



HAL
open science

Modélisation pharmacométrique et immunosuppression : apport de la recalibration de modèles pharmacocinétique / pharmacodynamique a posteriori

Kévin Koloskoff

► **To cite this version:**

Kévin Koloskoff. Modélisation pharmacométrique et immunosuppression : apport de la recalibration de modèles pharmacocinétique / pharmacodynamique a posteriori. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2024. Français. NNT : 2024LIMO0085 . tel-04923311

HAL Id: tel-04923311

<https://theses.hal.science/tel-04923311v1>

Submitted on 31 Jan 2025

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.

Université de Limoges
ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)
P&T : Pharmacologie & Transplantation

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges
Pharmacologie, infectiologie et sciences du médicament

Présentée et soutenue par
Kévin KOLOSKOFF

Le 9 décembre 2024

**Modélisation pharmacométrique et immunosuppression : apport de
la recalibration de modèles pharmacocinétique /
pharmacodynamique**

Thèse dirigée par Dr. Jean-Baptiste WOILLARD

Et co-dirigée par Dr. Sylvain BENITO

JURY :

Président du jury

Mme. Caroline SOLAS, PU-PH, INSERM 1207, Aix-Marseille Université

Rapporteurs

M. Sylvain GOUTELLE, PU-PH, UMR CNRS 5558, Université Lyon 1

Mme. Peggy GANDIA, PU-PH, UMR 1436-INHERES, Ecole Vétérinaire de
Toulouse

Examineurs

M. Jean-Baptiste WOILLARD, PU-PH, INSERM U1248 P&T, Université de Limoges

Mme. Amélie MARSOT, Professeure agrégée, Faculté de Pharmacie, Université de
Montréal

Invités

M. Sylvain BENITO, PhD, Encadrant industriel, co-directeur et co-fondateur d'Exactcure

Success is not final, failure is not fatal: It is the courage to continue that counts.
— **Winston Churchill**

Why so serious?
— **The Joker (Batman, the Dark Knight)**

Remerciements

À Madame le Professeur Caroline Solas,

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'en assurer la présidence. C'est un grand honneur pour moi de pouvoir compter sur votre expertise pour évaluer mon travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Peggy Gandia,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail et de l'intérêt que vous lui portez. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mon respect le plus sincère.

À Monsieur le Professeur Sylvain Goutelle,

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté d'évaluer mon travail. Je vous exprime toute ma reconnaissance ainsi que mon respect le plus sincère.

À Monsieur le professeur Jean-Baptiste Woillard

Je tiens évidemment à te remercier, JB, de m'avoir guidé tout au long de cette thèse. Chaque doctorant devrait avoir la chance de bénéficier d'un directeur aussi bienveillant et compétent que toi. Tu m'as énormément appris et je t'en suis profondément reconnaissant. J'espère avoir l'opportunité de continuer à travailler avec toi à l'avenir. Sois assuré de mon plus profond respect.

À Madame le professeur Amélie Marsot

Merci encore une fois Amélie de faire partie de mon jury de thèse. C'est évidemment un honneur pour moi que tu puisses faire partie de ce jury. Tu m'as donné le goût de la recherche en master, je n'en serais sûrement pas ici sans toi. Sois assuré de mon plus profond respect.

À Monsieur Sylvain Benito

Merci Sylvain de faire partie de ce jury. Merci pour tous ces conseils, toutes ces réunions de suivies, et toutes les explications mathématiques. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir pris dans ton équipe il y a 4 ans. Sois assuré de mon plus profond respect.

Au laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges,

Merci de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse, merci pour les conseils que vous m'avez apportés, j'espère avoir l'occasion de vous revoir.

A toute l'équipe R&D d'Exactcure,

Matthieu, Aurélie, Samuel, Lulu, Roxane, Erwan, Julien, PE, Maïka, Stéphane et Margaux (oui tu fais partie de la R&D). Merci d'avoir été là, dans les bons et les mauvais moments, dans nos bureaux dans le stade, pour les séances d'escalade, mais surtout pour les bières sur la plage. Merci, vous êtes géniaux.

A mes amis depuis toujours,

Qu'est-ce que je serais sans vous ? Pour nos heures passées à geeker, pour les séances de judo, pour les voyages, et pour tout le reste, Merci.

A mes parents, mon frère, ma sœur, beau-frère, belle-sœur, neveux, nièces,

Comment ne pas vous remercier pour tout le soutien que vous m'apportez tous les jours. Vous êtes les meilleurs.

A celle qui partage ma vie,

Je ne peux que te remercier d'être là tous les jours à mes côtés, merci de me soutenir et de m'accompagner dans tout ce que je fais. Je t'aime !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Remerciements.....	4
Droits d’auteurs	6
Table des matières	7
Table des illustrations	9
Table des tableaux	10
Table des annexes	11
Abréviations	12
Introduction	14
Partie I. Etats des connaissances	15
I.1. Mycophénolate mofétil et ganciclovir	15
I.1.1. Pharmacologie du mycophénolate mofétil	15
I.1.1.1. Origine et mécanisme d’action	15
I.1.1.2. Pharmacocinétique	16
I.1.1.3. Sources de variabilité pharmacocinétique.....	18
I.1.1.4. Utilisation clinique de l’acide mycophénolique.....	20
I.1.1.5. Effets indésirables	21
I.1.1.6. Le suivi thérapeutique pharmacologique de l’acide mycophénolique.....	23
I.1.2. Pharmacologie du (val)ganciclovir	27
I.1.2.1. Mécanisme d’action	27
I.1.2.2. Utilisation clinique du ganciclovir.....	28
I.1.2.3. Pharmacocinétique	29
I.1.2.4. Sources de variabilité pharmacocinétique.....	30
I.1.2.5. Effets indésirables	31
I.1.2.6. Le suivi thérapeutique pharmacologique du ganciclovir	32
I.2. La pharmacocinétique de population et la recalibration bayésienne	33
I.2.1. Pharmacocinétique non-compartmentale	33
I.2.2. La modélisation pharmacocinétique.....	33
I.2.3. La pharmacocinétique de population et l’approche non-linéaire à effet mixte	34
I.2.4. Le modèle d’absorption avec distribution gamma.....	36
I.2.5. La recalibration bayésienne	39
I.2.5.1. Estimation bayésienne empirique	39
I.2.5.2. Utilisation des modèles de pharmacométrie dans le suivi thérapeutique pharmacologique	40
Partie II. Travaux personnels.....	42
II.1. Application du modèle de double absorption gamma dans l’optimisation et l’évaluation des traitements par mycophénolate mofétil.....	42
II.1.1. Implémentation du modèle de double absorption gamma dans une approche NLME : application sur une population pédiatrique atteinte de lupus érythémateux systémique	42
II.1.2. Utilisation du modèle de double absorption gamma pour le développement d’une stratégie de prélèvement limitée dans une population indienne atteinte de lupus néphritique.....	58
II.1.3. Etude de la variabilité des paramètres individuels (MAP-BE) lors des LSS.....	72

II.1.4. Pharmacocinétique de population d'acide mycophénolique et probabilité Bd'atteinte des objectifs thérapeutiques pharmacologiques chez les patients adultes transplantés cardiaques.....	77
II.2. Apport de la recalibration bayésienne pharmacodynamique dans l'optimisation de doses de (val)ganciclovir	101
II.2.1. Développement d'un modèle PK/PD et simulations de Monte-Carlo pour prédire la diminution de la charge virale du cytomégalovirus chez les patients greffés pédiatriques traités par (val)ganciclovir	101
II.2.2. Simulations individuelles pharmacodynamiques de la charge virale du (val)ganciclovir et du cytomégalovirus chez des greffés pédiatriques.....	124
Discussion - Conclusion	136
Références bibliographiques	141

Table des illustrations

Figure 1: Mécanisme d'action des immunosuppresseurs	15
Figure 2 : Pharmacocinétique et mécanisme d'action du MPA.....	17
Figure 3: Pharmacocinétique du Myfortic et du Cellcept.....	18
Figure 4 : Apparition d'effets indésirables selon l'exposition au MPA	22
Figure 5 : Méthode des trapèzes.....	25
Figure 6 : Mécanisme d'action des antiviraux inhibiteurs de la polymérase	27
Figure 7 : Arbre décisionnel pour management de l'infection au CMV en traitement préemptif	28
Figure 8 : Pharmacocinétique et mécanisme d'action du valganciclovir.....	29
Figure 9: Probabilité d'effets indésirables hématologiques selon l'exposition au GCV	31
Figure 10: Représentation d'un modèle à 1 compartiment voie orale	34
Figure 11 : Représentation d'un modèle à un compartiment avec absorption type transit.....	38
Figure 12 : Représentation d'un modèle à 1 compartiment voie orale, avec absorption suivant une double absorption gamma.....	39
Figure 13: Exemple de PTA pour un traitement IV de tobramycine chez les patients atteints de mucoviscidose.....	41

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales interactions médicamenteuses du MPA.....	19
Tableau 2 : Posologies et indications du Cellcept.....	21
Tableau 3 : Recommandations AUC cible pour le MPA par type de greffe.....	24
Tableau 4 : Instructions posologiques du Ganciclovir en cas d'insuffisance rénale	30

Table des annexes

Annexe 1. A population pharmacokinetics model and limited sampling strategy for predicting area under the concentration time curve of mycophenolate mofetil in pediatric patients with systemic lupus erythematosus.....	149
--	-----

Abréviations

ABC : *ATP-binding cassette*
AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AUC : Area under the curve – Aire sous la courbe
C0 : Concentration au temps – résiduel
ClCr : Clairance à la créatinine
Cmax : Concentration maximale
Cl : Clairance
CMV : Cytomegalovirus
CSA : Ciclosporine A
CSH : Cellule souche hématopoïétique
DFG : Débit de filtration glomérulaire
EBE : Empirical bayesian estimate
EHC : Entero-hepatic circulation – Cycle entéro-hépatique
F : Biodisponibilité
GCV : Ganciclovir
IMPDH : Inosine-5-monophosphate déshydrogénase
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
IPRED : Individual prediction
IT2B : Iterative two stage Bayesian estimation
IV : Intraveineux
Ka : Constante d'absorption
LSS : Limited sampling strategy
MAP-BE : Maximum-a-posteriori Bayesian estimate
MMF : Mycophenolate mofetil
MPA : Mycophenolic acid
MPAG : Mycophenolic acid glucuronide
MPE : Mean Prediction Error
MRP2 : Multidrug resistance associated protein 2
NLME : Non-linear mixed effect
NPAG : Non-parametric adaptive grid
OATP : Organic anion transport polypeptides
pcVPC : Prediction corrected Visual predictive check
PD : Pharmacodynamie
PK : Pharmacocinétique

PTA : Probability of target attainment
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RMSE : Root mean squared error
SAEM : Stochastic approximation expectation–maximization
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
SLE : Systemic lupus erythematosus
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique
Tmax : Temps de la concentration maximale
UGT : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases
VGCV : Valganciclovir
Vd : Volume de distribution

Introduction

Les patients recevant des greffes nécessitent une attention particulière pour garantir l'efficacité de leur traitement tout en minimisant l'apparition d'effets indésirables de ces médicaments. En raison de la marge thérapeutique étroite et de la grande variabilité interindividuelle, le suivi thérapeutique pharmacologique de certaines molécules utilisées en post-greffe est indispensable. Cette surveillance permet d'optimiser le traitement et d'adapter les posologies aux besoins de chaque patient.

Cependant, cette approche d'individualisation se limite souvent à l'évaluation de l'exposition au médicament sans considérer directement la relation entre l'exposition et les effets clinico-biologiques alors même que dans certain cas, des associations ont été observées. Il serait pertinent de pouvoir ajuster les doses en se basant à la fois sur les concentrations plasmatiques et sur les observations clinico-biologiques (par exemple, l'apparition de neutropénie pour l'acide mycophénolique ou la charge virale du Cytomégalovirus pour le ganciclovir). Cette démarche permettrait un ajustement de dose pertinent et dynamique, basé sur les données d'effet collectées en temps réel chez le patient et non sur un marqueur indirect comme une concentration, tout en prenant en compte des facteurs de variabilité supplémentaires.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons d'abord à la pharmacocinétique et à l'optimisation du calcul de l'exposition de l'acide mycophénolique à l'aide de stratégies de prélèvement limitées chez des patients atteints de lupus, en pédiatrie (article 1) et chez des adultes (article 2). Nous formulerons aussi des recommandations posologiques chez les patients transplantés cardiaques en calculant la probabilité d'atteindre les cibles thérapeutiques selon le co-traitement du Mycophénolate mofétil (article 3). Ensuite, nous examinerons la relation entre l'exposition et la réponse dans le traitement préemptif post-greffe du Cytomégalovirus. Bien que ce traitement soit utilisé depuis plusieurs décennies, les cibles thérapeutiques d'exposition au ganciclovir ne sont pas encore clairement établies, notamment en pédiatrie. C'est pourquoi, en utilisant un modèle PK/PD, nous formulerons des recommandations pour des cibles d'exposition afin d'optimiser l'efficacité du traitement (article 4). Enfin, nous développerons une interface de recalibration bayésienne, d'abord PK (pour calculer l'aire sous la courbe grâce à une stratégie de prélèvement limitée), puis PD (pour prédire la charge virale à partir des données collectées au cours du traitement – article 5).

Partie I. Etats des connaissances

I.1. Mycophénolate mofétil et ganciclovir

I.1.1. Pharmacologie du mycophénolate mofétil

I.1.1.1. Origine et mécanisme d'action

L'acide mycophénolique (MPA), isolé à partir de produits de fermentation de *Penicillium* en 1893, a été initialement utilisé comme antibiotique. Cependant, son utilisation en clinique a été rapidement abandonnée en raison de ses effets indésirables sur le système immunitaire.(1) En 1969, T.J Franklin et J.M Cook ont étudié le mécanisme d'action du MPA et ont démontré que celui-ci inhibait de manière réversible l'inosine-5-monophosphate déshydrogénase (IMPDH), limitant ainsi la synthèse de novo de guanosine. (2) Le MPA étant particulièrement sélectif pour l'IMPDH de type II, qui est exprimée dans les lymphocytes T et B activés, bloque leur cycle cellulaire au stade G1/S. Cette inhibition sélective de l'IMPDH de type II a fait du MPA un candidat idéal pour être repositionné comme agent immunosuppresseur.(3) En 1990, Morris *et al.* ont publié les résultats de la première étude clinique en transplantation cardiaque, marquant le point de départ de plusieurs essais cliniques. Ces recherches ont finalement conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du mycophénolate mofétil (MMF) pour la prévention du rejet dans les greffes rénales au milieu des années 1990.(4)

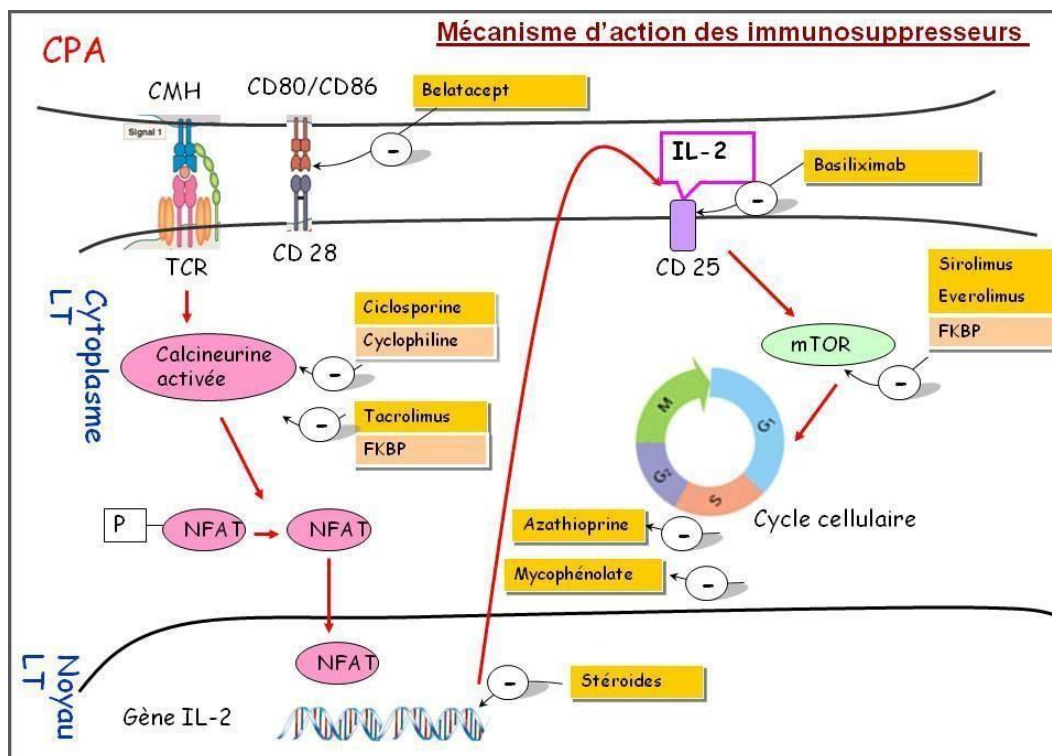


Figure 1: Mécanisme d'action des immunosuppresseurs

D'après Pharmacomedicale.org

I.1.1.2. Pharmacocinétique

Le MPA est aujourd'hui disponible sous la forme de deux formulations princeps et leurs médicaments génériques :

- Cellcept (Roche, Bâle, Suisse), avec le MMF comme principe actif, une prodrogue du MPA.
- Myfortic (Novartis, Bâle, Suisse), des comprimés gastro-résistants contenant du MPA sodique comme principe actif.

En raison de leurs formulations différentes, ces deux médicaments présentent des profils pharmacocinétiques (PK) distincts. Après administration orale, le MMF est rapidement dé-estérifié dans l'estomac pour libérer le MPA. Celui-ci est alors absorbé, d'abord dans l'estomac, puis dans la partie proximale de l'intestin, avec une biodisponibilité élevée (80-90%). Le pic plasmatique du MPA (t_{max}) est atteint rapidement, entre 30 et 60 minutes après la prise orale. (5) Cependant, la PK du MPA est caractérisée par une non-linéarité en fonction de la dose. En effet, dans une analyse de PK de population, de Winter *et al.* ont montré que la biodisponibilité diminuait lorsque les doses de MMF augmentaient. La biodisponibilité relative chez les patients recevant des doses de MMF de 250 mg, 500 mg, 1500 mg et 2000 mg était respectivement de 123 %, 111 %, 94 % et 90 % par rapport à celle d'un comprimé de 1000 mg (considérée comme 100 %).(6,7)

Le MPA présente une grande variabilité intra- et interindividuelle en raison de son métabolisme complexe. Il est principalement métabolisé dans le foie, mais aussi dans l'intestin et les reins, par les enzymes uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT). Le MPA est converti en un métabolite inactif, le MPA 7-O-glucuronide (MPAG). Ce métabolite est ensuite excrété dans la bile. L'incorporation du MPAG dans les hépatocytes est médiée par les *organic anion transport polypeptides* (OATPs) notamment les OATP1B1 et OATP1B3. À partir de l'hépatocyte, le MPAG est excrété dans la bile via un transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*) ABCC2, également nommé *multidrug resistance associated protein 2* (MRP2).(8)

Une fois dans le système digestif, les glucuronidases déconjuguent le MPAG en MPA actif, qui est alors réabsorbé dans la circulation systémique. Ce cycle entérohépatique (EHC) provoque un deuxième pic plasmatique, pouvant survenir entre 6 et 12 heures après l'administration. Certaines études suggèrent qu'un deuxième pic, souvent observé entre 1h et 3h, pourrait résulter d'une absorption en deux phases et non du EHC. En tant qu'acide faible, le MPA est absorbé lorsque le pH du tractus digestif est bas (molécule non ionisée), ce qui pourrait expliquer ces deux pics d'absorption.(9)

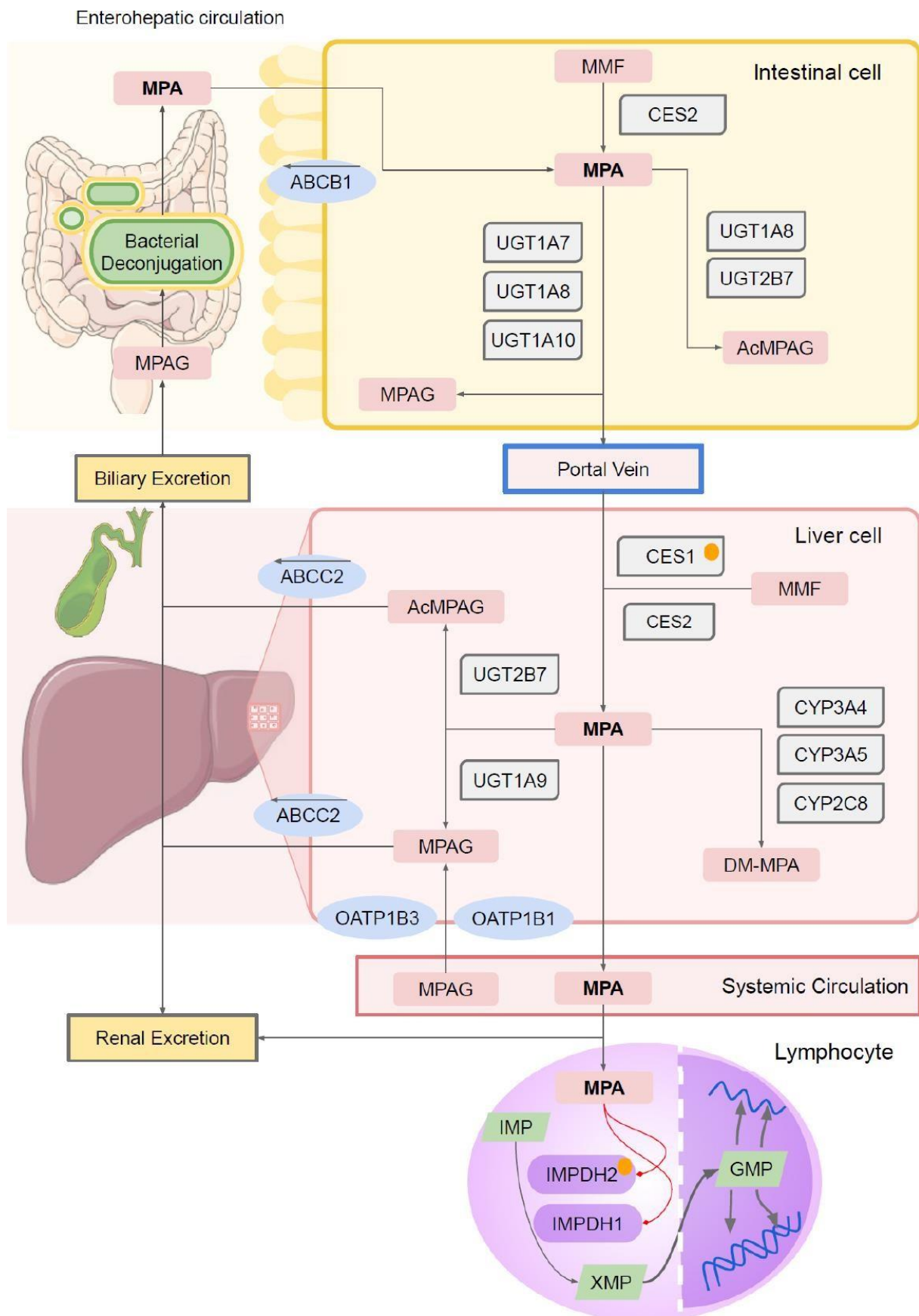


Figure 2 : Pharmacocinétique et mécanisme d'action du MPA
D'après Dalla Vecchia Genvigir *et al.*(8)

Pour le Myfortic, l'absorption est plus variable et il est difficile de faire le distinguo entre un maximum d'absorption tardif et un pic secondaire dû à la circulation entérohépatique (figure 3). Cependant, les deux formulations offrent une distribution, un métabolisme et une excrétion du MPA comparables.(10)

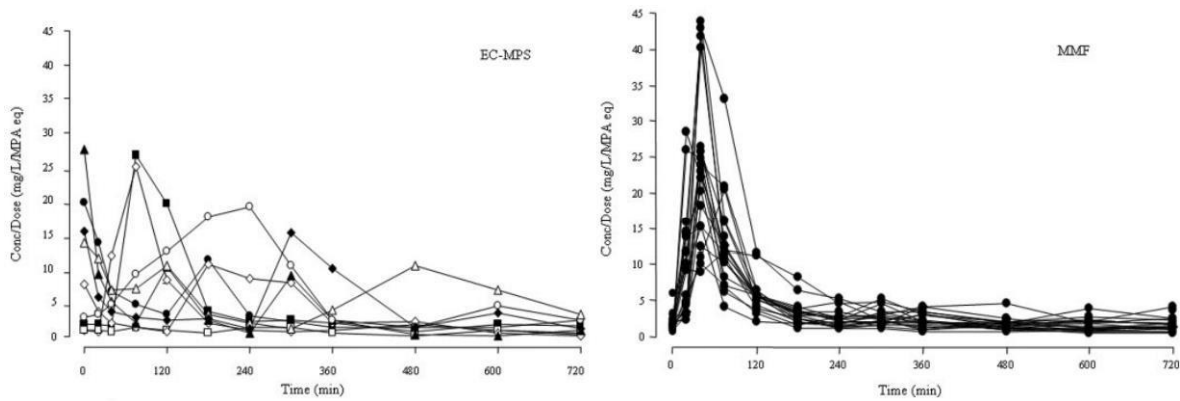


Figure 3: Pharmacocinétique du Myfortic et du Cellcept
Myfortic (gauche) - Cellcept (droite)
D'après Cattaneo *et al.*(10)

I.1.1.3. Sources de variabilité pharmacocinétique

En raison de la PK particulière du MPA, une grande variabilité inter- et intra-individuelle est observée. Cette variabilité est en partie liée à l'existence d'interactions médicamenteuses.

Tableau 1 : Principales interactions médicamenteuses du MPA

Molécule	Mécanisme d'action	Effet sur le MPA
Ciclosporine A (CSA) (11,12)	Inhibition de la sécrétion du MPAG dans la bile en bloquant la protéine MRP2, interrompant ainsi l'EHC et diminuant l'exposition au MPA chez les patients traités avec MMF et CSA.	Exposition significativement augmenté chez les patients dont on retire la CSA en cours de traitement (70.7 mg.h/L vs 92.4 mg.h/L).
Inhibiteurs pompes à protons (IPP) (13)	Augmentation du pH due aux IPP réduit l'exposition au MPA à son site primaire d'absorption. Les IPP sont des substrats de la glycoprotéine-P, ce qui diminue l'exposition et la concentration maximale (Cmax) du MPA.	Une administration de MMF avec 40 mg de pantoprazole a induit une diminution de l'aire sous courbe (AUC) du MPA de 27%.
Cholestyramine (7)	Inhiberait la circulation entérohépatique du MPA, en conservant son absorption primaire.	L'exposition du MPA diminuerait de 37% lors d'une co-administration avec cette molécule.
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (14,15)	Une étude in vitro a constaté que le taux de glucuronidation du MPA était diminué de 2,5 fois au niveau hépatique et de 1,7 fois au niveau rénal, en présence d'AINS.	EHC moins prononcé, moins de second pic d'absorption, diminution de l'AUC
Rifampicine (16)	Interactions pouvant être due à l'induction des UGT ou bien un phénomène de compétition au niveau des transporteurs MRP2. Inhibition de l'EHC.	Diminution de l'AUC0-12 du MPA. Cette diminution était principalement due à une réduction de l'AUC entre 6 et 12h post dose.
Sevelamer (17)	Le mécanisme contribuant à cette interaction est inconnu, Hypothèse : le sevelamer pourrait altérer l'absorption primaire du MPA car le tmax du MPA a été observé comme étant significativement prolongé.	L'AUC du MPA était réduite de 25% après la prise d'une dose de sevelamer.
Isavuconazole (18)	Interaction pouvant être due à une inhibition du métabolisme du MPA vers le MPAG.	Augmentation de l'exposition du MPA et une diminution du MPAG chez les sujets sains.
Polycarbophile de calcium (19)	Potentiellement attribuées à la formation de complexes MMF-calcium dans le tractus gastro-intestinal	Réduction de l'AUC0-12 du MPA de 51%

Des facteurs clinico-biologiques seraient également sources de variabilité PK. En effet, la biodisponibilité du MPA pourrait être réduite en raison de modifications du microbiote intestinal. Schmidt *et al.* ont mené une étude montrant une diminution de la biodisponibilité après une décontamination digestive sélective par traitement antibiotique. Cette réduction de la biodisponibilité serait principalement causée par l'inhibition de l'EHC.(20)

Une insuffisance rénale chronique pourrait également affecter la PK du MPA. Une diminution de l'excrétion du MPAG pourrait entraîner son accumulation et induire un phénomène de compétition entre le MPA et MPAG au niveau la liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la fraction libre du MPA. Il est d'ailleurs recommandé de réduire la posologie du MMF chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 25 mL/min/1,73 m².(21)

De plus, une hypoalbuminémie augmenterait la fraction libre du MPA, entraînant une exposition réduite en raison d'une élimination plus rapide, comme démontré chez les receveurs de transplantation hépatique.(22)

Dans des études de PK de population, d'autres covariables ont été mises en évidence :

- L'augmentation du poids augmenterait la clairance orale du MPA(23)
- La mucoviscidose pourrait être à l'origine d'une modification de biodisponibilité et de la clairance du MPA(24)
- En cas d'étude avec plusieurs types de greffe, selon l'organe transplanté, il pourrait y avoir des modifications de biodisponibilité et de clairance au sein des sous-populations(24)
- Différents polymorphismes génétiques seraient à l'origine de modifications de clairance (MRP2, UGT1A9 par exemple)(25,26)
- Le délai post-greffe pourrait aussi induire des modifications de clairance (27)

I.1.1.4. Utilisation clinique de l'acide mycophénolique

À ce jour en France, d'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le MMF est indiqué en association avec la CSA et les corticoïdes pour la prévention du rejet aigu d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. En pratique, il est largement utilisé en association avec le tacrolimus en transplantation d'organe solide ainsi que pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le MMF est également prescrit hors AMM dans le cadre de protocoles nationaux pour traiter certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux, certaines glomérulopathies et la sclérose en plaques.

Tableau 2 : Posologies et indications du Cellcept
D'après le résumé des caractéristiques du produit (28)

Type de greffe	Posologie population adulte	Posologie population pédiatrique
Transplantation rénale	Initié 72h suivant la greffe. Posologie recommandée 1 g deux fois par jour	Posologie recommandée 600 mg/m ² administré par deux fois par jusqu'à un maximum de 2 g par jour.
Transplantation hépatique	Initiation dans les 4 jours suivant la transplantation par voie intraveineuse (IV) suivi par un relais oral. Posologie recommandée 1.5 g deux fois par jour (dose quotidienne 3 g).	Aucune donnée disponible dans le RCP
Transplantation cardiaque	Initiation dans les 5 jours suivant la greffe. Posologie recommandée 1.5 g deux fois par jour (dose quotidienne 3 g).	Aucune donnée disponible dans le RCP

Concernant le Myfortic, ce dernier est indiqué dans les RCP en association avec la CSA et les corticoïdes pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale. Comme pour le MMF, en pratique, il est largement associé au tacrolimus. La dose recommandée est de 720 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne de 1440 mg). Cette dose correspond à celle de 1 g deux fois par jour du MMF. (29) Tout comme le MMF, les patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG < 25 mL/min/1,73 m²) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, et la dose journalière de Myfortic ne doit pas dépasser 1440 mg (ou 2 g pour le MMF).

I.1.1.5. Effets indésirables

Le MPA est associé à divers effets indésirables, dont certains sont sévères et nécessitent une attention médicale immédiate. Parmi les effets indésirables courants, on retrouve des troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les nausées, les vomissements et les douleurs

abdominales. Des infections, des maux de tête, des douleurs articulaires et une faiblesse générale peuvent également survenir.(30) Selon une étude menée sur 6 400 patients ayant reçu une greffe rénale et traités par MMF, 27,1 % ont développé des complications gastro-intestinales. Ces complications ont conduit à une interruption du traitement chez 21,3 % des patients, mettant en évidence l'impact significatif de ces effets indésirables sur l'adhérence thérapeutique.(31)

Cependant, l'effet indésirable majeur du MPA reste la myélotoxicité, qui se manifeste par des leucopénies, des anémies et des thrombocytopénies. Cette myélotoxicité résulte de l'inhibition de la prolifération des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse, due à l'action du MPA sur la synthèse *de novo* des purines. Ces anomalies hématologiques sont particulièrement préoccupantes car elles augmentent le risque d'infections graves et de saignements. Dans une étude clinique prospective longitudinale sur 5 ans, Kuypers *et al.* ont montré qu'il y avait significativement plus d'épisodes de leucopénie et d'anémie chez les patients ayant une AUC₀₋₁₂ supérieure à 60 mg.h/L.(32)

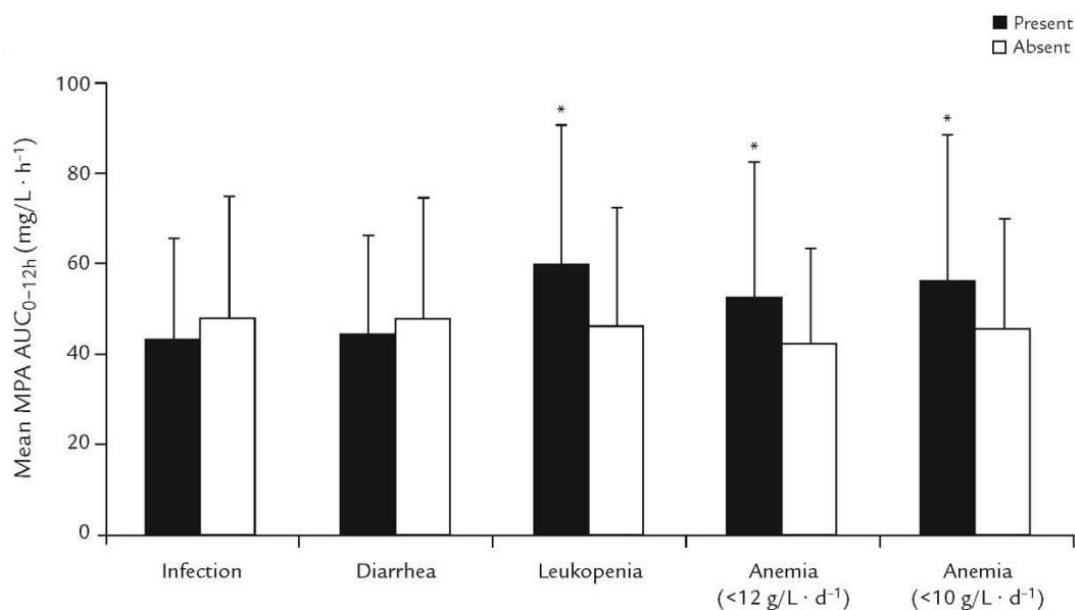


Figure 4 : Apparition d'effets indésirables selon l'exposition au MPA
D'après Kuypers *et al.* (32)

Il est donc important de surveiller régulièrement les paramètres hématologiques des patients sous MPA pour détecter rapidement toute anomalie et ajuster les doses en conséquence. La gestion de ces effets indésirables implique souvent l'ajustement de la posologie ou l'interruption temporaire du traitement, en fonction de la gravité des symptômes et des résultats des analyses biologiques.

I.1.1.6. Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du MPA est indispensable pour optimiser son efficacité tout en minimisant les effets indésirables. Actuellement, le STP se concentre principalement sur l'exposition entre deux prises au MPA, mesurée par l'AUC, plutôt que sur les concentrations résiduelles (C₀).⁽²¹⁾ De nombreuses études ont démontré une absence de corrélation significative entre l'AUC et la C₀, en particulier lorsqu'il y a co-administration avec la CSA.⁽³³⁾ De plus, l'AUC est considérée comme un indicateur plus fiable car elle offre une meilleure association avec l'efficacité clinique et la toxicité du MPA par rapport aux concentrations résiduelles.

L'exposition au MPA doit être surveillée de manière intensive durant la première année suivant la greffe. Il est recommandé de mesurer l'exposition au MPA au cours de la première semaine post-greffe, puis chaque semaine pendant le premier mois. Ensuite, les mesures doivent être effectuées chaque mois jusqu'au troisième mois, puis tous les trois mois jusqu'à un an. Cette fréquence permet d'ajuster la posologie de manière appropriée, car l'AUC peut être impactée par le délai post-greffe, une modification de la fonction rénale ou bien le microbiote intestinal.⁽³⁴⁾ Après la première année de traitement, si la posologie est stabilisée, l'exposition au MPA peut être réévaluée annuellement ou à chaque modification de la dose d'immunosuppresseur ou lors de l'introduction ou du retrait d'un médicament pouvant interagir avec le MPA. Ces ajustements sont importants pour maintenir une efficacité optimale (prévention du rejet de greffe) tout en minimisant les risques de toxicité.⁽³⁵⁾

Les patients susceptibles de prendre du MMF incluent ceux ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), une greffe de rein, de cœur, de poumons ou de foie, ainsi que ceux souffrant de certaines maladies auto-immunes, telles que les néphropathies lupiques. Les cibles d'AUC varient en fonction du type de greffe et des caractéristiques individuelles du patient.

Tableau 3 : Recommandations AUC cible pour le MPA par type de greffe
D'après Bergan *et al.*(21)

Population	AUC cible MPA
Patients transplantés rénaux adultes	AUC ₀₋₁₂ cible : 30-60 mg.h/L
Patients transplantés rénaux pédiatriques	AUC ₀₋₁₂ cible : 30-60 mg.h/L
Patients transplantés hépatiques, co-traités par tacrolimus, sans glucocorticoïde	AUC ₀₋₁₂ cible : 30-60 mg.h/L
Patients transplantés hépatiques, co-traités par basiliximab, tacrolimus et glucocorticoïdes	AUC ₀₋₁₂ cible : 15-30 mg.h/L, pendant les 2 semaines après la greffe
Patients transplantés cardiaques	AUC ₀₋₁₂ cible : >36 mg.h/L
Patients transplantés CSH adultes	Greffe allogénique : AUC ₀₋₂₄ cible > 30 Greffe de sang de cordon : AUC ₀₋₂₄ cible ≤ 30
Lupus néphritique	AUC ₀₋₂₄ suggéré : 30-45 mg.h/L
Syndrome néphrotique idiopathique	AUC ₀₋₁₂ cible : > 45 mg.h/L

Les AUC cibles recommandées se situent généralement entre 30 et 60 mg.h/L, exceptées pour certaines sous-populations (patients transplantés hépatiques co-traités par un anti-CD25, patients transplantés CSH...). Aussi, il n'existe pas encore de recommandations cibles disponibles pour certaines sous-population, comme les patients transplantés pulmonaires par exemple.(21)

Plusieurs approches permettent le calcul de l'AUC pour optimiser le STP du MPA. La première est celle de l'intégration numérique (ou « méthode des trapèzes »). Cette méthode consiste à diviser la courbe concentration-temps en plusieurs segments trapézoïdaux et à sommer les aires de ces trapèzes. Cette méthode, bien que simple d'utilisation, nécessite une quantité importante d'échantillons pour avoir une bonne estimation de l'AUC.

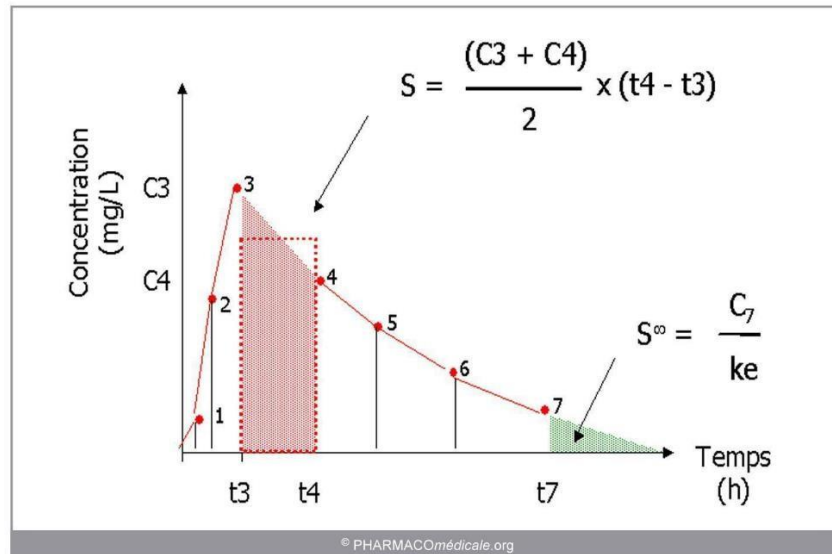


Figure 5 : Méthode des trapèzes

D'après pharmacomédicale.org

Pour faciliter son calcul en pratique clinique, des stratégies de prélèvements limités (« *limited sampling strategy* » - LSS) ont été développées. Ces LSS peuvent être développées principalement à travers deux approches : la régression linéaire multiple et le calcul des '*maximum-a-posteriori Bayesian estimation*' (MAP-BE). C'est cette deuxième approche qui sera utilisée dans cette thèse. De nombreuses LSS ont déjà été mises au point pour le MPA, dans divers contextes cliniques : pédiatriques ou adultes, pour les greffes rénales, hépatiques, pulmonaires, CSH ou les maladies auto-immunes.(36) La plupart de ces LSS permettent de calculer l'AUC à partir de 3 prélèvements sanguins dans les 4 heures suivant l'administration du MMF (généralement à 20 minutes, 1 heure et 3 heures post-dose). (21) Ces LSS offrent un calcul de l'AUC avec une imprécision (calculée à partir du RMSE, *Root Mean Squared Error*) inférieure à 25 % et un biais (MPE, *Mean Prediction Error*) inférieur à 10 %, comparé à une AUC calculée avec la méthode des trapèzes. Aussi, il est essentiel de valider le modèle sur un groupe de patients distinct de celui utilisé pour son développement, car tester le modèle sur le même groupe reviendrait à confirmer automatiquement ses performances, ce qui risquerait de donner une image trop favorable par rapport à son efficacité réelle en pratique clinique. Ces métriques (RMSE, MPE) ont été définies dans le rapport de consensus sur le STP de l'acide mycophénolique.(21) Il est important de noter que la moyenne des erreurs individuelles ne donne que des informations limitées sur la présence d'erreurs individuelles extrêmes.

$$RMSE (\%) = \frac{1}{N} \times \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{AUC_{\text{prédit}} - AUC_{\text{trapèze}}}{AUC_{\text{trapèze}}} \right)^2} \times 100$$

$$MPE (\%) = \frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^n \left(\frac{AUC_{\text{prédit}} - AUC_{\text{observé}}}{AUC_{\text{observé}}} \right) \times 100$$

I.1.2. Pharmacologie du (val)ganciclovir

I.1.2.1. Mécanisme d'action

Le ganciclovir (GCV), développé dans les années 1980, est un antiviral synthétique spécifiquement conçu pour traiter les infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés. En raison de sa faible biodisponibilité orale, il est principalement administré par voie IV. Pour améliorer le confort des patients et faciliter la prise du médicament, le valganciclovir (VGCV), une prodrogue orale du GCV, a été synthétisé. Administré par voie orale, le VGCV est rapidement hydrolysé en GCV par les estérases hépatiques et intestinales, permettant d'atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques comparables à celles obtenues par voie IV avec le GCV.(37)

Le mécanisme d'action du GCV repose sur l'inhibition de la réplication de l'ADN viral du CMV. Une fois administré, le GCV est converti en sa forme active à l'intérieur des cellules infectées, le GCV triphosphate. Ce métabolite actif s'incorpore dans l'ADN viral en formation, inhibant ainsi l'action de la polymérase de l'ADN viral. Cette inhibition empêche l'élongation de l'ADN viral, bloquant ainsi la réplication du virus et la propagation de l'infection.(38) La première AMM du GCV a été obtenue en 1988. Le GCV a été approuvé principalement pour le traitement de la rétinite à CMV menaçant la vue chez les patients sévèrement immunodéprimés, tels que ceux atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Cette indication incluait également le traitement de la pneumonie à CMV chez les receveurs de greffes de moelle osseuse et la prévention de la maladie à CMV chez les receveurs de greffes de moelle osseuse et d'organes solides.(39)

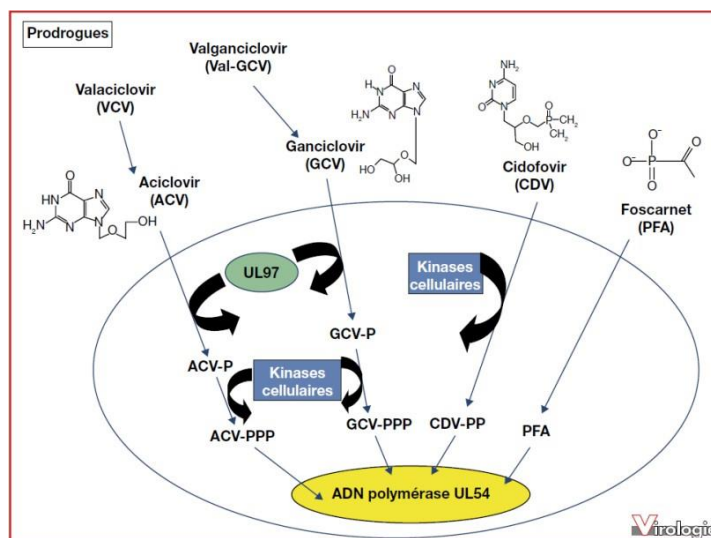


Figure 6 : Mécanisme d'action des antiviraux inhibiteurs de la polymérase

D'après Nguyen *et al.*(40)

I.1.2.2. Utilisation clinique du ganciclovir

A ce jour, le GCV est indiqué en France chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans dans le traitement des infections à CMV chez les patients immunodéprimés. Il est aussi indiqué en traitement préemptif et prophylactique, chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux.(41) La prophylaxie universelle consiste à administrer le GCV dans les 10 jours suivant la transplantation et pendant 3 à 6 mois pour éviter toute virémie. Le traitement préemptif intervient dès la détection d'une virémie mais avant l'apparition des symptômes de la maladie à CMV. Le traitement préemptif se poursuit jusqu'à la négativation de la charge virale (Figure 7). Les principales molécules utilisées sont le GCV et le VGCV mais aussi le Foscarnet, inhibiteur de l'ADN polymérase virale ne nécessitant pas de phosphorylation intracellulaire.

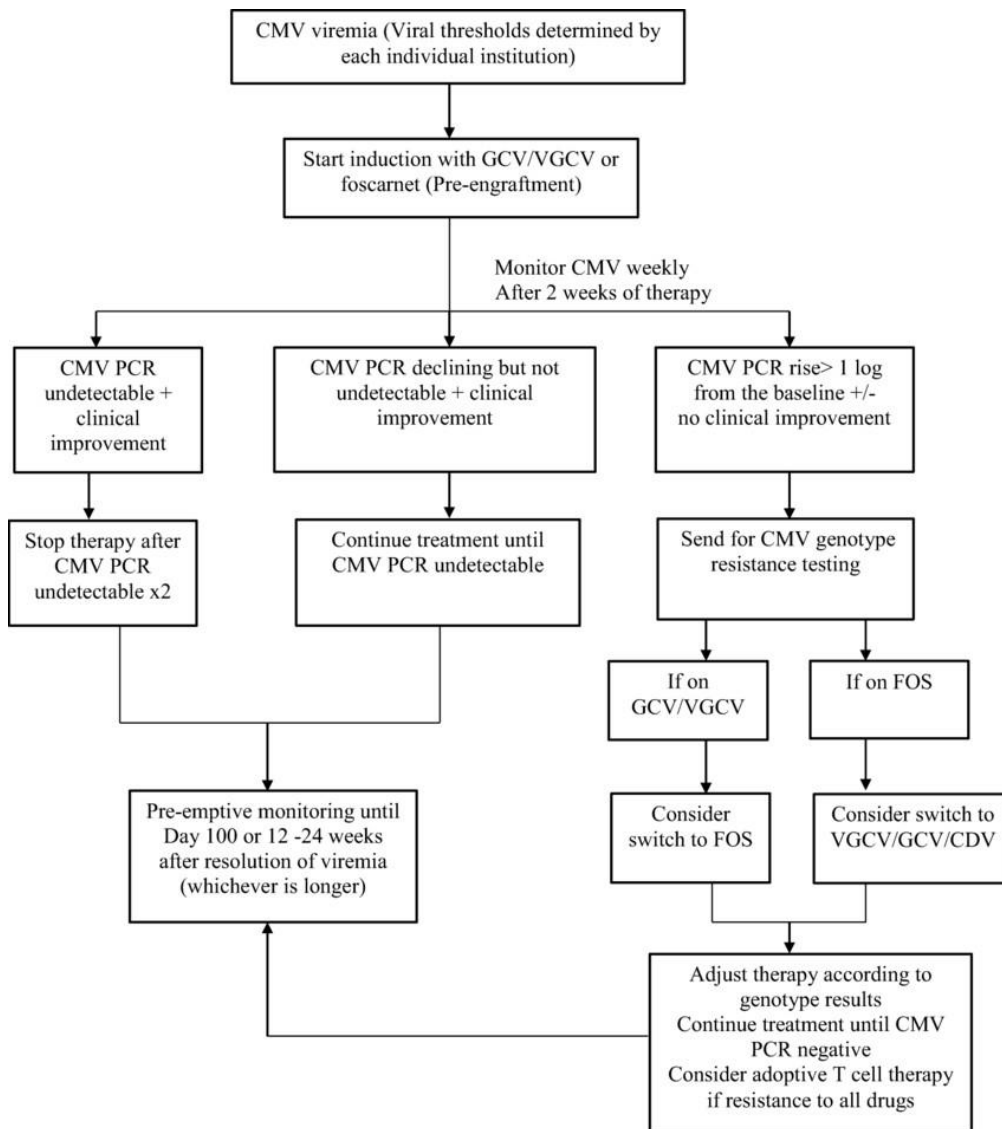


Figure 7 : Arbre décisionnel pour management de l'infection au CMV en traitement préemptif
D'après Jakharia *et al.*(42)

I.1.2.3. Pharmacocinétique

En raison de sa faible biodisponibilité orale (5-9%), le GCV est principalement administré par voie IV. Pour surmonter cette limitation, le VGCV a été développé. Administré par voie orale, le VGCV est rapidement converti en GCV actif par des estérases hépatiques et intestinales, augmentant ainsi la biodisponibilité orale jusqu'à atteindre 60%.(43)

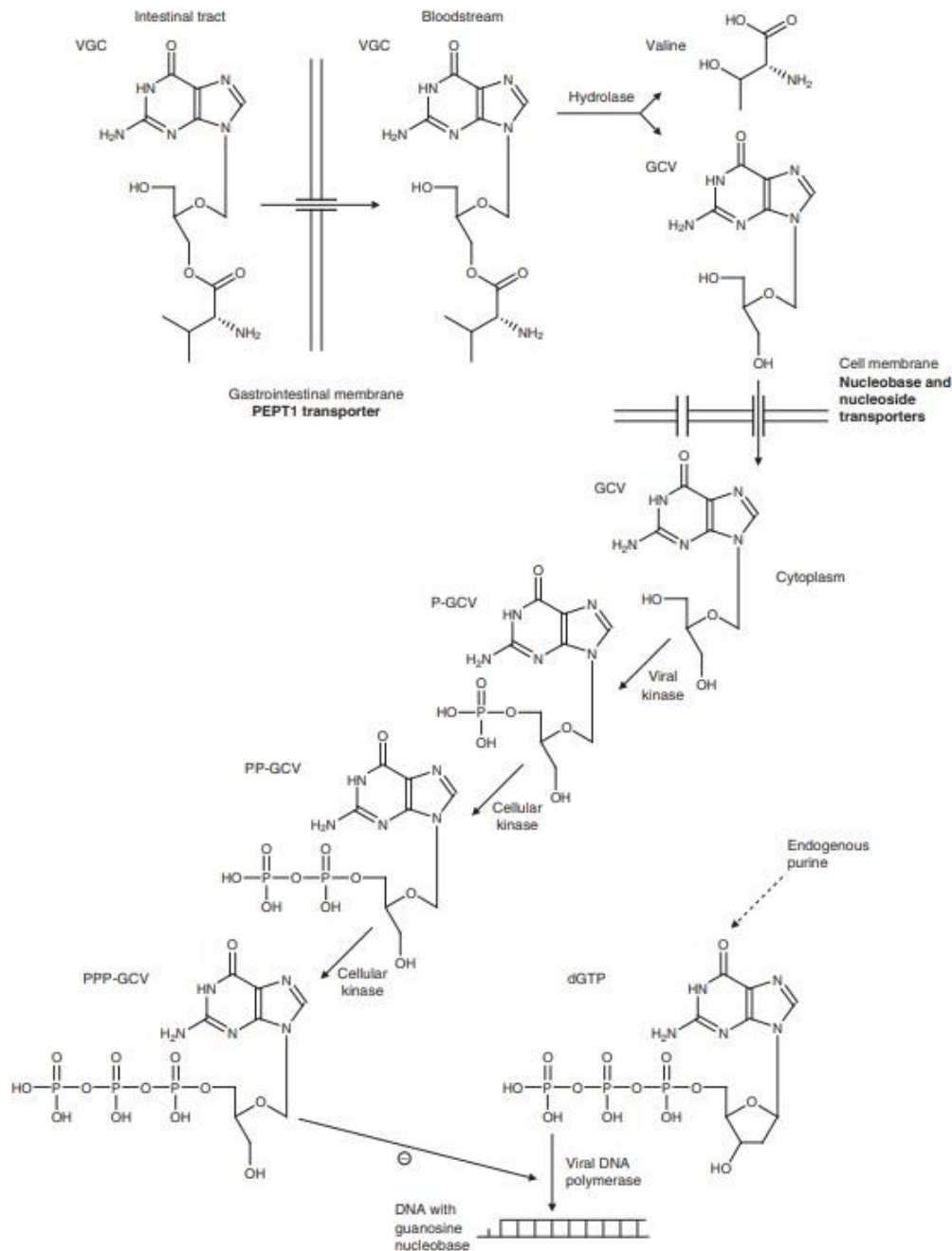


Figure 8 : Pharmacocinétique et mécanisme d'action du valganciclovir
D'après Perrottet *et al.*(44)

Une fois absorbé, le GCV se distribue largement dans les tissus, notamment les reins, le foie, les poumons, les yeux, et pénètre dans le liquide céphalorachidien, permettant de traiter les infections à CMV au niveau du système nerveux central. Le GCV a une très faible liaison aux protéines plasmatiques (1-2%). Il est peu métabolisé et son élimination est principalement rénale, avec environ 85 à 90% de la dose administrée qui est excrétée sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie plasmatique du GCV est d'environ 2 à 4 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale.(45)

I.1.2.4. Sources de variabilité pharmacocinétique

Les caractéristiques physiopathologiques des patients jouent un rôle important dans la PK du GCV. En raison de son élimination principalement rénale, la fonction glomérulaire est un facteur influençant cette élimination. Une insuffisance rénale nécessite des ajustements posologiques pour prévenir l'accumulation toxique du médicament. Chez les patients insuffisants rénaux âgés de plus de 12 ans, traités sur la base du poids corporel en mg/kg, la dose de GCV doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CLCr), comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Instructions posologiques du Ganciclovir en cas d'insuffisance rénale
D'après le résumé des caractéristique du produit (41)

Clairance de la créatinine	Dose d'induction	Dose d'entretien
> 70 mL/min	5,0 mg/kg toutes les 12h	5,0 mg/kg/jour
50 - 69 mL/min	2,5 mg/kg toutes les 12h	2,5 mg/kg/jour
25 – 49 mL/min	2,5 mg/kg/jour	1,25 mg/kg/jour
10 – 24 mL/min	1,25 mg/kg/jour	0,625 mg/kg/jour
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3 fois par semaine après l'hémodialyse	0,625 mg/kg 3 fois par semaine après l'hémodialyse

Les interactions PK sont rares en raison de la faible liaison du GCV aux protéines plasmatiques et de son faible taux de métabolisation.(46) Cependant, l'administration concomitante de probénécide et de GCV entraîne une réduction statistiquement significative de la clairance rénale du GCV, augmentant ainsi de manière significative l'exposition au médicament. Par conséquent, les patients sous probénécide et GCV doivent être étroitement surveillés.(41)

Des facteurs environnementaux peuvent également influencer la PK du GCV. Par exemple, un repas riche en graisses augmenterait significativement la biodisponibilité du GCV. Une étude clinique a montré qu'après l'administration d'une dose de VGCV, les AUC₀₋₂₄ étaient augmentées de 24 à 30 % chez les patients ayant pris un repas par rapport à ceux à jeun. (47)

Le type de greffe peut aussi influencer la variabilité PK du GCV. Selon une revue de littérature réalisée par Selby *et al.*, la variabilité moyenne des AUC chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide est significativement plus faible que chez ceux ayant subi une transplantation allogénique de CSH, avec des pourcentages de 53 % contre 88 %. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence. L'estimation de la fonction rénale chez les patients greffés CSH est particulièrement complexe car les mesures traditionnelles d'estimation de la ClCr sont peu fiables, surtout lorsque le GFR est inférieur à 90 mL/min.(48,49) En outre, la septicémie et les dysfonctions multi-organes, courantes chez les patients greffés CSH, peuvent altérer de manière significative le volume de distribution et la clairance rénale des médicaments hydrophiles comme le GCV.(48)

I.1.2.5. Effets indésirables

Le GCV peut provoquer différents effets indésirables, dont les plus préoccupants sont les effets indésirables hématologiques. Selon le résumé des caractéristiques du produit, les neutropénies et les anémies sont les effets indésirables les plus communs, avec une fréquence d'apparition $\geq 1/10$, suivi de la thrombocytopénie avec une fréquence comprise entre $\geq 1/100$ et $\geq 1/10$.(41) Selon Wiltshire *et al.*, il semblerait qu'une exposition plus élevée au GCV soit associée à une augmentation de la fréquence des neutropénies et leucopénies.(50)

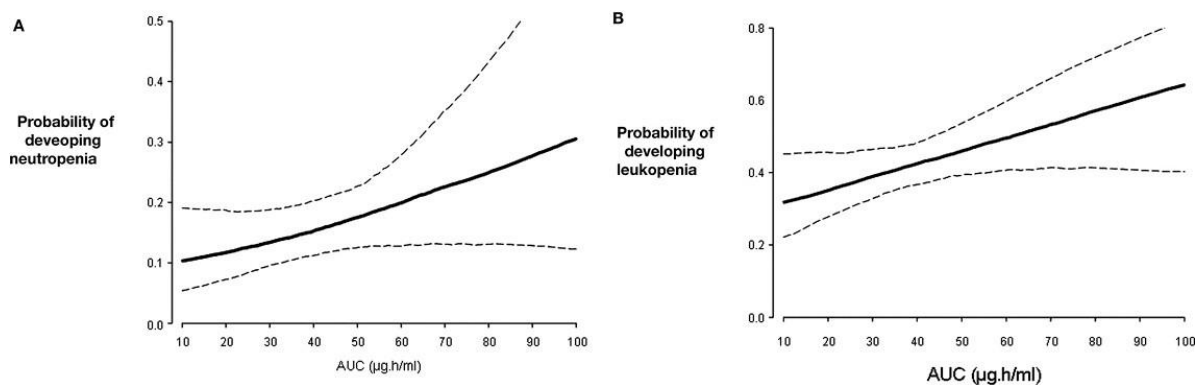


Figure 9: Probabilité d'effets indésirables hématologiques selon l'exposition au GCV
D'après Wiltshire *et al.* (50)

En plus de ces effets hématologiques, le GCV peut également provoquer des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des céphalées et des vertiges. Pour minimiser le risque d'effets indésirables, les patients doivent être régulièrement suivis pour ajuster les doses et minimiser les risques de toxicité, notamment en surveillant les concentrations sanguines et la fonction rénale.

I.1.2.6. Le suivi thérapeutique pharmacologique du ganciclovir

Chez l'adulte, l'utilité du STP fait débat pour plusieurs raisons. D'abord, il a été montré un manque de corrélation dans la relation concentration/effet du GCV. De plus, des études de PK de population ont montré qu'une grande proportion des patients avec une fonction rénale normale atteignent les expositions cibles aux doses recommandées.(51) Cependant, pour les patients avec une fonction rénale dégradée, une grande variabilité dans les expositions a été observée. Le STP pourrait donc avoir un intérêt dans cette sous-population.(52) Chez l'enfant, à l'inverse, une grande variabilité inter-individuelle a été observée en termes d'exposition (C₀, AUC). Il a été montré que les doses recommandées pourraient non seulement amener à une atteinte de cible thérapeutique moins élevée que chez l'adulte, mais aussi à des patients en sur/sous expositions pouvant mener à une augmentation du risque d'effets indésirables ou une inefficacité du médicament.(53,54)

Le STP du GCV se concentre sur le C₀ ou l'AUC, selon les pratiques locales. Concernant le C₀, l'objectif a été déterminé à partir des concentrations inhibitrices à 50% (0.02 à 3.48 mg/L) ainsi que les concentrations minimales inhibitrices (0.31 à 1.63 mg/L).(55) Quant aux cibles d'AUC pour le traitement préemptif, elles ont été extrapolées d'une étude effectuée chez l'adulte, en traitement prophylactique (AUC₀₋₂₄ : 40 – 60 mg.h/L).(50) En traitement curatif, plusieurs études ont recommandé des cibles d'AUC₀₋₂₄ comprises entre 80 et 120 mg.h/L.(56,57) Cependant, une étude menée sur 120 adultes a révélé que les probabilités de leucopénie et d'anémie étaient multipliées par trois (passant de 10 % à 30 %) lorsque les cibles d'AUC₀₋₂₄ étaient augmentées de 40-60 mg.h/L à 80-120 mg.h/L.(58) Certaines études ont montré une faible corrélation entre l'AUC et la C₀.(59) En pratique, seule l'AUC₀₋₂₄ a été associée à l'efficacité et à la toxicité du GCV.(50)

Pour améliorer le confort des patients, des LSS ont été développées, évitant ainsi le recours à la méthode des trapèzes qui nécessite de nombreux prélèvements. À ce jour, trois études ont élaboré des LSS pour les adultes, mais aucune n'a établi de consensus sur les temps de prélèvement optimaux pour calculer l'AUC.(37) Chez l'enfant, quatre LSS ont été développées, dont celle de Franck *et al.* Cette dernière, validée chez des patients ayant subi des CSH et des transplantations d'organes solides, a réduit le nombre de prélèvements à 3 pour calculer l'AUC avec une bonne précision comparé à celle calculé par la méthode des trapèzes : à 1h, 2h et 6h pour le VGCV et à 1h, 2h et 3h pour le GCV.(60)

I.2. La pharmacocinétique de population et la recalibration bayésienne

I.2.1. Pharmacocinétique non-compartimentale

La PK est l'analyse du devenir du médicament dans l'organisme. Elle comprend plusieurs phases essentielles : absorption, distribution, métabolisation et excrétion. Lorsqu'un médicament est pris par voie orale, une fraction de la dose administrée sera absorbée et atteindra la circulation générale (biodisponibilité - F) à une vitesse k_a . Il est ensuite distribué dans l'organisme de manière homogène (volume de distribution - Vd). Chaque unité de volume sera ensuite épurée du principe actif, cette étape est représentée par sa clairance (Cl). (61)

La pharmacocinétique non-compartimentale se concentre sur l'interprétation des données de dosage brutes pour décrire la disposition du médicament dans l'organisme. L'AUC est un paramètre clé dans une analyse non compartimentale, calculée notamment par la méthode des trapèzes (décrite en I.1.1.6). La demi-vie, le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié, est déterminée à partir de la constante d'élimination extrapolable directement sur la courbe concentration-temps : $T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$.

A biodisponibilité connue, la clairance peut être déterminée en divisant la dose par l'AUC :

$$Cl = \frac{F \cdot Dose}{AUC}. \text{ Le Vd est calculé en divisant la clairance par la constante d'élimination : } Vd = \frac{Cl}{k_e}.$$

Cependant, les analyses non compartimentales sont essentiellement descriptives et limitées notamment lorsque la distribution et l'élimination des médicaments sont plus complexes. L'utilisation de modèles compartimentaux de PK permet de mieux capturer ces dynamiques complexes en offrant une description plus détaillée des processus de distribution, de métabolisme, et d'élimination du médicament dans l'organisme, ainsi que de prédire les concentrations médicamenteuses en fonction du temps.

I.2.2. La modélisation pharmacocinétique

Un modèle est une représentation simplifiée d'un système, conçue pour fournir des connaissances sur ce dernier. Dans les modèles PK, l'organisme est généralement représenté par des compartiments, chacun d'eux représentant un volume homogène de distribution du médicament. Cette approche permet de modéliser de manière simplifiée la concentration sanguine d'un médicament à un instant donné. Les paramètres du modèle, tels que F, Vd, k_a et Cl, sont caractéristiques d'un modèle à un compartiment lorsqu'il s'agit d'une administration orale. On peut représenter ce modèle avec un schéma.

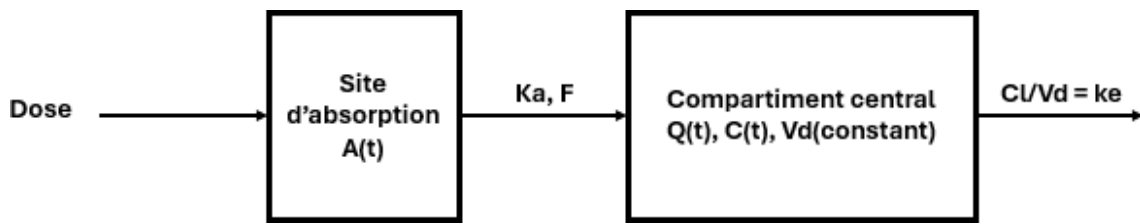


Figure 10: Représentation d'un modèle à 1 compartiment voie orale

Le modèle ci-dessus peut être décrit par les équations différentielles suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = -ka \cdot A \quad \text{Avec condition initiale } A(0) = F \cdot D \text{ (administration unique)} \\ \frac{dQ}{dt} = ka \cdot A - ke \cdot Q \quad \text{Avec condition initiale } Q(0) = 0 \text{ (administration unique)} \\ \text{et} \\ C(t) = \frac{Q(t)}{Vd} \end{array} \right.$$

Avec A, la quantité de médicament dans le compartiment d'absorption ; Q, la quantité de médicament dans le compartiment central ; Vd, le volume de distribution et ka et ke, les constantes d'absorption et d'élimination respectivement.

En résolvant ce système d'équation différentielle ordinaire, on obtient :

$$C(t) = \frac{F \cdot D \cdot ka}{Vd \cdot (ka - ke)} (e^{-ke \cdot t} - e^{-ka \cdot t})$$

Avec C(t), la concentration plasmatique du médicament à un instant t ; F, la biodisponibilité ; D, la dose administrée ; ka et ke, les constantes d'absorption et d'élimination respectivement ; Vd, le volume de distribution ; t, le temps après l'administration.

1.2.3. La pharmacocinétique de population et l'approche non-linéaire à effet mixte

La PK de population est une approche analytique utilisée pour caractériser et quantifier les variations interindividuelles dans l'exposition aux médicaments au sein d'une population. Tous les médicaments présentent une variabilité interindividuelle en termes d'exposition et de réponse, et les études réalisées au cours du développement des médicaments visent à identifier et à quantifier cette variabilité.

Le concept de PK de population a été introduit au début des années 1970 par Lewis Sheiner et Stuart Beal.(62) Dans les années 1980, le développement du logiciel NONMEM (*NONlinear Mixed Effect Model* - NLME) a révolutionné l'analyse des données complexes en permettant l'utilisation de modèles à effets mixtes non linéaires.(63) Le terme '*mixed*' fait référence à la combinaison d'effets fixes, qui représentent les paramètres moyens de la population, et d'effets aléatoires, qui capturent la variabilité individuelle autour de ces moyennes. 'Non linéaire' indique que la relation entre les paramètres pharmacocinétiques et les variables observées n'est pas nécessairement linéaire, permettant ainsi de modéliser des comportements biologiques plus complexes et réalistes.

D'autres approches peuvent également être employées. Par exemple, l'approche non-paramétrique, qui se distingue des méthodes traditionnelles en ne supposant aucune distribution a priori lors de l'estimation des paramètres. Ou bien, l'approche itérative bayésienne à deux étapes (IT2B) qui utilise les moyennes et les écarts types des paramètres individuels comme priors bayésiens. Ensuite, elle analyse les données de chaque patient pour déterminer la valeur des MAP-BE.(64)

Les modèles de population sont composés de plusieurs éléments :

- Des modèles structurels composés de fonctions qui décrivent l'évolution temporelle d'une réponse mesurée et peuvent être représentés par des équations algébriques ou différentielles (vu en 1.2.2).
- Des modèles stochastiques qui décrivent la variabilité et les effets aléatoires dans les données observées. Cette variabilité est un facteur important en modélisation PK. Un médicament avec une marge thérapeutique étroite mais une variabilité importante peut engendrer une réponse subthérapeutique ou toxique. On distingue dans les modèles stochastiques la variabilité interindividuelle, déterminé entre les paramètres individuels du modèle structurelle et les effets fixes de population, la variabilité inter-occasion, ainsi que la variabilité résiduelle.

Un tel modèle est généralement associé à une variabilité inter individuelle sous forme exponentielle (afin de préserver la positivité des paramètres) :

$$\theta_i = \theta_{pop} \times cov \times \exp(\eta_i)$$

Avec θ_i , le paramètre fixe du modèle pour un individu donné ; θ_{pop} , le paramètre fixe moyen dans la population ; cov, les covariables ; η_i , la variabilité inter individuelle du paramètre populationnel (en général distribuée selon une loi normale).

La variabilité inter-occasion représente la variabilité intra-individuelle et fait référence aux variations des paramètres structurels lors de différentes administrations du

médicament. Son inclusion dans un modèle de population permet de comprendre et de prévoir les fluctuations de réponse d'un individu au cours du temps.

La variabilité résiduelle représente la différence entre les données observées pour un individu et la prédiction du modèle. Les variabilités résiduelles sont le plus souvent modélisées de manière additive (i), proportionnelle (ii) ou par une combinaison des deux (iii).

$$(i) \text{Obs} = \text{IPRED} + \text{EPS1}$$

$$(ii) \text{Obs} = \text{IPRED} + \text{IPRED} * \text{EPS2}$$

$$(iii) \text{Obs} = \text{IPRED} + (\text{EPS1} + \text{IPRED} * \text{EPS2})$$

Avec Obs, la valeur observée ; IPRED la prédiction individuelle du modèle ; EPS1 et EPS2, les erreurs résiduelles additives et proportionnelles respectivement.

- Des modèles de covariable qui permettent de développer des relations quantitatives entre des variables démographiques, biologiques ou génétiques et les paramètres structurels du modèle. L'influence des covariables permet d'expliquer une part de la variabilité interindividuelle encore inexpliquée. L'identification et la quantification de ces covariables peuvent soutenir des recommandations posologiques spécifiques pour des sous-populations de patients ; à l'inverse, elles peuvent montrer que des ajustements de dose ne sont pas nécessaires.

En modélisation PK, l'objectif est de représenter avec un modèle le plus simple possible la relation concentration/temps de chaque individu de la population. Pour cela, on sélectionnera un modèle avec une structure nécessitant un minimum de paramètres. L'objectif peut également être de réduire la part de variabilité interindividuelle inexpliquée pour chaque paramètre, en y associant des covariables.

I.2.4. Le modèle d'absorption avec distribution gamma

En PK de population, l'absorption d'un médicament est couramment modélisée via un processus exponentiel de sorte que le taux d'absorption est donné par la formule suivante :

$$F.D.f(t), f(t) = ka \cdot \exp(-ka \cdot t)$$

Avec F, la biodisponibilité ; D, la dose ; ka la constante d'absorption ; t, le temps

Puisque $\int_0^{\infty} f(t)dt = 1$ nous parlerons également de distribution exponentielle pour désigner l'expression mathématique spécifique du processus d'absorption.

La loi exponentielle prédit une évolution monotone et décroissante du taux d'absorption au cours du temps. Cependant, certaines molécules, notamment en immunosuppression, ne

suivent pas un tel processus d'absorption. Par exemple, pour la CSA, Debord *et al.* ont observé une absorption progressive et retardée, avec une corrélation entre le retard observé et la largeur du pic qui suivait.(65) Ce profil d'absorption est plus caractéristique d'un processus de type gamma. Les auteurs ont donc développé un modèle d'absorption pour tout médicament dont l'absorption peut être décrit par cette distribution. Le taux d'absorption peut être défini comme :

$$v_a = F.D.f(t)$$

Avec F, la biodisponibilité ; D la dose ; et

$$f(t) = \begin{cases} \frac{b^a}{\Gamma_a} t^{a-1} \cdot \exp(-bt) & \text{si } t \geq 0 \\ 0 & \text{si } t \leq 0 \end{cases}$$

Et

$$\Gamma(a) = \int_0^{\infty} x^{a-1} \exp^{-x} dx$$

Avec Γ , la fonction gamma ; a et b les paramètres de la distribution gamma. Nous avons toujours $\int_0^{\infty} f(t)dt = 1$. Lorsque $a = 1$ Nous retrouvons la loi d'absorption exponentielle.

La solution analytique du modèle de PK s'écrit donc sous la forme :

$$C(t) = F.D. \sum_{i=1}^n A_i \left(\frac{b}{b - \alpha_i} \right)^a P[a, b - \alpha_i] t \exp(-\alpha_i t)$$

Où A_i et α_i définissent le coefficient de disposition et la constante de disposition respectivement et P indique la fonction gamma incomplète défini par :

$$P(a, t) = \frac{1}{\Gamma_a} \int_0^t z^{a-1} \exp(-z) dz$$

Dans ce modèle, α est une approximation de la constante d'élimination retrouvée généralement dans les modèles de PK. Aussi, $a_i > b_i$ car $\frac{a_i}{b_i} = MAT_i$ (*mean absorption time*). b_i est équivalent à K_a .

Dans les faits, la distribution gamma est une généralisation de la distribution Erlang qui est elle-même une simplification d'un modèle d'absorption avec compartiment de transit. En effet, le modèle Erlang est une extension du modèle exponentiel utilisé pour décrire les processus de transfert de médicaments entre différents compartiments.(66) La fonction de densité de probabilité d'une distribution de Erlang est donnée par :

$$f(t; k, \lambda) = \frac{\lambda^k \cdot t^{k-1} \cdot \exp(-\lambda t)}{(k - 1)!}$$

Avec k le nombre de compartiment de transit et λ la constante de transfert entre chaque compartiment.

Le modèle de Erlang peut être donc être considéré comme un cas particulier du modèle gamma lorsque $a = k$ et $b = \lambda$ (a et b étant les coefficients de disposition de la distribution gamma).

Aussi, lorsqu'un modèle de transit (figure 11) a une constante de transfert (k_{tr}) identique entre chaque compartiment et que le nombre de compartiment(s) de transit est n , alors il devient équivalent à un modèle Erlang avec les paramètres $k = n$ et $\lambda = k_{tr}$.(67)

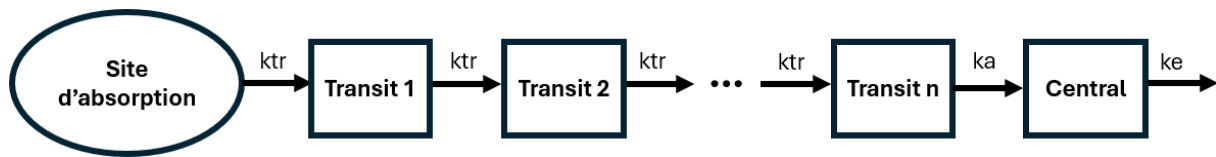


Figure 11 : Représentation d'un modèle à un compartiment avec absorption type transit

De nombreuses études de PK de population ont défini un modèle avec une absorption suivant une distribution gamma comme étant le plus performant pour le MPA, et ce, dans divers contextes cliniques : la transplantation cardiaque chez l'adulte, la transplantation rénale chez l'adulte, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, le lupus érythémateux systémique et le syndrome néphrotique pédiatrique. (27,68–72). Pour modéliser le double pic résultant de l'absorption biphasique du MPA, ces études ont utilisé un modèle de double absorption.

On a donc :

$$v_a = F.D. [r.f_1(t) + (1 - r).f_2(t)]$$

Avec r , la fraction de la dose absorbée dans la phase rapide, et $1-r$ dans la phase d'absorption lente f_1 et f_2 définit précédemment, on a :

$$C(t) = C_0 + A.D \left\{ r \left(\frac{b_1}{b_1 - \alpha} \right)^{a_1} P[a_1(b_1 - \alpha)t] + (1 - r) \left(\frac{b_2}{b_1 - \alpha} \right)^{a_2} P[a_2(b_2 - \alpha)t] \right\} \exp(-\alpha t)$$

Avec C_0 , la concentration résiduelle pour une dose de référence.

Cette solution analytique du modèle de double absorption gamma avec un compartiment peut se représenter de la manière suivante :

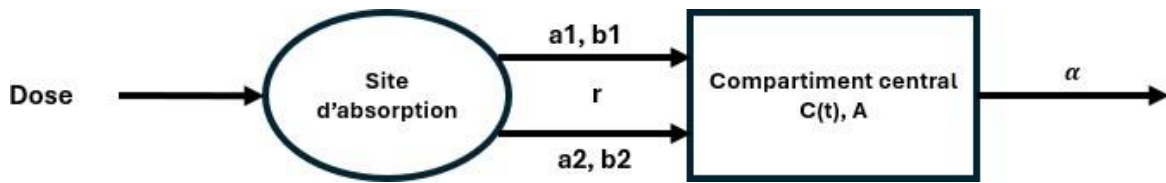


Figure 12 : Représentation d'un modèle à 1 compartiment voie orale, avec absorption suivant une double absorption gamma

Concernant le GCV, un modèle de PK de population avec comme structure une double absorption selon une loi gamma a déjà été publié.(60) Certains profils PK individuels ayant un double pic d'absorption, ce modèle s'est révélé le plus performant pour prédire *a posteriori* l'exposition des patients par recalibration bayésienne.

I.2.5. La recalibration bayésienne

À partir d'un modèle de PK de population, il est possible de faire deux types de prédictions :

- Les prédictions *a priori* : Ces prédictions sont basées uniquement sur les paramètres moyens estimés pour l'ensemble de la population, souvent appelés "priors". Elles ne prennent pas en compte les données spécifiques à un individu, à l'exception de ses covariables (comme l'âge, le poids, ou la fonction rénale). Ainsi, elles fournissent une estimation générale de la réponse attendue au médicament pour un individu présentant des caractéristiques similaires à celles de la population étudiée.
- Les prédictions *a posteriori* : Ces prédictions intègrent non seulement les "priors" populationnels, mais aussi les données spécifiques observées pour un individu particulier. Grâce à l'estimation bayésienne, les paramètres populationnels sont ajustés en fonction des observations individuelles, ce qui permet de recalibrer le modèle pour cet individu. Cela conduit à des prédictions plus précises et personnalisées de la concentration du médicament ou de sa réponse, reflétant mieux les caractéristiques uniques de l'individu.(73)

I.2.5.1. Estimation bayésienne empirique

L'EBE est une technique pour estimer les paramètres individuels d'un patient en utilisant les informations *a priori* de la population et en intégrant des données observées individuelles. Le calcul des de ces paramètres individuels repose sur le théorème de Bayes, qui est au cœur de l'approche bayésienne en statistique.(74)

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

Selon le théorème de Bayes, la distribution *a posteriori* des paramètres individuels ψ_i , les données observées y_i et les paramètres de population estimés $\hat{\theta}$, est proportionnelle au produit de la vraisemblance des données observées et de la distribution a priori des paramètres individuels :

$$p(\psi_i | y_i; \hat{\theta}) \propto p(y_i | \psi_i; \hat{\theta}) \cdot p(\psi_i)$$

Cette distribution a posteriori représente notre connaissance mise à jour des paramètres individuels après avoir observé les données et tient compte des informations a priori.

Pour calculer ces paramètres individuels, le but est de trouver le mode de cette distribution conditionnelle, c'est-à-dire la valeur ψ_i qui maximise la probabilité conditionnelle $p(\psi_i | y_i; \hat{\theta})$. Cette valeur maximale, notée ψ_i^{mode} (ou MAP-BE), représente l'estimation la plus probable des paramètres individuels.

$$\psi_i^{mode} = \operatorname{argmax}_{\psi} p(\psi_i | y_i; \hat{\theta})$$

En pratique, la probabilité conditionnelle ne peut pas toujours être calculée directement, mais des méthodes numériques comme les algorithmes de Monte-Carlo par Chaînes de Markov peuvent être utilisées pour échantillonner cette distribution et estimer le mode.

Un aspect important à considérer est le niveau de shrinkage dans un modèle de population. Un shrinkage élevé signifie que les estimations individuelles des paramètres sont fortement influencées par les valeurs moyennes de la population, ce qui peut survenir lorsque les données individuelles sont insuffisantes ou de faible qualité. Cela entraîne une réduction de la variabilité apparente entre les individus, ce qui peut masquer des différences importantes et rendre l'évaluation des effets des covariables plus difficile. Par conséquent, il est essentiel de minimiser le shrinkage pour obtenir des estimations individuelles fiables et tirer pleinement parti de la modélisation bayésienne en pharmacométrie.(75)

I.2.5.2. Utilisation des modèles de pharmacométrie dans le suivi thérapeutique pharmacologique

Les modèles pharmacométriques sont des outils essentiels pour comprendre et prédire le comportement des médicaments afin d'optimiser les stratégies de traitement. Ils peuvent notamment être utilisés *a priori* pour estimer les paramètres individuels sur la base des covariables et/ou pour créer des simulations de Monte Carlo. Ces simulations utilisent les distributions probabilistes des paramètres fixes de la population pour générer un ensemble de paramètres individuels. Ces ensembles de paramètres individuels permettent de créer des

profils PK et/ou pharmacodynamiques (PD) spécifiques à chaque patient. En générant un grand nombre de ces profils, il est possible de tester différentes stratégies thérapeutiques et d'évaluer la probabilité de chaque posologie d'atteindre la cible thérapeutique (*Probability of Target Attainment*, PTA).

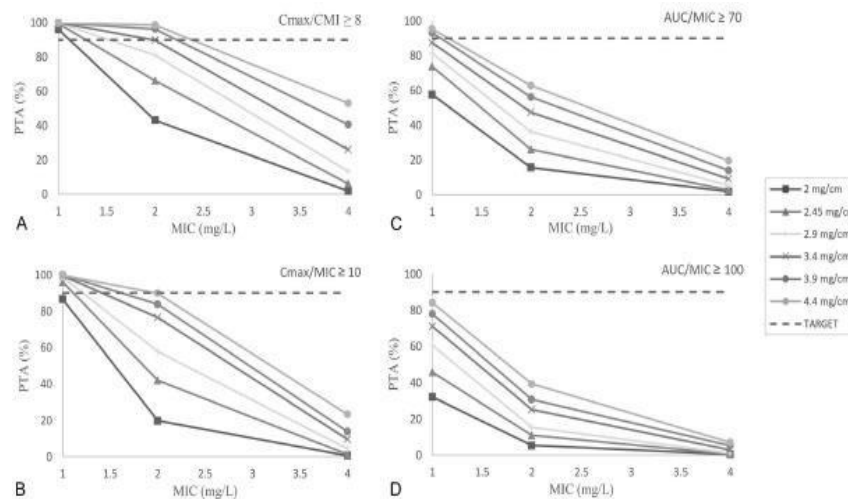


Figure 13: Exemple de PTA pour un traitement IV de tobramycine chez les patients atteints de mucoviscidose

D'après Koloskoff *et al.*(76)

Il est également possible d'utiliser les modèles pharmacométriques *a posteriori* pour personnaliser et optimiser les traitements médicamenteux. En intégrant des données de concentrations observées à des moments spécifiques, sélectionnés pour leur capacité à capturer la variabilité PK individuelle, ces modèles peuvent être recalibrés de manière optimale. Cette recalibration permet de déterminer des paramètres PK spécifiques à chaque patient, facilitant ainsi la prédiction précise de la courbe concentration-temps pour cet individu. Une application clé de cette approche est la LSS, qui vise à estimer des indicateurs PK tels que l'AUC avec un minimum de prélèvements sanguins. La performance des LSS dépend donc de la performance nominale du modèle de population et du choix/nombre des temps de prélèvement.

Partie II. Travaux personnels

II.1. Application du modèle de double absorption gamma dans l'optimisation et l'évaluation des traitements par mycophénolate mofétil

II.1.1. Implémentation du modèle de double absorption gamma dans une approche NLME : application sur une population pédiatrique atteinte de lupus érythémateux systémique

Article publié dans le *European journal of Clinical Pharmacology*

L'originalité de ce travail réside dans l'implémentation pour la première fois d'un modèle de double absorption avec une distribution gamma en utilisant une approche NLME et l'algorithme SAEM. Comparé à d'autres modèles structurels, ce modèle avec distribution gamma avait déjà montré de très bonnes performances dans des études précédentes sur le MPA, mais avec d'autres méthodes d'apprentissage : IT2B (27,69–72) ou non-paramétrique (*non-parametric adaptive grid* NPAG)(68).

Dans ce travail, un modèle de PK de population avec distribution gamma a été implémenté et évalué pour développer une LSS basée sur le calcul des MAP-BEs chez des enfants atteints de lupus érythémateux systémique (SLE). Dans ce contexte, l'objectif était donc de sélectionner les temps optimaux pour recalibrer les paramètres populationnels *a posteriori* en utilisant la méthodologie décrite en 1.2.3.1.

Pour cela, une base de données issue de 67 patients pédiatriques atteints de SLE a été constituée puis divisée en une base d'apprentissage et une base de validation. Chaque patient avait reçu du Cellcept comme traitement immunosuppresseur et au moins un profil PK complet à l'équilibre avait été échantillonné : C0, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 8 h et 12 h post-dose. Différents modèles d'absorption ont été implémentés et comparés (premier ordre, Tlag, transit, ou gamma simple et double) dans la base d'apprentissage. L'évaluation interne du modèle a été réalisée par inspection des graphiques diagnostics et pcVPC dans les bases d'apprentissage et de validation.

Pour développer la LSS basée sur 3 échantillons post-doses, les paramètres finaux estimés ont été fixés et plusieurs temps optimaux ont été testés. Seuls les échantillons de sang des 4 premières heures post-dose ont été examinés pour être compatibles avec la pratique courante.

Les résultats obtenus ont montré une très bonne corrélation entre les IPRED et les observations avec le modèle en double absorption gamma. Les paramètres PK finaux ont été estimés avec une précision acceptable (RSE < 40 %). La LSS développée dans la base d'apprentissage a permis une bonne estimation de l'AUC totale dans la base de validation en comparaison avec l'AUC tout point calculé avec la méthode des trapèzes (RMSE = 21,0 % et MDPE = -0,32 %). La LSS avec la meilleure performance incluait les échantillons à 30 min, 2

h et 3 h post-dose. Les performances étaient quasi similaires à celles de la stratégie 20 min, 1 h, 3 h, qui est utilisée en pratique courante.

Une limite importante du modèle était le shrinkage élevé pour certains paramètres (>30%) et l'absence de covariables significatives. Ces deux limitations auraient été liées si l'évaluation des covariables avait été faite en utilisant les modes de la distribution conditionnelle. Or, l'analyse des covariables a été réalisée en utilisant des échantillons aléatoires issus de cette distribution conditionnelle et non le mode. Ceci permet d'obtenir des valeurs de paramètres individuels qui reflètent fidèlement la distribution de la population et donc d'évaluer précisément les corrélations entre les paramètres et les covariables.

L'implémentation du modèle en double absorption gamma par approche NLME dans ce travail et les résultats obtenus devraient donc ouvrir la voie à une utilisation plus large de ce modèle dans les cas d'absorption complexes.



Limited sampling strategy and population pharmacokinetic model of mycophenolic acid in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: application of a double gamma absorption model with SAEM algorithm

Kévin Koloskoff^{1,2} · Sylvain Benito² · Lucie Chambon² · Frédéric Dayan² · Pierre Marquet¹ · Evelyne Jacqz-Aigrain³ · Jean-Baptiste Woillard¹

Received: 4 August 2023 / Accepted: 21 October 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Introduction Mycophenolic acid (MPA), the active metabolite of mycophenolate mofetil (MMF), is widely used in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). It has been shown that its therapeutic drug monitoring based on the area under the curve (AUC) improves treatment efficacy. MPA exhibits a complex bimodal absorption, and a double gamma distribution model has been already proposed in the past to accurately describe this phenomenon. These previous population pharmacokinetics models (POPPK) have been developed using iterative two stage Bayesian (IT2B) or non-parametric adaptive grid (NPAG) methods. However, non-linear mixed effect (NLME) approaches based on stochastic approximation expectation–maximization (SAEM) algorithms have never been published so far for this particular model. The objectives of this study were (i) to implement the double absorption gamma model in Monolix, (ii) to compare different absorption models to describe the pharmacokinetics of MMF, and (iii) to develop a limited sampling strategy (LSS) to estimate AUC in pediatric SLE patients.

Material and methods A data splitting of full pharmacokinetic profiles sampled in 67 children extracted either from the expert system ISBA ($n=34$) or the hospital Saint Louis ($n=33$) was performed into train (75%) and test (25%) sets. A POPPK was developed for MPA in the train set using a NLME and the SAEM algorithm and different absorption models were implemented and compared (first order, transit, or simple and double gamma). The best limited sampling strategy was then determined in the test set using a maximum-a-posteriori Bayesian method to estimate individual PK parameters and AUC based on three blood samples compared to the reference AUC calculated using the trapezoidal rule applied on all samples and performances were assessed in the test set.

Results Mean patient age and dose was 13 years old (5–18) and 18.1 mg/kg (7.9–47.6), respectively. MPA concentrations (764) from 107 occasions were included in the analysis. A double gamma absorption with a first-order elimination from the central compartment best fitted the data. The optimal LSS with samples at 30 min, 2 h, and 3 h post-dose exhibited good performances in the test set (mean bias –0.32% and RMSE 21.0%).

Conclusion The POPPK developed in this study adequately estimated the MPA AUC in pediatric patients with SLE based on three samples. The double absorption gamma model developed with the SAEM algorithm showed very accurate fit and reduced computation time.

Keywords Mycophenolic acid · Systemic lupus erythematosus · Population pharmacokinetics · Double absorption model · SAEM

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease affecting multiple organs and particularly the kidneys [1]. The European League Against Rheumatism–European

Renal Association–European Dialysis and Transplant Association have published recommendations for the treatment and management of lupus nephritis (LN) [2]. Mycophenolic acid (MPA), the active compound of mycophenolate mofetil (MMF), combined with glucocorticoids, is recommended as a first line treatment for LN. As MMF is characterized by both an important inter-individual variability for a same dose

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 28 October 2023

Springer

and a narrow therapeutic index, therapeutic drug monitoring (TDM) is highly recommended for MPA [3]. As area under the curve (AUC) has been associated to clinical outcome and a very poor relationship is observed between C_0 and AUC, the estimation of MPA AUC is requiring to practice TDM [4]. Therefore, limited sampling strategies (LSSs) backed on population pharmacokinetics (POPPK) model, and maximum a posteriori Bayesian estimator (MAP-BE) of individual PK parameters have been developed to estimate in routine practice the MPA AUC.

MPA exhibits a complex pharmacokinetics (PK) with a non-linear absorption kinetics, enterohepatic circulation, and plasma protein binding, leading to the difficulty to develop accurate POPPK model to describe its PK [5, 6].

Several POPPK models have been used to describe MPA absorption: lag-time [7, 8], enterohepatic circulation [9], transit compartment [10], and parallel gamma distribution models [11]. The latter was able to accurately describe the double absorption peaks in various clinical settings: renal transplantation [12, 13], hematopoietic stem cell transplantation [14], adult with SLE [15], or nephrotic syndrome [16]. However, all these models have been developed using either an iterative two-stage Bayesian (IT2B) or a non-parametric approach (NPAG) [11]. Although these methods have proven robustness and accuracy in several studies and contexts [17, 18], NLME approaches are now widely used for population modelling [19, 20]. The convergence of SAEM methods in Monolix has been rigorously proven [21] and, for more complex models, this algorithm appeared to be more robust than FOCE [22].

For pediatric patients with SLE, Woillard et al. have published a double gamma absorption model using an IT2B approach in 36 rich PK profiles [23]. The LSS developed in this article was also successfully validated in an external dataset of 41 patients [24].

In this context, the objectives of this study were (i) to implement the double absorption gamma model in Monolix, (ii) to compare different absorption models to describe the pharmacokinetics of MPA, and (iii) to develop a limited sampling strategy (LSS) to accurately estimate AUC in pediatric SLE patients.

Materials and methods

Data collection

Anonymized pediatric patients data treated for SLE were extracted from the immunosuppressant Bayesian adaptation (ISBA) database. This study was conducted in accordance with the French regulation. An authorization from the National Informatic and Liberty Committee (CNIL) was received to collect individual data in an electronic file (authorization number: 16195357). Anonymized retrospective data from the hospital Saint Louis (Paris, France) were

gather with the data from ISBA for the analysis. The specific approval of an ethics committee is not needed for a non-interventional study based on anonymized data of authorized collections and written parental consent is not required. MMF (Cellcept, Roche) was administered every 12 h, and concentrations at steady state were available at C_0 , 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 8 h, and 12 h post-dose. All the measurements were performed using validated and routinely used HPLC methods (in each pharmacology center). Demographic data such as sex, age, and weight were also collected from the databases. The full dataset was split into a training set (75%) and a test set (25%) using R (version 4.2.2).

Pharmacokinetic modelling

The model development was performed using a NLME and the stochastic approximation expectation–maximization (SAEM) algorithm for parameter estimation with the software Monolix (version 2021R2, Lixoft SAS, a Simulations Plus company). Several structural models including different types of absorption were tested with the train set: first order, first order with Tlag, absorption using transit compartment, first-order double absorption, and double absorption using gamma distributions. The latter was already described in a previous publication [25]. Briefly, the absorption rate at time t is described using a sum of two gamma distributions:

$$R_{\text{abs}} = F \cdot D [r \cdot f_1(t) + (1 - r) \cdot f_2(t)] \quad (1)$$

where F is the bioavailability, D is the dose, r (resp. $1 - r$) is the fraction of the drug absorbed through the faster (resp. slow) phase, and $f_i(t)$, for $i = 1, 2$, are the gamma distributions, expressed as:

$$f_i(t) = \frac{b_i^{a_i}}{\Gamma(a_i)} t^{a_i-1} \exp(-b_i t) \quad (2)$$

where a_i and b_i are the shape and rate parameters of the gamma distributions. The analytical solution of a single compartmental model with two gamma distribution is provided in the following equation:

$$C(t) = C_0 + FAIV \cdot D \left\{ r \left(\frac{b_1}{b_1 - \lambda} \right)^{a_1} P[a_1(b_1 - \lambda)t] + (1 - r) \left(\frac{b_2}{b_1 - \lambda} \right)^{a_2} P[a_2(b_2 - \lambda)t] \right\} \exp(-\lambda t) \quad (3)$$

with C_0 is the estimated trough concentration at steady state, FAIV is the disposition coefficient, P is the gamma function, and λ is the disposition rate constant. Mean absorption time of the absorption phase, apparent volume of distribution (V/F), and apparent clearance (Cl/F) can be calculated through the following equations:

$$MAT_i = \frac{a_i}{b_i} \quad (4) \quad MPE (\%) = \frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^n \left(\frac{AUC_{\text{predicted}} - AUC_{\text{observed}}}{AUC_{\text{observed}}} \right) \times 100 \quad (8)$$

$$V/F = \frac{100}{FAIV} \quad (5) \quad RMSE (\%) = \frac{1}{N} \times \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{AUC_{\text{predicted}} - AUC_{\text{observed}}}{AUC_{\text{observed}}} \right)^2} \times 100 \quad (9)$$

$$CL/F = \frac{\text{Dose}}{AUC} \quad (6)$$

Additive, proportional and combined residual error models were investigated. Estimations of the IIV were modeled according to a log-normal distribution except for the parameter r for the double gamma absorption model for which the IIV was modeled according to a logit-normal distribution. The model selection protocol was based on the decreased of the $-2 \log$ likelihood (-2 LL) with a statistical significance criterion (p -value < 0.01), as well as a good estimation of the parameters (relative standard error - RSE $< 40\%$). Once the structural model was built, continuous covariates were investigated using the following equation.

$$\log \theta_i = \log \theta_{\text{pop}} + \log \theta_{\text{cov}} * \left(\frac{\text{Cov}_i}{\text{Cov}_{\text{median}}} \right) \quad (7)$$

Model evaluation was performed using visual inspection of goodness-of-fit plots and the prediction corrected visual predictive check (pcVPC) with the training and test sets. Plots were drawn in R (version 4.2.2).

Population parameter estimates from the training set were fixed to develop the LSS in the train set. The LSS was determined using a MAP-BE of individual parameters to compute AUC from three blood samples and compared to the reference AUC calculated using the trapezoidal rule applied to all available samples. Only blood samples from the first 4 h post-dose were investigated to select a LSS compatible with routine practice. Bias and inaccuracy as the mean of the prediction error (MPE; Eq. 8) and the root-mean-squared error (RMSE; Eq. 9) respectively were calculated to evaluate the LSS performance. Acceptance criteria were set as $\leq 10\%$ and $\leq 25\%$ for MPE and RMSE, respectively, in accordance to the consensus conference [3].

Results

Data collection

Data from 67 patients were extracted either from the ISBA database ($n = 34$) or from the hospital Saint Louis ($n = 33$). A total of 107 complete PK profiles were collected at steady state. As the median delay between two occasions was large (129 days) and given the high long term intra-individual variability for MPA [3], each profile was considered as an independent patient (no IOV). The population characteristics are summarized in Table 1.

Pharmacokinetic modelling

In total, 578 MPA concentrations (min = 0.14 mg/L – max = 50.1 mg/L) from the train set were used to develop the POPPK model. A single compartment model with a first-order elimination and a double gamma distribution absorption associated to a constant error model with a logit distribution for residual variability best described the data [26]. Individual MPA PK profiles were adequately described with this model, as illustrated in Fig. 1 for four representative patients.

Among the other structural PK models, the double absorption model showed the best performance in term of -2 LL , Akaike criteria, and parameter estimation (Supplementary materials Table S1). Moreover, using the analytical solution of gamma distribution model instead of classical transit absorption models as implemented in Monolix also decreased considerably the computation time (from 12,600 s

Table 1 Demographic characteristics

Patient characteristics	Training set	Test set	Total
Number of occasions	80	27	107
Male/female	17/59	3/23	20/82
Delay (days) between MMF initiation and sampling mean (range)	102 (9–1887)	246 (6–2680)	129 (6–2680)
Age (years)	14.1 (5.6–18)	14.4 (4.7–17.1)	14.1 (4.7–18)
Weight (kg)	47.9 (18.5–110)	53.7 (16–99.2)	48.9 (16–110)
Dose (mg/kg)	17.9 (7.9–47.6)	15.2 (9.46–46.5)	16.8 (7.9–47.6)

Data are expressed as median (min, max); five patients were included in the analysis without any covariates

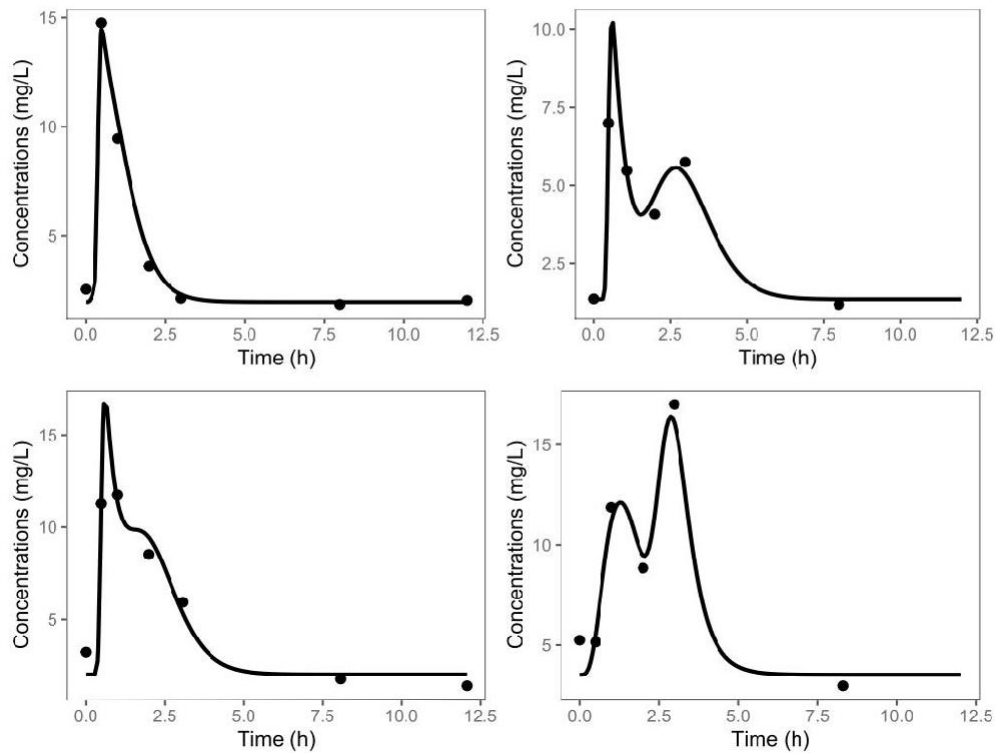


Fig. 1 Typical examples of fitted pharmacokinetic profiles of four patients, black circles are observed concentrations, and solid lines represent the prediction of the model

for transit absorption model to 25.4 s for gamma distribution model).

As shown in Table 2, the pharmacokinetic parameters were all well estimated ($RSE < 40\%$). However, none of the investigated covariates improved the model. The value of the apparent clearance and volume of distribution were 22.8 L/h and 22.7 L, respectively. Mean absorption time for the faster phase was 0.74 h and for the slower phase 1.14 h. As shrinkage of empirical Bayesian estimates (EBEs) was high for some parameters, model evaluation was performed using conditional distribution of individual parameters. Observed concentrations vs individual predictions did not show any trend or bias and showed an excellent fit ($R = 0.97$, p -value < 0.01 ; Fig. 2A). Individual weighted residual against time and individual predictions were evenly distributed around zero (Fig. 2B, C). The pcVPC for MPA concentration versus time showed that the model accurately described the central tendency and variability of the data (Fig. 3). Diagnostic plots and pcVPC showed that the model

can also adequately describe an external dataset (the test set) and that the model could be generalized in other SLE patients (Supplementary materials Figs. S1 and S2). Based on this model, a LSS was developed using the test set by fixing parameter estimations of the final model. The best LSS to estimate AUC based on three samples in the first 4 h post-dose was 30 min, 120 min, and 180 min (Table 3). This LSS did not show any bias in the test set (with a $MPE = -0.32\%$) and was associated with a good accuracy ($RMSE = 21.0\%$). Percentage of patient with a bias greater than $\pm 20\%$ was lower than 30%.

Discussion

A POPPK model for MPA in pediatric patients with SLE has been developed in this study by implementation of the double gamma distribution absorption model in Monolix. The model (available in supplemental data) should pave the

Table 2 Final estimated parameters of the double gamma absorption model

Parameters	Final model estimate (% RSE)	Shrinkage of conditional distribution (%)	Inter-individual variability (% RSE)
C0 (mg/L)	1.75 (7.26)	-0.989	0.60 (9.50)
a1	4.44 (12.5)	-14.3	0.51 (19.9)
b1 (h ⁻¹)	3.91 (7.22)	1.43	0.18 (26.6)
a2	54.7 (5.73)	0.841	0.15 (27.7)
b2 (h ⁻¹)	73.8 (14.8)	-6.67	0.99 (12.0)
FAIV (mg/L)	4.41 (7.66)	-11.2	0.55 (10.1)
alpha (h ⁻¹)	1.96 (4.82)	-3.64	0.14 (34.3)
r	0.36 (12.2)	-1.94	1.11 (16.0)
Residual error			
σ	0.28 (4.63)		

C0 is the estimated trough concentration at steady state, a1 and b1 are the shape and rate of the gamma distributions, r is the fraction of dose absorbed from the first gamma function, FAIV is the disposition coefficient following an intravenous bolus administration of a unit dose of 100 mg, alpha is the disposition rate constant, and σ is the standard deviation of the residual error constant model

way for a broader use of this kind of models in NLME studies as it is associated to excellent fit in the case of complex absorption process. In the present study, compared to other structural models, the double absorption gamma model showed the best performances (Supplemental materials Table S1) and exhibited excellent individual fit (Fig. 1). This has been previously observed for MPA in our previous studies but with implementation in IT2B [12–16] or in NPAG [11]. Due to the complex MPA PK, this model with a double absorption phase and good performances of the LSS in term of AUC estimation should help clinicians to monitor pediatric patients with SLE and investigate sources of inter-individual variability. Moreover, by implementing the analytical solution of the model in the Mixtran language, the calculation time was considerably decreased as compared to the transit compartment absorption models.

In this study, the best LSS included samples at 30 min–2 h–3 h but the performances were extremely similar to the one of the 20 min–1 h–3 h corresponding to the one used in routine practice for most MPA models [3]. The performances of the LSS were obtained in an external set as it is very important to prevent overfitting linked to the evaluation of performance in the same data that were used to develop the model. Of course the performance of models trained and evaluated in the same data are overlooked and the extrapolability of such models is questionable [27].

The parameters of the final model were all well estimated using the SAEM algorithm (RSE \leq 14.8%) as well as IIV on each parameter (RSE \leq 34.3%) which could not be investigated using IT2B or approached using NPAG (by the mean average weighted deviation) [28]. Compared to

the previous study in pediatric SLE patient using the IT2B approach, FAIV and r were quite similar (FAIV=5.0 vs 4.41 in this study and r=0.3 vs 0.36 in this study) [23]. However, a1 and b1 were higher in the study of Woillard et al. (a1 = 21.2 and b1 = 47.9 whereas a1 = 4.44 and b1 = 3.91 in the present study). Conversely, a2 and b2 were lower (a2 = 30.2 and b2 = 27.6 whereas a2 = 54.7 and b2 = 73.8 in this study). This may be explained by the high variability of the shape and rate of the gamma distributions as observed in the previous publications [12–16], but the RSE associated with these parameters in the present study comfort the results. Also, Cl/F and V/F were comparable between a previous and the present study with values of 19.2 L/h vs 22.8 L/h and 24.8 L vs 22.7 L, respectively [23]. These parameters are also consistent with another POPPK model for pediatric patient with SLE in which the absorption was described using transit compartments and an enterohepatic recycling showing values of Cl/F = 25.3 L/h and V/F = 20.9 L. [29]. According to a previous literature review, Cl/F and V/F were also within the ranges of 11 other popPK studies for pediatric patients under MPA (12.7–25.3 L/h for Cl/F and 4.75–64.7 L for V/F) [30].

In the present work, we did not identify covariates that improved the model. However, considering the excellent fit of the structural model, it does not left spaces for covariates as previously demonstrated for tacrolimus [31]. Nevertheless, most of the covariates which are known to influence MPA PK (albumin, cyclosporin or tacrolimus co-administration, creatinine clearance ...) were not available for all patients in this study and could not be tested.

The present study uses a NLME approach instead of IT2B for the development of the double gamma absorption model. IT2B approach uses initial individual parameter means and standard deviations as Bayesian prior and then examines individual patient data to obtain each patient's maximum a posteriori probability posterior parameter value [32]. This process can be iteratively recomputed to reach a convergence criterion. Although this approach has proven in many ways its robustness and accuracy [17], NLME approach also proved at least equal or superior performance (in the case of sparse data) than traditional two stages methods [33]. This method eliminated the need for having at least one data point for each patient by parameter to be estimated [34]. Additionally, it estimates both fixed effects and random distribution at the same time (one-stage approach). NLME modelling also avoids much of the bias and imprecision that appeared in other traditional two stages methods and provides accurate and precise estimates of all parameters [35]. For all these reasons, NLME has become over the past decades the gold-standard in term of PK modelling. Nevertheless, other approach as non-parametric modeling have shown at least comparable performances compared to NLME approaches, [32] but it still

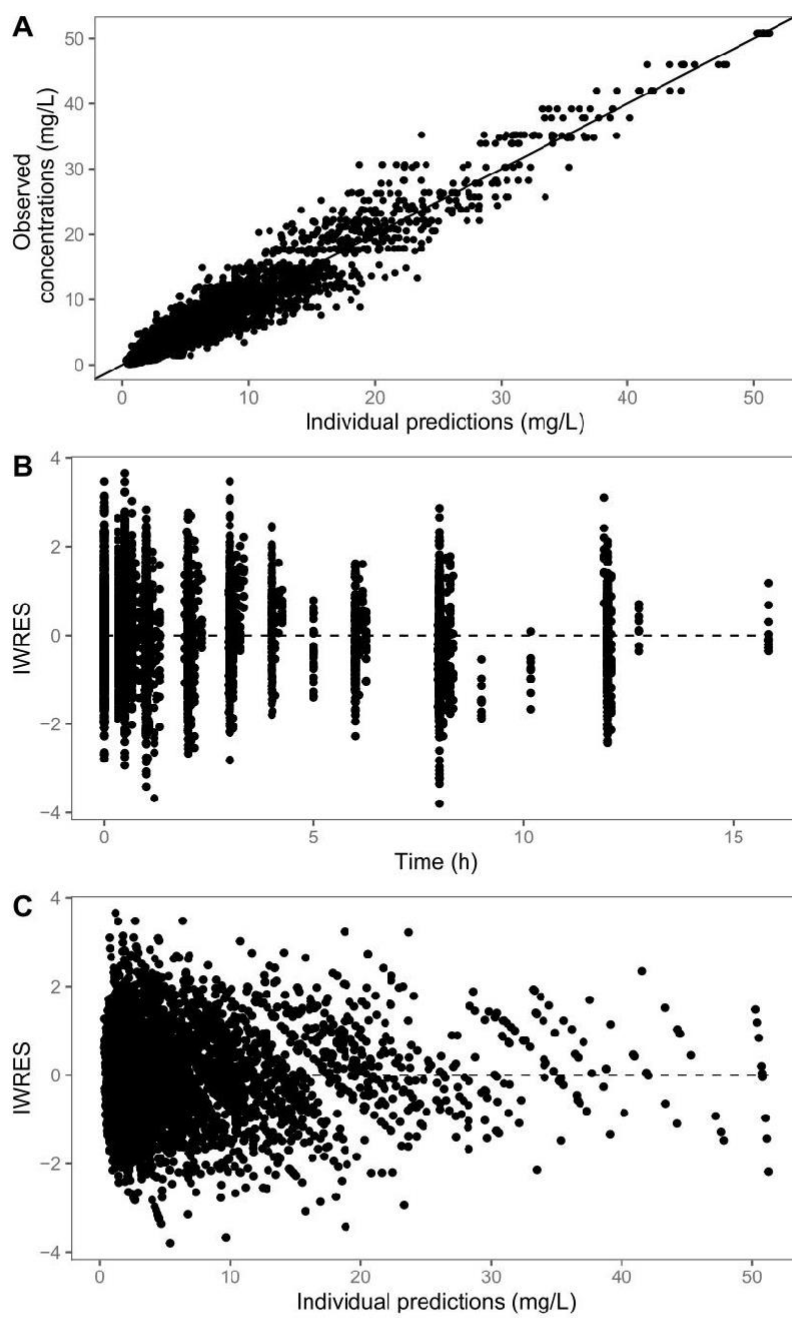


Fig. 2 **A** Observed concentrations (mg/L) against individual predictions (IPRED; mg/L), **B** individual weighted residual (IWRES) against time, and **C** IWRES against IPRED

not well accepted by the PK community probably by lack of teaching and more complexity in understanding the algorithms.

Even if the FOCE algorithm and the NONMEM software were the most commonly used tools for PK modeling in the past decades [36], the SAEM is now widely used in current practice [22] and the convergence of SAEM has been rigorously proven [21] and shown to be efficient for a variety of complex models [37–40]. SAEM algorithm generally take longer time to run than FOCE due to the sampling step, it is much more robust with high dimensional problems [22]. The present study showed that SAEM algorithm is reliable and efficient to estimate double absorption gamma model parameter with a good precision.

Table 3 Comparison of the different limited sampling strategy in the test set

Sampling time (h post-dosing)	MPE (%)	RMSE (%)	Percentage of patient with a bias greater than $\pm 20\%$ (%)
0.5–1–3	-2.16	21.7	29.6
1–2–3	-7.54	22.4	44.4
0.5–1–2	-5.15	24.6	37.0
0.5–2–3	-0.32	21.0	29.6

MPE is the mean of the prediction error, and RMSE is the root mean squared error

This study has some limitations. First, each PK profile was considered as unique patient whereas the same patient could have multiple occasions. Inter-occasion variability was not estimated in this study because the topic of this work was to predict AUC within an occasion and not according to previous ones. Moreover, the time between each occasion was sufficient to consider that each PK

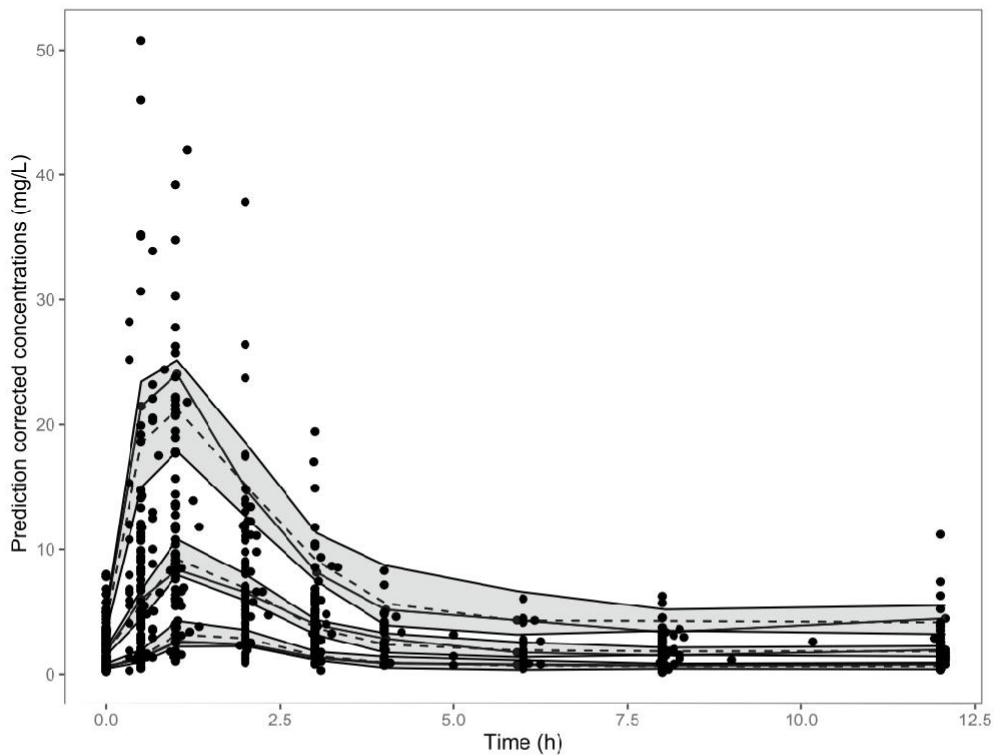


Fig. 3 Prediction corrected visual predictive checks. Theoretical 10th, 50th, and 90th percentiles are represented as the dashed lines; observed 10th, 50th, and 90th percentiles are represented as solid

lines. Grey areas represent the 90% interval of confidence of the corresponding theoretical percentiles

profile was independent given the large long term intra-patient variability of MPA. Second, due to the composition of the dataset (either from ISBA or Saint Louis hospital), data content (covariates and PK profiles) was not the same between the two populations. Third, the trapezoidal rule applied to seven data points was considered as the reference AUC. However, given the complexity of the MPA PK, it is probable that the true AUC could have been somewhat different from this estimation. Finally, this model supposed that steady state is reached as the parameter C_0 represents the trough concentration at steady state and could not be used otherwise.

Conclusion

This study is the first to develop a POPPK model with parallel double absorption with gamma distribution implemented with NLME approach and SAEM algorithm. The results showed excellent performance in terms of individual fit and precision of parameter estimates. A LSS has been developed with this model showing very good accuracy to predict AUC based on three samples during the first three hours post-dose. That paves the way for a larger use of this model to describe complex absorption process.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03587-0>.

Author contribution KK, JBW, and SB contributed to the study conception and design. Data collection was performed by EJA and JBW. Data analysis was performed by KK, LC, and JBW. The first draft of the manuscript was written by KK and JBW, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Kévin Koloskoff received funding from the “association nationale recherche technologie” (ANRT) through a “convention industrielle de formation par la recherche” thesis. This research is also supported by Exaecture. Association Nationale de la Recherche et de la Technologie, 2021/1440.

Data availability Supporting information is available in the additional files and further supporting data is available from the authors on reasonable request.

Code availability Mlxtran model code is available in supplementary materials.

Declarations

Ethics approval Specific approval of an ethics committee is not needed for a non-interventional study based on anonymized data of authorized collections and written parental consent is not required.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Competing interests The authors declare no competing interests.

 Springer

References


1. Tsokos GC (2011) Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 365(22):2110–2121
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I et al (2020) 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 79(6):713–723
3. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F et al (2021) Personalized therapy for mycophenolate: consensus report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit* 43(2):150–200
4. Godron-Dubrasquet A, Woillard JB, Decramer S, Fila M, Guignon V, Tellier S et al (2021) Mycophenolic acid area under the concentration-time curve is associated with therapeutic response in childhood-onset lupus nephritis. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 36(2):341–347
5. Kiang TKL, Ensom MHH (2018) Population pharmacokinetics of mycophenolic acid: an update. *Clin Pharmacokinet* 57(5):547–558
6. Woillard JB, Debord J, Marquet P (2018) Comment on “Population pharmacokinetics of mycophenolic acid: an update.” *Clin Pharmacokinet* 57(9):1211–1213
7. Prémaud A, Weber LT, Tönshoff B, Armstrong VW, Oellerich M, Urien S et al (2011) Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in pediatric renal transplant patients using parametric and nonparametric approaches. *Pharmacol Res* 63(3):216–224
8. Rong Y, Wichart J, Hamiwka L, Kiang TKL (2023) Significant effects of renal function on mycophenolic acid total clearance in pediatric kidney transplant recipients with population pharmacokinetic modeling. *Clin Pharmacokinet* 62(9):1289–1303
9. Wang XX, Liu W, Zheng T, Park JM, Smith DE, Feng MR (2017) Population pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in lung transplant recipients with and without cystic fibrosis. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst* 47(8):697–704
10. Zhao W, Fakhoury M, Deschênes G, Roussey G, Brochard K, Niaudet P et al (2010) Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of mycophenolic acid following administration of mycophenolate mofetil in de novo pediatric renal-transplant patients. *J Clin Pharmacol* 50(11):1280–1291
11. Woillard JB, Saint-Marcoux F, Monchaud C, Youdarène R, Pouche L, Marquet P (2015) Mycophenolic mofetil optimized pharmacokinetic modelling, and exposure-effect associations in adult heart transplant recipients. *Pharmacol Res* 99:308–315
12. Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Le Meur Y, Toupance O, Lebranchu Y et al (2005) A double absorption-phase model adequately describes mycophenolic acid plasma profiles in de novo renal transplant recipients given oral mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 44(8):837–847
13. Prémaud A, Le Meur Y, Debord J, Szelag JC, Rousseau A, Hoizey G et al (2005) Maximum a posteriori bayesian estimation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant recipients at different postgrafting periods. *Ther Drug Monit* 27(3):354–361
14. Saint-Marcoux F, Royer B, Debord J, Larosa F, Legrand F, Deconinck E et al (2009) Pharmacokinetic modelling and development of Bayesian estimators for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in reduced-intensity haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Pharmacokinet* 48(10):667–675
15. Zahr N, Amoura Z, Debord J, Hulot JS, Saint-Marcoux F, Marquet P et al (2008) Pharmacokinetic study of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus and design of Bayesian estimator using limited sampling strategies. *Clin Pharmacokinet* 47(4):277–284

16. Saint-Marcoux F, Guignon V, Decramer S, Gandia P, Ranchin B, Parant F et al (2011) Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacol Res* 63(5):423–431
17. Proost JH, Eleveld DJ (2006) Performance of an iterative two-stage Bayesian technique for population pharmacokinetic analysis of rich data sets. *Pharm Res* 23(12):2748–2759
18. Abolhassani-Chimeh R, Akkerman OW, Saktiawati AMI, Punt NC, Bolhuis MS, Subronto YW et al (2022) Population pharmacokinetic modelling and limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of pyrazinamide in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 66(7):e0000322
19. Sheiner LB (1984) The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev* 15(1–2):153–171
20. Beal SL (1984) Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug Metab Rev* 15(1–2):173–193
21. Delyon B, Lavielle M, Moulines E (1999) Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Ann Stat* 27(1):94–128
22. Liu X, Wang Y (2016) Comparing the performance of FOCE and different expectation-maximization methods in handling complex population physiologically-based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 43(4):359–370
23. Woillard JB, Bader-Meunier B, Salomon R, Ranchin B, Decramer S, Fischbach M et al (2014) Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 78(4):867–876
24. Beaulieu Q, Zhang D, Melki I, Baudouin V, Goldwirst L, Woillard JB et al (2022) Pharmacokinetics of mycophenolic acid and external evaluation of two limited sampling strategies of drug exposure in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Pharmacol* 78(6):1003–1010
25. Debord J, Risco E, Harel M, Le Meur Y, Büchler M, Lachâtre G et al (2001) Application of a gamma model of absorption to oral cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 40(5):375–382
26. Monolix (2019) Monolix 2019 User Guide
27. Mizaki T, Nobata H, Banno S, Yamaguchi M, Kinashi H, Iwagaito S et al (2023) Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in Japanese patients with lupus nephritis. *J Pharm Health Care Sci* 9(1):1
28. Goutelle S, Woillard JB, Neely M, Yamada W, Bourguignon L (2022) Nonparametric methods in population pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 62(2):142–157
29. Sherwin CMT, Sagcal-Gironella ACP, Fukuda T, Brunner HI, Vinks AA (2012) Development of population PK model with enterohepatic circulation for mycophenolic acid in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Br J Clin Pharmacol* 73(5):727–740
30. Rong Y, Jun H, Kiang TKL (2021) Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 87(4):1730–1757
31. Marquet P, Destère A, Monchaud C, Rérolle JP, Buchler M, Mazouz H et al (2021) Clinical pharmacokinetics and Bayesian estimators for the individual dose adjustment of a generic formulation of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 60(5):611–622
32. Bustad A, Terziyanov D, Leary R, Port R, Schumitzky A, Jelliffe R (2006) Parametric and nonparametric population methods: their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin Pharmacokinet* 45(4):365–383
33. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN (1995) Review of methods in population pharmacokinetics. *Clin Res Regul Aff* 12(1):1–21
34. Jelliffe R, Schumitzky A, Bustad A, Van Guilder M, Wang X, Leary R (2004) Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. In: Krishna R. Applications of pharmacokinetic principles in drug development. Boston, MA: Springer US 373–404
35. Sheiner LB, Beal SL (1980) Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 8(6):553–71
36. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B et al (2007) Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002–2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol* 64(5):603–612
37. Savic RM, Mentré F, Lavielle M (2011) Implementation and evaluation of the SAEM algorithm for longitudinal ordered categorical data with an illustration in pharmacokinetics–pharmacodynamics. *AAPS J* 13(1):44–53
38. Savic R, Lavielle M (2009) Performance in population models for count data, part II: a new SAEM algorithm. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 36(4):367–379
39. Mbogning C, Bleakley K, Lavielle M (2015) Joint modelling of longitudinal and repeated time-to-event data using nonlinear mixed-effects models and the stochastic approximation expectation–maximization algorithm. *J Stat Comput Simul* 85(8):1512–1528
40. Lavielle M, Mbogning C (2014) An improved SAEM algorithm for maximum likelihood estimation in mixtures of non linear mixed effects models. *Stat Comput* 24(5):693–707

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Authors and Affiliations

Kévin Koloskoff^{1,2} · Sylvain Benito² · Lucie Chambon² · Frédéric Dayan² · Pierre Marquet¹ · Evelyne Jacqz-Aigrain³ · Jean-Baptiste Woillard¹ 

✉ Jean-Baptiste Woillard
jean-baptiste.woillard@unilim.fr

³ Department of Pharmacology and Pharmacogenetics,
Université Paris Cité, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

¹ INSERM, University of Limoges, CHU Limoges, P&T,
U1248 Limoges, France

² EXACTCURE, Nice, France

Table S1: Sequential structural model development

Structural model	FOV (-2LL / AIC)
Monocompartmental model – Simple first order absorption – First order elimination	3117.71 / 3133.71
Bicompartmental model – Simple first order absorption – First order elimination	2772.99 / 2796.99
Tricompartmental model – Simple first order absorption – First order elimination	2774.12 / 2806.12
Bicompartmental model – Simple first order absorption + Tlag – First order elimination	2641.42 / 2669.42
Bicompartmental model – Double first order absorption model – First order elimination	2771.71 / 2803.71
Bicompartmental model – Double first order absorption model + Tlag – First order absorption	2608.03 / 2648.03
Bicompartmental model – Double absorption model with transit compartment – First order elimination	2597.19 / 2645.19
Mono absorption gamma model – Simple compartment	2645.78 / 2669.78
Simple absorption gamma model – Double compartment	2637.85 / 2669.85
Double absorption gamma model – Simple compartment	2595.94 / 2631.94

Figure S1: Goodness of fit plots with test set and fixed parameter estimates from train set

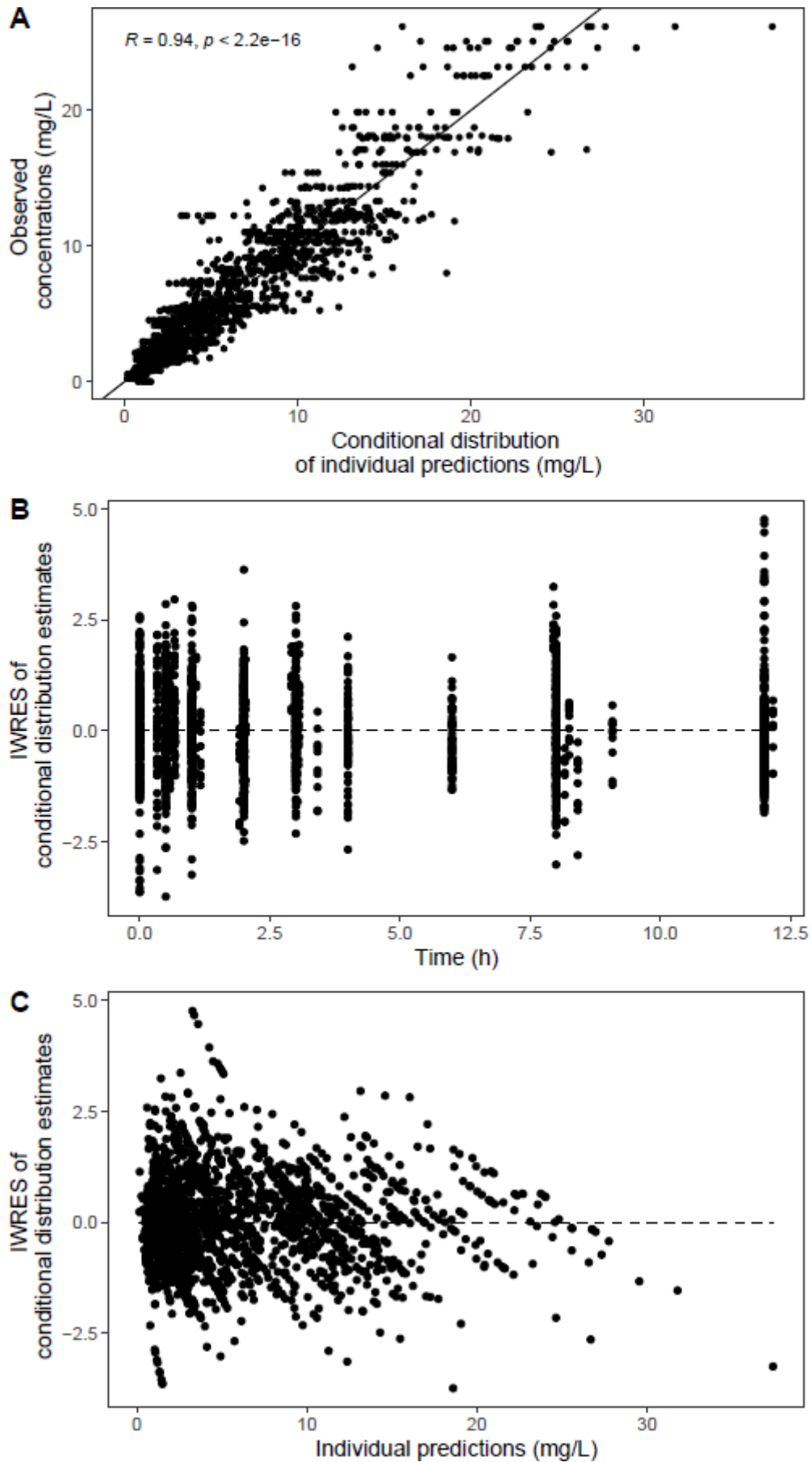
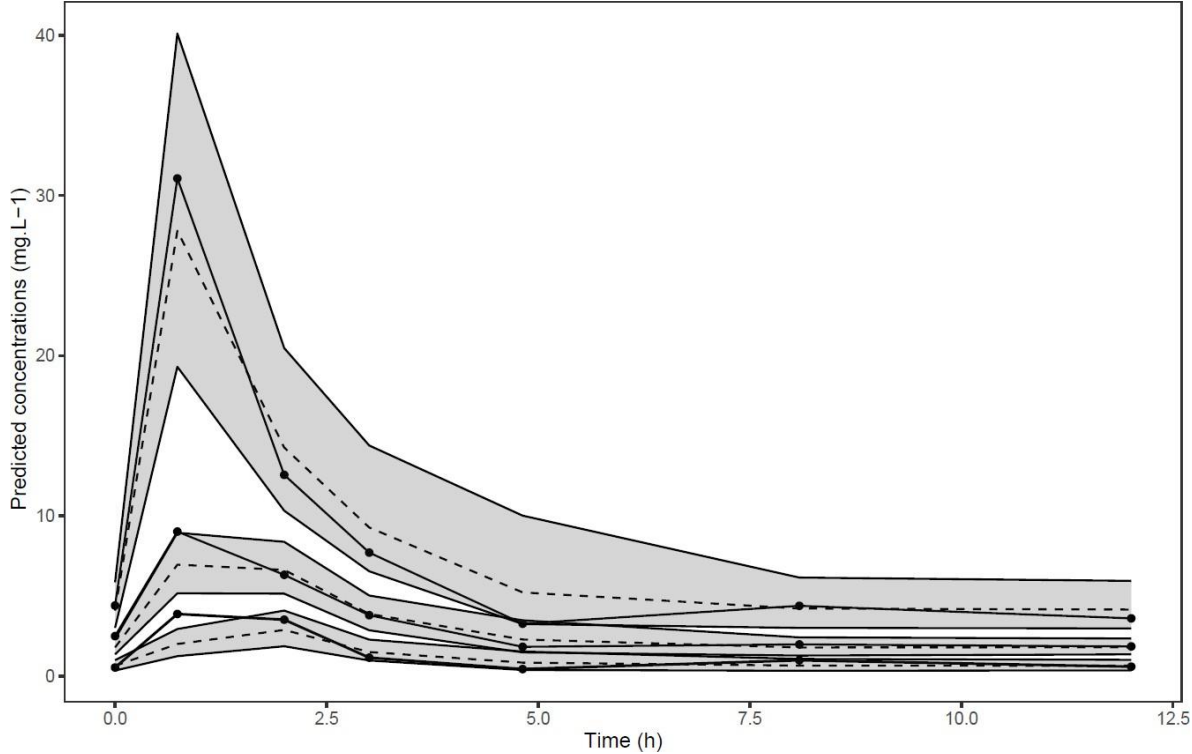


Figure S2: PcVPC of test set with fixed parameter estimates from train set



Mlxtran code of the final model

DESCRIPTION:

PK model, 1 compartment, Double gamma distribution absorption

INPUT:

parameter={C0,a1,b1,a2,b2,FAIV,alpha,r}

EQUATION:

dt=t-tDose

gam1=gamcdf((b1-alpha)*dt,a1)

gam2=gamcdf((b2-alpha)*dt,a2)

C1=gam1*((b1/(b1-alpha))^a1)*exp(-alpha*dt)

C2=gam2*((b2/(b2-alpha))^a2)*exp(-alpha*dt)

C3=FAIV*(r*(C1-C2)+C2)

Cc=C0+C3*amtDose/100

OUTPUT:

output=Cc

II.1.2. Utilisation du modèle de double absorption gamma pour le développement d'une stratégie de prélèvement limitée dans une population indienne atteinte de lupus néphritique

Article publié dans *Therapeutic drug monitoring*

Dans ce travail, le modèle précédemment implémenté et validé dans Monolix a été utilisé dans une nouvelle sous-population : les patients adultes indiens atteints de néphropathie lupique. L'objectif principal était de développer une LSS pour le MPA dans cette sous-population. Une étude précédente avait montré que l'ethnicité pouvaient influencer la réponse au MPA.(77) De plus, aucune LSS basée sur les MAP-BEs pour cette sous-population n'avait été publiée avant notre étude. L'objectif secondaire était la validation de l'implémentation et de l'approche développée dans le précédent travail (II.1.1).

Pour développer ce modèle et cette LSS, une base de données comprenant 51 patients adultes atteints de néphropathie lupique a été constituée. Chaque patient avait reçu du Cellcept comme traitement immunosuppresseur et un profil PK à l'équilibre a été échantillonné à C0, 1 h, 2 h, 4 h et 6 h post-dose. Une fois le modèle développé, il a été évalué en interne à l'aide de graphiques diagnostiques, pcVPC et de la méthode bootstrap.

Toutefois, les profils PK n'étant pas complets, la LSS a été développée sur des données simulées. Après le développement et la validation du modèle, les paramètres estimés ont été fixés et 500 profils PK ont été simulés par la méthode de Monte-Carlo (développée en 1.2.3.2). Cette approche a permis d'augmenter le nombre d'échantillons par profil, passant de 5 échantillons réels à 12 échantillons simulés. Ces profils ont été divisés en une base de données d'apprentissage (80 %) et une base de données de validation (20 %). Seuls les échantillons de sang des 4 premières heures post-dose (à 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 3 h et 4 h) ont été examinés afin d'être compatibles avec la pratique courante.

Un modèle à un compartiment avec une élimination de premier ordre et une double absorption gamma décrivait le mieux les données. Les paramètres finaux ont été estimés avec une précision acceptable ($RSE < 40\%$) et les IPRED étaient très bien estimés. Concernant la LSS, 10 stratégies de calcul d'AUC à partir de 3 échantillons ont été testées puis comparées à l'AUC estimée tous points. Selon cette étude, les échantillons à sélectionner pour obtenir la meilleure estimation de l'AUC sont à 1 h, 2 h et 4 h post-dose.

Comme dans la première étude, aucune covariable ne s'est révélée significative dans cette analyse. Une hypothèse serait que l'étude n'avait pas suffisamment de puissance statistique pour détecter les effets des covariables disponibles. Néanmoins, l'objectif de l'étude n'était pas de prédire a priori l'AUC de chaque patient à partir de ses covariables, mais d'utiliser des données réelles pour recalibrer le modèle a posteriori. Sheiner *et al.* ont montré dans les

années 1980 que l'utilisation d'une seule concentration plasmatique était bien plus informative que l'utilisation d'informations a priori, telles que les covariables.(73)

Notre étude a permis le développement d'une LSS avec de bonnes performances (RMSE 21,9 % et biais -4,20 %) qui pourrait être utilisé en clinique après une évaluation externe sur données prospectives. De plus, cette étude a confirmé l'utilisation du modèle de double absorption avec distribution gamma pour le MPA dans une nouvelle population. Le modèle et son implémentation proposé dans la première étude se sont révélés tout aussi performants dans cette deuxième étude.

respectively. The calibration curve ranged from 0.39 to 50 mcg/mL for mycophenolic acid and 0.78–200 mcg/mL for mycophenolic acid glucuronide. Method validation was performed following applicable US Food and Drug Administration (FDA) guidance.²² The detection of mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide in this concentration range demonstrated excellent linearity ($R^2 > 0.999$). The lowest limit of detection (LOD) was 0.1 and 0.5 mcg/mL for mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide, respectively. The corresponding lower limit of quantification (LLOQ) for mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide were 0.39 and 0.78 mcg/mL. The mean recoveries were 90.5% (84.9%–96.2%) and 93.2% (88.1%–97.8%) for mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide, respectively. The mean accuracy was 97.6% (94%–101.4%) and 100.7% (98.4%–101.9%) for mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide, respectively. Four quality controls (QCs) were deployed to study the interday and intraday accuracy and precision QC1 (1.0 and 5 mcg/mL), QC2 (7.0 and 40 mcg/mL), QC3 (15.0 and 80 mcg/mL), and QC4 (30 and 160 mcg/mL). The coefficients of variation were less than 20% for the LLOQ and less than 15% for all QC samples.

Pharmacokinetic Modelling

The model was developed using the NLME approach and the SAEM algorithm implemented in Monolix (2023R1; Lixoft SAS, Simulations Plus, Antony, France). The 1-, 2-, and 3-compartmental models with Tlag, transit compartmental absorption, or double absorption using a gamma distribution were investigated to select the best model to fit the data. The latter is characterized by the sum of 2 gamma distributions to calibrate the absorption rate constant, as described in Equation 1.

$$R_{abs} = F \cdot D [r \cdot f_1(t) + (1-r) \cdot f_2(t)] \tag{1}$$

where F is bioavailability, D is dose, *r* (resp. 1-*r*) is the fraction of the drug absorbed to the faster (resp. slow) phase, and *f_i*(*t*) for *i* = 1,2, are the gamma distributions, expressed as:

$$f_i(t) = \frac{b_i^{a_i}}{\Gamma(a_i)} t^{a_i-1} \exp(-b_i t) \tag{2}$$

where *a_i* and *b_i* are the shape parameters of the gamma distributions.

The analytical solution of a single-compartmental model with 2 gamma distributions is given by Equation 3.

$$C(t) = C_0 + FAIV \cdot D \left\{ r \left(\frac{b_1}{b_1 - \lambda} \right)^{a_1} P[a_1(b_1 - \lambda)t] + (1-r) \left(\frac{b_2}{b_1 - \lambda} \right)^{a_2} P[a_2(b_2 - \lambda)t] \right\} \exp(-\lambda t) \tag{3}$$

where *C₀* is the trough concentration at steady state, FAIV is the disposition coefficient, *P* is the gamma function, and λ is the disposition rate constant.

The individual apparent pharmacokinetics parameters of the double-absorption gamma models were calculated according to Equations 4 and 5.

$$\frac{V}{F} = \frac{100}{FAIV} \tag{4}$$

with *V* as volume of distribution, *F* the bioavailability, and FAIV the disposition coefficient.

$$CL/F = \frac{Dose}{AUC} \tag{5}$$

with CL as clearance, *F* the bioavailability, and AUC the area under the curve.

For all models investigated, the interindividual variability (IIV) for each parameter was estimated according to a log-normal distribution. The additive, proportional, and combined residual error models were also tested. The objective of the model selection was to decrease the -2 log likelihood (-2LL) and the corrected Bayesian information criteria (BICc), the precise estimation of parameters (RSE <50%), and the visual inspection of the goodness-of-fit plots. Once the structural model was developed, potential covariates were investigated using Equation 6 for continuous variables (age, serum creatinine, body mass index, blood hemoglobin, and proteinuria) and Equation 7 for categorical ones (sex).

$$\log \theta_i = \log \theta_{pop} + \log \theta_{cov} * \left(\frac{Cov_i}{Cov_{median}} \right) \tag{6}$$

with θ_i as individual parameter, θ_{pop} population parameter, θ_{cov} the covariate parameter, *cov_i* the individual covariate, and *cov_{median}* the median of the covariate in the population.

$$\log \theta_i = \log \theta_{pop} + cov_i * \theta_{cov} \tag{7}$$

with θ_i as individual parameter, θ_{pop} population parameter, θ_{cov} the covariate parameter, and *cov_i* the individual covariate.

Model Evaluation

The goodness-of-fit plots were used to evaluate model development (observation versus individual or population prediction and individual weighted residual (IWRES) versus time or individual predictions). The final model was evaluated using a prediction-corrected visual predictive check (PcVPC). The 10th, 50th, and 90th observed percentiles were compared with the 10th, 50th, and 90th simulated percentiles from 1000 simulations using a 90% confidence interval. All plots were constructed using the R software (version 4.3.0). The final model estimates were internally validated using nonparametric bootstrapping with 100 replicates. The median parameters from the bootstrap analysis were compared with those from the final model. Normalized prediction distribution errors (NPDE) were plotted against time and population predictions.

Downloaded from http://journals.lww.com/drug-monitoring by BIDMSEPHKAVZFCUM11G1N44+HLIHEZGSHF04XIM on 05/09/2024

Simulations and Limited Sampling Strategy

Five hundred PK profiles were simulated using the final estimated population parameters of the model in Simulx (2023R1; Lixoft) using the Monte Carlo method (sampling in the joint distribution). Twelve samples (from 0 to 12 hours postdose) were extracted from each simulated profile. This new dataset was divided into 2 sets: a test set (400 patients) and a validation set (100 patients). The LSSs of the 3 blood samples were investigated by applying maximum-a-posteriori Bayesian estimation (MAP-BE) of individual parameters in the test set to calculate LSS-AUC₀₋₁₂, and the results were compared with the reference AUC₀₋₁₂ obtained using the trapezoidal rule for all simulated samples. The best-selected LSS was then evaluated in the validation set. The sampling times available during the first 4 hours postdose were tested (0.5, 0.75, 1, 2, 3, and 4 hours) to develop the LSS. Bias (median prediction error [MPE]; Equation 8) and imprecision (root mean squared error [RMSE]; Equation 9) were calculated to evaluate the performance of each LSS. Acceptance criteria in the validation dataset were set as ≤10% and ≤25% for MPE and RMSE, respectively, in accordance with reference.³

$$\text{MPE (\%)} = \text{MEDIAN} \left(\frac{\text{AUC}_{\text{predicted}} - \text{AUC}_{\text{observed}}}{\text{AUC}_{\text{observed}}} \right) \times 100 \quad (8)$$

with median prediction error as MPE, and AUC_{predicted} and AUC_{observed} are area under the concentration time

$$\text{RMSE (\%)} = \frac{1}{N} \times \sqrt{\sum_{i=1}^N \left(\frac{\text{AUC}_{\text{predicted}} - \text{AUC}_{\text{observed}}}{\text{AUC}_{\text{observed}}} \right)^2} \times 100 \quad (9)$$

curve predicted by the model and observed with the data, respectively, with root mean squared error as RMSE, N as the total number of AUC, and AUC_{predicted} and AUC_{observed} are area under the concentration time curve predicted by the model and observed with the data, respectively.

In addition, the doses proposed to reach an AUC₀₋₁₂ of 45 mg·h/L (AUC₄₅) were calculated (cross-multiplication: dose for AUC₄₅ = [(45 × current MMF dose)/(estimated AUC₀₋₁₂)] for each simulated profile in the validation set). The dose for AUC₄₅ estimated with AUC₀₋₁₂ based on the best LSS was compared with the doses for AUC₄₅, with AUC₀₋₁₂ obtained using the trapezoidal rule applied to all simulated samples. Each dose for AUC₄₅ was rounded to the nearest multiple of 250 mg.

4

RESULTS

Patients

A total of 51 adult patients with lupus nephritis were included in the analysis and 245 Mycophenolic acid concentrations were retrospectively collected (median 2.54 mg/L) at steady state, without samples below the LOQ. The population characteristics are summarized in Table 1.

Pharmacokinetic Modelling

A single compartment model with first-order elimination and double gamma distribution absorption associated with an additive error model for residual variability best described the data (see **Figure, Supplemental Digital Content 1**, <http://links.lww.com/TDM/A745>). This structural model showed the best performance in -2LL and BICc and reduced the computational time compared with the transit compartmental model. None of the covariates improved the model significantly. The final estimated parameters are presented in Table 2 and were accurately estimated (RSE <40%). V/F (22.7 L) and Cl/F (29.7 L/h) were calculated using Equations 4 and 5, respectively. As the shrinkage of the empirical Bayesian estimates (EBEs) was high, model evaluation was performed using conditional distribution of individual parameters.²³ The shrinkage of conditional distribution is shown in Table 2, and it was below 20% for each parameter.

Model Evaluation

The observed concentrations against the predictions showed a good fit (Figs. 1A, B), and the IWRES of the conditional distribution estimates against time or individual

predictions did not show any trend or bias (Figs. 1B, C). The pcVPC for mycophenolic acid concentration versus time showed that the model accurately described the central tendency and variability of the data (Fig. 2). The NPDE and individual fits are presented in the Supplementary Materials (see **Figure, Supplemental Digital Content 1**, <http://links.lww.com/TDM/A745>). The precision of the final model estimates was confirmed using bootstrapping with all estimated parameters close to the median and within the interval of the 25th and 75th percentiles (Table 2).

Simulations and Limited Sampling Strategy

A new dataset of 500 pharmacokinetic profiles was simulated based on the final estimated parameters of the model. Several LSSs were developed using 400 patients from the simulated dataset (test set), with only 3 samples in the first

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 1. Demographic, Biological, and Mycophenolic Acid Characteristics of the Studied Population

Patient Characteristics	Median (Range)
Number of patients	51
Male/female	18/33
Age (yr)	31 (18–60)
BMI (kg/m ²)	22.2 (7–34)
Lupus nephritis histopathological class (EULAR)	
Class III	8
Class IV	12
Class V	16
Class II + V	1
Class III + IV	3
Class III + V	4
Class IV + V	6
Class V + VI	1
Dose (mg/d)	1000 (1000–3000)
Mycophenolic acid –C ₀ (mg/L)	1.35 (0.15–5.33)
Mycophenolic acid glucuronide–C ₀ (mg/L)	18.7 (1.56–130)
Mycophenolic acid (mg/L)	2.54 (0.07–34.7)
Mycophenolic acid-AUC _{0–6} (mg h/L)	24.2 (7.57–64.2)
Mycophenolic acid glucuronide-AUC _{0–6} (mg · h/L)	225 (100–908)
Proteinuria (g/24 h)	430 (0.004–8700)
Sr. creatinine (μmol/L)	70.7 (4.42–370)
Hemoglobin (g/dL)	11.5 (6.15–16.2)
ANA	
0	15
1+	22
2+	3
3+	4
4+	7
dsDNA	
0	24
1+	27
Duration of disease (mo)	7 (3.0–12.5)
SLEDAI score at diagnosis	6 (4–10)

The data are expressed as median (min–max), and AUC_{0–6} has been calculated using the trapezoidal rule.

ANA, antinuclear antibody; dsDNA, anti-double-stranded DNA antibody; SLEDAI, systemic lupus erythematosus disease activity index.

4 hours of treatment. The performances of these LSSs are presented in Table 3. The best LSS for estimating the reference-AUC_{0–12} in the test set based on 3 samples in the first 4 hours postdose were 1, 2, and 4 hours. This LSS was evaluated in a validation dataset of 100 simulated patients, and it showed a low bias, with an MPE of –4.20%, and a high accuracy, with an RMSE of 21.9%. In addition, the dose required to reach an AUC₄₅ based on the best LSS was similar to that of obtaining AUC₄₅ with all simulated samples in 44% of the cases and had a difference of 250 mg in 49% of the cases.

DISCUSSION

The double-gamma absorption model developed to predict mycophenolic acid-AUC_{0–12} demonstrated a good fit

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

TABLE 2. Final Estimated Parameters

Parameters	Final Model Estimate (%) RSE	Shrinkage of Conditional Distribution (%)	Median (25th to 75th Percentile) of the Bootstrap
C ₀ (mg/L)	1.31 (10.7)	–3.36	1.33 (1.23–1.47)
a ₁	4.03 (29.7)	14.3	4.38 (3.46–6.09)
b ₁ (h ^{–1})	4.24 (6.16)	8.96	4.25 (3.84–4.73)
a ₂	21.4 (28.1)	15.6	24.6 (14.5–34.7)
b ₂ (h ^{–1})	50.5 (28.2)	–4.32	55.8 (44.4–75.5)
FAIV (mg · L ^{–1})	4.41 (8.13)	–0.38	4.52 (4.01–4.84)
Alpha (h ^{–1})	1.68 (7.46)	1.43	1.65 (1.50–1.78)
r	0.59 (10.9)	–16.0	0.64 (0.53–0.70)
ω C ₀	0.66 (13.7)		0.64 (0.59–0.68)
ω a ₁	1.46 (15.6)		1.24 (1.02–1.54)
ω b ₁	0.18 (33.4)		0.22 (0.14–0.31)
ω a ₂	1.08 (29.3)		0.89 (0.54–1.38)
ω b ₂	0.54 (39.2)		0.56 (0.40–0.77)
ω FAIV	0.42 (12.2)		0.45 (0.33–0.52)
ω alpha	0.35 (12.8)		0.31 (0.22–0.40)
ω r	0.93 (20.0)		1.19 (0.82–1.61)
σ (mg/L)	0.55 (9.82)		0.58 (0.52–0.66)
CI/F (L/h)	22.7		—
V/F (L)	29.7		—

C₀ is the estimated trough concentration at steady state, a₁ and b₁ are the rate and shape of the gamma distribution, r is the fraction of dose absorbed from the first gamma function, FAIV is the disposition coefficient after an intravenous bolus administration of a unit dose of 100 mg, alpha is the disposition rate constant, ω is the SD of the random effect, and σ is the SD of the residual constant error model. CI/F and V/F are the apparent parameters calculated using Equations 4 and 5, respectively.

with the data. Moreover, the I.S.S based on this model and 3 samples postdose allowed for an accurate estimation of the mycophenolic acid-AUC.

Several studies have shown double absorption gamma models to be excellent individual fit models for mycophenolic acid PK in various clinical settings.^{11–14,24,25} In a previous study, we showed that the NLME approach and the SAEM algorithm allowed excellent precision in parameter estimates for this model. Moreover, computational time was considerably reduced compared with transit absorption models implemented in the Monolix library.¹⁵ In the present study, the model adequately described individual profiles, as shown in Figures 1 and 2, and **Supplemental Digital Content 1** (see **Figure**, <http://links.lww.com/TDM/A745>). However, the shrinkage value for each parameter was high (>80%), probably because of the small number of samples per patient, given the complexity of the model, which could lead to biased diagnostic plots. We used the option provided by Monolix, which draws samples from the conditional distribution as individual parameters (representing the uncertainty of individual parameter values), allowing us to build reliable plots (Figs. 1B–D). This option considerably reduced the shrinkage from values above 80% to below 20%.

In a study by Zahr et al in French adults with SLE, the clearance (40.3 L/h) and distribution volume (32.7 L) estimated with a double-absorption gamma model were lower than those in this study (29.7 L/h and 22.7 L). This might be

5

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Downloaded from <http://journals.lww.com/drug-monitoring> by BIDMSEPHKAVZECUM1IC8N44+LHHEZQJSHFO4XM ID:09WGXJAMVYQI04HD39D0DFR17V5FAC3VCYV9A99GZKX9G9ZMMLZE= on 05/09/2024

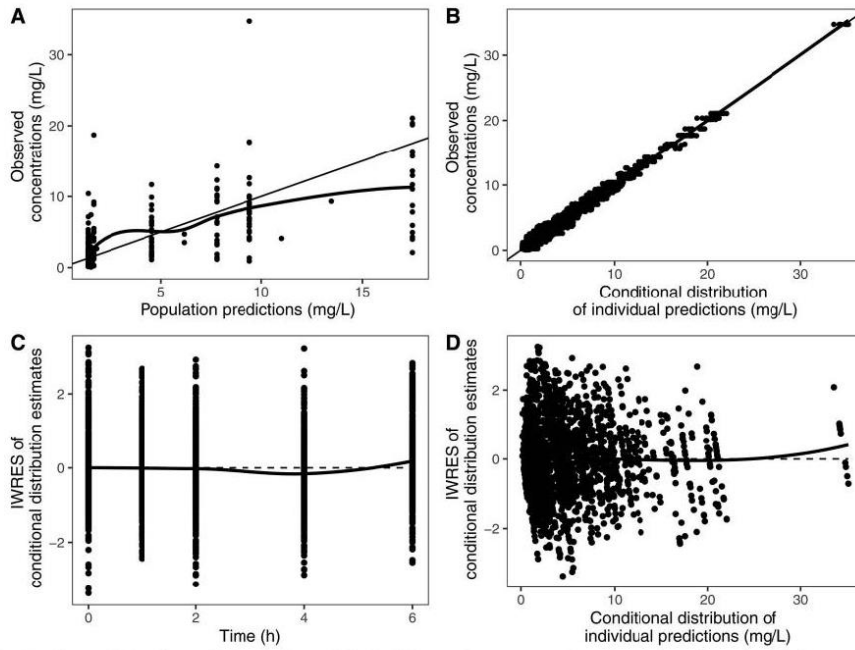
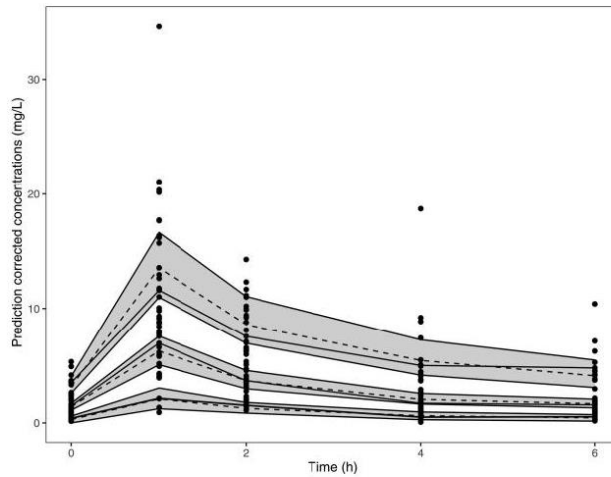


FIGURE 1. Goodness-of-fit plots of the final model. A, Observed concentrations (mg/L) against population predictions. B, Observed concentrations (mg/L) against individual predictions (IPRED, mg/L). C, IWRES against time. D, IWRES against IPRED. The black solid line is the spline. IPRED, individual predictions; IWRES, individual weighted residual.

Downloaded from http://journals.lww.com/drug-monitoring by BIDMiser+Kavizcam110r1M4+HLHEZ9stH04XM ID:050700 on 05/09/2024

FIGURE 2. Prediction-corrected visual predictive check of the final model. The theoretical 10th, 50th, and 90th percentiles are represented by dashed lines, and the observed 10th, 50th, and 90th percentiles are represented by solid lines. Gray areas represent the 90% confidence interval of the corresponding theoretical percentiles. PcVPC, prediction-corrected visual predictive check.



6

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 3. LSS in the Test and Validation Dataset

Dataset	Sampling Time (h Postdosing)	MPE (%)	RMSE (%)	Percentage of Patient With a Bias Greater than ±20% (%)	Doses Adequacy* of LSS Versus All Samples† (%)	Doses Adequacy* ± 250 mg of LSS Versus All Samples† (%)
Test set	0.5–1–3	-5.65	27.3	33.5		
	1–3–4	-4.54	22.8	25		
	0.75–3–4	-4.05	28.2	26.6		
	0.5–2–4	-1.37	23	22.7		
	0.5–2–3	-2.52	32.6	32.2		
	0.5–1–4	-2.29	27.8	23.9		
	0.5–3–4	2.64	35.3	31.8		
	1–2–4	-4.43	20.7	22.5		
	1–2–3	-5.80	26.4	32.6		
	0–1–4	2.59	35.2	31.6		
	Validation set	1–2–4	-4.20	21.9	31.0	44

Bold values correspond to the LSS retained.

*LSS and full PK profile strategies proposed for similar doses.

†To obtain an AUC_{0–12} of 45 mg·h/L. Doses proposed to reach an AUC_{0–12} of 45 mg·h/L (AUC₄₅) were calculated by cross multiplication: Dose for AUC₄₅ = (45 × current MMF dose)/estimated AUC_{0–12} for each simulated profile. To obtain the theoretical AUC₄₅, it was rounded off to the nearest multiple of 250 mg. The test set consisted of 400 simulated patients and a validation dataset of 100 virtual patients.

explained by the interindividual variability of mycophenolic acid PK in Indian patients, as pointed out by Mathew et al.¹⁸ Other population PK studies of mycophenolic acid in SLE adult patients that did not use the gamma distribution model have a lower clearance (between 15.4 and 17.4 L/h).^{9–10} This could be because of the computational method; clearance was estimated with an NLME approach in these studies, whereas we only obtained an approximation using Equation 5. The LSS, which allowed the best accuracy with the lowest bias, included samples at 1, 2, and 4 hours postdose (Table 3). The performances were similar to those of other LSSs already published for mycophenolic acid.³ However, the time samples were different in comparison with other publications of LSS in the first 4 hours postdose. Some of them included predose (C₀) and 1 and 4 hours postdose samples,^{26,27} even though most of them included 20, 60, and 180 minutes postdose.^{13,25,28,29} The percentage of patients with a bias greater than ±20% is relatively high (31%) but similar to previous studies (29.6%–60%).^{15,24,28} We calculated the doses of MMF to obtain an AUC_{0–12} of 45 mg·h/L, with the LSS compared with an AUC obtained with a full PK profile (12 samples). The dose difference did not exceed 250 mg in 93% of the cases and was similar in 44% of the cases. The LSS was developed on a simulated dataset, which could lead to outlier patients and explain the dose differences between the 2 strategies. In addition, mycophenolic acid is a difficult molecule to monitor, with a wide interindividual variability; that is why the consensus conference mentioned that bias and RMSE must be below 10% and 25%, respectively, for clinical uses.³ Even though our LSS meets these criteria, there is still an underlying inaccuracy on the dosing adjustment because of the complexity to model mycophenolic acid PK.

The covariate analysis did not reveal any significant variables that improved the model. As demonstrated in a previous study, considering the excellent fit of this structural model, it does not leave spaces for covariates.³⁰ Moreover, only a few biological variables were available, and albuminemia or

co-treatments, known to be the most influential variables in mycophenolic acid PK, were unavailable.³ This is a limitation of the priori estimation of AUC (or any other PK endpoints) based on population parameters only. In the case of a posteriori estimation of AUC based on observed samples and MAP-BE, covariates are of little interest.³¹ Also, mycophenolic acid glucuronide was not included in the final model because this study aimed to establish a limited sampling strategy for mycophenolic acid and not mycophenolic acid glucuronide. Because mycophenolic acid glucuronide does not contribute to the pharmacological activity, we chose to not develop a PK model with it, though it may help in better prediction of mycophenolic acid enterohepatic recirculation (EHC). However, EHC did not improve the fit. This can be explained by the fact that EHC generally appears between 6 and 12 h postdose, but we had data only after 6 hours postdose.

In the mycophenolic acid consensus report, mycophenolic acid is recommended as the first-line treatment for both initial and long-term treatment for LN.³ Guidelines published by European League Against Rheumatism, European Renal Association, and the European Dialysis and Transplant (EULAR/ERA/EDTA) mention that the mycophenolic acid dose may be adjusted according to tolerance and adverse effects, efficacy, and mycophenolic acid plasma C₀ for adult patients with LN.² Mycophenolic acid TDM has been widely studied, especially in solid organ transplants. In patients with renal transplant, mycophenolic acid-AUC is preferred over C₀, and a target mycophenolic acid AUC_{0–12} between 30 and 60 mg·h/L has been recommended for adult and pediatric transplant patients. For patients with LN, a target AUC between 30 and 45 mg·h/L or a C₀ threshold above 3.0 mg/L has been proposed.^{4,5} The LSS developed in this study should help with model-informed precision dosing to adjust the dose of MMF to reach these targets in the Indian population with LN. Therefore, further comparisons with other LN populations are required.

The main limitation of this study is that the data were retrospectively collected. Concerns about the mycophenolic

acid sample collection time increased when we saw that each concentration was sampled at the exact theoretical time. In addition, the sparsity of the data prevented us from investigating the best LSS for the real data. We chose to simulate virtual profiles to develop and validate the LSS, which can lead to bias in the simulated PK profiles derived from the developed model and thus form the initial distribution. We could not externally evaluate the popPK model because of the absence of an external database or the lack of sufficient number of patients to split into 2 subsets. Finally, covariates that could affect mycophenolic acid PK were unavailable in our database (eg, albumin, drugs that modify the pH ...), and perhaps the study was underpowered to detect the effects of the available covariates.

CONCLUSIONS

In conclusion, a population pharmacokinetics with single-compartment and double-absorption gamma model that show excellent performance in individual fit and parameter estimation was developed. The LSS based on 500 virtual patients showed excellent performance and could be validated and used on a real dataset. This simple LSS can optimize TDM based on AUC in routine practice in Indian patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge the support from Lucie Chambon for model implementation.

REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110–2121.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European League against rheumatism and European renal association-European Dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:713–723.
3. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, et al. Personalized therapy for mycophenolate: consensus report by the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology. *Ther Drug Monit*. 2021;43:150–200.
4. Łuszczynska P, Pawlinski T. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in lupus nephritis: a review of current literature. *Ther Drug Monit*. 2015;37:711–717.
5. Abd Rahman AN, Tett SE, Abdul Gafor HA, et al. Exposure-effect relationship of mycophenolic acid and prednisolone in adult patients with lupus nephritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:1064–1075.
6. Godron-Dubrasquet A, Woillard JB, Decramer S, et al. Mycophenolic acid area under the concentration-time curve is associated with therapeutic response in childhood-onset lupus nephritis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)*. 2021;36:341–347.
7. Kiang TKL, Ensom MHH. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:547–558.
8. Woillard JB, Debord J, Marquet P. Comment on “population pharmacokinetics of mycophenolic acid: an update.” *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1211–1213.
9. Romano-Aguilar M, Reséndiz-Galván JE, Medellín-Garibay SE, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in Mexican patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2020;29:1067–1077.
10. Abd Rahman AN, Tett SE, Abdul Gafor HA, et al. Development of improved dosing regimens for mycophenolate mofetil based on population pharmacokinetic analyses in adults with lupus nephritis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42:993–1004.
11. Prémaud A, Debord J, Rousseau A, et al. A double absorption-phase model adequately describes mycophenolic acid plasma profiles in de

12. novo renal transplant recipients given oral mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:837–847.
13. Saint-Marcoux F, Royer B, Debord J, et al. Pharmacokinetic modelling and development of Bayesian estimators for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in reduced-intensity haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:667–675.
14. Saint-Marcoux F, Guignon V, Decramer S, et al. Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacol Res*. 2011;63:423–431.
15. Zahr N, Amoura Z, Debord J, et al. Pharmacokinetic study of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus and design of Bayesian estimator using limited sampling strategies. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:277–284.
16. Koloskoff K, Benito S, Chambon L, et al. Limited sampling strategy and population pharmacokinetic model of mycophenolic acid in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: application of a double gamma absorption model with SAEM algorithm. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80:83–92.
17. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of methods in population pharmacokinetics. *Clin Res Regul Aff*. 1995;12:1–21.
18. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49:128–140.
19. Mathew BS, Fleming DH, Annapandian VM, et al. A reliable limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the concentration time curve in adult renal transplant patients in the stable posttransplant period. *Ther Drug Monit*. 2010;32:136–140.
20. Prabha R, Mathew BS, Jayaseelan V, et al. Development and validation of limited sampling strategy equation for mycophenolate mofetil in children with systemic lupus erythematosus. *Indian J Nephrol*. 2016;26:408–412.
21. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65:521–530.
22. Rissling O, Bauer S, Shipkova M, et al. Simultaneous determination of mycophenolate and its metabolite mycophenolate-7- α -glucuronide with an isocratic HPLC-UV-based method in human plasma and stability evaluation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76:612–619.
23. FDA. *Bioanalytical Method Validation guidance for industry*; 2018. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>. Accessed March 14, 2024.
24. Lavielle M, Ribba B. Enhanced method for diagnosing pharmacometric models: random sampling from conditional distributions. *Pharm Res*. 2016;33:2979–2988.
25. Woillard JB, Saint-Marcoux F, Monchaud C, et al. Mycophenolic mofetil optimized pharmacokinetic modelling, and exposure-effect associations in adult heart transplant recipients. *Pharmacol Res*. 2015;99:308–315.
26. Prémaud A, Le Meur Y, Debord J, et al. Maximum a posteriori bayesian estimation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant recipients at different postgrafting periods. *Ther Drug Monit*. 2005;27:354–361.
27. Zhao W, Elie V, Baudouin V, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:358–366.
28. Barau C, Furlan V, Debray D, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid and dose optimization with limited sampling strategy in liver transplant children. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:515–524.
29. Woillard JB, Bader-Meunier B, Salomon R, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:867–876.
30. Labriffe M, Vaidie J, Monchaud C, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimators for intravenous mycophenolate mofetil in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:1550–1559.
31. Marquet P, Destère A, Monchaud C, et al. Clinical pharmacokinetics and bayesian estimators for the individual dose adjustment of a generic formulation of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:611–622.
32. Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, et al. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;26:294–305.

Figure S1: Schematic representation of the model

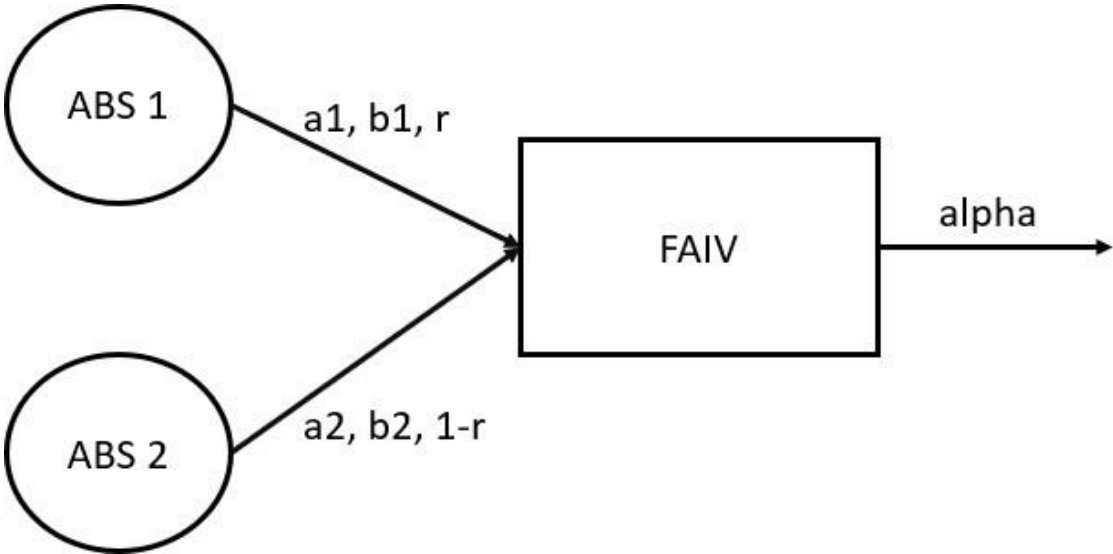


Figure S2: Individual fits of 10 random patients

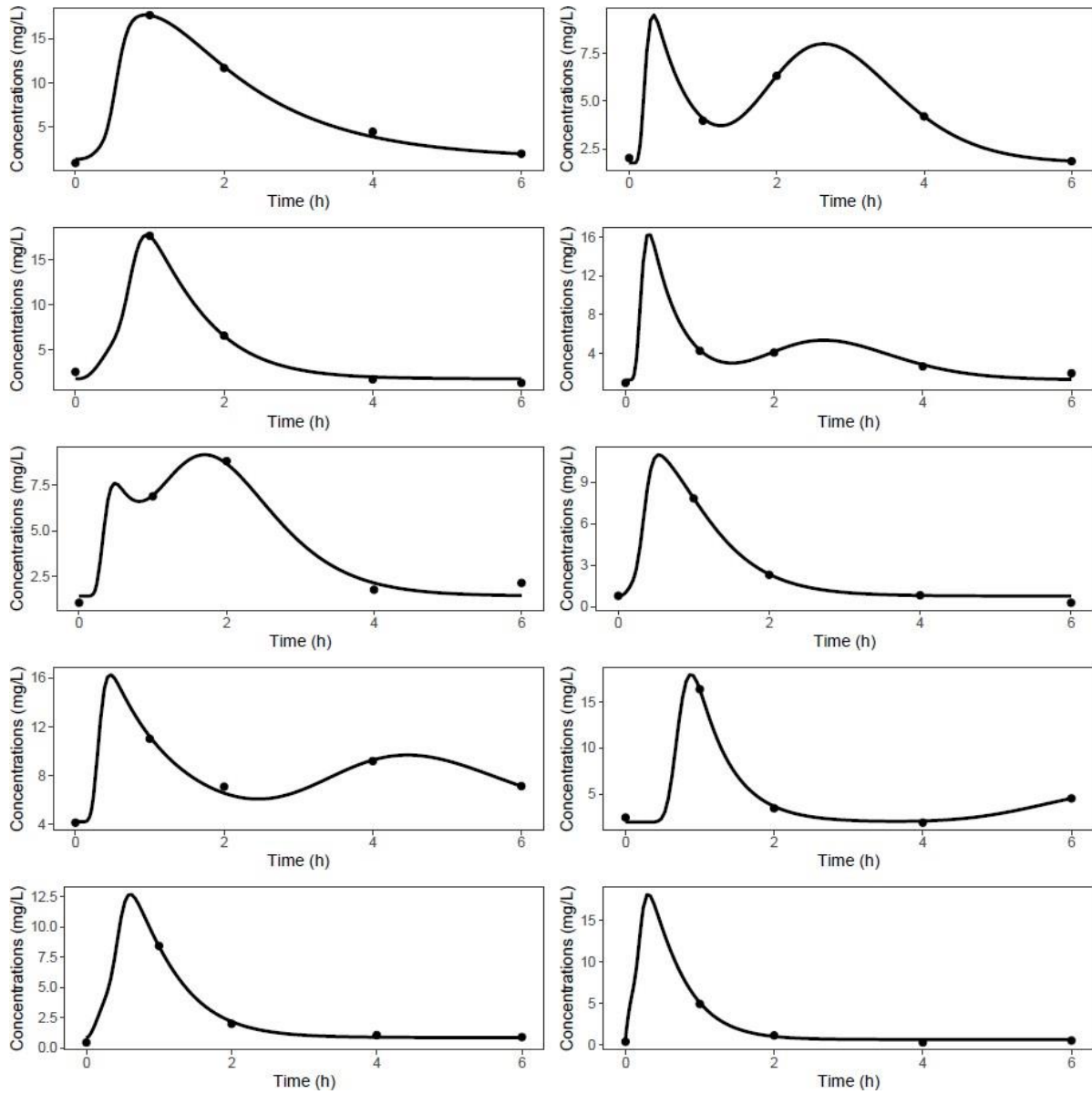
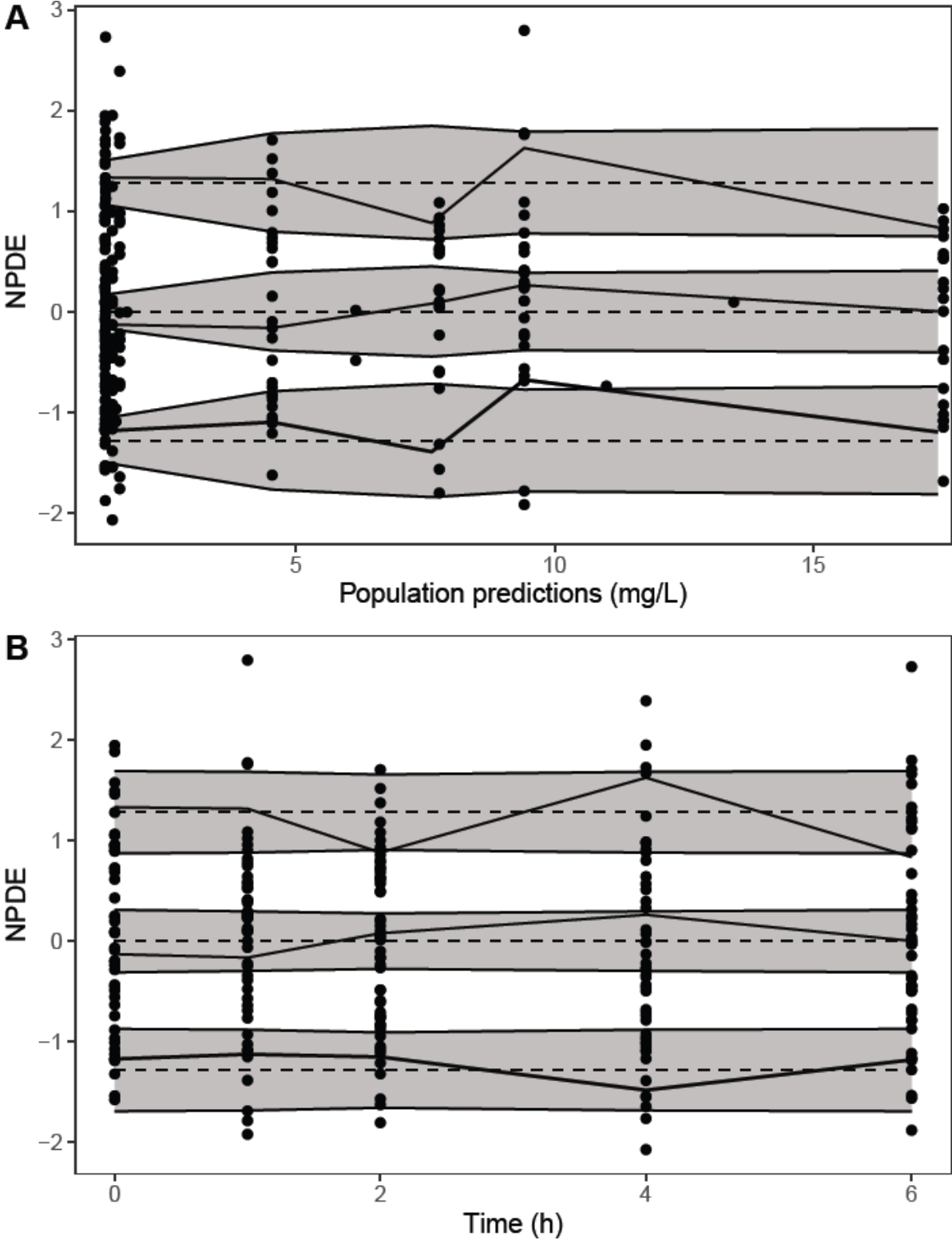


Figure S3: NPDE against population predictions (A) and NPDE against Time (B)



Theoretical 10th, 50th and 90th percentiles are represented as the dashed lines, observed 10th, 50th and 90th percentiles are represented as solid lines. Grey areas represent the 90% interval of confidence of the corresponding theoretical percentiles.

Mlxtran code of the final model

DESCRIPTION:

PK model, 1 compartment, Double gamma distribution absorption

INPUT:

parameter={C0,a1,b1,a2,b2,FAIV,alpha,r}

EQUATION:

dt=t-tDose

gam1=gamcdf((b1-alpha)*dt,a1)

gam2=gamcdf((b2-alpha)*dt,a2)

C1=gam1*((b1/(b1-alpha))^a1)*exp(-alpha*dt)

C2=gam2*((b2/(b2-alpha))^a2)*exp(-alpha*dt)

C3=FAIV*(r*(C1-C2)+C2)

Cc=C0+C3*amtDose/100

OUTPUT:

output=Cc

II.1.3. Etude de la variabilité des paramètres individuels (MAP-BE) lors des LSS

Dans les deux articles précédents, deux LSS ont été développées, permettant le calcul de l'AUC à partir de 3 points. Le modèle utilisé dans ces deux études est identique : un modèle monocompartimental avec une double absorption qui suit une distribution gamma. Ce modèle, assez complexe dans sa structure, fait intervenir 8 paramètres : a1, a2, b1, b2, C0, r, FAIV et alpha.

Dans le deuxième axe de cette thèse, un modèle bicompartimental avec une double absorption gamma a été repris d'une précédente étude. (II.2.1) Ce travail avait permis le développement de LSS permettant le calcul de l'AUC du GCV et du VGCV avec 3 échantillons.(60)

L'objectif de ce travail a donc été d'étudier quels sont les paramètres qui sont recalibrés dans ces modèles avec les 3 points optimaux qui ont été sélectionnés pour le calcul des AUC *a posteriori*.

Méthodologie :

Les paramètres individuels de chaque étude et pour chaque patient ont été comparés aux paramètres populationnels estimés. Plusieurs indicateurs ont été calculés afin d'étudier cette variabilité :

Mediane erreurs relatives =

$$\text{Mediane}\left(\frac{\text{paramètre de population} - \text{paramètre individuel}}{\text{paramètre de population}}\right)$$

Median erreur relative absolue =

$$\text{Mediane}\left|\left(\frac{\text{paramètre de population} - \text{paramètre individuel}}{\text{paramètre de population}}\right)\right|$$

Moyenne des erreur relative

$$= \frac{1}{N} \times \sum_{i=1}^n \left(\frac{\text{paramètre de population} - \text{paramètre individuel}}{\text{paramètre de population}} \right) \times 100$$

RMSE (%) =

$$\frac{1}{N} \times \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{\text{paramètre de population} - \text{paramètre individuel}}{\text{paramètre de population}} \right)^2} \times 100$$

Résultats

Etude des variations paramètre populationnel/paramètre individuel avec la LSS publiée dans l'article 1 (II.1.1)

	C0	a1	b1	a2	b2	FAIV	alpha	r
Paramètre de population	1.31	4.03	4.24	21.38	50.49	4.41	1.68	0.59
Médiane erreurs relatives	-47%	-10%	8%	-154%	-98%	-6%	-16%	36%
Médiane erreurs relatives absolues	47%	27%	8%	154%	98%	18%	16%	36%
Moyenne des erreurs relatives	-40%	-25%	9%	-155%	-83%	-14%	-17%	36%
RMSE	53%	47%	9%	155%	104%	26%	18%	39%

Les paramètres a2 et b2, qui décrivent la phase d'absorption lente, montrent des erreurs relatives très élevées (médianes à -154% et -98% respectivement, avec des RMSE correspondants de 155% et 104%). Cela suggère une grande hétérogénéité inter-individuelle dans cette phase d'absorption, ce qui pourrait être dû à des différences biologiques entre les patients, notamment la présence ou non d'un deuxième pic d'absorption.

Etude des variations paramètre populationnel/paramètre individuel avec la LSS publiée dans l'article 2 (II.1.2)

	C0	a1	b1	a2	b2	FAIV	alpha	r
Paramètre de population	1.31	4.03	4.24	21.38	50.49	4.41	1.68	0.59
Médiane erreurs relatives	-3%	-12%	0%	6%	-2%	1%	-8%	2%
Médiane erreurs relatives absolues	26%	50%	1%	32%	8%	19%	16%	6%
Moyenne des erreurs relatives	-32%	-92%	0%	-37%	1%	-4%	-7%	0%
RMSE	98%	195%	2%	109%	11%	32%	25%	16%

Les RMSE élevés pour a1 et a2 (195% et 109% respectivement) impliquent l'existence d'une grande dispersion des estimations individuelles par rapport aux valeurs populationnelles. Cela pourrait être dû à des différences significatives dans la façon dont les individus absorbent le médicament, influençant ainsi la variabilité de ces paramètres. Le fait que les données utilisées pour la LSS proviennent de simulations du modèle développé signifie que ces résultats reflètent la capacité du modèle à prédire les paramètres individuels en fonction des données populationnelles. Les paramètres qui montrent la plus grande variabilité individuelle par rapport aux valeurs populationnelles (C0, a1, a2) sont également ceux pour lesquels le modèle estime une variabilité importante dans la population.

Etude des variations paramètre populationnel/paramètre individuel avec la LSS publié par Franck *et al.* avec le modèle de ganciclovir oral développé dans cette thèse (II.2.1)

	a1	b1	a2	b2	r	V1	k12	k21	Cl
Paramètre de population	4.88	0.96	24.9	0.43	0.34	17.69	0.1	0.19	2.71
Médiane erreurs relatives	-3%	-2%	0%	0%	0%	-8%	9%	0%	-150%
Médiane erreurs relatives absolues	5%	10%	0%	0%	6%	10%	20%	5%	150%
Moyenne des erreurs relatives	-3%	-1%	7%	-51%	0%	-6%	-48%	1%	-144%
RMSE	8%	14%	21%	135%	12%	24%	179%	8%	159%

Le paramètre b_2 , avec une moyenne des erreurs relatives de -51% et un RMSE de 135%, montre une variabilité significative. Ce paramètre semble être fortement influencé par les différences interindividuelles dans la phase d'absorption, ce qui est cohérent avec le fait que certains patients présentent un double pic d'absorption tandis que d'autres n'en ont qu'un seul. Cette variabilité reflète la complexité de l'absorption du médicament chez différents patients, nécessitant une recalibration plus fréquente pour capturer ces différences. Le paramètre de distribution k_{12} montre également une grande variabilité, avec une moyenne des erreurs relatives de -48% et un RMSE de 179%. Cela suggère que la distribution du médicament entre les différents compartiments (plasma et tissus) varie d'un individu à l'autre. Cette variabilité peut être due à des différences physiologiques ou pathologiques qui influencent la distribution du médicament, comme le volume des compartiments ou la perfusion tissulaire. Le paramètre de clairance (CI) montre une variabilité élevée, avec une médiane des erreurs relatives de -150% et un RMSE de 159%. L'élimination du ganciclovir, est connue pour avoir une grande variabilité interindividuelle, ce qui se reflète ici. La clairance étant un facteur clé dans la pharmacocinétique, cette grande variabilité souligne l'importance de la recalibration pour obtenir des estimations précises pour chaque patient, particulièrement dans le cadre de traitements personnalisés.

Le choix des points de mesure pour la LSS (1h, 2h, et 6h) semble jouer un rôle clé dans la variabilité observée. Ces points permettent de capturer des phases critiques de la pharmacocinétique : l'absorption initiale, la distribution, et l'élimination.

Etude des variations paramètre populationnel/paramètre individuel avec la LSS publiée par Franck *et al.* avec le modèle de ganciclovir IV développé dans cette thèse

	a1	b1	a2	b2	r	V1	k12	k21	CI
Paramètre de population	4.88	0.96	24.9	0.43	0.34	17.69	0.1	0.19	2.71
Médiane erreurs relatives	0%	0%	0%	0%	0%	28%	-15%	5%	-190%
Médiane erreurs relatives absolues	0%	0%	0%	0%	0%	29%	31%	5%	190%
Moyenne des erreurs relatives	0%	0%	0%	0%	0%	13%	-67%	3%	-171%
RMSE	0%	0%	0%	0%	0%	58%	167%	9%	194%

Le paramètre V_1 montre une médiane des erreurs relatives de 28% et une moyenne de 13%, avec un RMSE de 58%. Cela indique une certaine variabilité interindividuelle dans le volume

de distribution, qui pourrait être liée à des différences physiologiques entre les patients (comme le volume plasmatique par exemple). La population de patients étant pédiatrique, le volume plasmatique peut de ce fait être très variable. Le paramètre k_{12} , qui décrit le transfert du médicament entre les compartiments, montre une médiane des erreurs relatives de -15% et une moyenne de -67%, avec un RMSE de 167%. Cela indique une variabilité importante dans la distribution du médicament entre les compartiments pour différents patients. Le paramètre de clairance présente la plus grande variabilité, avec une médiane des erreurs relatives de -190% et un RMSE de 194%. Cela montre une variabilité très élevée dans la capacité des patients à éliminer le médicament, ce qui est cohérent avec le modèle oral.

Discussion/Conclusion

Dans cette étude, la variabilité des paramètres individuels a été analysée pour chaque LSS développée ou utilisée dans des études précédentes. L'objectif des LSS est de sélectionner des points de prélèvement optimaux afin de capturer la variabilité PK individuelle et de recalibrer les modèles de manière optimale. Il a été constaté que, pour chaque LSS étudiée, un paramètre lié à la seconde phase d'absorption (a_2 , b_2) est systématiquement recalibré. Cela met en évidence la variabilité interindividuelle quant à l'apparition d'un deuxième pic d'absorption au sein de la population, en particulier pour le MMF et le GCV.

Pour le MMF, les paramètres les plus variables sont ceux liés à l'absorption (a_1 , b_1 , a_2 , b_2), ce qui concorde avec la littérature, l'EHC jouant un rôle majeur dans la PK du MMF. En revanche, pour le GCV, c'est la clairance qui est le paramètre le plus souvent recalibré, ce qui est cohérent avec les données physiologiques.

La recalibration bayésienne a été effectuée ici avec Monolix en utilisant l'algorithme SAEM. Il serait intéressant d'explorer d'autres algorithmes, tels que le FOCE, ou même d'utiliser plusieurs approches (NLME, non-paramétrique, IT2B) afin de comparer les résultats obtenus et d'évaluer la robustesse de la recalibration.

II.1.4. Pharmacocinétique de population d'acide mycophénolique et probabilité d'atteinte des objectifs thérapeutiques pharmacologiques chez les patients adultes transplantés cardiaques

Article en cours de soumission à *European journal of clinical pharmacology*

Dans le premier et le deuxième travail, le modèle de double absorption avec distribution gamma a été utilisé *a posteriori*, pour estimer les temps optimaux et déterminer les AUC individuelles. Dans cette troisième étude, l'objectif était de formuler des recommandations d'AUC cible en fonction des co-traitements immunosuppresseurs du MPA (CSA ou tacrolimus). En effet, il a été largement démontré que la CSA inhibe l'EHC, ce qui entraîne une diminution significative de l'AUC. En cas de sous-exposition au MPA, le risque de rejet de greffe augmente considérablement, ce qui peut entraîner des conséquences graves, notamment dans le cas des greffes cardiaques. Afin d'arriver à cet objectif, le modèle de double absorption gamma a été utilisé cette fois *a priori*, avec des simulations de Monte-Carlo et des PTA (développée en 1.2.5.2).

Pour établir ces recommandations, les données PK de 44 patients ayant reçu une greffe cardiaque ont été compilées. Chaque patient inclus dans cette base de données avait reçu du Cellcept et un profil PK complet avait été réalisé à l'équilibre avec 8 échantillons : C0, 30 min, 75 min, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h. Une fois le modèle développé, il a été évalué de manière interne à l'aide de graphiques diagnostiques et de simulations PcVPC ainsi que par bootstrap.

Dans ce travail, la co-administration de tacrolimus ou de CSA s'est révélée significative sur les paramètres représentant le volume de distribution et la concentration résiduelle à l'équilibre du modèle. Pour atteindre les cibles d'exposition du MPA en présence de CSA comme traitement concomitant, les doses de MMF doivent donc être plus élevées que lorsqu'il est co-administré avec le tacrolimus.

Ce travail propose donc de nouvelles recommandations de dose de MMF pour atteindre une cible d'AUC ≥ 36 mg.h/L :

- 1500 mg deux fois par jour en combinaison avec la CSA
- 500 mg deux fois par jour en combinaison avec le tacrolimus.

De plus, ce travail montre que le modèle de double absorption implémenté et validé dans les deux premières études utilisé *a posteriori* est tout aussi utile dans son utilisation *a priori* afin de manipuler des simulations de Monte Carlo et d'établir de nouvelles recommandations de posologie.

Mycophenolic acid population pharmacokinetics and probability of target attainment in adult heart transplant patients

Running title: MPA pharmacokinetics in heart transplant

Authors:

Francesco Lo Re^{1,2}, Kevin Koloskoff^{4,5}, Sandro Sponga^{2,6}, Chiara Nalli⁶, Igor Vendramin^{2,6}, Pierre Marquet^{3,4}, Marco Bosco⁷, Jacopo Angelini^{1,2}, Massimo Baraldo^{1,2}, Jean Baptiste Woillard^{3,4}

Affiliations:

1. Clinical Pharmacology and Toxicology Institute, University Hospital Friuli Centrale ASU FC, 33100 Udine, Italy
2. Department of Medicine (DMED), University of Udine (UNIUD), 33100 Udine, Italy.
3. Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacovigilance, University Hospital of Limoges, Limoges, France
4. Pharmacology & Transplantation, INSERM U1248, Université de Limoges, Limoges, France
5. EXACTCURE, Nice, France.
6. Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital Friuli Centrale ASU FC, 33100 Udine, Italy.
7. Ulss2 Marca Trevigiana, 31000 Treviso, Italy

Corresponding author:

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695 ; 0000-0001-6147-9201

Address:

Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is Prof Massimo Baraldo and that he had direct clinical responsibility for patients.

Keywords Mycophenolic acid · Heart transplantation · Population pharmacokinetics · Double absorption model · SAEM

Number of words: 3365

Numbers of Tables and Figures: 3 Tables and 4 Figures

What is already known about this subject

- Mycophenolic Acid (MPA) is commonly used as an immunosuppressant in heart transplantation.
- Therapeutic Drug Monitoring is widely recommended for optimizing dosage.
- There have been limited population pharmacokinetic studies conducted in heart transplant patients.

What this study adds:

- A single-compartment model featuring first-order elimination and a double gamma distribution absorption was developed.
- Nonlinear Mixed Effects and the Stochastic Approximation of the EM algorithm approach was used.
- Probability of target attainment was conducted for MPA Area Under the Curve, suggesting to dosage recommendations based on the Calcineurin Inhibitors co-treatment.

Abstract

Introduction:

Mycophenolic acid (MPA) is an immunosuppressant indicated after heart transplantation (HTx). Its efficacy is described by its exposure expressed by the area-under-the-curve (AUC). It can be influenced by several factors including the co-administration of Cyclosporine; The objectives of this study were: i) to develop a population pharmacokinetic model (POPPK) using Monolix® and ii) to estimate probabilities of target attainment (PTA) for various AUC targets using Simulix®.

Methods:

MPA pharmacokinetic profiles of 44 HTx patients were used to develop a POPPK by using a Nonlinear Mixed Effect approach in Monolix. Simulations were conducted to determine the PTA for MPA AUC_{0-12h}, considering thresholds aimed at maximizing treatment efficacy (36 and 50 mg·h/L) and avoiding treatment toxicity (80 mg·h/L).

Results:

A single compartment double absorption gamma distribution model described well MPA pharmacokinetics. Calcineurin inhibitor type was retained in the final model as a categorical covariate affecting MPA distribution and elimination. The comparison between the model estimated vs the observed AUC revealed a bias \pm SD = 4.6 \pm 12.2% and an imprecision of 12.9%. Simulations revealed that for individuals co-administered with Cyclosporine, the PTA for an AUC target of 50 mg·h/L was 31%, necessitating a 1500 mg Mycophenolate Mofetil dose twice daily, while for patients co-treated with Tacrolimus, the PTA was 81% with 1000 mg dose twice daily. In both scenarios, the likelihood of reaching toxicity was low 3% and 26%, respectively.

Conclusion:

The POPPK model developed in this study provided accurate estimates of MPA AUC, enabling the formulation of recommendations to achieve therapeutic goals in HTx patients.

INTRODUCTION

Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressive medication endorsed by international guidelines for use as maintenance immunosuppressive therapy following heart transplantation (HTx)¹. Frequently, it is prescribed in conjunction with calcineurin inhibitors (CNIs) like cyclosporine (CsA) or tacrolimus (TAC), along with corticosteroids. The active metabolite of MMF, Mycophenolic Acid (MPA), exhibits a narrow therapeutic window coupled with significant inter- and intra-individual variability. This variability can be attributed partly to liver and renal function, as well as high plasma albumin binding and various drug-drug interactions². Moreover, MPA displays complex delayed absorption pharmacokinetics that can be bimodal³ and undergoes enterohepatic circulation (EHR)⁴. Concerning MPA's EHR, the influence of CsA co-administration is well-established. CsA acts as an inhibitor of the Multidrug Resistance Protein-2 (MRP-2) and P-glycoprotein (P-gp), expressed in the gastrointestinal tract, leading to reduced biliary secretion of mycophenolic acid glucuronide (MPAG)⁴. Consequently, there is a decrease in the de-glucuronidation of MPAG by gastrointestinal flora, resulting in reduced MPA bioavailability⁵. This process has the potential to attenuate the typical secondary peak of MPA, typically observed 6–12 hours after drug administration⁶, thereby diminishing the MPA AUC⁷.

Following HTx, routine clinical practice seldom includes Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of MPA, despite its strong endorsement in the latest Consensus Report of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT)². While a retrospective study suggested a potential link between a pre-dose concentration (C_0) of MPA exceeding 2 mg/L and a decreased risk of rejection within the initial year following HTx⁸, subsequent research has highlighted a substantial correlation between MPA AUC and treatment efficacy⁹. Various studies have proposed target thresholds to mitigate rejection risk (36 mg·h/L; 50 mg·h/L, respectively)^{10,11}.

The complexity of MPA pharmacokinetics poses challenges in developing accurate Population Pharmacokinetic (POPPK) models. To date, only a limited number of POPPK models have been established for HTx patients. For instance, Wang *et al.* devised a two-compartment model featuring first-order absorption and elimination with a lag time, employing the first-order conditional estimation with interaction (FOCEI) algorithm¹². Similarly, Woillard *et al.* developed a single-compartment model with first-order elimination and two parallel routes of absorption, described by a sum of two gamma distributions. In this latter work, both the iterative two-stage (IT2B) method and a non-parametric approach were utilized¹¹.

Currently, Nonlinear Mixed Effect (NLME) approaches are the predominant method in pharmacometrics modeling, surpassing iterative two-stage and non-parametric approaches, likely due to the complexity of the algorithms involved. The Stochastic Approximation of

Expectation-Maximization (SAEM) algorithm, implemented in software such as Monolix®, has demonstrated rapid convergence and superior performance for physiologically-based problems compared to the FOCEI algorithm¹³. This makes NLME approaches, particularly those using the SAEM algorithm, especially suitable for developing accurate population pharmacokinetic (POPPK) models¹⁴.

The objectives of this study were: i) to develop a POPPK model in Monolix® by evaluating and comparing various absorption models to accurately describe the pharmacokinetics of MPA, and ii) to estimate probabilities of target attainment (PTAs) for various AUC thresholds using Simulix®. The overarching aim of this research is to propose dosage recommendations for MMF that can be applied in clinical practice, with the intention of maximizing the efficacy of MPA while minimizing the risk of acute toxicities in HTx recipients.

METHODS

Patients and data setting

Anonymized data from 44 adult patients who underwent primary HTx were utilized for model development. All patients had previously received treatment at the University Hospital of Udine according to routine clinical practice, following the internal protocol involving MMF combined with either CsA or TAC, along with prednisone¹⁵. MMF (Cellcept, Roche®) was administered every 12 hours, and steady-state MPA AUC was assessed by collecting eight venous samples at 0 min, 30 min, 75 min, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, and 12 h after the morning MMF dose. MPA AUC_{0-12h} was evaluated by means of trapezoidal rule applied on all available samples. Among the 44 patients, complete MPA pharmacokinetics (PK) profiles were available for 39 patients. For the remaining five patients, a reduced number of samples were drawn as follows: seven samples (0 min, 30 min, 75 min, 2 h, 4 h, 6h, 8 h) for two patients; six samples (0 min, 30 min, 75 min, 2 h, 4 h, 6h) for one patient; and five samples (0 min, 75 min, 2 h, 4 h, 6h) for two patients. In the latter case, MPA AUC was estimated according to the limited sampling strategies (LSSs) outlined by Baraldo et al¹⁶. Patients treated with prokinetic drugs, resins, or other medications interfering with MPA PK, except for prednisone, were excluded from the model-building cohort. MPA TDM was performed at a median time of 0.5 years post-transplantation using a validated HPLC method, as previously reported⁵. Separation of plasma was performed immediately in a centrifuge at 4 °C. Plasma MPA concentrations were measured by high-pressure liquid chromatography with UV detector (HPLC/UV) using a reference method published in literature¹⁷. Our laboratory reported the following parameter for the HPLC/UV method used: limit of detection: 0.1 mg/L; linearity between 0.1 and 40 mg/L (coefficient of determination, R²: 0.9988); intra-batch imprecision expressed as coefficient of variation (CV): 3.15%, 1.55%, and 1.76% at MPA plasma concentrations of 1.5, 5.0, 15.0 mg/L, respectively; inter-batch imprecision (CV): 3.41%, 3.21%, and 1.92% at MPA plasma

concentrations of 1.5, 5.0, 15.0 mg/L, respectively; overall inaccuracy (% bias) of the procedure: ranged from 8.7% to 13.6%.

Pharmacological and labs analyses were conducted as per routine clinical practice. Demographic and clinical data including age, sex, post-transplantation time, body weight, height, body mass index (BMI), Aspartate Transaminase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT), Total Bilirubin, Creatinine, and Albumin were recorded. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) was assessed using the CKD-EPI formula.

The study received approval from the Institutional Review Board (I.R.B.) of the Commission for the Experimentation and Protection of Human Subjects of the Department of Medical Area of the University of Udine under protocol number: 036/2020_IRB and with the subsequent amendment Prot. IRB: 180/2024. Due to the retrospective and anonymized nature of the study, written informed consent was not required.

Pharmacokinetic modelling and probability of target attainment

Pharmacokinetic structural modelling

The model was developed using Monolix® software (version 2023 R1, Lixoft SAS, a Simulation Plus company). All population parameters were estimated via NLME employing the SAEM algorithm. Several structural models were assessed to describe the complex MPA absorption, including a two-compartment model with lag time, a two-compartment model with a transit compartment, and a single-compartment model with double absorption using 2 gamma distributions. The latter has been previously described by Koloskoff *et al.* in a cohort of patients affected by Systemic Lupus Erythematosus (SLE)¹⁸.

We explored proportional, additive, and combined residual error models. Inter-individual variability (IIV) estimation was modelled using a log-normal distribution. For the double gamma absorption model, the parameter r (representing the drug fraction absorbed through the faster phase) was modelled using a logit-normal distribution.

Model selection was based on the reduction of the -2log likelihood (-2LL) with a statistical significance threshold of $p < 0.01$ between nested models. Additionally, model choice was influenced by the precision of parameter estimation, with a criterion of relative standard error (RSE) $< 40\%$.

Covariate model

Following structural model development, the impact of both categorical and continuous covariates on PK parameters was explored to enhance the model. Equation 1 and Equation 2 were employed for investigating categorical and continuous covariates, respectively.

$$\theta_j = \theta_{jTPV} \times e^{\theta_{COVi} \times COVi} \quad (1)$$

$$\log\theta_i = \log\theta_{pop} + \log\theta_{cov} * \left(\frac{Cov_i}{Cov_{median}}\right) \quad (2)$$

We examined the following covariates on each MPA PK parameter: weight, BMI, age, gender, post-transplantation time, Albumin, ALT, AST, Bilirubin, eGFR and co-treatment with CsA or TAC.

Covariates were individually incorporated into the structural model using a forward inclusion and backward elimination procedure (p value <0.05). Only the covariates that decreases the $-2\log$ likelihood (OFV) were retained in the final model.

Final model evaluation

The final model underwent evaluation through visual inspection of goodness-of-fit plots and prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC)¹⁹.

Furthermore, we assessed the bias and inaccuracy of the AUC estimated by the model compared to the AUC assessed using the linear trapezoidal rule. This evaluation was conducted utilizing the relative mean of the prediction error (MPE%; Eq. 3) and the relative root-mean-squared prediction error (RMSE%; Eq. 4).

$$MPE\% = \frac{1}{N} * \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{AUC_{predicted} - AUC_{observed}}{AUC_{observed}} \right)} \cdot 100 \quad (3)$$

$$RMSE\% = \frac{1}{N} * \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{AUC_{predicted} - AUC_{observed}}{AUC_{observed}} \right)^2} \cdot 100 \quad (4)$$

Simulation of dose regimens

The PTA for various AUC thresholds^{10,11}, as outlined in the consensus conference, was determined through simulations conducted using Simulix® software (version 2023 R1, Lixoft SAS, a Simulation Plus company). Briefly, 1000 simulations were generated for different MMF dosages (500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1250 mg, and 1500 mg every 12 hours) in conjunction with CNI co-treatment (CsA or TAC, respectively). PTA was assessed for different AUC targets, aiming to maximize efficacy (defined as the proportion of AUC > 36 or 50 mg·h/L) and mitigate acute toxicities (defined as the proportion of AUC < 80 mg·h/L).

Results

Patients

Pharmacological and clinical data of the 44 patients are summarized in **Table 1**.

Pharmacokinetic modelling

The POPPK model was developed using a total of 341 MPA steady-state concentrations sampled in 44 patients, with concentrations ranging from 0.12 to 38.51 mg/L. The spaghetti plot of the concentration as a function of time is provided in **Figure 1**, revealing complex PK profiles. Notably, it indicates the necessity of employing a POPPK model with two absorption peaks in some profiles.

Accordingly, the model that best described the MPA pharmacokinetic parameters was a single-compartment model with first-order elimination and double gamma distribution absorption, coupled with a constant error model incorporating a logit distribution to account for residual variability. Among the three structural models tested, the double absorption model exhibited a lower -2 log-likelihood, Akaike criteria, and parameter estimation (OFV comparing model of 1433.06 vs 1759.45 and 2058.84, for double gamma absorption, lag-time with first order absorption and transit compartment respectively).

Most of the PK parameters were well-estimated (RSE<40%), except for parameters a2 and b2 (shape and scale of the 2-absorption phase), as indicated in **Table 2**. The only categorical covariate that significantly improved the model was the use of TAC vs CsA on the C₀ and FAIV parameter which represents the elimination and distribution respectively. An example illustrating the fit of individual profiles by the final model is presented in **Figure 2**, depicting three representative patients co treated with CsA and TAC, respectively.

The goodness-of-fit plot displayed no discernible trend or bias in the observation versus population prediction and versus individual prediction and demonstrated an excellent fit (**Figure 3A, 2B**). Individual weighted residuals plotted against time and individual predictions are depicted in **Figure 3C** and **Figure 3D**, respectively. The prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) for MPA concentration versus time revealed that the model accurately captured the central tendency and variability of the data (**Figure 4**).

Moreover, the comparison of trapezoidal rule AUCs versus the model-predicted AUCs yielded accurate results in terms of bias (MPE%: 4.57% ± 12%) and imprecision (RMSE%: 12.96%).

Results of probability of target attainment

The results of the PTA for maximizing MPA efficacy and reducing the probability of acute toxicities are presented in **Table 3**.

In summary, for patients co-treated with CsA, the PTA to achieve an AUC target of 36 mg·h/L was 72% when administering a 1500 mg MMF dose twice daily. Conversely, for patients co-

treated with TAC, the PTA to reach the same AUC target was 85% with a 3-fold lower MMF daily dose (500 mg twice daily). For both simulations, the probability of reaching toxicity was very low (3% and 7%, respectively).

Moreover, to achieve higher MPA immunosuppression, expressed by an AUC target of 50 mg·h/L, this study revealed a low PTA when MMF is combined with CsA. However, when MMF is combined with TAC, an MMF dosage regimen of 1000 mg twice daily provided a high probability (81%) of reaching the therapeutic goal, with a relatively low probability of toxicity occurrence (26%).

Discussion

In this study, a double gamma distribution absorption model for MPA was developed in HTx patients using a NLME approach. Compared with the other nested models (two-compartment model with t-lag and two-compartment model with transit compartment), it demonstrated a decreased OFV. This model exhibited excellent individual fit for MPA, whether combined with CsA or TAC.

All the population parameters were well-estimated, except for parameter a_2 and b_2 . This may be attributed to the characteristic high variability in the absorption phase of MPA. Additionally, only a few patients had a second absorption peak with a high variability in the extend and the timing. Interestingly, it emphasizes the two phenomena described for MPA: the double absorption peak in relation to the pH variation in the intestine, and the enterohepatic recycling occurring between 6 and 12 hours³. Actually, the model developed here perfectly catch the second absorption peak but does not catch well the enterohepatic recycle as show in the PTA curve split by CNI (**Figure 2C**). Indeed, the model used here is a double absorption model, and in the case of three absorption peaks (both phenomena described above), as seen in the patient presented in **Figure 2C**, the third peak cannot be captured. A three-absorption peak would lead to poor identifiability of the PK parameters. Nevertheless, the underestimation of EHR does not translate in high values of bias or imprecision and the EHR rebound is caught in some of the patients as shown in the individual modelled PK profiles of patient under TAC (**Figure 2B**).

When compared with a previous study conducted by Woillard *et al.* in HTx patients using an IT2B approach, the parameters r and FAIV were quite similar (r : 0.53 vs 0.47), (FAIV: 0.53-2.15 vs 1.66). However, parameter a_1 and b_1 were lower compared to the study by Woillard *et al.* (a_1 : 8.66 vs 13.51), (b_1 : 9.45 vs 26.15), while parameters a_2 and b_2 were higher (a_2 : 80.61 vs 18.97), (b_2 : 96.98 vs 16.08). Consequently, the mean absorption time (MAT) obtained by dividing a_1/b_1 was higher compared to the study of Woillard *et al.* (0.92 vs 0.52, respectively). Nevertheless, the value of RSE% confirms the accurate estimation for the first absorption peak in this model.

The only categorical covariate implemented in the model was TAC. It is well-known that CsA, by inhibiting the MRP-2 and P-gp in the gastrointestinal tract, could reduce MPA EHR, thus influencing MPA AUC^{2,7} and clearance. Consequently, in this study we observed that combining MMF with TAC resulted in a higher probability of reaching the therapeutic target, while also sparing MMF dosage.

About the other covariates with well-known influences on MPA PK (Albumin, Post-transplantation time, and eGFR), none of them were retained because they did not improve the model. Contrary to findings in other publications^{4,12}, no correlation was evident between MPA exposure and albumin levels. This may be attributed to the fact that only one patient had albumin levels below 21.9 mg/dl. In this context, Saint Marcoux *et al.* also found no significant impact of albumin level variations on MPA PK²⁰. Furthermore, we did not find any impact of Hepatic function on MPA PK. This could be attributed by the fact that only five patients presented ALT higher than normal (>55 UI/L), and three patients presented AST higher than normal (>48 UI/L).

Contrary to the findings of Wang *et al.*¹², we did not observe any impact of eGFR on MPA PK. This discrepancy could be attributed to eGFR values that were quite similar in our population (**Table 1**). Only five patients exhibiting severe renal impairment (eGFR<30 ml/min/1.73 m²), and only four patients presented an eGFR>90 ml/min/1.73m²¹². Moreover, the ethnicities of the study populations differed (Chinese vs Caucasian patients), suggesting that the results may not be directly comparable¹². In addition, as this model very accurately describe the individual profile, the place for the improvement by covariate is rather small as previously discussed for TAC²¹.

This model was developed using a NLME approach as an alternative to the IT2B approach. The IT2B approach involves the initial utilization of patients' means and standard deviation parameters as Bayesian priors, followed by the examination of individual patient data to determine the maximum a posteriori probability parameter value for each patient²². Although the IT2B approach has demonstrated robustness and accuracy²³, the NLME approach has shown equal or even superior performance, particularly in cases of sparse data²⁴. One advantage of the NLME approach is the simultaneous estimation of both fixed effects and random distribution. Developing a model with the NLME approach is considered a better strategy due to its capability for accurate and precise estimation of all parameters, as well as its ability to reduce bias and imprecision compared to other traditional two-stage methods²⁵. Our PTA simulations revealed that due to interactions with CsA, patients require an initial MMF dose of 1500 mg with a relatively low probability reach a therapeutic target of 50 mg·h/L, whereas co-treatment with TAC necessitates a significantly lower dose of 1000 mg. In patients treated with CsA, higher MMF dose would be probably required to reach 50 mg·h/L but that couldn't be investigated in our work as it would have required extrapolation from our

experimental data. It should be investigated in future works. In addition, our PTA revealed a high probability to reach the minimal target of 36 mg·h/l with 1500 mg MMF dose twice daily for individuals co-administered with CsA, while for patients co-treated with TAC a threefold lower daily dose may be sufficient. The current clinical guidelines often recommend standard MMF doses without adjusting for specific CNIs, highlighting a gap that our findings address by emphasizing the need for individualized dosing. The higher MMF requirement with CsA is due to its inhibition of MRP-2 and P-gp, reducing the EHR and necessitating a higher dose to reach the therapeutic levels, while TAC's minimal impact on these transporters allows effective MPA exposure at lower doses². These personalized regimens could enhance therapeutic outcomes and reduce acute toxicities, underscoring the importance of considering this interaction in MMF initial dose. Our findings strongly advocate for revising current MMF dosing guidelines in HTx recipients to integrate CNIs specific pharmacokinetic interactions, ultimately improving clinical outcomes in HTx.

The strength of this study lies in the inclusion of a significant number of full MPA PK profiles, which are challenging to obtain for HTx patients due to the infrequent performance of MPA TDM during routine clinical practice.

The first limitation of this study could be attributed to the proportional dose changes considered in the simulation phase for PTA, despite the known non-linear relationship between MPA dose and AUC². Furthermore, in this cohort, only two patients were treated with 1500 mg twice daily and one patient with 1750 mg twice daily, indicating that these dosing regimens were underrepresented. This limited representation leads to poor reliability of the simulations for these doses compared to more commonly represented dose levels. Therefore, if larger dose changes are required, we recommend adjusting the dose step by step and assessing MPA AUC more frequently.

Full MPA PK profiles can typically only be obtained for hospitalized patients, rather than in an ambulatory setting. In the past, to overcome the challenge of performing full MPA AUC TDM in ambulatory settings, our research group developed and validated two LSSs using linear regression analysis for HTx patients co-treated with CsA^{16,26}. These LSSs were shown to accurately estimate MPA AUC even in patients co-treated with TAC²⁷. However, the disadvantages of this type of LSSs include the need for drawing samples at strictly determined timing points and the lack of consideration for patients' clinical features²⁷. Therefore, the future perspective of this study involves the development of an LSS by Maximum a Posteriori Bayesian Estimation (MAP-BE) based on this model in an external cohort of HTx patients. This would generate a more flexible and efficient approach to improve our standard clinical practice. In conclusion, this study developed a parallel double absorption with gamma distribution POPPK model using a NLME approach and the SAEM algorithm in a cohort of HTx patients. Additionally, MMF dose recommendations were suggested with a starting dose of at least

1500 mg twice a day for patient co-treated with CsA and 1000 mg twice a day for those co-treated with TAC for reach the optimal target. This would allow to achieve optimal AUC targets based on the chosen CNI co-treatment, confirming the pivotal role of CsA administration in MPA PK.

Acknowledgements

The authors thank the healthcare staff of the Clinical Pharmacology and Toxicology Institute, “S. Maria della Misericordia” University Hospital Friuli Centrale, Udine, Italy, for the collection of blood samples and for the analyses performed.

Conflict of interest statement

The authors declare no competing interests.

Funding information

Kévin Koloskoff received funding from the “association nationale recherche technologie” (ANRT) through a “convention industrielle de formation par la recherche” thesis (2021/1440)

Data availability statement

Further supporting data is available from the authors on reasonable request.

References

1. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, *et al.* The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant.* 2023;42(5):e1-e141. doi:10.1016/j.healun.2022.10.015
2. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, *et al.* Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2021;43(2):150-200. doi:10.1097/FTD.0000000000000871
3. Woillard J-B, Debord J, Marquet P. Comment on “Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid: An Update”. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(9):1211-1213. doi:10.1007/s40262-018-0687-9
4. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staats CE, *et al.* Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando).* 2011;25(2):47-57. doi:10.1016/j.ttre.2010.06.001
5. Lo Re F, Angelini J, Sponga S, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid as a Precision Medicine Tool for Heart Transplant Patients: Results of an Observational Pharmacokinetic Pilot Study. *Pharmaceutics.* 2022;14(6). doi:10.3390/pharmaceutics14061304
6. Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58. doi:10.2165/00003088-200746010-00002
7. Staats CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol.* 2014;88(7):1351-1389. doi:10.1007/s00204-014-1247-1
8. Yamani MH, Starling RC, Goormastic M, *et al.* The impact of routine mycophenolate mofetil drug monitoring on the treatment of cardiac allograft rejection. *Transplantation.* 2000;69(11):2326-2330. doi:10.1097/00007890-200006150-00018
9. van Gelder T, Meur Y Le, Shaw LM, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006;28(2). https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2006/04000/therapeutic_drug_monitoring_of_mycophenolate.1.aspx
10. Figurski MJ, Pawiński T, Goldberg LR, *et al.* Pharmacokinetic monitoring of mycophenolic acid in heart transplant patients: correlation the side-effects and rejections with pharmacokinetic parameters. *Ann Transplant.* 2012;17(1):68-78. doi:10.12659/aot.882638
11. Woillard J-B, Saint-Marcoux F, Monchaud C, Youdarène R, Pouche L, Marquet P. Mycophenolic mofetil optimized pharmacokinetic modelling, and exposure-effect associations in adult heart transplant recipients. *Pharmacol Res.* 2015;99:308-315. doi:10.1016/j.phrs.2015.07.012

12. Wang X, Wu Y, Huang J, *et al.* Estimation of Mycophenolic Acid Exposure in Heart Transplant Recipients by Population Pharmacokinetic and Limited Sampling Strategies. *Front Pharmacol.* 2021;12:748609. doi:10.3389/fphar.2021.748609
13. Delyon B, Lavielle M, Moulines É. Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Ann Stat.* 1999;27:94-128. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:17283360>
14. Liu X, Wang Y. Comparing the performance of FOCE and different expectation-maximization methods in handling complex population physiologically-based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43(4):359-370. doi:10.1007/s10928-016-9476-y
15. Sponga S, Travaglini C, Pisa F, *et al.* Does psychosocial compliance have an impact on long-term outcome after heart transplantation?†. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg.* 2016;49(1):64-72. doi:10.1093/ejcts/ezv120
16. Baraldo M, Cojutti PG, Isola M, *et al.* Validation of limited sampling strategy for estimation of mycophenolic acid exposure during the first year after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4277-4284. doi:10.1016/j.transproceed.2009.08.077
17. Shaw LM, Korecka M, van Breeman R, Nowak I, Brayman KL. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem.* 1998;31(5):323-328. doi:10.1016/s0009-9120(98)00050-2
18. Koloskoff K, Benito S, Chambon L, *et al.* Limited sampling strategy and population pharmacokinetic model of mycophenolic acid in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: application of a double gamma absorption model with SAEM algorithm. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(1):83-92. doi:10.1007/s00228-023-03587-0
19. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011;13(2):143-151. doi:10.1208/s12248-011-9255-z
20. Saint-Marcoux F, Guignon V, Decramer S, *et al.* Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacol Res.* 2011;63(5):423-431. doi:10.1016/j.phrs.2011.01.009
21. Marquet P, Destère A, Monchaud C, *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for the Individual Dose Adjustment of a Generic Formulation of Tacrolimus in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(5):611-622. doi:10.1007/s40262-020-00959-y
22. Bustad A, Terziivanov D, Leary R, Port R, Schumitzky A, Jelliffe R. Parametric and nonparametric population methods: their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(4):365-383. doi:10.2165/00003088-200645040-00003

23. Proost JH, Eleveld DJ. Performance of an iterative two-stage bayesian technique for population pharmacokinetic analysis of rich data sets. *Pharm Res.* 2006;23(12):2748-2759. doi:10.1007/s11095-006-9116-0
24. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clin Res Regul Aff.* 1995;12(1):1-21. doi:10.3109/10601339509079574
25. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1980;8(6):553-571. doi:10.1007/BF01060053
26. Baraldo M, Isola M, Feruglio MT, *et al.* Therapeutic mycophenolic acid monitoring by means of limited sampling strategy in orthotopic heart transplant patients. *Transplant Proc.* 2005;37(5):2240-2243. doi:10.1016/j.transproceed.2005.03.090
27. Re F Lo, Sponga S, Angelini J, *et al.* Limited Sampling Strategies to Monitoring Mycophenolic Acid Exposure in a Heterogeneous Population of Heart Transplant Recipients: A Pilot Study. In: Fukushima N, ed. IntechOpen; 2022:Ch. 11. doi:10.5772/intechopen.102412

Table

Table 1: Demographic and biological characteristics

Patient characteristics	Median	IQR	Min-Max
Number of patients		44	
Male/Female		32/12	
Post-Transplantation Time (Years)	0.5	(0.1 – 4.4)	(0.02 – 17.7)
Age (Years)	58	(49 – 66)	(20 – 74)
Weight (Kg)	74	(63 – 89)	(39 – 113)
BMI (kg/m ²)	23.7	(21.6 – 29.4)	(18.7 – 41.0)
MMF dose q 12 h (mg)	1000	(750 – 1000)	(500 – 1750)
MMF dose (mg/kg)	23.3	(20.2 – 29.5)	(10.1 – 40.8)
AST (IU/L)	19	(13.8 – 22.5)	(7.3 – 86.0)
ALT (IU/L)	20.0	(14.0 – 31.0)	(7.0 – 85.0)
Bilirubin (mg/dL)	0.8	(0.5 – 1.0)	(0.2 – 2.9)
Cr (mg/dL)	1.3	(1.1 – 1.7)	(0.7 – 4.2)
Alb (mg/dL)	41.0	(34.6 – 44.1)	(15.0 – 50.1)
eGFR (ml/min/1.73 m ²) ^b	50.5	(41.7 – 63.8)	(14.0 – 113.0)
Number of patients co-treated with CsA		29	
Number of patients co-treated with TAC		15	

Continuous data are expressed as median and inter-quartile range (Q1–Q3) and minimum-maximum, categorical data as absolute number . ^a Evaluated by Cockcroft–Gault adjusted for body weight. ^b Evaluated by CKD-EPI Equation; Alb—Albumin, ALT—alanine aminotransferase; AST—aspartate aminotransferase; BMI—body mass index; CsA—cyclosporine; CrCl—creatinine clearance; eGFR—glomerular filtration rate; MMF—mycophenolate mofetil; TAC—tacrolimus.

Table 2: Final estimated parameters

Parameters	Final model estimate (% RSE)	Shrinkage of the conditional distribution (%)	Inter-individual variability (% RSE)
C_0 (mg/L)	1.35 (10.1)	-0.296	43.8 (15.3)
Effect of TAC on C_0	0.65 (23.4)	-	-
a1	8.66 (17.1)	-15.6	66.9 (30.0)
b1 (h^{-1})	9.45 (15.9)	-5.13	59.5 (24.2)
a2	80.6 (53.8)	-2.87	1251.0 (16.6)
b2 (h^{-1})	97(46.0)	-2.52	150.3 (29.2)
FAIV (mg/L)	2.13 (14.0)	-5.7	76.6 (15.6)
Effect of TAC on FAIV	0.53 (26.7)	-	-
Alpha (h^{-1})	1.02 (10.8)	-1.47	53.4 (16.9)
r	0.69 (11.6)	6.36	38.9 (21.4)
Correlation Alpha, FAIV	0.83 (11.5)	-	-
Residual error (σ) (mg/L)	0.79 (6.26)	-	-

C_0 is the estimated trough concentration at steady state, a_i and b_i are the shape and rate of the gamma distributions, r is the fraction of dose absorbed from the first gamma function, FAIV is the disposition coefficient following an intravenous bolus administration of a unit dose of 100 mg, alpha is the disposition rate constant, and σ is the standard deviation of the additive residual error. Volume of distribution can be calculated using $100/FAIV$. IIV is reported as coefficient of variation (%)

Table 3: Probability of target attainment of various MMF dosage in relation to the respective CNI co-treatment;

MMF dose twice/day (mg)	AUC > 36 mg·h/L		AUC > 50 mg·h/L		AUC > 80 mg·h/L	
	MMF + CsA	MMF + TAC	MMF + CsA	MMF + TAC	MMF + CsA	MMF + TAC
500	16%	85%	2%	46%	0%	7%
750	37%	93%	8%	70%	0%	16%
1000	55%	97%	20%	81%	1%	26%
1250	69%	99%	28%	91%	2%	41%
1500	72%	98%	31%	90%	3%	42%

AUC (Area under the curve); CsA (Cyclosporine); CNI (Calcineurin Inhibitor); MMF (Mycophenolate Mofetil); TAC (Tacrolimus).

Figures

Figure 1: Observed individual pharmacokinetic profiles (n = 44) of mycophenolic acid (MPA) treated patients; Data below the limit of quantifications are represented by empty dots

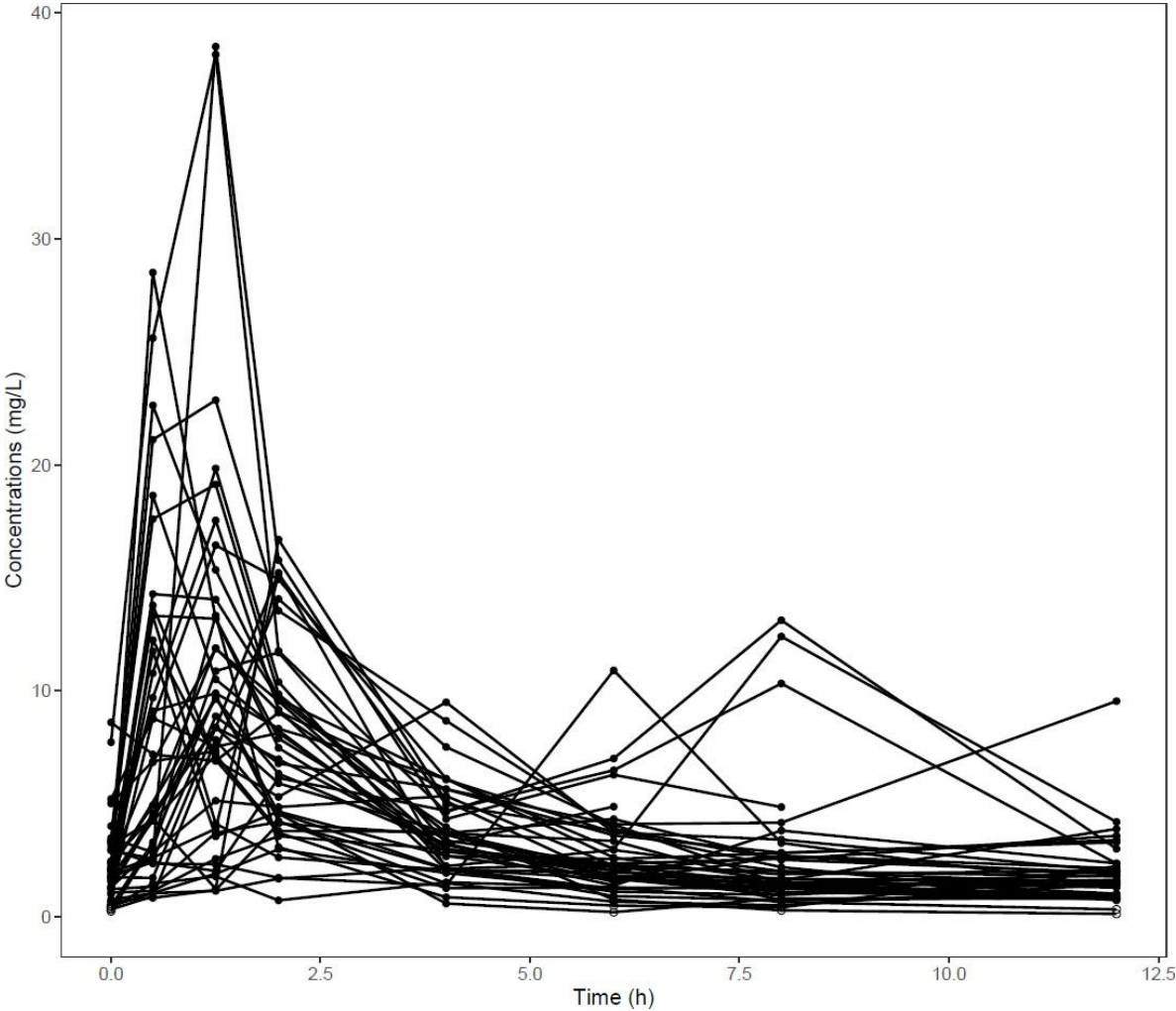


Figure 2: (A) Patient co-treated with CsA (B) Patient co-treated with TAC with EHR well catch by the model; (C) Patient co-treated with TAC with EHR badly catch by the model; Black dots depict observed concentrations; Solid lines represent the model prediction. (CsA: Cyclosporine; TAC: Tacrolimus, EHR: Entero-hepatic recirculation).

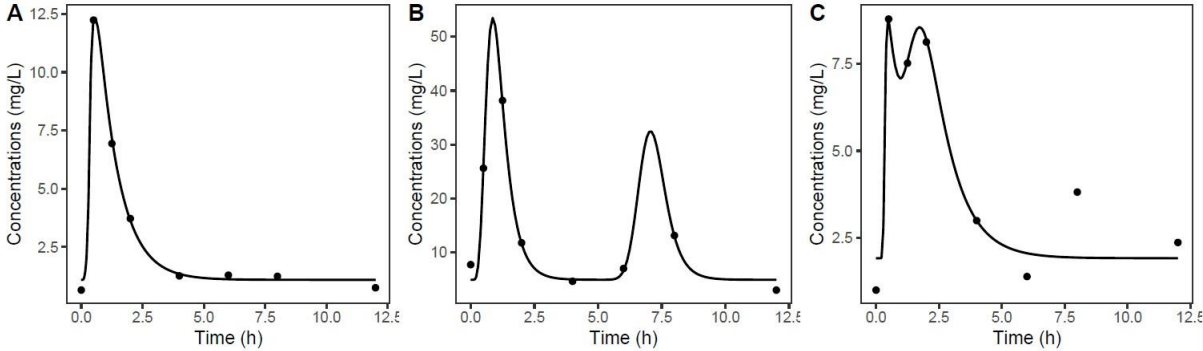


Figure 3: A) Observed MPA concentrations (mg/L) against population predictions (mg/L). MPA (Mycophenolic Acid) B) Observed MPA concentrations (mg/L) against individual predictions (mg/L). MPA (Mycophenolic Acid); C) Individual weighted residuals vs. time D) Individual weighted residuals vs. predicted concentrations. Empty dots represent concentrations below the method limit of quantifications; Solid line represents the spline.

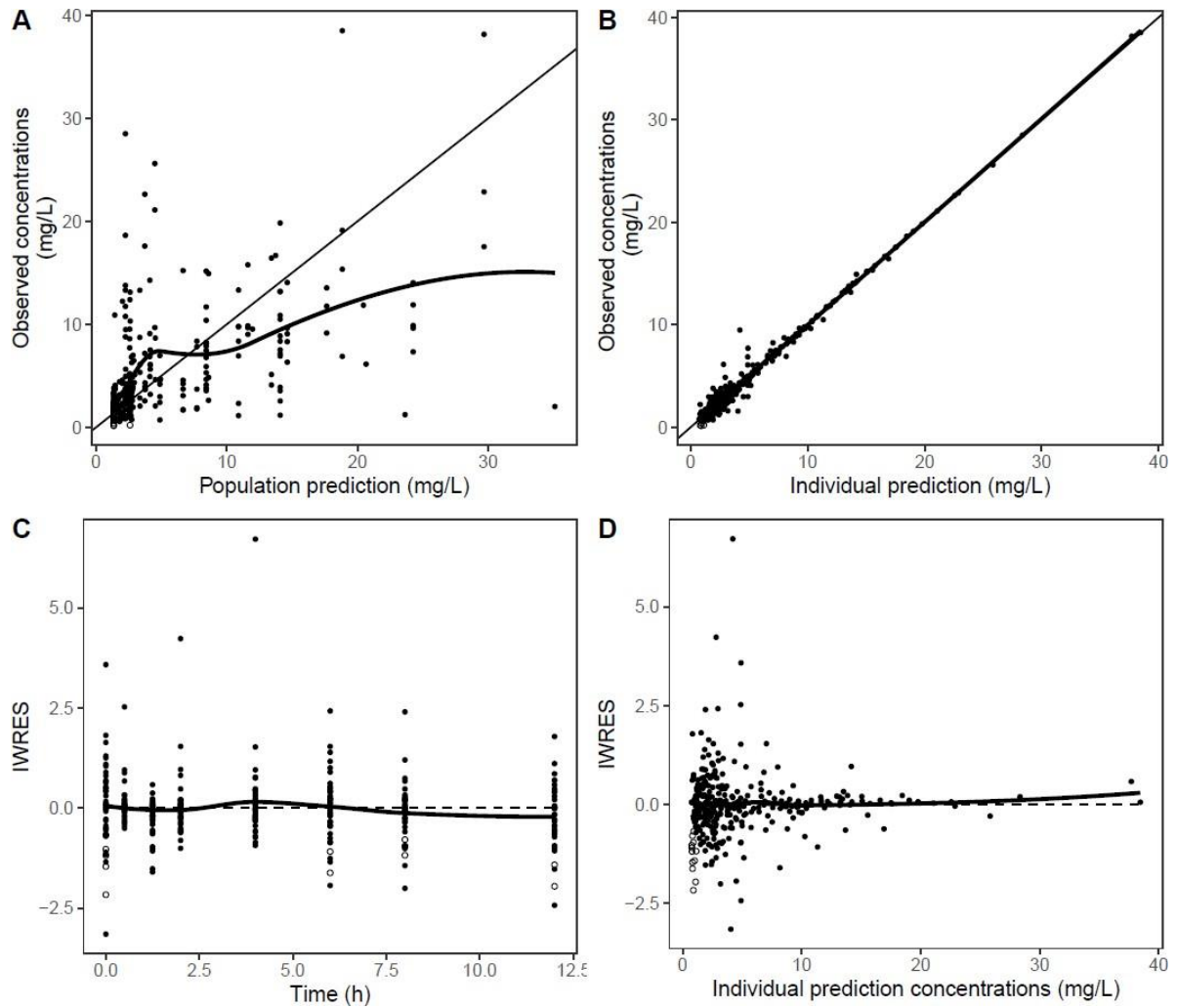
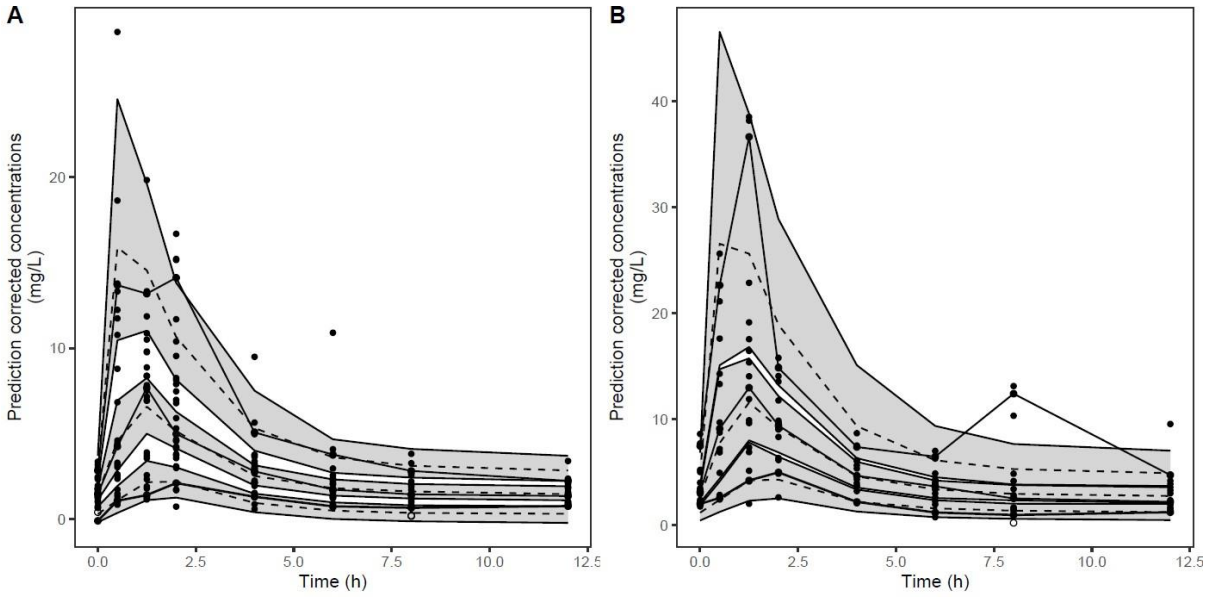


Figure 4: Prediction corrected visual predictive checks, splitted by the co-administered calcineurin Inhibitors (A :Ciclosporine; B: Tacrolimus). Theoretical 10th, 50th, and 90th percentiles are represented as the dashed lines; observed 10th, 50th, and 90th percentiles are represented as solid lines. Blue areas represent the 90% interval of confidence of the corresponding theoretical percentiles. Empty dots represent data below the method limit of quantifications.



II.2. Apport de la recalibration bayésienne pharmacodynamique dans l’optimisation de doses de (val)ganciclovir

II.2.1. Développement d’un modèle PK/PD et simulations de Monte-Carlo pour prédire la diminution de la charge virale du cytomégalovirus chez les patients greffés pédiatriques traités par (val)ganciclovir

Article soumis dans Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Les deux premiers travaux de cette thèse ont montré que le modèle de double absorption avec distribution gamma permettait d’estimer l’AUC individuelle *a posteriori* par approche NLME pour le MMF. Dans le troisième travail, ce modèle a été utilisé *a priori* pour émettre des recommandations de posologie par simulations de Monte-Carlo. Dans ce quatrième travail, un modèle de PK/PD a été développé afin d’établir des recommandations d’AUC cibles pour le GCV chez la population pédiatrique post-greffe. À notre connaissance, il s’agit du premier modèle PK/PD établissant un lien entre l’AUC et la charge virale du CMV en pédiatrie. Pour faire cela, un modèle de double absorption gamma a été développé et a permis de calculer l’AUC individuelle *a posteriori*. Dans un second temps, l’AUC individuelle était introduite dans le modèle de PD et des simulations de Monte Carlo ont permis d’émettre des recommandations d’AUC cibles en utilisant le modèle PK/PD *a priori*. Ce travail est donc une combinaison des approches utilisées dans les trois premières études avec une partie modélisation PK/PD en plus.

Pour cela, une base de données incluant 48 patients pédiatriques ayant reçu une greffe d’organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques a été utilisée. Un modèle PK avec une double absorption suivant une distribution gamma a été développé pour correspondre aux données de concentrations, tandis qu’un modèle de stimulation de la dégradation virale a été utilisé pour modéliser les données PD.(60,78)

À partir de ce modèle, des simulations de Monte-Carlo ont permis d’établir des recommandations d’AUC visant à optimiser la décroissance de la charge virale, maximisant ainsi l’efficacité du traitement. Deux indicateurs ont été simulés dans ce travail :

- la probabilité de ne pas avoir de décroissance virale d’au moins 1 log après 2 semaines de traitement
- la probabilité d’atteindre une charge virale indétectable dans les 28 premiers jours de traitement.

Pour le premier indicateur, une $AUC_{0-24} > 30$ mg.h/L est nécessaire pour atteindre une PTA de 80,4 %. Pour le second indicateur, une $AUC_{0-24} \geq 50$ mg.h/L permet d’atteindre une PTA de

82.2 % après 21 jours de traitement. Dans ce travail, l'évaluation de la toxicité n'a pas pu être réalisée par manque de données concernant la neutrophilie notamment. Il est cependant clair que l'aspect toxicité du médicament doit également être prise en compte lors de l'interprétation de nos simulations.

Ces résultats confirment que les cibles d'exposition utilisées en pratique clinique, basées sur la prophylaxie universelle chez les patients adultes, semblent applicables pour le traitement préventif chez les patients pédiatriques. (50) Les indicateurs utilisés pour les PTA et les recommandations qui en découlent sont en accord avec les directives des sociétés savantes dans ce domaine.(79)

Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation to predict Cytomegalovirus viral load in pediatric transplant recipients treated with (val)ganciclovir

Kévin KOLOSKOFF^{1,2}, Bénédicte FRANCK^{3,4}, Sylvain BENITO², Julie AUTMIZGUINE^{5,6,7}, Yves THEORET⁷, Annabelle BRIAND⁶, Philippe OVETCHKINE⁶, Jean-Baptiste WOILLARD¹.

INSERM, University of Limoges, CHU Limoges, P&T, U1248, Limoges, France.

EXACTCURE, Nice, France.

Department of Clinical and Biological Pharmacology and Pharmacovigilance, Clinical Investigation Center, CIC-P 1414, Rennes, France

University of Rennes, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, École des Hautes Études en Santé Publique, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), UMR S 1085, Rennes, France

Research Center, Centre Hospitalier Universitaire, Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada

Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire, Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada

Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Corresponding author:

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Address: Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Keywords: ganciclovir – pediatric – pharmacodynamics – preemptive therapy – viral load

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection poses significant challenges in pediatric transplant recipients. Ganciclovir and its prodrug valganciclovir are primary treatments due to their potent antiviral effects. Balancing efficacy and toxicity is particularly critical in children.

This study aimed to develop a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model for (val)ganciclovir and assess the relationship between AUC (area under the curve) and CMV viral loads via Monte-Carlo simulations.

A retrospective analysis included 445 PK and 231 viral load samples from 48 transplanted children treated with ganciclovir/valganciclovir. The dataset was divided into training and validation sets. A population PK/PD model was developed using Monolix on the training set and validated on the validation set. Monte-Carlo simulations were performed to assess viral load decline with varying AUCs.

A double gamma absorption model with single elimination best fit the PK data, while a viral turnover model with stimulated degradation was used for the PD data. Model validation showed no bias or misspecification. Simulations indicated that maintaining an $AUC_{0-24} \geq 50$ mg·h/L achieved an 82.2% probability of undetectable viral load after 21 days of therapy. None of the tested AUC_{0-24} values achieved this probability in 14 days. $AUC_{0-24} > 30$ mg·h/L provided 80.4% probability of reducing viral loads by -1 log after two weeks. AUC_{0-24} values exceeding 80 mg·h/L offered minimal incremental benefits.

The PK/PD model accurately predicted observed data. Simulations indicated that maintaining a ganciclovir plasma AUC_{0-24} around 40 to 60 mg·h/L maximizes antiviral efficacy. AUC_{0-24} exceeding 80 mg·h/L might increase the risk of adverse events without providing additional efficacy.

Key points: ganciclovir – pediatric – pharmacodynamics – preemptive therapy – viral load

Introduction

Cytomegalovirus (CMV), a double-stranded DNA virus classified within the Herpesviridae family, poses significant risks of morbidity and mortality among solid organ transplant (SOT) and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. It can manifest through direct effects, such as end-organ diseases including pneumonia, gastrointestinal disease, hepatitis, retinitis, colitis, and myocarditis, as well as through indirect consequences, such as acute graft rejection.¹ Therefore, CMV infections need effective antiviral strategies to prevent associated complications.² Valganciclovir, an oral prodrug of ganciclovir, has emerged as a first-line therapy for CMV prevention in transplant recipients, offering enhanced bioavailability and convenience over its parent compound.³ Two common approaches are employed to prevent CMV disease in transplant recipients: universal prophylaxis, which involves administering antiviral agents to all transplant recipients at high risk of CMV disease early after transplantation, and preemptive therapy, which entails administering antiviral agents upon detection of CMV replication but before the onset of the disease.⁴

Considering the notable pharmacokinetic (PK) variability of ganciclovir observed among individuals, particularly in pediatric patients, therapeutic drug monitoring (TDM) is increasingly used in practice to adjust dosing.^{5–8} However, the implementation of TDM encounters challenges due to limited data characterizing the relationship between ganciclovir exposure, efficacy, and toxicity.^{9,10} Therefore, TDM practices vary according to local protocols and are either based on trough concentrations (C₀) or the area under the concentration time curve (AUC). The C₀ target was determined based on *in vitro* observations of ganciclovir's inhibitory concentrations, while the AUC_{0–24} target range of 40–60 mg·h/L was derived from a randomized double-blind prophylaxis study in adult solid organ transplantation.¹¹ Although some studies have reported a correlation between ganciclovir C₀ and AUC_{0–24},⁸ the evidence is not consistent. Therefore, TDM is primarily focused on AUC_{0–24}.¹²

To address the challenges of employing the trapezoidal rule and conducting multiple patient sampling for AUC_{0–24} calculation, especially in children, several studies have developed population PK models and limited sampling strategies using maximum a posteriori Bayesian estimators, developed for pediatric populations.^{13,14} Nevertheless, the link between AUC_{0–24} and viral loads still needs to be well characterised, and to our knowledge, no PK/PD model in children has been developed so far. Therefore, the objective of this study was to develop a PK/PD model of (val)ganciclovir in transplanted children and to use Monte Carlo simulations to evaluate the relationship between AUC_{0–24} and the CMV viral loads.

Materials and Methods

Data collection

Children were retrospectively enrolled from a tertiary pediatric hospital center (CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada). Inclusion criteria included transplantation (SOT or HSCT) between January 2007 and December 2015, receiving valganciclovir and/or IV ganciclovir for CMV disease prevention, had an available PK profile and at least two CMV viral loads per patient. At CHU Sainte-Justine, the CMV disease prevention strategy involves a pre-emptive approach: CMV DNA in peripheral blood is monitored weekly for the initial 100 days post-transplant and then monthly for up to 6 months. Generally, antiviral therapy with IV ganciclovir (5 mg/kg/every 12 h) or enteral valganciclovir (10 mg/kg/every 12 h) is initiated upon detection of CMV DNA exceeding a significant threshold, which is not standardized and varies based on risk factors (CMV DNAemia level, time since transplant, CMV status). The dosing regimen can be adjusted according to the clinical condition of the patient; for example, some patients may receive (val)ganciclovir every 24 hours instead of every 12 hours, depending on their individual needs. The Institutional Review Board of the CHU Sainte-Justine approved the protocol (2018-1830).

Sampling and bioanalysis

In accordance with local standards of care, TDM of ganciclovir was initiated after at least six doses to reach steady state, with a target AUC₀₋₂₄ range of 40–60 mg·h/L (derived from adult prophylaxis data). Blood samples were collected routinely in EDTA microtainers (0.25 mL) at specified time points: pre-dose; 0.5; 1; 1.5; 2; 3; 6; and 12 hours for IV ganciclovir, and pre-dose; 0.5; 0.75; 1; 1.5; 2; 4; 6; and 12 hours for enteral valganciclovir. Samples were immediately centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes (2634 g) and stored at –30 °C in the hospital clinical laboratory. Plasma concentrations were analyzed within 72 hours of sampling using high-performance liquid chromatography with diode array detection.¹⁵ CMV viral loads were determined using a custom-developed quantitative polymerase chain reaction (QPCR) assay, which utilizes a standard curve derived from quantified commercial controls sourced from Advanced Biotechnology (strain AD169) with a limit of quantification (LOQ) at 200 cop/mL.

PK and PD modelling

Model development was performed using a non-linear mixed effect (NLME) approach and the stochastic approximation expectation-maximization (SAEM) algorithm with the software Monolix (version 2023R1, Lixoft SAS, a Simulation plus company). A two compartmental model with a double gamma-absorption was used to describe ganciclovir PK.¹⁶ This model already shows its performance in the same patients in a previous publication.¹³ However, this

model was developed with an iterative two-stage Bayesian method, so we decided to re-estimate final parameters with SAEM. Double gamma absorption model also showed good performances with SAEM algorithm.¹⁷ Briefly, The absorption rate of this model is characterized by the summation of two gamma distributions described in equation 1:

Equation 1:

$$R_{abs} = F \cdot D [r \cdot f_1(t) + (1 - r) \cdot f_2(t)]$$

where F is the bioavailability, D is the dose, r (resp. 1-r) is the fraction of the drug absorbed through the faster (resp. slow) phase, and $f_i(t)$, for $i = 1, 2$, are the gamma distributions, expressed in equation 2:

Equation 2:

$$f_i(t) = \frac{b_i^{a_i}}{\Gamma(a_i)} t^{a_i-1} \exp(-b_i t)$$

where a_i and b_i are the shapes parameters of the gamma distributions.

Various residual error models, including additive, proportional, and combined, were explored. Individual variabilities (IIV) were modeled assuming a log-normal distribution, except for parameter r in the double gamma absorption model, for which the IIV was modeled using a logit-normal distribution. Creatinine clearance (CrCl) calculated according to the modified Schwartz formula, proteinuria, age, urea, height and weight) and categorical covariates (sex) were investigated if these have any relationship with PK parameters. The final model incorporated CrCl as a covariate which influenced Clearance (Cl) in the following way:

Equation 3:

$$Cl_i = Cl_{pop} \times \exp(\beta \times CrCl_i)$$

With Cl_i as individual clearance, Cl_{pop} populational clearance, β the covariate parameter and $CrCl_i$ the individual creatinine clearance.

The CMV viral loads were modeled with an indirect viral turnover model with stimulation of the viral degradation. PD data below the limit of quantification were included in the analysis according to the NONMEM M4 method.¹⁸ This method already shows its performance in a previous PK/PD model for (val)ganciclovir and CMV viral loads in adult kidney transplant recipients.¹⁹ To assess the relationship between AUC_{0-24} and viral loads, we computed AUC's with the PK model and put them into the PD model, as follow :

Equation 4:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \times \left(1 + \frac{E_{max} * AUC_{0-tau}}{EC_{50} + AUC_{0-tau}}\right) \times R$$

Where, R denotes the response, (i.e. the CMV viral load in plasma), while $\frac{dR}{dt}$ signifies the rate of change of viral load in plasma over time. AUC_{0-tau} represent the area under the curve between each dose (AUC_{0-24} or AUC_{0-12}) in plasma, k_{in} and k_{out} denotes the rates of increase

and decrease in CMV viral load in plasma, respectively. EC_{50} indicates the ganciclovir concentration necessary for half-maximal rate of killing, and E_{max} represents the maximum rate of decline in CMV viral load. The initial CMV viral load at time zero (R_0) equates to the ratio $\frac{k_{in}}{k_{out}}$.

Foscarnet co-treatment, type of transplant (SOT or HSCT), positive Epstein-Barr viral load, graft *versus* host disease and serotherapy co-administration were examined as covariates to determine if they correlated with PD parameters. PK and PD covariate analysis were made using a forward inclusion ($p < 0.05$) and a backward deletion ($p < 0.01$) procedure.

Internal validation was performed using goodness-of-fit plots and prediction-corrected visual predictive checks (PcVPC). All plots were drawn in R (version 4.2.2).

Monte Carlo simulations

Monte Carlo simulations were performed using Simulx (version 2023R1, Lixoft SAS, a Simulation plus company). Final estimates, including IIV, of the PK/PD model were used to generate 1000 CMV viral loads versus time profiles with various AUC_{0-24} from 10 mg.h/L to 120 mg.h/L (same individual among groups). The simulated CMV viral loads were categorized into detectable or undetectable groups, utilizing a threshold of $2.3 \log_{10}$ IU/mL, determined by the LOQ of our CMV DNA monitoring assay. The probability of a decrease of $1 \log_{10}$ copies/ml after 2 weeks of treatment according to The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation was assessed. (2) According to the Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice, antiviral therapy should be continued until DNAemia is no longer detectable, therefore, the probability of unquantifiable viral load within a month of treatment was also evaluated.²⁰ Subsequently, the probability of achieving undetectable viral loads over time across different AUC_{0-24} values was plotted.

Results

Data collection

In total, 39 children matched the criteria of inclusion. However, 6 children experienced two or more treatment period of GCV or VGCV resulting in a decrease of CMV viral loads below the LLOQ, we treated each occurrence as a separate subject, resulting in 49 subjects for analysis. Finally, 418 PK data and 229 viral loads were included in the PK/PD model development. At least one full PK profile were available for each occurrence. Spaghetti plot for PD data is available in supplementary material (sup.fig.1). Table 1 displays the demographic characteristics of each respective set.

PK and PD modelling

A two-compartmental model with first-order elimination and double gamma absorption effectively captured the PK data (Sup. Fig. 2). CrCl was significantly associated to ganciclovir clearance ($-2\log LL = -30.3$). The final estimated parameters, detailed in Table 2, were accurately estimated, with relative standard errors (RSEs) below 50%. Goodness-of-fit plots indicated no bias or misspecification, and the correlation between observed concentrations and individual predictions demonstrated a reliable fit (Figure 1 A-B-C-D). PcVPC for PK data showed that the model accurately represented both the average behavior and the variability of the data (Figure 2A). Concerning PD data, all parameters were well estimated with RSE below 50% (Table 2). However, inter-individual variabilities of E_{max} and k_{in} were inadequately estimated, prompting their removal without affecting the individual fit. Observed viral load against individual prediction revealed a strong correlation (Figure 1F) and no bias or misspecification was observed in validation plots (figure 1 E-F-G-H). The PcVPC analysis for the PD model demonstrated satisfactory predictive accuracy over a month of treatment (i.e. 672h) (Figure 2B).

Monte Carlo simulations

Based on the final estimated parameters, 1000 Monte Carlo simulations were conducted using population parameter variability. As illustrated in Table 3, an AUC_{0-24} exceeding 30 mg·h/L is required to achieve at least an 80% probability of a $-1 \log_{10}$ IU/mL decrease after two weeks of treatment. Table 4 indicates that to attain an 80% probability of an unquantifiable viral load within 28 days of treatment, an AUC_{0-24} of 30 mg·h/L is necessary. To achieve this probability after 21 days, an AUC_{0-24} of 50 mg·h/L is required. As shown in Figure 3, there are minimal differences in probability for AUC_{0-24} values exceeding 80 mg·h/L. Additionally, the probability of achieving an undetectable viral load within 28 days is comparable for all simulated AUC_{0-24} values ranging from 80 to 120 mg·h/L (Figure 3).

Discussion

In this study, we developed a PK/PD model assessing the relationship between ganciclovir AUC_{0-24} and CMV viral load in transplanted children. Based on Monte Carlo simulations, we found that ganciclovir $AUC_{0-24} \geq 50$ mg·h/L is associated with an 80% probability of reaching undetectable viral load after 21 days of treatment. These results confirm that the exposures targets used in clinical practice based on universal prophylaxis in adult patients appears applicable for preemptive treatment in pediatric patients.

The data used for this study were already used to develop a PK model and a limited sampling strategy.¹³ However, considering that this model was developed using an iterative two stages

method, without any covariates, and inclusion criteria were different between both studies, it was chosen to reestimate a final estimated parameters using the Monolix software. Therefore, the final estimated PK parameters between Franck *et al.*'s model and ours are comparable, with a clearance (Cl/F) of 6.55 L/h for IV ganciclovir in Franck *et al.*'s model and 6.39 L/h (for a CrCl of 110 mL/min.1.73m²) in ours. However, the volume of distribution (V/F) was much higher in our study compared to Franck *et al.*'s model (17.7 L vs 7.59 L respectively). Nevertheless, this is concordant with various studies with volume of distribution ranging 24.3 L to 31.9 L.^{19,21-23}

The link between PK and PD has been poorly described so far.⁹ One PK/PD model involving SOT and HSCT in adult recipients, demonstrated a slow decrease in CMV viral loads whatever the AUC values were,²¹ while another model focusing on kidney adult transplant patients indicated a rapid reduction in viral loads after two weeks of treatment.¹⁹ Additionally, the latter study conducted simulations to assess the likelihood of achieving an undetectable viral load based on various dosages and creatinine clearance levels.¹⁹ However, this study used instantaneous concentration as PK input and the TDM was based on C₀ with a target range of 0.34 to 1.63 mg/L. Their results showed a rapid decline of viral load within the first two weeks but a therapy up to 49 days may be required to achieve a probability of target attainment of 90% for CMV suppression.

Our PD model effectively captured the dynamics of CMV viral loads as illustrated in Figure 2. This model, incorporating an indirect viral turnover mechanism with stimulation of viral degradation, was previously used in the PK/PD analysis of Coujutti *et al.*¹⁹ The indirect response model assumes that, in the absence of treatment, the viral load would remain constant (ratio kin/kout). This assumption could introduce bias and lead to an overestimation of the effect of GCV. However, a previous clinical trial that compared CMV viral load between a placebo group and a GCV-treated group found that the viral load appeared to remain constant in the placebo group, likely due to the immune system of transplant patients being unable to fight the infection.²⁴ This study supports the use of an indirect response model. We adapted the model of Coujutti *et al.* by substituting instantaneous concentrations with AUC₀₋₂₄, calculated using empirical Bayesian estimates from the PK model, as inputs for the PD model. This approach facilitated the exploration of the relationship between AUC and CMV viral loads. Except for half maximal effective concentration (Ec₅₀), the final parameter estimates from Coujutti *et al.*'s study were largely comparable to ours. Specifically, E_{max} values were 6.16 and 8.74, kout values were 0.00045 and 0.0003, and R₀ values (where R₀ = kin/kout) were 4.13 and 3.66, respectively.

In contrast to antibiotics, antiviral susceptibility lacks a straightforward standard pharmacodynamic (PD) parameter such as the minimum inhibitory concentration (MIC).²⁵ The FDA recommends determining the half-maximal Ec₅₀ in an appropriate *in vitro* or animal model

to establish efficacy. According to a systematic review, *in vitro* Ec50 values for (val)ganciclovir range from 0.01 to 9.5 mg/L.²⁶ Since (val)ganciclovir is administered twice daily, our AUC-based Ec50 can be converted into a concentration-based Ec50 by simply dividing it by 12 hours to obtain a mean concentration (mg/L). Therefore, our mean concentration-based Ec50 aligns with both *in vitro* literature²⁶ and *in vivo* studies (0.98 mg/L vs. 13.9 mg/L and 0.12 mg/L).^{19,21}

According to the Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, a persistent viral load after two weeks of treatment is considered an unsatisfactory response.² To mitigate this treatment failure, simulation results indicate that an AUC₀₋₂₄ should be between 30 and 60 mg·h/L to achieve at least a -1 log decrease in 80% and 90% of cases, respectively (Table 3). Moreover, a failure to eradicate plasma DNAemia at the end of treatment stands out as a significant predictor of virologic recurrence.²⁷ Hence, according to Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation and the Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice, treatment with (val)ganciclovir is recommended until CMV DNAemia is eradicated.^{2,20} Figure 3 and Table 4 illustrates the relation between AUC₀₋₂₄ and the probability of achieving an undetectable viral load based on simulations. According to these simulations, to achieve optimal treatment efficacy with an undetectable viral load in 80% of cases within a three weeks of treatment, AUC₀₋₂₄ should exceed 50 mg·h/L. However, according to Figure 3, the incremental benefit with AUC₀₋₂₄ values above 80 mg·h/L may be minimal, potentially not justifying the associated increased risk of adverse events.

Currently for treatment optimization, TDM serves as an effective tool and has been utilized in various clinical contexts.⁵ Stockmann *et al.* recommended targeting an AUC₀₋₂₄ between 40 and 60 mg·h/L for therapy optimization, particularly in adult patients.¹² However, the applicability of these targets in pediatric populations remained uncertain. To address this gap, our study confirms the optimal target range of 40–60 mg·h/L. Recently, a limited sampling strategy to compute AUC₀₋₂₄ has been developed and validated for pediatric transplant recipients, demonstrating that three samples are sufficient for accurate AUC₀₋₂₄ calculation and improved pharmacokinetic TDM.¹³ Together with this study, our work aims to enhance TDM from a PD perspective, enabling dose optimization to prevent treatment failures and achieve undetectable viral loads more rapidly.

Several limitations are acknowledged in our study. Firstly, the retrospective collection of PK and PD data may introduce potential inaccuracies in dosing and/or sampling times. Additionally, the limited number of PD data points for certain patients, as per the fixed inclusion criteria of at least two data points per patient, further constrained our analysis. Secondly, our study solely evaluates efficacy and does not explore the relationship between AUC and

myelotoxicity. Furthermore, our model does not account for potential CMV resistance strains, as none of our patients had proven resistant CMV, and for relapse after CMV viral load negativation (only 6 patients had positivation of their CMV viral load after discontinuation of treatment and were treated as separate patients). Indeed, immunosuppression is thought to play an important role in viral load kinetics and clearance. We were not able to analyze this variable in depth. We hypothesized that SOT children might be less immunosuppressed than HSCT recipients, however, these covariates were not found to be significant within our PD model, possibly due to the limited number of patients.

The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model used in this study accurately predicted the observed data. Monte Carlo simulations demonstrated that maintaining a ganciclovir AUC_{0-24} above 40 mg·h/L is essential for maximizing treatment efficacy. However, ganciclovir AUC_{0-24} exceeding 80 mg·h/L may increase the risk of adverse events without providing additional benefits. Further studies are needed to evaluate the relationship between drug exposure and toxicity.

Study highlights

Currently, ganciclovir AUC targets in pediatric pre-emptive treatment for CMV are derived from an adult universal prophylaxis study. In this study, a pharmacokinetic/pharmacodynamic model for ganciclovir/valganciclovir in pediatric transplant recipients showed maintaining $AUC_{0-24} \geq 40$ mg·h/L achieves optimal antiviral efficacy. AUCs above 80 mg·h/L provide minimal additional benefits and may increase toxicity. The model accurately predicted observed data and viral load outcomes. This might improve the therapeutic drug monitoring of ganciclovir for pediatric transplant recipients.

Acknowledgements

The authors declare that there are no acknowledgments to be made for this study.

Statements and Declarations

Data availability statement: Supporting information is available in the additional files and further supporting data is available from the authors on reasonable request.

Funding: Kévin Koloskoff received funding from the “association nationale recherche technologie” (ANRT) through a “convention industrielle de formation par la recherche” thesis (n°2021/1440). This research is also supported by Exactcure.

Competing Interests: The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval: Specific approval of an ethics committee is not needed for a non-interventional study based on anonymized data of authorized collections and written parental consent is not required.

Consent to participate: Not applicable

Consent for publication: Not applicable

Code availability: Mixtran model code is available in supplementary materials.

Authors contributions: KK wrote the manuscript ; KK, JBW and SB designed the research, all authors performed the research ; KK and JBW analyzed the data.

References

1. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002; 34: 1094–7.
2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 900–31.
3. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, *et al.* Valganciclovir Results in Improved Oral Absorption of Ganciclovir in Liver Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2811–5.
4. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2001; 32: 742–51.
5. Franck B, Autmizguine J, Marquet P, Ovetchkine P, Woillard J-B. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Drug Monitoring of Valganciclovir and Ganciclovir in Transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 112: 233–76.
6. Franck B, Woillard J-B, Théorêt Y, *et al.* Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 3105–14.
7. Ho SA, Slavin M, Roberts JA, Yong M. Optimization of Ganciclovir use in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients - the role of therapeutic drug monitoring. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 707–18.
8. Mårtson A-G, Edwina AE, Burgerhof JGM, *et al.* Ganciclovir therapeutic drug monitoring in transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 2356–63.
9. Mårtson A-G, Edwina AE, Kim HY, *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir: Where Are We? *Ther Drug Monit* 2022; 44: 138–47.
10. Selby PR, Shakib S, Peake SL, *et al.* A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of Ganciclovir/Valganciclovir in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60: 727–39.
11. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, *et al.* Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005; 79: 1477–83.
12. Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 205–19.
13. Franck B, Autmizguine J, Åsberg A, *et al.* Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60: 1449–62.

14. Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant patients. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 326–30.
15. Kasiari M, Gikas E, Georgakakou S, Kazanis M, Panderi I. Selective and rapid liquid chromatography/negative-ion electrospray ionization mass spectrometry method for the quantification of valganciclovir and its metabolite in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 864: 78–86.
16. Debord J, Risco E, Harel M, *et al.* Application of a gamma model of absorption to oral cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 375–82.
17. Koloskoff K, Benito S, Chambon L, *et al.* Limited sampling strategy and population pharmacokinetic model of mycophenolic acid in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: application of a double gamma absorption model with SAEM algorithm. *Eur J Clin Pharmacol* 2023.
18. Bergstrand M, Karlsson MO. Handling Data Below the Limit of Quantification in Mixed Effect Models. *AAPS J* 2009; 11: 371–80.
19. Cojutti PG, Heffernan AJ, Tängdén T, *et al.* Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Valganciclovir for Optimizing Preemptive Therapy of Cytomegalovirus Infections in Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2023; 67: e0166522.
20. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13512.
21. Mårtson A-G, Sturkenboom MGG, Knoester M, *et al.* Standard ganciclovir dosing results in slow decline of cytomegalovirus viral loads. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 466–73.
22. Caldés A, Colom H, Armendariz Y, *et al.* Population pharmacokinetics of ganciclovir after intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration in solid organ transplant patients infected with cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4816–24.
23. Wiltshire H, Hirankarn S, Farrell C, *et al.* Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 495–507.
24. Duke ER, Williamson BD, Borate B, *et al.* CMV viral load kinetics as surrogate endpoints after allogeneic transplantation. *J Clin Invest* 2021; 131: e133960, 133960.
25. Schmidt S, Barbour A, Sahre M, Rand KH, Derendorf H. PK/PD: new insights for antibacterial and antiviral applications. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 549–56.
26. Chemaly RF, Hill JA, Voigt S, Peggs KS. In vitro comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human double-stranded DNA viruses: A systematic literature review. *Antiviral Res* 2019; 163: 50–8.

27. Asberg A, Humar A, Jardine AG, *et al.* Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2009; 9: 1205–13.

Table 1: Demographic characteristics

Subject characteristics	Total
Number of occurrence	47
SOT / SCT	19/28
Male/female	26/21
Age (years)	7.5 (0.5– 21)
Weight (kg)	28.9 (6.3 – 95.2)
Urea (mmol/L)	6.4 (1.6 – 24.4)
Serum creatinine (µmol/l)	44 (9 – 414)
Height (cm)	126 (41 – 177)
CrCl*(mL/min/1.73m ²)	110 (9.52 – 226)
Dose (mg/kg)	
Oral (valganciclovir)	10.1 (6.18 – 17.1)
Intravenous (ganciclovir)	4.91 (0.61 – 8.81)
Concentrations PK (mg/L)	1.92 (0.05 – 24.4)
Viral load (log ₁₀ IU/mL)	3.18 (LLOQ – 5.52)
AUC _{0-tau} (mg.h/L)	17.5 (2.28 – 95.7)
Number of subject with:	
Foscarnet co-treatment	3
Serotherapy co-treatment	20
GVHD	12
Concomittent positive EBV	22

Data are expressed as median (min, max), SOT solid organ transplant, SCT Stem cell transplant, PK pharmacokinetics, LLOQ lower the limit of quantification, AUC_{0-tau} AUC between two doses (AUC₀₋₁₂, AUC₀₋₂₄), GVHD graft versus host disease, EBV Epstein-Barr virus

*Calculated according to the modified Schwartz formula.

Table 2: Final estimated parameters of the PK/PD model

Parameters	Final model estimate (% RSE)	Inter-individual variability (% RSE)
a1	4.88 (5.52)	0.21 (21.4)
b1	0.96 (10.9)	0.48 (17.1)
a2	24.9 (41.6)	0.90 (37.8)
b2	0.43 (37.7)	1.43 (20.3)
r	0.34 (9.7)	0.57 (21.1)
V (L)	17.7 (12.9)	0.68 (15.0)
k12 (h ⁻¹)	0.1 (47.0)	2.24 (17.3)
k21(h ⁻¹)	0.19 (41.8)	1.49 (25.2)
Cl _i (L/h)	2.71 (37.0)	0.78 (13.3)
β	0.0078 (41.8)	
Err1	0.85 (4.73)	
kin	0.0011 (6.21)	
kout (h ⁻¹)	0.0003 (6.46)	0.16 (13.1)
E _{max}	8.74 (14.9)	
E _{c50} (mg.h/L)	11.74 (50.0)	1.69 (24.2)
Err2	0.14 (7.02)	

Err1 is the additive residual error of the PK model, Err2 is the proportional residual error of the PD model.

$$Cl = Cl_i \cdot \exp(\beta \cdot CrCl)$$

a_i and b_i are the gamma distribution parameters, r is the fraction of dose absorbed from the first gamma function.

CrCl was calculated according to the modified Schwartz formula.

Table 3: Probability of $-1 \log_{10}$ IU/mL decrease after two weeks according to AUC_{0-24} exposure.

AUC_{0-24} (mg.h/L)	Probability of a decrease of 1 \log_{10} UI/mL after two weeks
10	56.1
20	71.7
30	80.4
40	85.5
50	88.7
60	90.2
70	91.0
80	92.2

Table 4: Probability of unquantifiable viral load over time according to AUC₀₋₂₄ exposure.

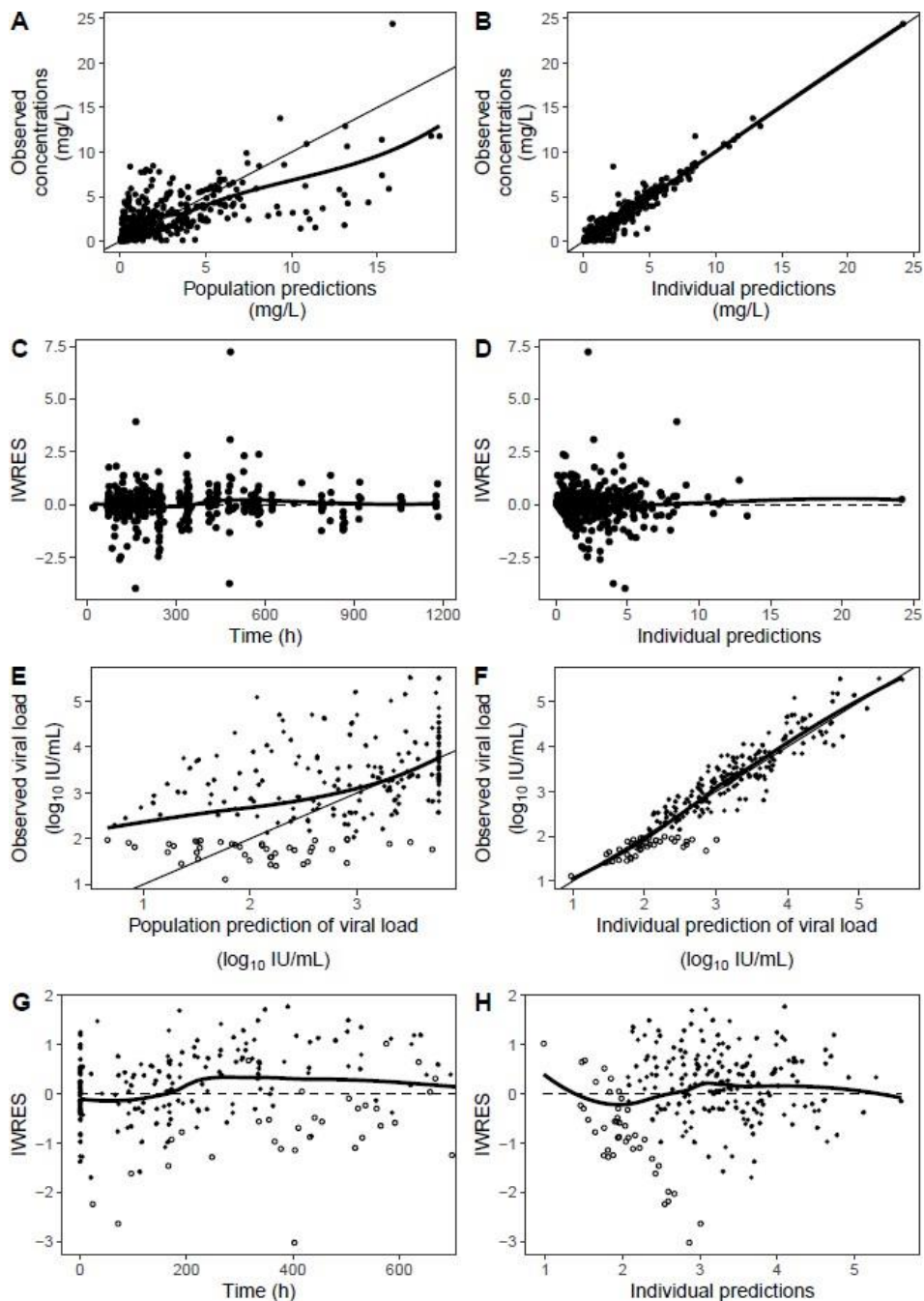
AUC ₀₋₂₄ (mg.h/L)	PTA at day			
	7	14	21	28
10	10.2	34.9	51.2	62.3
20	15.3	47.7	65.9	74.5
30	18.5	54.2	73.1	82.5
40	20.1	59.4	78.0	85.8
50	21.9	63.1	82.2	88.7
60	23.7	65.8	84.2	90.5
70	24.9	67.7	85.6	91.3
80	25.7	69.7	86.7	92.8
90	26.8	71.6	87.8	93.8
100	27.6	72.8	89.1	94.5
110	28.2	74.0	89.7	95
120	28.5	75	90.4	95.4

PTA, Probability of target attainment.

Bold values correspond to a probability of target attainment above 80%.

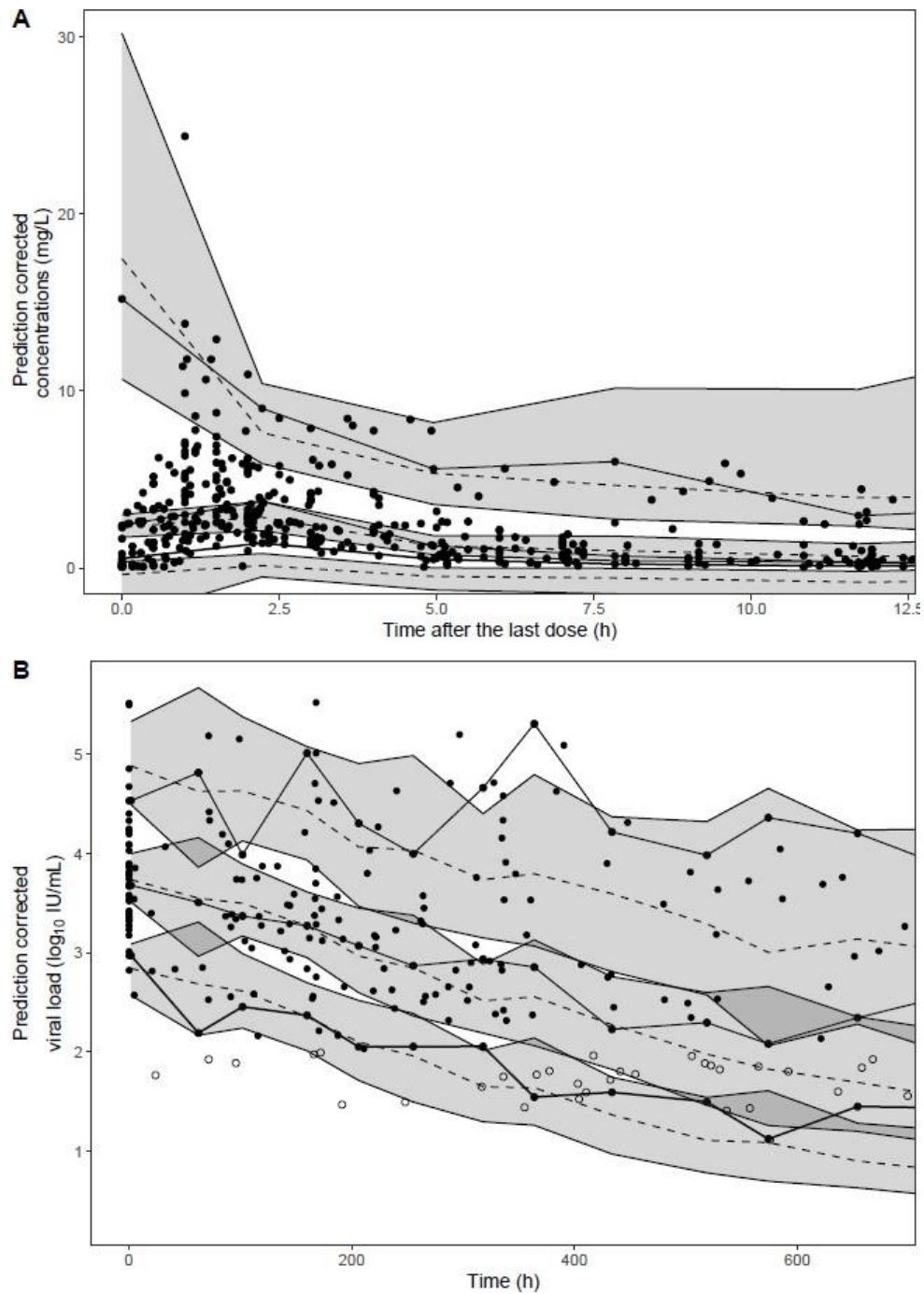
Figure legends:

Figure 1: Goodness of fit plots of the PKPD model in the training set



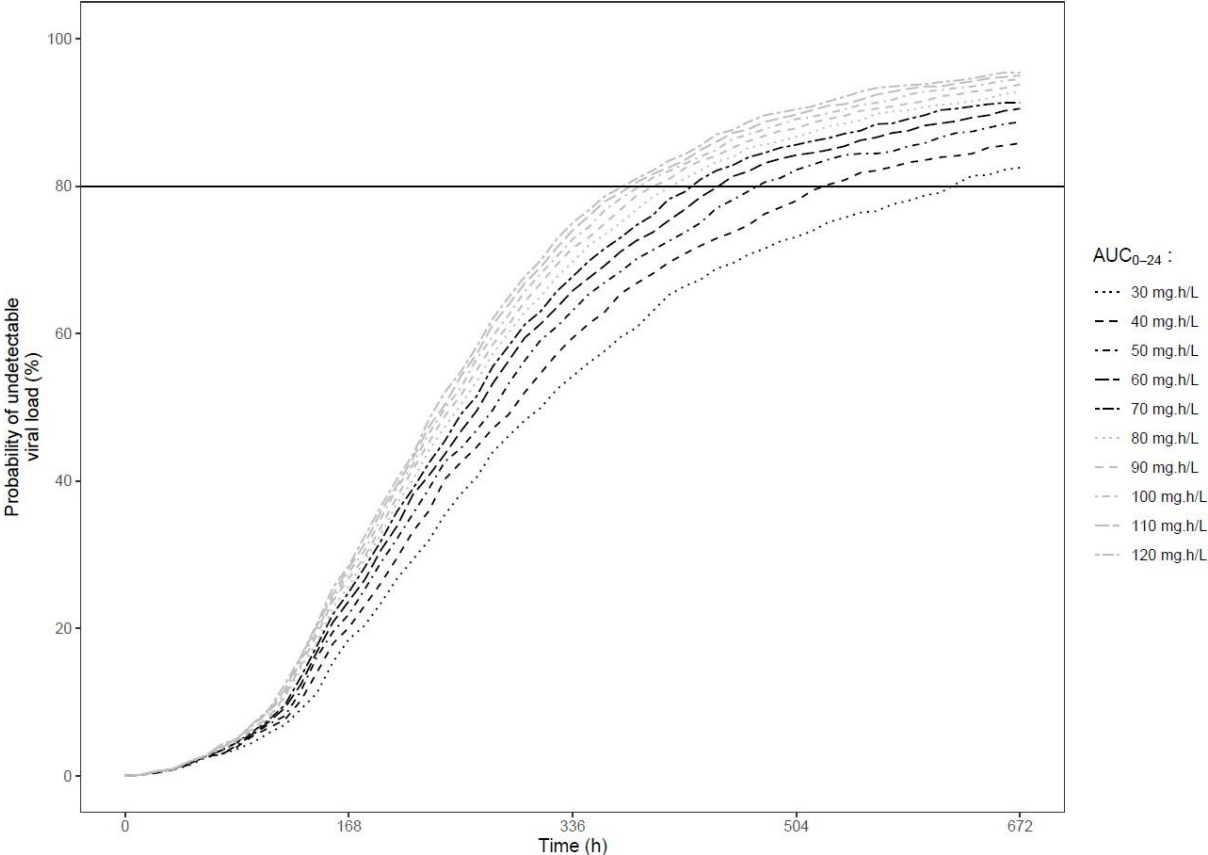
Goodness of fit plots of the pharmacokinetics model in the training set (A, B, C, D): (A) Observed concentrations (mg/L) against population predictions, (B) Observed concentrations (mg/L) against individual predictions (mg/L), (C) Individual weighted residual (IWRES) against time and (D) IWRES against IPRED. Goodness of fit plots of the pharmacodynamic model in the training set (E, F, G, H): (E) Observed concentrations (IU/mL) against population predictions (IU/mL), (F) Observed concentrations (IU/mL) against IPRED (IU/mL), (G) IWRES against time and (H) IWRES against IPRED. Black solid line are the splines.

Figure 2: PcVPC of the PKPD model in the training set



A: PcVPC of the PK model in the training set. B: PcVPC of the PD model in the training set. Theoretical 10th, 50th and 90th percentiles are represented as the dashed lines, observed 10th, 50th and 90th percentiles are represented as solid lines. Grey areas represent the 90% interval of confidence of the corresponding theoretical percentiles.

Figure 3: Probability of undetectable viral load over time with varying AUC values



Varying AUCs are represented by the dashed lines, from 30 mg.h/L to 120 mg.h/L. The probability to achieve an undetectable viral load in 80% of the cases is represented by the solid line.

II.2.2. Simulations individuelles pharmacodynamiques de la charge virale du (val)ganciclovir et du cytomegalovirus chez des greffés pédiatriques

Short communication en cours de soumission dans Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Dans ce dernier travail, une interface d'estimation bayésienne a été développée. Pour cela, le modèle PK/PD de population précédemment développé dans la quatrième étude de cette thèse, reliant l'exposition au GCV à la charge virale du CMV, a été utilisé. Pour évaluer les performances de prédictions, une comparaison entre observation et prédiction a été effectuée en fonction des données fournies au modèle.

Une étude de *Bayesian forecasting* a donc été entreprise en fournissant au modèle 1 donnée à J0 ou 2 données à J0 et J7 ou bien 3 données à J0, J7 et J14 afin d'évaluer les prédictions à J28 et au-delà. A travers ce travail, il a été montré que deux données à J0 et J7 permettent d'avoir une prédiction précise de la charge virale du CMV à J28 (MDAPE: 13.0, RMSE: 17.6%). Ces métriques d'évaluation ont montré des améliorations significatives avec l'ajout des deuxième et troisième données à J7 et J14, indiquant qu'une surveillance plus fréquente en début de traitement pourrait fournir de meilleures prédictions à long terme. De plus, des points de données supplémentaires après deux semaines de traitement pourraient être bénéfiques pour mieux prédire la dynamique de la charge virale si le traitement se prolonge au-delà de quatre semaines.

L'interface a d'abord été développée avec l'API R de Monolix/Simulx. Avec les informations fournies par l'utilisateur et les paramètres populations du modèles PK/PD, les paramètres individuels sont estimés puis permettent de calculer l'AUC₀₋₂₄ ainsi que la dynamique de la charge virale. L'interface permet ainsi aux cliniciens de prédire le jour où la charge virale CMV d'un patient atteint seuil de détectabilité en fonction de l'exposition au traitement, aidant ainsi à optimiser la thérapie selon les ajustements de dosage et la durée du traitement. Dans un second temps, l'entreprise Exactcure a développé un solveur spécifique en interne plutôt que Monolix/Simulx. L'interface a ainsi été rendue disponible au public. Bien que l'interface fournisse des informations intéressantes, l'expertise d'un clinicien reste essentielle pour prendre en compte des facteurs cliniques supplémentaires dans l'optimisation du traitement.

Ce travail final marque l'aboutissement du processus d'implémentation et de simulation entrepris au cours de la thèse. L'interface développée reflète l'intégration des compétences techniques et des connaissances acquises au fil de ces trois années de recherche. Ce projet témoigne non seulement de la consolidation des savoir-faire, mais aussi de l'évolution et de la maîtrise développée durant cette période.

A shiny interface to predict Cytomegalovirus viral load in pediatric transplant recipients treated with (val)ganciclovir

Kévin KOLOSKOFF^{1,2}, Julien WELZEL², Roxane LESTREZ², Bénédicte FRANCK^{3,4}, Sylvain BENITO², Julie AUTMIZGUINE^{5,6,7}, Yves THEORET⁷, Annabelle BRIAND⁶, Philippe OVETCHKINE⁶, Jean-Baptiste WOILLARD¹.

1. INSERM, University of Limoges, CHU Limoges, P&T, U1248, Limoges, France.
2. EXACTCURE, Nice, France.
3. Department of Clinical and Biological Pharmacology and Pharmacovigilance, Clinical Investigation Center, CIC-P 1414, Rennes, France
4. University of Rennes, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, École des Hautes Études en Santé Publique, IRSET (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), UMR S 1085, Rennes, France
5. Research Center, Centre Hospitalier Universitaire, Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada
6. Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire, Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada
7. Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Corresponding author:

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Address: Univ. Limoges, INSERM U1248 P&T, 2 rue du Pr Descottes, F-87000 Limoges, France.

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Funding: Kévin Koloskoff received funding from the “association nationale recherche technologie” (ANRT) through a “convention industrielle de formation par la recherche” thesis (n°2021/1440). This research is also supported by Exactcure.

Competing Interests: The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ganciclovir – pediatric – pharmacodynamics – preemptive therapy – viral load

Abstract

Ganciclovir (GCV) and its prodrug valganciclovir (VGCV) are the primary medications for preventing and treating cytomegalovirus (CMV) in transplant patients. However, significant inter-individual variability can result in under- or overexposure, leading to treatment failure, particularly in children. Therefore, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended to optimize therapy. This study aimed to assess the predictability of CMV viral load reduction and develop an interface for GCV TDM in pediatric recipients.

Based on an already published population pharmacokinetics/pharmacodynamics model linking area under the curve (AUC) and CMV viral load, the predictability of viral loads was evaluated with Bayesian forecasting. This was assessed according to bias (MDPE), inaccuracy (RMSE) and a qualitative response (QR) indicator that assess the adequacy between observations and simulations by categorizing the viral load as either detectable or undetectable. Additionally, a Shiny application has been developed to calculate the AUC based on a previously published limited sampling strategy (LSS) and to simulate the decrease in viral load until the virus becomes undetectable.

The prediction of viral loads at day 28 post treatment was optimal with at least two data at day 0 and day 7 (mean bias -5%, RMSE 17.6% and QR 71.4%) compare to only data at day 0 (bias -4.9%, RMSE 20.5% and QR 57.1%). The Shiny interface enables the prediction of AUC_{0-24} based on three samples at 1h/2h/3h and 1h/2h/6h post-dose for GCV and VGCV, respectively. Additionally, it predicts the decrease in CMV viral load with good precision based on two samples (day 0 and day 7) and the AUC_{0-24} to forecast the next 21 days of treatment. Bayesian forecasting demonstrated that the CMV viral load at day 28 was accurately predicted using data from day 0 and day 7. Based on this finding, a Shiny R interface was developed to facilitate TDM of GCV in pediatric recipients.

Key points: ganciclovir – pediatric – pharmacodynamics – preemptive therapy – viral load

Introduction

Cytomegalovirus (CMV), a double-stranded DNA virus classified within the Herpesviridae family, can lead to serious direct and indirect effects in solid organ transplants (SOT) and hematopoietic stem cell (HSC) recipients.¹ Reported incidence estimates of CMV infection varied greatly, ranging from 5.2% to 79.0%, according to type of organ transplanted and country.² Hence, effective antiviral treatments are essential to prevent CMV-related complications. Ganciclovir (GCV) and its prodrug valganciclovir (VGCV) are the primary medications for preventing and treating cytomegalovirus (CMV) in transplant patients.³

While pharmacokinetic (PK) studies in adult patients have shown that a large proportion achieve the target GCV area under the curve (AUC) at recommended doses, there is significant inter-individual variability in GCV AUC among children.⁴ Studies have shown that the recommended doses can lead to either overexposure or underexposure, increasing the risk of adverse effects or drug inefficacy.^{5,6} Therefore, therapeutic drug monitoring (TDM) is increasingly used in practice to adjust dosing, ensuring that treatment is optimized and tailored to the specific needs of each patient.^{7–10}

However, this approach to individualization often focuses solely on evaluating drug exposure without directly considering the relationship between exposure and clinico-biological effects, despite observed correlations.^{10–12} Therefore, it would be beneficial to adjust doses based on both GCV concentrations and CMV viral loads. Based on a previous population pharmacokinetic / pharmacodynamic (PK/PD) model, the objectives of this study were (i) to assess the predictability of CMV viral load reduction and (ii) to develop an interface for GCV TDM in pediatric recipients using PK and PD feedbacks.

Materials and Methods

Data collection and sampling

Children were retrospectively recruited from CHU Sainte-Justine, a tertiary pediatric hospital center in Montreal, QC, Canada. CMV DNA in peripheral blood was monitored weekly for the initial 100 days post-transplant and then monthly for up to 6 months. To be included in the study, participants had to have undergone transplantation (SOT or HSC) between January 2007 and December 2015, received valganciclovir and/or IV ganciclovir for CMV disease prevention, and had an available PK profile with at least two CMV viral loads per patient.

CMV viral loads were measured using a custom-developed quantitative polymerase chain reaction (QPCR) assay, which employed a standard curve derived from quantified commercial controls from Advanced Biotechnology (strain AD169), with a Limit of quantification (LOQ) at 200 copies/mL.

Bayesian forecasting

Using a previously published population PK/PD model, predictions of CMV viral loads were compared to actual observations at various time points: day 0, day 7, day 14, day 21, day 28, and beyond. The comparisons were made based on the data provided to the model as follows: predictions and observations at day 7, day 14, day 28, and beyond were compared using only day 0 data. Next, observations at day 14, day 21, day 28, and beyond were compared to simulations using data from both day 0 and day 7. Finally, comparisons were made at day 21, day 28, and beyond using data from day 0, day 7, and day 14.

Observations and simulations were compared according to the median bias (equation 1), the accuracy (MDAPE – equation 2), the precision (RMSE – equation 3) and a qualitative response (QR) that assess the adequacy between observations and simulations by categorizing the viral load as either detectable or undetectable. Thresholds were set to define a good prediction as having a MDPE < 10%, MDAPE and RMSE < 20% and a QR > 70%.

Equation 1:

$$MDPE (\%) = \text{MEDIAN} \left(\frac{CMV_{predicted} - CMV_{observed}}{CMV_{observed}} \right) \times 100$$

Equation 2:

$$MDAPE (\%) = \text{MEDIAN} \left| \left(\frac{CMV_{predicted} - CMV_{observed}}{CMV_{observed}} \right) \right| \times 100$$

Equation 3:

$$RMSE (\%) = \frac{1}{N} \times \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{CMV_{predicted} - CMV_{observed}}{CMV_{observed}} \right)^2} \times 100$$

Shiny interface

A Shiny R interface was developed using Monolix/Simulx (version 2023R1, Lixoft SAS, a Simulations Plus company) and RStudio (version 4.2.2). The population parameters from the previously published population PK/PD model were fixed to their final estimates. Empirical Bayesian estimates (EBEs) for each simulation were then calculated using the Monolix R API and the data provided by the user. For AUC_{0-24} calculations, the following informations are required: creatinine clearance (CrCl, mL/min/1.73m²), route of administration, concentrations at 1h/2h/3h for IV or 1h/2h/6h for the oral route, infusion time (if IV), (V)GCV dose, and whether the patient is at steady state. A previously published limited sampling strategy (LSS) showed that AUC_{0-24} was best estimated with these time points.¹³ To simulate CMV viral load, the interface requires AUC_{0-24} values, viral loads, and the time intervals between data points.

Results

Data collection

A total of 39 children met the inclusion criteria. However, 6 children underwent two or more treatment periods with (V)GCV, leading to a decrease in CMV viral loads below the LOQ. Each occurrence was treated as a separate subject, resulting in 43 subjects for analysis and a total of 197 viral loads included. Patient characteristics were detailed in our previous article. Three test sets were constructed to recalibrate the model. The first set included 43 viral loads, consisting solely of data from day 0, with no data below the LOQ. The second set included 86 viral loads, comprising data from days 0 and 7, with one data point below the LOQ. The third set included 87 viral loads, with data from days 0, 7, and 14, and four data points below the LOQ.

Bayesian forecasting

Using the previously published model, Bayesian forecasting was applied to the three test sets and evaluated with the data that were not included in the test sets. As shown in Table 1, a single data point at day 0 is insufficient for accurately predicting viral load at day 28 and beyond (RMSE: 20.5% and QR: 57.1%). However, two data points at day 0 and day 7 provide sufficient accuracy for predicting viral load until day 28 (MDAPE: 13.0, RMSE: 17.6%, and QR: 71.4%). Predictions at day 28 was improved with the third data point at day 14 (MDAPE: 6.37%, RMSE 15.0%, QR 68.8%). Additionally, including the third data point enables accurate predictions beyond day 28.

Shiny interface

The Shiny R interface enables the calculation of AUC_{0-24} based on patient and dosage characteristics, as well as the prediction of CMV viral loads. This facilitates the optimization of

TDM for patients, incorporating both PK and PD feedback. For example, for a patient with a CrCl of 90 mL/min/1.73m², a first dose of 150 mg IV GCV administered over a 1-hour infusion (non-steady state) twice daily, resulting in concentrations of 3.8 mg/L at 1 hour, 2.8 mg/L at 2 hours, and 2.1 mg/L at 3 hours post-dose, yields an estimated AUC₀₋₂₄ of 30.6 mg·h/L. If this patient has an initial viral load of 5 log₁₀ IU/mL, and 7 days later a viral load of 4.5 log₁₀ IU/mL, the viral load is predicted to become undetectable (2.3 log₁₀ IU/mL) after 27 days of treatment with a 30.6 mg·h/L AUC₀₋₂₄. However, if the AUC₀₋₂₄ is increased to 60 mg·h/L, the viral load is predicted to become undetectable around day 23. Five days later, if the patient has a third viral load of 3.8 log₁₀ IU/mL, increasing the AUC₀₋₂₄ to 80 mg·h/L is predicted to result in an undetectable viral load around day 22.

Discussion

In this study, we performed Bayesian forecasting to assess the predictability of CMV viral load using an already published population PK/PD model. Our findings indicate that at least two data points are necessary to accurately predict 28 days of treatment outcomes. Based on these results, a Shiny R application was developed to optimize therapeutic drug monitoring (TDM) using both PK and PD feedback.

According to The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, during the treatment phase, weekly plasma CMV DNA testing is recommended for a minimum of 2 weeks.¹⁴ Bayesian forecasting demonstrated that using only the first data at day 0 was not sufficient to accurately predict the end of the treatment. The metrics MDAPE, RMSE, and QR showed marked improvements with the addition of the second and third data points, indicating that more frequent monitoring early in the treatment process can provide better predictive insights. Furthermore, additional data points after two weeks of treatment could be beneficial for better predicting the undetectability of viral load if the treatment extends beyond four weeks.

The Shiny R application provides a user-friendly interface for calculating AUC₀₋₂₄ and predicting viral load reductions, facilitating the implementation of individualized treatment plans in clinical practice. According to actual guidelines, preemptive treatment duration is recommended until clinical resolution of disease and eradication of CMV DNAemia below LOQ of 200 IU/mL.¹⁴ The interface enables clinicians to predict the day a patient's CMV viral load will fall below this threshold based on treatment exposure, aiding in optimizing therapy regarding dosing adjustments and treatment duration. In our previous example, increasing the exposure from 60 to 80 mg·h/L only reduces the treatment duration by one day, demonstrating that while the interface provides valuable insights, a clinician's expertise is still essential for considering additional clinical factors in treatment optimization.

Our study builds on previous research that identified significant inter-individual variability in GCV AUC among children, highlighting the need for individualized dosing strategies.⁶ TDM is increasingly employed to optimize GCV treatment in this specific population. By using TDM, clinicians can better manage CMV infections in transplant recipients, potentially improving clinical outcomes and reducing CMV-related complications. Previous studies recommended using TDM to achieve optimal GCV exposure but focused solely on pharmacokinetic indicators such as AUC and C₀.^{5,7,10} The development of a limited sampling strategy (LSS) that accurately estimates AUC₀₋₂₄ with three post-dose samples supports this approach.¹³ Our previous study demonstrated that the optimal target range for AUC₀₋₂₄ in children is 40–60 mg·h/L, with the potential to increase to 80 mg·h/L to accelerate viral decay. This work aims to enhance TDM by integrating insights from both studies.

This study has several limitations. The retrospective design and relatively small sample size of 43 subjects may restrict the generalizability of the findings. Additionally, Bayesian forecasting was assessed using data that were employed to develop and evaluate the population PK/PD model. An assessment with an external dataset would be beneficial to extrapolate these findings to a different population. Furthermore, the accuracy of predictions requires further validation in larger, prospective studies.

In conclusion, this study highlights the importance of using at least two data points for accurate CMV viral load predictions and demonstrates the utility of a Shiny application in optimizing TDM for pediatric transplant recipients. By incorporating both PK and PD feedback, this approach offers a more personalized and effective strategy for managing CMV infections, ultimately improving patient care and treatment outcomes.

Study highlights

This study utilizes a previously published population PK/PD model linking GCV exposure to CMV viral load to evaluate the predictability of viral load reduction using Bayesian forecasting. Two data points within the first week enable accurate prediction of viral load over a month of treatment. Based on these findings, a Shiny interface has been developed to enhance therapeutic drug monitoring and optimize dosing regimens by incorporating both patient-specific PK and PD feedback.

Acknowledgements

The authors declare that there are no acknowledgments to be made for this study.

Statements and Declarations

Data availability statement: Supporting information is available in the additional files and further supporting data is available from the authors on reasonable request.

Ethics approval: Specific approval of an ethics committee is not needed for a non-interventional study based on anonymized data of authorized collections and written parental consent is not required.

Consent to participate: Not applicable

Consent for publication: Not applicable

Authors contributions: KK wrote the manuscript ; KK, JBW and SB designed the research, all authors performed the research ; KK analyzed the data.

References

1. Ljungman, P., Griffiths, P. & Paya, C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **34**, 1094–1097 (2002).
2. Slavin, M. *et al.* 424.7: Epidemiology of Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid Organ Transplant Recipients in Selected Countries Outside of North America and Europe: A Systematic Review. *Transplantation* **106**, S477 (2022).
3. Pescovitz, M. D. *et al.* Valganciclovir Results in Improved Oral Absorption of Ganciclovir in Liver Transplant Recipients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 2811–2815 (2000).
4. Scott, J. C., Partovi, N. & Ensom, M. H. H. Ganciclovir in solid organ transplant recipients: is there a role for clinical pharmacokinetic monitoring? *Ther. Drug Monit.* **26**, 68–77 (2004).
5. Stockmann, C., Roberts, J. K., Knackstedt, E. D., Spigarelli, M. G. & Sherwin, C. M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **11**, 205–219 (2015).
6. Vethamuthu, J., Feber, J., Chretien, A., Lampe, D. & Filler, G. Unexpectedly high inter- and inpatient variability of ganciclovir levels in children. *Pediatr. Transplant.* **11**, 301–305 (2007).
7. Franck, B., Autmizguine, J., Marquet, P., Ovetckine, P. & Woillard, J.-B. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Drug Monitoring of Valganciclovir and Ganciclovir in Transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.* **112**, 233–276 (2022).
8. Franck, B. *et al.* Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **87**, 3105–3114 (2021).
9. Ho, S. A., Slavin, M., Roberts, J. A. & Yong, M. Optimization of Ganciclovir use in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients - the role of therapeutic drug monitoring. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **19**, 707–718 (2021).
10. Mårtson, A.-G. *et al.* Ganciclovir therapeutic drug monitoring in transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* **76**, 2356–2363 (2021).
11. Wiltshire, H. *et al.* Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* **79**, 1477–1483 (2005).
12. Cojutti, P. G. *et al.* Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Valganciclovir for Optimizing Preemptive Therapy of Cytomegalovirus Infections in Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **67**, e0166522 (2023).
13. Franck, B. *et al.* Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. *Clin. Pharmacokinet.* **60**, 1449–1462 (2021).

14. Kotton, C. N. *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* **102**, 900–931 (2018).

Table 1: Bayesian forecasting results

Dataset	Time	MDPE (%)	MDAPE (%)	RMSE (%)	Qualitative response (%)
Day 0	Week 1 (d7)	-2.28	12.9	17.7	95.3
	Week 2 (d14)	-4.74	21.6	29.6	75.8
	Week 3 (d21)	-9.50	22.6	30.9	50.0
	Week 4 (d28)	-4.90	14.8	20.5	57.1
	+ Week 4 (+d28)	0	8.25	20.0	52.3
Day 0 – Day 7	Week 2 (d14)	-6.36	14.0	18.4	84.8
	Week 3 (d21)	0	18.8	23.8	71.4
	Week 4 (d28)	-4.98	13.0	17.6	71.4
	+ Week 4 (+d28)	0	7.44	20.2	57.1
Day 0 – Day 7 – Day 14	Week 3 (d21)	0	6.48	19.2	77.8
	Week 4 (d28)	0	6.37	15.0	68.8
	+ Week 4 (+d28)	5.04	5.41	18.6	66.6

MDPE, Median prediction error ; MDAPE, Median absolute prediction error ; RMSE, Root mean squared error

Discussion - Conclusion

L'objectif principal de cette thèse CIFRE était de développer des outils de recalibration bayésiens PK et PD pour améliorer le suivi thérapeutique des patients sous immunosuppresseurs, ainsi que de concevoir des solutions de recalibration internes à l'entreprise.

Le premier axe de cette thèse se focalise sur le MMF. En raison de la grande variabilité interindividuelle et de la marge thérapeutique étroite de cette molécule, de nombreux modèles de PK de population ont déjà été développés. Diverses structures d'absorption ont été publiées, telles que Tlag (80–82), Erlang (25,83,84), ou des distributions gamma. (27,68–72) Des modèles semi-mécanistiques décrivant conjointement la pharmacocinétique du MPA et du MPAG, incluant l'EHC, ont également été proposés.(85–87) Le premier travail a donc consisté à comparer ces différentes structures et à implémenter le modèle d'absorption avec distribution gamma dans le langage Mixtran. C'est ce dernier modèle qui a permis d'obtenir les meilleures estimations des données *a posteriori*. L'apprentissage de ce modèle avec l'algorithme SAEM a montré des résultats similaires à ceux des études précédentes utilisant des algorithmes non paramétriques ou en deux étapes. Cette implémentation dans Monolix permettra une utilisation plus large de ce modèle d'absorption pour d'autres molécules et dans divers contextes cliniques. De plus, l'implémentation de la solution analytique de ce modèle dans Monolix a permis une réduction du temps de calcul très importante comparée au modèle avec compartiments de transit. Ce premier travail a permis d'acquérir des nouvelles connaissances, notamment sur le langage utilisé dans Monolix, qui ont ensuite servis pour les différents travaux de cette thèse.

Aussi, à partir de ce premier travail, une nouvelle LSS a été développée et validée pour une population de patients pédiatriques atteints de lupus. Ce nouvel outil clinique a permis de confirmer l'évaluation menée sur la LSS développés pour cette population dans des études précédentes.(88,89) Bien que les temps de prélèvements optimaux soient légèrement différents entre ces études, les performances restent identiques.

Afin de valider l'implémentation utilisée dans le premier travail, une deuxième LSS a été développée à partir du même modèle structurel pour une population adulte indienne atteinte de néphropathie lupique. Très peu d'études ont exploré la PK du MMF chez la population indienne, malgré des différences ethniques avérées.(77,90,91) Le modèle de double absorption gamma s'est révélé très performant dans cette population, et la LSS a montré de bons résultats. Cependant, une limite majeure de cette étude était la nature rétrospective et incomplète des données, avec des points de prélèvement n'allant que jusqu'à 6 heures post-dose, alors que l'EHC peut apparaître entre 6 et 12 heures après la dose. Bien que des

données de concentrations de MPAG étaient disponibles, un modèle intégrant ce cycle ne s'est donc pas avéré plus performant que le modèle avec absorption gamma. Aussi, en raison du nombre limité d'échantillons, la LSS a été développée à partir de données simulées basées sur le modèle, ce qui peut introduire un biais puisque les données utilisées pour développer cet outil proviennent de la même distribution que celles pour l'évaluer. Néanmoins, ce travail a permis de prendre en main l'outil de simulation de la suite Lixoft – SimulX.

Dans ces deux premières études, une limite importante du modèle était le shrinkage qui était élevé pour certains paramètres. Un shrinkage élevé apparaît notamment lorsque les données sont insuffisamment riches pour estimer précisément les paramètres individuels. Ce dernier indique que les paramètres individuels sont influencés par les valeurs des paramètres populationnels. Cela peut entraîner plusieurs conséquences, notamment une mauvaise fiabilité dans le calcul des paramètres individuels ou bien une non mise en évidence de l'effet des covariables sur les paramètres individuels. Cependant, Monolix fournit une solution efficace afin d'évaluer le calcul des paramètres individuels, lorsque le shrinkage est élevé. Au lieu d'utiliser le mode de la distribution conditionnelle lors de l'évaluation, Monolix permet d'utiliser des valeurs de paramètres échantillonnées aléatoirement dans cette distribution pour évaluer le modèle. Ceci permet de considérer les échantillons aléatoires comme s'ils étaient échantillonnés à partir de la distribution de la population et ainsi d'avoir des paramètres (ou échantillons) individuels reflétant cette distribution.(92)

Dans ces deux premières études, l'analyse des covariables n'a révélé aucune covariable améliorant significativement le modèle. Comme démontré précédemment, compte tenu de l'excellent ajustement du modèle structurel, il n'y a pas de place pour des covariables supplémentaires.(93) De plus, seules quelques variables biologiques étaient disponibles, et des données telles que l'albuminémie ou les co-traitements, connus pour être les plus influentes dans la PK du MPA, n'étaient pas disponibles pour tous les patients des deux études. Cependant, dans le cas d'une estimation *a posteriori* de l'AUC basée sur des échantillons observés, les covariables n'ont que peu d'intérêt. Dans ce contexte, les informations apportées par les concentrations suffisent pour estimer l'AUC.(73)

Dans le troisième travail de cette thèse, un modèle d'absorption gamma a été développé et validé avec comme covariable le co-traitement du MMF, tacrolimus ou CSA. La CSA, en inhibant les MRP-2 et P-gp dans le tractus gastro-intestinal, réduit le l'EHC du MPA, influençant ainsi son exposition.(94) Ainsi, la combinaison de MMF avec tacrolimus entraînait une probabilité plus élevée d'atteindre la cible thérapeutique, tout en réduisant la posologie de MMF. Ce travail a permis de formuler de nouvelles recommandations de posologies de MMF selon l'inhibiteur de calcineurine avec lequel il est coadministré, pour les patients transplantés cardiaques. En effet, les directives cliniques actuelles recommandent des doses standards de

MMF sans ajustement selon les co-traitements spécifiques, (21) soulignant une lacune que nos résultats abordent en mettant en évidence la nécessité d'une posologie individualisée. Ce troisième travail a montré que le modèle implémenté et développé au début de cette thèse peut être utilisé de différentes façons, en recalibration bayésienne *a posteriori* comme dans les deux premières études, mais aussi en simulation *a priori*, basé sur des covariables comme dans ce 3^{ème} travail.

Un travail sur le Myfortic a aussi été réalisé au cours de cette thèse. Cette étude, soumise au *British Journal of Clinical Pharmacology*, est la première à développer un modèle de PK de population pour le Myfortic en utilisant un modèle d'absorption à double distribution gamma, implémenté avec une approche NLME. C'est également la première étude basée sur une population comprenant plusieurs types de greffes d'organes solides et des patients atteints de maladies auto-immunes, ce qui en facilite la généralisation. Le modèle a démontré d'excellentes performances en termes d'estimation individuelle et de prédictions, permettant de prédire l'AUC via une LSS. Trois échantillons prélevés dans les quatre premières heures suivant la dose (0.3h – 2h – 4h), peuvent ainsi être utilisés en routine dans le cadre du STP, améliorant ainsi l'individualisation de la dose des patients. Cette LSS sera bientôt implémentée dans le site ABIS du CHU de Limoges (<https://abis.chu-limoges.fr/>).

Un des objectifs cliniques initiaux de cette thèse était l'ajustement des doses de MMF à partir d'un modèle PK/PD reliant l'exposition du MPA au nombre de neutrophiles circulants. Un premier modèle quantitatif (modèle type « Friberg »), a été élaboré sur des données de patients greffés rénaux.(95) Cependant, ce modèle n'a pas réussi à prédire avec précision le nombre de neutrophiles, en particulier lorsque ce dernier était inférieur au seuil de neutropénie. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette limitation, notamment le faible nombre de données PK par rapport aux données PD, les intervalles de temps très longs entre les différentes mesures, ainsi que le fait que les données PK et PD n'aient pas été recueillies simultanément. C'est pourquoi un deuxième modèle, de nature qualitative (*joint model*), a été mis au point pour associer l'exposition du MPA à l'événement « neutropénie » (*Time To Event*). Néanmoins, ce modèle n'a pas non plus réussi à établir un lien entre ces deux variables. En effet, l'incorporation de l'exposition du MPA dans le modèle de survie n'a pas amélioré de manière significative les prédictions. Malgré cela, de nouvelles connaissances ont été acquises, sur la PD et les modèles de survie ainsi que les modèles joints, permettant des avancées plus rapides sur le deuxième axe de la thèse.

Le deuxième axe de cette thèse se focalise sur la modélisation du GCV. Avant ce travail, les cibles thérapeutiques d'AUC utilisées en traitement préemptif en pédiatrie étaient extrapolées d'une étude chez l'adulte en traitement prophylactique.(50) Aucune étude publiée en pédiatrie n'avait fait le lien entre AUC et charge virale. C'est pourquoi, le premier travail pour cette

molécule a été le développement d'un modèle PK et PD. Le modèle PK servant à calculer l'AUC, le modèle PD faisant le lien entre l'AUC et la diminution de la charge virale du CMV au cours du temps. Ce travail a permis d'établir les premières recommandations d'AUC cibles publiées pour le traitement préemptif du CMV en pédiatrie. Récemment, une LSS permettant de calculer l'AUC a été développée et validée pour les receveurs de greffe pédiatriques, démontrant que trois échantillons suffisent pour un calcul précis de l'AUC₀₋₂₄ et une amélioration de la STP d'un point de vue PK.(60) Encore plus récemment, un modèle de *machine learning* développé à partir de simulations de Monte Carlo et validé sur les mêmes données que l'étude précédente permettait d'estimer précisément l'AUC sur la base de deux concentrations uniquement.(96) Avec cette étude, notre travail vise à améliorer la STP d'un point de vue PD, permettant l'optimisation des doses pour prévenir les échecs de traitement et atteindre plus rapidement des charges virales indétectables.

Afin de fournir un outil complet et utile pour les cliniciens, une interface de recalibration bayésienne a été développée. Pour cela, il a été nécessaire d'évaluer les prédictions PD par rapport aux observations réelles, en tenant compte des données disponibles au moment de la simulation. Cette étude de *bayesian forecasting* constitue le dernier travail effectué dans cette thèse. Nous avons démontré qu'au moins deux mesures de charge virale étaient nécessaires pour simuler avec précision la charge virale du CMV à 28 jours. Selon « *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation* », il est recommandé de quantifier la charge virale du CMV chaque semaine pendant au moins deux semaines durant la phase de traitement, et de poursuivre le traitement jusqu'à l'éradication de la virémie.(79) L'outil développé dans ce travail permet aux cliniciens de prédire le jour où la charge virale d'un patient atteint le seuil d'indétectabilité en fonction de l'exposition au GCV, aidant ainsi à optimiser la thérapie en ajustant la dose et la durée du traitement. Toutefois, ce travail optimise le STP des patients d'un point de vue de l'efficacité. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'aspect toxique du GCV, notamment en ce qui concerne les effets indésirables hématologiques. Cette dernière étude est l'aboutissement des connaissances acquises au cours de cette thèse, en termes d'implémentation de modèle PK et PD dans la suite Lixoft (Monolix/SimulX), de recalibration bayésienne, de simulations et des connaissances acquises sur le langage de programmation R.

En résumé, cette thèse a permis de développer des outils visant à améliorer STP des patients sous immunosuppresseurs. Elle a également généralisé l'utilisation du modèle d'absorption avec distribution gamma en l'implémentant dans une approche NLME. Des connaissances techniques ont aussi été acquises, notamment sur la suite LIXOFT, sur le langage de programmation R, et sur l'utilisation de modèle pharmacométrique en recherche clinique. De

plus, l'entreprise Exactcure a pu développer un estimateur bayésien et acquérir une expertise dans ce domaine.

Sur le plan clinique, pour le MPA, trois LSS ont été mises au point pour des patients atteints de lupus ou transplanté d'organes, afin d'optimiser le calcul des AUCs pour le MMF et le Myfortic. De plus, de nouvelles recommandations de posologie, tenant compte des co-traitements du MMF, ont également été formulées en transplantation cardiaque. Concernant le GCV, des recommandations d'AUC cibles optimales pour le traitement préemptif du CMV ont été émises. En outre, cette thèse a permis à Exactcure de concevoir un solveur bayésien capable d'estimer les paramètres individuels à partir des priors et des retours PK et PD des patients. Une interface de recalibration bayésienne a également été mise à disposition des cliniciens pour optimiser le STP des patients.

Ces travaux ouvrent la voie à plusieurs perspectives. Sur le plan clinique, l'intégration de ces outils dans la pratique quotidienne pourrait améliorer la personnalisation des traitements, en particulier pour les patients à risque de toxicité ou de réponse suboptimale. À l'avenir, il serait pertinent de valider ces outils dans des études cliniques à plus grande échelle et de les adapter à d'autres populations de patients. Par ailleurs, l'amélioration continue des algorithmes bayésiens, en les enrichissant avec des données issues de l'intelligence artificielle, pourrait encore renforcer la précision des estimations des paramètres individuels, ouvrant ainsi de nouvelles voies pour la médecine personnalisée. Ces travaux constituent donc une base solide pour le développement de stratégies thérapeutiques encore plus ciblées et efficaces à l'avenir.

Références bibliographiques

1. Bentley R. Mycophenolic Acid: A One Hundred Year Odyssey from Antibiotic to Immunosuppressant. *Chem Rev.* 1 oct 2000;100(10):3801-26.
2. Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J.* juill 1969;113(3):515-24.
3. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* mai 2000;47(2-3):85-118.
4. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, Eugui EM, Allison AC. Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc.* août 1990;22(4):1659-62.
5. Arns W. Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of mycophenolic acid therapy: a consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc.* 2007;39(1):88-93.
6. de Winter BCM, Mathot RAA, Sombogaard F, Vulto AG, van Gelder T. Nonlinear Relationship between Mycophenolate Mofetil Dose and Mycophenolic Acid Exposure: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mars 2011;6(3):656-63.
7. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* juin 1998;34(6):429-55.
8. Genvigir FDV, Cerda A, Hirata TDC, Hirata MH, Hirata RDC. Mycophenolic acid pharmacogenomics in kidney transplantation. *J Transl Genet Genomics.* 28 août 2020;4(4):320-55.
9. Woillard JB, Debord J, Marquet P. Comment on "Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid: An Update". *Clin Pharmacokinet.* 1 sept 2018;57(9):1211-3.
10. Cattaneo D, Cortinovis M, Baldelli S, Bitto A, Gotti E, Remuzzi G, *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolate sodium and comparison with the mofetil formulation in stable kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* nov 2007;2(6):1147-55.
11. van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther Drug Monit.* avr 2001;23(2):119-28.
12. Shipkova M, Armstrong VW, Kuypers D, Perner F, Fabrizi V, Holzer H, *et al.* Effect of cyclosporine withdrawal on mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplant recipients with deteriorating renal function: preliminary report. *Ther Drug Monit.* déc 2001;23(6):717-21.
13. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, Schweda F, Shipkova M, Fischer W, *et al.* Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* oct 2009;49(10):1196-201.
14. Fukuda T, Brunner HI, Sagcal-Gironella ACP, Vinks AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may reduce enterohepatic recirculation of mycophenolic acid in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ther Drug Monit.* oct 2011;33(5):658-62.

15. Vietri M, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM. Mycophenolic acid glucuronidation and its inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs in human liver and kidney. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2000;56(9-10):659-64.
16. Benjanuwattra J, Pruksakorn D, Koonrunsesomboon N. Mycophenolic Acid and Its Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions in Humans: Review of the Evidence and Clinical Implications. *J Clin Pharmacol.* mars 2020;60(3):295-311.
17. Pieper AK, Buhle F, Bauer S, Mai I, Budde K, Haffner D, *et al.* The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* oct 2004;19(10):2630-3.
18. Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, *et al.* Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* janv 2017;6(1):76-85.
19. Kato R, Ooi K, Ikura-Mori M, Tsuchishita Y, Hashimoto H, Yoshimura H, *et al.* Impairment of mycophenolate mofetil absorption by calcium polycarbophil. *J Clin Pharmacol.* nov 2002;42(11):1275-80.
20. Schmidt LE, Rasmussen A, Nørrelykke MR, Poulsen HE, Hansen BA. The effect of selective bowel decontamination on the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* août 2001;7(8):739-42.
21. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, *et al.* Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 1 avr 2021;43(2):150-200.
22. Brunet M, Cirera I, Martorell J, Vidal E, Millán O, Jiménez O, *et al.* Sequential determination of pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid in liver transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 27 févr 2006;81(4):541-6.
23. Kaplan B, Gaston RS, Meier-Kriesche HU, Bloom RD, Shaw LM. Mycophenolic acid exposure in high- and low-weight renal transplant patients after dosing with mycophenolate mofetil in the Optcept trial. *Ther Drug Monit.* avr 2010;32(2):224-7.
24. de Winter BCM, Monchaud C, Prémaud A, Pison C, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, *et al.* Bayesian estimation of mycophenolate mofetil in lung transplantation, using a population pharmacokinetic model developed in kidney and lung transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 1 janv 2012;51(1):29-39.
25. Musuamba FT, Mourad M, Haufroid V, Demeyer M, Capron A, Delattre IK, *et al.* A simultaneous d-optimal designed study for population pharmacokinetic analyses of mycophenolic Acid and tacrolimus early after renal transplantation. *J Clin Pharmacol.* déc 2012;52(12):1833-43.
26. Han N, Yun H yeol, Kim IW, Oh YJ, Kim YS, Oh JM. Population pharmacogenetic pharmacokinetic modeling for flip-flop phenomenon of enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 2014;70(10):1211-9.

27. Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Le Meur Y, Toupance O, Lebranchu Y, *et al.* A double absorption-phase model adequately describes mycophenolic acid plasma profiles in de novo renal transplant recipients given oral mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):837-47.
28. Roche Laboratories. Cellcept - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2024 juill [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_fr.pdf
29. Novartis. Myfortic - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2024 juill [cité 5 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69678277&typedoc=R>
30. Kiang TKL, Ensom MHH. Exposure-Toxicity Relationships of Mycophenolic Acid in Adult Kidney Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet.* déc 2019;58(12):1533-52.
31. Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2004;17(10):609-16.
32. Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, de Loo H, Halewijck E, Dekens M, *et al.* Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther.* avr 2008;30(4):673-83.
33. Barraclough KA, Isbel NM, Staats CE. Evaluation of the mycophenolic acid exposure estimation methods used in the APOMYGERE, FDCC, and Optcept trials. *Transplantation.* 15 juill 2010;90(1):44-51.
34. Saint-Marcoux F, Vandierdonck S, Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Marquet P. Large scale analysis of routine dose adjustments of mycophenolate mofetil based on global exposure in renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* juin 2011;33(3):285-94.
35. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staats CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, *et al.* Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev Orlando Fla.* avr 2011;25(2):47-57.
36. Staats CE, Tett SE. Maximum A Posteriori Bayesian Estimation of Mycophenolic Acid Area Under the Concentration-Time Curve: Is This Clinically Useful for Dosage Prediction Yet?: *Clin Pharmacokinet.* déc 2011;50(12):759-72.
37. Franck B, Autmizguine J, Marquet P, Ovetchkine P, Woillard JB. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Drug Monitoring of Valganciclovir and Ganciclovir in Transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* août 2022;112(2):233-76.
38. Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis.* 1988;10 Suppl 3:S490-494.
39. Ganciclovir: Syntex' antiviral has first worldwide approval in the United Kingdom. *InPharma.* 1 août 1988;651(1):19-20.
40. Nguyen TB. Pharmacocinétique / pharmacodynamie du ganciclovir chez l'enfant.
41. Roche Laboratories. Cymevene - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2006 nov [cité 25 juin 2024]. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/cymevene-article-30-referral-annex-iii_en.pdf

42. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2021;13(3):123-40.
43. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, *et al.* Valganciclovir Results in Improved Oral Absorption of Ganciclovir in Liver Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2000;44(10):2811-5.
44. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(6):399-418.
45. Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir. *Drugs.* 1 avr 2005;65(6):859-78.
46. Jacobsen T, Sifontis N. Drug interactions and toxicities associated with the antiviral management of cytomegalovirus infection. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 sept 2010;67(17):1417-25.
47. Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet.* août 1999;37(2):167-76.
48. Selby PR, Shakib S, Peake SL, Warner MS, Yeung D, Hahn U, *et al.* A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of Ganciclovir/Valganciclovir in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet.* juin 2021;60(6):727-39.
49. Hingorani S, Pao E, Schoch G, Gooley T, Schwartz GJ. Estimating GFR in adult patients with hematopoietic cell transplant: comparison of estimating equations with an iohexol reference standard. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 avr 2015;10(4):601-10.
50. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, *et al.* Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 15 juin 2005;79(11):1477-83.
51. Scott JC, Partovi N, Ensom MHH. Ganciclovir in solid organ transplant recipients: is there a role for clinical pharmacokinetic monitoring? *Ther Drug Monit.* févr 2004;26(1):68-77.
52. Bedino G, Esposito P, Bosio F, Corradetti V, Valsania T, Rocca C, *et al.* The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of cytomegalovirus disease in kidney transplantation. *Int Urol Nephrol.* déc 2013;45(6):1809-13.
53. Vethamuthu J, Feber J, Chretien A, Lampe D, Filler G. Unexpectedly high inter- and inpatient variability of ganciclovir levels in children. *Pediatr Transplant.* mai 2007;11(3):301-5.
54. Åsberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* févr 2014;18(1):103-11.

55. Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH. Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 15 févr 2000;69(3):389-94.
56. Mårtson AG, Edwina AE, Burgerhof JGM, Berger SP, de Joode A, Damman K, *et al.* Ganciclovir therapeutic drug monitoring in transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 23 juin 2021;76(9):2356-63.
57. Nguyen T, Oualha M, Briand C, Bendavid M, Béranger A, Benaboud S, *et al.* Population Pharmacokinetics of Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir in a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 17 févr 2021;65(3):e02254-20.
58. Jorga K, Reigner B, Chavanne C, Alvaro G, Frey N. Pediatric Dosing of Ganciclovir and Valganciclovir: How Model-Based Simulations Can Prevent Underexposure and Potential Treatment Failure. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. mars 2019;8(3):167-76.
59. Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. févr 2015;11(2):205-19.
60. Franck B, Autmizguine J, Åsberg A, Théorêt Y, Marquet P, Ovetchkine P, *et al.* Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet*. nov 2021;60(11):1449-62.
61. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. sept 2012;1(9):e6.
62. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1 oct 1981;9(5):635-51.
63. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: Routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1 juin 1983;11(3):303-19.
64. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clin Res Regul Aff*. 1 janv 1995;12(1):1-21.
65. Debord J, Risco E, Harel M, Le Meur Y, Büchler M, Lachâtre G, *et al.* Application of a gamma model of absorption to oral cyclosporin. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(5):375-82.
66. Ebaseh-Onofa BO, Matis JH. Compartmental models with erlang distributed residence times and random rate coefficients. *Bull Math Biol*. 1 nov 1992;54(6):929-38.
67. Jaber MM, Al-Kofahi M, Sarafoglou K, Brundage RC. Individualized Absorption Models in Population Pharmacokinetic Analyses. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. juin 2020;9(6):307-9.
68. Woillard JB, Saint-Marcoux F, Monchaud C, Youdarène R, Pouche L, Marquet P. Mycophenolic mofetil optimized pharmacokinetic modelling, and exposure-effect associations in adult heart transplant recipients. *Pharmacol Res*. sept 2015;99:308-15.


69. Prémaud A, Le Meur Y, Debord J, Szelag JC, Rousseau A, Hoizey G, *et al.* Maximum a posteriori bayesian estimation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant recipients at different postgrafting periods. *Ther Drug Monit.* juin 2005;27(3):354-61.
70. Saint-Marcoux F, Royer B, Debord J, Larosa F, Legrand F, Deconinck E, *et al.* Pharmacokinetic modelling and development of Bayesian estimators for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in reduced-intensity haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(10):667-75.
71. Zahr N, Amoura Z, Debord J, Hulot JS, Saint-Marcoux F, Marquet P, *et al.* Pharmacokinetic study of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus and design of Bayesian estimator using limited sampling strategies. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(4):277-84.
72. Saint-Marcoux F, Guigonis V, Decramer S, Gandia P, Ranchin B, Parant F, *et al.* Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacol Res.* mai 2011;63(5):423-31.
73. Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, Marathe VV. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* sept 1979;26(3):294-305.
74. Leil TA. A Bayesian Perspective on Estimation of Variability and Uncertainty in Mechanism-Based Models. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* juin 2014;3(6):e121.
75. Savic RM, Karlsson MO. Importance of Shrinkage in Empirical Bayes Estimates for Diagnostics: Problems and Solutions. *AAPS J.* 1 août 2009;11(3):558-69.
76. Koloskoff K, Thirion DJG, Matouk E, Marsot A. New Recommendations of a Height-Based Dosing Regimen of Tobramycin for Cystic Fibrosis in Adults: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Ther Drug Monit.* 1 avr 2023;45(2):251-8.
77. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, *et al.* Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2010;49(1):128-40.
78. Cojutti PG, Heffernan AJ, Tängdén T, Della Siega P, Tascini C, Roberts JA, *et al.* Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Valganciclovir for Optimizing Preemptive Therapy of Cytomegalovirus Infections in Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 16 mars 2023;67(3):e0166522.
79. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* juin 2018;102(6):900-31.
80. de Winter BCM, van Gelder T, Sombogaard F, Shaw LM, van Hest RM, Mathot RAA. Pharmacokinetic role of protein binding of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in renal transplant recipients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* déc 2009;36(6):541-64.
81. Zhao W, Elie V, Baudouin V, Bensman A, André JL, Brochard K, *et al.* Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2010;69(4):358-66.

82. Prémaud A, Weber LT, Tönshoff B, Armstrong VW, Oellerich M, Urien S, *et al.* Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in pediatric renal transplant patients using parametric and nonparametric approaches. *Pharmacol Res.* mars 2011;63(3):216-24.
83. Zhao W, Fakhoury M, Deschênes G, Roussey G, Brochard K, Niaudet P, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of mycophenolic acid following administration of mycophenolate mofetil in de novo pediatric renal-transplant patients. *J Clin Pharmacol.* nov 2010;50(11):1280-91.
84. Dong M, Fukuda T, Cox S, de Vries MT, Hooper DK, Goebel J, *et al.* Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of mycophenolic acid in paediatric renal transplant recipients in the early post-transplant period. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2014;78(5):1102-12.
85. Musuamba FT, Rousseau A, Bosmans JL, Senessael JJ, Cumps J, Marquet P, *et al.* Limited sampling models and Bayesian estimation for mycophenolic acid area under the curve prediction in stable renal transplant patients co-medicated with ciclosporin or sirolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(11):745-58.
86. Sam WJ, Joy MS. Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid and Metabolites in Patients with Glomerulonephritis. *Ther Drug Monit.* oct 2010;32(5):594-605.
87. Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, Kawanishi M, Isomoto Y, Yonezawa A, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid using the prospective data in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* janv 2018;53(1):44-51.
88. Woillard JB, Bader-Meunier B, Salomon R, Ranchin B, Decramer S, Fischbach M, *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2014;78(4):867-76.
89. Beaulieu Q, Zhang D, Melki I, Baudouin V, Goldwirst L, Woillard JB, *et al.* Pharmacokinetics of mycophenolic acid and external evaluation of two limited sampling strategies of drug exposure in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2022;78(6):1003-10.
90. Prabha R, Mathew BS, Jeyaseelan V, Kumar TS, Agarwal I, Fleming DH. Development and validation of limited sampling strategy equation for mycophenolate mofetil in children with systemic lupus erythematosus. *Indian J Nephrol.* 2016;26(6):408-12.
91. Mathew BS, Fleming DH, Annapandian VM, Prasanna S, Prasanna CG, Chandy SJ, *et al.* A reliable limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the concentration time curve in adult renal transplant patients in the stable posttransplant period. *Ther Drug Monit.* avr 2010;32(2):136-40.
92. Lavielle M, Ribba B. Enhanced Method for Diagnosing Pharmacometric Models: Random Sampling from Conditional Distributions. *Pharm Res.* 1 déc 2016;33(12):2979-88.
93. Marquet P, Destère A, Monchaud C, Rérolle JP, Buchler M, Mazouz H, *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for the Individual Dose Adjustment of a Generic Formulation of Tacrolimus in Adult Kidney Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet.* mai 2021;60(5):611-22.
94. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol.* juill 2014;88(7):1351-89.

95. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 déc 2002;20(24):4713-21.
96. Ponthier L, Franck B, Autmizguine J, Labriffe M, Ovetchkine P, Marquet P, *et al.* Application of machine-learning models to predict the ganciclovir and valganciclovir exposure in children using a limited sampling strategy. *Antimicrob Agents Chemother*. 28 août 2024;e0086024.


Annexe 1. A population pharmacokinetics model and limited sampling strategy for predicting area under the concentration time curve of mycophenolate mofetil in pediatric patients with systemic lupus erythematosus

Poster présenté et commenté lors du congrès de l'IATDMCT à Oslo en septembre 2023.




CHU
Limoges

A population pharmacokinetics model and limited sampling strategy for predicting area under the concentration time curve of mycophenolate mofetil in pediatric patients with systemic lupus erythematosus




PARIS LODRON
UNIVERSITÄT
SALZBURG



EXACTCURE

Kévin KOLOSOKOFF^{1,2}, Sylvain BENITO³, Pierre MARQUET¹, Evelyne JACQZ-AIGRAIN³, Jean-Baptiste WOILLARD¹.

1. INSERM, University of Limoges, CHU Limoges, P&T, U1248, Limoges, France.
2. EXACTCURE, France.
3. Université Paris Cité, Department of Pharmacology and Pharmacogenetics, Hôpital Saint-Louis Paris, France.



Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology

Background

- Mycophenolic acid (MPA) is widely used for systemic lupus erythematosus (SLE) treatment.
- MPA exhibits a non-linear absorption kinetics and wide inter/intra individual pharmacokinetics (PK) variabilities leading to the complexity to develop adequate population pharmacokinetics (popPK) model.
- Several models have been used to describe its complex absorption, but parallel gamma distribution model accurately describe the double absorption peaks [1].
- Double gamma distribution models have proven their robustness and accuracy in several clinical context but models with analytical solution have been developed using iterative two stage Bayesian or non parametric approach.
- The objectives of this study were to implement the double gamma distribution model using a non-linear mixed effect (NLME) approach, to compare different popPK model to describe MPA PK and to accurately estimate area under the curve (AUC) in paediatric patient using a limited sampling strategy (LSS).

Methods

- 107 rich MPA concentrations profiles (mean of 7 samples per patient), demographic and biological data were extracted from the ISBA database (<https://abis.chu-limoges.fr/>) and the hospital Saint Louis (France). The full dataset was split into a training (75%) and a test set (25%).
- Model development was performed using a NLME approach using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm implemented in Monolix and the decreased of the -2 log likelihood with a statistical significance criterion (p-value <0.01).
- Several models and residual error were tested and evaluated on the train set using prediction corrected visual predictive check (PcVPC) and goodness of fit plots.
- An external evaluation and a LSS was made using the test set by using a Maximum A Posteriori Bayesian Estimation of individual parameters to compute AUC from three blood samples and compared to the true AUC (calculated using the trapezoidal rule).

Pharmacokinetics modelling

- A double gamma distribution absorption associated to a constant error model with a logit distribution for residual variability best described the data.
- By using the analytical solution of the gamma distribution model instead of a transit compartment model implemented in Monolix, the computational time was decreased from 12,600 seconds to 25.4 seconds.
- As shown in table 1, PK parameters were all well estimated (RSE < 40%).

Table 1: Final estimated parameters of the double gamma absorption model

Parameters	Final model estimate (% RSE)	IIV (% RSE)
CO (mg/L)	1.75 (7.26)	0.60 (9.50)
a1	4.44 (12.5)	0.51 (19.9)
b1	3.91 (7.22)	0.18 (26.6)
a2	54.7 (5.73)	0.15 (27.7)
b2	73.8 (14.8)	0.99 (12.0)
FAIV	4.41 (7.66)	0.55 (10.1)
alpha	1.96 (4.82)	0.14 (34.3)
r	0.36 (12.2)	1.11 (16.0)
σ	0.28 (4.63)	

CO is the estimated residual concentration, a₁ and b₁ are the gamma distribution parameters, r is the fraction of dose absorbed from the first gamma function, FAIV is the disposition coefficient following an intravenous bolus administration of a unit dose of 100 mg, alpha is the disposition rate constant, σ is the standard deviation of the residual error constant model.

- Observed concentration vs individual prediction did not show any trend or bias and show an excellent fit (R = 0.99, p-value < 0.001 – figure 1).
- Individual PK profile (figure 2), PcVPC and other goodness of fit plots showed that the model adequately could be generalized to other SLE patients.

Results

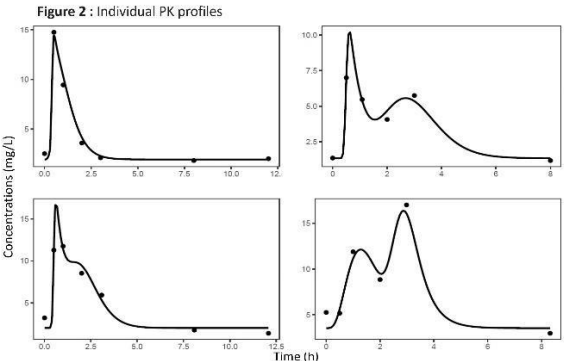


Figure 2 : Individual PK profiles

Typical examples of fitted pharmacokinetic profiles of 4 patients, black circles are observed concentrations and solid lines represent the prediction of the model.

Discussions/Conclusion

- This popPK model implements the analytical solution of the double gamma distribution model using a NLME approach leading to an excellent individual fit (Figure 1 – 2).
- By using NLME and by reducing computational time, this study should pave the way for a broader use of double absorption gamma model in NLME studies in the case of complex absorption process.
- The present study showed that SAEM algorithm is reliable and efficient to estimate double absorption gamma model with good precision (Table 1).
- A LSS has been develop with the model showing good accuracy to predict AUC based on three samples during the first three hours post-dose (Table 2).
- Limitations : Each PK profile was considered as a unique patient because of the large period between occasions even if the same patient could have multiple ones. Also no significant covariates was identified because of a lack of data in the ISBA database.

Abbreviations

MPA : Mycophenolic acid; SLE : Systemic Lupus Erythematosus ; PopPK: population pharmacokinetics ; NLME : Non-linear mixed effect; AUC : area under the curve ; LSS : limited sampling strategy ; SAEM : stochastic approximation expectation maximization ; PcVPC : prediction corrected visual predictive check ; RSE : relative standard error ; MPE mean prediction error ; RMSE : root mean squared error

Contact

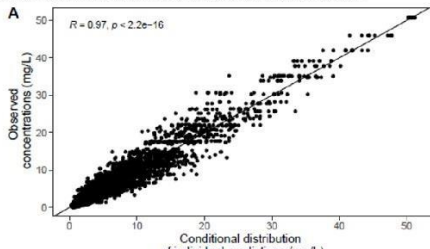
kevin.koloskoff@etu.unilim.fr

Reference

[1] Woillard JB, et al. Br J Clin Pharmacol. oct 2014

Pharmacokinetics modelling

Figure 1: Goodness of fit plot of the final model with the train set



Limited sampling strategy

- A LSS was developed in the test set using parameter estimations of the final model developed on the train set.
- The best LSS to estimate AUC based on three samples in the first four hours post-dose was 30 min, 120 min and 180 min (table 2).

Table 2 Comparison of the different limited sampling strategy

Sampling time (h post-dosing)	MPE (%)	RMSE (%)	Percentage of patient with a bias greater than ± 20% (%)
0.5 – 1 – 3	-2.16	21.7	29.6
1 – 2 – 3	-7.54	22.4	44.4
0.5 – 1 – 2	-5.15	24.6	37.0
0.5 – 2 – 3	-0.32	21.0	29.6

MPE is the mean of the prediction error and RMSE is the root mean squared error.

Modélisation pharmacométrique et immunosuppression : apport de la recalibration de modèles pharmacocinétique / pharmacodynamique a posteriori

L'acide mycophénolique (MPA) et le ganciclovir (GCV) sont deux molécules essentielles dans la prise en charge des patients transplantés : le MPA en tant qu'immunosuppresseur pour prévenir le rejet de greffe et le GCV comme antiviral pour lutter contre les infections à cytomégalovirus (CMV). Pour ces deux molécules, il est essentiel de prévenir la sous- ou surexposition afin de garantir une efficacité thérapeutique optimale tout en minimisant les effets indésirables. En effet, le MPA possède une marge thérapeutique étroite et une variabilité interindividuelle marquée due à son absorption biphasique, augmentant ainsi la probabilité d'effets indésirables ou d'inefficacité thérapeutique. Le GCV, quant à lui, nécessite une surveillance rigoureuse en raison de son potentiel de toxicité et de sa pharmacocinétique influencée par des facteurs tels que la fonction rénale. Dans ce contexte, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) joue un rôle clé pour ajuster les doses de manière à optimiser l'efficacité tout en limitant les effets secondaires. Toutefois, le STP de ces molécules se focalise principalement sur les concentrations plasmatiques, sans intégrer les relations entre les concentrations et les effets clinico-biologiques observés. L'objectif de ces travaux de thèse était de développer des outils de STP pour le MPA et le GCV, en utilisant la pharmacocinétique de population afin de mieux prédire l'exposition aux médicaments, d'établir de nouvelles recommandations d'AUC cibles, et de les relier aux marqueurs clinico-biologiques associés. Nous avons ainsi élaboré trois nouvelles stratégies de prélèvements limités pour le MPA dans différentes sous-populations, défini de nouvelles recommandations d'exposition cible pour le MPA et le GCV, développé un modèle liant l'exposition du GCV à la charge virale du CMV afin d'établir des recommandations d'exposition optimales, et enfin, conçu une interface de recalibration bayésienne pour soutenir les cliniciens dans le STP du GCV.

Mots-clés : Acide mycophénolique, Ganciclovir, Pharmacocinétique, Pharmacodynamique, Modélisation

Pharmacometrics modeling in immunosuppression: contribution of a posteriori recalibration of pharmacokinetic/pharmacodynamic models

Mycophenolic acid (MPA) and ganciclovir (GCV) are two essential molecules for the management of transplant patients: MPA as an immunosuppressant to prevent graft rejection, and GCV as an antiviral against cytomegalovirus (CMV) infections. For both molecules, it is essential to prevent under- or overexposure to ensure optimal therapeutic efficacy while minimizing adverse effects. Indeed, MPA has a narrow therapeutic window and significant interindividual variability due to its biphasic absorption, thereby increasing the likelihood of adverse effects or therapeutic inefficacy. GCV, on the other hand, requires careful monitoring due to its potential toxicity and pharmacokinetics, which are influenced by factors such as renal function. In this context, therapeutic drug monitoring (TDM) plays a key role to adjust doses and optimize efficacy while minimizing side effects. However, current TDM practices for these molecules mainly focus on plasma concentrations without incorporating the relationships between these concentrations and observed clinico-biological effects. The aim of this thesis was to develop TDM tools for MPA and GCV by using population pharmacokinetics to better predict drugs exposure, establish new target exposure recommendations, and link these recommendations to clinico-biological markers. We thus developed three new limited sampling strategies for MPA in different subpopulations, defined new target exposure recommendations for MPA and GCV, developed a model linking GCV exposure to CMV viral load to establish optimal AUC recommendations, and finally, designed a Bayesian recalibration interface to assist clinicians in GCV TDM.

Keywords: Mycophenolic acid, Ganciclovir, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Modeling