

Analyse de la bioéquivalence par une approche de modélisation dans les études avec données éparées : robustesse à la mauvaise spécification du modèle pharmacocinétique

M. Philipp, F. Mentré, J. Bertrand

Contact : morgane.philipp@inserm.fr

Université de Paris, INSERM, IAME, UMR 1137, 75006 Paris, France

Les études de bioéquivalence (BE) pharmacocinétique (PK) comparent un traitement référent à un traitement test en termes d'aire sous la courbe (AUC) et de concentration plasmatique maximale (C_{max}). La bioéquivalence est démontrée si l'intervalle de confiance à 90% autour du ratio des moyennes géométriques des AUC et C_{max} est inclus dans l'intervalle [0.8 ; 1.25].

Les AUC et C_{max} individuelles sont obtenues traditionnellement par analyse non-compartmentale, puis l'effet traitement et son erreur d'estimation sont estimés par un modèle linéaire mixte sur les log-AUC et log- C_{max} . Sur données éparées, une méthode alternative a été proposée qui estime l'effet traitement sur les paramètres d'un modèle PK à effets mixtes appliqués directement aux concentrations [1]. Cependant, les autorités de santé restent réticentes à utiliser cette alternative tant que sa robustesse à une mauvaise spécification du modèle sous-jacent n'a pas été évaluée. Ainsi, l'objectif de ce travail était d'évaluer, par simulation, les conséquences d'une mauvaise spécification du modèle sur cette approche et, le cas échéant, l'intérêt des méthodes de sélection de modèle (MS) et « model averaging » (MA) [2].

200 études de BE PK en crossover 2 périodes 2 séquences ont été simulées sous l'hypothèse nulle de non-équivalence (borne inférieure de l'intervalle) pour évaluer l'erreur de type 1 avec trois modèles PK. Ces études incluaient 20 patients par séquence et 6 temps de prélèvements par période. Ces études ont été analysées en utilisant (i) le modèle PK simulé, ii-iv) un modèle PK incorrect, v) un modèle PK sélectionné parmi 4 modèles candidats et vi-vii) deux approches de MA [3]. Les analyses v-vii ont été effectuées en utilisant l'AIC ou le BIC.

Le modèle simulé était sélectionné dans 40.3% des cas avec l'AIC et 39.7% des cas avec le BIC. Dans seulement 11.5% des études, l'approche par MA n'était pas équivalente à une approche par MS i.e. le poids maximum (associé à un des 4 modèles candidats) était inférieur ou égal à 0.9.

Pour l'AUC, les erreurs de type I de toutes les analyses menées étaient incluses dans l'intervalle de prédiction à 95% autour de la valeur nominale de 5%. Ainsi pour cette métrique l'approche par modélisation semble être robuste à une mauvaise spécification du modèle PK.

Références :

[1] A. Dubois et al. « Model-based analyses of bioequivalence crossover trials using the stochastic approximation expectation maximisation algorithm ». *Statistics in Medicine* 30.21 (2011), pp. 2582–2600. Doi : <https://doi.org/10.1002/sim.4286>.

[2] S. Buatois et al. « Comparison of Model Averaging and Model Selection in Dose Finding Trials Analyzed by Nonlinear Mixed Effect Models ». *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* 20.3 (Mar. 2018). Doi : <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0205-x>.

[3] D. Turek and D. Fletcher. « Model-averaged Wald confidence intervals ». *Computational Statistics & Data Analysis* 56 (Sept. 2012). Doi : <https://doi.org/10.1016/j.csda.2012.03.002>.