirables a néanmoins le double inconvénient d'intervenir après que le patient ait eu un effet indésirable d'une part, et de ne pas identifier les patients sous-exposés chez qui une augmentation de posologie serait bénéfique d'autre part. Ce sont ces éléments qui motivent la recherche de marqueurs prédictifs de l'exposition aux ITK ou sa mesure directe par le suivi thérapeutique pharmacologique.

### 1.3 Maitrise de la variabilité pharmacocinétique

#### 1.3.1 Recherche de déficit enzymatique

Pour les médicaments éliminés par métabolisme, il est parfois possible de rechercher la présence d'un déficit enzymatique avant l'introduction du traitement afin de prédire *a priori* un risque de

surexposition au traitement et ainsi recommander une diminution de posologie. Cette recherche de déficit peut se faire sur la base d'un génotypage de gènes d'intérêt codant pour des protéines impliqués dans le métabolisme du médicament. En oncologie, certains médicaments sont candidats à la pharmacogénétique [40].

La mercaptopurine et la 6-thioguanine, deux thiopurines indiquées dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloblastiques, sont métabolisées par la Thiopurine-S-methyltransférase (TPMT). Plusieurs allèles du gène TPMT ont été décrits comme codant pour une enzyme dysfonctionnelle (TPMT\*2, TPMT\*3A, TPMT\*3C) et peuvent être recherchés avant introduction d'un traitement par thiopurine [41].

L'uridine diphosphate glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A1) est la principale enzyme en charge des réactions de glucuroconjugaison des médicaments, notamment dans le cadre de l'élimination du SN-38, métabolite actif de l'irinotécan. Chez les patients traités par irinotécan, la présence de l'allèle UGT1A1\*28 a été associé à un profil d'effets indésirables défavorable par rapport aux patients porteurs d'un type naturel [42].

Le gène DPYD code pour l'enzyme dihydropyrimidine deshydrogenase (DPD) qui métabolise et élimine les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile et la capécitabine. Certains polymorphismes génétiques (DPYD\*2A, DPYD\*13, c.2846A > T et HapB3) sont associés à une plus faible activité de la DPD, et donc un risque de surexposition et de toxicités plus important [43]. Ces allèles peuvent être recherchés avant l'instauration d'un traitement par fluoropyrimidine afin d'indiquer une concession de dose ou de contre-indiquer le traitement.

Un déficit enzymatique peut également être dépisté sur la base d'une analyse phénotypique. En France, le dépistage du déficit en DPD avant l'instauration d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine est obligatoire. Il est basé sur la mesure de la concentration plasmatique de l'uracile (U), substrat physiologique de la DPD qui transforme l'uracile en dihydrouracile (UH<sub>2</sub>). Chez les patients déficitaires, une augmentation des concentrations d'uracile et une diminution du rapport UH<sub>2</sub>/U sont

observées [44]. Une valeur d'uracile supérieure à 150 ng/mL signe un déficit complet, ce qui contre-indique tout traitement par fluoropyrimidine. Une valeur supérieure à 16 ng/mL signe un déficit partiel : la dose de fluoropyrimidine sera adaptée à la profondeur du déficit [45].

En parallèle des travaux personnels de cette thèse, la question des conditions du traitement pré-analytique des échantillons d'uracile a fait l'objet d'un travail de modélisation-simulation publié dans *British Journal of Clinical Pharmacology* [46].

### 1.3.2 Prédiction des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses peuvent être pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques. Les interactions pharmacodynamiques les plus cliniquement pertinentes sont souvent causées par une addition des effets pharmacodynamiques indésirables. En cancérologie, c'est notamment le cas des médicaments cytotoxiques, pour lesquels leur association au sein de protocoles va entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables hématologiques (neutropénie, thrombopénie, etc.) justifiant l'utilisation de posologies plus faibles que si elles étaient administrées en monothérapie.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique sont le plus fréquemment rencontrées avec les médicaments éliminés par métabolisation. Les deux principaux phénomènes mis en œuvre sont l'induction enzymatique et l'inhibition enzymatique. Dans le premier cas, un médicament va se fixer sur un récepteur nucléaire dont la dimérisation et l'activation vont induire la synthèse d'enzyme impliquées dans le métabolisme des médicaments. Par exemple, la rifampicine est un agoniste de PXR (*Pregnane X Receptor*), un régulateur transcriptionnel du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Lorsqu'un médicament substrat du CYP3A4 est associé à la rifampicine, son métabolisme est augmenté et l'exposition est diminuée. L'inhibition enzymatique peut être de nature compétitive entre deux médicaments substrats d'une même enzyme ou non compétitive avec, notamment, les médicaments qui interagissent avec l'hème des cytochromes P450 [47]. Par exemple, les antifongiques azolés (voriconazole, etc.) ou les inhibiteurs de protéases (ritonavir, etc.) sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Leur association à d'autres médicaments substrats du CYP3A4 va diminuer le métabolisme de

ces derniers et augmenter l'exposition. Enfin, dans le cadre de thérapies orales, certains médicaments ont une résorption diminuée en cas de de pH gastrique trop alcalin : leur association à des antiacides à action directe ou des inhibiteurs de pompe à proton sera associée à une diminution de l'exposition.

Une analyse d'ordonnance doit ainsi être effectuée avant l'instauration d'un nouveau traitement afin de minimiser les risques d'interaction. Elle peut aboutir à la suppression ou au remplacement certaines thérapies, ou à des adaptations de posologie sur la base des connaissances des phénomènes d'induction, d'inhibition et de diminution de la résorption évoqués précédemment. Cependant, cette description qualitative des interactions médicamenteuses est insuffisante pour être cliniquement pertinente, notamment lorsqu'il s'agit des inhibiteurs de protéine kinase. En effet, ces médicaments partagent des propriétés pharmacocinétiques similaires (cf. 1.2.3) : une faible solubilité en milieu aqueux, une élimination par métabolisme, principalement *via* le CYP3A4. Pourtant, l'impact quantitatif d'une inhibition ou d'une induction enzymatique peut beaucoup varier d'un ITK à un autre. En association au ketoconazole, l'AUC de l'imatinib augmente d'un facteur 1,4 [48] quand celle de l'ibrutinib augmente d'un facteur 26 [49]. De plus, leur biodisponibilité est en moyenne très différente, respectivement 98% et 4% [50,51]. Or, d'une manière générale pour les ITK, il y a une relation inverse entre la biodisponibilité et l'ampleur des interactions médicamenteuses – dont l'imatinib et l'ibrutinib représentent les extrêmes. Cette relation s'explique principalement par le fait que les coefficients d'extraction hépatiques et intestinaux de ces médicaments ne sont pas les mêmes pour tous. Notamment, l'effet de premier passage intestinal est déterminant pour ces médicaments éliminés par le CYP3A4 et substrats des protéines d'efflux [52]. La connaissance de cette relation entre biodisponibilité et ampleur des interactions est importante en pratique clinique, car la connaissance de la biodisponibilité est un moyen d'anticiper pour quels médicaments les interventions pharmaceutiques seront les plus pertinentes en pratique courante.

En parallèle des travaux personnels de cette thèse, la question du lien entre biodisponibilité et l'ampleur des interactions médicamenteuses pour les inhibiteurs de protéines kinase a fait l'objet d'une revue publiée dans *Clinical Pharmacokinetics* [53].

### 1.3.3 Détection et amélioration de l'observance

L'observance thérapeutique peut être définie comme le fait de prendre son traitement tel que prescrit par le corps médical [54]. En cancérologie, la notion d'observance s'applique aux thérapies orales au long cours. On peut citer l'hormonothérapie dans le traitement adjuvant des cancers du sein, ainsi que les ITK dont la prescription peut durer plusieurs années comme dans le cas des inhibiteurs de BCR-ABL prescrits dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). La question de l'observance est primordiale car elle est souvent rencontrée comme une source d'échec thérapeutique en cancérologie. Pour l'imatinib, la prévalence de la non-observance a été estimée entre 26% - 33% dans la LMC et a été associée à un plus grand risque d'absence de réponse [55], tant du point de vue de la réponse cytogénique complète (CCyR) [56] que de la réponse moléculaire complète ou majeure [57].

La détection de l'observance chez un patient est complexe. Elle peut être quantifiée de manière directe avec l'utilisation de piluliers électroniques [58,59]. Ces derniers étant coûteux et difficiles à mettre en place en pratique, ils sont réservés à l'utilisation lors d'essais cliniques. Une manière indirecte peut être l'utilisation de questionnaires spécifiques tel que le Girerd [60]. La mesure des concentrations plasmatiques de médicament est également une manière indirecte de quantifier l'observance, puisque la variabilité pharmacocinétique va également influencer les valeurs de concentrations [61]. À l'échelle de la population, l'analyse des données de remboursement de la sécurité sociale permet d'objectiver la fréquence de renouvellement des traitements et peut être une mesure indirecte de l'observance médicamenteuse pour les thérapies chroniques. À l'heure actuelle, peu de travaux ont réussi à démontrer des facteurs prédictifs d'une mauvaise observance [62].

Dans le cas d'une inobservance, des solutions centrées sur l'éducation thérapeutique [63] et les entretiens pharmaceutiques en officine [64] peuvent être proposées aux patients dans le but d'améliorer la probabilité de réponse au traitement anticancéreux et la gestion des effets indésirables.

#### 1.3.4 Suivi thérapeutique pharmacologique : généralités

Le suivi thérapeutique pharmacologique consiste à mesurer une ou plusieurs concentrations d'un médicament, souvent au niveau plasmatique, dans le but d'estimer l'exposition au traitement et d'en adapter la dose si nécessaire [65]. C'est la stratégie d'individualisation de dose la plus pragmatique pour maîtriser l'exposition car elle tient compte de toutes les sources de variabilité. Elle permet de renseigner sur l'observance d'un patient (dans le cadre d'une thérapie orale), de quantifier l'effet d'une interaction médicamenteuse si l'on dispose d'un dosage avant et après l'introduction du médicament inhibiteur ou inducteur, et sur les capacités d'élimination (et d'absorption) propres d'un médicament chez un patient en particulier [66]. Plusieurs critères sont nécessaires pour son application :

1. Faisabilité de la méthode de dosage : la technique analytique utilisée pour mesurer la concentration plasmatique du médicament doit être robuste, juste et validée. Son coût et le délai de rendu du résultat doivent être compatibles avec la possibilité d'adapter la posologie.
2. Absence de marqueur clinique ou biologique immédiatement disponible permettant d'évaluer la pertinence de la dose administrée.
3. Relations pharmacocinétique / pharmacodynamique : objectiver l'exposition à un traitement n'a d'intérêt que si elle est reliée aux effets pharmacodynamiques. La connaissance des relations PK/PD inclue si possible l'identification d'une cible d'exposition reliée à un critère pharmacodynamique, à laquelle l'exposition mesurée chez un patient sera confrontée.
4. Forte variabilité interindividuelle pharmacocinétique, ne pouvant être prédite par d'autres variables : c'est notamment le cas des médicaments métabolisés pour lesquels il n'existe pas de prédicteurs des capacités d'élimination, à l'inverse des médicaments excrétés sous forme

inchangé dans les urines dont l'élimination est, au moins en partie, prédictible par le débit de filtration glomérulaire.

5. Faible variabilité inter-occasion (ou intra-individuelle) : si les paramètres PK changent de façon trop importante d'une occasion à une autre, alors l'information apportée par la mesure de l'exposition devient caduque et ne peut être appliquée pour le calcul des doses suivantes. Toutefois, dans certaines situations, la simple mesure de l'exposition à un instant t, sans calcul de dose suivante, peut apporter suffisamment d'information au contexte clinique : recherche d'une inobservance, étiologie d'effets indésirables, etc.
6. Marge thérapeutique étroite : le suivi thérapeutique pharmacologique n'a d'intérêt que si les niveaux d'exposition liés aux effets indésirables sont proches des niveaux liés à l'efficacité. Dans le cas contraire, même pour un médicament avec une forte variabilité interindividuelle, il suffirait de donner une dose identique mais forte pour que tous les patients aient une exposition efficace.

## 1.4 Suivi thérapeutique pharmacologique en cancérologie : quel rationnel?

### 1.4.1 Cytotoxiques

Par certains aspects, les cytotoxiques sont de bons candidats au suivi thérapeutique, en premier lieu du fait de leur marge thérapeutique étroite et du lien important entre exposition et effets pharmacodynamiques [67]. Néanmoins leur schéma d'administration en dose unique fait que l'exposition ne peut être mesurée que par la détermination de l'AUC, celle-ci nécessitant plusieurs prélèvements, ce qui peut être une limite pratique. De plus, une fois l'exposition connue, l'administration du médicament pour un cycle donné est déjà terminée, ce qui limite la portée de la recommandation de dose au cycle suivant. En pratique, le suivi thérapeutique pharmacologique des cytotoxiques s'applique donc essentiellement à un nombre limité de médicaments. Les paragraphes suivants ont pour but d'illustrer le suivi thérapeutique des cytotoxiques quand il s'agit d'une pratique standard.

#### 1.4.1.1 Méthotrexate haute-dose

Le méthotrexate est un cytotoxique antifolate, inhibiteur compétitif de la dihydrofolate reductase, enzyme impliquée dans la synthèse des bases puriques et donc de l'ADN. Dans certaines pathologies telles que la leucémie aiguë lymphoblastique, les lymphomes non-hodgkiniens ou les sarcomes, le méthotrexate est administré à haute-dose avec une posologie supérieure ou égale à 1000 mg/m<sup>2</sup>. *De facto*, le méthotrexate est le seul médicament cytotoxique pour lequel le suivi thérapeutique pharmacologique est systématique. En effet, son administration à haute dose s'accompagne d'une supplémentation en lévofolinate de calcium dans le but de restaurer le *pool* des folates réduits et ainsi diminuer la toxicité hématologique. Il est administré toutes les six heures à partir de 24 heures après la perfusion de méthotrexate et pendant 48h ou jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques de méthotrexate soient inférieures à 0,05 µmol/L. Le calcul de la dose de lévofolinate dépend de la concentration plasmatique de méthotrexate mesurée 48h après le début de la perfusion de la chimiothérapie. Par exemple, le résumé des caractéristiques du produit de l'ELVORINE® mentionne les posologies suivantes :

- Concentration plasmatique  $\geq 0,5$  µmol/L : 7,5 mg/m<sup>2</sup>,
- Concentration plasmatique  $\geq 1$  µmol/L : 50 mg/m<sup>2</sup>,
- Concentration plasmatique  $\geq 2$  µmol/L : 100 mg/m<sup>2</sup>.

D'autres schémas posologiques de lévofolinate peuvent exister en fonction de l'indication thérapeutique [68,69]. L'exposition au méthotrexate entraîne également un risque d'insuffisance rénale aiguë sévère par précipitation des cristaux de méthotrexate dans les cellulaires tubulaires distales. Cet effet indésirable doit être prévenu par une hyperhydratation alcaline du patient dans le but de maintenir une diurèse importante et d'alcaliniser les urines. Le méthotrexate et certains métabolites sont en effet des acides faibles qui ne seront pas réabsorbés s'ils sont ionisés à pH alcalin. Le suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate haute-dose permet aussi d'objectiver la décroissance des concentrations du médicament en fonction du temps et de détecter les éliminations



retardées de méthotrexate, possiblement en lien avec une insuffisance rénale aiguë. En cas de surexposition ou de risque de toxicité importante du méthotrexate, l'administration de glucarpidase (VORAXAZE®), une enzyme qui dégrade le méthotrexate, peut être indiquée dans le but de diminuer rapidement les concentrations plasmatiques circulantes. La décision d'administrer la glucarpidase est prise en fonction d'une augmentation de la créatinémie supérieure à 50% ou sur la base des concentrations mesurées lors du suivi thérapeutique [70].

#### *1.4.1.2 5-fluorouracile*

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un agent antimétabolite, analogue de la pyrimidine, inhibiteur de la thymidilate synthase impliquée dans la synthèse de thymidine triphosphate, ce dernier étant un composé essentiel de l'ADN tumoral. Il est principalement indiqué dans les cancers digestifs en association avec le lévofolinate et l'oxaliplatine et/ou l'irinotécan dans les protocoles FOLFOX, FOLFIRI et FOLFIRINOX [71]. Dans ces protocoles, il est administré en perfusion continue pendant 48h du fait d'une demi-vie particulièrement courte (quelques minutes). Ainsi, la seule mesure de la concentration à l'état d'équilibre permet de quantifier l'AUC (en la multipliant par la durée de perfusion). L'AUC-cible pour 5-FU a été identifié entre 20 et 30 mg.h/L [72]. L'intérêt d'un suivi thérapeutique pharmacologique du 5-FU a été démontré au travers d'études prospectives randomisées. En comparaison à un bras standard (posologie calculé selon la surface corporelle), les patients dont la dose de 5-FU était calculée sur la base du suivi thérapeutique pharmacologique ont montré moins d'effets indésirables, pour un taux de réponse comparable [73,74].

#### *1.4.1.3 Busulfan*

Le busulfan est un agent alkylant de l'ADN. En association à la fludarabine, le cyclophosphamide ou le melphalan, il est indiqué par voie intraveineuse comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Le busulfan est administré sur une période de quatre jours consécutifs. En pédiatrie (de 0 à 17 ans), le résumé des caractéristiques du produit préconise une adaptation de la dose en fonction du poids : 1,0

mg/kg en dessous de 9 kg de poids corporel, 1,2 mg/kg de 9 à 16 kg, 1,1 mg/kg de 16 à 23 kg, 0,95 mg/kg de 23 à 34 kg, et 0,8 mg/kg au-delà de 34 kg. Malgré cette individualisation de la dose en fonction du poids, il persiste une variabilité interindividuelle pharmacocinétique importante, surtout en-deçà de 9 kg de poids corporel. Dans cette population, le résumé des caractéristiques du produit mentionne la possibilité de recourir au suivi des concentrations plasmatiques du busulfan. La pratique du suivi thérapeutique est rendue possible ici par l'administration du busulfan pendant quatre jours consécutifs, permettant, par exemple, d'effectuer des prélèvements un jour donné et d'adapter les doses des jours suivants sur la base des paramètres estimés. Le busulfan est l'un des médicaments cytotoxiques pour lesquels le niveau de preuve associé au suivi thérapeutique est le plus élevé. En effet, les relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, tant sur le plan de l'efficacité thérapeutique que du point de vue de la toxicité, sont particulièrement étroites pour ce médicament. La cible pharmacocinétique est bien identifiée. En 2016, une méta-analyse incluant 674 patients a démontré qu'une fenêtre thérapeutique d'AUC cumulative (sur quatre jours) de 78 à 101 mg\*hr/L était la plus optimale [75]. Le risque d'échec de la transplantation était plus important en-deçà du seuil, tout comme le risque d'évènements iatrogènes (maladie du greffon contre l'hôte, maladie veno-occlusive, etc.) était plus important au-delà de 101 mg\*hr/L. La cible thérapeutique étant exprimée en AUC, il est nécessaire de disposer de plusieurs points de prélèvements pour l'estimer précisément. L'utilisation de modèles de pharmacocinétique de population permet d'identifier les stratégies de prélèvement optimales et d'estimer des AUC malgré un nombre limité de concentrations mesurées, comme décrit en partie 3.2.3.

La mise au point d'une stratégie d'individualisation des doses de busulfan en pédiatrie chez des enfants thaïlandais, avec une approche de population, fait l'objet d'un travail personnel dans le cadre de cette thèse (travail n° 2).

#### 1.4.1.4 Sels de platine

Les sels de platine constituent une famille d'agents alkylants comprenant le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine. Malgré de grandes similarités dans leurs structures chimiques – le cisplatine et le carboplatine aboutissant d'ailleurs à la formation d'une entité commune après dissolution, le diaquaplatine – ces médicaments ont des propriétés pharmacocinétiques différentes, et donc un rationnel pour le suivi thérapeutique différent. Du fait de son profil de sécurité, le carboplatine est le seul sel de platine utilisable des protocoles d'intensification, c'est-à-dire à haute dose sur plusieurs jours consécutifs, et donc à même d'être candidat au suivi thérapeutique pharmacologique. C'est notamment le cas dans le protocole TICE, protocole d'intensification en deuxième ligne dans les cancers germinaux, dans lequel une AUC de carboplatine de 24  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$  sur trois jours est ciblée pour garantir l'efficacité (objectif de rémission complète) et la sécurité (risque d'ototoxicités irréversibles) du traitement. Un suivi thérapeutique basé sur une série de prélèvements réalisés le premier jour et l'adaptation de la troisième dose peut être proposé.

En parallèle des travaux personnels de cette thèse, le principe et les conditions d'applications du suivi thérapeutique pharmacologique des sels de platine ont fait l'objet d'une revue publiée dans *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* [14].

#### 1.4.2 Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont à priori des candidats idéaux au suivi thérapeutique pharmacologique en cancérologie : des réinjections régulières permettant l'adaptation de la dose d'un cycle à l'autre, une faible variabilité inter-occasion, une accumulation permettant d'estimer l'exposition sur la base d'une seule concentration résiduelle et une administration par voie intraveineuse qui garantit une parfaite connaissance de l'observance. Enfin, il existe de fortes relations PK/PD pour ces médicaments, les expositions les plus importantes ayant été reportées chez les patients répondeurs. Néanmoins, c'est paradoxalement ce dernier point qui limite le développement du suivi thérapeutique pour ce groupe de médicament. Le lien entre exposition et efficacité qui a été observé à la fois pour les

anticorps de thérapie ciblée (cetuximab [76], bevacizumab [77], etc.) ou les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (nivolumab [78], etc.) n'est pas causal comme pour la majorité des médicaments, mais la conséquence d'un facteur de confusion entre la maladie et la réponse au traitement. Les anticorps monoclonaux sont en effet éliminés principalement par un catabolisme protéique aspécifique [15,79]. Or, chez les patients cancéreux, particulièrement ceux avec une maladie à un stade avancé, ce catabolisme est exacerbé par des phénomènes inflammatoires et de cachexie. C'est donc chez ces patients de mauvais pronostic que les plus fortes clairances et les plus faibles expositions aux anticorps monoclonaux sont observées, ainsi que des rechutes plus précoces, ce qui résulte en une apparente relation entre PK et efficacité [80]. Ainsi, les perspectives d'un suivi thérapeutique pharmacologique des anticorps monoclonaux en vue d'une amélioration de l'efficacité semblent limitées. Il n'est pas attendu qu'augmenter la dose en cas de sous-exposition améliore les chances de réponses au traitement car cette sous-exposition est plus le fruit d'un mauvais état général initial que d'une variabilité aléatoire de la clairance entre les patients. Néanmoins, certains travaux suggèrent que les doses conventionnelles d'inhibiteurs de checkpoint immunitaire entraînent des niveaux d'exposition largement supérieurs aux seuils thérapeutiques, ce qui pourrait permettre l'administration de doses plus faibles ou plus espacées dans le temps chez certains patients [23]. Le choix du schéma thérapeutique à adopter pourrait ainsi être effectué par la mesure des concentrations plasmatiques d'anticorps monoclonaux, qui seraient par exemple confrontées à des abaques ou utilisées pour prédire un temps optimal de réinjection du médicament.

En parallèle des travaux personnels de cette thèse, les questions de la complexité des relations PK/PD des anticorps monoclonaux et de l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique ont fait l'objet d'une lettre à l'éditeur publiée dans *The Oncologist* [81], et de deux revues publiées l'une dans *Vaccines* [26] et l'autre dans *Clinical Pharmacokinetics* [27].

### 1.4.3 Inhibiteurs de protéine kinase

Les inhibiteurs de protéine kinase représente un groupe de médicaments relativement homogènes du point de vue pharmacocinétique. Administrés par voie orale à dose fixe, de manière quotidienne ou biquotidienne, ils sont éliminés quasi exclusivement par métabolisation, majoritairement par le CYP3A4. Pour tous, il existe une grande variabilité interindividuelle pharmacocinétique, à l'origine de grandes disparités en terme d'exposition. Le suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de protéine kinase repose généralement sur la mesure d'une seule concentration résiduelle à l'état d'équilibre. Cela se justifie d'une part d'un point de vue pratique, ce temps étant facilement identifiable par le patient et les soignants puisqu'il intervient juste avant la prise du médicament. D'autre part, la demi-vie d'élimination relativement longue de ces médicaments va s'accompagner de faibles fluctuations des concentrations à l'état d'équilibre. Ainsi, la concentration résiduelle à l'état d'équilibre étant proche de la concentration moyenne à l'état d'équilibre, elle pourra être interprétée directement comme marqueur de l'exposition, sans nécessité de calculer une AUC par opposition aux cytotoxiques (cf 1.4.1).

Pour être interprétée, la concentration résiduelle mesurée est confrontée à une concentration de référence. De préférence, celle-ci a été déterminée lors d'études de relations PK/PD et est en lien avec l'efficacité ou la toxicité du traitement. Dans le cas contraire, il peut s'agir de la concentration résiduelle moyenne observée durant les essais cliniques. Le niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique pour les inhibiteurs de protéines kinases est en effet très variable. Il est en passe d'être généralisé pour trois d'entre eux (imatinib, sunitinib et pazopanib) car on dispose de données robustes sur leurs fourchettes thérapeutiques, la faisabilité et l'impact clinique du suivi thérapeutique. Pour les autres, cela n'a pas été aussi bien démontré.

#### 1.4.3.1 Imatinib

L'imatinib est un inhibiteur de BCR-ABL, une protéine de fusion à activité kinase intracellulaire codée par le gène de fusion BCR-ABL1 présent sur le chromosome de Philadelphie, lui-même issu de la

translocation entre les chromosomes 9 et 22. Cette anomalie chromosomique est à l'origine d'hémopathies malignes comme la leucémie myéloïde chronique et certaines leucémies aiguës lymphoblastiques. Dans ces pathologies, la protéine BCR-ABL étant constitutivement active, elle envoie des signaux de prolifération cellulaire et d'inhibition de l'apoptose, ce qui entraîne la prolifération tumorale. L'imatinib va stopper cette activité en inhibant le site kinase de BCR-ABL1 par compétition avec l'ATP. La posologie standard est de 400 mg/j par voie orale.

Premier inhibiteur de protéine kinase par voie orale à avoir été mis sur le marché, chef de file de sa classe thérapeutique, l'imatinib est également le premier pour lequel un seuil d'efficacité a été mis en évidence dans le cadre du suivi thérapeutique. En 2007, Picard *et al* ont montré, dans la leucémie myéloïde chronique, que l'exposition à l'imatinib était plus importante chez les patients présentant une réponse cytogénétique complète et une réponse moléculaire majeure [82]. La concentration de 1002 ng/mL a alors été proposée comme seuil d'efficacité pour ce traitement. Depuis, plusieurs études ont confirmé ces relations PK/PD, la faisabilité du STP et son impact clinique [83]. Récemment, une étude interventionnelle a montré un bénéfice d'un ajustement de dose basé sur le suivi thérapeutique, sur la base de critères PK et de la réponse moléculaire majeure [84].

Outre ces indications en hématologie, l'imatinib est également utilisé dans le traitement des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (*gastro-intestinal stromal tumors, GIST*). Dans ce cancer, on retrouve fréquemment une mutation du gène KIT qui code pour un variant constitutivement actif de la protéine c-Kit, à l'origine du développement tumoral et dont l'imatinib est inhibiteur. Le suivi thérapeutique pharmacologique est également indiqué dans ce cancer, mais la concentration efficace a été évaluée à 1100 ng/mL [85].

#### 1.4.3.2 Sunitinib

Le sunitinib est un anticancéreux à action anti-angiogénique inhibant les récepteurs PDGFR-( $\alpha$ - $\beta$ ), VEGFR-(1-3), KIT, FLT3, CSF-1R et RET [34]. Il est indiqué dans le traitement des carcinomes rénaux métastatiques, des tumeurs stromales gastro-intestinales et les tumeurs neuroendocrines du

pancréas. Le schéma posologique est de 50 mg/j 4 semaines sur 6, ou 50 mg/j 2 semaines sur 3 ou 37,5 mg/j en prise continue, selon l'indication [34]. Le sunitinib est métabolisé par le CYP3A4 en N-desethyl-sunitinib (aussi appelé SU12662), métabolite aussi actif de la molécule-mère : la somme des concentrations ou des AUC est utilisée comme marqueur de l'exposition. Les relations PK/PD ont été établies très tôt pour ce médicament, à la fois en terme d'effets indésirables [86–88] et d'efficacité thérapeutique (survie globale) [89]. Dans le traitement du cancer rénal, la fenêtre-cible d'une concentration résiduelle de 50-100 ng/mL est la plus consensuelle [90,91]. La capacité du STP à diminuer la variabilité de l'exposition au sunitinib a également été démontrée prospectivement dans une étude de faisabilité [92].

#### 1.4.3.3 Pazopanib

Le pazopanib est un médicament anticancéreux à action anti-angiogénique inhibant les récepteurs PDGFR-( $\alpha$ - $\beta$ ), VEGFR-(1-3) et KIT [93]. Il est indiqué dans le traitement des carcinomes rénaux métastatiques et de certains sous-types de sarcomes des tissus mous. La posologie standard est de 800 mg en une prise par jour [93]. Le pazopanib un médicament très peu soluble dans l'eau, surtout à pH alcalin, dont la résorption est incomplète avec une biodisponibilité moyenne de 21% [94]. Cette mauvaise solubilité est l'une des sources principales de l'importante variabilité interindividuelle pharmacocinétique du pazopanib. L'exposition au pazopanib diminue en moyenne de 40% lorsqu'il est pris avec de l'ésoméprazole [95], et double lorsque le traitement est pris au moment d'un repas [96]. Cette variabilité de la résorption entraîne aussi une importante variabilité intra-individuelle liée au changement de composition du bol alimentaire d'un jour à l'autre.

Dans le cancer du rein, une concentration plasmatique résiduelle de pazopanib supérieure à 20 mg/L a été associée une meilleure efficacité (survie sans progression), à la fois dans les essais cliniques [97,98] et en vie réelle [99]. Une étude de faisabilité du STP du pazopanib basé sur une AUC-cible a été négative sur son critère PK (pas de diminution de la variabilité interindividuelle) [100]. Une seconde basée sur l'optimisation de la concentration résiduelle a en revanche été positive, avec une

augmentation de la proportion de patients avec une concentration supérieure au seuil de 20 mg/L lorsque que le STP était effectué [98].

Dans les sarcomes, des relations PK/PD existent également. Une concentration efficace de 27 mg/L a récemment été proposé dans cette indication [101].

#### *1.4.3.4 Autres inhibiteurs de protéine kinase*

Le niveau de preuve associé aux STP des autres ITK est plus faible mais certains d'entre eux font l'objet d'un STP dans de nombreux centres, notamment pour les médicaments anti-angiogéniques [102]. Le régorafenib est un ITK indiqué principalement dans les cancers colorectaux réfractaires à la chimiothérapie. La molécule-mère ainsi que deux métabolites (M-2 et M-5) possèdent une activité pharmacologique. Récemment, une fenêtre de concentration résiduelle de 2,5 - 5,5 mg/L pour la somme des trois entités actives a été proposée puisqu'associée à un profil d'effet indésirable favorable et une amélioration de la survie globale [103]. Le cabozantinib, indiqué dans le traitement du cancer rénal métastatique, est, lui aussi fréquemment sujet au STP. Une étude en vie réelle recommande la valeur de 537 ng/mL comme concentration minimale efficace (relation avec la réponse objective) et 618 ng/mL comme concentration résiduelle maximale pour éviter le risque de toxicité dose-limitante [104].

En hématologie, le STP peut être réalisé pour les autres inhibiteurs de BCR-ABL (nilotinib, dasatinib, ponatinib et bosutinib) plus par analogie avec l'imatinib que sur la base d'un solide rationnel pharmacologique [105]. L'ibrutinib est un inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase (BTK) indiqué principalement dans la leucémie lymphoïde chronique. Les relations PK/PD pour ce médicament ne sont pas clairement établies mais il possède une grande variabilité pharmacocinétique (du fait d'un effet de premier passage intestinal important) et une exposition plus élevée a été observée chez des patients ayant arrêté le traitement pour effets indésirables [106]. Le STP peut alors être une aide pour le clinicien pour identifier la cause d'un effet indésirable ou objectiver une interaction



médicamenteuse. À noter que, du fait d'une courte demi-vie et une faible accumulation, le STP de l'ibrutinib est basé sur l'AUC et non la concentration résiduelle, à l'inverse des autres ITK.

Dans le cadre de cette thèse, la question de la stratégie de prélèvement la plus optimale pour mesurer l'AUC de l'ibrutinib fait l'objet d'un travail personnel (travail n°3).

## 2 Modèles non-linéaires à effets mixtes

### 2.1 Définition

L'approche de population est le nom donné aux modèles non-linéaires à effets mixtes lorsque ceux-ci sont appliqués aux données pharmacocinétiques-pharmacodynamiques. Les modèles de pharmacocinétique de population décrivent généralement le décours des concentrations plasmatiques d'un médicament en fonction du temps.

Le terme « non-linéaire » renvoie à la non-linéarité entre la variable dépendante, c'est-à-dire la concentration plasmatique, et la variable indépendante, c'est-à-dire le temps. En effet, les modèles PK sont souvent exprimés par des sommes de termes exponentiels pour les plus simples, ou des systèmes d'équation différentiels pour les plus complexes. Ni ces fonctions, ni leurs dérivées n'admettant de solutions analytiques, il est nécessaire de recourir à des techniques de linéarisation et à des algorithmes d'estimation plus complexes que ceux utilisés dans le modèle linéaire généralisé pour pouvoir estimer les paramètres.

Le terme « effets mixtes » renvoie au fait que, dans ces modèles, les paramètres peuvent être à la fois des effets fixes ou des effets aléatoires. La valeur typique d'un paramètre pharmacocinétique ou l'effet d'une covariable sont des exemples d'effets fixes, dont on cherchera à estimer les valeurs directement. L'individu est en revanche considéré comme un effet aléatoire : l'effet de l'individu sera décrit par une variable aléatoire dont la distribution suit une loi de probabilité dont on cherchera à estimer les paramètres. Dans le cadre d'une distribution normale, la variance décrira la variabilité interindividuelle du paramètre PK.

### 2.2 Expression du modèle

Un modèle de pharmacocinétique de population peut être décrit comme tel :

$$C_{ij} = f(x_{ij}, z_i, \theta, \eta_i) + g(x_{ij}, z_i, \theta, \eta_i) \cdot \varepsilon_{ij}$$

Avec :

- $C_{ij}$ , la  $j^{\text{ème}}$  valeur de concentration du  $i^{\text{ème}}$  individu (variable dépendante),
- $f$ , la fonction faisant office de modèle structurel,
- $g$ , la fonction faisant office de modèle d'erreur résiduel,
- $x_{ij}$ , le temps d'observation la  $j^{\text{ème}}$  concentration chez le  $i^{\text{ème}}$  individu (variable indépendante),
- $z_i$ , le vecteur des covariables du  $i^{\text{ème}}$  individu,
- $\theta$ , le vecteur des effets fixes,
- $\eta_i$ , le vecteur des effets aléatoires, distribué selon une loi normale multivariée de moyenne  $\vec{0}$  et de variance-covariance  $\Omega$ ,
- $\varepsilon_{ij}$ , le vecteur des erreurs résiduelles, distribué selon une loi normale multivariée de moyenne  $\vec{0}$  et de variance-covariance  $\Sigma$ .

### 2.2.1 Modèle de structure

Le modèle de structure, ou modèle structurel, consiste en une ou plusieurs équations qui vont prédire les concentrations d'un médicament en fonction du temps, pour une dose, un vecteur de covariable et un vecteur d'effets fixes donnés. Le modèle structurel peut être schématisé par plusieurs compartiments reliés entre eux par des constantes de transferts, où une certaine quantité de médicament peut être déposée, transiter, et être éliminée selon des paramètres que l'on cherche à estimer. Un exemple simple de modèle structurel est le modèle mono-compartmental après administration intraveineuse bolus unique. Il peut être schématisé sous la forme d'une seule « boîte » où le médicament est instantanément et intégralement déposé et d'où il s'élimine selon un phénomène linéaire (Figure 1).

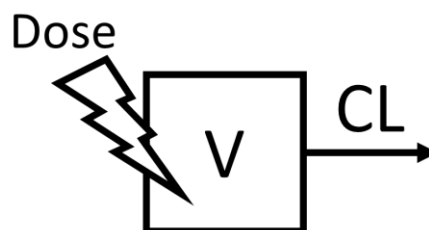


Figure 1. Exemple de modèle pharmacocinétique mono-compartmental simple

Abréviations : clairance (CL), volume de distribution (V)

Ce modèle simple admet la solution analytique suivante :  $C(t) = \frac{DOSE}{V} e^{-\frac{CL}{V}t}$ . Deux paramètres (volume et clairance) suffisent à décrire la pharmacocinétique de ce médicament. En fonction de la complexité des phénomènes d'absorption, de distribution et d'élimination à décrire, des modèles structuraux plus complexes sont utilisés. Pour l'absorption, il peut être envisagé de rajouter un ou plusieurs compartiments de dépôts et donc d'estimer des paramètres supplémentaires (constante de vitesse d'absorption, temps de latence, coefficient de biodisponibilité, etc.). Pour la distribution, on peut ajouter un (modèle bi-compartimental) ou deux (modèles tri-compartimental) compartiments de distribution supplémentaires et estimer un ou des volumes périphériques. Enfin, l'élimination peut être linéaire et décrite par un unique paramètre de clairance, ou non-linéaire avec une équation de Michaelis-Menten ou une vitesse fixe (élimination d'ordre 0). Généralement, ces modèles plus complexes n'admettent pas de solutions analytiques et il est nécessaire de recourir à un système d'équations différentielles ordinaires où la quantité dans chaque compartiment ( $A$ ) est décrite telle que :

$$\frac{d(A)}{dt} = \text{Quantité entrante} - \text{Quantité sortante}$$

La complexité du modèle structurel dépend de la nature du médicament étudié, de la complexité des phénomènes ADME à décrire, mais également de la quantité et de la qualité des données à disposition.

### 2.2.2 Modèle statistique

Le modèle statistique permet de décrire et prendre en compte la variabilité, ou erreur, au sein du modèle de population. Ces derniers sont parfois caractérisés comme étant hiérarchiques car il existe deux niveaux de variabilité. Le premier s'applique au niveau des paramètres, et traduit le plus souvent la notion de variabilité interindividuelle, ou *inter-individual variability* (IIV), ou *between subject variability* (BSV) en anglais. Le second s'applique au niveau des observations, les concentrations de médicament, et est aussi appelé erreur résiduelle, ou *residual error*, ou *residual unexplained variability* (RUV) en anglais.

### 2.2.2.1 Variabilité des paramètres

Au niveau des paramètres, le niveau de variabilité le plus fréquent est l'individu ; il s'agit de la variabilité interindividuelle des paramètres. Par exemple, la clairance ( $CL_i$ ) de l'individu  $i$  peut être décrite comme dépendante d'effets fixes et aléatoires tel que :

$$CL_i = TVCL \cdot \exp(\eta_{CL,i}) ; \eta_{CL,i} \sim N(0, \omega_{CL}^2)$$

Où  $TVCL$  est la valeur typique de la clairance dans la population (effet fixe) et  $\eta_{CL,i}$  la valeur portant l'information de la différence par rapport à un individu typique (effet aléatoire). Cette valeur de  $\eta_{CL,i}$  diffère d'un individu à l'autre et sa distribution suit une loi Normale centrée sur 0 et de variance  $\omega_{CL}^2$ . La multiplication de la valeur typique par un terme exponentiel permet d'appliquer une variabilité interindividuelle dite proportionnelle d'une part, et de s'assurer que la valeur de  $CL_i$  soit toujours positive d'autre part. La distribution des valeurs de  $CL_i$  est alors log-Normale. C'est le cas le plus fréquent, mais d'autres distributions peuvent être utilisées, notamment pour contraindre les valeurs individuelles entre deux bornes. Par exemple, il est possible de décrire les valeurs individuelles du coefficient de biodisponibilité ( $F_i$ ) selon une distribution logit telle que :

$$F_i = \frac{\exp(\frac{TVF}{1-TVF} + \eta_{F,i})}{1 + \exp(\frac{TVF}{1-TVF} + \eta_{F,i})} ; \eta_{F,i} \sim N(0, \omega_F^2)$$

Où  $TVF$  est la valeur typique du coefficient de biodisponibilité et  $\eta_{F,i}$  le terme portant la variabilité interindividuelle. Si la distribution de ce dernier suit une loi Normale (de variance  $\omega_F^2$ ), la distribution de  $F_i$  suit une loi logit, dont toutes les valeurs sont comprises entre 0 et 1.

Les termes portant la variabilité interindividuelle ont jusqu'ici été présentés comme suivant des lois unidimensionnelles, mais la distribution des effets aléatoires est souvent décrite comme suivant une seule loi Normale multivariée, de moyenne  $\vec{0}$  et de variance-covariance  $\mathbf{\Omega}$ . Cela permet notamment de prendre en compte une covariance entre les paramètres, les phénomènes modélisés sur lesquels s'applique la variabilité interindividuelle n'étant pas toujours indépendants. C'est notamment le cas

des médicaments administrés par voie orale et pour lesquels on ne dispose pas de données PK obtenues après administration par voie intraveineuse. Dans ce cas, il est simplement possible de décrire le modèle avec un volume et une clairance apparents (V/F et CL/F, respectivement). Si, physiologiquement, la variabilité interindividuelle est portée par le coefficient de biodisponibilité, alors les valeurs individuelles de V/F et de CL/F seront corrélées positivement (les valeurs de volumes les plus fortes seront obtenues chez les individus avec les clairances les plus fortes). Il est possible de calculer un coefficient de corrélation ( $r$ ) entre V/F et CL/F à partir de la covariance  $\omega_{CL,V}$  et des variances respectives des paramètres ( $\omega_V^2$  et  $\omega_{CL}^2$ ) tel que :  $r = \frac{\omega_{CL,V}}{\sqrt{\omega_{CL}^2 \cdot \omega_V^2}}$

En plus de la variabilité interindividuelle, d'autres variables peuvent être considérés comme des effets aléatoires, comme l'occasion : on parle de variabilité inter-occasion, ou *inter-occasion variability* (IOV) en anglais. La définition d'une occasion dépend des données analysées : cycle de traitement, jour d'un protocole d'essai clinique, etc. L'IOV permet d'attribuer un niveau de variabilité supplémentaire afin de mieux ajuster des concentrations observées sur deux ou plusieurs occasions de traitement. Par exemple, clairance ( $CL_i$ ) de l'individu  $i$  durant deux occasions peut être décrite telle que :

$$CL_i = TVCL \cdot \exp(\eta_{CL-IIV,i} + OCCA1 \cdot \eta_{CL-IOV1,i} + OCCA2 \cdot \eta_{CL-IOV2,i})$$

$$\eta_{CL-IIV,i} \sim N(0, \omega_{CL-IIV}^2); \eta_{CL-IOV1,i} \sim N(0, \omega_{CL-IOV1}^2); \eta_{CL-IOV2,i} \sim N(0, \omega_{CL-IOV2}^2);$$

Où  $TVCL$  est la valeur typique de la clairance, et  $\eta_{CL-IIV,i}$  le terme portant la variabilité interindividuelle,  $OCCA1$  une variable égale à 1 lors de la première occasion et à 0 lors de la seconde,  $OCCA2$  une variable à 0 lors de la première occasion et à 1 lors de la seconde,  $\eta_{CL-IOV1,i}$  et  $\eta_{CL-IOV2,i}$  les termes portant la variabilité inter-occasion à la première et à la seconde occasion, respectivement. Ces valeurs sont issues de deux distributions différentes, mais selon une loi Normale de variances identiques ( $\omega_{CL-IOV1}^2 = \omega_{CL-IOV2}^2$ ) puisque la variabilité inter-occasion implémentée ainsi est un effet purement aléatoire.

### 2.2.2.2 Erreur résiduelle

Pour chaque valeur de concentration  $j$  chez l'individu  $i$ , il existe une différence entre la valeur observée ( $OBS_{ij}$ ) et la valeur prédite par le modèle ( $PRED_{ij}$ ). Cette différence est décrite par le modèle d'erreur, ou erreur résiduelle. En anglais, on trouve le terme *residual error*, ou *random unexplained variability* (RUV). Il s'agit de toutes les erreurs non prises en compte par le modèle. En pharmacocinétique, la principale source d'erreur est l'erreur analytique, qui correspond à l'incertitude de la méthode de dosage de la concentration. On peut également citer l'erreur de renseignement des temps de prélèvement ou de l'historique des administrations. Les quatre modèles d'erreur les plus fréquemment rencontrés sont les suivants :

- Le modèle additif où l'erreur est exprimée dans la même unité que la variable dépendante :

$$OBS_{ij} = PRED_{ij} + \varepsilon_{ij}; \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2).$$

- Le modèle proportionnel où l'erreur est exprimée en proportion de la variable dépendante :

$$OBS_{ij} = PRED_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_{ij}); \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2).$$

- Le modèle combiné où l'erreur est décrite comme additive et proportionnelle :

$$OBS_{ij} = PRED_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_{1,ij}) + \varepsilon_{2,ij}; \varepsilon_{1,ij} \sim N(0, \sigma_1^2); \varepsilon_{2,ij} \sim N(0, \sigma_2^2).$$

- Le modèle exponentiel ou log-additif, appliqué sur des données log-transformées et qui s'interprète comme une erreur proportionnelle :  $\log(OBS_{ij}) = \log(PRED_{ij}) + \varepsilon_{ij}; \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ .

L'erreur  $\varepsilon_{ij}$  est un phénomène aléatoire, la distribution des  $\varepsilon_{ij}$  suit une loi normale  $N(0, \sigma^2)$ . Dans le cadre d'une erreur combinée, ou lorsque l'on modélise des données d'une molécule-mère et d'un métabolite, ou des données PK/PD, plusieurs ( $k$ ) erreurs résiduelles doivent être modélisées. La distribution des  $\varepsilon_{ijk}$  suit alors une loi Normale multivariée centrée sur  $\vec{0}$  et de variance-covariance  $\Sigma$ .

### 2.2.3 Modèle de covariables

Les modèles à effets mixtes permettent, par définition, d'estimer la variance d'un effet aléatoire. En pharmacocinétique, cela permet notamment de quantifier la variabilité interindividuelle d'un

paramètre tel que la clairance. Lors du développement d'un modèle de pharmacocinétique de population, on peut également être amené à ajouter de nouvelles variables au modèle. Appelées covariables, leur inclusion a pour objectif d'expliquer une partie de la variabilité des paramètres pharmacocinétique.

L'effet d'une covariable sur un paramètre PK peut être implémenté de différentes manières en fonction du type de covariable, de sa distribution et des relations entre la covariable et le paramètre PK. Par exemple, l'effet d'une covariable continue (CONT) sur la clairance peut être décrit comme allométrique tel que :  $CL_i = TVCL \cdot \left(\frac{CONT_i}{CONT_{TV}}\right)^{\theta_{CONT}} \cdot \exp(\eta_{CL,i})$ ;  $\eta_{CL,i} \sim N(0, \omega_{CL}^2)$  où  $CL_i$  est la valeur individuelle de la clairance,  $TVCL$  la valeur typique de la clairance,  $CONT_i$  la valeur individuelle de la covariable,  $CONT_{TV}$  la valeur typique de la covariable (souvent la médiane dans population),  $\theta_{CONT}$  le coefficient allométrique correspondant à l'effet de la covariable (que l'on cherche à estimer) et  $\eta_{CL,i}$  et  $\omega_{CL}^2$  les paramètres associés aux effets aléatoires tels qu'évoqués précédemment. Pour une covariable catégorielle à deux modalités (CAT) ayant pour seules valeurs 0 ou 1, l'effet sur la clairance peut être implémenté tel que :  $CL_i = TVCL \cdot \theta_{CAT}^{CAT_i} \cdot \exp(\eta_{CL,i})$ ;  $\eta_{CL,i} \sim N(0, \omega_{CL}^2)$ , où  $\theta_{CAT}$  est la valeur de l'effet de la covariable et  $CAT_i$  la valeur individuelle de la covariable. À noter que  $TVCL$  devient la valeur typique du paramètre dans la population de référence (c'est-à-dire les sujets avec  $CAT_i = 0$ ).

Le choix d'inclure une covariable dans le modèle doit se baser sur une diminution de la valeur de fonction objective (OFV, cf. 2.3.2) par rapport à un modèle de référence. La valeur de fonction objective suit approximativement une loi du  $\text{Khi}^2$  [107]. Dans ce cas de figure, s'agissant d'une comparaison de deux modèles emboîtés avec un seul paramètre de différence, une différence de fonction objective supérieure à 3,84 sera qualifiée de statistiquement significative au risque alpha de 5% (valeur lue dans table du  $\text{Khi}^2$  à 1 degré de liberté).

La méthode la plus commune pour développer un modèle de covariable est dite de « *stepwise modelling* » et est notamment implémentée dans le logiciel Pearl-Speaks-NONMEM [108]. Elle consiste



en deux étapes appelées « *forward* » et « *backward* ». La première va consister à inclure, une par une, le maximum de covariable tant que leur inclusion améliore le modèle avec un risque alpha donné, et aboutit à un modèle avec le maximum de covariables appelé « *full model* ». La seconde étape va consister à enlever les covariables du « *full model* » une par une afin de ne conserver que celles dont le retrait est associé à une détérioration significative des performances du modèle (pour un risque alpha donné). Cette méthode de référence est la plus simple à mettre en œuvre, mais d'autres existent afin de palier des contraintes de temps d'analyses et/ou de corrélation entre les covariables [109–111].

L'inclusion d'une covariable dans le modèle répond à des critères statistiques mais ils ne se substituent pas à d'autres formes d'interprétation. Afin de juger de la pertinence clinique d'une covariable, il convient également de s'intéresser à la diminution de la variabilité interindividuelle ( $\omega_{CL}^2$ ), à l'impact quantitatif de la covariable sur le paramètre PK (par exemple au moyen d'un graphique en forêt, *forest plot* [112]) et à la plausibilité biologique de cet effet.

## 2.3 Estimation des paramètres

### 2.3.1 Généralités

En statistiques, le développement d'un modèle aboutit à l'estimation des paramètres, entendue comme l'identification des valeurs de paramètres les plus probables compte-tenu des données observées et des hypothèses faites sur la définition du modèle. En régression linéaire, la qualité de l'ajustement des données est appréciée par la valeur de la somme des moindres carrés des résidus (entre prédictions et observations). Les paramètres estimés sont ceux qui vont minimiser cette somme des moindres carrés : c'est la méthode du maximum de vraisemblance. Dans le cadre des modèles non-linéaires à effets mixtes, on minimisera plutôt la valeur de fonction objective de l'estimation du maximum de vraisemblance (*maximum likelihood estimation objective function value*), aussi appelée valeur de fonction objective (*objective function value, OFV*). Ce choix est justifié pour plusieurs raisons : la possibilité de pondérer des résidus avec un modèle d'erreur, la nécessité d'estimer des paramètres

d'effets aléatoires et d'erreurs résiduelles, et le fait que l'OFV suive approximativement une loi du  $\chi^2$  facilitant la comparaison de modèles à l'aide de tests statistiques [107]. L'estimation du minimum de l'OFV va être réalisée de manière itérative par un algorithme de descente de gradient. Il va calculer la fonction objective à partir de valeurs initiales de paramètres, puis sur la base de la matrice des dérivées partielles dans chaque dimension de paramètres, déterminer la direction et le pas à prendre à la prochaine itération, jusqu'à ce que la différence d'OFV d'une itération à l'autre soit négligeable. Cependant, du fait de la non-linéarité d'un modèle de population, la vraisemblance n'admet pas de solution analytique, ce qui nécessite de linéariser le modèle au voisinage des paramètres itérés. Différentes méthodes d'approximation ont été proposées depuis les années 1970, la méthode FO (*First-Order*) étant la toute première utilisée [113]. Son principe est de linéariser le modèle au voisinage des paramètres typiques (sans prises en compte des effets aléatoires). Elle peut néanmoins aboutir à une estimation biaisée des paramètres notamment si la variabilité interindividuelle est très importante. L'estimation individuelle des paramètres doit également être effectuée dans un second temps (méthode « post-hoc »). À l'inverse, l'algorithme FOCE (*First-Order Conditional Estimation*) linéarise le modèle au voisinage des paramètres individuels, ce qui aboutit à une estimation moins biaisée des paramètres et au calcul des paramètres individuels simultanément aux paramètres de population (par définition) [114]. L'algorithme FOCE+I (*First-Order Conditional Estimation with Interaction*) permet d'introduire un terme d'interaction entre les effets aléatoires, ce qui diminue le biais dans les estimations en cas d'erreur proportionnelle puisque les valeurs individuelles de paramètres entrent en compte dans le calcul du modèle d'erreur. Enfin, la méthode LAPLACE est équivalente à la méthode FOCE mais effectue une linéarisation du second ordre au voisinage des paramètres. Ces méthodes d'estimation, et d'autres [115], sont disponibles au sein du logiciel NONMEM [116].

### 2.3.2 Estimation des paramètres individuels

Lors de l'analyse « post-hoc » ou lorsqu'un algorithme FOCE est utilisé, il est nécessaire de recourir à l'estimation des paramètres individuels, aussi appelés estimations Bayésiennes (*Empirical Bayesian*

*Estimates, EBEs*), ou estimation Maximum A Posteriori Bayésiennes (*Maximum A Posteriori Bayes Estimates, MAP-BE*) ou estimations conditionnelles. Il s'agit d'une application du théorème de Bayes :

$$p(A|B) = \frac{p(A) \cdot p(B|A)}{p(B)} = p(A|B) \propto p(A) \cdot p(B|A)$$

Le théorème peut s'énoncer comme tel : la probabilité de  $A$  sachant que  $B$  ( $p(A|B)$ ) est proportionnelle à la probabilité de  $A$  ( $p(A)$ ) multipliée par la probabilité de  $B$  sachant que  $A$  ( $p(B|A)$ ). Appliqué au contexte d'une analyse pharmacocinétique, cela devient: la probabilité qu'un patient ait une valeur de clairance donnée compte-tenu des concentrations observées ( $p(A|B)$ ) est proportionnelle à la probabilité d'avoir cette valeur de clairance dans la population ( $p(A)$ ), multipliée par la probabilité d'observer ces concentrations avec cette valeur de clairance ( $p(B|A)$ ). La probabilité  $p(A)$  est dénommée probabilité *a priori* ou *prior*. La loi *a priori* est décrite dans un modèle de population par la valeur typique du paramètre et la variabilité interindividuelle. La probabilité conditionnelle  $p(B|A)$  est dénommée vraisemblance ou *likelihood*. Elle correspond à la vraisemblance des concentrations observées compte-tenu des paramètres choisis et du modèle d'erreur résiduelle. La probabilité conditionnelle  $p(A|B)$  est dénommée probabilité *a posteriori* ou *posterior*. Dans le cadre d'un modèle non-linéaire à effets mixtes, la loi *a posteriori* ne peut être caractérisée avec exactitude, mais uniquement par approximation en utilisant des méthodes complexes dites d'inférence « entièrement Bayésiennes » (« *full Bayesian* ») basées sur des algorithmes de Monte-Carlo [117] (cf. 3.2.6). En revanche, la détermination *maximum a posteriori* (MAP) est plus simple puisqu'il s'agit du mode de la distribution conditionnelle, c'est-à-dire la valeur de  $p(A|B)$  la plus grande. De manière simplifiée, estimer le mode de la distribution *a posteriori* revient à minimiser la valeur de fonction objective individuelle ( $OFV_i$ ) suivante [118]:

$$OFV_i = \sum_{j=1}^n \frac{(C_{pred,j} - C_{obs,j})^2}{\sigma_j^2} + \sum_{k=1}^m \frac{(\theta_{k,i} - \theta_{k,pop})^2}{\omega_k^2}$$

Le terme de gauche représente la somme des écarts entre les  $n$  concentrations prédites ( $C_{pred,j}$ ) et observées ( $C_{obs,j}$ ), pondérés par le modèle d'erreur résiduelle ( $\sigma_j^2$ ) : c'est le reflet de la vraisemblance.

Le terme de droite représente la somme des écarts entre les  $m$  paramètres de l'individu ( $\theta_{k,i}$ ) et celles d'un sujet typique ( $\theta_{k,pop}$ ), pondérés par la variabilité interindividuelle des paramètres ( $\omega_k^2$ ): c'est le reflet de l'information *a priori*.

## 2.4 Evaluation

La qualité d'ajustement d'un modèle de population est tout d'abord définie par la valeur de la fonction objective (OFV). Comme déjà mentionné, celle-ci suivant approximativement une loi du  $\text{Khi}^2$ , il est possible de comparer des modèles emboîtés en comparant la différence des valeurs de fonction objective avec les valeurs d'une table du  $\text{Khi}^2$ , en tenant compte du risque de première espèce et du nombre de degrés de liberté adéquats.

Le développement d'un modèle de population passe également par l'analyse de plusieurs outils visuels appelés graphiques diagnostiques, ou *goodness-of-fit plots (GOF plots)* [119]. On peut notamment citer l'analyse des :

- Observations (DV) en fonction des prédictions individuelles (IPRED) ou populationnelles (PRED). En cas de bon ajustement des données, les points doivent être alignés sur la droite d'identité autant que possible, sans biais. Le choix du type de concentrations prédites informera différentes composantes du modèle. Entre autre, la différence de dispersion des points entre DV vs IPRED et DV vs PRED informera sur le degré d'ajustement des concentrations imputable aux effets aléatoires plutôt qu'aux modèles de structure et de covariables.
- Résidus en fonction du temps ou des prédictions de population (PRED). En cas de bon ajustement des données, les points doivent être distribués autour de la droite d'équation  $y = 0$ , sans biais ni hétéroscédasticité. Dans le cas contraire, cela peut souligner un mauvais choix de modèle structurel ou d'erreur résiduelle. Le type de résidus va dépendre du modèle

d'erreur résiduel utilisé, ainsi que de l'algorithme d'estimation des paramètres. En cas d'utilisation de la méthode FOCE, il est recommandé d'utiliser les CWRES (*conditional weighted residuals*) [120].

- Histogramme des effets aléatoires ( $\eta_i$ ). La distribution des  $\eta_i$  doit respecter l'hypothèse de normalité (pas de distribution multimodale), centrée sur 0 et de variance  $\omega^2$  (pas de phénomène d' $\eta$ -shrinkage).
- Visual Predictive Checks (VPC). Figure construite sur la base d'un grand nombre (n) de simulations, où l'on va superposer la distribution des observations et la distribution des simulations. Chaque quantile (5<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentile) de la distribution des observations doit être inclus dans les intervalles à 90% formés par les n 5<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles simulés. Pour des raisons d'interprétabilité, le VPC représente souvent les concentrations (observées et simulées) en fonction du temps. Lorsque plusieurs niveaux de doses ou de covariables varient entre les patients ou chez un même patient, il est recommandé d'analyser les pcVPC (*prediction-corrected VPC*), où les observations et simulations ont été normalisées par une prédiction réalisée sur la base des paramètres typiques, afin de s'affranchir de biais dans l'interprétation du graphique [121].

À noter que chacun de ces graphiques diagnostiques peut être stratifié en fonction des occasions, des niveaux de doses, de valeurs-seuils de covariables etc. afin de s'affranchir de biais qui pourrait se compenser entre chacune de ces variables indépendantes.

En outre, la validation d'un modèle s'appuie également sur la précision d'estimation des paramètres de population. Dans NONMEM, elle est fournie sous la forme d'une erreur-type (*standard error*), ou plus précisément d'une matrice de variance-covariance (utilisation de la routine \$COVARIANCE). Celle-ci est basée sur la matrice hessienne (dérivées partielles secondes de la fonction objective) dont la justesse de l'estimation sera liée à la fidélité de la méthode d'approximation de la vraisemblance (voir ci-dessus). Si l'on dispose d'un faible nombre de patients, l'approximation de la vraisemblance peut

être mauvaise, tout comme l'estimation de la précision d'estimation des paramètres. Il faut alors recourir à des techniques stochastiques comme le *bootstrap* non-paramétrique ou le *sampling-importance-resampling* (SIR) [122].

## 2.5 Outils

### 2.5.1 Logiciels de modélisation de population

Le logiciel NONMEM (acronyme de *NON-linear Mixed Effects Modeling*) permet de décrire, développer et utiliser des modèles non-linéaires à effets mixtes. Mis au point par Lewis Sheiner et Stuart Beal dans les années 1970 à l'Université de Californie San Francisco, aujourd'hui développé par Icon PLC, il est le logiciel de référence en modélisation pharmacocinétique / pharmacodynamique du fait de son caractère historique et de la robustesse de ses algorithmes. Les modèles et les instructions pour les estimations sont codées au sein d'un script en langage FORTRAN, qui doit ensuite être exécuté depuis la console du système d'exploitation ou un logiciel dédié comme Pirana [123]. NONMEM retourne ensuite les résultats sous forme de fichier texte ou de tables qui doivent être analysés dans un logiciel dédié (Microsoft Excel®, R). En outre, NONMEM est un logiciel payant.

Depuis les années 2000, le logiciel Monolix permet aussi d'effectuer des analyses de population [124]. Ses deux principales différences avec NONMEM sont, une interface graphique complète (de la définition des modèles à la construction des graphiques diagnostiques) d'une part, et un algorithme d'estimation stochastique (Stochastic Approximation Expectation-Maximization, SAEM) et non basé sur le gradient, d'autre part. Monolix est un logiciel payant, mais pouvant être mis à disposition gratuitement à des équipes universitaires.

### 2.5.2 Le logiciel R

R est un logiciel et un langage de programmation dédié à l'analyse statistique [125]. C'est un logiciel libre : son utilisation, son étude et sa modification sont permises (et même encouragées) techniquement, juridiquement et gratuitement. Il est souvent utilisé au sein de l'environnement de développement RStudio, un logiciel libre développé par la société Posit Software, PBC [126]. R

fonctionne sur la base de paquets (*packages*) développés et maintenu par une communauté d'utilisateurs-développeurs. Un package est définissable comme un ensemble de fonctions permettant d'effectuer une activité dédiée. Parmi les packages R les plus utilisés, on peut citer *ggplot2* pour la visualisation des données (création de graphiques), *dplyr* et *tidyr* pour l'exploration et le traitement de données tabulaires [127], ou *shiny* pour la création d'interface HTML permettant d'exécuter du code R au travers d'une page web [128,129]. À l'heure actuelle, près de 20 000 packages sont disponibles sur la bibliothèque officielle du CRAN (*Comprehensive R Archive Network*) [130].

Certains packages sont directement dédiés à l'utilisation de modèles non-linéaires à effets mixtes. Le package *xpose* permet d'importer et visualiser les fichiers de sorties d'une analyse de NONMEM [123]. Les packages *saemix* [131] et *nlmixr2* [132] permettent de développer des modèles avec estimations des paramètres de population, surtout avec des algorithmes stochastiques comme SAEM. Enfin Les packages *rxode2* [133] et *mrgsolve* [134] permettent de coder des modèles afin d'effectuer des simulations stochastiques. La syntaxe pour le codage des modèles de population est spécifique de chaque package, mais celle de *mrgsolve* est très proche de celle de NONMEM.

Dans le cadre de cette thèse, le package *mapbayr* a été développé. À partir d'un modèle codé dans *mrgsolve*, il est possible de réaliser une estimation *maximum a posteriori* des paramètres individuels, sans nécessité d'avoir recours à NONMEM. Les motivations principales de ce projet étaient de faciliter l'étude des approches Bayésiennes dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique d'une part, et de réaliser des applications *shiny* dédiées à l'adaptation de posologies d'anticancéreux sans avoir à recourir à un logiciel tiers d'autre part.

L'étude de validation des estimations de *mapbayr* par rapport à NONMEM fait l'objet d'un travail personnel dans le cadre de cette thèse (travail n°1).

### 3 « *Model-informed precision dosing* »

#### 3.1 Définition

Il n'existe pas de traduction française établie du terme « *Model-Informed Precision Dosing* » (MIPD), celui-ci signifiant littéralement « dosage de précision basé sur un modèle ». Ces dernières années, ce terme s'est imposé dans la littérature pour désigner l'ensemble des stratégies d'individualisation de dose qui utilisent l'approche de population sous une seule dénomination au lieu des termes suivants : « *target concentration intervention* », « *adaptive therapeutic drug monitoring* », « *adaptive feedback* », « *dose optimization* », « *Bayesian forecasting* », ou en français « Adaptation Bayésienne » [4].

Comme évoqué précédemment (cf. 1.2), le calcul d'une dose se base sur la connaissance des paramètres PK et PK/PD du patient et d'une cible thérapeutique. Le principe de l'approche MIPD est de déduire ces connaissances sur la base des informations disponibles chez un patient à propos de la PK et de la PD d'un médicament, conjointement avec un ou plusieurs modèles qui décrivent la PK ou la PK/PD dans la population à laquelle appartient le patient [4,135–137].

Lorsque cette méthodologie est appliquée au calcul de la première dose, on parle de calcul de dose *a priori*. Les informations relatives au patient sont des données démographiques, cliniques, ou biologiques individuelles qui seront généralement utilisées comme covariables du modèle afin de fournir une prédiction des paramètres PK/PD.

Lorsque cette méthodologie est appliquée au calcul de dose après une première administration, on parle d'adaptation de posologie *a posteriori*. Aux informations individuelles déjà utilisées dans le calcul *a priori*, on ajoute une ou des mesures de concentration de médicament (suivi thérapeutique pharmacologique) ou de marqueur PD.

Ce cadre est une directe application de l'inférence Bayésienne. La probabilité des paramètres PK/PD *a posteriori* est la composante d'une vraisemblance (basée sur les observations individuelles) et d'une



probabilité *a priori* (basée sur un modèle de population). En l'absence d'observation individuelle, la vraisemblance est uniforme et la probabilité des paramètres PK/PD est *a priori* – uniquement dépendante du modèle. En pratique, l'estimation des paramètres va souvent se résumer au maximum *a posteriori* (analyse MAP-Bayésienne) tel que décrit en 2.3.2.

À l'heure actuelle l'approche MIPD s'est surtout développée pour les anti-infectieux [138]. Historiquement, le suivi thérapeutique de la vancomycine est basé sur la mesure d'une concentration résiduelle (devant être située entre 10 et 20 mg/L selon les indications) comme marqueur de l'exposition au traitement. Mais, l'évolution des recommandations vers une cible exprimée en AUC<sub>24h</sub>/CMI (entre 400 et 600) a renforcé l'intérêt d'interpréter les concentrations de vancomycine avec un modèle de population, notamment puisqu'il est possible de déterminer l'AUC même sur la base d'un seul prélèvement [138].

En outre, une des clés de l'expansion de l'approche MIPD est la possibilité d'appliquer cette méthode y compris par des médecins, pharmaciens, ou biologistes non-formés à la modélisation et la programmation. Le développement de logiciel réalisant tous les calculs (mise en forme des données saisies, estimation des paramètres, calcul de la dose optimale) de manière automatisée derrière une interface graphique est fondamentale dans l'adoption et l'évaluation de tels outils en pratique [4,139].

## 3.2 Validation et méthodologies alternatives

Ce chapitre a pour but de décrire les éléments critiques qui doivent être pris en compte lorsque l'on souhaite interpréter des données individuelles issues du suivi thérapeutique pharmacologique conjointement avec un modèle de population (adaptation *a posteriori*). Il s'agit de prérequis essentiels pour la validation externe des modèles utilisés dans le cadre du MIPD, mais aussi de méthodes alternatives décrites dans la littérature pour répondre à des problématiques spécifiques.

### 3.2.1 Choix du modèle

Le choix du modèle de pharmacocinétique est prépondérant pour obtenir une bonne estimation des paramètres. S'il n'existe pas de formule exacte pour identifier un « bon » modèle, on peut toutefois

s'intéresser à différents critères qui permettent de disqualifier un « mauvais » modèle. Dans un premier temps, il doit décrire les données à partir desquelles il a été mis au point sans biais dans la prédiction des observations (à certains niveaux de concentrations, ou dans une sous-population donnée). Il faut également que les paramètres de population aient été estimés avec suffisamment de précision. En effet, lorsque le modèle sera ensuite utilisé pour une analyse MAP-Bayésienne, ces paramètres de population seront considérés comme « vrais » : il ne s'agira plus de variables aléatoires mais de valeurs fixes. L'incertitude sur ces valeurs de paramètres de population, souvent reportée dans la littérature sous forme de *relative standard error* (RSE%), est ignorée dans le cadre d'une analyse MAP-Bayésienne classique. Dans le cadre d'une approche entièrement Bayésienne, certains auteurs proposent de prendre en compte cette incertitude en décrivant les paramètres de population non pas comme des valeurs fixes, mais comme une variable aléatoire (suivant une loi Normale multivariée pour les effets fixes, et une loi de Wishart inverse pour la variance des effets aléatoires), afin de réitérer le processus de caractérisation de la distribution *a posteriori* à partir d'une information *a priori* différente à chaque itération [140].

Pour être validé, un modèle doit également prédire des concentrations vraisemblables par rapport aux concentrations observées dans la population d'intérêt. Autrement dit, la distribution de concentrations simulées à partir d'un modèle-candidat doit être similaire à celle des concentrations observées dans le cadre du suivi thérapeutique. Pour vérifier si ce critère est satisfait, il est possible de réaliser des *visual predictive checks* afin de comparer les distributions.

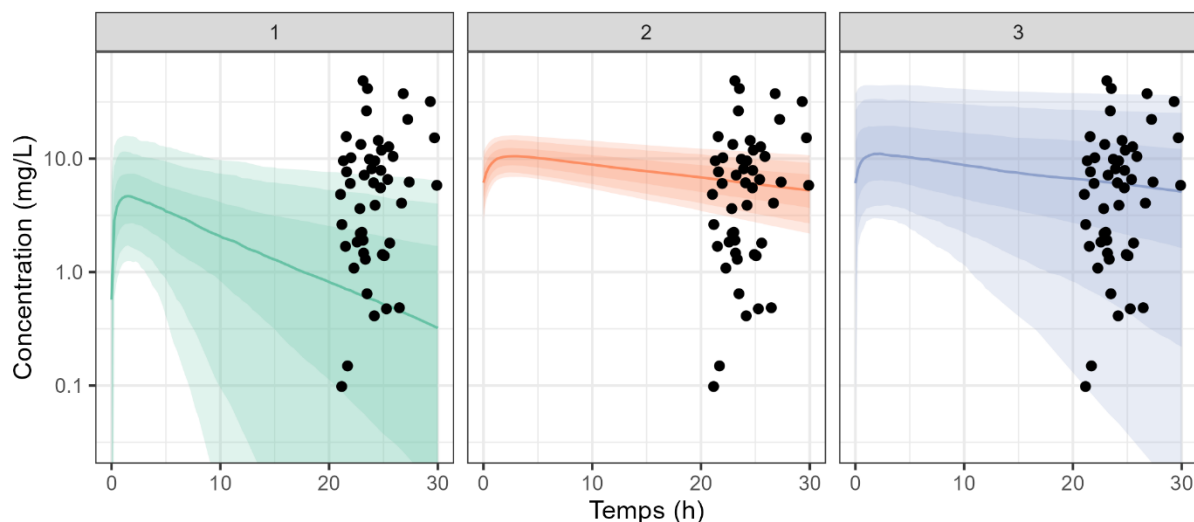


Figure 2. Exemples de VPC obtenus lors de la validation externe de trois modèles.

Le modèle n°1 montre une inadéquation structurelle, le modèle n°2 montre une inadéquation statistique, le modèle n°3 ne montre pas d'inadéquation particulière. Points : données observées. Aires colorées : intervalles de prédictions à 90, 80 et 50% autour de la médiane (ligne). Données simulées.

La Figure 2 représente la distribution de concentrations simulées à partir de trois modèles différents, auxquels on a superposé des concentrations observées chez des patients dans le cadre du suivi thérapeutique. Le premier modèle sous-estime les concentrations observées. Plus précisément, il s'agit d'une mauvaise adéquation du modèle structurel : les valeurs typiques de paramètres ne sont pas semblables à celles de la population observée (en l'occurrence une clairance typique trop élevée). Si un tel modèle était utilisé dans le cadre d'une analyse MAP-Bayésienne, ses estimations seraient biaisées, avec une surestimation de la clairance et une sous-estimation des concentrations. Le deuxième modèle ne semble pas présenter d'inadéquation structurelle, en revanche, la dispersion des concentrations autour de la courbe médiane est beaucoup plus faible que celle observée. Il s'agit d'une mauvaise adéquation du modèle statistique : la variabilité interindividuelle des paramètres PK ne correspond pas à celle de la population observée (en l'occurrence une variabilité plus faible). Si un tel modèle était utilisé dans le cadre d'une analyse MAP-Bayésienne, ses estimations seraient biaisées, avec des paramètres prédits trop proches de la valeur typique. C'est le phénomène de *shrinkage* (rétrécissement), qu'il est néanmoins possible de corriger dans un second temps (cf. 3.2.4). Le

troisième modèle prédit des concentrations distribuées de manière identique aux concentrations observées, ce qui limite le risque de prédictions biaisées.

Enfin, il est nécessaire que le modèle de variabilité résiduelle soit lui aussi adapté à l'analyse individuelle. Les valeurs d'erreur résiduelle publiées pour certains modèles dans la littérature peuvent être de l'ordre de 30 – 45%, ce qui est incompatible avec une analyse MAP-Bayésienne. En effet, une variabilité résiduelle trop importante va avoir pour conséquence une vraisemblance des concentrations similaire pour un grand nombre de valeurs de paramètres, ce qui va diminuer l'influence de la concentration observée dans l'estimation du paramètre (Figure 3). Là-aussi, un phénomène de *shrinkage* va être observé, avec un risque d'estimation de paramètres individuels trop proches de la valeur typique. Ce phénomène peut être corrigé selon des méthodes décrites en 3.2.4.

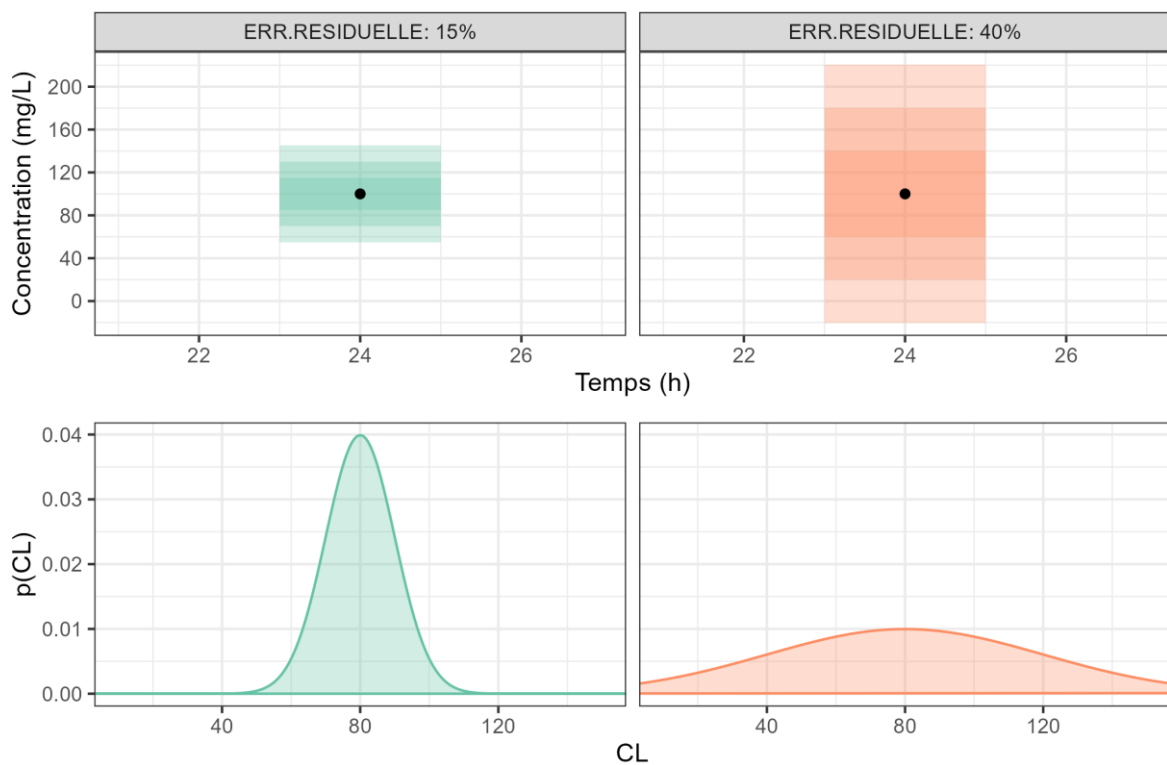


Figure 3. Impact du modèle d'erreur résiduelle sur la vraisemblance.

Panneau supérieur - Point : concentration observée au temps 24h. Aires : intervalles de prédiction à 90, 80 et 50%.  
Panneau inférieur : vraisemblance du paramètre de clairance (CL). Données simulées.

### 3.2.2 « Model-averaging »

Plutôt que de choisir un seul modèle parmi plusieurs, il est possible d'utiliser une stratégie dite de « *model-averaging* ». Elle consiste à réaliser autant d'analyses MAP-Bayésiennes qu'il y a de modèles, puis d'effectuer une moyenne pondérée des prédictions. Le calcul du poids de chaque estimation peut s'effectuer selon plusieurs critères, dont la valeur de fonction objective (OFV) tel que le poids ( $W_i$ ) d'une estimation  $i$  parmi  $n$  modèles peut être exprimé comme tel :

$$W_i = \frac{e^{-0,5 \cdot OFV_i}}{\sum_1^n e^{-0,5 \cdot OFV_n}}$$

Les modèles avec une fonction objective élevée se retrouveront ainsi pénalisés et auront un poids proche de zéro : leurs prédictions n'influenceront pas la prédiction finale. À l'inverse, cette pondération va favoriser les modèles avec une faible fonction objective. Cette méthodologie pragmatique permet de s'affranchir du choix d'un modèle en comparaison à un autre, sur la base de la qualité de l'ajustement des données. Cette méthode a été implémentée pour la première fois sur des données simulées de vancomycine IV avec six modèles différents [141]. Plus récemment, cette méthodologie a été appliquée à des données d'inflximab dans les maladies inflammatoires du colon et de l'intestin [142]. Elle est disponible au sein du logiciel en ligne TDMx [143]. Une des limites de cette approche est qu'elle nécessite au minimum une observation pour être mise en œuvre, puisque le calcul des poids ( $W_i$ ) est basé sur la performance des modèles pour ajuster les observations. Elle est donc uniquement utilisable pour le calcul de dose *a posteriori*, et non pas *a priori*. L'association de modèles synthétiques (*synthetic model combination*) est une approche basée sur des méthodes d'apprentissage automatique (*machine learning*) qui a été proposée pour appliquer le *model averaging* au calcul de dose *a priori*. Le calcul du poids de chaque modèle serait basé principalement sur la distribution des covariables dans les populations à partir desquels ont été développés les modèles initiaux [144].

### 3.2.3 Stratégie de prélèvements

Outre les caractéristiques intrinsèques du modèle évoquées précédemment, la quantité et la qualité des données analysées sont déterminantes pour une bonne estimation des paramètres PK. D'un point de vue quantitatif, il est évident que plus le nombre de concentrations observées sera élevé, plus le poids des informations apporté par les observations sera important dans l'analyse Bayésienne, en comparaison au poids de l'information *a priori*, et meilleure sera l'estimation des paramètres. Mais, le nombre de concentrations disponibles dans le cadre du suivi thérapeutique est généralement faible, voire souvent limitée à une seule dans le cadre des thérapies par voie orale. D'un point de vue qualitatif, les temps auxquels ont lieu ces prélèvements sont également essentiels, puisque tous les temps n'ont pas la même capacité à informer sur la vraisemblance d'un paramètre. Par exemple, un temps de prélèvement trop précoce sera peu informatif sur la phase d'élimination du médicament et n'améliorera pas la qualité d'estimation de la clairance. À l'inverse, pour un médicament administré par voie orale, si l'on dispose uniquement d'un temps tardif (par exemple une concentration résiduelle), il existera une infinité de valeurs de constante de vitesse d'absorption (KA) qui rendent la concentration résiduelle observée vraisemblable : KA sera non-identifiable [145], et le *maximum a posteriori* de KA sera similaire au *maximum a priori* (valeur typique).

Cette problématique du choix de la stratégie de prélèvements est incontournable dans les processus de développement du médicament, où l'on cherche à rationaliser la conception du schéma de prélèvement lors d'un essai clinique pour s'assurer de la bonne estimation des paramètres de population : valeurs typiques, effets des covariables, variabilités interindividuelles. Il s'agit de résoudre un problème d'identifiabilité pratique [145]. Les deux principales méthodologies sont la simulation-estimation d'une part, et l'« *optimal design* » d'autre part [146]. La première est la plus pragmatique, il s'agit de simuler un essai clinique avec un schéma de prélèvements et un modèle donné, estimer les paramètres à partir des données simulées, et répéter l'opération un grand nombre de fois pour apprécier la variabilité de l'estimation des paramètres. Les techniques d'*optimal design* sont basées sur la matrice d'information de Fisher, qui renseigne sur le degré maximal d'incertitude des

paramètres, et s'articule autour de l'optimisation du déterminant de cette matrice d'information de Fisher [147]. On parle de D-optimalité. Ces analyses peuvent être effectuées à l'aide des packages R PFIM [148] et PopED [149], et peuvent théoriquement être appliquées à l'estimation de paramètres individuels [150].

Néanmoins, elles sont fondées sur l'hypothèse d'un modèle de population considéré comme « vrai », ce qui renforce la nécessité de valider de choix du modèle (cf. 3.2.1). Pour s'affranchir de cette limite, une méthode plus simple basée sur de l'analyse de données est la plus généralement utilisée. Elle va consister à ré-estimer les paramètres PK des patients à partir desquels le modèle a été développé, mais en n'analysant qu'un nombre limité de concentrations pour chaque patient. Les valeurs de paramètres estimées vont ensuite être comparées à une valeur de référence : il peut s'agir de paramètres estimés par analyse non-compartmentale ou des estimations du modèle à partir du profil pharmacocinétique complet. Les capacités prédictives de chaque stratégie testée sont ensuite évaluées en termes de biais et de précision avec le calcul du pourcentage d'erreur moyen (*mean percentage error, MPE*) et de l'erreur quadratique moyenne (*root-mean square error, RMSE*) par exemple [151].

#### 3.2.4 Patients extrêmes

Comme évoqué (cf. 3.2.1), même si le modèle décrit parfaitement la PK d'un médicament structurellement et statistiquement, le faible nombre de concentrations analysées dans le cadre d'une analyse Bayésienne entraîne un déséquilibre entre la vraisemblance et le *prior*. La valeur estimée du paramètre sera alors trop proche de la valeur typique (mode de la distribution *a priori*), et il sera d'autant plus difficile d'estimer des valeurs extrêmes. C'est le phénomène de *shrinkage*. La prise en compte de ce phénomène lorsque l'on souhaite faire de l'adaptation Bayésienne de posologie est d'autant plus importante que le *shrinkage* sera particulièrement important chez les patients « extrêmes », qui sont précisément ceux pour lequel le bénéfice attendu du suivi thérapeutique pharmacologique est le plus important. Plusieurs techniques ont été décrites dans la littérature afin de corriger ce phénomène. La manière la plus simple est de diminuer (ou aplatir) le poids du *prior*

(« *flattened priors* »), en multipliant le terme correspondant à l'écart par rapport au paramètre typique dans le calcul de la fonction objective par un coefficient  $\lambda$ , compris entre 0 et 1.

$$OFV_i = \sum_{j=1}^n \frac{(C_{pred,j} - C_{obs,j})^2}{\sigma_j^2} + \lambda \cdot \sum_{k=1}^m \frac{(\theta_{k,i} - \theta_{k,pop})^2}{\omega_k^2}$$

Cela revient à augmenter la variabilité interindividuelle des paramètres afin de moins pénaliser l'estimation de valeurs de paramètres extrêmes dans le calcul de la fonction objective (Figure 4).

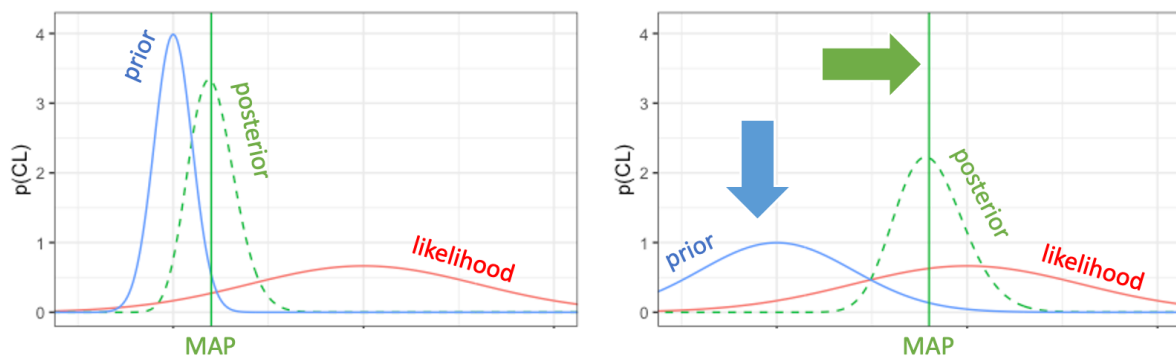


Figure 4. Shrinkage et technique "flatten priors"

Gauche : Situation de shrinkage. Densités de probabilité de la clairance dans le cas où une seule concentration est analysée. La vraisemblance (*likelihood*) influence peu l'estimation du maximum a posteriori (MAP), dont la distribution est trop proche de la distribution a priori (*prior*). Illustration théorique.

Droite : technique « *flatten priors* ». La distribution a priori est « aplatie » (flèche bleue) ce qui favorise l'estimation d'un MAP plus proche du maximum de vraisemblance. Illustration théorique.

Il n'y a pas de règle générale pour décider, pour une analyse donnée, s'il faut appliquer une diminution du poids des *priors*, et de la valeur de  $\lambda$  à utiliser le cas échéant. Appliquer cette technique sera particulièrement pertinent si l'on utilise un modèle avec une forte variabilité interindividuelle ou une erreur résiduelle très importante, des conditions qui favorisent le phénomène de *shrinkage*. La valeur de  $\lambda$  doit être suffisamment faible pour améliorer l'ajustement des concentrations observées, mais pas trop proche de 0 afin d'éviter un phénomène de sur-ajustement (« *overfitting* ») avec une dégradation des capacités prédictives des concentrations ultérieures. Les conditions d'utilisation d'une telle méthode doivent ainsi être validées avant d'être implémentées en routine. C'est notamment ce qu'on fait Hughes & Keizer dans le cadre de l'adaptation de dose de vancomycine, où pour une analyse



donnée, le choix d'utiliser  $\lambda = 1$  ou  $\lambda = 0.125$  est basé sur les prédictions d'un algorithme de *machine learning* [152]. Les principaux prédicteurs de l'utilisation d'un  $\lambda = 0.125$  étaient liés à la qualité d'ajustement des concentrations observées.

D'autres méthodes plus sophistiquées ont également été décrites pour réduire le *shrinkage*. Elles consistent à effectuer une analyse MAP-Bayésienne classique, puis à corriger la clairance estimée avec une fonction préalablement développée à l'aide de simulations. En effet, il est possible de prédire l'ampleur du *shrinkage* en simulant un grand nombre ( $k$ ) de profils PK similaires à celui analysé, c'est-à-dire avec le même vecteur de covariables, le même historique d'administrations et les mêmes temps de prélèvements, puis en estimant  $k$  valeurs de clairances avec  $k$  analyses MAP-Bayésiennes. Baklouti *et al* ont proposé d'utiliser la fonction de régression locale des clairances « vraies » (simulées) en fonction des clairances prédites comme fonction de correction du *shrinkage* [153]. Destère *et al* ont développé un algorithme de *machine learning* pour prédire l'écart entre les « vraies » clairances et les clairances estimées : en l'occurrence, les prédicteurs les plus importants de cet écart de clairances étaient des variables liées à la qualité de l'ajustement des concentrations [154]. Ces méthodes de correction du *shrinkage*, bien que prometteuses, sont pour l'instant difficiles à implémenter en routine. La fonction de correction est spécifique de chaque problème : pour chaque historique des administrations, chaque vecteur de covariables et chaque temps de prélèvement, il est nécessaire d'en développer une nouvelle. De plus, ces méthodes ont uniquement été mises au point sur des données simulées et n'ont pas été éprouvées sur des données réelles.

### 3.2.5 Variabilité intra-individuelle

Une faible variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques est un prérequis essentiel pour l'application du suivi thérapeutique pharmacologique. Chez un même patient, la clairance d'un médicament peut néanmoins varier entre deux mesures de concentrations. Au moment du développement d'un modèle de population, ces variations peuvent être prises en compte de multiples manières. D'une part, elles peuvent être incluses dans le modèle structurel, s'agissant par exemple

d'une cinétique non-linéaire dans le temps avec un phénomène d'auto-induction [155]. D'autre part, elles peuvent être prises en compte par le modèle de covariables : les variations de débit de filtration glomérulaire influençant la valeur de clairance, ou valeur d'albuminémie ou d'alpha-1-glycoprotéine acide influençant le volume de distribution [156]. Dans le cas où la variabilité est un phénomène totalement aléatoire, elle peut être incluse sous forme de variabilité inter-occasion (IOV) des paramètres dans le modèle [157] (cf. 2.2.2.1). Sinon, si cette variabilité intra-individuelle n'est pas prise en compte dans le modèle, les différences d'ajustement des concentrations seront imputées à l'erreur résiduelle.

Dans le cadre d'une analyse de données individuelles issues du suivi thérapeutique, le modèle utilisé peut inclure de l'IOV. La question de la prise en compte de cette IOV dans l'analyse individuelle est très discutée : faut-il garder la valeur d'IOV tel que décrite dans le modèle ? Faut-il l'ignorer en la fixant à zéro ? Faut-il regrouper la variabilité interindividuelle et l'IOV en un seul terme de variance ? Faut-il prendre en compte l'IOV au moment de la prédiction à la future occasion [158–160] ? Il n'existe, à ce jour, pas de réponse unique pour tous les cas de figures. Le nombre d'occasions à analyser, le nombre de concentrations par occasion, l'ampleur de l'IOV par rapport aux variabilités interindividuelle et résiduelle sont autant de facteurs qui vont influencer la manière dont l'IOV doit être considérée pour un problème donné. De plus, dans le cas d'une analyse d'une seule concentration par occasion, la variabilité inter-occasion des paramètres n'est pas identifiable par rapport à la variabilité résiduelle des concentrations. Néanmoins, l'approche utilisée par Abrantes *et al* pour l'adaptation du facteur VIII de la coagulation est probablement la plus cohérente avec la théorie [161]. Elle consiste à prendre en compte la variabilité interindividuelle et la variabilité inter-occasion au moment de l'estimation des paramètres, mais à n'utiliser que la variabilité interindividuelle au moment de prédire la concentration future (Figure 5).

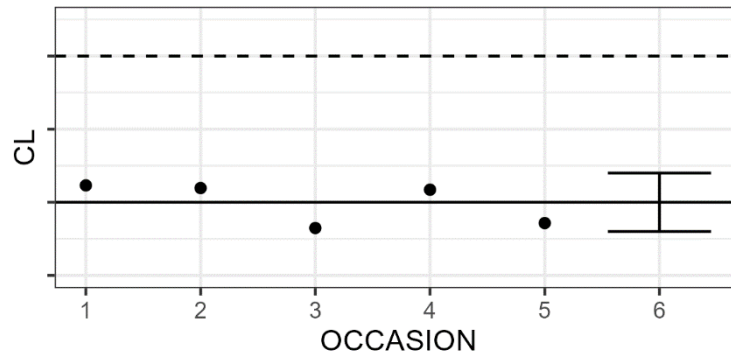


Figure 5. Variabilité inter-occasion

Trait pointillé : clairance (CL) typique. Trait Plein : clairance individuelle prédite. Points : clairance individuelle prédites aux occasions 1 à 5. À l'occasion 6, la valeur de clairance est vraisemblablement dans un intervalle centrée autour de la valeur de clairance individuelle. Illustration théorique.

D'autres méthodologies ont été proposées pour prendre en compte la variabilité intra-individuelle des paramètres, notamment si le modèle utilisé ne contient pas de variabilité inter-occasion. Guo et al proposent d'utiliser la technique du *maximum a posteriori* adaptatif. Cette méthode a été mise au point sur des données de vancomycine et consiste à analyser les concentrations à l'occasion N en utilisant les paramètres estimés à l'occasion N-1 comme nouvelles valeurs typiques à la place de la valeur typique populationnelle [162]. Une autre technique va consister à accorder moins de poids dans le calcul de l'OFV aux données les plus anciennes. L'estimation des paramètres ne sera pas pénalisée par un mauvais ajustement des concentrations les plus éloignées dans le temps, améliorant ainsi l'ajustement des concentrations mesurées le plus récemment [162,163].

### 3.2.6 Distribution *a posteriori*

L'estimation des paramètres individuels repose sur la méthode du *maximum a posteriori* (MAP). On rappelle qu'elle consiste à estimer la valeur d'un paramètre (par exemple la clairance) la plus probable, c'est-à-dire caractériser le mode de la distribution *a posteriori*. Elle a pour avantage d'être facile à implémenter (minimisation d'une valeur de fonction objective) et de rendre une seule valeur de clairance comme résultat. Cette technique est idéale dans le cas où la connaissance de la valeur la plus probable de la clairance est directement transposable en une recommandation de dose optimale. C'est

le cas des médicaments administrés par voie intraveineuse et dont la dose est calculée en AUC-cible, comme la vancomycine [138] ou le carboplatine [14] par exemple.

Dans d'autres cas, le processus de décision du choix de la dose peut faire intervenir d'autres facteurs que la pharmacocinétique : observations d'effets indésirables, suspicion d'inefficacité thérapeutique ou d'inobservance, etc. C'est plutôt la probabilité d'une observation que l'on cherche à quantifier avec le suivi thérapeutique pharmacologique. Par exemple quelle est la probabilité d'être au-dessus ou en-dessous d'une cible d'exposition ? Quelle est la probabilité de survenue d'un évènement indésirable ? La méthode du MAP ne permet pas de répondre à ces questions car elle ne rend qu'une seule valeur de clairance (la plus probable).

Cela nécessite donc de caractériser toute la distribution *a posteriori* afin de prendre en compte l'incertitude que l'on a sur le paramètre de clairance. Ces méthodes d'inférence Bayésiennes font appels à des procédés stochastiques et à la simulation : soit des algorithmes de Monte-Carlo par Chaines de Markov (*Markov chain Monte Carlo, MCMC*) tel que l'algorithme de Metropolis-Hastings [164,165] ou l'algorithme de Monte Carlo Hamiltonien (*Hamiltonian Monte Carlo, HMC*) [166,167], soit des méthodes d'échantillonnages tel que l'échantillonnage préférentiel (*Sampling Importance Resampling, SIR*) [122]. Une approximation normale de cette distribution peut également être déduite à partir de la matrice hessienne au point d'estimation (MAP) [117,168].

Le résultat obtenu n'est alors pas une valeur unique (de clairance), mais plusieurs valeurs dont la distribution est proche de la distribution *a posteriori* exacte. Ensuite, des valeurs peuvent être ré-échantillonnées à partir de la distribution caractérisée afin de traduire l'incertitude sur les paramètres dans l'espace des observations : concentrations de médicaments ou marqueur pharmacodynamique, selon l'analyse (Figure 6).

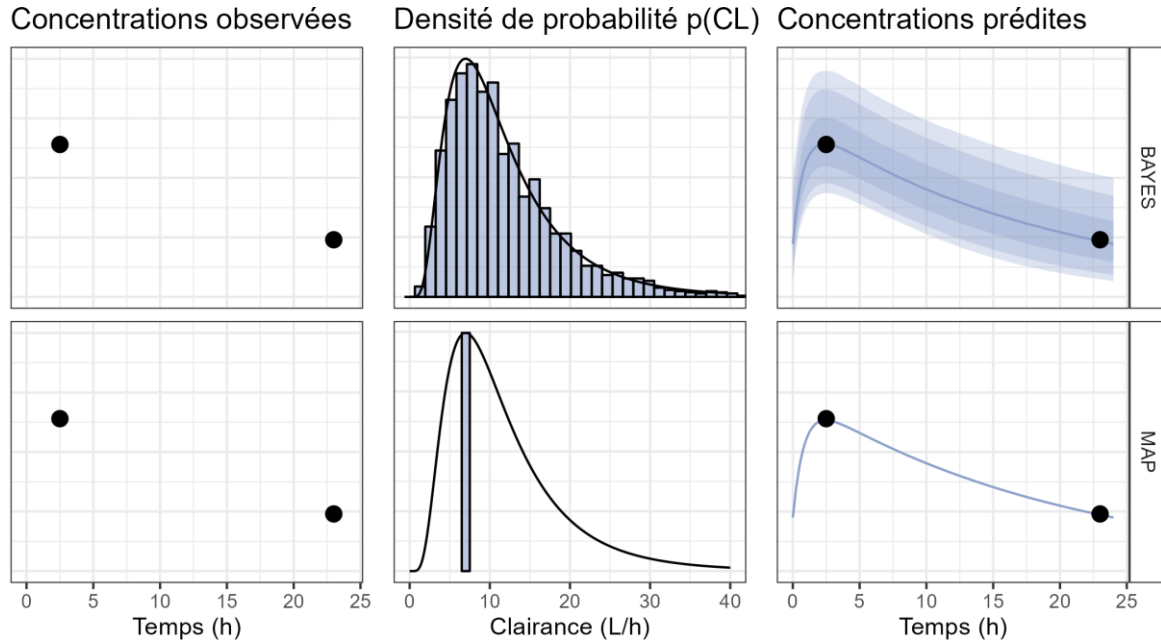


Figure 6. Estimation entièrement Bayésienne et Maximum A Posteriori Bayésienne

Dans le cas d'une estimation entièrement Bayésienne (BAYES, partie supérieure), toute la distribution a posteriori est caractérisée (milieu), et cette incertitude sur le paramètre peut être retranscrite par simulations stochastiques dans l'espace des observations (droite) avec des intervalles de prédictions à 90, 80 et 50% autour de la médiane (trait plein). Dans le cas d'une estimation Maximum A Posteriori (MAP, partie inférieure), seule la clairance la plus probable est estimée (milieu) ce qui correspond à un profil de concentrations prédites (droite). Illustration théorique.

Cette méthodologie est particulièrement utile dans le cadre de modèles complexes. Elle permet en effet de caractériser des distributions multimodales, là où un seul mode global est estimé avec le MAP (quand il ne s'agit pas d'un minimum local). De plus, l'observation la plus probable est plus justement prédite par l'inférence Bayésienne, à l'inverse de la prédiction fournie par le MAP qui ne correspond pas toujours à l'observation la plus probable : c'est particulièrement vrai avec les modèles de PK non-linéaire ou les modèles PK/PD [117,169].

### 3.3 Applications en cancérologie

L'approche MIPD peut s'appliquer à l'individualisation de dose *a priori*. Il s'agit le plus généralement de calcul de doses basé sur des formules issues de modèles de covariables développés par une approche de population. En cancérologie, il existe quelques exemples d'individualisation de posologie utilisant cette méthodologie. Pour les cytotoxiques, on peut citer les formules de prédiction de la

clairance du carboplatine sur la base de covariables démographiques (âge, poids, sexe) et biologiques marqueurs de la fonction rénale (créatininémie, cystatine C plasmatique) [170,171]. Pour les thérapies orales, on peut citer différents travaux relatifs aux doses de tamoxifène, un modulateur des récepteurs aux œstrogènes utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Sa biotransformation en endoxifène (métabolite actif) étant effectuée par le cytochrome 2D6, il existe un polymorphisme génétique pour ce médicament. L'impact des différents polymorphismes génétiques sur la clairance du tamoxifène et donc l'exposition en endoxifène peut être quantifié par une approche de population. Certains auteurs proposent d'utiliser ces modèles de covariables pour prédire de quelle proportion la dose doit être augmentée ou diminuée selon le polymorphisme génétique identifié par analyse pharmacogénétique [172–174].

Les modèles de population peuvent également servir à effectuer l'analyse Bayésienne de concentrations mesurées dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique, afin d'effectuer des adaptations de posologie *a posteriori*.

### 3.3.1 Cytotoxiques

Les concentrations de méthotrexate mesurées dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique peuvent être analysées conjointement avec un modèle de population afin de prédire des informations d'intérêt sur l'élimination du médicament. Par exemple, il peut s'agir du temps nécessaire pour atteindre une concentration-cible, de la dose de lévofolinate à administrer ou de la nécessité d'administrer de la glucarpidase (antidote du méthotrexate). Un exemple d'application intégrée au système informatique du Children's Hospital of Philadelphia (Pennsylvanie, États-Unis) a été mis au point [175] et validé [176] dans les années 2000-2010 par Jeffrey S. Barrett et ses collaborateurs. Une estimation MAP-Bayésienne des paramètres permet de prédire la concentration suivante avec une précision de 13% et un biais de 2% dans une population pédiatrique. De plus, au sein du programme, la courbe des concentrations prédites se superpose à un nomogramme représentant la dose de lévofolinate optimale, facilitant l'interprétation des résultats en clinique. Une application similaire,

développée plus récemment par les équipes du Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Ohio, États-Unis) est disponible en ligne (<https://MTXPK.org>) et utilise un modèle développé sur la base de plus de 30 000 concentrations de méthotrexate. Il permet d'évaluer si les concentrations du patient analysées sont supérieures de deux écarts-types aux concentrations d'un patient moyen, ce qui est un critère d'administration de la glucarpidase [177]. De nombreux modèles de pharmacocinétique de population du méthotrexate sont disponibles dans la littérature, mais tous n'ont pas les mêmes capacités prédictives lorsqu'ils sont appliqués à une population externe : l'utilisation de tels outils en pratique clinique doit donc faire l'objet d'une validation systématique [178].

Si le 5-fluorouracile (5-FU) est un médicament anticancéreux faisant quelque fois l'objet d'un suivi thérapeutique, l'utilisation de modèles de population pour analyser les concentrations est plus rare. Cela tient principalement au fait que l'administration du 5-FU en perfusion continue permet de prédire l'AUC sur la base d'une simple mesure de la concentration à l'état d'équilibre [72]. L'intérêt d'une analyse par un modèle de population est donc limité dans ce cas figure. Pour ce médicament, une publication mentionne le développement et l'utilisation d'une telle méthodologie, dans un protocole où le 5-FU est justement administré en perfusion courte (30-60 minutes) [179].

Le suivi thérapeutique du busulfan et du carboplatine est basé sur l'estimation de l'AUC, et celle-ci est généralement réalisée sur la base d'une analyse MAP-Bayésienne des concentrations. Cela permet, d'une part, de diminuer le nombre de prélèvement par rapport à une analyse non-compartmentale classique [171,180], et d'autre part de prendre en compte des phénomènes non-linéaires comme la diminution de la clairance en fonction du temps dans le cas du busulfan [181,182]. Les exemples sont nombreux. Pour le busulfan, des applications ont été développés par des équipes académiques [180,183] ou industrielles [184,185] pour l'individualisation des doses en pédiatrie avant greffe de cellules-souches hématopoïétiques. Pour le carboplatine, l'approche Bayésienne est surtout utilisée dans les protocoles d'intensification thérapeutique, où l'AUC-cible est 4 à 5 fois supérieure à la dose usuelle [186,187], ou en pédiatrie [188,189].

Enfin, les travaux mentionnant l'utilisation de l'analyse MAP-Bayésienne dans le suivi thérapeutique d'autres médicaments cytotoxiques sont plus rares. Des études cliniques pilotes sur la faisabilité d'un suivi thérapeutique basé sur les estimations Bayésiennes ont été réalisées, principalement dans les années 2000. Ces travaux concernaient notamment le paclitaxel [190,191], le docétaxel [192], le cyclophosphamide [193,194], le mitotane [195], l'étoposide [196] ou le cisplatine [197].

### 3.3.2 Inhibiteurs de protéine kinase

L'intérêt principal d'une analyse MAP-Bayésienne dans le cadre du STP des inhibiteurs de protéine kinase est d'estimer une valeur de concentration résiduelle quand le prélèvement a été réalisé à un autre moment que juste avant la prise suivante, afin de pouvoir l'interpréter vis-à-vis d'une concentration de référence. Un autre intérêt est de pouvoir effectuer des simulations de schémas posologiques alternatifs en utilisant les estimations *a posteriori* des paramètres pharmacocinétiques.

Cette approche a été implémentée et évaluée pour l'imatinib par l'équipe du laboratoire de pharmacologie de l'hôpital de Lausanne (Suisse) [198]. La précision de l'estimation Bayésienne de la concentration résiduelle à partir d'une concentration prélevée à un temps au hasard dans l'intervalle entre deux prises était d'environ 30% [199]. Le modèle utilisé avait été mis au point par la même équipe précédemment [200]. Une évaluation externe de quatorze modèles PK de l'imatinib a montré que, malgré une grande variabilité dans la précision d'estimation des paramètres individuels *a priori*, les résultats d'estimations *a posteriori* étaient globalement homogènes entre les modèles, surtout quand plusieurs concentrations par patient étaient analysées [201].

Pour le sunitinib, des études de cas (*case reports*) sur l'intérêt d'utiliser un modèle dans l'interprétation des concentrations de la molécule-mère et du métabolite ont été publiées, dans des contextes de suspicion d'inefficacité thérapeutique [202], d'interaction médicamenteuse avec des immunosuppresseurs [203], de gastrectomie ou d'hémodialyse [204]. Un suivi thérapeutique précoce avec une adaptation dose proposée par un modèle pourrait permettre de réduire le risque d'apparition d'effets indésirables [205]. Une étude de simulation-estimation a montré qu'une adaptation



Bayésienne des doses de sunitinib basée sur l'analyse du VEGFR-3 circulant ou des neutrophiles circulants serait associée à une meilleure survie globale qu'un suivi des concentrations plasmatiques de médicament [206].

La mise au point d'outils basées sur l'analyse Bayésienne de concentrations de sunitinib ou de pazopanib fait l'objet d'un travail dans le cadre de cette thèse (travail n°4).

### 3.4 Logiciels

Il existe de nombreux logiciels dédiés à l'adaptation Bayésienne de posologie. Tous comportent une interface graphique simple et pratique pour que n'importe quel utilisateur puisse rentrer des informations à propos du patient (historique des administrations, covariables, concentrations de médicaments) et interpréter les résultats de l'analyse facilement. En revanche, ils peuvent différer en terme de niveau d'intégration dans les dossiers de santé électroniques (*electronic health record, EHR*), de service-client, de sécurité, de respect de la vie privée et d'exigence réglementaire (dispositif médical, marquage CE). Il peut s'agir de logiciels commerciaux ou développés par des équipes académiques [207,208].

Ces logiciels implémentent des bibliothèques de modèles déjà établies. En 2020, la majorité des médicaments impliqués dans ces logiciels étaient des anti-infectieux (41%), pour une minorité d'anticancéreux (7%) [208]. Cette impossibilité de personnaliser la bibliothèque des médicaments disponibles, les modèles pharmacocinétiques et les protocoles d'adaptation de doses est une limite à la généralisation de leur utilisation.

En l'absence de tels logiciels, les adaptations Bayésiennes de posologie peuvent se faire en analysant les concentrations avec le logiciel NONMEM. Cela nécessite cependant des connaissances très spécifiques en terme d'utilisation (codage des données et du fichier de commande) et d'interprétation des résultats, qui sont aussi une limite à la généralisation de son utilisation en routine.

Une alternative peut être de développer ses propres logiciels d'analyse Bayésienne, notamment avec R et le package *shiny*. Ce package permet de créer une page web où les informations saisies par l'utilisateur vont être interprétées par du code R afin de générer les résultats d'un calcul, une figure, un tableau etc. Ainsi, il est possible pour tout utilisateur connaissant R de créer une interface graphique et d'y programmer un outil qui sera utilisable par n'importe quel autre utilisateur ne maîtrisant pas la programmation. Cette approche est tout-à-fait transposable au contexte de l'adaptation de posologie basée sur l'approche de population : un exemple concret dans le domaine des anti-infectieux est le site TDMx (<http://tdmx.eu> [143]), qui repose sur ce fonctionnement.

Dans le cadre de cette thèse, les travaux consacrés au busulfan (travail n°2), à l'ibrutinib (travail n°3) ainsi qu'au sunitinib et au pazopanib (travail n°4) ont été prolongés par la mise au point d'applications *shiny* dédiées à l'adaptation de dose basée sur une analyse Bayésienne des concentrations mesurées dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique pour ces médicaments.



# Travaux personnels

Les travaux personnels présentés dans ce mémoire de thèse s'articulent autour de l'adaptation des doses des médicaments anticancéreux basée sur une analyse Bayésienne des concentrations mesurées dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Le premier travail concerne le développement et la validation de *mapbayr*, un package R dédié à l'estimation maximum *a posteriori* Bayésienne des paramètres pharmacocinétiques. Il offre la possibilité de s'affranchir du logiciel NONMEM pour réaliser ce type d'analyse. La finalité est de rendre possible la création d'application *shiny* dédiée au suivi thérapeutique pour tous types de médicaments, modèles, protocoles d'adaptation, etc.

Les travaux suivants sont des exemples d'applications à différents médicaments. Le deuxième travail concerne le STP du busulfan dans la population Thaïlandaise pédiatrique. Le troisième concerne le suivi thérapeutique de l'ibrutinib. Enfin, le dernier travail concerne le STP du pazopanib et du sunitinib.

## 1 Développement et validation du package *mapbayr*

Le premier travail concerne le développement et la validation du package R *mapbayr*.

Notre objectif était de disposer d'applications avec une interface web pour permettre l'utilisation de modèles de pharmacocinétique de population dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des médicaments anticancéreux. Grâce au package *shiny*, il est possible de créer de telles interfaces web permettant l'exécution, en arrière-plan, de n'importe quel code R. Néanmoins, il nous restait à développer un outil fiable et polyvalent dédié à l'estimation MAP-Bayésienne des paramètres PK dans R: *mapbayr*. Il s'appuie sur *mrgsolve*, un package permettant de définir des modèles non-linéaires à effets mixtes et d'effectuer des simulations déterministes ou stochastiques avec une syntaxe proche de celle de NONMEM. La capacité de *mapbayr* à fournir des estimations robustes des paramètres PK a été validée avec une étude de simulation-estimation en comparaison à NONMEM. Il peut désormais être utilisé à la fois comme un outil de recherche et comme un moteur au sein d'applications web dédiées au STP en routine.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*.

Le Louedec F, Puisset F, Thomas F, Chatelut É, White-Koning M. Easy and reliable maximum a posteriori Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters with the open-source R package *mapbayr*. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. **2021**;10:1208–20



## ARTICLE

# Easy and reliable maximum *a posteriori* Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters with the open-source R package mapbayr

Félicien Le Louedec<sup>1,2,3</sup> | Florent Puisset<sup>1,2,3</sup> | Fabienne Thomas<sup>1,2,3</sup> | Étienne Chatelut<sup>1,2,3</sup> | Mélanie White-Koning<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Inserm UMR1037, Cancer Research Center of Toulouse, Toulouse, France

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France

<sup>3</sup>Institut Claudius-Regaud, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse, France

## Correspondence

Étienne Chatelut, Institut Universitaire du Cancer Toulouse-Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse Cedex 9, France.  
Email: chatelut.etienne@iuct-oncopole.fr

## Funding information

No funding was received for this work.

## Abstract

Pharmacokinetic (PK) parameter estimation is a critical and complex step in the model-informed precision dosing (MIPD) approach. The mapbayr package was developed to perform maximum *a posteriori* Bayesian estimation (MAP-BE) in R from any population PK model coded in mrgsolve. The performances of mapbayr were assessed using two approaches. First, “test” models with different features were coded, for example, first-order and zero-order absorption, lag time, time-varying covariates, Michaelis–Menten elimination, combined and exponential residual error, parent drug and metabolite, and small or large inter-individual variability (IIV). A total of 4000 PK profiles (combining single/multiple dosing and rich/sparse sampling) were simulated from each test model, and MAP-BE of parameters was performed in both mapbayr and NONMEM. Second, a similar procedure was conducted with seven “real” previously published models to compare mapbayr and NONMEM on a PK outcome used in MIPD. For the test models, 98% of mapbayr estimations were identical to those given by NONMEM. Some discordances could be observed when dose-related parameters were estimated or when models with large IIV were used. The exploration of objective function values suggested that mapbayr might outdo NONMEM in specific cases. For the real models, a concordance close to 100% on PK outcomes was observed. The mapbayr package provides a reliable solution to perform MAP-BE of PK parameters in R. It also includes functions dedicated to data formatting and reporting and enables the creation of standalone Shiny web applications dedicated to MIPD, whatever the model or the clinical protocol and without additional software other than R.

## Study Highlights

### WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

There are currently no resources dedicated to maximum *a posteriori* Bayesian estimation (MAP-BE) of pharmacokinetic (PK) parameters in R to perform model-informed precision dosing (MIPD) in a Shiny web application.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics.

### WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

Are the PK parameter estimates provided by `mapbayr`, a free, open-source R package dedicated to MAP-BE, reliable as compared with the gold-standard NONMEM?

### WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

About 98% of the estimates returned by `mapbayr` were identical to NONMEM's among a wide variety of test models. The exploration of the objective function values in discordant situations suggests that `mapbayr` could outdo NONMEM in certain specific situations.

### HOW MIGHT THIS CHANGE DRUG DISCOVERY, DEVELOPMENT, AND/OR THERAPEUTICS?

Along with the other functions implemented in `mapbayr`, the reliable MAP-BE of parameters from any kind of simple or complex PK model can be done in R and implemented into a standard R framework such as Shiny web applications dedicated to MIPD.

## INTRODUCTION

Therapeutic drug monitoring (TDM) consists in measuring plasma or blood drug concentration(s) to guide dose adaptation (if required) with the ultimate aim of improving efficacy and/or tolerance.<sup>1,2</sup> In many situations, the dose recommendation cannot rely solely on the measure of drug concentration(s) but is improved by an analysis based on a preexisting pharmacokinetic (PK) model. For some drugs, it may be necessary to compute an area under the curve of concentrations versus time (AUC) from a limited number of samples to quantify drug exposure.<sup>3-6</sup> For other therapeutics, such as intravenous antibiotics, model-informed precision dosing (MIPD) approaches have been developed to refine dosing schedules and maintain drug concentrations over minimal inhibitory concentrations.<sup>7</sup>

All of these approaches rely on the maximum *a posteriori* Bayesian estimation (MAP-BE) of individual PK parameters from a population PK model. Population PK analysis establishes a model to quantify and explain the variability in drug concentrations from a set of individuals and is frequently used to guide drug development and inform recommendations on dose individualization. MAP-BE relies on this *a priori* parameter distribution provided by the population PK model to estimate the most likely PK parameters for one individual given a set of patient-related data (i.e., observed concentrations and covariates). An individualized dose can then be calculated based on the patient's *a posteriori* parameters. This approach was conceptualized nearly 50 years ago by Sheiner et al.<sup>8</sup> and led to the development of the NONMEM software, which is currently the gold standard to build

population PK models and, among other applications, to perform MAP-BE.<sup>9</sup>

Ready-to-use MIPD software are available for dose adaptation with a MAP-BE approach.<sup>10-12</sup> Although these may be satisfactory in many situations, drawbacks limit their use: libraries limited to specific drugs, no possibility to define specific protocols, and cost.<sup>13</sup> Although the benefit of a model-based TDM approach is expected in areas other than antibiotics, such as antiepileptics<sup>14</sup> or anticancer drugs,<sup>15</sup> these are often missing from MIPD software. Hospital pharmacists or biologists could perform MAP-BE with in-house models and data directly inputted within NONMEM, but this is not convenient nor safe for routine use.

One approach could be to use R through in-house Shiny web applications. R is a free software and a programming language<sup>16</sup> increasingly used in the pharmacometrics community for a broad variety of tasks such as statistical analysis, data visualization, and reporting. With the Shiny package, it is possible to code a web interface to execute R tasks in the background using R code only<sup>17</sup> without prior knowledge of a web language (such as HTML, CSS, or Javascript). Shiny is well documented online and broadly used in the field of pharmacometrics and beyond,<sup>18,19</sup> which makes it possible for anyone with basic R coding skills to build his/her own Shiny application and, for example, safely perform TDM. A remarkable example of such an application is TDMx<sup>20</sup>; however, its use is limited to antibiotics, and the source code is not published, preventing its generalization to other drugs.

Existing R packages `nlmixr`<sup>21</sup> and `saemix`<sup>22</sup> are dedicated to population PK/pharmacodynamics (PD) modeling from a data set of concentrations of several patients. Others, such as `RxODE`<sup>23</sup> and `mrgsolve`,<sup>24,25</sup> operate using

user-defined population PK models but perform simulations and not estimations. Thus, we developed *mapbayr*, a free, open-source R package designed to estimate individual PK parameters of any population PK model defined by the user. Its objective is to facilitate model-based TDM by performing MAP-BE with a single function in R without any external nonlinear mixed effect modeling software. Model coding and ordinary differential equations (ODE) solving are based on *mrgsolve*, a versatile R package which uses syntax similar to *NONMEM*. Almost any PK or PK/PD model can be implemented in *mrgsolve* and thus should be useable with *mapbayr*. The latter is intended to be integrated into Shiny applications dedicated to TDM.

The objective of this study is to introduce *mapbayr* package features and to validate its performance in terms of parameter estimation compared with *NONMEM*.

## METHODS

### MAP Bayesian estimation process

A population PK or PK/PD model can be defined by the following expressions.

$$\left\{ \begin{array}{l} F_{ij} = f(\theta; x_i; \eta_i) \\ \eta_i = (\eta_{i1}, \eta_{i2}, \dots, \eta_{ik}) \\ \eta_i \sim MVN(\mathbf{0}, \Omega) \\ Y_{ij} = h(F_{ij}; \varepsilon_{ij}) \\ \varepsilon_{ij} \sim MVN(\mathbf{0}, \Sigma) \end{array} \right.$$

Here,  $F_{ij}$  is the  $j$ th prediction of the  $i$ th individual,  $f$  the structural model,  $\theta$  the vector of model parameters,  $x_i$  the vector of covariates,  $\eta_i$  the vector (of length  $k$ ) of individual

parameters  $\eta_{ik}$  and  $\Omega$  is the variance–covariance matrix of the multivariate normal distribution (*MVN*) of  $\eta_i$ , also referred to as the inter-individual variability (IIV) of the model parameters. On the diagonal of  $\Omega$  are  $k$  variances  $\omega_k^2$ . The vector of observations ( $Y_{ij}$ ) is defined with a residual error model ( $h$ ), where  $\varepsilon_{ij}$  is the residual error term and  $\Sigma$  is the variance–covariance matrix of the *MVN* distribution of  $\varepsilon_{ij}$ , also referred to as intraindividual variability or residual error on the dependent variable. In the context of MAP-BE,  $\theta$ ,  $\Omega$ , and  $\Sigma$  are fixed (considered “true”) population parameters, and  $\eta_i$  and  $\varepsilon_{ij}$  are random variables to be estimated. The estimate of  $\eta_i$ ,  $\hat{\eta}_i$ , is also referred to as empirical Bayesian estimates or post hoc values in the *NONMEM* framework. In the first-order conditional estimation with interaction procedure, it is defined as the argument that will minimize an objective function value ( $OFV_i$ ), which provides information on the likelihood (LL) of  $\eta_i$ <sup>26</sup>:

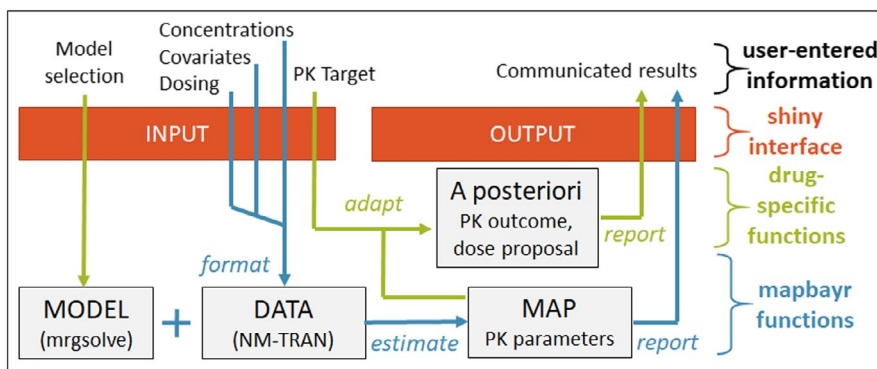
$$OFV_i = O(\eta_i) = -2LL(\eta_i) = \sum_j \left[ \log \sigma_{ij}^2 + \frac{(Y_{ij} - F_{ij})^2}{\sigma_{ij}^2} \right] + \eta_i^T \Omega^{-1} \eta_i,$$

$$\hat{\eta}_i = \operatorname{argmin}(O(\eta_i))$$

Here,  $\sigma_{ij}^2$  is the matrix multiplication of the H matrix, the  $\Sigma$  matrix, and the transpose of H matrix, where H represents the partial derivatives of  $Y_{ij}$  according to  $\varepsilon_{ij}$ .<sup>27,28</sup>

### mapbayr estimation workflow

The same workflow is followed within *mapbayr* (Figure 1). The feasibility of this transposition to R has previously been suggested.<sup>29</sup> Predictions ( $F_{ij}$ ) are computed based on information available in the model code (parameter values, ODE) and data (dosing and covariates) using the



**FIGURE 1** Workflow of a Shiny web app to perform therapeutic drug monitoring with maximum *a posteriori* Bayesian estimation performed by *mapbayr*. Data format, parameter estimation, and estimation report are common whatever the drug and can be assumed by *mapbayr* functions (in blue). Computation of a specific *a posteriori* outcome and forecast of a dose adaptation is specific to the drug and protocol (in green). Arguments can be passed through a Shiny app (in red) so that the user enters information through a convenient interface. MAP, maximum *a posteriori*; PK, pharmacokinetics



**TABLE 1** Test models description

Model		Dosing	Estimated parameters	Model n°
Monocompartmental (default)		Oral	KA, CL, VC	1
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC	2
Absorption	Lag time	Oral	KA, CL, VC, ALAG1	3
	Zero-order in Central compartment	Oral	CL, VC, D2	4
	Zero-order in Depot compartment	Oral	CL, VC, KA, D1	5
	Dual 0- and 1st orders (fixed FR)	Oral	CL, VC, KA, D2	6
	Dual 1st orders (fixed FR)	Oral	CL, VC, KA1, KA2	7
	Bioavailability	Oral	CL, VC, KA, F (logit)	8
Distribution	Bicompartmental	Oral	KA, CL, VC, VP	101
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC, VP	102
Elimination	Michaelis–Menten ( $K_M, V_{MAX}$ )	Oral	KA, VC, $K_M, V_{MAX}$	201
		i.v. 1 h	(KA), VC, $K_M, V_{MAX}$	202
	CL + Michaelis–Menten ( $K_M$ )	Oral	KA, CL, VC, $K_M$	203
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC, $K_M$	204
	CL + Michaelis–Menten ( $V_{MAX}$ )	Oral	KA, CL, VC, $V_{MAX}$	205
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC, $V_{MAX}$	206
	CL + Michaelis–Menten ( $K_M, V_{MAX}$ )	Oral	KA, CL, VC, $K_M, V_{MAX}$	207
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC, $K_M, V_{MAX}$	208
Time-Varying Covariates	Time-varying CL	Oral	KA, CL, VC	301
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC	302
Residual Error Model	Metabolite	Oral	KA, CL, VC, $CL_{met}, VC_{met}$	401
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC, $CL_{met}, VC_{met}$	402
	Additive	Oral	KA, CL, VC	403
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC	404
	Mixed	Oral	KA, CL, VC	405
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC	406
	Log-additive	Oral	KA, CL, VC	407
		i.v. 1 h	(KA), CL, VC	408
Inter-individual Variability	0.4 (63%) on KA, CL, VC	Oral	KA, CL, VC	501
	0.6 (77%) on KA, CL, VC	Oral	KA, CL, VC	502
	0.8 (89%) on KA, CL, VC	Oral	KA, CL, VC	503
	1 (100%) on KA, CL, VC	Oral	KA, CL, VC	504
	2 on CL, 0.2 on KA, VC	Oral	KA, CL, VC	511
	2 on CL, KA, 0.2 on VC	Oral	KA, CL, VC	512
	2 (141%) on CL, KA, VC	Oral	KA, CL, VC	513

Note: Non-identifiable KA estimated in intravenous administration context are in parentheses.

Abbreviations: ALAG<sub>x</sub>, lag time in compartment x; CL, clearance;  $CL_{met}$ , clearance of metabolite;  $D_x$ , infusion rate in compartment x; F, bioavailability constant; FR, fraction in depot compartment; i.v. 1 h, intravenous 1-hour infusion; KA, absorption rate;  $K_M$ , Michaelis–Menten constant; VC, central volume of distribution;  $VC_{met}$ , central volume of metabolite;  $V_{MAX}$ , maximum rate; VP, peripheral volume of distribution.

mrgsolve differential equation solver. The latter is a C++ implementation of LSODA, a solver for stiff and nonstiff differential equations, equivalent to the LSODA solver implemented in NONMEM in the subroutine ADVAN 13.<sup>30</sup> The OFV can be computed using observations ( $Y_{ij}$ ) from the data set and  $\Omega$  and  $\Sigma$  matrices defined in the model

code. Finally, OFV is minimized by optimizing  $\eta_i$  using the limited-memory Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno with box constraints (L-BFGS-B) algorithm implemented in the optimx package in R.<sup>31</sup> Additional details about L-BFGS-B specifications are provided in the Supplementary Materials.

## Validation process

The validation process consisted of comparing the  $\eta_i$  estimations given by NONMEM and mapbayr for a large number of simulated patients, with a wide variety of models, dosing schedules, and sampling procedures.

## Test models

A total of 35 test models were investigated as summarized in Table 1. The default model was a monocompartmental model with first-order absorption and elimination. The IIV was set as log-normal with  $\omega_k^2 = 0.2$  on three parameters (and thus as many estimated  $\eta_{ik}$  per individual): absorption rate constant (KA), volume of distribution (V), and clearance (CL). Residual error was coded as 20% proportional. The other models were derived from the default one, with additional estimation of parameters related to absorption (lag time, zero-order infusion duration, and bioavailability), distribution (peripheral volume), or elimination (Michaelis–Menten constant  $[K_M]$  and maximum rate  $[V_{MAX}]$ ). A model with time-varying covariates was explored. Different residual error models were investigated (proportional, additive, mixed, and log-additive) as well as simultaneously fitting two types of dependent variables (i.e., parent and metabolite). Finally, small or large values of IIV were tested (with  $\omega_k^2$  ranging from 0.2 to 1 for every parameter) as well as very large IIV ( $\omega_k^2 = 2$ ) on one or multiple parameters. When applicable, all of these models were duplicated to allow for the administration either into a depot compartment (i.e., oral dosing) or in the central compartment (1-h intravenous infusion).

For each model, 4000 individuals were attributed random values of  $\eta_i$  and dispatched in four cohorts with a combination of administration (single or multiple dosing) and observation (sparse or rich sampling) schedules (Table 2). Doses of 10, 30, 60, 80 or 120 mg were given in each cohort (i.e., 200 individuals per dose level). Concentrations were simulated in mrgsolve, and a random proportional error of 10% was added. Null concentrations were excluded from the analysis (MDV = 1), and non-null concentrations lower than 0.1  $\mu\text{g/ml}$  were censored to this value. An example of a model code (mapbayr and NONMEM) and associated data are provided in the Supplementary Materials.

## Real models

In addition to the test models, the performance of mapbayr was assessed on seven real models corresponding to published clinical studies for which a population PK model was developed and fully reported. They combine different

**TABLE 2** Test data description

Cohort	Administration times	Observations
Single dose, rich sampling	0 h	1 $\pm$ 0.5 h
		4 $\pm$ 1 h
		8 $\pm$ 2 h
		24 $\pm$ 6 h
Single dose, sparse sampling	0 h	24 $\pm$ 10 h
Multiple doses, rich sampling	0, 72, 96, 120, 144, 168, 192 and 216 h	215 $\pm$ 0.5 h
		217 $\pm$ 1 h
		220 $\pm$ 1 h
		224 $\pm$ 2 h
Multiple doses, sparse sampling	0, 72, 96, 120, 144, 168, 192 and 216 h	240 $\pm$ 10 h

features separately explored with test models. Data were generated in accordance with the drug administration schedules and sampling strategies used in the context of TDM with  $n = 1000$  individuals. In addition, a variable corresponding to the routinely monitored PK outcome was computed with both NONMEM and mapbayr: last dose of a 3-day schedule to reach a total AUC of 24 mg·min/ml for carboplatin<sup>32</sup>; AUC at steady state between two doses (AUC <sub>$\tau$ ,SS</sub>) for ibrutinib<sup>33,34</sup>; trough concentration at steady state for cabozantinib,<sup>35</sup> pazopanib,<sup>36</sup> and voriconazole<sup>37</sup>; sum of parent drug and metabolite trough concentration for sunitinib and N-desethyl-sunitinib<sup>38</sup>; and time to reach a concentration below 0.2  $\mu\text{mol/L}$  for methotrexate.<sup>39</sup> A detailed description of these models and the related data are provided in Table 3.

## Analysis

Parameters were estimated with mapbayr and NONMEM with software specifications mentioned in the Supplementary Materials. The performance of mapbayr was assessed by computing the maximum absolute difference on  $\hat{\eta}_{ik}$  obtained with mapbayr ( $\hat{\eta}_{ik,MBR}$ ) and NONMEM ( $\hat{\eta}_{ik,NM}$ ) for every individual as follows:

$$\Delta\hat{\eta}_{ik} = |\hat{\eta}_{ik,MBR} - \hat{\eta}_{ik,NM}|,$$

$$\Delta\hat{\eta}_i = \max(\Delta\hat{\eta}_{ik}),$$

These values have no unit. However, provided that individual PK parameters ( $\theta_i$ ) were log-normally distributed around a typical value ( $\theta_{TV}$ ) such as  $\theta_i = \theta_{TV} \cdot \exp(\eta_i)$ , the maximum

**TABLE 3** Real models and data description

N°	Model/drug	Doses	Features	Sampling	Outcome
901	Carboplatin <sup>32</sup>	Single 1-h i.v. Amt: 500, 750, 1000, 1250 mg	Linear bicompartamental model with proportional error (three parameters)	0.95 ± 0.1 h 2 ± 0.2 h 5 ± 0.3 h	Remaining dose to obtain an AUC of 24 mg·min/ml
911	Ibrutinib <sup>33,34</sup>	Multiple oral (one dose, SS = 1, ii = 24, then one dose at time 24h, SS = 0). Amt: 140, 280, 420, 560 mg	Oral absorption with zero- order and lag time, parent + metabolite (12 parameters)	23.5 ± 0.5 h 26 ± 0.5 h 28 ± 0.5 h	AUC <sub>τ,SS</sub>
921	Pazopanib <sup>36</sup>	Multiple oral (addl = 27, ii = 24). Amt: 200, 400, 800, 1000 mg and mixed	Dual first-order absorption with time-varying and dose-varying variability (time-varying covariate). IOV on relative bioavailability. Mixed residual error (six parameters)	330 ± 5 h (Cycle 1) 672 ± 10 h (Cycle 2)	Cmin
931	Cabozantinib <sup>35</sup>	Multiple oral (addl = 27, ii = 24). Amt: 20, 40, 60 mg and mixed	Dual first-order and zero-order absorption, dose-dependent absorption rate, exponential residual error (four parameters)	672 ± 10 h	Cmin
941	Sunitinib <sup>38</sup>	Multiple oral (addl = 13, ii = 24). Amt: 25, 37.5, 50 mg and mixed	Parent + metabolite, nonlinear PK (concentration-dependent clearance) (four parameters)	336 ± 10 h	Sum Cmin Suni + NDSuni
951	Methotrexate <sup>39</sup>	Single 6 h-i.v. Amt: 2000, 5000, 8000, and 10000 mg	Linear bicompartamental model, IOV on clearance, and proportional error (six parameters)	24 ± 3 h 48 ± 3 h At Cycle 1 and Cycle 2	Time to reach a concentration of 0.2 μM
962	Voriconazole (adult patients and oral dosing) <sup>37</sup>	Multiple oral (two 400 mg doses, ii = 12, then 200 mg, addl = 11, ii = 12)	Linear and time-varying Michaelis–Menten elimination, with very large IIV (variance 1.39). Box-Cox transformed bioavailability. Exponential residual error (seven parameters)	72 ± 5 h 168 ± 5 h	Cmin

Abbreviations: addl, additional given dose; Amt, amount; AUC, area under the curve of concentrations versus time; AUC<sub>τ,SS</sub>, AUC at steady state between two doses; Cmin, trough concentration; ii, interdose interval in hours; IIV, inter-individual variability; IOV, interoccasion variability; i.v., intravenous; NDSuni, N-desethyl-sunitinib; PK, pharmacokinetics; SS, steady state; Suni, sunitinib.

error on parameter value could be defined by  $\Delta\hat{\theta}_i = \frac{\theta_{i,MBR} - \theta_{i,NM}}{\theta_{i,NM}} = \exp(\Delta\hat{\eta}_i) - 1$ . Thus, performance thresholds could be defined accordingly. If  $\Delta\hat{\eta}_i$  was lower than 0.001, estimation was considered excellent because the impact on parameter values would be negligible ( $\Delta\hat{\theta}_i < 0.1\%$ ). If  $\Delta\hat{\eta}_i$  was higher than 0.095, the estimation was considered discordant ( $\Delta\hat{\theta}_i > 10\%$ ). In other cases, estimation was considered acceptable. The same classification was applied to the absolute error on the PK outcomes measured with the real models.

Although NONMEM was considered as the reference that should return the best estimate of  $\eta_i$ , this assumption was challenged by comparing the OFV<sub>i</sub> returned by both software. However, the actual OFV<sub>i</sub> returned by NONMEM into the .phi file includes a constant term that is missing in the formula in the "MAP Bayesian estimation"

Section. Thus, the direct comparison of NONMEM's OFV<sub>i</sub> to mapbayr's OFV<sub>i</sub> (OFV<sub>i,MBR</sub>) could not be performed. A NONMEM-like OFV<sub>i</sub> (OFV<sub>i,NM-like</sub>) was recomputed using  $\hat{\eta}_{i,NM}$  with the same formula as in Section 2.1 to ensure comparison to OFV<sub>i,MBR</sub>.

## RESULTS

### Package features

mapbayr strongly relies on features provided by mrgsolve, a package to perform simulations from PK or PK/PD models. Notably, mrgsolve was intentionally designed to be similar to NONMEM in terms of model coding, with code blocks written in R/C++ with a syntax close to that of NONMEM's

FORTRAN. Thus, if a user is familiar with NONMEM, it is rather straightforward to transpose a model into mrgsolve, unlike other available packages such as RxODE or nlmixr.<sup>21,40</sup> mrgsolve also accepts data passed into a NM-TRAN format.

Overall, mapbayr was built around mrgsolve to perform MAP-BE from a mrgsolve model and includes the following features:

- MAP-BE with R only. An additional software such as NONMEM, or MATLAB is not needed.
- MAP-BE with every type of structural model accepted in mrgsolve, including time-varying covariates and nonlinear PK.
- MAP-BE with any random effects on parameters, including interoccasion variability (IOV) and correlations between IIV terms.
- MAP-BE with proportional, additive, mixed, and exponential residual error models. There is no need to transform the data or to pass additional arguments.
- MAP-BE with dependent variables defined in multiple compartments, such as parent drug and its metabolite.

However, procedures available in NONMEM that do not rely on a unique minimization of the likelihood with respect to the etas, such as mixture models, are not natively supported by mapbayr.

In practice, estimations are performed with a single function that only requires two arguments: model and data.

```
my_model <- mread("path/to/my/model/
  code.cpp") # a mrgsolve model
my_data <- read.csv("path/to/my/dataset.
  csv") # a NM-TRAN dataset
my_est <- mapbayest(my_model, my_data)
```

Additional features also include functions to enter information about administrations and observations so that the data set is automatically formatted to NM-TRAN format as well as methods to plot and summarize the results of estimation. These functions deal with the burden of formatting data and plotting results so that the programmer can focus on functions specific to the drug and TDM protocol. To that extent, model and estimation objects are meant to be exploited by functions coded by the user to derive the PK outcome of interest (AUC, simulated concentrations, dose proposal, etc.) and to be included into a Shiny application (Figure 1).

## Validation of test models

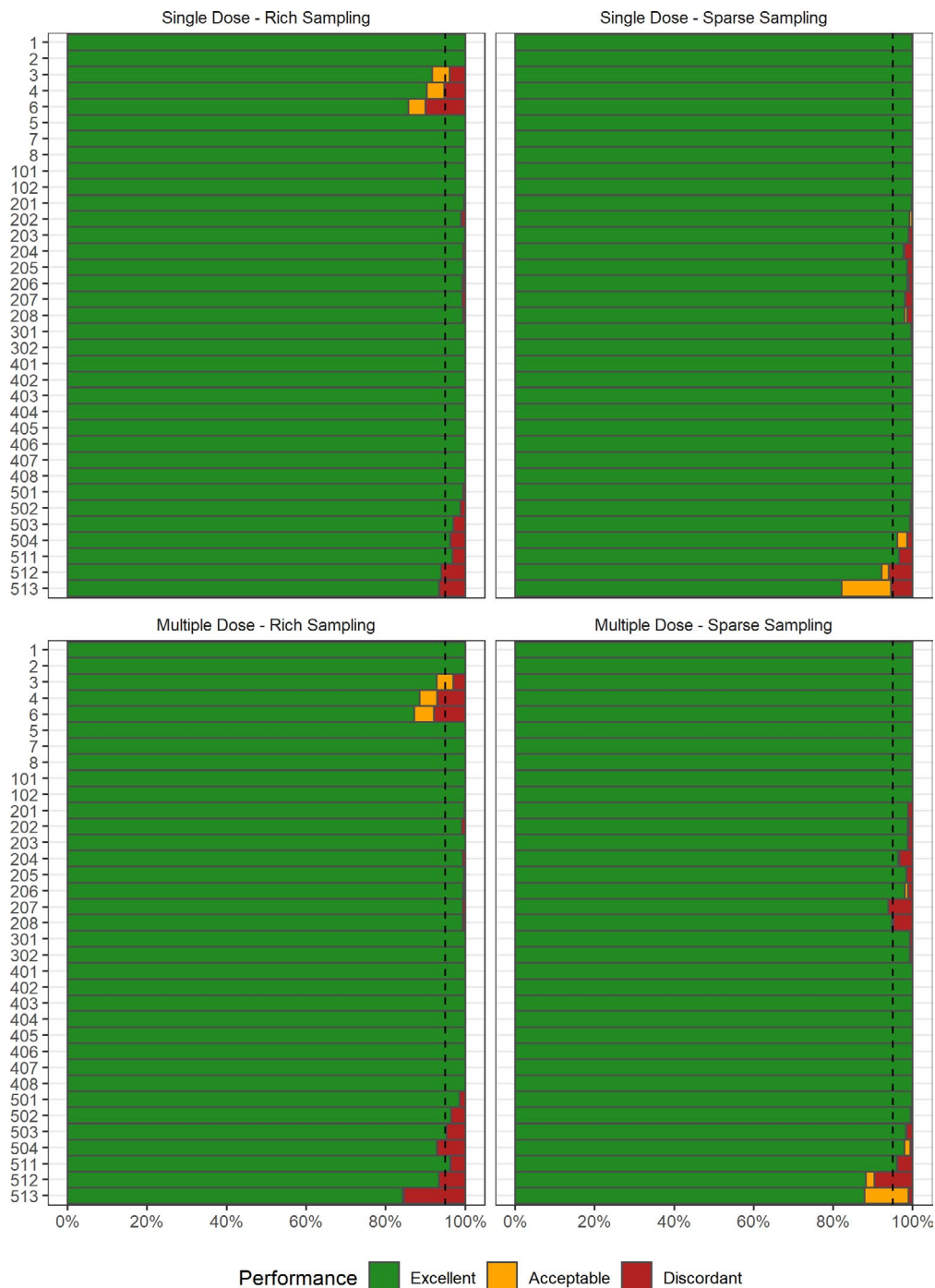
Over the 140,000 estimations performed with both NONMEM and mapbayr on test models, median  $\Delta\hat{\theta}_i$  was 0.0004%, and 98% of estimations were excellent

( $\Delta\hat{\theta}_i < 0.1\%$ ), 0.5% were acceptable, and 1.5% were discordant ( $\Delta\hat{\theta}_i > 10\%$ ) (Figure 2). Excellent performances were found in particular for the default models (Runs 1 and 2), models with bicompartimental distribution (101 and 102), time-varying covariates (301 and 302), and alternative residual error models (401 to 408).

However, in some situations, a higher percentage of individuals with discordant estimations was observed. The highest discordances were seen with Runs 3, 4, and 6 with rich sampling; among these 6000 individuals, 371 (6.2%) had discordant estimates. These models needed an estimation of lag time (Run 3) or a zero-order infusion duration from extravascular compartment (Runs 4 and 6), whereas no discrepancy was observed when bioavailability (Run 8) or first-order absorption constants (Runs 7 and 8) had to be estimated. Among these 371 patients,  $OFV_{i,MBR}$  was lower than  $OFV_{i,NM-like}$  in 225 patients (61%), suggesting that the actual  $\hat{\eta}_i$  was more likely to be found with mapbayr rather than NONMEM (Figure 3). Thus, mapbayr was probably worse than NONMEM in only 146 of the 6000 individuals (2.4%), and differences on parameter estimates were mainly observed on the absorption parameters (lag time [LAG] or infusion duration [DUR]) rather than on apparent CL, with median  $\Delta\hat{\theta}_{i,k=LAG \text{ or } DUR} = 24\%$  and  $\Delta\hat{\theta}_{i,k=CL} = 1.6\%$ , respectively.

For models with a nonlinear Michaelis–Menten elimination (Runs 201 to 208), 2.5% of estimations were discordant in the “multiple doses + sparse sampling” setup. This rate was up to 6.1% with Model 207, when KA, VC, CL,  $V_{MAX}$ , and  $K_M$  had to be estimated from a single point at steady state. Unlike Runs 3, 4, and 6,  $OFV_{i,MBR}$  was always the same or higher than  $OFV_{i,NM-like}$  (Figure 3), suggesting that discordant estimates returned by mapbayr were probably less correct compared with NONMEM’s.

For Runs 501 to 513, the percentage of individuals with discordant estimations increased proportionally to the IIV value set in the model. Focusing on the “multiple doses + rich sampling” setting (Figure 2), a maximum of 15% discordances was observed with Model 513 ( $\omega_k^2 = 2$  on every parameter). The percentage of discordant estimations was not higher than 7% if  $\omega_k^2$  was equal to 2 on certain parameters only (Runs 511 and 512) or if  $\omega_k^2$  was less or equal to 1 on all parameters (from 501 to 504).  $OFV_{i,MBR}$  was often higher than or equal to  $OFV_{i,NM-like}$  (Figure 3). Because simulations were performed by sampling from large parameter distributions, we hypothesized that a substantial number of PK profiles were probably abnormal and reperformed the analysis after the exclusion of PK profiles with concentrations censored to 0.1  $\mu\text{g/ml}$ . All sampling/dosing cohorts combined, a maximum of 4.9% discordance was observed (Run 513). Focusing on a specific cohort, only 3/28 returned a discordance rate higher than 5%, all with at least two  $\omega_k^2 = 2$  (Table S1).

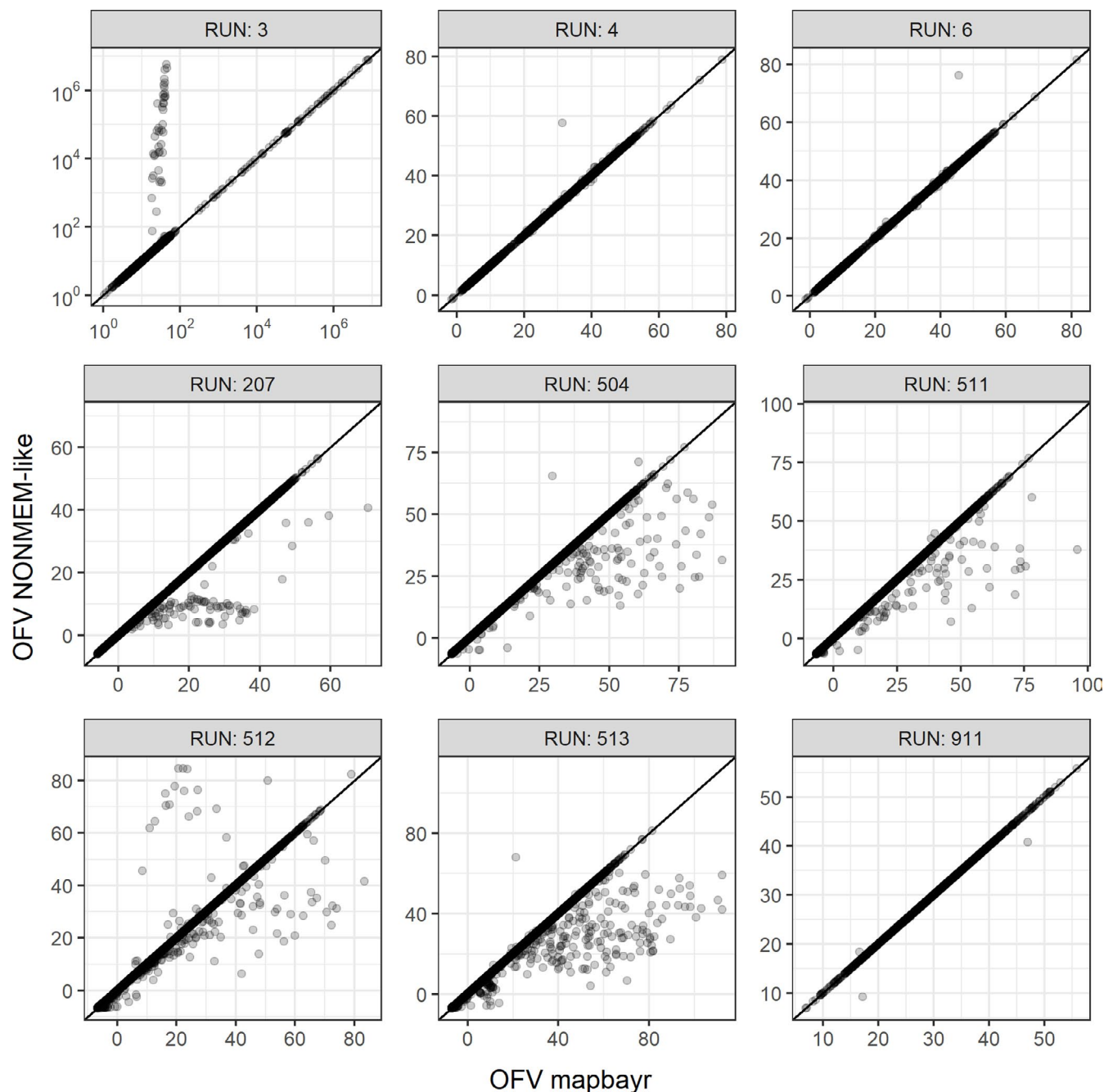


**FIGURE 2** Performance with 35 test models and four dosing/sampling regimens on parameter estimation. Each line represents 1000 estimations with an associated performance score: excellent if  $\Delta\hat{\theta}_i < 0.1\%$ , discordant if  $\Delta\hat{\theta}_i > 10\%$ , and acceptable in between. Dashed line indicates 95th percentile

### Validation of the real models

For the seven real models, the performance of mapbayr was satisfactory with overall 97.3% and 99.3% of excellent estimations for PK parameters and PK outcomes, respectively (Figure 4). The run with ibrutinib (911), a complex model with 12 parameters to estimate, returned a median  $\Delta\hat{\theta}_i$  of 0.05%, compared with 0.0004% for the test models.

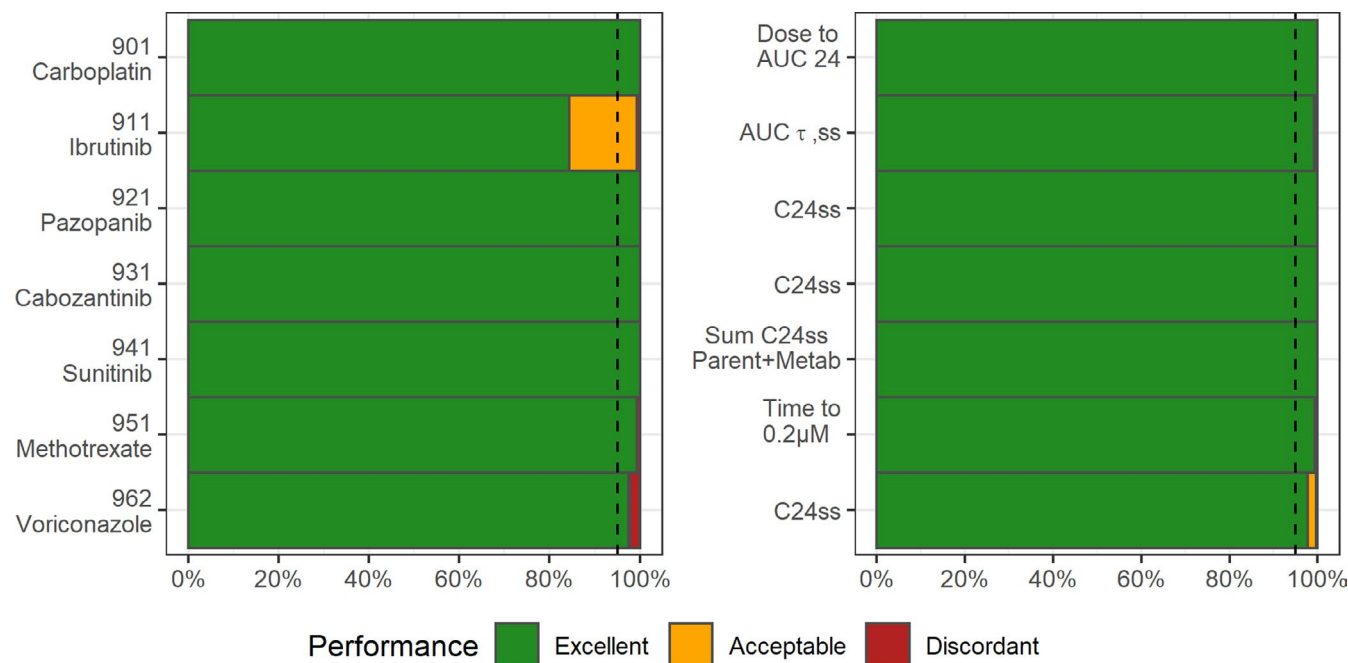
Despite this genuine loss in performance (about 150 times less precise), estimations were satisfactory in terms of parameters (84.3% excellent and only 0.7% discordant) and in terms of PK outcome with only 5/1000 individuals with an error  $>10\%$  on  $AUC_{\tau,SS}$ . For methotrexate (Run 951), the predicted time to reach a concentration below  $0.2 \mu M$  was discordant in only 6/1000 patients, corresponding to outlier situations when concentration was already lower



**FIGURE 3** OFVs at maximum likelihood for mapbayr and NONMEM. They were aligned on the identity line for the majority of individuals (4000 per run). Discrepancies were in favor of mapbayr for Run 3 (lag time), mainly in favor of NONMEM for Runs 207 (Michaelis–Menten elimination) and 504–513 (large inter-individual variability), and balanced for Runs 4, 6 (infusion duration), and 911 (ibrutinib). One out-of-bound value is omitted in Run 911. OFV, objective function value

than  $0.2 \mu\text{M}$  at the first sample, or concentrations higher at 48 h than 24 h postdose. For voriconazole, trough concentration predictions were discordant for 6/1000 patients only, despite the structural complexity of the model and the very large variance set on Michaelis–Menten elimination parameters (shared  $\eta$  with  $\omega_k^2 = 1.39$ ). For the other real models, 100% rates of “excellent” estimation (difference  $<0.1\%$ ) between mapbayr and NONMEM

were achieved. The proposed dose to reach an AUC of  $24 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{ml}$  for carboplatin (Run 901) ranged from 0 to 6000 mg. The steady-state trough concentrations of pazopanib, cabozantinib, and sunitinib + NDSunitinib were estimated identically by both software (median values 19 mg/L, 0.66 mg/L, and 45 mg/L, respectively), which would lead to an identical dose adaptation if used in the context of TDM.



**FIGURE 4** Performance with seven real models on parameter (left) and specific PK outcome (right) estimation. Dashed line indicates 95th percentile. AUC, area under the curve of concentrations versus time;  $AUC_{\tau,ss}$ , AUC at steady state between two doses; C24ss, trough concentration at steady state

## DISCUSSION

A package that enables the MAP-BE of PK parameters in R was developed, and its prediction capacity was validated against the gold-standard software NONMEM.

The performance of mapbayr is overall equivalent to NONMEM's for a wide variety of test models. Most of the discrepancies were observed when large IIVs were investigated (Runs 501 to 513), notably when  $\omega_k^2 = 2$  on all parameters (Run 513). This is probably because large variances cause a flatter surface of the likelihood, which makes minimization difficult. However, in real-life situations, such high discordance rates are unlikely because the current test scenarios probably returned abnormal PK profiles due to sampling from very large distributions for a majority of parameters. Indeed, the reanalysis of test model data without censored concentrations (0.1  $\mu$ g/ml) returned more acceptable results (Table S1). In real life, very large variances ( $>1$ ) on several parameters and such aberrant profiles seem highly unlikely. For the voriconazole model, excellent rates of concentration estimation were observed despite a variance higher than one on elimination parameters (Figure 3). Overall, for a few individuals, mapbayr is genuinely outperformed by NONMEM when MAP-BE is performed with large IIV variances ( $\omega_k^2 > 1$ ) on several estimable parameters. In those rare cases, mapbayr use remains possible, although it would be advisable to perform a validation versus NONMEM from simulated data with the expected dosing/sampling strategy (i.e., “real-models” setting).

Several discrepancies were also seen when lag time or infusion duration were estimated, but the exploration of  $OFV_i$  suggested that estimates from mapbayr were often more likely than those of NONMEM. This might be because lag times can create big discontinuities in  $OFV_i$ , due to the prediction of null concentrations if a lag time is greater than an observation time. For instance, if a concentration is observed at time  $t = 0.5$  h, and a lag time of 1 h (typical value) is tested by the optimization algorithm, an extremely high  $OFV_i$  would be returned whatever the values of the other parameters (CL, V) because the dose is still missing in the system. This situation leads to local minimums, which is why  $OFV_i$  around  $10^4$  to  $10^7$  were observed for some patients in Run 3, whereas the global minimum was expected around  $10^1$  or  $10^2$  (Figure 3). Thus, for some patients, when lag time and infusion duration had to be estimated, mapbayr could outdo NONMEM provided that our own computation of  $OFV_{i,NM-like}$  is not false.

However, in other situations (Michaelis–Menten elimination, large IIV), differences between mapbayr and NONMEM were often in favor of the latter. The different algorithms used (L-BFGS-B vs. BFGS) and their associated settings probably explain these discrepancies in estimation. The hypothesis of differences in concentration prediction that would distort the computation of  $OFV_i$  is less likely. Both software use the LSODA ODE solver to predict concentrations, and its C++ implementation in mrgsolve was found to be consistent to NONMEM's given the performances provided by mrgsolve.<sup>41</sup>

Estimation of parameters for real models (901 and more) returned a high percentage of patients with excellent performance despite a higher complexity in both structural and error models. This proves the estimation returned by `mapbayr` ( $\hat{\eta}_{i,MBR}$ ) is as reliable than the NONMEM estimate ( $\hat{\eta}_{i,NM}$ ). However, it cannot inform us regarding the ability to return the actual value of  $\eta_i$ . Indeed, although any PK model reported in the literature could theoretically be coded within `mapbayr` to perform MAP-BE and derive an individualized dose, the Bayesian estimation design must have been previously validated.<sup>42</sup> First, the residual error defined in the PK model must be small enough to correctly estimate PK parameters and avoid  $\eta$ -shrinkage on key parameters (to be defined depending on the clinical applications).<sup>43</sup> Second, the sampling strategy must have been previously validated to make sure that parameter estimation is precise enough, especially when very sparse sampling is used in the context of a routine TDM. These questions of design optimality can be addressed with specific software (notably the R packages PFIM<sup>44</sup> or PopED<sup>45</sup>) or more pragmatic approaches such as validation on a clinical data set.

There was no proper comparison of run times of `mapbayr` versus NONMEM; however, there is no doubt that the first is slower because it was mainly written in R language, which is known to be slower than FORTRAN. Computation time increased with the number of parameters estimated: from milliseconds per individual for simple models with three to four parameters, to a couple of seconds for complex models with 12 parameters such as ibrutinib. Hence, `mapbayr`'s run times are fully compatible with routine use in clinical practice.

Although some difficulties in the generalization of MIPD remain to be overcome (e.g., regulatory aspects that may require registration of these tools as medical devices in some countries),<sup>46</sup> this tool will undoubtedly be of great interest for clinically oriented researchers.

From the estimated PK parameters, the user can derive PK outcomes of interest with standard R programming. Using simple arithmetic functions, an AUC can be derived from (oral) CL and dose. Moreover, using the `mrgsolve` framework, individual concentrations can be predicted at any times assumed relevant by the user. For example, the concentration of a tyrosine kinase inhibitor could be predicted exactly 24 h after the last intake to compare it to an efficacy threshold if sampling time has not been respected.<sup>47</sup> The time at which a drug concentration reaches a given threshold can also be predicted to infer the time to next administration or to decide on a patient's discharge (e.g., for methotrexate). Alternative dosing schedules can also be simulated from *a posteriori* individual PK parameters to predict dose adjustment and manage drug exposure. Several examples of shiny applications that include

these procedures are provided in a dedicated repository at <https://github.com/FelicienLL/mapbayr-shiny>.

Currently, estimations performed by `mapbayr` are only maximum *a posteriori*, which means most probable parameter values without taking uncertainties of estimation into account. Recently, Bayesian data assimilation methods have been suggested to overcome this limitation in the context of TDM.<sup>48</sup> Future versions of `mapbayr` could implement procedures based on the Fisher information matrix or on sampling from the posterior distribution. As a free and open-source package, `mapbayr` is developed on Github and available on Comprehensive R Archive Network. Users are welcome to suggest features, report bugs, and participate in development at <https://github.com/FelicienLL/mapbayr>.

In conclusion, instead of providing a ready-made application that would only be applicable for a limited number of users and clinical situations and mimic existing MIPD software, we developed a general tool to deal with the most sensitive step of model-based TDM: the MAP-BE. With `mapbayr`, anyone familiar with R can transpose any of his/her own models into a Shiny web application to perform TDM with a reliable MAP-BE of individual parameters without external modeling software. We hope this approach will help the development of MIPD, especially in less-considered therapeutic areas such as oncology.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors warmly thank Kyle T. Baron (Metrum Research Group) for the development of the `mrgsolve` package and his agreement to work from his tutorial on maximum *a posteriori* Bayes estimation.

## CONFLICT OF INTEREST


The authors declared no competing interests for this work.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

F.L.L., F.P., F.T., E.C., and M.W.K. wrote the manuscript. F.L.L., E.C., and M.W.K. designed the research. F.L.L. performed the research. F.L.L. and M.W.K. analyzed the data. F.L.L. contributed new analytical tools.

## ORCID

Félicien Le Louedec  <https://orcid.org/0000-0003-3699-2729>

Florent Puisset  <https://orcid.org/0000-0002-3083-5784>

Fabienne Thomas  <https://orcid.org/0000-0001-9886-412X>

Étienne Chatelut  <https://orcid.org/0000-0002-7740-9096>

Mélanie White-Koning  <https://orcid.org/0000-0001-5072-5489>

## REFERENCES

1. Definitions of TDM &CT. <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>. Accessed June 21, 2021.



2. Kang J-S, Lee M-H. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009;24:1-10.
3. Ting LSL, Villeneuve E, Ensom MHH. Beyond cyclosporine: A systematic review of limited sampling strategies for other immunosuppressants. *Ther Drug Monit.* 2006;28:419-430.
4. Chatelut E, Pivot X, Otto J, et al. A limited sampling strategy for determining carboplatin AUC and monitoring drug dosage. *Eur J Cancer.* 2000;36:264-269.
5. Tranchand B, Amsellem C, Chatelut E, et al. A limited-sampling strategy for estimation of etoposide pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemotherapy Pharmacology.* 1999;43:316-322.
6. van Kuilenburg ABP, Häusler P, Schalhorn A, et al. Evaluation of 5-fluorouracil pharmacokinetics in cancer patients with a C. 1905+1G>A mutation in DPYD by means of a Bayesian limited sampling strategy. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:163-174.
7. Wicha SG, Mårtson A-G, Nielsen EI, et al. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics. *Clin Pharm Therap.* 2021;109:928-941.
8. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res.* 1972;5:411-459.
9. Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann A, et al. *NONMEM Users Guides.* San Francisco: NONMEM Project Group, University of California; 1992.
10. BestDose Software. <http://www.lapk.org/bestdose.php>. Accessed June 21, 2021.
11. InsightRX—Precision Dosing Done Right. <https://www.insight-rx.com/>. Accessed June 21, 2021.
12. Precise PK. A leading therapeutic drug monitoring software for model-based Bayesian precision dosing. <https://precisepk.com/>. Accessed June 21, 2021.
13. Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijssen M, et al. Software tools for model-informed precision dosing: how well do they satisfy the needs? *Front Pharmacol.* 2020;11:620.
14. Dijkman SC, Wicha SG, Danhof M, et al. Individualized dosing algorithms and therapeutic monitoring for antiepileptic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:663-673.
15. Rousseau A, Marquet P, Debord J, et al. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer agents. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38:315-353.
16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. <https://www.R-project.org/>. Accessed June 21, 2021.
17. Shiny. <https://shiny.rstudio.com/>. Accessed June 21, 2021.
18. Wojciechowski J, Hopkins AM, Upton RN. Interactive pharmacometric applications using R and the shiny package. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2015;4:e00021.
19. Okour M. DosePredict: A shiny application for generalized pharmacokinetics-based dose predictions. *J Clin Pharmacol.* 2020;60:1502-1508.
20. Wicha SG, Kees MG, Solms A, et al. TDMx: A novel web-based open-access support tool for optimising antimicrobial dosing regimens in clinical routine. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:442-444.
21. Fidler M, Wilkins JJ, Hooijmaijers R, et al. Nonlinear mixed-effects model development and simulation using nlmixr and related R Open-Source Packages. *CPT: Pharmacom Sys. Pharmacol.* 2019;8:621-633.
22. Comets E, Lavenu A, Lavielle M. Parameter estimation in nonlinear mixed effect models using saemix, an R implementation of the SAEM algorithm. *J Stat Softw.* 2017;80:1-41.
23. Wang W, Hallow KM, James DA. A tutorial on RxODE: simulating differential equation pharmacometric models in R. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016;5:3-10.
24. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative systems pharmacology and physiologically-based pharmacokinetic modeling with mrgsolve: a hands-on tutorial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8:883-893.
25. Baron KT, Gillespie B, Margossian C, et al. mrgsolve: simulate from ODE-based models. <https://CRAN.R-project.org/package=mrgsolve>. Published 2020. Accessed June 21, 2021.
26. Kang D, Bae K-S, Houk BE, et al. Standard error of empirical bayes estimate in NONMEM® VI. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2012;16:97.
27. Kim M-G, Yim D-S, Bae K-S. R-based reproduction of the estimation process hidden behind NONMEM® Part 1: first-order approximation method. *Transl Clin Pharmacol.* 2015;23:1.
28. Bae K-S, Yim D-S. R-based reproduction of the estimation process hidden behind NONMEM® Part 2: First-order conditional estimation. *Transl Clin Pharmacol.* 2016;24:161.
29. Generate MAP Bayes parameter estimates. [https://mrgsolve.github.io/blog/map\\_bayes.html](https://mrgsolve.github.io/blog/map_bayes.html). Accessed June 21, 2021.
30. Bauer RJ. NONMEM tutorial part I: Description of commands and options, with simple examples of population analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8:525-537.
31. Nash JC, Varadhan R, Grothendieck G. optimx: expanded replacement and extension of the “optim” function. <https://CRAN.R-project.org/package=optimx>. Published 2020. Accessed March 23, 2021.
32. Moeung S, Chevreau C, Broutin S, et al. Therapeutic drug monitoring of carboplatin in high-dose protocol (TI-CE) for advanced germ cell tumors: Pharmacokinetic results of a phase II multicenter study. *Clin Cancer Res.* 2017;23:7171-7179.
33. Gallais F, Ysebaert L, Despas F, et al. Population pharmacokinetics of ibrutinib and its dihydrodiol metabolite in patients with lymphoid malignancies. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:1171-1183.
34. Le Louedec F, Gallais F, Thomas F, et al. Limited sampling strategy for determination of ibrutinib plasma exposure, Joint analyses with metabolite data. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14.
35. Nguyen L, Chapel S, Tran BD, et al. Updated population pharmacokinetic model of cabozantinib integrating various cancer types including hepatocellular carcinoma. *J Clin Pharmacol.* 2019;59:1551-1561.
36. Yu H, van Erp N, Bins S, et al. Development of a pharmacokinetic model to describe the complex pharmacokinetics of Pazopanib in cancer patients. *Clin Pharmacokinet.* 2016;56:293-303.
37. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, et al. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:3032-3042.
38. Yu H, Steeghs N, Kloth JSL, et al. Integrated semi-physiological pharmacokinetic model for both sunitinib and its active metabolite SU12662. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79:809-819.
39. Faltaos DW, Hulot JS, Urien S, et al. Population pharmacokinetic study of methotrexate in patients with lymphoid malignancy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58:626-633.

40. Schoemaker R, Fidler M, Laveille C, et al. Performance of the SAEM and FOCEI algorithms in the open-source, nonlinear mixed effect modeling tool nlmixr. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8:923-930.
41. GitHub. mrgsolve/nmtests. <https://github.com/mrgsolve/nmtests>. Accessed June 21, 2021.
42. van der Meer AF, Marcus MAE, Touw DJ, et al. Optimal sampling strategy development methodology using maximum A posteriori Bayesian estimation. *Ther Drug Monit*. 2011;33:133-146.
43. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J*. 2009;11:558-569.
44. Dumont C, Lestini G, Le Nagard H, et al. PFIM 4.0, an extended R program for design evaluation and optimization in nonlinear mixed-effect models. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;156:217-229.
45. Nyberg J, Ueckert S, Strömberg EA, et al. PopED: an extended, parallelized, nonlinear mixed effects models optimal design tool. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012;108:789-805.
46. Kluwe F, Michelet R, Mueller-Schoell A, et al. Perspectives on model-informed precision dosing in the digital health era: challenges, opportunities, and recommendations. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109:29-36.
47. Leenhardt F, Viala M, Tosi D, et al. Therapeutic Bayesian monitoring of sunitinib in two patients with impaired absorption or elimination. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):1182-1184.
48. Maier C, Hartung N, Wiljes J, et al. Bayesian data assimilation to support informed decision making in individualized chemotherapy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020;9:153-164.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Le Louedec F, Puisset F, Thomas F, Chatelut É, White-Koning M. Easy and reliable maximum *a posteriori* Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters with the open-source R package mapbayr. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;00:1–13. <https://doi.org/10.1002/psp4.12689>

## 2 Busulfan

Le deuxième travail concerne le suivi thérapeutique pharmacologique du busulfan.

Le busulfan est un médicament de chimiothérapie cytotoxique, indiqué dans le conditionnement myéloablatif avant la greffe de moelle osseuse en pédiatrie. La question de l'individualisation de la dose est prépondérante pour ce médicament à marge thérapeutique étroite, pour lequel un STP est fréquemment réalisé, en complément d'un calcul initial de la dose basé sur des abaques spécifiques prenant en compte le poids de l'enfant.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'hôpital Ramathibodi (Bangkok, Thaïlande), où la dose initiale de busulfan était calculée différemment des standards internationaux puis suivie de la réalisation de sept prélèvements par jour pour le suivi thérapeutique pharmacologique. L'objectif de ce travail était de rationaliser les pratiques de calcul de doses *a priori* et *a posteriori* dans cette population thaïlandaise. Un modèle de pharmacocinétique de population et des méthodes d'individualisation de doses ont été développés et évalués grâce à l'analyse rétrospective de données de STP. Il a abouti au développement d'une application *shiny* où les doses de busulfan sont calculées à partir d'une estimation Bayésienne de la clairance basée sur trois concentrations par jour de STP, au lieu de sept actuellement.

Ce travail fait l'objet d'une publication en vue d'une soumission au journal *Transplantation and Cellular Therapy*.

Title:

Model-informed precision dosing of intravenous busulfan in pediatrics Thai patients.

Authors:

Apichaya Puangpetch [1], Fabienne Thomas [2], Usanarat Anurathapan [3], Samart Pakakasama [3], Suradej Hongeng [3], Étienne Chatelut [2], Chonlaphat Sukasem [1], Félicien Le Louedec [2].

Affiliations

[1] Division of Pharmacogenomics and Personalized Medicine, Department of Pathology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400 (Thailand).

[2] Laboratoire de Pharmacologie, Institut Claudius-Regaud, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, INSERM U1037, Université Paul Sabatier, Toulouse (France)

[3] Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400 (Thailand)

## Abstract

**Background.** Intravenous busulfan is an essential part of myeloablative conditioning chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in pediatrics. Dose individualization is essential to control the exposure and maximize the therapeutic response. Currently, in our center, the initial dose is calculated from age and body-surface area, and seven samples per day are needed for therapeutic drug monitoring (TDM).

**Objective.** To identify the best strategy for dose individualization of busulfan in the Thai pediatric population, both *a priori* from patient characteristics, and *a posteriori* based on TDM.

**Study design.** Pharmacokinetic data (2018 plasma concentration) collected over 323 days of treatment in 135 pediatric (median age 8 years old) Thai patients were retrospectively analyzed with a population approach. A stepwise covariate modelling procedure was conducted to identify the best predictors of clearance, including pharmacogenetics variables such as genetic polymorphism of Glutathione S-transferase Alpha-1 (GSTA1), of GST Pi-1 and copy number variation of GST Mu-1. A limited sampling strategy to predict clearance from sparse TDM data was explored. The days when TDM should be performed, and its performance towards a formula-based dose individualization strategy were identified thanks to a simulation-estimation procedure that considered covariate distribution, inter-individual, inter-occasion and residual variabilities.

**Results.** A population pharmacokinetics model was developed. Body weight (BW), the presence of a malignant disease (MALIGN) and the presence of a genetic polymorphism of GSTA1 (GSTA1) were predictors of CL *a priori* such as:  $CL = 6.38 \cdot (BW/25)^{0.786} \cdot 0.896^{MALIGN} \cdot 0.894^{GSTA1}$ . A TDM based on concentrations collected 0.25, 2 and 5 hours after the end of the 3-hour infusion were sufficient to obtain a Bayesian estimate of clearance *a*

*posteriori* (root-mean-square error: 0.16 L/h). In the simulation study, 90% of the patients had a cumulative AUC within a 69-151% interval around the target AUC if doses were calculated from the pharmacogenetics-based formula. This interval shrank to 85-124% if TDM was performed once at Day 1 and to 90-116% if TDM was performed at Days 1 and 3.

**Conclusion.** This comprehensive approach quantified the benefit of TDM to control busulfan exposure in Thai pediatric patients and suggest decreasing the number of samples from seven to three per day of TDM. A user-friendly web-application is now available for routine dose calculation.

## 1. Introduction

Busulfan, a bifunctional alkylating agent, is commonly used as part of chemotherapeutic conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Busulfan has a narrow therapeutic range and documented pharmacokinetics-pharmacodynamics relationships [1]. Low busulfan exposure, measured as the cumulative area under the concentration-time curve (AUC) over the 4 days of treatment, is associated with a higher risk of graft rejection or disease relapse [2,3]. High systemic exposure is associated with toxicity such as veno-occlusive disease, acute graft-versus-host disease (GvHD) and transplantation-related death [3–6]. Several (but rather consistent each other) targets of cumulative AUC exist, such as 14,400 – 21,600  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  (originally expressed as 900 – 1,350  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  every 6 hours) as proposed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) [7] or 14,400 – 24,000  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  (originally expressed as 900 – 1,500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  every 6 hours) as proposed by the European Medicine Agency (EMA) [8].

Consequently, dose individualization in order to control inter-individual variability (IIV) of AUC is essential. For this purpose, the aforementioned health authorities provided nomograms based on body weight that were developed from pharmacokinetic (PK) data collected among European and American populations. In addition, for the pediatric population, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended in summary of product characteristics [7,8]. It consists in measuring several plasma concentrations after drug administration in order to calculate the individual AUC and to adapt the next doses consequently. The AUC can be inferred from a limited number of blood samples if a population pharmacokinetics (PK) model is used for the Bayesian estimation of individual parameters [3,9–11].

At the Ramathibodi hospital (Bangkok, Thailand), busulfan is given intravenously once a day, with an initial dose calculated as function of age and body surface area [12,13]. A retrospective

analysis of busulfan concentration data collected from pediatric patients treated in our center had already been reported [14]. A wide IIV in exposure after the first dose was observed, suggesting that our current dose-calculation is probably suboptimal. This previous work also found pharmacogenetics – pharmacokinetics relationships for busulfan with a 28% lower clearance in Glutathione S-Transferase Alpha 1 \* B (GSTA1\*B) allele carrier patients as compared to wild-type patients. However, these univariable analyses did not take other potential sources of variability such as body size, age, disease, and co-medication into account. In addition, our current TDM practice consists in estimating the daily AUC with a compartmental analysis of seven samples drawn within the five hours after the end of infusion. This procedure is cumbersome for pediatric patients, and we could probably benefit from a Bayesian estimation method to decrease the number of samples.

In the current report, a population PK model of busulfan in Thai pediatric patients was developed with the objective to determine the best settings for *a priori* and *a posteriori* dose individualization in this population. The influence of clinical, biological and pharmacogenetic variables was explored with a covariate screening in order to derive a formula for *a priori* dose calculation, which was compared to reference dose-calculation nomograms. Another objective was to identify a limited sampling strategy in order to perform an *a posteriori* Bayesian estimation of the AUC from a few number of concentrations. Finally, the ability of the formula-based calculations and TDM procedures to reduce the IIV in exposure was quantified through simulations.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Subjects and treatments



Busulfan concentration data collected from pediatric patients who underwent HSCT and TDM at the Pharmacogenomics and Personalized Medicine Laboratory, Faculty of Medicine, Ramathibodi hospital in Thailand between 2015 and 2022 were retrospectively analyzed. Data from 93 of them (among 135) had already been published elsewhere [14]. Ethics approval for the study was obtained from the human research ethics committees of the Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University (certification number COA. MURA 2021/651 Ref.2273). Patients who underwent HSCT and receiving once-daily intravenous (i.v.) busulfan, with an adequate central venous access for blood sampling were recruited into this study.

Patients were treated for four consecutive days with once-daily 3-hour i.v. infusion of busulfan. The first dose (i.e., day 1) was calculated as function of body-surface area and age such as: 130 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, and 80 mg/m<sup>2</sup> for the age of > 7 years old (y.o.), 1-7 y.o. and < 1 y.o., respectively [12,13]. A therapeutic drug monitoring was performed at day 1 and/or day 2 and/or day 3 upon physician's decision in order to adjust the following dose(s) to obtain a target cumulative AUCs of 16,000 and 18,000 μM\*min for non-malignant [15] and malignant [16] patients, respectively. Blood samples were drawn just before and at time 3, 3.25, 3.5, 4, 5, 6, and 8 hours after the start of administration. AUC were determined with a compartmental analysis (Thermo Fisher Kinetica, Philadelphia, PA, USA). Of note, on physician's decision, some malignant disease patients received busulfan over 5 days instead of four, with a first dose given 7 days before the 4-day course (subsequently referred to as Day 0).

## 2.2. Busulfan concentration assay and Genotyping

Plasma busulfan concentrations were determined in the Pharmacogenomics and Personalized Medicine Laboratory of the Ramathibodi Hospital using a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The liquid chromatography system was an Agilent 1260 system equipped with Mass spectroscopic analysis using an AB Sciex API 3200 triple quadrupole MS/MS (Applied Biosystems, Framingham, Massachusetts, USA). The busulfan separation was performed on a BDS Hypersil C8 column (150×4.6 mm) with the isocratic chromatography conditions were a flow rate of 0.5 mL/min with mobile phase A: mobile phase B (60:40). Mobile phase A was 0.1% formic acid in 20 mM ammonium acetate and mobile phase B was 0.1% formic acid in acetonitrile. The coefficient of variation for intraday and interday precision was within 1.8%–9.7%, and accuracy was within 101.8%–104.5% of the nominal values for low, medium, and high-quality control (QC) concentration levels QCL, QCM, and QCH (0.6, 2.7, and 4.8 µg/mL, respectively).

The genotyping of *GST* was performed as previously described [14]. Purified genomic DNA template was 20 ng/µL for sequencing, 5 ng/µL for real time PCR and the optical density (OD) ratio at 260/280 nm was > 1.7. *GST* genotypes of patients including *GSTA1* (rs3957356, G-52A and rs3957357, C-69T, which defines haplotype -52G, -69C as *GSTA1*\*A and -52A, -69T as *GSTA1*\*B), *GSTM1* copy number variations and *GSTP1* (rs1695, A313G). The *GSTM1* and *GSTP1* genes were amplified by TaqMan genotyping assay (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA). The promoter region of *GSTA1* was investigated by Sanger Sequencing (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA) as a genotyping service (U2Bio, Bangkok, Thailand).

### 2.3. Base model development

A non-linear mixed effects model that describes the course of busulfan concentrations versus time was developed in NONMEM 7.4 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA).

Parameters were estimated with the first order conditional estimation and interaction (FOCE-I) algorithm. One and two-compartment models were evaluated as structural models. Inter-individual variability (IIV) and inter-occasion variability (IOV), where the occasion was defined as a treatment day, were explored by using an exponential-error model. Since body size is known to have a strong influence on clearance and volume(s) parameters in pediatrics, several approaches have been compared: body weight with estimated allometric exponent, free-fat mass with constant estimated allometric exponent [17], and body weight with body weight-dependent estimated allometric exponents [18]. Systematic day-to-day changes in PK parameters were also explored as fixed effects or as a time-dependent phenomenon [17]. Additive, proportional, and combined error models were investigated to describe residual variability. Models were compared based on the log-likelihood ratio test and evaluated with standard goodness-of-fit plots and prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) [19]. Parameter estimation precision was assessed with the covariance step in NONMEM.

## 2.4. A priori formula-based estimation of clearance

### 2.4.1. Development

Stepwise covariate modelling was performed in order to derive a formula that would predict the clearance before the first administration of busulfan thanks to the SCM procedure implemented in Pearl-Speaks-NONMEM [20]. Tested covariates were actual age, age modified with a maturation function  $(1/(1 + (\frac{40+age \cdot 52.14}{45.6})^{-2.3}))$  [18], height, body surface area (BSA), sex, malignant disease and fludarabine co-administration. A second covariate screening with additional pharmacogenetic variables was conducted on the subset of the population for which pharmacogenetic data were available and included: GSTA1 and GSTP1 mutation carrier (wild type vs. heterozygotes and homozygotes) and GSTM1 copy variation carrier (0 vs  $\geq 1$ ).

Categorical covariates were coded such as  $\theta_i = \theta_{TV} \cdot (\theta_{COV})^{COV_i}$  where  $\theta_i$  was the individual parameter value,  $\theta_{TV}$  the typical parameter value,  $\theta_{COV}$  the covariate effect to be estimated and  $COV_i$  the individual covariate value equal to 0 or 1. Continuous covariates were coded with an allometric function such as  $\theta_i = \theta_{TV} \cdot \left(\frac{COV_i}{median(COV)}\right)^{\theta_{COV}}$ , where  $median(COV)$  is the median value of the covariate in the population and  $COV_i$  a continuous variable. Statistical significance was defined with  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  during the forward and the backward procedures, respectively.

#### 2.4.2. Internal validation

The performance of the formulas to predict clearance at Day 1 was evaluated by comparing the formula-predicted individual CL to the reference individual CL. The latter was defined as the MAP-Bayesian estimate from the base model, in the patients with an exploration available at Day 1 and with every available concentrations taken into account. Precision and bias were assessed by the root-mean square error (RMSE) and mean percentage error (MPE), respectively.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_i^n (PRED_i - OBS_i)^2}$$

$$MPE(\%) = 100 \cdot \frac{1}{n} \sum_i^n (PRED_i - OBS_i) / OBS_i$$

Formulas were internally validated with a k-fold cross validation procedure. Data was split in  $k = 10$  parts and the following procedure was applied ten times: coefficient were re-estimated in NONMEM from nine tenth of the initial data, applied to predict CL on the remaining tenth, and compared to the reference clearance. The mean of the 10 RMSE and MPE obtained was compared to the RMSE and MPE obtained with the original data.

### 2.4.3. Evaluation

The performances of the proposal formulas to reduce the IIV of AUC at Day 1 were compared to the performance of the FDA and EMA BW-based nomograms, as well as to our current practice based on age and BSA. The FDA nomograms uses: 1.1 mg/kg if  $BW \leq 12$  kg, 0.8 mg/kg if  $BW > 12$ kg. The EMA nomograms uses: 1 mg/kg if  $BW \leq 9$  kg, 1.2 mg/kg if  $BW \geq 9$ kg and  $BW < 16$  kg, 1.1 mg/kg if  $BW \geq 16$  kg and  $BW \leq 23$  kg, 0.95 mg if  $BW > 23$  and  $BW \leq 34$  kg, and 0.8mg/kg if  $BW > 34$  kg. Our current dosing practice were defined in section 2.1. For our proposal formulas, a target AUC of 4,500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  (i.e. the median of the FDA target interval) was used to compute the dose. For each situation, the AUC at day 1 was calculated by dividing the dose by the reference “post-hoc” individual CL in the patients with an exploration available at Day 1 and non-missing pharmacogenetics data.

### 2.5. Limited Sampling Strategy

A strategy for estimating the busulfan CL from a limited number of samples jointly with a population pharmacokinetic model was evaluated. Maximum a posteriori Bayesian estimates (MAP-BE) of clearance were obtained by re-analyzing a limited number of samples per patient at Day 1 with the base model and the “MAXEVAL=0” specification in NONMEM. All combinations from 1 to 6 concentration-time points were evaluated. Only the patients for whom seven samples at Day 1 were actually drawn were included in this analysis. These were compared to a reference CL, defined as MAP-BE from 7 points, by calculating RMSE and MPE.

### 2.6. Evaluation of TDM strategies

The capacity of different dose individualization strategies to control inter-individual variability in exposure was explored with a simulation-estimation procedure. It was conducted over

5,000 virtual patients with the same characteristics than those of the actual dataset. Busulfan was administered over four days with daily 3-hour infusions with a cumulative AUC target of 16,000  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . Depending on the scenario, dose calculations were based on formulas or based on therapeutic drug monitoring. Scenarios #1 and #2 used the formulas obtained during the covariate screening without and with pharmacogenetics covariates, respectively. For the other scenarios, only the first dose was calculated from the pharmacogenetics-based formula. Doses at days 2, 3 and 4 were calculated based on MAP-BE of clearance, obtained from samples drawn according to the limited sampling strategy and analyzed with the base population PK model. TDM was performed only at Day 1 in scenario #3, at Day 1 and 3 in scenario #4, and at Day 1, 2 and 3 in scenario #6. Additionally, in scenario #5, TDM was performed at day 1 and 3, but with MAP-BE of CL from seven samples drawn each day of TDM. Simulations were performed from the model that include pharmacogenetics covariates. All the sources of variabilities were taken into account: IIV, IOV and residual variability, as well as covariate distribution with a sampling with replacement from the original data. Simulations and estimations were fully conducted in R 4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) using the packages `mrgsolve` [21] and `mapbayr` [22]. The 90% prediction interval of the cumulative AUC relative to target AUC was computed as a metric for inter-individual variability in exposure.

### 3. Results

#### 3.1. Patient Characteristics

The full cohort was composed of 2,018 busulfan concentrations, collected over 285 days from 135 patients. Patient demographics are described in Table 1. Median age was 8.0 years old, only 10 patients (7%) were under 2. The genetic cohort was composed of a subset of 114

patients (243 courses, 1718 concentrations) with characteristics similar to the whole population.

Characteristic	Full cohort, N = 135 <sup>1</sup>	Genetics cohort, N = 114 <sup>1</sup>
Age (y.o.)	8.0 (4.0, 12.0)	8.0 (5.0, 12.0)
Body Weight (kg)	25 (15, 40)	25 (18, 39)
Height (cm)	126 (102, 146)	127 (105, 147)
Body Surface Area (kg/m <sup>2</sup> )	0.93 (0.66, 1.28)	0.94 (0.72, 1.27)
Sex		
Female	62 (46%)	51 (45%)
Male	73 (54%)	63 (55%)
Diagnosis		
Hematologic benign disease	68 (50%)	62 (54%)
Hematologic malignancy (MALIGN)	38 (28%)	29 (25%)
Metabolic disease	5 (3.7%)	5 (4.4%)
Non-hematologic malignancy (MALIGN)	17 (13%)	14 (12%)
Primary immunodeficiency	7 (5.2%)	4 (3.5%)
Fludarabin Conditioning Regimen	104 (77%)	89 (78%)
Duration of Busulfan Regimen (days)		
4	116 (86%)	100 (88%)
5	19 (14%)	14 (12%)
Number of PK explorations		
1	7 (5.2%)	0 (0%)
2	107 (79%)	99 (87%)
3	20 (15%)	15 (13%)
4	1 (0.7%)	0 (0%)
PK explorations at Day 0	18 (95%)	14 (100%)
PK explorations at Day 1	133 (99%)	113 (99%)
PK explorations at Day 2	50 (37%)	45 (39%)
PK explorations at Day 3	83 (61%)	71 (62%)
PK explorations at Day 4	1 (0.7%)	0 (0%)
GSTM1 Copy Number Variations (0/1/2/3)		78 / 33 / 2 / 1 (68% / 29% / 2% / 1%)
GSTP1 Variant Carriers (Wild-type / Heterozygotes / Homozygotes)		65 / 46 / 3 (57% / 40% / 3%)
GSTA1 Variant Carriers (Wild-type / Heterozygotes / Homozygotes)		90 / 19 / 5 (79% / 17% / 4%)
<sup>1</sup> Median (Inter Quartile Range); n (%)		

**Table 1.** Characteristics of the cohort.

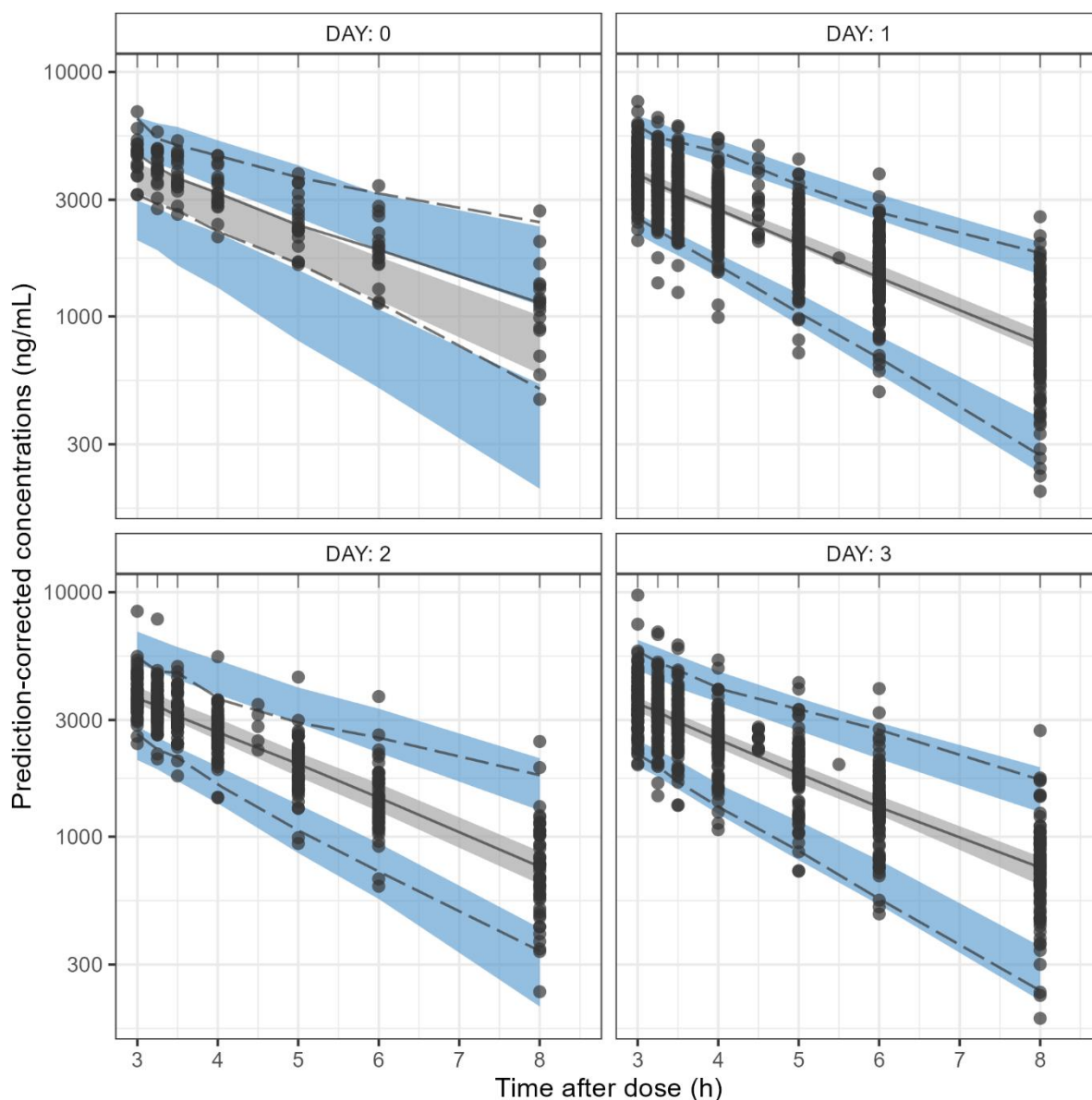
### 3.2. Model development

A one-compartment model with proportional residual variability best described the concentration data. Inter-individual variability and inter-occasion variability were observed on CL (26.0% and 14.1%, respectively) and volume of distribution (V, 16.3% and 13.8% respectively) with covariance terms between the two parameters. Clearance and volume systematically decreased (- 5.8%) from Day 2. The influence of body size was included with fixed allometric exponent on weight, estimated to 0.834 and 0.927 for CL and V, respectively. Final models parameters are summarized in Table 2 and pcVPC are shown in Figure 1.

Description	Base model Full cohort	Covariate model Full cohort	Covariate model Genetics
<b>Fixed effect parameters</b>			
Typical CL (TVCL, L/h)	5.85 (2.52%)	6.38 (2.87%)	6.16 (2.58%)
Typical V (TVV, L)	18.8 (1.80%)	20.2 (2.31%)	19.3 (2.04%)
Effect of body weight on CL (BW_CL)	0.834 (5.45%)	0.821 (5.03%)	0.786 (5.10%)
Effect of body weight on V (BW_V)	0.927 (3.58%)	0.907 (3.43%)	0.876 (3.61%)
Decrease of CL and V from Day 2 (DAY234_CLV)	0.942 (1.51%)	0.942 (1.52%)	0.951 (1.59%)
Effect of sex on V (SEX_V)		0.924 (1.96%)	0.918 (2.32%)
Effect of malignancy on V (MALIGN_V)		0.917 (3.25%)	
Effect of malignancy on CL (MALIGN_CL)		0.81 (4.69%)	0.896 (3.45%)
Effect of GSTA1 mutation on CL (GSTA1_CL)			0.894 (4.21%)
<b>Random effect parameters</b>			
IIV on CL	26.0% (8.05%)	23.8% (8.36%)	22.3% (10.10%)
IIV correlation between CL and V	84.4% (4.83%)	84.4% (5.20%)	81.8% (7.01%)
IIV on V	16.3% (8.41%)	14.8% (9.74%)	14.3% (9.93%)
IOV on CL	14.1% (9.88%)	14.1% (9.93%)	13.3% (8.28%)
IOV correlation between CL and V	67.9% (13.80%)	68.0% (13.70%)	60.0% (17.20%)
IOV on V	13.8% (8.63%)	13.8% (8.72%)	13.5% (8.68%)
Random unexplained variability	6.1% (5.32%)	6.1% (5.32%)	6.0% (5.61%)

**Table 2.** Final estimates of the models. Estimate (precision of estimation). Typical clearance (CL) and volume (V) are relative to an individual of 25 kg body weight, before Day 2. IIV: inter-individual variability. IOV: Inter-occasion variability. Random effects are shown as coefficient of variation, calculated as the square root of the variance.



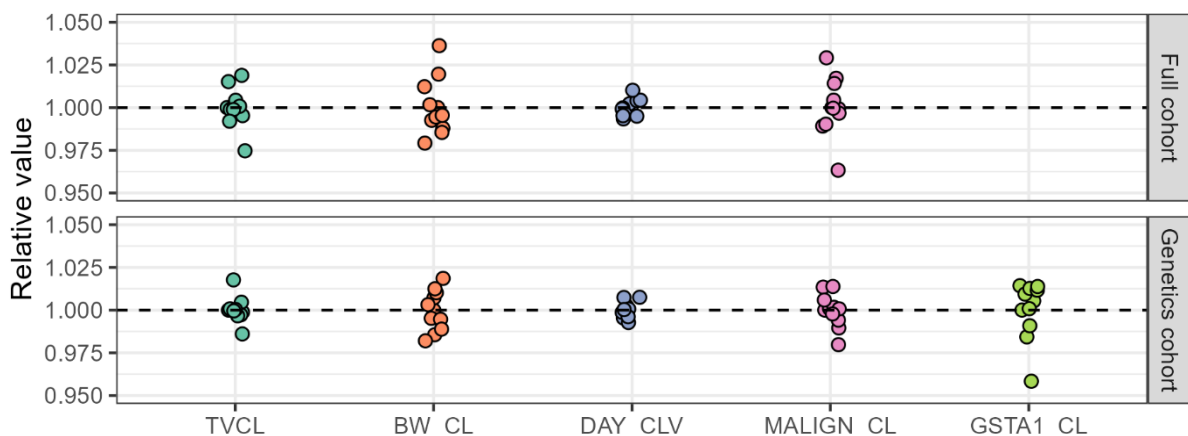


**Figure 1.** pcVPC of the base model. Predicted-corrected concentrations as function of the time after dose, stratified by the day of treatment. Points: observed concentrations. Lines: 2.5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 97.5<sup>th</sup> percentiles of observations. Areas: 95% prediction intervals of the 2.5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 97.5<sup>th</sup> percentiles of simulations.

### 3.3. A priori formula-based estimation of clearance

The covariate model developed on the full cohort found a smaller V in women (- 7.6%) and in malignant disease patients (-8.3%), and a smaller CL in malignant disease patients (-19.0%) (Table 2). In the pharmacogenetics cohort, only an effect of sex was observed on V (-8.2% in women), while CL was influenced by malignant disease (-10.4%) and GSTA1 mutation carrying

(-10.6%). Thus, the final equations for an *a priori* estimation of clearance at day 1 would be  $CL = 6.16 \cdot (BW/25)^{0.821} \cdot 0.810^{MALIGN}$  or  $CL = 6.38 \cdot (BW/25)^{0.786} \cdot 0.896^{MALIGN} \cdot 0.894^{GSTA1}$  if pharmacogenetic data is available. The predictive performance of these formulas were RMSE = 2.22 L/h and MPE = +3.5% for the first (n = 133 patients) and RMSE = 1.91 L/h and MPE = +2.4% for the second (n = 113 patients). The internal 10-fold cross validation procedure found consistent estimates of the formula coefficients, ranging within a +/- 4% interval around the value corresponding to the analysis of the whole dataset (Figure 2). Consistently, the mean RMSE and MPE were close to the original, with RMSE = 2.06 L/h and MPE = +3.3% for the full-cohort equation, and RMSE = 1.82 L/h and MPE = +2.5% for the genetic cohort equation.

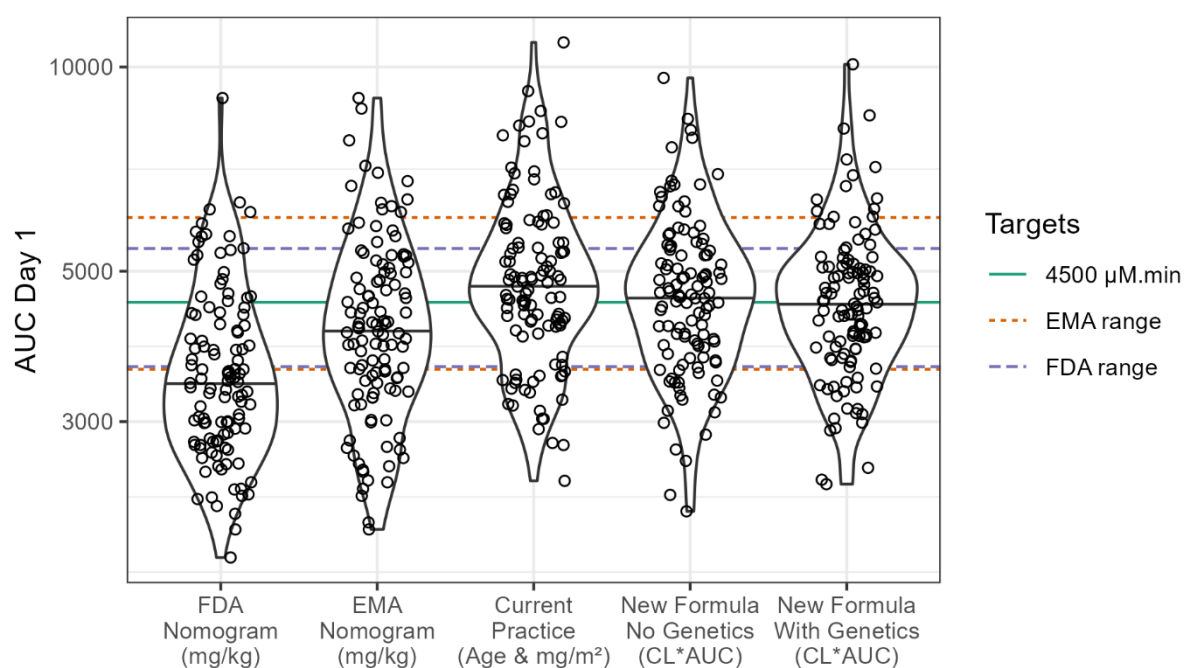


**Figure 2.** Parameters estimates of the typical value of clearance (TVCL), and of the effects of body weight (BW\_CL), day of treatment (DAY\_CLV), malignancy (MALIGN\_CL) and GSTA1 mutation (GSTA1\_CL) on clearance, obtained during the K-fold procedure. Values are relative to the original estimates. Upper panel: full cohort covariate model. Lower Panel: pharmacogenetics model.

### 3.4. Evaluation of formulas

The distribution of AUC at day 1 that would have been obtained in 113 patients if alternative dosing methods had been applied is reported in **Figure 3**. The FDA nomogram would have

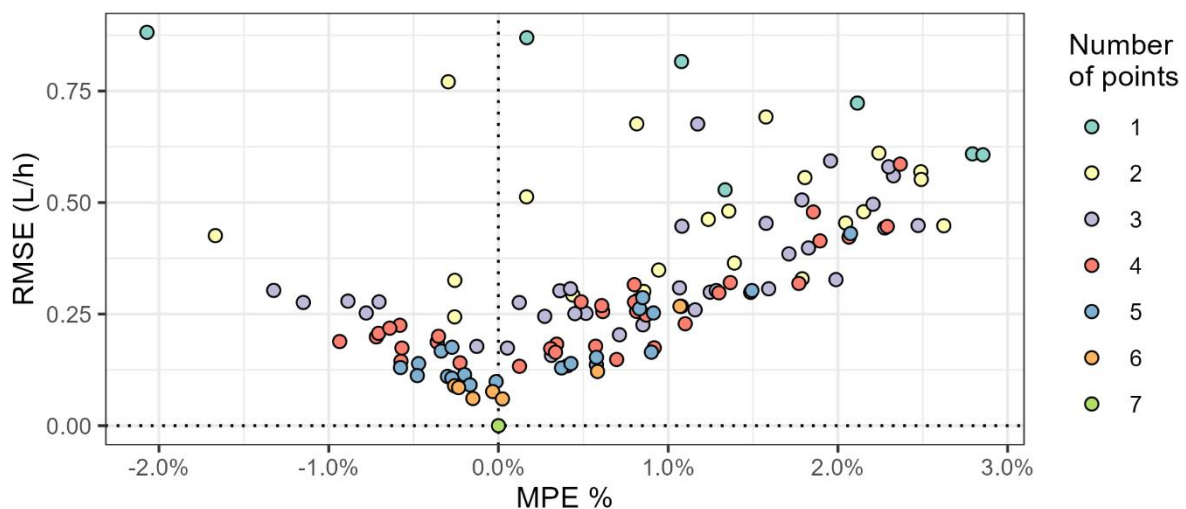
been used, only 30.1% of the patients would have met the FDA daily AUC requirement of 3,600 - 5,400  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  at Day 1, with a coefficient of variation (CV) of 31.1%. If the EMA nomogram had been used, 48.7% of patients would have met this AUC range, with a CV of 31.3%. The current dosing based on age and BSA shows an identical variability in AUC (CV = 30.1%), but at a higher level of exposure (median AUC 4,813  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ , as compared to 3,433  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  and 4,076  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  for FDA and EMA dosing, respectively). The new formulas developed in the current report shows a slightly decreased variability, with CV = 27.4% and CV = 26.8% for formulas without and with pharmacogenetics covariates, respectively.



**Figure 3.** Impact of different a priori dosing strategies on the area under the curve (AUC) of busulfan concentration. Dashed lines: recommended AUC interval by the FDA (3,600 - 5,400  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ ) and the EMA (3,500 - 6,000  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ ). Full line: target AUC of 4,500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ , the median value of the FDA range, and the target used in the calculation of doses with the new formulae. CL: formula-predicted clearance. EMA: European Medicine Agency. FDA: Food and Drug Administration.

### 3.5. Limited Sampling Strategy

One hundred and twenty-seven combinations of concentration-time points were tested among the 129 patients with a complete ( $n = 7$  samples) PK profile at Day 1 (Figure 4). Among the three concentration time-point strategies, T3.25h – 5h – 8h was associated with the lowest imprecision (RMSE = 0.16 L/h) and no bias (MPE = +0.3%). Changing the 5h time-point to 4h or 6h, or even deleting it is also associated with excellent estimation performance with RMSE of 0.25, 0.18 and 0.24 L/h, respectively.

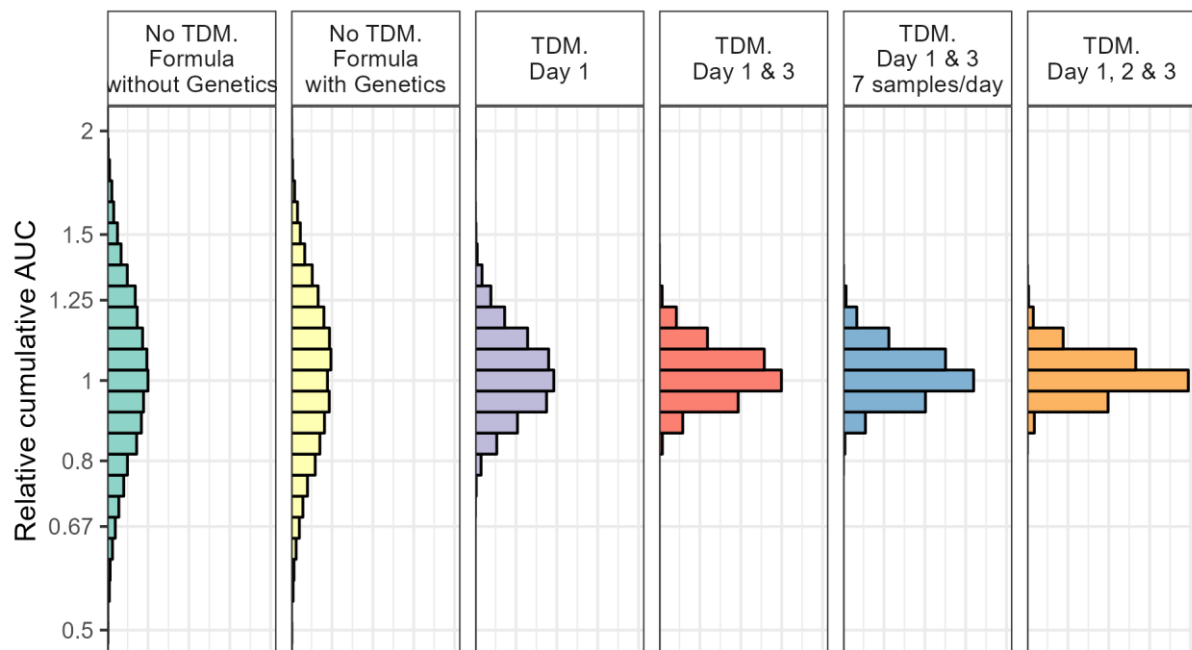


**Figure 4.** Performance of the limited sampling strategy. MPE: Mean Percentage Error. RMSE: Root Mean Square Error.

### 3.6. Evaluation of TDM strategies

The results of the simulation-estimation study is reported in Figure 5. The interval of relative AUC that includes 90% of the patients (90%PI) was computed for each scenario. Formula-based dose calculations (*a priori* strategies based only on covariates) returned a high 90%PI: 68-151% for the formula calculated on the full cohort, and 69-148% for the pharmacogenetic-based formula. Dose calculation based on TDM from 3 concentration-time points (T3.25h – 5h – 8h) and a MAP Bayesian estimation of CL (from the final base model) decreased the 90% prediction interval, either performed at Day 1 only (85%-125%), or Day 1 and 3 (91-116%), or

Day 1, 2 and 3 (93 – 113%). Additionally, drawing seven samples instead of three at Day 1 and 3 does not reduce inter-individual variability in exposure (90%PI: 91-115%).



**Figure 5.** Performance of the therapeutic drug monitoring (TDM) strategy. Distribution of the area under the curve (AUC) relative to a common target AUC.

#### 4. Discussion

This study describes the several steps to implement model-informed precision dosing of busulfan in a Thai pediatric patient population. It underlines the importance of therapeutic drug monitoring jointly with Bayesian analysis to manage the inter-individual variability of busulfan exposure.

The base model developed is in line with previously reported PK models of busulfan in pediatric population, namely a one-compartment model with a typical clearance in the range of 5 to 6 L/h [1]. Body size was implemented with fixed allometric exponents on body weight for both clearance (0.834) and volume (0.927). Other authors demonstrated the benefit of more complex approaches, such as body weight-dependent allometric coefficient or free-fat

mass [17,18]. Here, these methods did not improve the current model, most likely because our pediatric patients were older with a median age of 8 years old (versus 2-3 years old in the aforementioned works). Thus, we did not face as much problem due to organ immaturity as in other works where the proportion of newborn was higher. Moreover, demographic variables such as age or height were not identified during the covariate screening in addition to body weight, reinforcing the idea that the latter was enough to capture the influence of body size within our population. The 6% systematic decrease of busulfan clearance from day 0-1 to day 2-3-4 is also commonly found in the literature. It might be attributed to busulfan metabolites interfering with the busulfan biotransformation or to glutathione depletion [23,24]. Complex models like semi-mechanistic approaches have been found in the literature to capture this phenomenon [25]. In the current report, even a simpler approach with a time-dependent exponential decrease of clearance did not improve the fit [17]. It was probably not practically identifiable due to the quasi-absence of data collected at day 4 (only 1 patient) [26].

Only malignant disease and GSTA1 polymorphism were identified as additional significant covariates of clearance in our analysis. The decrease of clearance in malignant disease patients might not have been expected given it was not previously observed in previous works [1], and that there is no clear physiological explanation for it. Thus, malignancy could be a confounding factor of other variables, such as conditioning regimen or undocumented drug-drug interactions, although no effect of fludarabin co-administration was observed in our analysis. Decreased clearance in GSTA1 mutation carrier patients had already been reported before. The extent of the decrease (-10.6% in heterozygote or homozygote \*B patients) is consistent reports of a -10% to -30% decrease in the literature [1]. For instance, Ten Brink *et al* found that heterozygous GSTA1\*A/\*B patients had a -8% lower busulfan clearance compared with

wild-type GSTA1 patients, and -26% in GSTA1\*B/\*B patients [27]. However, genetic variation in GSTM1 and GSTP1 showed no significant impact on busulfan CL, probably because their implication are minor as compared to GSTA1 enzyme [28].

The two formulas derived from this covariate screening can be used to predict clearance *a priori*, in order to calculate the dose of busulfan as function of a target AUC. Both performed identically in terms of exposure achievement, with a median exposure similar to the target exposure at Day 1 (i.e., 4,500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ , which is not surprising because this value is directly used in the dose calculation) and a CV around 27% for both formulas (Figure 3). The similar variability in exposure observed with or without the inclusion of GSTA1 polymorphism shows the limited perspective for the pharmacogenetics of busulfan. It is in agreement with the poor decrease of inter-individual variability observed from the base model: respectively 23.8% and 23.3% for covariates models without and with pharmacogenetics variables, as compared to 26.0% for the base model (Table 2). The same results were also found in our simulation-estimation study (Figure 5). Compared to the current practice based on age and BSA, variability of exposure is slightly lower with our new formulas (27% vs 30%), but the clinical relevance of such improvement in the control of variability is dubious. The performance of our formulas is probably overestimated since they are applied on the same population from which they were developed. The EMA and FDA nomograms based on body weight resulted in underexposure in our cohort, which prevent their use if therapeutic drug monitoring cannot be done to correct exposure afterwards.

In the current clinical settings, seven samples are performed to calculate the AUC. A large number of sampling is impractical, time-consuming, costly, and may be unethical for infants

or patients with poor venous access. Here, we report a limited sampling strategy based on three points: 3.25h, 5h and 8h after the beginning of infusion. This strategy was associated with the best performance in terms of bias and imprecision (Figure 4). Many other sampling strategies, even from two samples, also performed well in predicting busulfan clearance. This means that there is a large flexibility in terms of sampling times, and that a robust estimation of clearance would be expected even if the aforementioned optimal sampling times were not strictly respected in a clinical context (as long as the actual times are properly recorded for the analysis). The recommendation of three samples instead of two is justified by the fact that one concentration could still be discarded in practice, in case of analytical issues. The comparison of our LSS to previously published one is not straightforward since most used administrations every six hours [29–31]. With closely repeated administrations, the concentrations fluctuate around an average steady-state concentration that is directly proportional to the AUC. Thus, less samples are necessary to infer drug clearance, even only one [32]. However, when administered every 24h, busulfan accumulation is negligible, and several points are needed to estimate CL accurately. In their evaluation of Bayesian dose adaptation software for daily administrations of busulfan, Lawson *et al* used 3-5-8h as a sampling strategy, consistently with our findings [10].

The simulation-estimation study found that formula-based solutions were outperformed by TDM procedures, reinforcing the interest on TDM as the unique solution to control busulfan exposure. Several TDM strategy were explored and showed that performing TDM at least once (scenario #3) decreased variability in AUC, and even more if it was performed over two days (scenario #4). The interest of a third day of TDM (scenario #6) is minimal though, suggesting that performing TDM at Day 1 & 3 would probably be enough for a good management of



busulfan exposure. In the literature, the question of the days at which TDM should be performed remains pending. The major argument in favor of the need of multiple days of TDM instead of one is the systematic decrease of CL as function of days associated with substantial random unpredictable changes (IOV) [17,33,34]. Our results support this theory. On the opposite, Bognà et al showed that monitoring busulfan concentration at Day 1 or at Day 1 & 2 resulted in the same proportion of patients within the cumulative target AUC of 80-100 mg/L\*h [35]. One could also argue that monitoring over several days increase the number of concentrations and would improve the (Bayesian) estimation of clearance. This is not supported neither by our simulations since the increased number of samples per TDM in scenario #5 do not improve the management of exposure, neither by Figure 4 which shows the excellent performances of limited sampling strategies.

From a technical point of view, our simulation-estimation procedure was conducted totally in R, including the MAP-Bayesian estimation of PK parameters, thanks to `mapbayr` and `mrgsolve`. The ability to code a full simulation pipeline entirely in R makes it easier to iterate on studied feature (e.g., the number of the days TDM should be performed) as compared to an approach using an external estimation software like NONMEM. Instead of simply reporting the extent of IOV estimated during model development, this simulation-estimation study is the best way to quantify its impact within a model-informed precision dosing approach to achieve target attainment. To our knowledge, this is the first time such a simulation study is conducted for busulfan, with every sources of variability taken into account: covariate distribution, inter-individual variability, inter-occasion variability and residual variability. In addition, thanks to these packages, it was also possible to develop a Shiny application that uses the currently reported model to perform MAP-Bayesian estimation of clearance and dose individualization of busulfan in Thai pediatric patients.

## 5. Conclusion

This comprehensive study described the pharmacokinetics of busulfan in Thai pediatric patients. It reinforces the interest of TDM to manage inter-individual variability in exposure. If it is not possible, the herein developed formulas can be used as alternative. Perspectives for pharmacogenetics are limited. Therapeutic drug monitoring can confidently be performed from three samples instead of seven thanks to the Bayesian approach, preferably over two days.

## 6. Bibliography

1. Lawson R, Staatz CE, Fraser CJ, Hennig S. Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Busulfan in Paediatric Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:17–51.
2. McCune JS, Gooley T, Gibbs JP, Sanders JE, Petersdorf EW, Appelbaum FR, et al. Busulfan concentration and graft rejection in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:167–73.
3. Bartelink IH, Lalmohamed A, Van Reij EML, Dvorak CC, Savic RM, Zwaveling J, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3:e526–36.
4. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, Jerkunica I, Davidson TG, Gilmore CE, et al. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17:225–30.
5. Philippe M, Neely M, Rushing T, Bertrand Y, Bleyzac N, Goutelle S. Maximal concentration of intravenous busulfan as a determinant of veno-occlusive disease: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in 293 hematopoietic stem cell transplanted children. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:448–57.
6. Geddes M, Kangaroo SB, Naveed F, Quinlan D, Chaudhry MA, Stewart D, et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily i.v. busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:220–8.
7. Center for Drug Evaluation and Research [CDER], US FDA. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s): busulfan [Internet]. Silver Springs : US FDA; 2001 [cited 2022 Nov 16]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2002/20-954S004\\_Busulfex\\_BioPharmr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/20-954S004_Busulfex_BioPharmr.pdf)
8. European Medicines Agency. Busilvex: EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2003 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/busilvex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/busilvex-epar-product-information_en.pdf)
9. Ben Hassine K, Nava T, Théoret Y, Nath CE, Daali Y, Kassir N, et al. Precision dosing of intravenous busulfan in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: Results from a multicenter population pharmacokinetic study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10:1043–56.
10. Lawson R, Paterson L, Fraser CJ, Hennig S. Evaluation of two software using Bayesian methods for monitoring exposure and dosing once-daily intravenous busulfan in paediatric patients receiving haematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88:379–91.

11. Sandström M, Karlsson MO, Ljungman P, Hassan Z, Jonsson EN, Nilsson C, et al. Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulphan in bone marrow transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:657–64.
12. de Lima M, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*. 2004;104:857–64.
13. Bartelink IH, Bredius RGM, Ververs TT, Raphael MF, van Kesteren C, Bierings M, et al. Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:88–98.
14. Nguyen A-H, Biswas M, Puangpetch A, Prommas S, Pakakasama S, Anurathapan U, et al. Effect of GSTA1 Variants on Busulfan-Based Conditioning Regimen Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Pediatric Asians. *Pharmaceutics*. 2022;14:401.
15. Zwaveling J, den Hartigh J, Lankester AC, Guchelaar H-J, Egeler RM, Bredius RG. Once-daily intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Anticancer Drugs*. 2006;17:1099–105.
16. Lee JW, Kang HJ, Lee SH, Yu K-S, Kim NH, Yuk YJ, et al. Highly Variable Pharmacokinetics of Once-Daily Intravenous Busulfan When Combined with Fludarabine in Pediatric Patients: Phase I Clinical Study for Determination of Optimal Once-Daily Busulfan Dose Using Pharmacokinetic Modeling. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18:944–50.
17. Lawson R, Staatz CE, Fraser CJ, Ramachandran S, Teague L, Mitchell R, et al. Population pharmacokinetic model for once-daily intravenous busulfan in pediatric subjects describing TIME-ASSOCIATED clearance. *CPT Pharmacom & Syst Pharma*. 2022;11:1002–17.
18. Poinsignon V, Faivre L, Nguyen L, Neven B, Broutin S, Moshous D, et al. New dosing nomogram and population pharmacokinetic model for young and very young children receiving busulfan for hematopoietic stem cell transplantation conditioning. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 27];67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28603>
19. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011;13:143–51.
20. Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)—a Perl module for NONMEM related programming. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2004;75:85–94.
21. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8:883–93.

22. Le Louedec F, Puisset F, Thomas F, Chatelut É, White-Koning M. Easy and reliable maximum a posteriori Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters with the open-source R package mapbayr. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2021;10:1208–20.
23. DeLeve LD, Wang X. Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes. *Pharmacology*. 2000;60:143–54.
24. Almog S, Kurnik D, Shimoni A, Loebstein R, Hassoun E, Gopher A, et al. Linearity and stability of intravenous busulfan pharmacokinetics and the role of glutathione in busulfan elimination. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:117–23.
25. Langenhorst JB, Boss J, Kesteren C, Lalmohamed A, Kuball J, Egberts ACG, et al. A semi-mechanistic model based on glutathione depletion to describe intra-individual reduction in busulfan clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:1499–509.
26. Lavielle M, Aarons L. What do we mean by identifiability in mixed effects models? *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2016;43:111–22.
27. ten Brink MH, van Bavel T, Swen JJ, van der Straaten T, Bredius RGM, Lankester AC, et al. Effect of genetic variants GSTA1 and CYP39A1 and age on busulfan clearance in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1683–90.
28. Czerwinski M, Gibbs JP, Slattery JT. Busulfan conjugation by glutathione S-transferases alpha, mu, and pi. *Drug Metab Dispos*. 1996;24:1015–9.
29. Vaughan WP, Carey D, Perry S, Westfall AO, Salzman DE. A limited sampling strategy for pharmacokinetic directed therapy with intravenous busulfan. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8:619–24.
30. Dupuis LL, Sibbald C, Schechter T, Ansari M, Gassas A, Théorêt Y, et al. IV Busulfan Dose Individualization in Children undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant: Limited Sampling Strategies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14:576–82.
31. Neely M, Philippe M, Rushing T, Fu X, van Guilder M, Bayard D, et al. Accurately achieving target busulfan exposure in children and adolescents with very limited sampling and the BestDose software. *Ther Drug Monit*. 2016;38:332–42.
32. Nguyen L, Leger F, Lennon S, Puozzo C. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57:191–8.
33. Marsit H, Philippe M, Neely M, Rushing T, Bertrand Y, Ducher M, et al. Intra-individual Pharmacokinetic Variability of Intravenous Busulfan in Hematopoietic Stem Cell-Transplanted Children. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:1049–61.
34. Alsultan A, Albassam AA, Alturki A, Alsultan A, Essa M, Almuzzaini B, et al. Can First-Dose Therapeutic Drug Monitoring Predict the Steady State Area Under the Blood Concentration-

Time Curve of Busulfan in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.834773>

35. Bognàr T, Kingma JS, Smeijsters EH, Van Der Elst KCM, De Kanter CTM, Lindemans CA, et al. Busulfan target exposure attainment in children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single day versus a multiday therapeutic drug monitoring regimen. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41409-023-01971-z>

### 3 Ibrutinib

Le troisième travail concerne le suivi thérapeutique pharmacologique de l'ibrutinib.

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, administré quotidiennement par voie orale dans le traitement d'hémopathies malignes telles que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome à cellules du manteau ou la maladie de Waldenström. Contrairement aux autres ITK, le STP de l'ibrutinib n'est pas basé sur la mesure de la concentration résiduelle mais sur l'aire sous la courbe des concentrations. Des travaux de modélisation menés précédemment dans notre équipe dans le cadre de l'étude clinique PKE3i ont abouti au développement d'un modèle de population décrivant la pharmacocinétique de l'ibrutinib et de son métabolite principal (ibrutinib-dihydrodiol).

L'objectif de ce travail était d'utiliser ce modèle afin de permettre la mise en place d'un STP de l'ibrutinib en routine. La stratégie optimale de prélèvements permettant d'estimer l'AUC avec un nombre limité de concentrations, ainsi que l'intérêt d'une analyse conjointe des concentrations de la molécule-mère et son métabolite ont été explorés en ré-analysant les données de l'étude PKE3i. Les résultats obtenus ont été validés sur une cohorte indépendante, et ont permis la mise en place d'un STP de l'ibrutinib en routine avec la création d'une application *shiny* dédiée dans notre laboratoire.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal *Pharmaceuticals*.

Le Louedec F, Gallais F, Thomas F, White-Koning M, Allal B, Protin C, et al. Limited Sampling Strategy for Determination of Ibrutinib Plasma Exposure: Joint Analyses with Metabolite Data. *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; **2021**;14:162.



## Article

# Limited Sampling Strategy for Determination of Ibrutinib Plasma Exposure: Joint Analyses with Metabolite Data

Félicien Le Louedec<sup>1,2,3,\*</sup>, Fanny Gallais<sup>2,3</sup>, Fabienne Thomas<sup>1,2,3</sup>, Mélanie White-Koning<sup>2,3</sup>, Ben Allal<sup>1,2</sup>, Caroline Protin<sup>4</sup>, Loïc Ysebaert<sup>2,3,4</sup>, Étienne Chatelut<sup>1,2,3</sup> and Florent Puisset<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Institut Claudius Régaud, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse—Oncopole, 31059 Toulouse, France; thomas.fabienne@iuct-oncopole.fr (F.T.); allal.ben@iuct-oncopole.fr (B.A.); chatelut.etienne@iuct-oncopole.fr (É.C.)

<sup>2</sup> Cancer Research Center of Toulouse, Inserm UMR1037, 31037 Toulouse, France; fanny.gallais@univ-tlse3.fr (F.G.); melanie.white-koning@univ-tlse3.fr (M.W.-K.); ysebaert.loic@iuct-oncopole.fr (L.Y.); puisset.florent@iuct-oncopole.fr (F.P.)

<sup>3</sup> Université Paul Sabatier Toulouse III, 31062 Toulouse, France

<sup>4</sup> Department of Hematology, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse—Oncopole, 31059 Toulouse, France; protin.caroline@iuct-oncopole.fr

<sup>5</sup> Department of Pharmacy, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse—Oncopole, 31059 Toulouse, France

\* Correspondence: lelouedec.felicien@iuct-oncopole.fr; Tel.: +33-5-31-15-55-69

**Abstract:** Therapeutic drug monitoring of ibrutinib is based on the area under the curve of concentration vs. time ( $AUC_{IBRU}$ ) instead of trough concentration ( $C_{min,ss}$ ) because of a limited accumulation in plasma. Our objective was to identify a limited sampling strategy (LSS) to estimate  $AUC_{IBRU}$  associated with Bayesian estimation. The actual  $AUC_{IBRU}$  of 85 patients was determined by the Bayesian analysis of the full pharmacokinetic profile of ibrutinib concentrations (pre-dose T0 and 0.5, 1, 2, 4 and 6 h post-dose) and experimental  $AUC_{IBRU}$  were derived considering combinations of one to four sampling times. The T0–1–2–4 design was the most accurate LSS (root-mean-square error RMSE = 11.0%), and three-point strategies removing the 1 h or 2 h points (RMSE = 22.7% and 14.5%, respectively) also showed good accuracy. The correlation between the actual  $AUC_{IBRU}$  and  $C_{min,ss}$  was poor ( $r^2 = 0.25$ ). The joint analysis of dihydrodiol-ibrutinib metabolite concentrations did not improve the predictive performance of  $AUC_{IBRU}$ . These results were confirmed in a prospective validation cohort ( $n = 27$  patients). At least three samples, within the pre-dose and 4 h post-dose period, are necessary to estimate ibrutinib exposure accurately.

**Keywords:** ibrutinib; metabolite; therapeutic drug monitoring; Bayesian analysis; pharmacokinetics



**Citation:** Le Louedec, F.; Gallais, F.; Thomas, F.; White-Koning, M.; Allal, B.; Protin, C.; Ysebaert, L.; Chatelut, É.; Puisset, F. Limited Sampling Strategy for Determination of Ibrutinib Plasma Exposure: Joint Analyses with Metabolite Data. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 162. <https://doi.org/10.3390/ph14020162>

Academic Editor: Félix Carvalho

Received: 12 January 2021

Accepted: 11 February 2021

Published: 18 February 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are oral drugs given continuously, for most of them once or twice a day, to treat several solid tumors or hematological malignancies. Therapeutic drug monitoring (TDM) is increasingly being used for some TKIs, mainly depending on how long the drugs have been on the market and in accordance with the growing awareness of the benefit of TDM in the management of TKIs. For imatinib, the first TKI to have obtained approval (in 2001), TDM is now routinely performed since disease response (both in chronic myeloid leukemia and gastro intestinal stromal tumors) is highly correlated with exposure to imatinib and is based on trough concentration at steady-state ( $C_{min,ss}$ ) as a surrogate of drug exposure [1,2]. TDM has been generalized to other drugs used to treat chronic myeloid leukemia, such as dasatinib and nilotinib [3]. For the treatment of solid tumors, exposure–treatment outcome (efficacy and toxicity) relationships have been established, and therapeutic windows have been defined for some TKIs [4,5]. For instance, dose optimization based on measured blood concentration has been implemented in routine practice for TKIs such as pazopanib and sunitinib [6].



Ibrutinib (IMBRUVICA<sup>®</sup>) is an irreversible Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor indicated as a single-agent or in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) [7], mantle cell lymphoma (MCL) [8] and Waldenström's macroglobulinemia (WM) [9]. Ibrutinib is approved at the dose of 420 mg/day or 560 mg/day depending on its indication [10].

Preliminary pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) results give a rationale for developing TDM for ibrutinib. Indeed, we have previously reported that patients who discontinued therapy because of the occurrence of an adverse drug reaction had a 1.5-fold higher ibrutinib exposure than patients who did not discontinue treatment [11]. In addition, our team recently published the results of a PK/PD analysis showing that considering the individual plasma ibrutinib concentrations rather than the dose of ibrutinib better described its effect on the absolute lymphocyte count [12]. The results of a dose de-escalation pilot study in real-life CLL patients revealed that lower doses of ibrutinib could decrease the risk of toxicity without impairing efficacy. This suggests the existence of a PK/PD relationship, with an efficacious exposure threshold to ibrutinib lower than the one obtained with usual doses [13].

To date, no target concentration or AUC has been clearly defined for ibrutinib response or toxicity. In such cases, it is usual to refer to the average concentrations or to the AUC observed in the PK studies performed during drug clinical development [14]. For ibrutinib, the mean (SD) exposure was an  $AUC_{\tau,ss}$  of 680 (517) ng/mL.h in CLL patients treated with 420 mg q.d. during a phase I/II study, and 953 (705) ng/mL.h in MCL patients treated with 560 mg q.d. in a phase II study [15].

Like most TKIs, ibrutinib is eliminated mainly by a hepatic metabolism catalyzed by CYP3A4. It has a short half-life ( $T_{1/2}$  4 to 13 h), due to a high coefficient of hepatic extraction, which is itself responsible for the weak oral bioavailability of the drug (mean 2.9%) [10]. As a consequence of this short  $T_{1/2}$ ,  $C_{min,ss}$  is expected to be a poor surrogate of whole plasma exposure for ibrutinib. In addition, its administration schedule (once a day) is associated with limited accumulation. Thus, the AUC must be determined to estimate exposure to ibrutinib. However, this usually requires a high number of blood samples, which is not convenient in routine clinical practice.

The main metabolite of ibrutinib is dihydrodiol-ibrutinib (DHD) which is fifteen times less active on BTK than the parent drug *in vitro* [15]. However, DHD is less bound to plasma protein than ibrutinib (on average 91% versus 97%) [15], its concentrations are higher than those of ibrutinib, and are very variable between individuals (as for ibrutinib) [11,16]. Thus, the question of also considering DHD concentrations in PK/PD relationships of ibrutinib remains pending.

There is little point in monitoring  $C_{min,ss}$  for ibrutinib and reference AUC values observed during clinical development are available. Hence, our objective was to develop a limited sampling strategy (LSS) to estimate ibrutinib AUC using the Bayesian estimation. Pharmacokinetic data from a previous clinical trial were used to evaluate the best limited sampling strategies (LSS) and data from an additional pilot study were used to prospectively evaluate these LSS. We have also considered the data corresponding to DHD, in order to evaluate the benefit of considering DHD plasma concentrations to improve ibrutinib AUC estimates and to refine potential PK/PD relationships.

## 2. Results

### 2.1. Patients

#### 2.1.1. Development Cohort

Of the 89 patients in the cohort used to develop the PK model, 85 were included in the LSS development analysis. Three were excluded due to missing concentration–time points ( $n = 1$ ), outlier concentrations ( $n = 1$ ) or both ( $n = 1$ ). One additional patient was excluded due to an extreme value of  $C_{min,ss}$  (53.5 ng/mL) that could have biased the LSS analysis (Grubbs's test  $p < 10^{-15}$ ). Their characteristics are reported in Table 1. Most patients received a dose of 420 mg for one month (1 patient received 560 mg for one month but

received 420 mg the day of PK evaluation). The dataset consisted of 1032 concentrations of ibrutinib (516) and DHD (516). Sixteen of them were lower than the lower limit of quantification (LLOQ), mostly trough ibrutinib concentrations ( $n = 12$ ).

**Table 1.** Patients' characteristics in the development and validation cohort.

Characteristics		Development Cohort ( $n = 85$ )	Validation Cohort ( $n = 27$ )
		N (%)	
Disease	CLL	73 (86%)	23 (85%)
	MCL	10 (12%)	4 (15%)
	WM	2 (2%)	0 (0%)
Dose (mg) the day of PK exploration	140	1 (1%)	6 (22%)
	280	5 (6%)	7 (26%)
	420	70 (82%)	14 (52%)
	560	9 * (11%)	0 (0%)
Sex	Male	27 (31%)	11 (41%)
	Female	58 (68%)	16 (59%)
Prior treatment	No	19 (22%)	1 (4%)
	Yes	66 (78%)	26 (96%)
		Median (min–max)	
Age		69 (31–84)	68 (39–88)
Height		170 (148–187)	169 (150–186)
Weight		70 (40–106)	71 (48–91)
Number of day of treatment		32 (27–90)	203 (35–665)

CLL: chronic lymphocytic leukemia; MCL: mantle cell lymphoma; WM: Waldenström's macroglobulinaemia; PK: pharmacokinetic; \* One MCL patient initiated the treatment at 560 mg but received 420 mg the day of PK exploration.

### 2.1.2. Validation Cohort

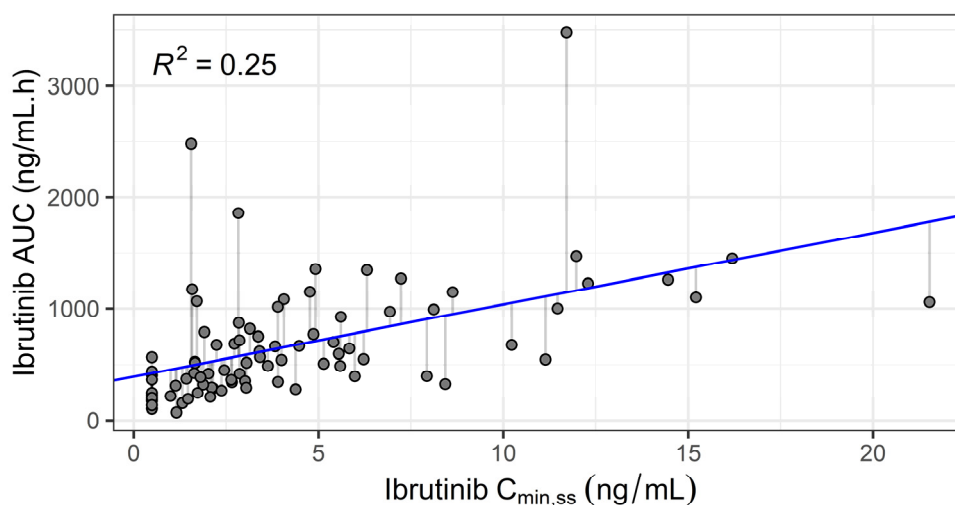
The validation data consisted of 324 concentrations of ibrutinib (162) and DHD (162), obtained in 27 patients treated with 140 to 420 mg doses, and sampled with the same scheme as in the development cohort. One patient out of the 28 initially available was excluded because one sample was missing. Six ibrutinib concentrations (five residuals) were lower than the LLOQ. Patients' characteristics are reported in Table 1.

### 2.2. Actual AUC

Actual ibrutinib AUC was obtained after the Bayesian analysis of the full profile of ibrutinib concentrations alone, and not ibrutinib + DHD concentrations. Indeed, in the development data, the correlation between the observed and predicted ibrutinib concentrations was similar, with  $r^2 = 0.90$  when ibrutinib alone concentrations were considered, vs.  $r^2 = 0.91$  for ibrutinib + DHD. Similarly, actual DHD AUC was obtained from the analysis of the DHD concentrations only and not ibrutinib + DHD, because of an equivalent goodness of fit of the DHD concentrations ( $r^2 = 0.95$  vs.  $0.92$ , respectively).

### 2.3. Correlation between trough Ibrutinib Concentrations and Actual AUC

As expected given its short elimination half-life, the correlation between ibrutinib trough concentrations ( $C_{\min,ss}$ ) and actual  $AUC_{IBRU}$  was weak ( $r^2 = 0.25$ ,  $n = 85$ , see Figure 1). The equation  $AUC_{IBRU} = 391 + 64.5 \cdot C_{\min,ss}$  (ng/mL) was derived from linear regression.

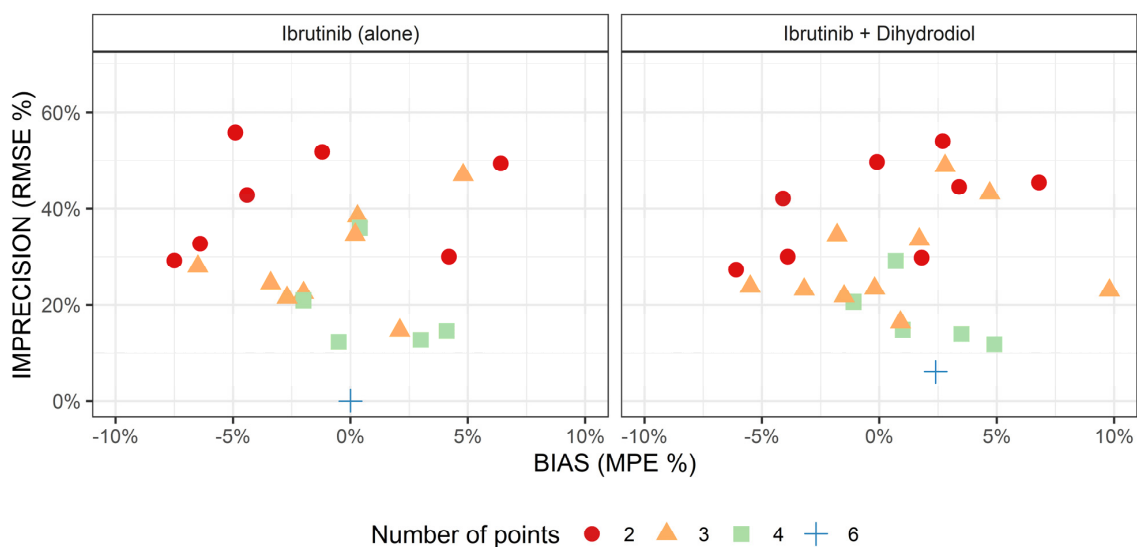


**Figure 1.** Ibrutinib actual area under the curve (AUC) vs. observed steady-state trough concentration. Solid line: linear regression ( $n = 85$  patients).

#### 2.4. Limited Sampling Strategies for Determination of Ibrutinib AUC

##### 2.4.1. Development

Before the determination of the best sampling strategy to predict ibrutinib AUC, we investigated whether considering DHD concentrations would improve the predicting performance of ibrutinib AUC. Figure 2 displays the imprecision and bias of the sampling strategies as a function of the number of sampling points included in the analysis, and whether we analyzed ibrutinib (alone) or both ibrutinib + DHD concentrations. Overall, judging by the graphical inspection, considering metabolite data did not greatly improve the prediction of ibrutinib AUC, for a given number of sampling points. Because DHD concentration measurement is not available in many laboratories, and owing to the parsimony principle, LSS investigation was resumed on analyses including ibrutinib concentrations only.



**Figure 2.** Comparison of the estimation of ibrutinib AUC using ibrutinib concentrations only (**left**) or both ibrutinib and dihydrodiol-ibrutinib (**right**), as a function of the number of points used for estimation (seven values with a bias > 10% are out of bounds). MPE: mean percentage error; RMSE: Root-Mean-Square Error.

Table 2 summarizes the performance of the six best sampling strategies, according to the number of points (from 1 to 4), and sorted by increasing RMSE. One- and two-sample strategies were associated with poor performances, with an imprecision of around 50% and 30%, respectively. More specifically, the AUC extrapolated from the single trough concentration of ibrutinib by linear regression was highly biased and imprecise (mean percentage error (MPE) = +42.7%, RMSE = 67.9%). Among the three-sample strategies, T0–1–4 provided the best results with MPE = +2.2% and RMSE = 14.5%. The subsequent strategies were homogeneous in terms of imprecision, with a RMSE of 21% on average. However, differences in MPE were observed: acceptable for T0.5–2–4 and T0–2–4 (MPE = –2.7% and –1.9%, respectively), but unsatisfactory for the T1–4–6, T1–2–4 and T0.5–2–6 strategies (MPE = –7.9%, –6.1% and –9%, respectively). Finally, evaluation of the different four-sample strategies revealed that T0–1–2–4 was superior both in terms of precision (RMSE = 11.0%) and bias (MPE = –0.3%).

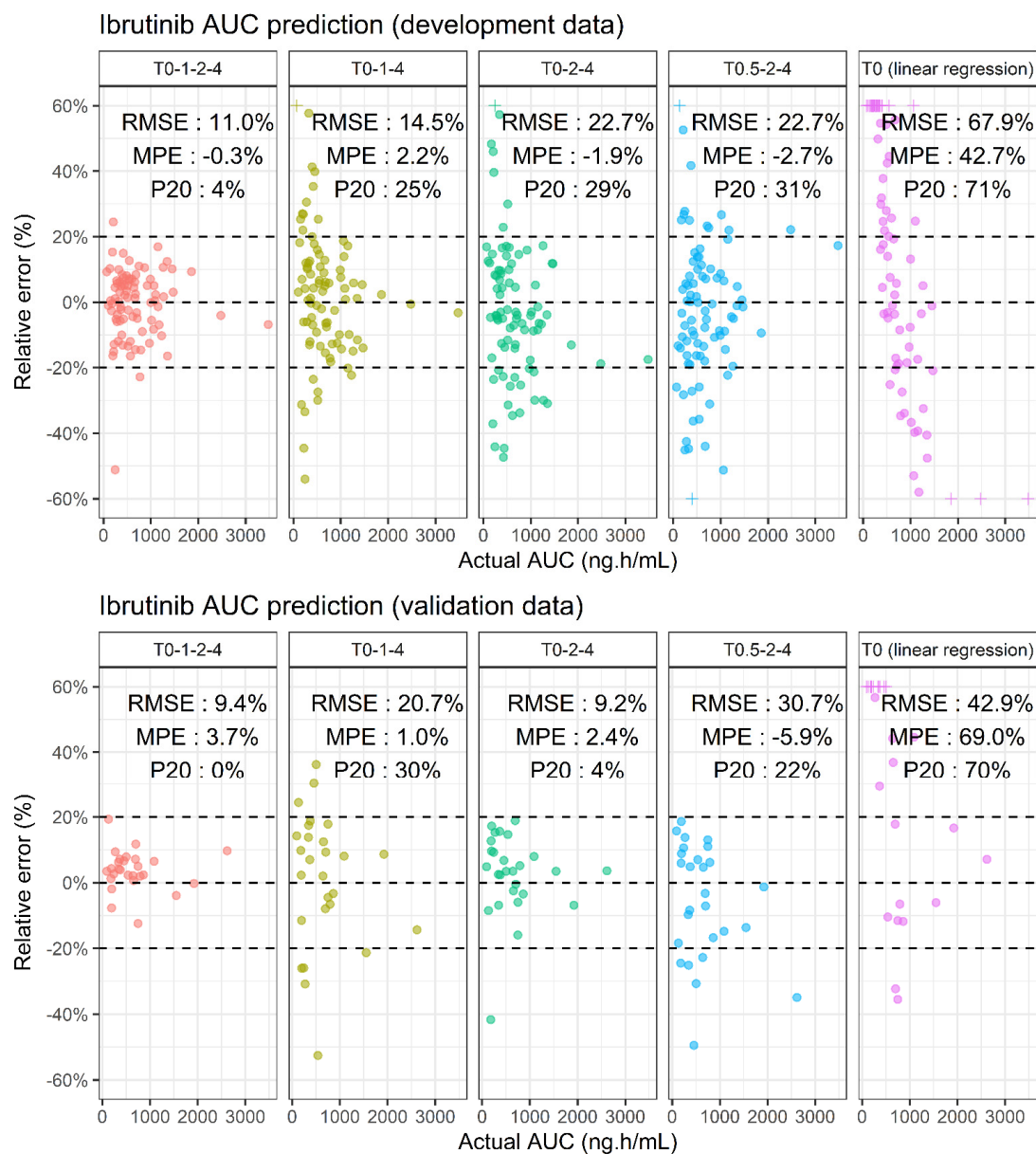
**Table 2.** Performances of limited sampling strategies for ibrutinib AUC estimation, stratified by the number of concentration–time points and sorted by RMSE (first 6 entries) in the development cohort ( $n = 85$ ).

Number of Points	Sampling Strategy	Mean Actual AUC (ng/mL·h)	RMSE (%)	MPE (%)	P20 (%)
1	T6	672	40.4%	+8.3%	59%
	T4	672	44.6%	+6.0%	81%
	T2	672	45.3%	–11.9%	62%
	T1	672	54.8%	+28.8%	72%
	T0.5	672	61.9%	+39.6%	71%
	T0 (LR) *	672	67.9%	+42.7%	71%
2	T1–4	672	22.8%	–7.2%	36%
	T2–4	672	25.8%	–6.0%	48%
	T1–6	672	30.0%	–9.1%	40%
	T2–6	672	30.0%	–12.0%	48%
	T0.5–4	672	31.6%	+4.2%	47%
	T0.5–6	672	34.2%	+5.1%	52%
3	T0–1–4	672	14.5%	+2.2%	25%
	T1–4–6	672	19.2%	–7.9%	31%
	T1–2–4	672	19.9%	–6.1%	28%
	T0.5–2–6	672	22.0%	–9.2%	28%
	T0–2–4	672	22.7%	–1.9%	29%
	T0.5–2–4	672	22.7%	–2.7%	31%
4	T0–1–2–4	672	11.0%	–0.3%	4%
	T0–1–4–6	672	13.1%	–0.5%	18%
	T0–0.5–2–4	672	13.3%	+3.1%	11%
	T0–0.5–1–4	672	15.3%	+4.1%	24%
	T1–2–4–6	672	15.7%	–8.2%	18%
	T0.5–2–4–6	672	17.1%	–4.5%	16%

MPE: mean percentage error; P20: proportion of patients with a residual error superior to  $\pm 20\%$ ; RMSE: root-mean-square error; \* AUC derived from the linear regression (LR) equation of actual ibrutinib AUC and trough concentration of ibrutinib.

### 2.4.2. Prospective Validation

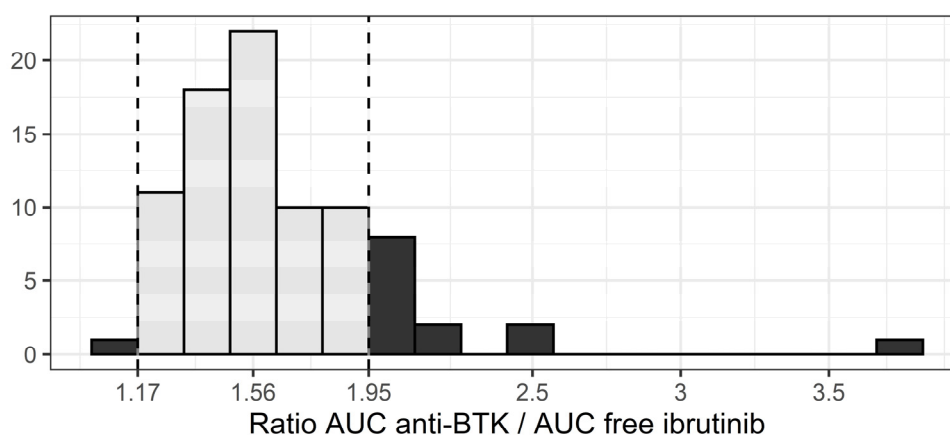
The performance of the T0–1–2–4, T0–1–4, T0–2–4 and T0.5–2–4 sampling strategies were investigated on a validation cohort. These results are presented in Figure 3. The good performance of the four-sample strategy in terms of precision and bias was confirmed, with a RMSE and MPE of 9.4% and +3.7%, respectively. The performance of the three-sample strategies is similar to the results found with the development data, except for the T0.5–2–4 scheme which had higher RMSE and MPE (30.7% and –5.9%, respectively). The results for the T0–2–4 and T0–1–4 strategies remain consistent, except for an inversion in the rank of their respective performances: precision improved to 9.2% for the T0–2–4 LSS but deteriorated from 14.6% to 20.7% for T0–1–4, and the P20 of the T0–2–4 LSS was much lower (4%). Finally, the AUC predicted from the trough concentration and the linear regression was inaccurate (RMSE = 41.0% and MPE = +70.8%).



**Figure 3.** Comparison of the performance of several sampling strategies to predict ibrutinib AUC in the development (**top**) and validation (**bottom**) dataset. Crosses (+) are out of bound values censored to the maximal bound of the y-axis (i.e., +/- 60%).

### 2.5. Anti-BTK AUC

The median ratio between  $AUC_{\text{ANTI-BTK}}$  and free  $AUC_{\text{IBRU}}$  was 1.56, with a 22% coefficient of variation (Figure 4). This means that the theoretical contribution of DHD to anti-BTK activity is, on average, equal to half the activity provided by ibrutinib. However, this ratio is not constant for each patient. For instance, one patient with very low ibrutinib concentrations had a ratio of 3.77, meaning that the actual exposure to anti-BTK drugs would have been underestimated by a factor 2.4 (i.e.,  $3.77/1.56$ ) had only ibrutinib AUC been considered. Overall, 14 patients (16%) had ratios outside the 1.17–1.95 interval, implying a larger than  $\pm 25\%$  error on the actual exposure to anti-BTK drug. Finally, when the sampling strategies identified for ibrutinib AUC determination (T0–1–2–4, T0–1–4 and T0–2–4) were applied to estimate  $AUC_{\text{ANTI-BTK}}$  from both ibrutinib and DHD concentrations, good performances were obtained in development and validation datasets (Supplementary Table S1).



**Figure 4.** Distribution of the  $AUC_{\text{ANTI-BTK}} / \text{free } AUC_{\text{IBRU}}$  ratio (dashed lines:  $\pm 25\%$  interval around the median).

### 3. Discussion

There is a poor correlation between ibrutinib trough plasma concentration ( $C_{\text{min,ss}}$ ) and  $AUC_{\tau,ss}$  ( $r^2 = 0.25$ ). Ibrutinib exposure for a specific patient cannot be estimated accurately from this unique concentration. This is due to the short half-life that also has a large inter-individual variability. The performances of the various schedules of blood sampling using the development dataset clearly show that an accurate determination of  $AUC_{\tau,ss}$  requires at least three samples within the 0 (just before oral intake) and 4 h post-dose period. The T0–1–4 was associated with a slightly better prediction than the T0–2–4. The corresponding four-sample schedule (T0–1–2–4) gave an excellent estimation for all patients with 96% of patients within the  $\pm 20\%$  error interval. The prospective evaluation of these schedules on the validation cohort was consistent with the results found on the development dataset. The only difference was the inversion of the rank of T0–1–4 schedule with that of the T0–2–4. This may be due to the difference in ibrutinib dose between the two datasets. More likely, it is a statistical artefact due to a similar performance of both schedules. Overall, our analysis shows that a schedule based on three samples obtained at pre-dose, at 4 h, and an additional sample between 1–2 h, or better still, the 4-sample schedule including both 1 and 2 h, give a very accurate estimation for most patients with only 3/85 and 0/27 out of the  $\pm 20\%$  interval in the development and validation dataset, respectively. Although several four-sample strategies showed good performance, we decided to focus on T0–1–2–4 only, and not on strategies which include a T6 sample, such as T0–1–4–6. Indeed, the relevance of these strategies is penalized by the fact that it would require the patient to stay at the hospital for at least 6 h instead of four, for a similar quality of prediction of ibrutinib AUC.

Because ibrutinib half-life is short, we would not have anticipated the need for a T0 measurement. In order to facilitate TDM implementation for outpatients, the LSS without T0 were particularly evaluated, as these would enable patients to take ibrutinib at a regular fixed time at home, and be sampled during their time in hospital. However, the best sampling strategies included T0 (Figure 3) which requires that the patient take his/her ibrutinib treatment during his/her visit at the hospital. This highlights the fact that, even though the T0 concentration value is small and poorly correlated to exposure, it remains informative concerning the full PK profile of ibrutinib.

We also determined the concentrations of the main ibrutinib metabolite, dihydrodiol-ibrutinib, in every available sample. In our previous work [11], these data helped to determine the final structural PK model during model development. Indeed, when ibrutinib data alone were analyzed, ibrutinib oral bioavailability had to be fixed to a previously reported value (i.e., 3%). On the other hand, adding the DHD concentrations gave a good fit of all the data without fixing any parameter (apart from distribution volumes of DHD), as the model used metabolite formation to calculate the first-pass effect. Interestingly, in the present context of a maximum a posteriori Bayesian analysis, taking into account DHD plasma concentrations in three or four samples of the LSS did not improve the estimation of ibrutinib AUC. This might be explained by the high inter-individual variability of the parameters which determine the PK of DHD (64%, 64% and 50% for  $K_{ADHD}$ ,  $CL_{MET}$  and  $CL_{DHD}$  respectively), as well as the lack of correlation between residual errors. Indeed, these could make the PK of the two compounds too independent to be influenced by each other. In other words, whatever the PK profile of DHD, it does not tell us much about the PK of ibrutinib.

An estimate of the AUC of BTK inhibitor activity was obtained by combining the intrinsic activity of DHD (1/15 of that of ibrutinib), theoretical unbound fractions, and plasma concentrations of both compounds. Surprisingly, DHD carries an important anti-BTK activity, on average half that of ibrutinib. However, individual variations in this anti-BTK AUC are highly correlated to variations of ibrutinib AUC. Thus, considering  $AUC_{ANTI-BTK}$  instead of ibrutinib AUC is unlikely to refine PK/PD relationships, as they provide similar information concerning drug exposure. Nevertheless, if  $AUC_{ANTI-BTK}$  should appear as a better marker in future PK/PD studies, the same sampling strategy as for ibrutinib could be applied.

Since the drug's registration, several analytical methods have been suggested to determine plasma ibrutinib concentrations [17–21]. However, the current work is the first to identify LSS facilitating whole plasma exposure determination and extending its implementation in routine clinical practice. The main limitation of this approach is the access to software able to obtain whole plasma exposure in a Bayesian framework. To date, NONMEM® is the gold standard to perform these analyses, but we acknowledge that its usage is not optimal for a routine estimation of AUC and potential dose adaptation. The development of model-informed precision dosing tools and the inclusion of ibrutinib into software libraries is encouraged [22].

Thanks to the present work, it is now easier to interpret ibrutinib concentration data. Less sampling without compromising the quality of AUC estimation is good news both for the patient and for the biologist. To date, there was no validated method to obtain ibrutinib exposure, other than extensive sampling to determine the full PK profile of ibrutinib. This might have prevented the collection of data aiming to study relationships between ibrutinib exposure and toxicities in real-life settings, as compared to approaches where a single measure of trough concentration is a good surrogate for exposure (i.e., imatinib, pazopanib, sunitinib . . . ). We think the present results will help to further explore PK/PD relationships in future studies, and promote the evaluation of ibrutinib TDM. Indeed, since toxicity is the most common reason for ibrutinib discontinuation [23], there is a need to develop strategies aiming to minimize ibrutinib exposure in clinical practice. Moreover, ibrutinib is sensitive to CYP3A inhibitors or inducers [24], thus current dosing strategies in cases of drug–drug interaction could be improved with a measure of ibrutinib exposure. Although

routine implementation of TDM based on multiple time points and Bayesian analysis is heavier to implement than a simple measure of trough concentration, the example of immunosuppressant drugs proves the feasibility of this approach to individualize the dose of continuously taken oral drugs [25,26]. Thus, one could imagine that AUC-based TDM could be implemented for ibrutinib in order to manage drug exposure and avoid toxicities.

## 4. Materials and Methods

### 4.1. Patients

The limited sampling strategy was developed with the drug concentrations vs. time data from the patients of the PK-E3i study (No. NCT02824159). The aim of this study was to evaluate the association between toxicity and plasma concentrations of ibrutinib and idelalisib, as well as to develop a population pharmacokinetics model for ibrutinib and DHD. The details of the protocol have been published elsewhere [11].

### 4.2. Pharmacokinetic Data

PK exploration was made at steady state, one month after ibrutinib initiation. Patients were sampled in heparinized lithium tubes (5 mL) before (T0) and 30 min (T0.5), 1 h (T1), 2 h (T2), 4 h (T4) and 6 h (T6) after ibrutinib intake. Samples were immediately centrifuged (1400 g, room temperature, 10 min) and collected plasma was stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until analysis. Ibrutinib and DHD concentrations were determined using ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS, Waters, Saint-Quentin-en-Yvelines, France). The lower limit of quantification (LLOQ) was 0.98 ng/mL for both molecules. Concentrations under the LLOQ were set to LLOQ/2 (i.e., 0.49 ng/mL). Patients with less than six samples, missing DHD data, or outlier concentrations (i.e., that had been excluded from PK modelling [11] after graphical inspection) were excluded from the LSS analysis, as well as outlier patients with extreme values in  $C_{\min,ss}$  (Grubbs's test,  $p < 0.001$ ).

### 4.3. Pharmacokinetic Model

A population PK model of ibrutinib and its main metabolite (DHD) was previously developed in our team on this cohort of 89 patients (PK-E3i study) [11]. Briefly, this model consists of a lagged zero-order infusion in a depot compartment, followed by a dual first-order absorption to the ibrutinib ( $K_{A_{IBRU}}$ ) and DHD ( $K_{A_{DHD}}$ ) central compartments. Both molecules distribute in a peripheral volume and are eliminated with first-order processes ( $CL_{IBRU}/F$  and  $CL_{DHD}/F$ ). Additionally, the ibrutinib central compartment is joined to the DHD compartment with a metabolic clearance ( $CL_{MET}/F$ ). The distribution of parameters is lognormal, and residual errors on ibrutinib and DHD concentrations are proportional. A graphical representation of the model is reported in Supplementary Figure S1.

### 4.4. AUC Computation

The AUC (ng/mL·h) of ibrutinib ( $AUC_{IBRU}$ ) and DHD ( $AUC_{DHD}$ ) can be derived from the apparent parameter values using the following formulae:

$$AUC_{IBRU} = \frac{DOSE}{CL_{MET}/F + CL_{IBRU}/F} \cdot \left( \frac{K_{A_{IBRU}}}{K_{A_{DHD}} + K_{A_{IBRU}}} \right) \quad (1)$$

$$AUC_{DHD} = \frac{DOSE}{CL_{DHD}/F} \cdot \left( \frac{K_{A_{DHD}}}{K_{A_{DHD}} + K_{A_{IBRU}}} + \frac{K_{A_{IBRU}}}{K_{A_{DHD}} + K_{A_{IBRU}}} \cdot \frac{CL_{MET}/F}{CL_{MET}/F + CL_{IBRU}/F} \right) \quad (2)$$

Because little interest lies in the determination of  $AUC_{DHD}$  alone, a hybrid anti-BTK AUC was computed. It takes into account both  $AUC_{IBRU}$  and  $AUC_{DHD}$ , as well as unbound



fraction and intrinsic anti-BTK activity of the metabolite (1/15 of parent drug) according to the following formula:

$$AUC_{\text{ANTI-BTK}} = (1 - fb_{\text{IBRU}}) \cdot AUC_{\text{IBRU}} + \frac{1}{15} \cdot (1 - fb_{\text{DHD}}) \cdot AUC_{\text{DHD}} \quad (3)$$

The fraction of ibrutinib ( $fb_{\text{IBRU}}$ ) and DHD ( $fb_{\text{DHD}}$ ) bound to plasma protein was approximated to the previously estimated values of 97% and 91%, respectively [15].

#### 4.5. Bayesian Analysis

Throughout the current study, “Bayesian analysis” refers to the analysis of concentration vs. time data using the maximum a posteriori Bayesian approach. The latter was conducted in the NONMEM<sup>®</sup> software version 7.4.4 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) [27] with Pirana as a graphical interface and PsN toolkit [28]. Population PK parameters (i.e., THETA values, OMEGA and SIGMA matrices) of the model were fixed. Individual empirical Bayesian estimates were obtained with the First-Order Conditional Estimation + Interaction method and MAXEVAL = 0 plus \$COVARIANCE UNCONDITIONAL options. Model code is given in Supplementary Table S2.

#### 4.6. Actual AUC

Individual actual AUC for ibrutinib were obtained from the Bayesian analysis of the full PK profile ( $n = 6$  samples). However, we investigated whether this analysis should take into account the concentration of ibrutinib alone or both ibrutinib and DHD concentrations. The choice of the best approach was made by comparing the goodness-of-fit (GOF) plots and the coefficient of determination ( $r^2$ ) between individual predicted and observed ibrutinib concentrations. The same strategy was applied to obtain actual AUC for DHD, by comparing the fit of DHD concentration data when both parent + metabolite or metabolite alone were taken into account. Finally, actual anti-BTK AUC was computed from actual ibrutinib AUC and actual DHD AUC.

#### 4.7. Correlation between trough Ibrutinib Concentrations and Actual AUC

The Pearson’s coefficient of correlation between trough ibrutinib concentrations and the actual ibrutinib AUC was computed. Additionally, the linear regression equation was used to derive a model-independent AUC in order to compare its predictive performance of the actual AUC.

#### 4.8. Limited Sampling Strategy

Datasets with every combination of sparse PK sampling from one to four samples were created. For each of these strategies, two Bayesian analyses were performed, considering concentrations of ibrutinib alone or ibrutinib + DHD. The estimated PK parameters for each of these analyses were derived into ibrutinib AUC. For each strategy, the performance of the estimation of ibrutinib AUC was evaluated by comparing the obtained AUC values ( $AUC_{\text{LSS}}$ ) to the actual AUC ( $AUC_{\text{actual}}$ ). Precision and bias were assessed by computation of root-mean-square error (RMSE) and mean percentage error (MPE), respectively.

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum (AUC_{\text{LSS}} - AUC_{\text{actual}})^2}{N}} \quad (4)$$

$$\text{MPE} = \frac{1}{N} \cdot \sum \left( \frac{AUC_{\text{LSS}} - AUC_{\text{actual}}}{AUC_{\text{actual}}} \right) \quad (5)$$

RMSE was normalized with the mean  $AUC_{\text{actual}}$  in order to be expressed as a percentage. Additionally, the percentage of patients with a residual error superior to  $\pm 20\%$  (P20) was computed.

#### 4.9. Validation

The performance of the different sampling strategies was evaluated in an independent validation cohort. These concentration data were already published as the validation cohort of the PK model ( $n = 28$  patients) [11]. The methods of sampling, concentration measurement and exclusion criteria were identical to those of the development cohort.

#### 4.10. Anti-BTK AUC

In order to assess whether the actual  $AUC_{\text{ANTI-BTK}}$  and actual  $AUC_{\text{IBRU}}$  carry the same information concerning exposure to the anti-BTK drug, the distribution of the  $\frac{AUC_{\text{ANTI-BTK}}}{(1-f_{\text{IBRU}}) \cdot AUC_{\text{IBRU}}}$  ratio was also examined. More specifically, the percentage of patients outside of a  $\pm 25\%$  interval around the median value of the ratio was computed (as an arbitrary cut-off of what could possibly be a pharmacologically relevant difference). Finally, the LSS already obtained for the estimation of ibrutinib AUC was applied to ibrutinib + DHD concentration data in order to explore the predictive capacity of  $AUC_{\text{ANTI-BTK}}$  from a limited number of samples.

#### 4.11. Software

Data management and post-hoc analyses were conducted in R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) with the tidyverse packages [29].

### 5. Conclusions

In the context of routine TDM of ibrutinib-treated patients, the best sampling strategy is T0–1–2–4 and an analysis of ibrutinib concentrations only. A sparser strategy removing the 1 h or 2 h point may still provide satisfactory results. Sampling strategies based on the sole measure of trough concentration or even two samples are precluded for an accurate prediction of ibrutinib AUC. Measuring DHD concentrations in order to refine the PK/PD relationship is unlikely to be relevant.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/2/162/s1>, Table S1: Performance of several LSS to predict  $AUC_{\text{ANTI-BTK}}$ . Figure S1: Diagram of the pharmacokinetic model. Table S2: NONMEM control stream of the PK model used for Bayesian estimation.

**Author Contributions:** Conceptualization, F.L.L., F.G., F.T., É.C. and F.P.; methodology, F.L.L., M.W.-K. and É.C.; validation, F.T., M.W.-K., É.C. and F.P.; formal analysis, F.L.L.; investigation, F.G., B.A., C.P., L.Y.; data curation, F.L.L., F.G.; writing—original draft preparation, F.L.L. and É.C.; writing—review and editing, F.L.L., F.G., F.T., M.W.-K., B.A., É.C. and F.P.; visualization, F.L.L.; supervision, É.C. and F.P.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The PK-E3i study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the French Agence Nationale de Sécurité du Médicament (No. 151668A-11) and the ethics committee (No. CPP16-004a).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** L.Y. is member of the advisory boards of Abbvie, AstraZeneca, Janssen and Roche. F.L.L., F.G., F.T., M.W.-K., B.A., C.P., É.C. and F.P. declare no conflict of interest.

## References

- Picard, S.; Titier, K.; Etienne, G.; Teilhet, E.; Ducint, D.; Bernard, M.-A.; Lassalle, R.; Marit, G.; Reiffers, J.; Begaud, B.; et al. Trough Imatinib Plasma Levels Are Associated with Both Cytogenetic and Molecular Responses to Standard-Dose Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* **2007**, *109*, 3496–3499. [[CrossRef](#)]
- Bouchet, S.; Poulette, S.; Titier, K.; Moore, N.; Lassalle, R.; Abouelfath, A.; Italiano, A.; Chevreau, C.; Bompas, E.; Collard, O.; et al. Relationship between Imatinib Trough Concentration and Outcomes in the Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours in a Real-Life Setting. *Eur. J. Cancer* **2016**, *57*, 31–38. [[CrossRef](#)]
- García-Ferrer, M.; Wojnicz, A.; Mejía, G.; Koller, D.; Zubiaur, P.; Abad-Santos, F. Utility of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Ther.* **2019**, *41*, 2558–2570.e7. [[CrossRef](#)]
- Suttle, A.B.; Ball, H.A.; Molimard, M.; Hutson, T.E.; Carpenter, C.; Rajagopalan, D.; Lin, Y.; Swann, S.; Amado, R.; Pandite, L. Relationships between Pazopanib Exposure and Clinical Safety and Efficacy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Br. J. Cancer* **2014**, *111*, 1909–1916. [[CrossRef](#)]
- Houk, B.E.; Bello, C.L.; Poland, B.; Rosen, L.S.; Demetri, G.D.; Motzer, R.J. Relationship between Exposure to Sunitinib and Efficacy and Tolerability Endpoints in Patients with Cancer: Results of a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Meta-Analysis. *Cancer Chemother. Pharm.* **2010**, *66*, 357–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Westerdijk, K.; Desar, I.M.E.; Steeghs, N.; van der Graaf, W.T.A.; Erp, N.P. van Imatinib, Sunitinib and Pazopanib: From Flat-Fixed Dosing towards a Pharmacokinetically Guided Personalized Dose. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *86*, 258–273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Burger, J.A.; Tedeschi, A.; Barr, P.M.; Robak, T.; Owen, C.; Ghia, P.; Bairey, O.; Hillmen, P.; Bartlett, N.L.; Li, J.; et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 2425–2437. [[CrossRef](#)]
- Wang, M.L.; Rule, S.; Martin, P.; Goy, A.; Auer, R.; Kahl, B.S.; Jurczak, W.; Advani, R.H.; Romaguera, J.E.; Williams, M.E.; et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 507–516. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Treon, S.P.; Tripsas, C.K.; Meid, K.; Warren, D.; Varma, G.; Green, R.; Argyropoulos, K.V.; Yang, G.; Cao, Y.; Xu, L.; et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström’s Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1430–1440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- European Medicines Agency. *IMBRUVICA®(Ibrutinib): Summary of Product Characteristics*; European Medicines Agency: Amsterdam, The Netherlands, 2014.
- Gallais, F.; Ysebaert, L.; Despas, F.; De Barros, S.; Dupré, L.; Quillet-Mary, A.; Protin, C.; Thomas, F.; Obéric, L.; Allal, B.; et al. Population Pharmacokinetics of Ibrutinib and Its Dihydrodiol Metabolite in Patients with Lymphoid Malignancies. *Clin. Pharm.* **2020**, *59*, 1171–1183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gallais, F.; Ysebaert, L.; Despas, F.; De Barros, S.; Obéric, L.; Allal, B.; Chatelut, E.; White-Koning, M. Population PK-PD Modelling of Circulating Lymphocyte Dynamics in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients under Ibrutinib Treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2021**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chen, L.S.; Bose, P.; Cruz, N.D.; Jiang, Y.; Wu, Q.; Thompson, P.A.; Feng, S.; Kroll, M.H.; Qiao, W.; Huang, X.; et al. A Pilot Study of Lower Doses of Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* **2018**, *132*, 2249–2259. [[CrossRef](#)]
- Verheijen, R.B.; Yu, H.; Schellens, J.H.M.; Beijnen, J.H.; Steeghs, N.; Huitema, A.D.R. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin. Pharm. Ther.* **2017**, *102*, 765–776. [[CrossRef](#)]
- Center for Drug Evaluation and Research [CDER]. *US FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s): Ibrutinib*; CDER: Silver Spring, MD, USA, 2013.
- Scheers, E.; Leclercq, L.; de Jong, J.; Bode, N.; Bockx, M.; Laenen, A.; Cuyckens, F.; Skee, D.; Murphy, J.; Sukbuntherng, J.; et al. Absorption, Metabolism, and Excretion of Oral <sup>14</sup>C Radiolabeled Ibrutinib: An Open-Label, Phase I, Single-Dose Study in Healthy Men. *Drug Metab. Dispos.* **2015**, *43*, 289–297. [[CrossRef](#)]
- Retmana, I.A.; Beijnen, J.H.; Sparidans, R.W. Chromatographic Bioanalytical Assays for Targeted Covalent Kinase Inhibitors and Their Metabolites. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2020**, *1162*, 122466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ezzeldin, E.; Iqbal, M.; Herqash, R.N.; ElNahas, T. Simultaneous Quantitative Determination of Seven Novel Tyrosine Kinase Inhibitors in Plasma by a Validated UPLC-MS/MS Method and Its Application to Human Microsomal Metabolic Stability Study. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2020**, *1136*, 121851. [[CrossRef](#)]
- Rood, J.J.M.; Dormans, P.J.A.; van Haren, M.J.; Schellens, J.H.M.; Beijnen, J.H.; Sparidans, R.W. Bioanalysis of Ibrutinib, and Its Dihydrodiol-and Glutathione Cycle Metabolites by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2018**, *1090*, 14–21. [[CrossRef](#)]
- Huynh, H.H.; Pressiat, C.; Sauvageon, H.; Madelaine, I.; Maslanka, P.; Lebbé, C.; Thieblemont, C.; Goldwirt, L.; Mourah, S. Development and Validation of a Simultaneous Quantification Method of 14 Tyrosine Kinase Inhibitors in Human Plasma Using LC-MS/MS. *Ther. Drug Monit.* **2017**, *39*, 43–54. [[CrossRef](#)]
- Fouad, M.; Helvenstein, M.; Blankert, B. Ultra High Performance Liquid Chromatography Method for the Determination of Two Recently FDA Approved TKIs in Human Plasma Using Diode Array Detection. *J. Anal. Methods Chem.* **2015**, *2015*, 215128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kantasiripitak, W.; Van Daele, R.; Gijzen, M.; Ferrante, M.; Spriet, I.; Dreesen, E. Software Tools for Model-Informed Precision Dosing: How Well Do They Satisfy the Needs? *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 620. [[CrossRef](#)]

23. Mato, A.R.; Nabhan, C.; Thompson, M.C.; Lamanna, N.; Brander, D.M.; Hill, B.; Howlett, C.; Skarbnik, A.; Cheson, B.D.; Zent, C.; et al. Toxicities and Outcomes of 616 Ibrutinib-Treated Patients in the United States: A Real-World Analysis. *Haematologica* **2018**, *103*, 874–879. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Fancher, K.M.; Pappacena, J.J. Drug Interactions with Bruton’s Tyrosine Kinase Inhibitors: Clinical Implications and Management. *Cancer Chemother. Pharm.* **2020**, *86*, 507–515. [[CrossRef](#)]
25. Benkali, K.; Prémaud, A.; Picard, N.; Rérolle, J.-P.; Toupance, O.; Hoizey, G.; Turcant, A.; Villemain, F.; Le Meur, Y.; Marquet, P.; et al. Tacrolimus Population Pharmacokinetic-Pharmacogenetic Analysis and Bayesian Estimation in Renal Transplant Recipients. *Clin. Pharm.* **2009**, *48*, 805–816. [[CrossRef](#)]
26. Le Guellec, C.; Bourgoïn, H.; Büchler, M.; Le Meur, Y.; Lebranchu, Y.; Marquet, P.; Paintaud, G. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimation of Mycophenolic Acid Concentrations in Stable Renal Transplant Patients. *Clin. Pharm.* **2004**, *43*, 253–266. [[CrossRef](#)]
27. Beal, S.L.; Sheiner, L.B.; Boeckmann, A.; Bauer, R.J. *NONMEM Users Guides*; University of California: San Francisco, CA, USA, 1992.
28. Lindbom, L.; Ribbing, J.; Jonsson, E.N. Perl-Speaks-NONMEM (PsN)—A Perl Module for NONMEM Related Programming. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2004**, *75*, 85–94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Wickham, H.; Averick, M.; Bryan, J.; Chang, W.; McGowan, L.D.; François, R.; Golemund, G.; Hayes, A.; Henry, L.; Hester, J.; et al. Welcome to the Tidyverse. *J. Open Source Softw.* **2019**, *4*, 1686. [[CrossRef](#)]

## 4 Sunitinib et Pazopanib

Le quatrième travail concerne le suivi thérapeutique pharmacologique du sunitinib et du pazopanib.

Ces deux médicaments sont des inhibiteurs de protéines kinases à action antiangiogénique, principalement indiqués dans le traitement des cancers du rein. Ils sont administrés quotidiennement par voie orale, de manière continue ou intermittente. Le STP basé sur la mesure des concentrations résiduelles (juste avant la prise) est une pratique bien établie pour ces médicaments. La question d'analyser les concentrations de ces ITKs avec un modèle de population afin d'améliorer l'interprétation des résultats du STP est fréquemment posée. Cela pourrait permettre de ne pas avoir à prélever nécessairement juste avant la prise mais néanmoins d'estimer une concentration résiduelle, ainsi que de proposer un schéma posologique optimal basé sur des simulations.

L'objectif de ce travail est d'analyser l'impact du choix du modèle de pharmacocinétique de population et des conditions d'analyses Bayésiennes sur la qualité des prédictions de la concentration résiduelle. Pour cela, les données pharmacocinétiques collectées dans le cadre de l'essai clinique SUP-R ont été analysées. De plus, dans cet article, la question du choix de la cible pharmacocinétique (concentration résiduelle ou aire sous la courbe des concentrations), ainsi que l'intérêt et les limites de l'approche « *Model-Informed Precision Dosing* » pour les ITK sont discutés.

Ce travail fait l'objet d'une publication en vue d'une soumission au journal *Clinical Pharmacokinetics*.

Title:

Model-informed precision dosing of protein kinase inhibitors: general perspectives exemplified by sunitinib and pazopanib.

Authors:

Félicien Le Louedec et al.

Abstract:

Therapeutic drug monitoring of protein kinase inhibitors (PKIs) usually relies on the measure of a single residual concentration at steady-state ( $C_{min,ss}$ ). When the sampling time differs from the residual, it is theoretically possible to predict  $C_{min,ss}$  from *maximum a posteriori* Bayesian estimates of PK parameters. This would even enable to forecast an optimal dosing regimen based on *a posteriori* simulations. However, several questions remain about the development of the model-informed precision dosing (MIPD) of PKIs such as the choice of the model and the potential interest of flattened *priors* and model averaging. In the current work, a comprehensive fit-for-purpose validation of MIPD of sunitinib and pazopanib is reported. Concentration data from 41 renal cancer patients were analyzed using several different population pharmacokinetic models. A wide diversity in terms of quality of prediction of  $C_{min,ss}$  was observed between models, which could be solved by a model averaging procedure. Flattening priors did not seem to improve predictions. Moreover, additional perspectives about the MIPD of PKIs are given in discussion. The choice of the optimization of a  $C_{min,ss}$  instead of the area under the curve of concentration is discussed as well as the benefits and limits of MIPD of PKIs as compared to vancomycin.

## 1. Introduction

Therapeutic drug monitoring (TDM) of oral protein kinase inhibitors (PKIs) generally consists in measuring the residual concentration of the drug in plasma at steady state ( $C_{min,ss}$ ) to be compared with a target interval and to adapt the dose consequently [1–4]. TDM is developing for these drugs with the objective to control the large inter-individual variability in pharmacokinetics (PK). The latter can be explained by common PK characteristics between these drugs that are sources of variability between individuals: pH-dependent resorption [5], sensitivity to food-effect and difference in the extent of CYP3A4 metabolic capacities in the intestine and the liver [6]. It may result in disparities in drug exposure, with clinical consequences such as inefficacy in case of underexposure or adverse events on the opposite.

Sunitinib and pazopanib are antiangiogenic PKIs mainly used in the treatment of metastatic renal cell cancer carcinoma, but also of gastro-intestinal stromal tumors and pancreatic neuroendocrine tumors for sunitinib and soft-tissue sarcomas for pazopanib. The level of proof for TDM for these drugs is high [7]. A monitoring of the sum of sunitinib and N-desethyl-sunitinib (ND-sunitinib, the active metabolite)  $C_{min,ss}$  was found to be associated with better clinical outcomes, with an efficacy target of 50-100 ng/mL in renal cell cancer [8]. For pazopanib, the interest and the feasibility of TDM was proven too, with an efficacy threshold of 20 mg/L in the same indication [9].

One of the main limits to the development of the TDM of PKIs is the necessity to respect the sampling time (i.e., 24h after last intake) in order to ensure the interpretation of the result. One solution in case of non-compliance of sampling time would be to analyze the measured concentration jointly with a population PK model in order to make a Bayesian estimation of individual PK parameters and to predict  $C_{min,ss}$  [10]. A population PK model describes the

course of concentrations as function of time in the population, and theoretically enables to estimate individual PK parameters even though the number of observation is low. This process corresponds to a model-informed precision dosing approach (MIPD), where all *a priori* and *a posteriori* information about the drug's pharmacokinetics and pharmacodynamics would be analyzed within a Bayesian framework in order to optimize dose recommendation [11,12]. This approach was particularly successful in the fields of antibiotics like vancomycin for instance [13].

Several challenges arise for MIPD of PKIs like sunitinib and pazopanib. First, the choice of the model used for the estimation of parameters and for the prediction of  $C_{min,ss}$  must be validated. Recently, "model-averaging" was proposed as a method to avoid the choice of a single model, and potentially improve the quality of individual predictions. It consists in analyzing the same data with different models and to average their predictions with a weight calculated from the performance of the fits [14,15]. Within this framework, the models that poorly predict concentration data are penalized as compared to models with a better goodness-of-fit.

Secondly, the analysis of a single concentration increases the risk of parameter-shrinkage. Indeed, a population PK model informs the *prior* distribution and enables to estimate parameters from sparse data design with values within a realistic order of magnitude. However, even though a model is well specified at the population level in terms of structural, statistic and covariate models, its ability to estimate individual parameters might not be optimal. When a single concentration is analyzed (which is the case with PKIs), the parameter likelihood informed by observations might be too flat. At the estimation step, any deviation from the mode of the likelihood might not be penalized enough as compared to a deviation



from the typical parameter value. This would result in an inaccurate estimation of the individual PK parameters, with estimates too close from the typical values and far from the actual ones. One solution to deal with the shrinkage is to decrease the weight of the *prior* information in the calculation of the objective function value. This method, so-called “flattened-priors”, was recently applied to vancomycin data and improved predictions [16].

Overall, this question of a “fit-for-purpose” validation had already been addressed for other drugs whose dose are individualized using PK models such as methotrexate [17] or vancomycin [18,19] for instance, but not yet for PKIs excepted imatinib [20].

In the current report, PK data collected during the SUP-R clinical trial were analyzed in order to validate a MIPD approach for sunitinib (and its metabolite) and pazopanib. The capacity to predict the  $C_{min,ss}$  when the sampling time does correspond to residual concentration, as well as the capacity to predict  $C_{min,ss}$  at the next occasion were investigated. The question of the PK outcome to optimize between  $C_{min,ss}$  or the area under the curve of concentration ( $AUC_{\tau,ss}$ ) was also addressed. Finally, a general perspective on the interest of MIPD for PKIs and its limitations as compared to intravenous anti-infectious drugs is proposed.

## 2. Methods

### 2.1. Patient and data collection

Concentration data were collected in the context of the SUP-R study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02555748). This study aimed to examine the feasibility of sunitinib and pazopanib dose individualization based on therapeutic drug monitoring. Patients were treated based on 6-week cycles until disease progression or unacceptable toxicity. Sunitinib patients received 50 mg/day for 4 weeks, followed by 2 weeks of washout. Pazopanib patients received 800 mg/day continuously. Dose-decrease based on observed toxicities was allowed to the

physician in the protocol according to recommendation stated in the summary of product characteristics [21,22]. Patients were sampled at the initiation of treatment (day 1 of cycle 1) before and 2, 4, 6 and 8 hours after the first intake, as well as on day 15 of cycle 1, day 1 of cycle 2 and day 15 of cycle 2 before (T0, residual concentration), 2h (T2) and 6h (T6) hours after the intake. Concentrations of sunitinib, ND-sunitinib and pazopanib were determined with a validated ultra-high performance liquid chromatography method coupled with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). Lower limit of quantification were 0.98 ng/mL for sunitinib and ND-sunitinib, and 0.01 µg/L for pazopanib.

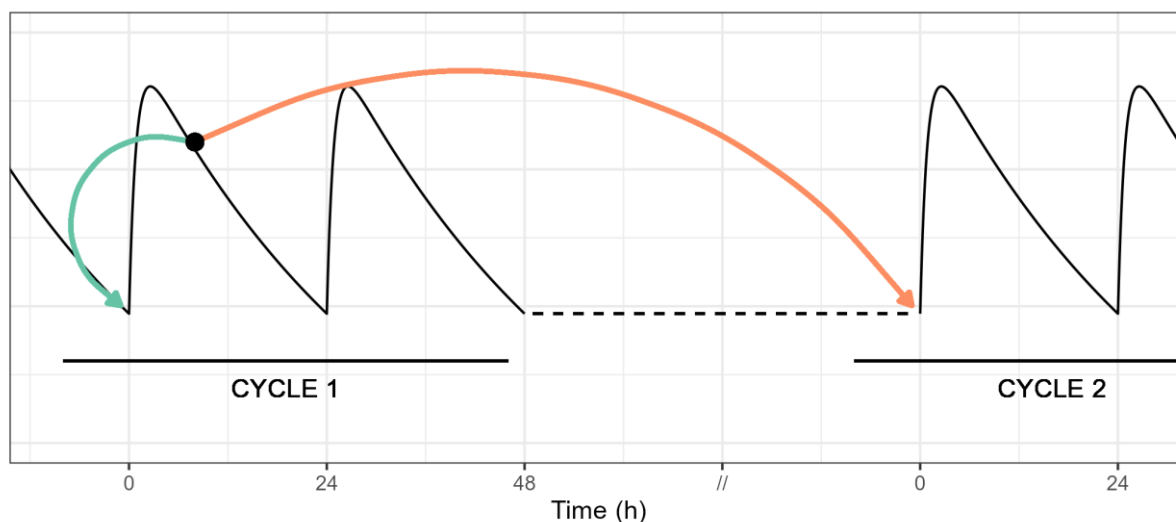
## 2.2. MAP-Bayesian analysis

Our analysis consisted in predicting the individual residual concentrations at day 15 of cycle 1 (C1T0) and at day 15 of cycle 2 (C2T0) from maximum a posteriori (MAP) Bayesian estimates of PK parameters based on concentrations observed at day 15 of cycle 1, 2 hours (C1T2) or 6 hours (C1T6) after the intake (Figure 1). Several conditions were tested. First, five population PK models of sunitinib + ND-sunitinib and six models of pazopanib from the literature were used. Then a model-averaging procedure based on the objective function value was implemented [14]. Finally, four different weights were applied on prior information [16]. For each condition, the performance to predict the residual concentration at the current (C1T0, as a measure of actual exposure) and at the next cycle (C2T0, to measure the relevance of proposing an alternative dosing based on MAP-Bayesian estimates of PK parameters) was quantified. Performance metrics were the relative root-mean-square error (rRMSE) for precision and the relative mean prediction error (rMPE) for bias, defined as followed:

$$rRMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_i^n \left( \frac{PRED_{T0,i} - OBS_{T0,i}}{OBS_{T0,i}} \right)^2}$$

$$rMPE = \frac{1}{n} \cdot \sum_i^n \frac{PRED_{T0,i} - OBS_{T0,i}}{OBS_{T0,i}}$$

Where  $PRED_{T0,i}$  and  $OBS_{T0,i}$  are respectively the predicted and observed residual concentrations of the  $i^{\text{th}}$  individual among  $n$  patients.



**Figure 1.** Schematic representation of the analyses. From a concentration observed any time after the intake (i.e., 2 or 6 hours after the administration, black dot), the capacity to predict the residual concentration at the current cycle (cycle 1, green arrow) and at the next one (cycle 2, orange arrow) was evaluated.

### 2.3. Models

Five models describing the pharmacokinetics of sunitinib and ND-sunitinib in adults were found in the literature. They are summarized in Table S1. The model of Houk et al [23] is actually made of two independent bicompartamental models (one for parent drug, one for metabolite), each describing a first-order absorption and elimination. Clearances are influenced by sex, race, tumor type and ECOG score, and volume of distribution is influenced by body weight. The model of Khosravan et al [24] is similar to the previous one, with an additional lag time for sunitinib absorption. Age, sex, race and tumor type influenced clearances, while body weight, sex and tumor type influenced central volume of distribution.

The model of Yu et al [25], and the followings, described the PK of parent drug and metabolite in a single model. This model takes into account a non-linear metabolism of sunitinib. There is a peripheral volume for ND-sunitinib but not for sunitinib, and body weight influences clearances and volumes of distribution. The model of Diekstra et al [26] is similar to Yu et al, but adds a peripheral volume for sunitinib. The model of Lindauer et al [27] is the more complex with a delayed absorption with transit compartments and an implementation of both systemic and pre-systemic metabolism. Distribution is bicompartamental for sunitinib but monocompartamental for ND-sunitinib.

Six models describing the PK of pazopanib were found in the literature. They are summarized in Table S2. The models of Imbs et al 2014 [28] and Imbs et al 2016 [29] were both monocompartamental with a delayed first-order absorption and linear elimination. Inter-occasion variability was implemented in clearance and volume. There was no covariate in these models. The model of Ozbey et al [30] was similar to the models of Imbs et al, but included an inverse relationship between aspartate aminotransferase levels (AST) and volume of distribution. The model of Yu et al [31] was bicompartamental with a linear elimination. Absorption was sequential and composed of two first-order phenomena, with a relative bioavailability ( $rF$ ) that decreased as function of time and dose. An inter-occasion variability was set on  $rF$ . The model of Mourey et al [32] is similar to the previous one, except that  $rF$  only decreased as function of time (and not dose anymore), and that clearance decreased as function of age. The model of Baneyx et al [33] is bicompartamental, with first order absorption and elimination, and with a decreased  $rF$  as function of dose, and if the day of treatment is not the first day (categorical covariate).

Of note, because a single concentration-time point per patient was analyzed in the present work, inter-occasion variability was not identifiable [34,35]. Therefore, any variable related to the cycle was fixed to 1 in our data.

#### 2.4. Model averaging

A model-averaging procedure based on each model prediction was conducted. The performance of each fit was captured with the objective function value (*OFV*) [14]. The weight  $W_m$  of a prediction made from model  $m$  was defined as:

$$W_m = \frac{e^{-0,5 \cdot OFV_m}}{\sum_{m=1}^n e^{-0,5 \cdot OFV_m}}$$

By definition, the sum of the  $n$  weights is equal to one. In the context of the TDM of PKIs, because the PK outcome is a *Cmin*, an averaged mean of the  $n$  predicted  $Cmin_m$  can be computed such as:

$$Cmin_{averaging} = \sum_{m=1}^n W_m \cdot Cmin_m$$

#### 2.5. Flattened priors

In order to increase the influence of observed concentrations in the estimation of PK parameters, the weight of prior in the calculation of the was decreased of a factor  $\lambda$ , such as the objective function value of an individual  $i$  ( $OFV_i$ ) would be calculated such as [36,37]:

$$OFV_i = \sum_j \left( \log \sigma_{ij}^2 + \frac{(Y_{ij} - F_{ij})^2}{\sigma_{ij}^2} \right) + \lambda \cdot (\eta_i^T \Omega^{-1} \eta_i)$$

Where  $Y_{ij}$  and  $F_{ij}$  are respectively the  $j^{\text{th}}$  observation and prediction,  $\sigma_{ij}^2$  a term relative to the residual error model,  $\eta_i$  the vector of individual parameters and  $\Omega$  a term relative to the

interindividual variability. In our current analysis, four values of  $\lambda$  were tested: 1, 0.3, 0.1, and 0.03 (i.e., equivalent to a 30-fold increase of inter-individual variability).

## 2.6. Choice of Cmin or AUC

The area under the curve of concentration was calculated thanks to the trapezoidal rule, and compared to the observed residual concentrations, with the calculation of a correlation coefficient.

## 2.7. Software

Data management, statistical analyses – including the MAP-Bayesian estimation of parameters – and reporting were performed in R version 4.2 thanks to the packages `mrgsolve` [38], `mapbayr` [39] and the tidyverse ecosystem [40].

### 3. Results

Among the 47 patients recruited in the SUP-R clinical trial, 41 were eligible for the current analysis: 29 in the sunitinib cohort, 12 in the pazopanib cohort. These characteristics are summarized in Table 1.

Arm	Sunitinib	Pazopanib
N	29	12
Sex (Male / Female)	20 / 9 (69% / 31%)	9 / 3 (75% / 25%)
ECOG (0/1/2)	18 / 11 / 0 (62% / 38% / 0 %)	2 / 8 / 2 (17% / 67% / 17%)
Age	60 (25-79)	62 (41-88)
AST (UI)	19 (8-53)	19 (11-68)
Body weight (kg)	73 (51-132)	70 (45-105)
Dose at cycle 1	50mg: 28 (100%)	800 mg / 600 mg: 10 / 1 (91% / 9%)
Dose at cycle 2	50 mg / 37.5 mg: 22 / 4 (85% / 15%)	800 mg / 600 mg / 400 mg: 5 / 2 / 2 (56% / 22% / 22%)
N used in the prediction of		
C1T2 → C1T0	28	10
C1T6 → C1T0	27	11
C1T2 → C2T0	26	8
C1T6 → C2T0	25	9

**Table 1.** Description of the cohorts. Categorical variable: n (%). Continuous variable: median (minimum – maximum); N, number of patients

#### 3.1. Sunitinib

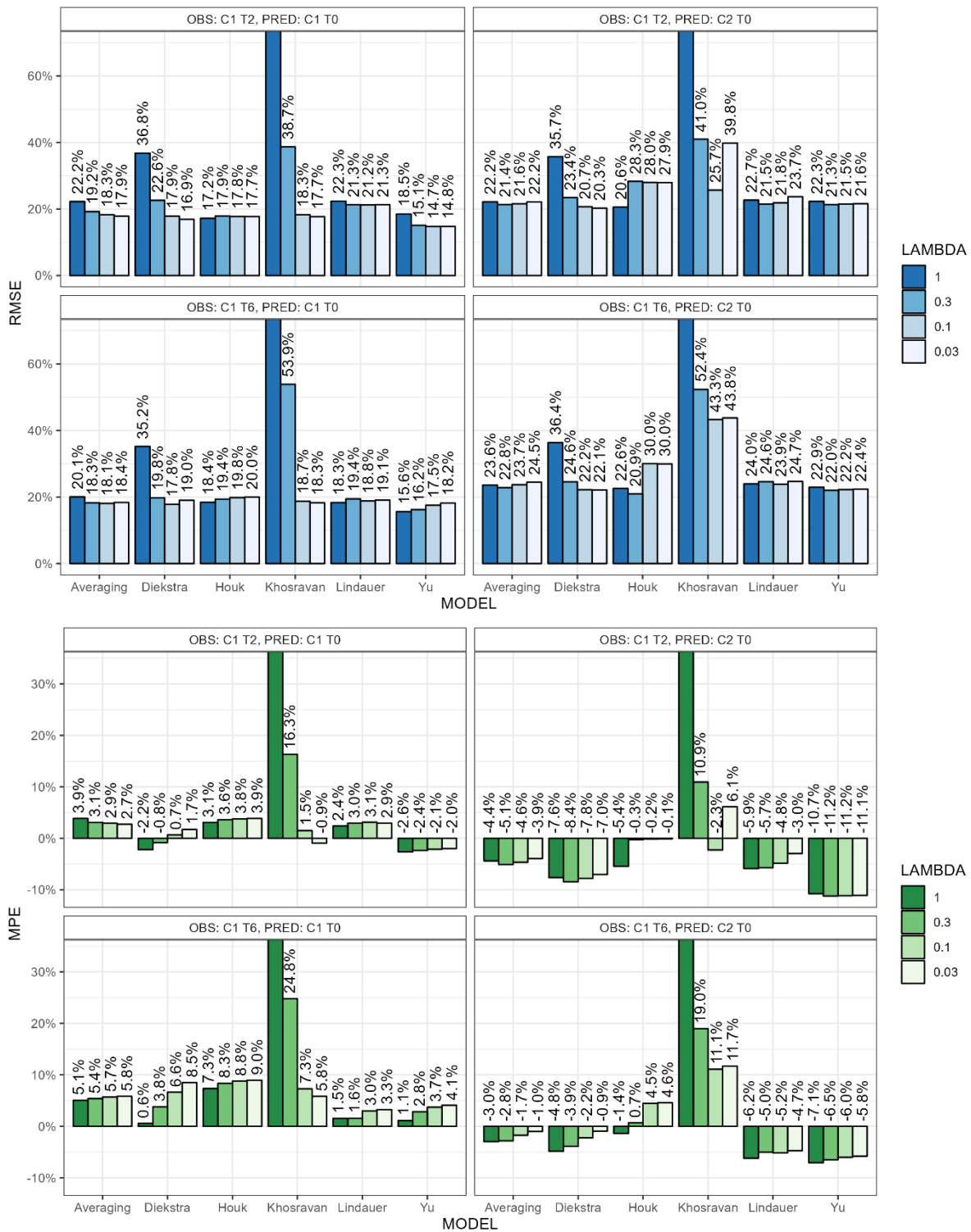
The ability to predict the C1T0 from C1T2 or C1T6 varied across the five original models. In terms of rRMSE, the models of Houk et al (17.2% and 18.4%, respectively) and Yu et al (18.5% and 15.6%) performed the best. Bias was low (i.e., between -5% and +5%) whatever the model,

except for Khosravan et al ( $rMPE > 30\%$ ) and Houk et al when C1T6 concentration was analyzed ( $rMPE = 7.3\%$ ). The ability to predict a C2T0 from C1T2 or C1T6 also differed between models, Houk et al ( $rRMSE = 20.6\%$  and  $22.6\%$ ) and Yu et al ( $rRMSE = 22.3\%$  and  $22.9\%$ ) being again the most precise. However, estimations from Yu et al were also the most biased ( $rMPE = -10.7\%$  and  $-7.1\%$ ), while this was limited for Houk et al ( $rMPE = +5.4\%$  and  $-1.4\%$ ) and other models.

The effect of flattening priors (up to  $\lambda = 0.03$ ) differed between models. On the one hand, for Khosravan et al, the  $rRMSE$  decreased from roughly 110-120% to 20-45% and  $rMPE$  from roughly +65% to 0-10% across the different scenarios. On the other hand, performance slightly worsened for Houk et al, especially for the prediction of C2T0 with  $rRMSE$  increased to 28-30% instead of 21-23% when  $\lambda = 1$ . With other models, predictions slightly improved or stayed the same with  $rRMSE$  about 17-20% for the prediction of C1T0, and 20-26% for C2T0.

Model averaging showed predictions close to the best performing models, especially when priors were flattened. The prediction of C1T0 from the C1T2 or the C1T6 concentration were precise ( $rRMSE = 22.2\%$  and  $20.1\%$ , respectively) and unbiased ( $rMPE = +3.9\%$  and  $+5.1\%$ , respectively), as well as the prediction of C2T0 ( $rRMSE = 22.2\%$  and  $23.6\%$ ,  $rMPE = -4.4\%$  and  $-3.0\%$ , respectively).





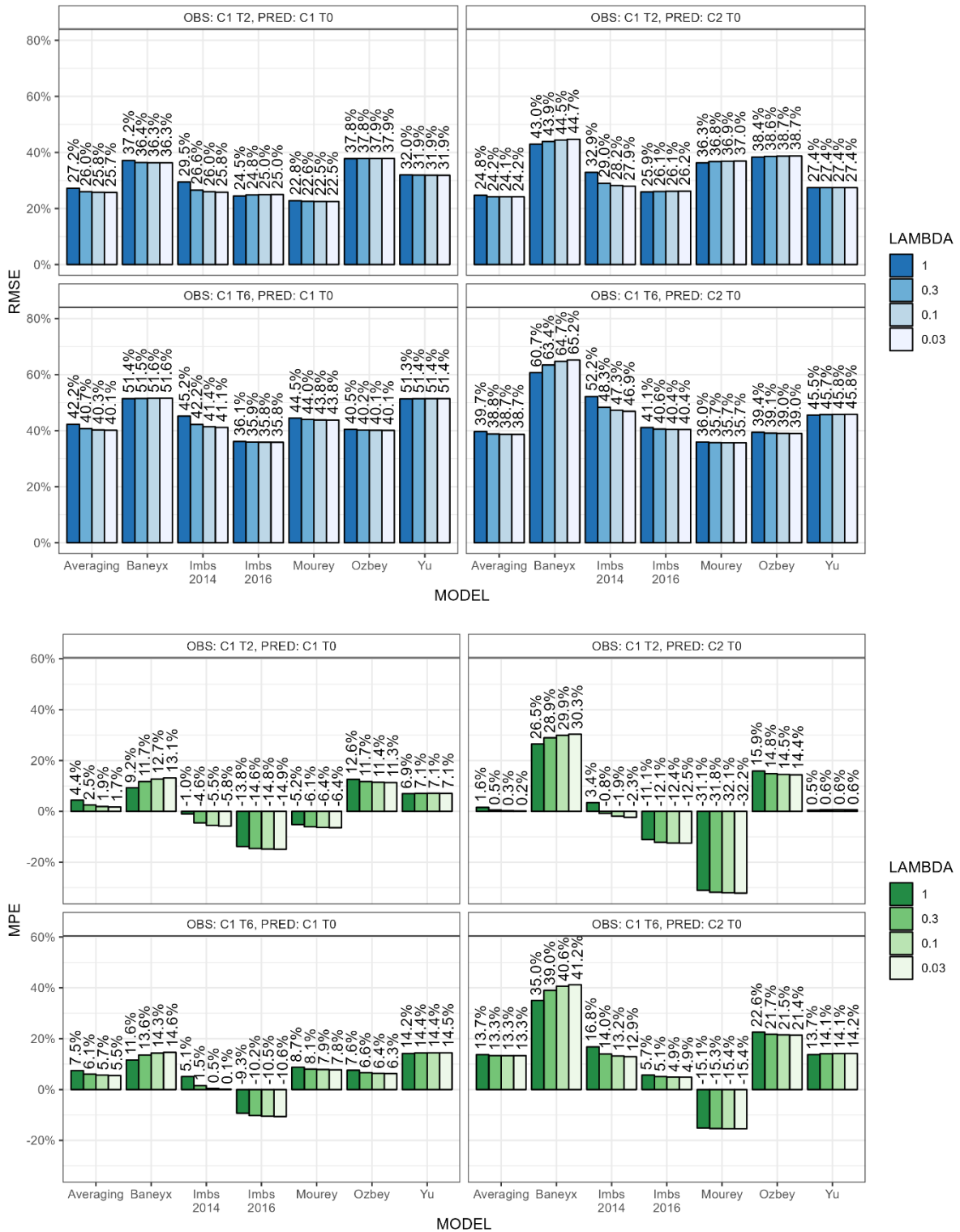
**Figure 2.** Imprecision (RMSE, top panel) and bias (MPE, bottom panel) in the prediction of the sum of sunitinib and ND-sunitinib residual concentrations, at cycle 1 (C1) or 2 (C2), from a sample drawn 2h (T2) or 6h (T6) after the intake. The model (x-axis) and the weight of priors (LAMBDA) varied across experiments. Values of RMSE > 60% and of MPE > 30% are out of bound.

### 3.2. Pazopanib

Across the six original models, Mourey et al was the best to predict the C1T0 from a C1T2 concentration (rRMSE = 22.8%, rMPE = -5.2%). Overall, goodness-of-fit was worse when a C1T6 was analyzed. Best predictions were seen with Imbs et al 2016 and Ozbey et al with rRMSE of 36.1% and 40.5% and rMPE of -9.3% and +7.6%, respectively. When the C2T0 was predicted, the model of Yu et al performed the best from a C1T2 concentration (rRMSE = 27.4%, rMPE = 0.5%), while the model of Imbs et al 2016 returned rRMSE = 41.1% and rMPE = 5.7% when a C1T6 was analyzed.

Flattening priors minimally influenced precision and bias across the models, except for Baneyx et al, which showed worsened performance.

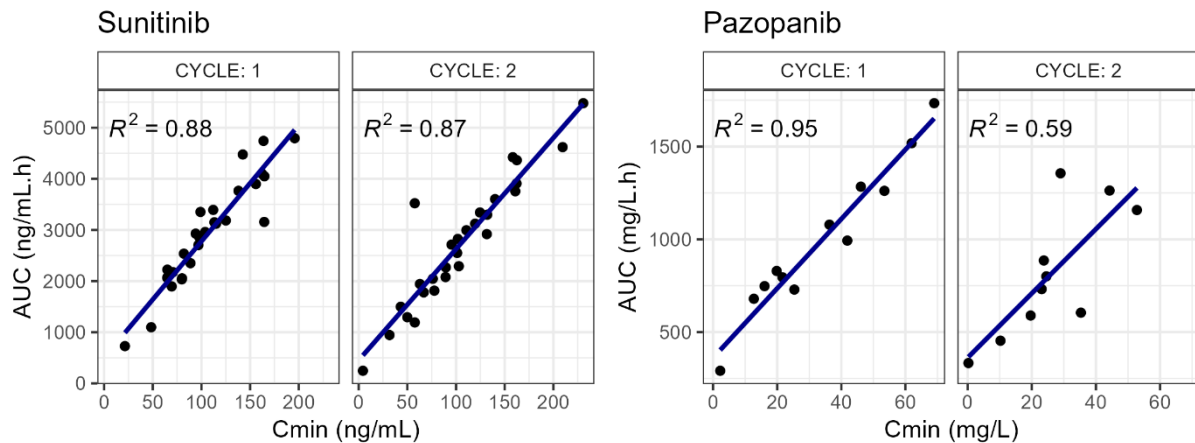
The model averaging procedure outperformed original models, even more when priors were flattened, and whatever the concentration that had been analyzed and that to be forecasted. For instance with  $\lambda = 0.03$ , from a C1T2 concentration, the C1T0 was estimated with rRMSE = 25.7% and rMPE = +1.7%, and the C2T0 with rRMSE = 24.2% and rMPE = +0.2%.



**Figure 3.** Imprecision (RMSE, top panel) and Bias (MPE, bottom panel) in the prediction pazopanib residual concentrations, at cycle 1 (C1) or 2 (C2), from a sample drawn 2h (T2) or 6h (T6) after the intake. The model (x-axis) and the weight of priors (LAMBDA) varied across experiments.

### 3.3. Comparison of Cmin and AUC

The linear regression of AUC quantified with a trapezoidal rule to the observed Cmin,ss showed a high correlation between these variables, both for sunitinib ( $R^2 = 0.88$  on cycle 1,  $R^2 = 0.87$  on cycle 2) and pazopanib ( $R^2 = 0.95$  at cycle 1). The relationship was weaker for pazopanib at cycle 2 ( $R^2 = 0.59$ ) probably because of two outlier patients (Figure 4).



**Figure 4.** Correlation between observed residual concentration (Cmin) and area under the curve of concentration between two intakes at steady state (AUC) quantified with the trapezoidal rule, for sunitinib (left) and pazopanib (right). Sunitinib panel: sum of sunitinib and N-desethyl sunitinib.

## 4. Discussion

### 4.1. MAP-Bayesian estimation for sunitinib and pazopanib

In this work, concentration data of sunitinib and pazopanib collected at a time different from the residual were analyzed in order to estimate concentrations of interest for therapeutic drug monitoring (i.e., the Cmin,ss just before the intake, and Cmin,ss six weeks later). Different population PK models from the literature were tested, and the impact of a model-averaging procedure and of flattened priors were explored.

For sunitinib, there was substantial differences in performance between models. There is no straightforward explanation for these discrepancies. The models of Houk et al and Yu et al were frequently found to be the more performant across scenarios, despite that they differ a lot in terms of structure. The first describes the PK of sunitinib and ND-sunitinib with two independent bi-compartmental linear models, while the second uses a single model with a non-linear transformation of parent drug to metabolite. On the opposite, the reason why Diekstra et al and Khosravan et al performed poorly is probably related to their residual error models, with a proportional error about 30-40%, while other were about 10-20%. Therefore, their incapacity to fit an observed concentration is not penalized enough in the calculation of the OFV. They logically benefit the most of flattened priors, whose characteristic is precisely to give more weight to the data in the estimation of parameters. Flattening priors did not improve the performance of models that performed well initially (i.e., Houk et al and Yu et al): the ratio between the IIV and the residual variability originally reported is probably balanced enough to avoid an important shrinkage phenomenon. The model averaging never outperformed any original models in terms of rRMSE, but showed good and consistent performances across the times of sampling and the prediction cycle. Moreover, bias was acceptable whatever the scenario (roughly +/-5%).

For pazopanib, predictions from C1T6 concentrations tended to yield worst estimations as from C1T2, independently of the model. This could be explained by the highest variability in pazopanib absorption rate, or from statistical fluctuations due to the low number of patients (Table 1). As for sunitinib, discrepancies were observed between models. Baneyx et al was systematically associated with the poorest performance. This is most likely due to its smaller volumes of distribution and the lack of IIV on these parameters, as opposed to the other models. The model-averaging procedure outperformed any original model across the

estimation scenarios, especially when combined to flattened priors. For every models, flattening priors almost did not improved predictions, probably due to an already high IIV in the original models that enables a good fit a single concentration.

Overall, for both sunitinib and pazopanib, it appeared that model averaging should be preferred to the choice of a single original model in the context of model-informed precision dosing of PKIs. It is mostly because it performs well-enough and with consistency across the sampling and forecasting scenarios, and dispenses of the choice of a unique model. Yet, the interest in terms of improvement of prediction seems limited. It was not seen with sunitinib, and although lower rRMSE and rMPE were observed in the case of pazopanib, this should be interpreted with care due to the limited sample size ( $n = 8-11$ ). The reason why a big improvement of performance had not been seen with model averaging might be that only one concentration at steady state per patient was analyzed. Thus, the differences of structures between models may not be as relevant as with IV drugs where both peak and trough concentrations are analyzed [14].

Flattening priors seemed useful to improve performance only in addition to model averaging. Its benefits on rRMSE/rMPE cannot be demonstrated with a statistical test or confidence interval due to the limited sample size. However, one could have expected that over-flattening priors would over-fit the observations at the expense of a worsened prediction of  $C_{min,ss}$ . Our results did not show this, which makes us confident to flatten priors in case of poor goodness of fit of a particular concentration. One could also argue that a crude application of flattened priors systematically to every patient is inadequate, since some patients might benefit from it, and some might not. Hughes et al trained a machine-learning algorithm to identify automatically, *a priori*, the situation when priors should be flatten or not with

vancomycin data [16]. This was not feasible here due to the low number of patients in our analyses.

More complex methods have also been suggested to deal with shrinkage. They consist in performing a classical MAP-Bayes estimation and in correcting the estimated clearance afterwards. The function applied to correct the estimate of clearance would be dependent on the design of the problem and be determined with simulations. Baklouti et al proposed to simulate  $n$  profiles (with  $n$  different clearances) and to do  $n$  MAP-estimations: the smoothing function of actual CL vs estimated CL would be used as a correction function of shrinkage [37]. Destere et al proposed a similar approach, but used machine learning to identify the correction function [41]. Most relevant predictors in this ML algorithm were variables related to the difference between observed and predicted concentrations. Of note, all these correction methods were validated for one specific problem design (i.e., dosing record, covariate vector and time of observation). The correction function must be identified for every specific problem, which is time-consuming and not adapted to clinical settings yet. Finally, none of these methods was applied to real data.

#### 4.2. Monitoring the residual concentration or the AUC

Therapeutic drug monitoring of PKIs is generally based on the measure of residual concentrations at steady state ( $C_{min,ss}$ ) [42]. For sunitinib and pazopanib, a  $C_{min,ss}$  higher than 50 ng/mL and 20  $\mu$ g/mL, respectively, is associated to efficacy [8,9]. But, when a drug is given repeatedly, the actual marker of exposure is the average concentration at steady state ( $C_{aver,ss}$ ), which is equivalent to the  $AUC_{\tau,ss}$  (to a proportionality factor  $\tau$ , the interdose interval). The only fundamental PK parameter that  $C_{aver,ss}$  depends on after an oral administration is the apparent clearance ( $CL/F$ ), while  $C_{min,ss}$  depends on both  $CL/F$  and

apparent volume ( $V_d/F$ ). The extent of the dependency on  $V_d/F$  is related to the value of  $V_d/F$ , its inter-individual variability and its correlation to  $CL/F$ , which will influence elimination half-life, and eventually fluctuations at steady state (Figure 5A).

Two theories can be considered to address either  $C_{min,ss}$  or  $C_{aver,ss}$  is the best metric for exposure for PKIs. On the one hand, the  $C_{aver,ss}$  theory would stand that  $C_{min,ss}$  is used as a surrogate of overall exposure to the drug ( $C_{aver,ss}$ ), and that  $C_{min,ss}$  was established because of its convenience in clinical settings: a sampling just before the next intake with a direct comparison of an observed concentration to a reference value. On the other hand, the  $C_{min,ss}$  theory stands that the  $C_{min,ss}$  would be a minimal concentration below which a pharmacodynamic response would not be achieved, similarly to what is done with antibiotics and minimal inhibitory concentrations.

Our opinion is that the  $C_{aver,ss}$  theory is more likely than the  $C_{min,ss}$  theory. Peak-to-trough fluctuations of PKI concentrations are rather small in plasma. This results in a high correlation between  $C_{min,ss}$  and  $C_{aver,ss}$ , as observed in our work (Figure 4). The maximum of fluctuations at steady-state, defined as  $C_{max,ss} / C_{min,ss}$ , can theoretically be calculated as the exponential of  $\tau$  times the elimination half-life (assuming a monoexponential decrease). The value of 2 is often admitted a reasonable value for fluctuations [43]. Considering a mean half-life of 31h for pazopanib [22] and of 40-110h for sunitinib and ND-sunitinib [21], a daily intake should be associated with maximum peak-to-trough fluctuations of 1.7 and 1.5-1.2, respectively. Actually, they would even be smaller since the absorption phenomenon after an oral administration smoothes the concentrations, and probably smaller again in tissues where the rate of the distribution to the biophase must be taken into account. Moreover, when it comes to PK/PD relationships, the kinetics of the response is not always tightly related to the

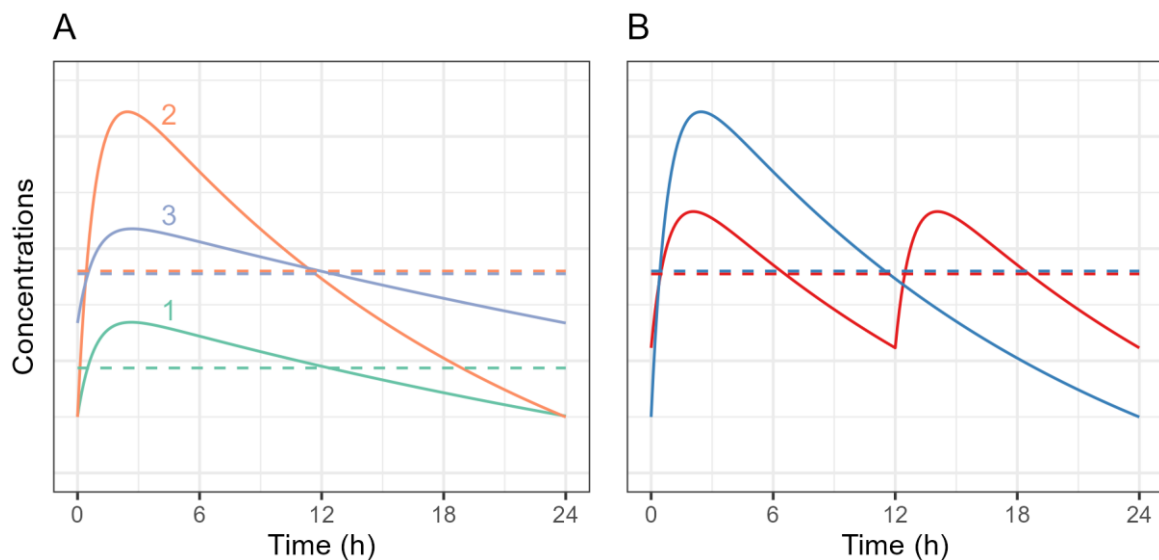


fluctuations of drug concentrations because it is often limited by the pharmacodynamics rate [44]. For clarification, the kinetics of all the pharmacodynamics effects that lead to a decrease of the size of a tumor is far slower than the time for concentration to fluctuate in the plasma. This is particularly exemplified with sunitinib, where an anticancer effect is observed despite a systematic washout period of one or two weeks [24].

One may oppose that, for pazopanib, despite a strong correlation between  $C_{min,ss}$  and  $AUC_{ss}$  observed by Suttle et al [9] ( $R^2 = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ), the occurrence of increased blood pressure was more related to  $C_{min,ss}$  than  $AUC_{t,ss}$  ( $R^2 = 0.25$ ,  $p = 0.23$  for  $AUC_{t,ss}$ , versus  $R^2 = 0.91$ ,  $p = 0.0075$  for  $C_{min,ss}$ ). This could be explained by the fact that hypertension caused by antiangiogenic drugs is maybe a pharmacokinetic rate-limited phenomenon. This is supported by the proximity between plasma (where drug levels are measured) and the site of action (vascular epithelium) and by the fast pharmacodynamics itself (changes in VEGFR activity rapidly affect arterial pressure [45]). Lindauer et al, who extensively monitored the blood pressure of patients treated with sunitinib after the intake, developed a PK/PD model where a part of blood pressure variations was immediately proportional to drug concentrations [27]. In such case, one can imagine that the best PK outcome related to the response would be the time over a target concentration, allowing the possibility that fluctuations influence PD response, and that  $C_{min,ss}$  could be a better marker of hypertension than  $C_{aver,ss}$ .

However, when it comes to efficacy, if  $C_{min,ss}$  is just considered as a surrogate of  $C_{aver,ss}$ , simulations of dose regimen should be done with the objective to optimize a  $C_{aver,ss}$ , not a  $C_{min,ss}$ . More specifically, if simulations explored dose regimen with shorter interdose interval, it would mathematically results in a higher  $C_{min,ss}$ , however the  $C_{aver,ss}$  would be the same. It would be fraudulent to conclude that administering the same daily dose twice a

day would result in a higher exposure, and to expect a clinical benefit in terms of efficacy (Figure 5B). This statement is only valid if the PK is linear to the dose, which is not true for pazopanib for instance, for which twice-daily dosing regimen were associated to a higher bioavailability leading to higher exposure than once a day [31].



**Figure 5. A.** Simulated steady state concentration-time curves of three subjects over the same daily dosing regimen, with different PK parameters. The  $C_{min,ss}$  of subject 3 is higher than subject 2, while exposure is the same judging by the  $C_{aver,ss}$  (dashed line). Their apparent clearance is the same, but the volume of distribution of subject 2 is higher (leading to higher fluctuations). The  $C_{min,ss}$  is the same for subjects 1 and 3, which would indicate that exposure is the same, while it is actually lower in subject 1 judging by  $C_{aver,ss}$ . **B.** Simulated steady-state concentration-time curves after administration of the same daily dose, given once or twice a day. The twice-daily dosing regimen would always result in higher  $C_{min,ss}$  due to lower fluctuations. However, both would fluctuate around the same  $C_{aver,ss}$  (dashed line) with no difference in terms of exposure and expected clinical benefit.

#### 4.3. General perspective

In these experiments, we studied the impacts of the choice of the model, of a model-averaging procedure and of the weight of the priors in order to implement MIPD of sunitinib and pazopanib. Beyond these considerations specific to these two drugs, we hope this article would benefit to pharmacologists who wish to implement such solutions for other oral kinase

inhibitors. Thus, we wish to make more general comments about the interest and the pitfall of MIPD for oral kinase inhibitors, especially in comparison to other drugs for which MIPD has proven to be successful such as vancomycin.

#### 4.3.1. The PK of PKI is more complex

Oral kinase inhibitors are given orally to outpatients while vancomycin is given IV to inpatients. This raises fundamental differences in terms of PK. First, absorption is an additional PK characteristic of the drug that shall be captured with additional parameters to estimate such as absorption rate constant or lag times. Bioavailability is also a new source of PK variability, especially for PKIs. Even as compared to other oral drugs, their low solubility in water makes them particularly sensitive to phenomena that modify resorption (e.g., pH-dependent absorption, food-effect). Their metabolism through CYP3A4 in guts and liver may lead to a substantial first pass-effect that amplifies the extent of drug-drug interaction on bioavailability [6]. Besides these differences in terms of PK properties, the oral administration of PKIs raises the question of drug adherence. With IV drugs, adherence is perfectly known. In the equation  $\text{Exposure} = \text{Dose} / \text{Elimination}$ , if one wants to determine exposure, dose is known and interpretation of TDM data only focuses on PK parameters and especially elimination processes. This is different for PKIs and for any oral drugs, when adherence must be considered in the equation.

#### 4.3.2. For PKIs, MIPD may not be relevant to quantify current exposure

The benefit of model-informed precision dosing as compared to simpler method of TDM (such as a direct comparison of the measured concentration to a reference) is probably higher for IV drugs like vancomycin than it is for PKIs. On the one hand, an infinite number of combinations of infusion schedule and infusion rates for IV drugs makes concentration

interpretation difficult in order to infer exposure. Even in the simple case of a single administration, concentrations would also depend on the volume of distribution, which means that the measure of peak and trough concentrations will not only be influenced by elimination and not be only informative of exposure. For an IV drug, observed concentrations do not simply inform about exposure, which justify the need of modeling. On the other hand, PKIs are given repetitively once (or twice) a day and only one concentration at steady state is measured during TDM. Thus, the PK can be approximated to a continuous infusion, where the measured concentration could be approximated to the concentration at steady state ( $C_{ss}$ ) irrespectively of the time of sampling after last dose. This approximation enables to estimate  $CL/F$  independently of a model with ( $CL/F = \text{Dose} / (\tau \times C_{ss})$ ). This approximation is all the more relevant for drugs with a long elimination half-life. As the drug accumulates, fluctuations at steady-state gets small and  $C_{min,ss}$  is approximately equal to  $C_{aver,ss}$ . Coincidentally, it is also in these settings than the need of re-estimating a  $C_{min,ss}$  (when sampling time was not respected) is also less relevant because there is not a lot of fluctuations at steady-state. For an oral drug, if half-life is long enough (e.g., 110h for cabozantinib [46]), the apparent clearance might be estimated independently of a model by approximating the PK with a continuous infusion and considering  $C_{min,ss} \approx C_{aver,ss}$ . If the half-life is too short (e.g., 4-13 hours for ibrutinib [47]), the drug does not accumulate and  $C_{min,ss}$  does not inform in exposure at all, whatever the model used for estimation: several points would be needed [48]. The room for the MIPD of PKIs probably belongs between these two extremes. Of note, simple methods to estimate a  $C_{min,ss}$  from a concentration measured at any time after intake have been proposed. One consists in interpolating the concentration from the mean half-life. It can be applied to several PKIs (such as erlotinib, imatinib, and sorafenib [49,50]) but with some limitations. First, the half-life may differ between patients, which is particularly true if there is

a high variability of clearance. However, for PKIs for which inter-individual variability of exposure is mostly carried by bioavailability rather than clearance (such as pazopanib due to its solubility-limited PK [51]), half-life is not expected to vary widely, which mean that considering the same half-life for every patients could make sense. Secondly, this method can only be applied in a range of time close to 24h after intake, in order to make sure that we are in the elimination phase of the drug and that absorption and distribution are over. In the current study, relatively precise estimates of  $C_{min,ss}$  from a concentration measured 2 and 6 hours were obtained, which favor modeling approaches toward half-life extrapolation.

#### 4.3.3. For PKIs, MIPD may not be relevant to propose a new dosing

For IV drugs, new dosing regimens can be computed from the estimated parameters in order to reach a target AUC for instance. Thus, a precise estimation of PK parameters can be transposed into a precise dosing. This cannot be applied with oral drugs with the same acuity, where the extent of dosing is discrete (e.g. 100mg, 200 mg, etc.). Moreover, the adaptation of a dose supposes the PK will remain unchanged from an occasion to another. In the context of vancomycin, treatment as well as the TDM procedures are conducted within days, and a part of the inter-occasion variability can be captured by covariates such as glomerular filtration rate. In definitive, the unexplained inter-occasion variability can remain limited and some methods such as adaptive maximum a posteriori have been proposed to decrease it even more [52]. On the contrary, with PKIs, the concentrations are monitored within weeks or months, and many factors, on top of PK inter-individual variability, can influence the concentrations. They can be related either to the dose (e.g., drug adherence) or to the PK of the drug: inter-occasion variability due to food-effect, pH dependent absorption, induction or inhibition of metabolism caused by drug-drug interaction or the environment etc... Finally,

because only one concentration is available for every occasion, it is statistically impossible to differentiate the IOV from the residual error, making IOV even harder to handle with PKIs.

## 5. Conclusion

The present work enabled to define the condition to apply model-informed precision dosing of sunitinib and pazopanib. It suggested averaging the predictions of several models instead using only one. In our lab, this framework was implemented within a shiny application, where parameter estimations, concentration predictions and averaging are done simultaneously thanks to the mapbayr R package.

## 6. Bibliography

1. Westerdijk K, Desar IME, Steeghs N, van der Graaf WTA, van Erp NP, on behalf of the Dutch Pharmacology and Oncology Group (DPOG). Imatinib, sunitinib and pazopanib: From flat-fixed dosing towards a pharmacokinetically guided personalized dose. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;86:258–73.
2. Cardoso E, Guidi M, Blanchet B, Schneider MP, Decosterd LA, Buclin T, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Targeted Anticancer Protein Kinase Inhibitors in Routine Clinical Use: A Critical Review. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020;42:33.
3. Josephs DH, Fisher DS, Spicer J, Flanagan RJ. Clinical Pharmacokinetics of Tyrosine Kinase Inhibitors: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2013;35:562.
4. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:441–64.
5. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Hunfeld NG, Peric R, Reyners AKL, Imholz ALT, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: An Evaluation of Treatment Options. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017;56:683–8.
6. Le Louedec F, Puisset F, Chatelut E, Tod M. Considering the Oral Bioavailability of Protein Kinase Inhibitors: Essential in Assessing the Extent of Drug-Drug Interaction and Improving Clinical Practice. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62:55–66.
7. Puisset F, Mseddi M, Mourey L, Pouessel D, Blanchet B, Chatelut E, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Advanced Renal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15:313.
8. Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:734–45.
9. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, et al. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2014;111:1909–16.
10. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol*. 2020;11:177.
11. Keizer RJ, Ter Heine R, Frymoyer A, Lesko LJ, Mangat R, Goswami S. Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7:785–7.
12. Kluwe F, Michelet R, Mueller-Schoell A, Maier C, Klopp-Schulze L, van Dyk M, et al. Perspectives on Model-Informed Precision Dosing in the Digital Health Era: Challenges, Opportunities, and Recommendations. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109:29–36.
13. Wicha SG, Mårtson A-G, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar J-W, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109:928–41.

14. Uster DW, Stocker SL, Carland JE, Brett J, Marriott DJE, Day RO, et al. A Model Averaging/Selection Approach Improves the Predictive Performance of Model-Informed Precision Dosing: Vancomycin as a Case Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109:175–83.
15. Kantasiripitak W, Outtier A, Wicha SG, Kensert A, Wang Z, Sabino J, et al. Multi-model averaging improves the performance of model-guided infliximab dosing in patients with inflammatory bowel diseases. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11:1045–59.
16. Hughes JH, Keizer RJ. A hybrid machine learning/pharmacokinetic approach outperforms maximum a posteriori Bayesian estimation by selectively flattening model priors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10:1150–60.
17. Yang Y, Wang C, Chen Y, Wang X, Jiao Z, Wang Z. External evaluation and systematic review of population pharmacokinetic models for high-dose methotrexate in cancer patients. *Eur J Pharm Sci*. 2023;186:106416.
18. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, et al. Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1286.e1-1286.e7.
19. Ter Heine R, Keizer RJ, van Steeg K, Smolders EJ, van Luin M, Derijks HJ, et al. Prospective validation of a model-informed precision dosing tool for vancomycin in intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:2497–506.
20. Gotta V, Widmer N, Montemurro M, Leyvraz S, Haouala A, Decosterd LA, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:187–201.
21. European Medicines Agency. Sutent : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2009 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_en.pdf)
22. European Medicines Agency. Votrient : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2010 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf)
23. Houk BE, Bello CL, Kang D, Amantea M. A Population Pharmacokinetic Meta-analysis of Sunitinib Malate (SU11248) and Its Primary Metabolite (SU12662) in Healthy Volunteers and Oncology Patients. *Clinical Cancer Research*. 2009;15:2497–506.
24. Khosravan R, Motzer RJ, Fumagalli E, Rini BI. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Sunitinib by Dosing Schedule in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma or Gastrointestinal Stromal Tumor. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016;55:1251–69.
25. Yu H, Steeghs N, Kloth JSL, de Wit D, van Hasselt JGC, van Erp NP, et al. Integrated semi-physiological pharmacokinetic model for both sunitinib and its active metabolite SU12662. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:809–19.
26. Diekstra MH, Fritsch A, Kanefendt F, Swen JJ, Moes D, Sörgel F, et al. Population Modeling Integrating Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Pharmacogenetics, and Clinical Outcome in Patients With Sunitinib-Treated Cancer. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6:604–13.



27. Lindauer A, Di Gion P, Kanefendt F, Tomalik-Scharte D, Kinzig M, Rodamer M, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Biomarker Response to Sunitinib in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:601–8.
28. Imbs D-C, Négrier S, Cassier P, Hollebecque A, Varga A, Blanc E, et al. Pharmacokinetics of pazopanib administered in combination with bevacizumab. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2014;73:1189–96.
29. Imbs D-C, Diéras V, Bachelot T, Campone M, Isambert N, Joly F, et al. Pharmacokinetic interaction between pazopanib and cisplatin regimen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2016;77:385–92.
30. Ozbey AC, Combarel D, Poinsignon V, Lovera C, Saada E, Mir O, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Pazopanib in Patients and Determination of Target AUC. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14:927.
31. Yu H, van Erp N, Bins S, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Beijnen JH, et al. Development of a Pharmacokinetic Model to Describe the Complex Pharmacokinetics of Pazopanib in Cancer Patients. *Clinical Pharmacokinetics.* 2016;56:293–303.
32. Mourey L, Le Louedec F, Ravaud A, Paludetto M-N, Digue L, Gomez-Roca CA, et al. VOTRAGE study: Phase I dose-escalation study of pazopanib in unfit older patients. *J Geriatr Oncol.* 2021;12:759–64.
33. Baneux G, Combes FP, Huang P-H, Elmeliegy M. Population pharmacokinetic modeling of pazopanib in healthy volunteers and patients with advanced renal cell carcinoma [Internet]. PAGE meeting; 2017 [cited 2019 Jul 26]. Available from: [https://www.page-meeting.org/pdf\\_assets/6943-PZP034popPK\\_PAGE2017v4.pdf](https://www.page-meeting.org/pdf_assets/6943-PZP034popPK_PAGE2017v4.pdf)
34. Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 1993;21:735–50.
35. Lavielle M, Aarons L. What do we mean by identifiability in mixed effects models? *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43:111–22.
36. Kang D, Bae K-S, Houk BE, Savic RM, Karlsson MO. Standard Error of Empirical Bayes Estimate in NONMEM® VI. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2012;16:97.
37. Baklouti S, Gandia P, Concordet D. “De-Shrinking” EBEs: The Solution for Bayesian Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61:749–57.
38. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8:883–93.
39. Le Louedec F, Puisset F, Thomas F, Chatelut É, White-Koning M. Easy and reliable maximum a posteriori Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters with the open-source R package mapbayr. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology.* 2021;10:1208–20.
40. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, et al. Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open Source Software.* 2019;4:1686.

41. Destere A, Marquet P, Labriffe M, Drici M-D, Woillard J-B. A Hybrid Algorithm Combining Population Pharmacokinetic and Machine Learning for Isavuconazole Exposure Prediction. *Pharm Res.* 2023;40:951–9.
42. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:765–76.
43. Grover A, Benet LZ. Intermittent drug dosing intervals guided by the operational multiple dosing half lives for predictable plasma accumulation and fluctuation. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2011;38:369–83.
44. Derendorf H, Schmidt S. Chapter 8: Response. Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Concepts and Applications. 5th ed. United States: Wolterz Kluwer; 2020. p. 233–51.
45. Horowitz JR, Rivard A, van der Zee R, Hariawala M, Sheriff DD, Esakof DD, et al. Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Permeability Factor Produces Nitric Oxide–Dependent Hypotension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1997;17:2793–800.
46. European Medicines Agency. Cabometyx : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2016 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf)
47. European Medicines Agency. Imbruvica : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2014 [cited 2020 Dec 16]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf)
48. Le Louedec F, Gallais F, Thomas F, White-Koning M, Allal B, Protin C, et al. Limited Sampling Strategy for Determination of Ibrutinib Plasma Exposure: Joint Analyses with Metabolite Data. *Pharmaceuticals.* 2021;14:162.
49. van Eerden RAG, Oomen-de Hoop E, Noordam A, Mathijssen RHJ, Koolen SLW. Feasibility of Extrapolating Randomly Taken Plasma Samples to Trough Levels for Therapeutic Drug Monitoring Purposes of Small Molecule Kinase Inhibitors. *Pharmaceuticals.* 2021;14:119.
50. Wang Y, Chia YL, Nedelman J, Schran H, Mahon F-X, Molimard M. A therapeutic drug monitoring algorithm for refining the imatinib trough level obtained at different sampling times. *Ther Drug Monit.* 2009;31:579–84.
51. Deng Y, Sychterz C, Suttle AB, Dar MM, Bershas D, Negash K, et al. Bioavailability, metabolism and disposition of oral pazopanib in patients with advanced cancer. *Xenobiotica.* 2013;43:443–53.
52. Guo T, van Hest RM, Zwep LB, Roggeveen LF, Fleuren LM, Bosman RJ, et al. Optimizing Predictive Performance of Bayesian Forecasting for Vancomycin Concentration in Intensive Care Patients. *Pharm Res.* 2020;37:171.

## 7. Supplementary Materials

Model		Diekstra	Houk	Khosravan	Lindauer	Yu	
Reference		[26]	[23]	[24]	[27]	[25]	
Parameters (IIV, %CV) [IOV %CV]	Sunitinib	MTT (h)				1.48 [111%]	
		N				1.46 (61%)	
		KA (h <sup>-1</sup> )	0.13	0.19 (80%)	0.13 (166%)	0.54 (26%)	0.34
		CL (L/h)	33.9 (30%)	51.8 (38%)	34.1 (25%)	32.4 (28%)	35.7 (34%)
		VC (L)	1,820 (25%)	2,030 (43%)	2,700 (23%)	1,720 (33%)	1,360 (32%)
		Q (L/h)	0.4	7.2	0.7	3.3	
		VP (L)	588	583	774	221	
		Lag time (h)			0.53		
	N-desethyl-sunitinib	KA (h <sup>-1</sup> )		0.29 (86%)	0.1 (126%)		
		CL (L/h)	16.5	29.6 (47%)	17.5 (36%)	14.6 (43%)	17.1 (42%)
		VC (L)	730 (43)	3,080 (59%)	2,120 (47%)	1,410 (47%)	635 (58%)
		Q (L/h)	2.7	23.3	0.9		20.1
		VP (L)	592	298	751		388
Residual error	Sunitinib	Prop (%CV)	37%	15%	42%	11%	21%
		Add (ng/mL)				0.07	
	N-desethyl-sunitinib	Prop (%CV)	28%	9%	37%	11%	15%
		Add (ng/mL)				0.36	
Covariates		Body weight on CL, VC, VP	Body weight, sex, race, and tumor type on CL and volumes	Age, race, sex, tumor type, body weight on CL and volumes		Body weight on CL, VC, VP	

**Table S1.** Summary of models describing the PK of sunitinib and N-desethyl-sunitinib. Add, additive error; CL, clearance; CV, coefficient of variation; IIV, inter-individual variability; IOV, inter-occasion variability; KA, absorption rate constant; MTT, mean transit time; Prop, proportional error; Q, intercompartmental clearance; VC, central volume; VP, peripheral volume

Model	Baneyx	Imbs 2014	Imbs 2016	Mourey	Ozbey	Yu	
Reference	[33]	[28]	[29]	[32]	[30]	[31]	
Parameters (IIV, %CV) [IOV, %CV]	rF			1 (38%)[42%]		1 (36%)[75%]	
	KA (h <sup>-1</sup> )	0.42 (76%)	1.45 (58%)	1.31 (73%)	0.23 (201%) 1.04*	0.98 (46%)	0.12 (140%) 0.40*
	CL (L/h)	0.17 (65%)	0.61 (40%) [27%]	0.66 (55%) [35%]	0.43 (43%)	0.46 (84%) [61%]	0.27 (31%)
	VC (L)	5.1	25.2 (45%) [38%]	24.3 (53%) [18%]	4.7	22.3 (50%) [62%]	2.4
	Q (L/h)	1.05			2.41		0.99
	VP (L)	7.8			21.5 (50%)		25.1 (98%)
	LAG (h)	0.42 (91%)	0.45 (62%)	0.55 (44%)	0.90		0.98
Residual error	Prop (%CV)	23%	19%	12%	18%	5%	8%
	Add (mg/L)	0.12	0.073	1.05		4.9	3.1
Covariates	Food			Age on CL	AST on VC		

**Table S2.** Summary of models describing the PK of pazopanib. Add, additive residual error; AST, aspartate aminotransferase; CL, clearance; CV, coefficient of variation; KA, absorption rate constant; LAG, absorption lag time; IIV, inter-individual variability; IOV, inter-occasion variability; Q, intercompartmental clearance; rF, relative bioavailability; VC, central volume; VP, peripheral volume. \*Two absorption rates constants estimated for these models



# Conclusion

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'utilisation des modèles de population pour individualiser les doses d'anticancéreux, notamment *a posteriori* sur la base de concentrations mesurées lors du suivi thérapeutique pharmacologique.

Dans un premier temps, le package R *mapbayr* a été mis au point. Ce package offre la possibilité de réaliser des estimations *maximum a posteriori* Bayésienne des paramètres PK à partir de modèles définis avec *mrgsolve*. Auparavant, de telles analyses ne pouvaient être réalisées qu'avec un logiciel spécifique tel que NONMEM. Notre étude de validation a montré des capacités d'estimation similaire pour une importante variété de modèles. Désormais, l'étape d'estimation des paramètres PK individuels peut être faite dans R de manière indépendante, au même titre que n'importe quel autre calcul possible dans ce logiciel. Cela offre la possibilité de réaliser des applications web (avec le package *shiny*) dédiées au suivi thérapeutique pharmacologique de médicaments pour lesquels on ne dispose pas de logiciels préexistants.

Dans un second temps, nous avons détaillé des exemples ayant abouti à la mise au point de telles applications.

Le premier d'entre eux était le busulfan dans la population pédiatrique thaïlandaise. Les pratiques actuelles étaient basées sur une dose initiale calculée en  $\text{mg}/\text{m}^2$  et un suivi thérapeutique nécessitant sept concentrations par jour. L'analyse rétrospective des données de routine a permis la mise au point d'une formule *a priori* basée sur le poids de l'enfant, sa pathologie (cancer ou non) et la présence ou non d'une mutation du gène codant pour la glutathion S-transférase A1 (GSTA1). Nous avons ensuite démontré que trois prélèvements après la perfusion de busulfan étaient suffisants pour obtenir une bonne estimation de la clairance, ainsi que la nécessité de pratiquer le STP sur deux jours pour obtenir un contrôle optimal de l'exposition. Une application *shiny* a été développée pour permettre ces adaptations de dose en routine.

Le second exemple était le suivi thérapeutique de l'ibrutinib basé sur l'AUC. En effet, la principale limite au développement du STP de ce médicament est sa faible accumulation qui ne permet pas d'utiliser la concentration résiduelle comme marqueur de l'exposition. Afin de faciliter l'implémentation en routine du STP de l'ibrutinib, nous avons donc identifié une stratégie de prélèvement optimale, à trois prélèvements, sur la base d'une analyse rétrospective des données d'une étude clinique. L'analyse conjointe des données de métabolite avec l'objectif de diminuer le nombre de prélèvements nécessaires n'a pas montré d'intérêt supplémentaire par rapport à la prise en compte de la seule molécule-mère, probablement en raison d'une variabilité interindividuelle du métabolisme qui supprime la relation entre l'exposition à la molécule-mère et son métabolite. Une application dédiée au calcul de l'AUC de l'ibrutinib par analyse Bayésienne a été développée et est disponible sur un serveur au sein de notre laboratoire.

Le dernier exemple est celui d'ITKs pour lesquels le suivi thérapeutique est basée sur la mesure des concentrations résiduelles : le sunitinib et le pazopanib. Pour ces médicaments, notre objectif était de prédire la concentration résiduelle quand le temps de prélèvement n'était pas celui juste avant la prise du traitement. Dans ce travail, nous avons montré que tous les modèles n'avaient pas les mêmes performances pour être réutilisés dans le cadre du STP. Nous avons également démontré que les méthodes de « *model-averaging* » et de « *flatten priors* », si elles n'amélioraient pas réellement la qualité de prédiction des concentrations, permettaient de s'affranchir du choix d'un modèle en particulier. Leur utilisation s'est justifiée par le fait que l'on utilise des modèles externes (issus de la littérature) et qu'un *shrinkage* des paramètres est attendu quand une seule concentration est analysée. Des applications pour le STP du pazopanib et du sunitinib sont en cours de développement et disponibles sur le serveur du laboratoire en vue d'une utilisation en routine.

En conclusion, ces travaux ont permis la transposition en routine de modèles de pharmacocinétique de population afin d'améliorer l'individualisation des doses de médicaments anticancéreux. Cela a été permis par le développement et la validation de *mapbayr*, qui nous a apporté une solution pour

exploiter plus facilement les modèles mis au point dans notre équipe et par d'autres. Au-delà de cet aspect purement technique, nous nous sommes intéressés aux aspects méthodologiques à considérer lorsqu'un modèle de population est utilisé pour calculer une dose *a posteriori*, notamment lorsqu'on ne dispose que d'une seule concentration à analyser tel qu'avec les ITK. S'agissant du sunitinib et du pazopanib, ce travail a été rendu possible par l'existence de données riches (au moins deux prélèvements par patient et par jour), issues d'un essai clinique, seules à même de permettre de juger de la qualité de la prédiction d'une concentration résiduelle. L'analyse rétrospective des données disponibles dans le cadre du STP de ces médicaments ne permet en effet pas de répondre à cette question, l'estimation de paramètres permettant le bon ajustement d'une concentration observée (à un temps différent de la résiduelle) ne garantissant pas la justesse de la prédiction de la concentration résiduelle. Or, c'est malheureusement de ce type de données éparses dont disposent surtout les équipes hospitalières qui s'intéressent au STP des ITK. Il est dommage que les données riches et nombreuses, collectées par les industriels lors du développement du médicament, ne soient pas plus généralement mises à disposition pour faciliter la recherche autour de l'optimisation des posologies d'anticancéreux.

La résolution des problématiques d'ordre technique et méthodologique a rendu possible l'utilisation d'application web *shiny* basées sur *mapbayr* en routine dans notre laboratoire, mais toujours sous la responsabilité d'un biologiste. La question des aspects réglementaires et organisationnels (pour le respect de l'accréditation des laboratoires de biologie médicale) est importante lorsque l'on souhaite implémenter ces approches. En effet, les équipes académiques ne disposent pas des ressources et des compétences pour traiter les problématiques liées à l'obtention d'un marquage C.E. et à la législation des dispositifs médicaux. Cela explique, entre autre, pourquoi la majorité des logiciels MIPD sont plutôt développés par des industriels que des équipes universitaires, et que leur utilisation s'accompagne d'un coût financier.



À l'avenir, l'utilisation de modèles pour individualiser les doses de médicament va continuer à se développer, avec des techniques de modélisation et de simulation de plus en plus complexes, au-delà de la simple approche MAP-Bayésienne. On peut déjà citer la prise en compte de l'incertitude autour des paramètres de population [140], l'apprentissage continu qui consiste à ré-affiner l'estimation des paramètres de population au fur et à mesure des analyses individuelles [209] et la caractérisation de toute la distribution *a posteriori* afin de mieux informer les décisions d'adaptation de traitement en clinique [117]. Enfin, bien sûr, les techniques d'apprentissage automatique (« *machine learning* ») qui, comme décrit récemment par Ron Keizer [210], vont être utilisables à toutes les étapes de l'approche MIPD : dans le choix des modèles (avec la combinaison de modèles synthétiques [144]), dans l'amélioration de la qualité des prédictions (avec des méthodes de correction du *shrinkage* [152,154], ou d'estimation directe de l'AUC [211,212]) et dans la transposition des estimations de paramètres en choix de doses (apprentissage par renforcement [213]). La validation de ces approches et leur déploiement au travers d'applications intégrées dans les dossiers de santé électroniques seront essentielles pour permettre aux biologistes, pharmaciens et médecins de les adopter à l'avenir.

# Bibliographie

1. Sheiner LB. Computer-aided long-term anticoagulation therapy. *Comput Biomed Res.* 1969;2:507–18.
2. Jelliffe RW, Buell J, Kalaba R, Sridhar R, Rockwell R, Wagner JG. An improved method of digitoxin therapy. *Ann Intern Med.* 1970;72:453–64.
3. EFPIA MID3 Workgroup, Marshall S, Burghaus R, Cosson V, Cheung S, Chenel M, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology.* 2016;5:93–122.
4. Kluwe F, Michelet R, Mueller-Schoell A, Maier C, Klopp-Schulze L, van Dyk M, et al. Perspectives on Model-Informed Precision Dosing in the Digital Health Era: Challenges, Opportunities, and Recommendations. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:29–36.
5. Quels sont les traitements contre les cancers ? - Se faire soigner [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements>
6. Grant SK. Therapeutic Protein Kinase Inhibitors. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:1163–77.
7. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immunity.* 2012;12:14.
8. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 15];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00086>
9. Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG. Pharmacokinetics in Drug Discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2008;97:654–90.
10. Pinkel D. The Use of Body Surface Area as a Criterion of Drug Dosage in Cancer Chemotherapy\*. *Cancer Research.* 1958;18:853–6.
11. Du Bois D, Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863–71.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–12.
13. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *JCO.* 1989;7:1748–56.
14. Maillard M, Le Louedec F, Thomas F, Chatelut E. Diversity of dose-individualization and therapeutic drug monitoring practices of platinum compounds: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16:907–25.
15. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:493–507.

16. Center for Drug Evaluation and Research [CDER], US FDA. Clinical Pharmacology Review(s): rituximab [Internet]. Silver Springs : US FDA; 2018 [cited 2023 May 15]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761103Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761103Orig1s000ClinPharmR.pdf)
17. Center for Drug Evaluation and Research [CDER], US FDA. Clinical Pharmacology Review(s): cetuximab [Internet]. Silver Springs : US FDA; 2003 [cited 2023 May 15]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/bla/2004/125084\\_ERBITUX\\_BIOPHARMR.PDF](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2004/125084_ERBITUX_BIOPHARMR.PDF)
18. Center for Drug Evaluation and Research [CDER], US FDA. Clinical Pharmacology Review(s): trastuzumab [Internet]. Silver Springs : US FDA; 2017 [cited 2023 May 15]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761081Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761081Orig1s000ClinPharmR.pdf)
19. Center for Drug Evaluation and Research [CDER], US FDA. Clinical Pharmacology Review(s): bevacizumab [Internet]. Silver Springs : US FDA; 2017 [cited 2023 May 15]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761028Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761028Orig1s000SumR.pdf)
20. Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed Dosing Versus Body Size-Based Dosing of Monoclonal Antibodies in Adult Clinical Trials. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49:1012–24.
21. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*. 2012;107:1100–6.
22. Tosi D, Laghzali Y, Vinches M, Alexandre M, Homicsko K, Fasolo A, et al. Clinical Development Strategies and Outcomes in First-in-Human Trials of Monoclonal Antibodies. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:2158–65.
23. Ratain MJ, Goldstein DA. Time Is Money: Optimizing the Scheduling of Nivolumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36:3074–6.
24. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Annals of Oncology*. 2017;28:2002–8.
25. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 24];5. Available from: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-017-0242-5>
26. Le Louedec F, Leenhardt F, Marin C, Chatelut É, Evrard A, Ciccolini J. Cancer Immunotherapy Dosing: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *Vaccines (Basel)*. 2020;8:E632.
27. Chatelut E, Le Louedec F, Milano G. Setting the Dose of Checkpoint Inhibitors: The Role of Clinical Pharmacology. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:287–96.
28. Arora A, Scholar EM. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:971–9.
29. Ke E-E, Wu Y-L. EGFR as a Pharmacological Target in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Where Do We Stand Now? *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016;37:887–903.
30. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10:85.

31. Gougis P, Wassermann J, Spano JP, Keynan N, Funck-Brentano C, Salem JE. Clinical pharmacology of anti-angiogenic drugs in oncology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;119:75–93.
32. Roskoski R. Cyclin-dependent protein serine/threonine kinase inhibitors as anticancer drugs. *Pharmacological Research*. 2019;139:471–88.
33. Center for Drug Evaluation and Research [CDER], US FDA. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s): ruxolitinib [Internet]. Silver Springs : US FDA; 2011 [cited 2022 Sep 26]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202192Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000ClinPharmR.pdf)
34. European Medicines Agency. Sutent : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2009 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_en.pdf)
35. Beretta GL, Cassinelli G, Pennati M, Zuco V, Gatti L. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: The dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;142:271–89.
36. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, et al. Effects of Smoking on the Pharmacokinetics of Erlotinib. *Clinical Cancer Research*. 2006;12:2166–71.
37. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e315–26.
38. Klümpen H-J, Samer CF, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:251–60.
39. European Medicines Agency. Cabometyx : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2016 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf)
40. Miteva-Marcheva NN, Ivanov HY, Dimitrov DK, Stoyanova VK. Application of pharmacogenetics in oncology. *Biomarker Research*. 2020;8:32.
41. Maitland ML, Vasisht K, Ratain MJ. TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy? *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006;27:432–7.
42. Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi MB, Lippe P, Bisonni R, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer*. 2006;106:1007–16.
43. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;103:210–6.
44. Etienne-Grimaldi M-C, Pallet N, Boige V, Ciccolini J, Chouchana L, Barin-Le Guellec C, et al. Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *European Journal of Cancer*. 2023;181:3–17.

45. Haute autorité de Santé. Recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogenase visant à prévenir certaines toxicités sévères associées aux traitements comportant des fluoropyrimidines [Internet]. 2018 [cited 2023 May 23]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche\\_dun\\_deficit\\_en\\_dihydropyrimidine\\_deshydrogenase\\_visant\\_a\\_prevenir\\_certaines\\_toxicites\\_severes\\_associees\\_aux\\_traite.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/recherche_dun_deficit_en_dihydropyrimidine_deshydrogenase_visant_a_prevenir_certaines_toxicites_severes_associees_aux_traite.pdf)
46. Maillard M, Launay M, Royer B, Guitton J, Gautier-Veyret E, Broutin S, et al. Quantitative impact of pre-analytical process on plasma uracil when testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89:762–72.
47. Deodhar M, Al Rihani SB, Arwood MJ, Darakjian L, Dow P, Turgeon J, et al. Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2020;12:846.
48. Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 26];54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-004-0832-z>
49. Jong J, Skee D, Murphy J, Sukbuntherng J, Hellemans P, Smit J, et al. Effect of CYP3A perpetrators on ibrutinib exposure in healthy participants. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 26];3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prp2.156>
50. de Vries R, Smit JW, Hellemans P, Jiao J, Murphy J, Skee D, et al. Stable isotope-labelled intravenous microdose for absolute bioavailability and effect of grapefruit juice on ibrutinib in healthy adults: ibrutinib bioavailability in healthy participants. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:235–45.
51. Peng B, Dutreix C, Mehring G, Hayes MJ, Ben-Am M, Seiberling M, et al. Absolute Bioavailability of Imatinib (Glivec®) Orally versus Intravenous Infusion. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;44:158–62.
52. Wu C-Y, Benet LZ, Hebert MF, Gupta SK, Rowland M, Gomez DY, et al. Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans: Studies with cyclosporine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1995;58:492–7.
53. Le Louedec F, Puisset F, Chatelut E, Tod M. Considering the Oral Bioavailability of Protein Kinase Inhibitors: Essential in Assessing the Extent of Drug-Drug Interaction and Improving Clinical Practice. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62:55–66.
54. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005;22:31–4.
55. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113:5401–11.
56. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011;117:3733–6.

57. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *JCO*. 2010;28:2381–8.
58. Hayes Tamaral, Hunt JM, Adami A, Kaye JA. An Electronic Pillbox for Continuous Monitoring of Medication Adherence. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:6400–3.
59. Wu J-R, Moser DK, Chung ML, Lennie TA. Objectively Measured, but Not Self-Reported, Medication Adherence Independently Predicts Event-Free Survival in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14:203–10.
60. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Med*. 2001;30:1044–8.
61. Barrière O, Li J, Nekka F. A Bayesian approach for the estimation of patient compliance based on the last sampling information. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2011;38:333–51.
62. Lambert-Côté L, Bouhnik A-D, Bendiane M-K, Bérenger C, Mondor M, Huiart L, et al. Adherence trajectories of adjuvant endocrine therapy in the five years after its initiation among women with non-metastatic breast cancer: a cohort study using administrative databases. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180:777–90.
63. Vacher L, Thivat E, Poirier C, Mouret-Reynier M-A, Chollet P, Devaud H, et al. Improvement in adherence to Capecitabine and Lapatinib by way of a therapeutic education program. *Support Care Cancer*. 2020;28:3313–22.
64. Les patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. [cited 2023 May 24]. Available from: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
65. Definitions of TDM &CT [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>
66. Kang J-S, Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24:1–10.
67. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *European Journal of Cancer*. 2014;50:2010–9.
68. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *The Oncologist*. 2006;11:694–703.
69. Skärby TVC, Anderson H, Heldrup J, Kanerva JA, Seidel H, Schmiegelow K, et al. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2006;20:1955–62.
70. VORAXAZE (Glucarpidase) - réduction de la concentration plasmatique toxique de méthotrexate [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2023 May 22]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3361532/fr/voraxaze-glucarpidase-reduction-de-la-concentration-plasmatique-toxique-de-methotrexate](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361532/fr/voraxaze-glucarpidase-reduction-de-la-concentration-plasmatique-toxique-de-methotrexate)

71. Maindrault-Gæbel F, de Gramont A, Louvet C, André T, Carola E, Gilles V, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2000;11:1477–83.
72. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, Chatelut E, Boyer J-C, Evrard A, et al. [5-fluorouracil therapeutic drug monitoring: Update and recommendations of the STP-PT group of the SFPT and the GPCO-Uncancer]. *Bull Cancer*. 2018;105:790–803.
73. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, Hardouin A, Campion L, Conroy T, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1998;4:2039–45.
74. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2099–105.
75. Bartelink IH, Lalmohamed A, Van Reij EML, Dvorak CC, Savic RM, Zwaveling J, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *The Lancet Haematology*. 2016;3:e526–36.
76. Le Louedec F, Alix-Panabières C, Lafont T, Allal BC, Garrel R, Digue L, et al. Cetuximab pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships in advanced head and neck carcinoma patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85:1357–66.
77. Caulet M, Lecomte T, Bouché O, Rollin J, Gouilleux-Gruart V, Azzopardi N, et al. Bevacizumab Pharmacokinetics Influence Overall and Progression-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016;55:1381–94.
78. Basak EA, Koolen SLW, Hurkmans DP, Schreurs MWJ, Bins S, Oomen – de Hoop E, et al. Correlation between nivolumab exposure and treatment outcomes in non–small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2019;109:12–20.
79. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6:576–88.
80. Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, Robinson AG, Garon EB, Riess JW, et al. Pembrolizumab Exposure–Response Assessments Challenged by Association of Cancer Cachexia and Catabolic Clearance. *Clinical Cancer Research*. 2018;24:5841–9.
81. Le Louedec F, Chatelut E. Correlation Between Bevacizumab Exposure and Survival Does Not Necessarily Imply Causality. *Oncologist*. 2020;25:e2022.
82. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard M-A, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109:3496–9.
83. Clarke WA, Chatelut E, Fotoohi AK, Larson RA, Martin JH, Mathijssen RHJ, et al. Therapeutic drug monitoring in oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology consensus guidelines for imatinib therapy. *European Journal of Cancer*. 2021;157:428–40.

84. Johnson-Ansah H, Maneglier B, Huguet F, Legros L, Escoffre-Barbe M, Gardembas M, et al. Imatinib Optimized Therapy Improves Major Molecular Response Rates in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmaceutics*. 2022;14:1676.
85. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib Plasma Levels Are Correlated With Clinical Benefit in Patients With Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. *JCO*. 2009;27:3141–7.
86. Noda S, Otsuji T, Baba M, Yoshida T, Kageyama S, Okamoto K, et al. Assessment of Sunitinib-Induced Toxicities and Clinical Outcomes Based on Therapeutic Drug Monitoring of Sunitinib for Patients With Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13:350–8.
87. Narjoz C, Cessot A, Thomas-Schoemann A, Golmard JL, Huillard O, Boudou-Rouquette P, et al. Role of the lean body mass and of pharmacogenetic variants on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sunitinib in cancer patients. *Invest New Drugs*. 2015;33:257–68.
88. Teo YL, Chue XP, Chau NM, Tan M-H, Kanesvaran R, Wee HL, et al. Association of drug exposure with toxicity and clinical response in metastatic renal cell carcinoma patients receiving an attenuated dosing regimen of sunitinib. *Target Oncol*. 2015;10:429–37.
89. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66:357–71.
90. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102:765–76.
91. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Practical Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Anticancer Tyrosine Kinase Inhibitors: Focus on the Pharmacokinetic Targets. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:305–25.
92. Lankheet N a. G, Kloth JSL, Gadellaa-van Hooijdonk CGM, Cirkel GA, Mathijssen RHJ, Lolkema MPJK, et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2014;110:2441–9.
93. European Medicines Agency. Votrient : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam : EMA; 2010 [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf)
94. Deng Y, Sychterz C, Suttle AB, Dar MM, Bershas D, Negash K, et al. Bioavailability, metabolism and disposition of oral pazopanib in patients with advanced cancer. *Xenobiotica*. 2013;43:443–53.
95. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, Lindquist D, Edenfield JW, Martin JC, et al. Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013;71:1635–43.
96. Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, Hodge JP, Lager JJ, Forman K, et al. A Phase I Study of the Pharmacokinetic and Safety Profiles of Oral Pazopanib With a High-Fat or Low-Fat Meal in Patients With Advanced Solid Tumors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;88:818–23.



97. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, et al. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2014;111:1909–16.
98. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, Lolkema MP, van Doorn L, Schellens JHM, et al. Individualized Pazopanib Dosing: A Prospective Feasibility Study in Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*. 2016;22:5738–46.
99. Verheijen RB, Swart LE, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR, Steeghs N. Exposure-survival analyses of pazopanib in renal cell carcinoma and soft tissue sarcoma patients: opportunities for dose optimization. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2017;80:1171–8.
100. de Wit D, van Erp NP, den Hartigh J, Wolterbeek R, den Hollander-van Deursen M, Labots M, et al. Therapeutic drug monitoring to individualize the dosing of pazopanib: a pharmacokinetic feasibility study. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37:331–8.
101. Minot-This M-S, Boudou-Rouquette P, Jouinot A, de Percin S, Balakirouchenane D, Khoudour N, et al. Relation between Plasma Trough Concentration of Pazopanib and Progression-Free Survival in Metastatic Soft Tissue Sarcoma Patients. *Pharmaceutics*. 2022;14:1224.
102. Puisset F, Mseddi M, Mourey L, Pouessel D, Blanchet B, Chatelut E, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Advanced Renal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15:313.
103. Rousseau B, Boukerma AK, Henriques J, Cohen R, Lucidarme O, Borg C, et al. Impact of trough concentrations of regorafenib and its major metabolites M-2 and M-5 on overall survival of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients: Results from a multicentre GERCOR TEXCAN phase II study. *Eur J Cancer*. 2022;168:99–107.
104. Cerbone L, Combarel D, Geraud A, Auclin E, Foulon S, Alves Costa Silva C, et al. Association of cabozantinib pharmacokinetics, progression and toxicity in metastatic renal cell carcinoma patients: results from a pharmacokinetics/pharmacodynamics study. *ESMO Open*. 2021;6:100312.
105. García-Ferrer M, Wojnicz A, Mejía G, Koller D, Zubiaur P, Abad-Santos F. Utility of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019;41:2558-2570.e7.
106. Gallais F, Ysebaert L, Despas F, De Barros S, Dupré L, Quillet-Mary A, et al. Population Pharmacokinetics of Ibrutinib and Its Dihydrodiol Metabolite in Patients with Lymphoid Malignancies. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:1171–83.
107. Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2012;1:6.
108. Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN)—a Perl module for NONMEM related programming. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2004;75:85–94.
109. Ribbing J, Nyberg J, Caster O, Jonsson EN. The lasso—a novel method for predictive covariate model building in nonlinear mixed effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007;34:485–517.
110. Prague M, Lavielle M. SAMBA: A novel method for fast automatic model building in nonlinear mixed-effects models. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11:161–72.

111. Yngman G, Bjugård Nyberg H, Nyberg J, Jonsson EN, Karlsson MO. An introduction to the full random effects model. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2022;11:149–60.
112. Marier J, Teuscher N, Mouksassi M. Evaluation of covariate effects using forest plots and introduction to the coveffectsplot R package. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11:1283–93.
113. Kim M-G, Yim D-S, Bae K-S. R-based reproduction of the estimation process hidden behind NONMEM® Part 1: first-order approximation method. *Transl Clin Pharmacol*. 2015;23:1.
114. Bae K-S, Yim D-S. R-based reproduction of the estimation process hidden behind NONMEM® Part 2: First-order conditional estimation. *Transl Clin Pharmacol*. 2016;24:161.
115. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part II: Estimation Methods and Advanced Examples. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8:538–56.
116. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, With Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8:525–37.
117. Maier C, Hartung N, Wiljes J, Kloft C, Huisinga W. Bayesian Data Assimilation to Support Informed Decision Making in Individualized Chemotherapy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020;9:153–64.
118. Sheiner LB, Beal SL. Pharmacokinetic parameter estimates from several least squares procedures: Superiority of extended least squares. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1985;13:185–201.
119. Nguyen T, Mouksassi M, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker A, et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6:87–109.
120. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res*. 2007;24:2187–97.
121. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011;13:143–51.
122. Dosne A-G, Bergstrand M, Harling K, Karlsson MO. Improving the estimation of parameter uncertainty distributions in nonlinear mixed effects models using sampling importance resampling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2016;43:583–96.
123. Keizer R, Karlsson M, Hooker A. Modeling and Simulation Workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2013;2:50.
124. cdw-admin. Monolix | Lixoft [Internet]. 2015 [cited 2023 May 17]. Available from: <https://lixoft.com/products/monolix/>
125. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; Available from: <https://www.R-project.org/>
126. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. Boston, MA: Posit Software, PBC; 2022. Available from: <https://posit.co/products/open-source/rstudio/>

127. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, et al. Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open Source Software*. 2019;4:1686.
128. Wojciechowski J, Hopkins AM, Upton RN. Interactive Pharmacometric Applications Using R and the Shiny Package. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4:e00021.
129. Shiny [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://shiny.rstudio.com/>
130. CRAN - Contributed Packages [Internet]. [cited 2023 May 17]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/>
131. Comets E, Lavenu A, Lavielle M. Parameter Estimation in Nonlinear Mixed Effect Models Using saemix, an R Implementation of the SAEM Algorithm. *Journal of Statistical Software*. 2017;80:1–41.
132. Fidler M, Wilkins JJ, Hooijmaijers R, Post TM, Schoemaker R, Trame MN, et al. Nonlinear Mixed-Effects Model Development and Simulation Using nlmixr and Related R Open-Source Packages. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. 2019;8:621–33.
133. Wang W, Hallow KM, James DA. A Tutorial on RxODE: Simulating Differential Equation Pharmacometric Models in R. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5:3–10.
134. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8:883–93.
135. Darwich AS, Polasek TM, Aronson JK, Ogungbenro K, Wright DFB, Achour B, et al. Model-Informed Precision Dosing: Background, Requirements, Validation, Implementation, and Forward Trajectory of Individualizing Drug Therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:225–45.
136. Keizer RJ, Ter Heine R, Frymoyer A, Lesko LJ, Mangat R, Goswami S. Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7:785–7.
137. Darwich AS, Ogungbenro K, Vinks AA, Powell JR, Reny J-L, Marsousi N, et al. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:646–56.
138. Wicha SG, Mårtson A-G, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar J-W, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109:928–41.
139. Mould DR, Dubinsky MC. Dashboard systems: Pharmacokinetic/pharmacodynamic mediated dose optimization for monoclonal antibodies. *J Clin Pharmacol*. 2015;55 Suppl 3:S51-59.
140. Maier C, de Wiljes J, Hartung N, Kloft C, Huisinga W. A continued learning approach for model-informed precision dosing: Updating models in clinical practice. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11:185–98.
141. Uster DW, Stocker SL, Carland JE, Brett J, Marriott DJE, Day RO, et al. A Model Averaging/Selection Approach Improves the Predictive Performance of Model-Informed Precision Dosing: Vancomycin as a Case Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109:175–83.

142. Kantasiripitak W, Outtier A, Wicha SG, Kensert A, Wang Z, Sabino J, et al. Multi-model averaging improves the performance of model-guided infliximab dosing in patients with inflammatory bowel diseases. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11:1045–59.
143. Wicha SG, Kees MG, Solms A, Minichmayr IK, Kratzer A, Kloft C. TDMx: A novel web-based open-access support tool for optimising antimicrobial dosing regimens in clinical routine. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;45:442–4.
144. Chan A, Peck R, Gibbs M, van der Schaar M. Synthetic Model Combination: A new machine-learning method for pharmacometric model ensembling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2023;
145. Lavielle M, Aarons L. What do we mean by identifiability in mixed effects models? *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2016;43:111–22.
146. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal Design of Pharmacokinetic Studies. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2010;106:250–5.
147. Duffull S, Waterhouse T, Eccleston J. Some considerations on the design of population pharmacokinetic studies. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2005;32:441–57.
148. Dumont C, Lestini G, Le Nagard H, Mentré F, Comets E, Nguyen TT, et al. PFIM 4.0, an extended R program for design evaluation and optimization in nonlinear mixed-effect models. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;156:217–29.
149. Nyberg J, Ueckert S, Strömberg EA, Hennig S, Karlsson MO, Hooker AC. PopED: an extended, parallelized, nonlinear mixed effects models optimal design tool. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012;108:789–805.
150. Combes FP, Retout S, Frey N, Mentré F. Prediction of Shrinkage of Individual Parameters Using the Bayesian Information Matrix in Non-Linear Mixed Effect Models with Evaluation in Pharmacokinetics. *Pharm Res*. 2013;30:2355–67.
151. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1981;9:503–12.
152. Hughes JH, Keizer RJ. A hybrid machine learning/pharmacokinetic approach outperforms maximum a posteriori Bayesian estimation by selectively flattening model priors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10:1150–60.
153. Baklouti S, Gandia P, Concordet D. “De-Shrinking” EBEs: The Solution for Bayesian Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61:749–57.
154. Destere A, Marquet P, Labriffe M, Drici M-D, Woillard J-B. A Hybrid Algorithm Combining Population Pharmacokinetic and Machine Learning for Isavuconazole Exposure Prediction. *Pharm Res*. 2023;40:951–9.
155. Ouellet D, Gibiansky E, Leonowens C, O’Hagan A, Haney P, Switzky J, et al. Population pharmacokinetics of dabrafenib, a BRAF inhibitor: effect of dose, time, covariates, and relationship with its metabolites. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:696–706.
156. Widmer N, Decosterd LA, Leyvraz S, Duchosal MA, Rosselet A, Debiec-Rychter M, et al. Relationship of imatinib-free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability. *British Journal of Cancer*. 2008;98:1633–40.

157. Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 1993;21:735–50.
158. Wicha SG, Hennig S. Handling inter-occasion variability in model implementation for Bayesian forecasting: A comparison of methods and metrics. *PAGE meeting*. 2018;8580.
159. Kristoffersson AN, Friberg LE, Nyberg J. Inter occasion variability in individual optimal design. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2015;42:735–50.
160. Keutzer L, Simonsson USH. Individualized Dosing With High Inter-Occasion Variability Is Correctly Handled With Model-Informed Precision Dosing—Using Rifampicin as an Example. *Front Pharmacol*. 2020;11:794.
161. Abrantes JA, Jönsson S, Karlsson MO, Nielsen EI. Handling interoccasion variability in model-based dose individualization using therapeutic drug monitoring data. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:1326–36.
162. Guo T, van Hest RM, Zwep LB, Roggeveen LF, Fleuren LM, Bosman RJ, et al. Optimizing Predictive Performance of Bayesian Forecasting for Vancomycin Concentration in Intensive Care Patients. *Pharm Res*. 2020;37:171.
163. Keizer RJ, Mangat R, Goswami S. Experiences in applied clinical pharmacometrics: challenges, recommendations, and research opportunities. *PAGE meeting*. 2018;8758.
164. Lavielle M, Mentré F. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007;34:229–49.
165. Leven C, Coste A, Mané C. Free and Open-Source Posology Software for Bayesian Dose Individualization: An Extensive Validation on Simulated Data. *Pharmaceutics*. 2022;14:442.
166. Margossian CC, Zhang Y, Gillespie WR. Flexible and efficient Bayesian pharmacometrics modeling using Stan and Torsten, Part I. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11:1151–69.
167. Lee S, Song M, Lim W, Song E, Han J, Kim B-H. Development and Validation of Open-Source R Package HMCtdm for Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*. 2022;15:127.
168. Kang D, Bae K-S, Houk BE, Savic RM, Karlsson MO. Standard Error of Empirical Bayes Estimate in NONMEM® VI. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2012;16:97.
169. Tong DMH, Hughes JH, Keizer RJ. Comparing full Bayesian estimation to maximum a posteriori (MAP) Bayesian estimation in three routine clinical care scenarios. *PAGE meeting*. 2022;10233.
170. Schmitt A, Gladieff L, Lansiaux A, Bobin-Dubigeon C, Etienne-Grimaldi M-C, Boisdrion-Celle M, et al. A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15:3633–9.
171. Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, et al. Prediction of Carboplatin Clearance From Standard Morphological and Biological Patient Characteristics. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87:573–80.
172. Klopp-Schulze L, Mueller-Schoell A, Neven P, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, Joerger M, et al. Integrated Data Analysis of Six Clinical Studies Points Toward Model-Informed Precision Dosing of Tamoxifen. *Frontiers in Pharmacology [Internet]*. 2020 [cited 2023 May 16];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00283>

173. Puszkiel A, Arellano C, Vachoux C, Evrard A, Le Morvan V, Boyer J-C, et al. Model-Based Quantification of Impact of Genetic Polymorphisms and Co-Medications on Pharmacokinetics of Tamoxifen and Six Metabolites in Breast Cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:1244–55.
174. Agema BC, Buijs SM, Sassen SDT, Mürdter TE, Schwab M, Koch BCP, et al. Toward model-informed precision dosing for tamoxifen: A population-pharmacokinetic model with a continuous CYP2D6 activity scale. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;160:114369.
175. Barrett JS, Mondick JT, Narayan M, Vijayakumar K, Vijayakumar S. Integration of modeling and simulation into hospital-based decision support systems guiding pediatric pharmacotherapy. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008;8:6.
176. Dombrowsky E, Jayaraman B, Narayan M, Barrett JS. Evaluating Performance of a Decision Support System to Improve Methotrexate Pharmacotherapy in Children and Young Adults with Cancer. *Ther Drug Monit.* 2011;33:99–107.
177. Taylor ZL, Mizuno T, Punt NC, Baskaran B, Navarro Sainz A, Shuman W, et al. MTXPK.org: A Clinical Decision Support Tool Evaluating High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics to Inform Post-Infusion Care and Use of Glucarpidase. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2020;108:635–43.
178. Yang Y, Wang C, Chen Y, Wang X, Jiao Z, Wang Z. External evaluation and systematic review of population pharmacokinetic models for high-dose methotrexate in cancer patients. *Eur J Pharm Sci.* 2023;186:106416.
179. Climente-Martí M, Merino-Sanjuán M, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. A Bayesian method for predicting 5-fluorouracil pharmacokinetic parameters following short-term infusion in patients with colorectal cancer. *J Pharm Sci.* 2003;92:1155–65.
180. Neely M, Philippe M, Rushing T, Fu X, van Guilder M, Bayard D, et al. Accurately achieving target busulfan exposure in children and adolescents with very limited sampling and the BestDose software. *Ther Drug Monit.* 2016;38:332–42.
181. Lawson R, Staats CE, Fraser CJ, Ramachandran S, Teague L, Mitchell R, et al. Population pharmacokinetic model for once-daily intravenous busulfan in pediatric subjects describing TIME-ASSOCIATED clearance. *CPT Pharmacom & Syst Pharma.* 2022;11:1002–17.
182. Alsultan A, Albassam AA, Alturki A, Alsultan A, Essa M, Almuzzaini B, et al. Can First-Dose Therapeutic Drug Monitoring Predict the Steady State Area Under the Blood Concentration-Time Curve of Busulfan in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Front Pediatr.* 2022;10:834773.
183. Abdel-Rahman SM, Breitzkreutz ML, Bi C, Matzuka BJ, Dalal J, Casey KL, et al. Design and Testing of an EHR-Integrated, Busulfan Pharmacokinetic Decision Support Tool for the Point-of-Care Clinician. *Frontiers in Pharmacology [Internet].* 2016 [cited 2023 May 24];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00065>
184. Shukla P, Goswami S, Keizer RJ, Winger BA, Kharbanda S, Dvorak CC, et al. Assessment of a Model-Informed Precision Dosing Platform Use in Routine Clinical Care for Personalized Busulfan Therapy in the Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Population. *Front Pharmacol.* 2020;11:888.
185. Lawson R, Paterson L, Fraser CJ, Hennig S. Evaluation of two software using Bayesian methods for monitoring exposure and dosing once-daily intravenous busulfan in paediatric patients receiving haematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88:379–91.

186. de Jonge M, Huitema A, Tukker A, Rodenhuis S, Beijnen J. Accuracy, feasibility and clinical impact of prospective Bayesian pharmacokinetically guided dosing of cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin in high-dose chemotherapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005;77:P94–P94.
187. Moeung S, Chevreau C, Broutin S, Guitton J, Lelièvre B, Ciccolini J, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Carboplatin in High-Dose Protocol (TI-CE) for Advanced Germ Cell Tumors: Pharmacokinetic Results of a Phase II Multicenter Study. *Clin Cancer Res*. 2017;23:7171–9.
188. Veal GJ, Tilby MJ, Pearson ADJ, Foot ABM, McDowell H, Ellershaw C, et al. Adaptive dosing and platinum–DNA adduct formation in children receiving high-dose carboplatin for the treatment of solid tumours. *Br J Cancer*. 2007;96:725–31.
189. Veal GJ, Errington J, Hayden J, Hobin D, Murphy D, Dommett RM, et al. Carboplatin therapeutic monitoring in preterm and full-term neonates. *European Journal of Cancer*. 2015;51:2022–30.
190. Joerger M, von Pawel J, Kraff S, Fischer JR, Eberhardt W, Gauler TC, et al. Open-label, randomized study of individualized, pharmacokinetically (PK)-guided dosing of paclitaxel combined with carboplatin or cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2016;27:1895–902.
191. de Jonge ME, van den Bongard HJGD, Huitema ADR, Mathôt RAA, Rosing H, Baas P, et al. Bayesian pharmacokinetically guided dosing of paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:2237–44.
192. Engels FK, Loos WJ, van der Bol JM, de Bruijn P, Mathijssen RHJ, Verweij J, et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res*. 2011;17:353–62.
193. Salinger DH, McCune JS, Ren AG, Shen DD, Slattery JT, Phillips B, et al. Real-time Dose Adjustment of Cyclophosphamide in a Preparative Regimen for Hematopoietic Cell Transplant: A Bayesian Pharmacokinetic Approach. *Clinical Cancer Research*. 2006;12:4888–98.
194. McCune JS, Batchelder A, Guthrie KA, Witherspoon R, Appelbaum FR, Phillips B, et al. Personalized dosing of cyclophosphamide in the total body irradiation-cyclophosphamide conditioning regimen: a phase II trial in patients with hematologic malignancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:615–22.
195. Kerkhofs TMA, Derijks LJJ, Ettaieb H, den Hartigh J, Neef K, Gelderblom H, et al. Development of a pharmacokinetic model of mitotane: toward personalized dosing in adrenocortical carcinoma. *Ther Drug Monit*. 2015;37:58–65.
196. Ciccolini J, Monjanel-Mouterde S, Bun S-S, Blanc C, Duffaud F, Favre R, et al. Population Pharmacokinetics of Etoposide: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2002;24:709.
197. Salas S, Mercier C, Ciccolini J, Pourroy B, Fanciullino R, Tranchand B, et al. Therapeutic Drug Monitoring for Dose Individualization of Cisplatin in Testicular Cancer Patients Based Upon Total Platinum Measurement in Plasma. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2006;28:532.
198. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 17];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00177>

199. Gotta V, Widmer N, Montemurro M, Leyvraz S, Haouala A, Decosterd LA, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:187–201.
200. Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, Leyvraz S, Duchosal MA, Rosselet A, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:97–112.
201. Corral Alaejos Á, Zarzuelo Castañeda A, Jiménez Cabrera S, Sánchez-Guijo F, Otero MJ, Pérez-Blanco JS. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Imatinib in Adults Diagnosed with Chronic Myeloid Leukaemia. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. [cited 2021 Oct 28];n/a. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.15122>
202. Ferrer F, Chauvin J, Deville J-L, Ciccolini J. Adaptive dosing of sunitinib in a metastatic renal cell carcinoma patient: when in silico modeling helps to go quicker to the point. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;89:565–9.
203. Ito T, Yamamoto K, Ogawa S, Furukawa J, Harada K, Fujisawa M, et al. Model-based assessment of pharmacokinetic changes of sunitinib, tacrolimus, and everolimus in a patient with metastatic renal cell carcinoma after renal transplantation. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;35:405–9.
204. Leenhardt F, Viala M, Tosi D, Samalin-Scalzi E, Evrard A, Mbatchi LC. Therapeutic Bayesian monitoring of sunitinib in two patients with impaired absorption or elimination. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46:1182–4.
205. Ferrer F, Chauvin J, DeVictor B, Lacarelle B, Deville J-L, Ciccolini J. Clinical-Based vs. Model-Based Adaptive Dosing Strategy: Retrospective Comparison in Real-World mRCC Patients Treated with Sunitinib. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14:494.
206. Centanni M, Krishnan SM, Friberg LE. Model-based Dose Individualization of Sunitinib in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res*. 2020;26:4590–8.
207. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking Therapeutic Drug Monitoring Software: A Review of Available Computer Tools. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:9–22.
208. Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijssen M, Ferrante M, Spriet I, Dreesen E. Software Tools for Model-Informed Precision Dosing: How Well Do They Satisfy the Needs? *Front Pharmacol*. 2020;11:620.
209. Hughes JH, Tong DMH, Lucas SS, Faldasz JD, Goswami S, Keizer RJ. Continuous Learning in Model-Informed Precision Dosing: A Case Study in Pediatric Dosing of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109:233–42.
210. Keizer RJ. Precision based dosing and the use of artificial intelligence. 3rd Annual Worldwide Precision Dosing Seminar [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 5]; Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=D4berHy7Fpw>
211. Woillard J-B, Labriffe M, Debord J, Marquet P. Tacrolimus Exposure Prediction Using Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110:361–9.
212. Woillard J-B, Labriffe M, Debord J, Marquet P. Mycophenolic Acid Exposure Prediction Using Machine Learning. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110:370–9.
213. Ribba B. Reinforcement learning as an innovative model-based approach: Examples from precision dosing, digital health and computational psychiatry. *Front Pharmacol*. 2022;13:1094281.



**AUTHOR** : Félicien LE LOUEDEC

**TITLE**: Model-informed precision dosing of anticancer drugs

**SUPERVISORS** : Pr Étienne CHATELUT and Dr Florent PUISSET

**DATE AND LOCATION OF DEFENSE**: 25 September 2023, Cazaux Room, CRCT

---

**ABSTRACT**: Dose individualization is essential in oncology in order to manage the inter-individual variability of the pharmacokinetics (PK) of anticancer drugs. Therapeutic drug monitoring (TDM) consists in measuring one or several plasma drug concentrations in order to estimate exposure and adapt dosing consequently. These concentrations can be interpreted jointly with a population PK model in order to estimate individual PK parameters and predict an outcome of exposure such as residual concentration for oral therapies, or the area-under the curve (AUC) for cytotoxic drugs. In the present work, the R package *mapbayr* was developed to enable the *maximum a posteriori* (MAP) Bayesian estimation of PK parameters, and was validated towards the gold standard software, NONMEM. Then, the use of population approach with TDM was studied with three clinical applications. The first example is about the TDM of busulfan. A population PK model in pediatrics was developed. The best strategy to calculate the dose a priori was set based on a covariate model, and an optimal sampling strategy (associated with MAP-Bayesian analysis) was found with a simulation-estimation study. The second example is about the TDM of ibrutinib. A limited sampling strategy based on three concentrations was identified in order to estimate the AUC precisely, and the interest of a joint analysis with metabolite concentration data was explored. The third example is about the TDM of pazopanib and sunitinib. The impact of the choice of the population PK model (among those available in the literature) and of two alternative methods to improve the quality of prediction (“model-averaging” and “flattened priors”) were explored. In conclusion, these works transposed mathematical models to the clinical settings, in order to predict an individual dose of anticancer drug to patients treated in our hospital.

---

**KEY WORDS**: Therapeutic drug monitoring, Pharmacokinetics, Pharmacometrics, Cancer

**DOMAIN**: Sciences of life and health - Pharmacology

**NAME AND LOCATION OF THE LABORATORY**: Team DIAD (Dose Individualization of Anticancer Drugs), Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), Inserm U1037, 2 avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse

**AUTEUR** : Félicien LE LOUEDEC

**TITRE** : Individualisation des doses de médicaments anticancéreux avec l'approche de population

**DIRECTEURS DE THÈSE** : Pr Étienne CHATELUT et Dr Florent PUISSET

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE** : le 25 septembre 2023, Salle Cazaux, CRCT

---

**RÉSUMÉ** : L'individualisation des doses est essentielle en cancérologie afin de maîtriser la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique (PK) des anticancéreux. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) consiste à mesurer une ou plusieurs concentrations plasmatiques de médicament afin d'estimer l'exposition et adapter la dose en conséquence. Ces concentrations peuvent être interprétées conjointement avec un modèle de PK de population afin d'estimer les paramètres PK individuels et prédire un marqueur d'exposition comme la concentration résiduelle pour les thérapies orales, ou l'aire sous la courbe (AUC) pour les cytotoxiques. Dans le présent travail, le package R *mapbayr* a été développé pour permettre d'effectuer l'estimation *maximum a posteriori* (MAP) Bayésienne des paramètres PK, et a été validé en comparaison au logiciel de référence, NONMEM. Puis, l'utilisation d'une approche de population conjointement au STP a été étudiée avec trois applications cliniques. Le premier exemple traite du STP du busulfan. Un modèle de PK de population en pédiatrie a été développé. La meilleure stratégie de calcul de dose *a priori* a été établie à partir d'un modèle de covariable, et une stratégie de prélèvement optimale (associé à l'analyse MAP-Bayésienne) a été caractérisée avec une étude de simulation-estimation. Le second exemple concerne le STP de l'ibrutinib. Une stratégie de prélèvement optimale sur la base de 3 concentrations a été caractérisée afin d'estimer précisément l'AUC, et l'intérêt de l'analyse conjointe des concentrations de métabolite a été étudiée. Le troisième exemple concerne le STP du sunitinib et du pazopanib. L'impact du choix du modèle de PK de population (parmi ceux disponibles dans la littérature) et deux méthodes alternatives pour améliorer la qualité des prédictions (« *model-averaging* » et « *flattened priors* ») ont été explorés. En conclusion, ces travaux ont permis de transposer en clinique des modèles mathématiques afin de prédire une dose individuelle d'anticancéreux chez les patients traités au sein de notre hôpital.

---

**TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS** : voir au recto de la dernière page de la thèse

**MOTS CLÉS** : Suivi thérapeutique pharmacologique, Pharmacocinétique, Pharmacométrie, Cancer

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Sciences de la vie et de la santé – Pharmacologie

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE** : Équipe DIAD (Dose Individualization of Anticancer Drugs), Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), Inserm U1037, 2 avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse