

Thèse Doctorat Aix-Marseille Université

----oOo----

**MODELISATION DE L'EVOLUTION DE LA TAILLE TUMORALE  
PAR L'ANALYSE DE POPULATION :  
APPLICATION AU CANCER DU SEIN METASTATIQUE  
TRAITE PAR L'ASSOCIATION DOCETAXEL-CAPECITABINE**

----oOo----

Présentée et publiquement soutenue le 21 décembre 2010,  
à la Faculté de Pharmacie de Marseille,

par Mr. Nicolas FRANCES

Ecole doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé  
Pathologie Humaine, Spécialité Oncologie  
Laboratoire de Pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie  
UMR-MD3, Relations Hôte – Parasites, Pharmacologie et Thérapeutique

COMPOSITION DU JURY :

Présidente : Pr. Pascale PISANO  
Université de la Méditerranée – Aix-Marseille II, Faculté de  
Pharmacie

Directeur : Pr. Athanassios ILIADIS  
Université de la Méditerranée – Aix-Marseille II, Faculté de  
Pharmacie

Rapporteurs : Pr. Geneviève UBEAUD-SEQUIER  
Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie

Dr. Pascal MAIRE  
Université Claude Bernard – Lyon I, Faculté de Médecine  
Lyon Sud

Examineur : Dr. René BRUNO  
Pharsight, Certara Company



**UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE AIX – MARSEILLE II**

**FACULTE DE PHARMACIE**

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

**ADMINISTRATION**

<b>Doyen :</b>	P. VANELLE	
<b>Vice-doyens :</b>	F. DIGNAT-GEORGES	
	P. CHARPIOT	
	H. PORTUGAL	
<b>Chargés de Mission :</b>	P. GALLICE	
	A. NICOLAY	
	F. DEVRED	
<b>Doyens honoraires :</b>	J. REYNAUD	
	P. TIMON-DAVID	
<b>Professeurs émérites :</b>	G. BALANSARD	
	J. SAMPOL	
<b>Professeurs honoraires :</b>	A. ARNOUX	J. JOACHIM
	C. BRIAND	J. MALDONADO
	J. CATALIN	M. LANZA
	A. CREMIEUX	F. LUCCIONI
	A. CREVAT	A-M. PAULI
	B. CRISTAU	P. REGLI
	A. DURAND	J-C. SARI
	D. GARCON	J-C. SOYFER
	A. GAYTE-SORBIER	A. VIALA
	M. JALFRE	G. VIALA
<b>Chef des Services Administratifs :</b>	F. GAUREL	
<b>Chef de Cabinet :</b>	M. HERMEL	
<b>Responsable de la Scolarité :</b>	E. ABELA	

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	P. CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	J.-P. BORG
BIOPHYSIQUE	V. PEYROT
	H. KOVACIC
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	H. PORTUGAL
CHIMIE GENERALE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES – PHYSICOCHIMIE DE L'ENVIRONNEMENT	P. GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	P. RATHELOT
CHIMIE ORGANIQUE	P. VANELLE
	T. TERME
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	Y. BARRA
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	F. DIGNAT-GEORGE
	L. CAMOIN-JAU
	F. SABATIER
MICROBIOLOGIE	J.-M. ROLAIN
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE GENERALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	N. AZAS-KREDER
PHARMACIE CLINIQUE	D. BRAGUER
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	J.-P. REYNIER
PHARMACODYNAMIE	P. PICCERELLE
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	P. PISANO
HOMEOPATHIE	E. OLLIVIER
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	A. ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	B. LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	F. GRIMALDI

## **PROFESSEURS ASSOCIES À TEMPS PARTIEL**

CHIMIE ANALYTIQUE	A.-M. PENET-LOREC
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. LAMBERT
CHIMIE GENERALE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	T. ATHUYT
DROIT PHARMACEUTIQUE OFFICINAL ET GESTION DE LA PHARMACIE	J.-B. GRASSI
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	J.-P. CALISSI
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	L.BLASCO

## MAÎTRES DE CONFERENCES

MICROBIOLOGIE

F. BITTAR

M. LAGET

J. CHEVALIER

M. DE MEO

A. DAVIN-REGLI

V. ROUX

P. COLSON

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET  
CLINIQUE

E. TELLIER

R. CALAF

D. JOURDHEUIL-RAHMANI

T. AUGIER

E. LAMY

A. BERTAUD

C. CERINI

BIOPHYSIQUE

R. GILLI

O. RIMET-GASPARINI

P. BARBIER

F. DEVRED

M. CARRE

G. BREUZARD

A. AURRAND-LIONS

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

M.-D. STEINMETZ-RASCOL

A. FAVEL

J. MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE

J. KALOUSTIAN

E. SCHREIBER

B. ALBANESE

C. DEFOORT

A. NICOLAY

C. ODDOZE

E. SASTRE

J.-M. MIANE

CHIMIE GENERALE

A. MAHAMOUD

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

A. GELLIS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

A. VAILLE

M. CROZET

C. CURTI

P. VERHAEGUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

P. BROUANT

J.-P. REBOUL

S. FRANCO-ALIBERT

C. DUCROS

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

E. SEREE PACHA

V. REY-BOURGAREL

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

N. BARDIN

D. ARNOUX

A. LEROYER

HYDROLOGIE, MOLYSMOLOGIE AQUATIQUE

C. DIANA

NUTRITION ET DIETETIQUE

L. TCHIAKPE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE GENERALE,

C. DI GIORGIO

HYGIENE ET ZOOLOGIE

A. DUMETRE

M. CASANOVA

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE

P. PRINDERRE

INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

E. CAUTURE

V. ANDRIEU

M.-P. SAVELLI-BOUKHALED

PHARMACODYNAMIE

S. MOUTERDE-MONJANEL

A.-M. SCOTTO DI TELLA

B. GUILLET

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,

R. ELIAS

HOMEOPATHIE

V. MAHIOU-LEDDET

S.-S. BUN

B. BAGHDIKIAN

PHYSIOLOGIE

S. LORTET

E. MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

H. BUN

C. AUBERT

J. CICCOLINI

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

P.-H. VILLARD

S. HONORE

C. SOLAS-CHESNEAU

M.-A. ESTEVE



## A.H.U

HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE	R. LACROIX
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE GENERALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	A. COHEN
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	E. LOMBARD
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. MONTANA
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	R. FANCIULLINO

## **A.T.E.R**

PHARMACODYNAMIE	N. FRANCES
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	C. SAUZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	J. BROGGI
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M.SINCE

## **CHARGE DE COURS A LA FACULTE**

N. AUSIAS	Pharmacien - Praticien hospitalier
P. BERTAULT PERES	Pharmacien - Praticien hospitalier
M. C. BONGRAND	Pharmacien - Praticien hospitalier
M. BUES-CHARBIT	Pharmacien - Praticien hospitalier
G. CARLES	Pharmacien - Praticien hospitalier
N. FRANCOIS	Pharmacien - Praticien hospitalier
S. GENSOLLEN	Pharmacien - Praticien hospitalier
P. MELE	Pharmacien Inspecteur Régional
C. PENOT-RAGON	Pharmacien - Praticien hospitalier
A. RAGON	Pharmacien - Praticien hospitalier
J. M SCHNEIDER	Pharmacien Biologiste - Praticien hospitalier
B. TEHHANI	Pharmacien - Praticien hospitalier

## **Remerciements :**

Aux membres du jury,

Au Pr. ILIADIS,

A ma famille,

A Mélanie,

A mes amis,

Et à toutes les personnes ayant participé à ce travail de thèse.

# **Modélisation de l'évolution de la taille tumorale par l'approche de population : Application au cancer du sein métastatique traité par l'association docétaxel-capécitabine**

## **Sujet :**

Roche<sup>®</sup> a développé la capécitabine, un anticancéreux administré par voie orale, indiqué dans le cancer du sein métastatique. Il est utilisé soit en association au docétaxel, soit en monothérapie, pour des cancers taxanes-résistants, après traitement par des anthracyclines. L'objectif est de caractériser l'interaction pharmacodynamique de l'association capécitabine plus docétaxel à partir de données cliniques dans le cancer du sein métastatique.

## **Méthode :**

Nous avons développé des modèles mathématiques pour décrire la cinétique tumorale observée dans des essais cliniques de phase II et III dans le cancer du sein traité par capécitabine et/ou docétaxel. Ces modèles décrivent l'effet du traitement sur la prolifération tumorale. L'efficacité du traitement est évaluée pour chaque médicament, en tenant compte du protocole d'administration et de la résistance. Les différents paramètres du modèle sont estimés par analyse de population en utilisant le logiciel NONMEM<sup>®</sup>, sur des données de monothérapie et d'association.

## **Résultats :**

On montre un effet synergique de l'association de la capécitabine au docétaxel dans le cancer du sein métastatique comparé à la somme des effets des deux médicaments utilisés en monothérapie. Cette synergie est liée à l'augmentation de l'efficacité du docétaxel et à l'absence de résistance pour la capécitabine par rapport aux monothérapies. Des observations cliniques telles que le temps à la recroissance ou la taille tumorale au temps à la recroissance confirment l'effet synergique de l'association.

## **Conclusion :**

La modélisation est un outil permettant de caractériser l'interaction entre deux médicaments utilisés en association, et peut donc aider la prise de décision quant à l'utilisation de telles associations. Par ailleurs, nous avons montré que la modélisation peut être utilisée de manière prospective pour optimiser les essais cliniques en réduisant le nombre de patients à inclure.

# **Tumor growth modelling using the population approach: Application in metastatic breast cancer treated by the combination docetaxel plus capecitabine**

## **Purpose:**

Roche<sup>®</sup> developed capecitabine, an orally anti cancer-drug used in metastatic breast cancer. It is used combined to docetaxel or in single agent in taxanes-resistant cancer, after treatment by anthracyclines. Based on clinical data and using modeling techniques, the aim is to characterize pharmacodynamic interaction between capecitabine and docetaxel used in combination in metastatic breast cancer.

## **Methods:**

We developed mathematical models to describe tumor growth inhibition profile under treatment based on Phase II and Phase III clinical data of capecitabine and docetaxel in metastatic breast cancer. These models describe treatment effect on tumor growth. The treatment efficacy is evaluated for each drug, considering administration protocol and resistance. Model parameters were estimated by population approach with NONMEM<sup>®</sup> for single-agent and combination data.

## **Results:**

Capecitabine and docetaxel combination in metastatic breast cancer results in a synergistic effect as compared with the simple additive effects of single-agent treatments. This synergistic effect in combination data is due to the enhanced efficacy for docetaxel and the loss of capecitabine resistance as compared to single agent data. Clinical observations such as time to regrowth and tumor size at the time to regrowth confirm the synergistic effect in combination data.

## **Conclusion:**

Modeling could be a powerful tool to characterize interaction between two drugs used in combination. It can help to make decision of go or not go in such treatments. It can be used to prospectively optimize clinical trials, reduce the number of patients to include, etc.



**Modélisation de l'évolution de la taille tumorale  
par l'approche de population :  
Application au cancer du sein métastatique  
traité par l'association docétaxel-capécitabine**





# Table des matières

Liste des figures	21
Liste des tableaux	23
Introduction	25
I. Contexte et bases de données	29
A. Genèse du travail de recherche	29
1. Origine	29
2. Contexte scientifique	30
B. Bases de données	31
1. Bases de données brutes	31
a) Présentation	31
b) Protocoles d'administrations	34
2. Problématiques	35
a) Les essais et la modélisation	35
b) Hétérogénéité des bases de données	35
3. Bases de données épurées	36
a) Détection automatique des individus atypiques	37
(1) Méthode des résidus	37
(2) Techniques de ré – échantillonnage	37
(a) Preuve du concept	38
(b) Résultats après utilisation du « leave-one-out »	44
b) Méthode manuelle	52
C. Bases de données utilisées en modélisation	59
II. Le modèle	63
A. Construction du modèle	63
1. L'étude de population par NONMEM®	63
2. Modèles K-PD	66
3. Structure générale du modèle	70
a) Modèle de croissance tumorale	71
b) Modèle d'efficacité du traitement	77

c)	Résistance.....	80
B.	Choix du modèle final.....	82
1.	Critères de choix du modèle final.....	82
a)	Critères pour l'analyse de population.....	82
b)	Critères pour l'estimation des paramètres individuels.....	85
(1)	Tendance centrale des ETA.....	86
(2)	Variabilité des ETA.....	86
2.	Modèles testés.....	89
3.	Présentation des résultats.....	94
a)	Résultats de l'analyse de population.....	94
b)	Corrélations entre paramètres.....	102
c)	Résultats individuels.....	106
(1)	Tendance centrale des ETA.....	106
(2)	Distribution des paramètres de population et individuels.....	108
(3)	Calcul du shrinkage.....	110
C.	Validation du modèle final.....	111
1.	Diagnostic plots.....	111
2.	Méthode par re - échantillonnage (Bootstrap).....	113
3.	Validation du modèle a posteriori.....	116
a)	Principe.....	116
b)	Résultats et discussions.....	117
III.	Applications.....	123
A.	Interaction.....	123
1.	Interaction et efficacité du traitement.....	124
2.	Interaction et clinique.....	127
B.	Optimisation du traitement de l'association.....	132
a)	Protocole d'administrations et efficacité.....	132
b)	Protocole d'administrations et tolérance.....	138
c)	Nouveau protocole pour l'association.....	138
C.	Optimisation des essais cliniques.....	139
1.	Choix des temps d'observations.....	139
2.	Nombre minimum de patients.....	141
	Conclusion.....	145

Annexe 1	149
Annexe 2	151
Annexe 3	153
Annexe 4	157
Annexe 5	165
Annexe 6	169
Annexe 7	171
Annexe 8	173
Bibliographie	183
Publications	191
Posters	192



## Liste des figures

Figure 1 : Cinétiques tumorales. ....	33
Figure 2 : Détection des individus atypiques (« leave-one-out »).....	40
Figure 3 : Détection des individus atypiques (« add-one-more »).....	41
Figure 4 : Détection de sous – populations (« leave-one-out »).....	42
Figure 5 : Détection de sous – populations (« add-one-more »).....	43
Figure 6 : Normes pour C.....	46
Figure 7 : Normes pour D. ....	47
Figure 8 : Normes pour l'association.....	48
Figure 9 : Distribution des paramètres moyens de population (« leave-one-out »). ....	50
Figure 10 : « Leave-one-out » et covariables.....	51
Figure 11 : Filtre n°1 : plusieurs observations au même temps.. ....	55
Figure 12 : Filtre n°2 : observations identiques pour tous les temps d'observation.. ....	56
Figure 13 : Filtre n°3 : absence de protocole d'administrations.. ....	57
Figure 14 : Filtre n°4 : Diminution tumorale l'après arrêt du traitement.....	58
Figure 15 : Illustration modèles K-PD et D-PD.....	69
Figure 16 : Cinétique tumorale Exponentielle vs Gompertz.....	72
Figure 17 : FO et erreur de mesure en fonction de $\theta$ .....	75
Figure 18 : Sensibilité des paramètres en fonction de $\theta$ .....	76
Figure 19 : Illustration du shrinkage. ....	88
Figure 20 : Cinétique tumorale moyenne pour une administration standard. ....	99
Figure 21 : Cinétique tumorale moyenne avec réduction de dose. ....	101
Figure 22 : Dispersion des paramètres individuels. ....	104
Figure 23 : Dispersion des paramètres moyens.....	105
Figure 24 : Distribution des paramètres de population et individuel. ....	109
Figure 25 : Diagnostic plots. ....	112
Figure 26 : Bootstrap.....	115
Figure 27 : VPC du ratio. ....	120
Figure 28 : VPC de la taille de tumeur.....	121
Figure 29 : Vitesse de diminution tumorale et interaction.....	126
Figure 30 : Cinétique tumorale moyenne et interaction.....	129
Figure 31 : Temps à la recroissance moyen et interaction. ....	130

Figure 32 : Taille tumorale moyenne au temps à la recroissance et interaction .....	131
Figure 33 : Vitesse moyenne de destruction tumorale et protocole optimal .....	134
Figure 34 : Temps moyen à la recroissance et protocole optimal .....	136
Figure 35 : Taille tumorale moyenne au temps à la recroissance et protocole optimal. ....	137
Figure 36 : Sensibilité des paramètres aux temps d'observation .....	140
Figure 37 : Nombre de patients minimum .....	143
Figure 38 : Cinétiques tumorales observées pour C.....	149
Figure 39 : Cinétiques tumorales observées pour D. ....	150
Figure 40 : Illustration modèles K-PD et D-PD.....	151
Figure 41 : Illustration modèles K-PD et D-PD.....	152
Figure 42 : Modèles mixtes et probabilités. ....	163
Figure 43 : Dispersion des paramètres individuels pour C. ....	165
Figure 44 : Dispersion des paramètres moyens pour C.....	166
Figure 45 : Dispersion des paramètres individuels pour D. ....	167
Figure 46 : Dispersion des paramètres moyens pour D .....	168
Figure 47 : Diagnostic plots pour C. ....	169
Figure 48 : Diagnostic plots pour D.....	170
Figure 49 : Bootstrap pour C.....	171
Figure 50 : Bootstrap pour D.....	172
Figure 51 : VPC de la taille de tumeur pour C.....	173
Figure 52 : VPC du ratio pour C .....	174
Figure 53 : VPC de la taille de tumeur pour D.....	176
Figure 54 : VPC du ratio pour D .....	177
Figure 55 : VPC de la taille de tumeur pour l'association.....	179
Figure 56 : VPC du ratio pour l'association. ....	180

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Observations supprimées dans les bases de données. ....	54
Tableau 2 : Caractéristiques des bases de données finales.....	60
Tableau 3 : Caractéristiques et résultats des familles de modèles.....	91
Tableau 4 : Caractéristiques et résultats des familles de modèles (suite) .....	92
Tableau 5 : Résultats de l'analyse de population.....	95
Tableau 6 : Test sur ETABAR. ....	107
Tableau 7 : Asymétrie et aplatissement.....	107
Tableau 8 : Test de normalité des ETA.....	107
Tableau 9 : Test de Kolmogorov-Smirnov.....	109
Tableau 10 : Shrinkage.....	110
Tableau 11 : Résultats de l'analyse de population pour les modèles mixtes. ....	159
Tableau 12 : Résultats du PPC pour C. ....	175
Tableau 13 : Résultats du PPC pour D. ....	178
Tableau 14 : Résultats du PPC pour l'association. ....	181





## Introduction

La plupart des chimiothérapies médicamenteuses sont menées en associant plusieurs agents anticancéreux [1]. Le but de ces associations est d'augmenter l'efficacité du traitement, et donc d'améliorer le diagnostic thérapeutique du patient. Ces associations sont choisies et « optimisées » empiriquement à partir d'observations précliniques et cliniques. La modélisation est un outil formel permettant cette optimisation. Les modèles mathématiques utilisés en oncologie ont permis de décrire l'évolution tumorale [2,3] et l'efficacité d'un médicament utilisé en monothérapie [4,5] au cours des phases précliniques et cliniques. Pour les associations d'agents anticancéreux, uniquement des modèles sur des données précliniques ont fait l'objet de publications à l'heure actuelle [6-9]. L'objectif de ce travail de recherche est de modéliser l'évolution tumorale dans le cas de l'association de deux médicaments en clinique, afin notamment de caractériser leur interaction (additivité, synergie ou antagonisme).

Ce travail de modélisation s'inscrit dans la continuité du savoir faire développé dans le laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicocinétique de la faculté de pharmacie de Marseille (laboratoire d'accueil EA 3286 puis UMR-MD3). Le fil conducteur du travail de recherche du laboratoire est de relier l'administration d'une thérapie médicamenteuse (pharmacocinétique, PK) à un effet (pharmacodynamique, PD) à travers le développement de modèles PK-PD, et ce quelque soit le domaine d'application (oncologie, mais aussi parasitologie, infectiologie, ...). Le développement de ces modèles PK-PD au sein du laboratoire passe par la maîtrise des composantes suivantes :

- Composante « PK » : plusieurs modèles PK adoptant différentes approches (déterministe, stochastique) ont déjà fait l'objet de publications [10-14].
- Composante « Lien entre la PK et la PD » : le modèle d'interface [15] est une alternative flexible aux différents modèles [16] qui décrivent le lien entre la cinétique du médicament dans le sang (composante « PK ») et un effet observé (composante

« PD »). L'« entrée » du modèle d'interface est la concentration circulante du médicament et la « sortie », l'exposition au médicament (entrée de la composante « PD »).

- Composante « PD » : Elle peut prendre les aspects suivants :
  - Toxicité : le modèle d'hématopoïèse [17,15] décrit la cinétique des cellules sanguines (neutrophiles mais aussi plaquettes) sous l'effet d'un traitement médicamenteux.
  - Efficacité : dans le plus simple des cas, l'action du médicament sur la tumeur suit un modèle quadratique impliquant la dynamique de la progression tumorale et le profil de la concentration du médicament auprès du site tumoral. La progression tumorale est décrite par le modèle de Gompertz [18] entre autres. Dans un contexte plus élaboré, Barbolosi et al. ont greffé sur le modèle de Gompertz un modèle de disséminations métastatiques [19].
  - Résistance : plusieurs modèles sont disponibles actuellement [20-22] utilisant des équations différentielles linéaires, non linéaires ou des modèles non paramétriques.

Les modèles PK-PD développés permettent de prédire l'évolution d'un système en fonction du traitement. Inversement, il est possible d'optimiser le protocole d'administrations à partir de ces modèles. La méthodologie de cette optimisation a initialement été présentée pour le cas d'un seul agent anticancéreux [23]. Depuis ce travail pionnier, elle a été étendue pour le cas de deux agents anticancéreux lors de la mise en place et le suivi d'un essai clinique de phase I dans le cancer du sein traité par deux médicaments (docétaxel et épirubicine). L'objectif de cet essai était de densifier le traitement médicamenteux [24,25] tout en contrôlant les effets indésirables (contrôle des toxicités hématologiques). Un modèle compartimental déterministe [26] décrivait la PK des médicaments. La PD concernait

l'hématotoxicité et la cinétique des neutrophiles, et le modèle d'interface faisait le lien entre la PK et la PD [15]. La plupart de ces travaux de modélisation et d'optimisation peuvent être appliqués à d'autres domaines que celui de l'oncologie.

Les modèles développés au cours de nos recherches ont pris part et font suite à ces différents développements. Initialement, nous avons développé un modèle PK-PD avec un modèle stochastique pour la composante PK, le modèle d'hématopoïèse pour la PD et le modèle d'interface pour le lien entre PK et PD (mémoire M2R [27]). Il s'agissait d'une étude rétrospective sur des données de phase I du taxol en oncologie pédiatrique [28]. L'exposition au médicament calculée à travers le modèle d'interface permettait de prédire le profil cinétique de certaines lignées sanguines (polynucléaires neutrophiles et plaquettes).

Des travaux de recherche ont ainsi démarrés sur la modélisation de l'efficacité d'un traitement associant deux agents anticancéreux. Ce travail vient en continuité de la méthodologie précédemment développée par le laboratoire [23]. Dans le travail méthodologique, le modèle innovant était celui de la toxicité hématologique. Le modèle d'efficacité conjugait la prolifération Gompertzienne et l'action du médicament. Les paramètres de ce modèle étaient sélectionnés en accord avec les tests de cytotoxicité développés par l'équipe expérimentale au sein du laboratoire. Un modèle d'efficacité plus vraisemblable (décrivant les observations cliniques) devenait nécessaire pour les développements futurs. Dans ce manuscrit, nous présentons des modèles qui décrivent la cinétique tumorale après administration de deux médicaments (capécitabine et docétaxel) utilisés en association dans le cancer du sein métastatique. Le caractère innovant par rapport au modèle précédent [23] est la modélisation des résistances et l'application du modèle sur des données cliniques en phase II et III. L'objectif est de caractériser, par le biais des paramètres du modèle, l'interaction issue de l'association de ces deux médicaments dans l'effet du traitement sur la tumeur. Le travail se place dans le contexte d'une analyse de population [29] car les données disponibles sont éparses (peu d'observations par patiente) et

entachées d'une variabilité interindividuelle. Les données sont analysées par étude de population en utilisant le logiciel NONMEM<sup>®</sup> [30] version 6. Une analyse de population a été initiée en utilisant le logiciel MONOLIX<sup>®</sup> [31], mais les résultats obtenus (non présentés) dépendaient fortement de l'initialisation des paramètres. L'ensemble des simulations est réalisée sous l'environnement Matlab version 2008a [32].

Tout au long de ce manuscrit, nous présentons le cheminement pour le développement du modèle, et les difficultés de l'analyse de population sur des données cliniques traitées rétrospectivement. Nous présenterons dans une première partie l'origine de ce travail ainsi que les caractéristiques des bases de données. Ensuite nous présenterons les différentes étapes qui ont conduit au modèle final. Dans la dernière partie, nous verrons les applications de ce modèle final, notamment la caractérisation de l'interaction pour deux médicaments utilisés en association, et la proposition de nouveaux protocoles cliniques (protocole optimal, nombre de patients nécessaires pour le développement d'un modèle). Ces nouveaux protocoles peuvent constituer des améliorations aux traitements déjà autorisés.

# I. Contexte et bases de données

Dans cette première partie, nous précisons le contexte scientifique de ce travail et nous présenterons les bases de données brutes. Nous verrons les modifications apportées sur ces bases de données afin de construire un modèle de population capable de décrire la cinétique tumorale dans le cancer du sein traité par deux médicaments utilisés en association, la capécitabine (C) et le docétaxel (D).

## A. Genèse du travail de recherche

### 1. Origine

Roche<sup>®</sup> a développé C, une pro drogue du fluorouracile qui a la particularité d'être administrée par voie orale et qui a montré son efficacité dans le traitement de plusieurs cancers [33]. Notamment, cette pro drogue a reçue son autorisation d'utilisation dans le cancer du sein métastatique prétraité par une molécule de la famille des anthracyclines, en monothérapie pour des cancers de type taxane-résistants [34], et ou en association au D [35].

La société Pharsight<sup>®</sup>, récemment devenue une filiale de la société Certara<sup>®</sup>, propose des prestations de recherche en modélisation PK-PD pour de grands groupes pharmaceutiques. Roche<sup>®</sup> a sollicité Pharsight<sup>®</sup> afin de modéliser l'effet de C sur la cinétique tumorale, et de caractériser l'interaction de son association à D dans l'effet sur la tumeur. Cette modélisation a été réalisée sur les données des essais cliniques menés par Roche<sup>®</sup> en phase II et III [34,35] afin d'obtenir les autorisations nécessaires pour l'utilisation de C dans le cancer du sein métastatique. Les données de phase II correspondent à C en monothérapie, et celles de phase III à D en monothérapie versus C/D en association. La société Pharsight<sup>®</sup> a proposé des modèles capables de prédire la cinétique tumorale dans le cas des monothérapies et de l'association. Les résultats ont fait l'objet de présentations lors de congrès internationaux

[36,37]. Toutefois, ces modèles ne permettaient pas de caractériser l'interaction entre les deux médicaments utilisés en association.

Une collaboration a été initiée entre le laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicocinétique et la société Pharsight<sup>®</sup>, afin de mettre à jour les modèles développés et de caractériser l'interaction. Des résultats intermédiaires ont été présentés au cours de congrès internationaux [38,39]. Suite à ces premiers résultats, d'autres objectifs ont émergés tels que la détermination du nombre de patientes nécessaires pour développer le modèle (voir section « Nombre minimum de patients » du présent manuscrit), ou la proposition de protocoles optimisés pour améliorer le traitement par l'association.

## **2. Contexte scientifique**

La modélisation est un outil permettant de prédire l'évolution d'un système dynamique mais aussi de définir l'action à appliquer sur ce système de manière à atteindre un état souhaité. Dans le domaine de la santé, le but de la modélisation est le traitement optimal, c'est-à-dire la maximisation du rapport « bénéfice/risque ». La modélisation présente d'autant plus d'intérêt que le rapport « bénéfice/risque » est faible : c'est le cas en oncologie où les cellules humaines saines sont souvent sensibles aux chimiothérapies.

La modélisation en oncologie peut être utilisée comme un outil formel qui aide le clinicien à traiter efficacement tout en réduisant le risque de survenue d'effets indésirables graves. Pour y parvenir, le modèle doit décrire la croissance tumorale mais aussi l'effet de la chimiothérapie sur cette croissance. Concernant les traitements en monothérapie, de nombreux modèles ont été développés, aussi bien sur des données précliniques [5] que cliniques [40]. Mais la plupart des thérapies médicamenteuses utilisées en oncologie le sont sous la forme d'associations de plusieurs médicaments [1] et le développement de modèles sur ces associations reste un enjeu, notamment pour caractériser l'interaction entre deux médicaments. S'il est possible de comparer directement à partir des données cliniques la

différence de survie liée à l'utilisation de traitements différents (que ce soit pour des monothérapies ou des associations de médicaments), une simple étude statistique ne permet pas de caractériser l'interaction (synergie, additivité ou antagonisme) pour l'association de deux médicaments. Plusieurs modèles ont été développés pour décrire cette interaction à partir de données précliniques [6-9] ; notamment l'association de C à D dans des modèles de xénogreffes avec des lignées cellulaires de cancer du colon a révélé une activité anti-tumorale synergique [41]. Aucune étude n'a caractérisé cette interaction à partir de données cliniques. C'est l'objectif principal de notre travail de recherche.

## ***B. Bases de données***

### **1. Bases de données brutes**

#### **a) Présentation**

Les bases de données brutes sont les bases initialement fournies par Roche® et n'ayant subies aucune modification. Elles ont été construites à partir des essais cliniques menés par Roche® pour la validation de l'utilisation de C en monothérapie ou associé à D dans le cancer du sein métastatique. Elles présentent les caractéristiques suivantes :

- Monothérapie : C en phase II (Base de données 'C', 169 patientes, 578 observations) [34] et D en phase III (Base de données 'D', 223 patientes, 793 observations) [35].
- Association : C et D en phase III (Base de données 'C/D', 222 patientes, 897 observations) [35].

L'essai de phase II a révélé l'efficacité de C utilisé en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique résistant aux taxanes. L'essai de phase III a montré la supériorité de l'efficacité de C associé à D par rapport à D utilisé en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique prétraité par une molécule de la famille des

anthracyclines. Dans les publications qui présentent les résultats de ces essais [34,35], les effectifs sont différents de ceux des bases de données brutes dont nous disposons pour notre étude de modélisation (nombre de patientes rapporté dans les publications 162, 256 et 255 vs. nombre de patientes dans les bases de données disponibles 169, 223 et 222 respectivement pour les bases de données ‘C’, ‘D’ et ‘C/D’). Nous n’avons pas eu d’explications concernant ces différences. Les observations consistent en la somme des plus grands diamètres mesurés sur une dizaine de sites métastatiques prédéfinis. Les cinétiques tumorales observées de la base de données ‘C/D’ sont présentées sur la figure 1. Celles des bases de données ‘C’ et ‘D’ sont disponibles dans l’annexe 1 (*Cinétiques tumorales en monothérapies*) de ce manuscrit.



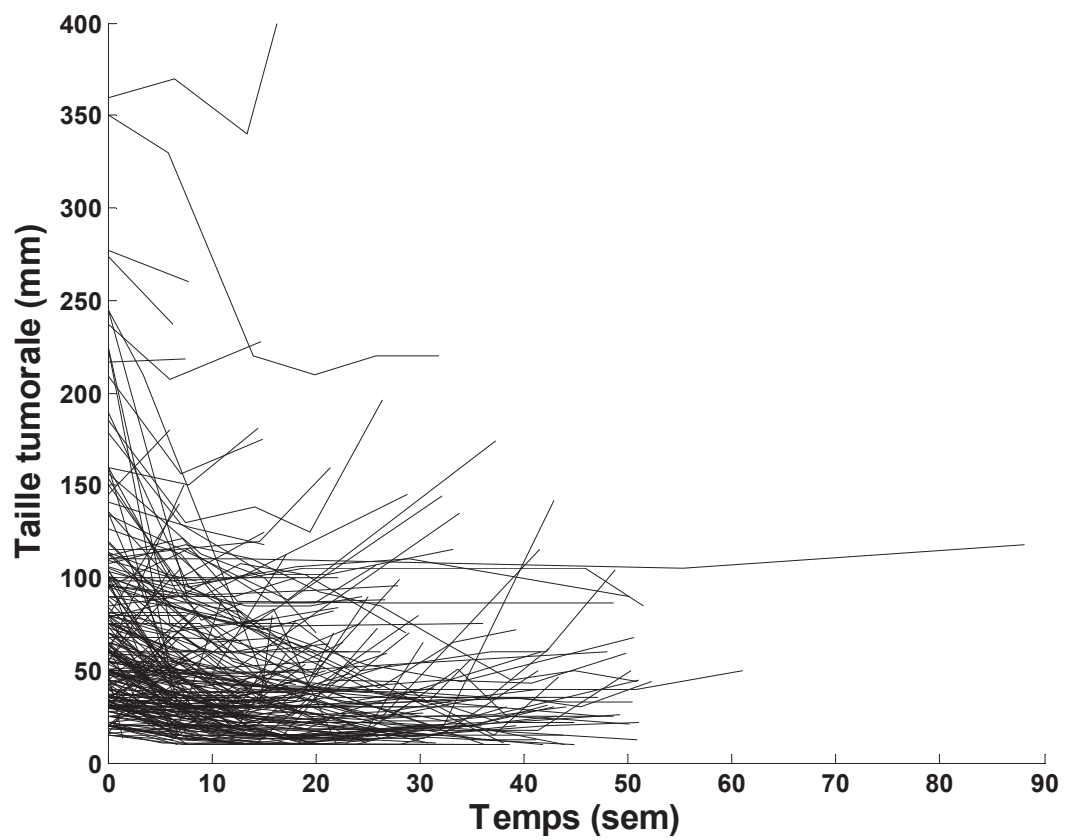


Figure 1 : Cinétiques tumorales observées dans la base de données 'C/D'.

## **b) Protocoles d'administrations**

Le protocole standard d'administrations pour un cycle de trois semaines est le suivant :

- C (monothérapie et association) : administration en deux fois par jour de  $2.51 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{j}^{-1}$  pendant deux semaines suivi par une semaine sans administration.

Cette posologie correspond à  $4.4 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$  pour un individu moyen de  $1.75 \text{ m}^2$  [34,35].

- D (monothérapie) : administration de  $0.1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$  de D le premier jour, soit  $0.175 \text{ g}$  pour un individu moyen de  $1.75 \text{ m}^2$  [35].

- D (association) : administration de  $0.075 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$  de D le premier jour, soit  $0.131 \text{ g}$  de D pour un individu moyen de  $1.75 \text{ m}^2$  [35].

Une réduction de dose de 25% a été appliquée pour D dans l'association par rapport à la dose maximale tolérée utilisée en monothérapie. Il n'y a pas de différence entre la dose utilisée pour C dans la monothérapie et celle utilisée dans l'association. La réduction de dose pour D a été choisie de manière empirique avant le début de l'essai. L'objectif était d'anticiper une réduction de dose en cours de traitement liée à la survenue d'effets indésirables non supportés par la patiente.

Les patientes ayant une réponse partielle ou complète et celles sans progression après deux cycles de traitement poursuivaient l'étude jusqu'à progression tumorale ou jusqu'à la survenue de toxicités graves. Au cours de ces essais, les cliniciens pouvaient réduire la dose administrée ou interrompre le traitement en fonction de la sévérité des événements indésirables observés.

Dans la section « Optimisation du traitement de l'association », nous proposerons, pour C et D utilisés en association, un protocole d'administrations optimisé concernant aussi bien la tolérance (d'après les observations disponibles dans les bases de données) que l'efficacité du traitement (d'après les résultats de la modélisation).

## **2. Problématiques**

### **a) Les essais et la modélisation**

Les essais cliniques ont été menés pour démontrer l'efficacité de C dans le traitement du cancer du sein métastatique résistant aux taxanes et l'efficacité supérieure de C associé à D versus D utilisé en monothérapie dans le cancer du sein métastatique prétraité par des anthracyclines. Les données ont été simplement recueillies dans cet objectif. Ni le développement d'un modèle de cinétique tumorale, ni la caractérisation du type d'interaction entre les deux médicaments figuraient dans les objectifs de ces essais cliniques. Dans l'optique de la modélisation, il aurait fallu :

- documenter les caractéristiques de tumeurs pour chaque patiente (marqueurs tumoraux en tant que covariables),
- documenter la PK du médicament pour justifier une part de la variabilité interindividuelle retrouvée sur les paramètres PD de population, et
- optimiser le protocole d'observations afin d'obtenir un maximum d'information tout en respectant les contraintes cliniques des essais.

### **b) Hétérogénéité des bases de données**

Les bases de données brutes sont hétérogènes (présence d'éléments atypiques). Cette hétérogénéité se traduit par les difficultés supplémentaires suivantes rencontrées au cours de l'analyse de population :

- la variabilité interindividuelle des paramètres est élevée (coefficient de variation supérieur à 50%).
- les hypothèses requises dans la procédure d'estimation bayésienne des paramètres individuels ne sont pas vérifiées (voir la section « Critères pour l'estimation des paramètres individuels »).

Ces résultats confirment la présence d'individus atypiques, et remettent en cause l'estimation de leurs paramètres.

Avant d'analyser les données par une approche paramétrique de population, sensible à la présence d'individus atypiques, nous devons vérifier l'homogénéité des bases de données par des contrôles externes. Ces contrôles nous aideront à cibler les observations atypiques et nous conduiront soit à la création d'une base de données homogène (si l'on supprime quelques individus atypiques), soit à la séparation du total hétérogène en plusieurs sous – populations homogènes (sur lesquelles il faut entreprendre autant d'analyses de population que le nombre de sous – populations).

Les modifications ainsi proposées sur les bases de données brutes ne remettent pas en cause les modèles déjà publiés [36,37], mais sont nécessaires à l'étude que nous souhaitons mener.

### **3. Bases de données épurées**

Nous devons détecter les individus atypiques dans les bases de données brutes et caractériser leur position par rapport à la tendance centrale de la population générale (comportements atypiques, sous – populations, erreurs de saisie, ...). La détection des individus atypiques ne peut se faire qu'à partir des renseignements disponibles avant la procédure d'estimation post hoc. En effet, elle risque d'être biaisée si elle se fait à partir des estimations individuelles post hoc alors que la procédure bayésienne n'est pas valable (voir la section « Critères pour l'estimation des paramètres individuels »). Cette détection se fera donc à partir des caractéristiques des conditions expérimentales (administrations et observations), qui en tant que covariables, pourraient expliquer le caractère atypique de ces individus.

## a) Détection automatique des individus atypiques

### (1) Méthode des résidus

Les résidus correspondent à la différence entre l'observation et la prédiction du modèle. La valeur du résidu  $res$  pour l'observation  $j$  d'un individu  $i$  est définie par :

$$res_{ij} = DV_{ij} - PRED_{ij},$$

avec  $DV$  (pour « Dependent Variable ») correspondant à l'observation et  $PRED$  à la prédiction du modèle (à partir des paramètres moyens). Les résidus pondérés  $wres$  sont calculés en normalisant  $res$  en fonction de  $PRED$  [42].

Dans un cas idéal (hypothèse que la valeur prédite par le modèle est la vraie valeur et que les conditions sont asymptotiques – échantillon de grande taille pour justifier la distribution normale), les résidus pondérés sont distribués suivant une loi normale centrée réduite (de moyenne 0 et variance égale à 1). Sachant que la probabilité d'une réalisation en dehors de l'intervalle  $\bar{x} \pm 3 \cdot s$  ( $\bar{x}$  et  $s$  étant respectivement la moyenne et l'écart type sur l'échantillon) est de 0.3%, nous supprimons dans les bases de données brutes les observations pour lesquelles les résidus pondérés  $wres$  sont au-delà de 3 en valeur absolue. Cette méthode n'a pas permis de résoudre les problèmes liés à l'hétérogénéité des données disponibles.

Certains préconisent de détecter les observations atypiques en utilisant les résidus pondérés individuels ( $iwres$ ). Comme mentionné précédemment, les  $iwres$  ne peuvent pas être utilisés pour déterminer les observations atypiques, car calculés après la procédure bayésienne.

### (2) Techniques de ré – échantillonnage

Les méthodes du « leave-one-out » ou Jackknife [43-45] et « add-one-more » détectent les individus qui ont une influence sur l'estimation des paramètres de population. Le principe est d'enlever (« leave-one-out ») ou de rajouter (« add-one-more ») les individus les uns après

les autres et d'observer leur influence sur les paramètres de population. En d'autres termes, nous évaluons l'influence d'un individu à partir de la moyenne des individus restants. Ces méthodes permettent aussi de distinguer des sous – populations au sein d'une population hétérogène. Nous allons présenter une preuve du concept de ces méthodes dans le cadre de l'analyse de population puis nous discuterons les résultats obtenus sur les bases de données brutes.

### (a) Preuve du concept

Afin de s'assurer que ce type de méthode permet la détection des individus atypiques ou des sous populations au sein d'une même population, nous réalisons les tests suivants :

- Test 1 (figure 2 et 3) : détection des individus atypiques. A partir d'une population bi – dimensionnelle, nous tirons au hasard un échantillon de 200 individus caractérisés par leurs paramètres  $x_1$  et  $x_2$ .
  - La dispersion des individus en fonction de leurs paramètres est présentée sur la planche de gauche. Certains individus se distinguent par leur position particulière, ce sont les individus atypiques.
  - Les méthodes du « leave-one-out » (figure 2) et « add-one-more » (figure 3) sont appliquées à cet échantillon d'individus. Les moyennes  $\bar{x}_1$  et  $\bar{x}_2$  des paramètres sont tracées sur la planche de droite. Nous y retrouvons les individus atypiques présents dans la population initiale.

- Test 2 (figures 4 et 5) : détection de sous – populations. A partir de deux sous – populations bi – dimensionnelles appelées A et B, nous tirons au hasard un échantillon de 200 individus (80 et 120 individus respectivement pour A et B) caractérisés par leurs paramètres  $x_1$  et  $x_2$ .
  - La dispersion des individus en fonction de leurs paramètres est présentée sur la planche de gauche. Nous observons les deux sous – populations échantillonnées.
  - Les méthodes du « leave-one-out » (figure 4) et « add-one-more » (figure 5) sont appliquées sur cet échantillon d'individus. Les moyennes  $\bar{x}_1$  et  $\bar{x}_2$  des paramètres sont tracées sur la planche de droite. Nous observons la même répartition que dans l'échantillon initial.

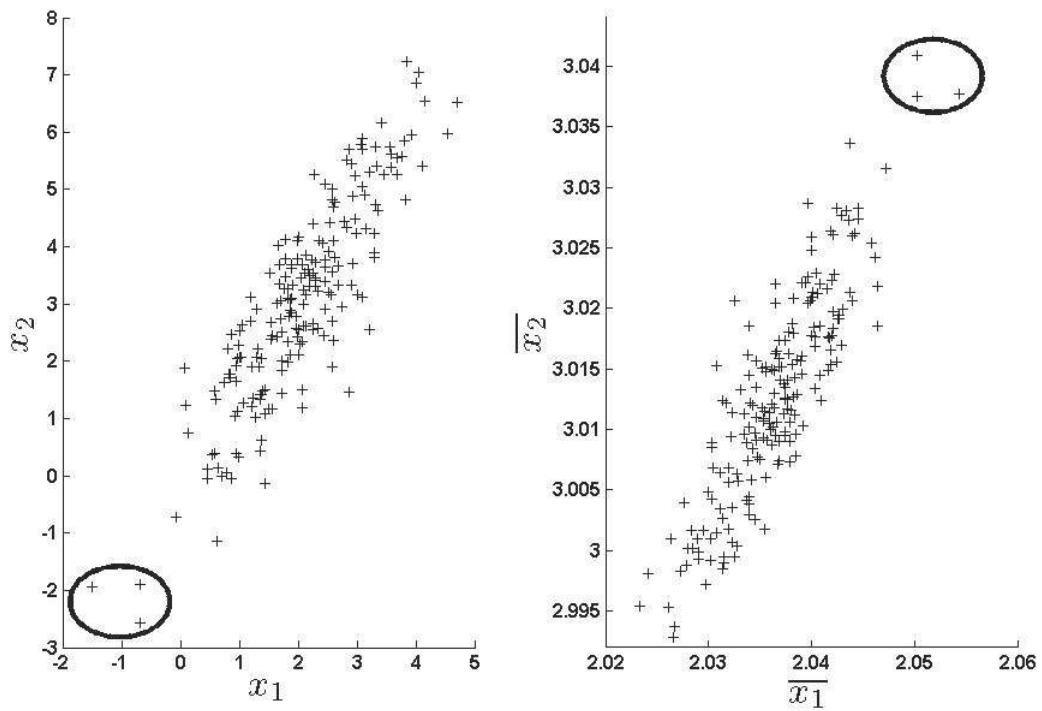


Figure 2 : Détection des individus atypiques. Comparaison de la distribution des individus dans l'échantillon en fonction des paramètres  $x_1$  et  $x_2$  (planche de gauche) à la distribution des individus dans l'échantillon en fonction des moyennes des paramètres ( $\bar{x}_1$  et  $\bar{x}_2$ ) après « leave-one-out » (planche de droite).



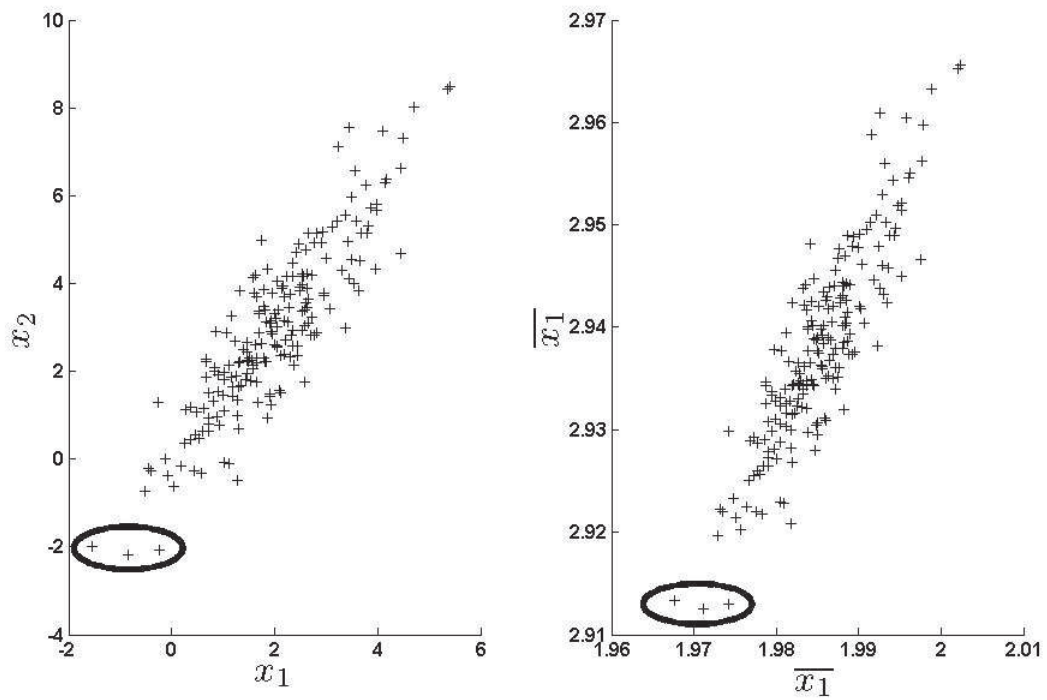


Figure 3 : Détection des individus atypiques. Comparaison de la distribution des individus dans l'échantillon en fonction des paramètres  $x_1$  et  $x_2$  (planche de gauche) à la distribution des individus dans l'échantillon en fonction des moyennes des paramètres ( $\bar{x}_1$  et  $\bar{x}_2$ ) après « add-one-more » (planche de droite).

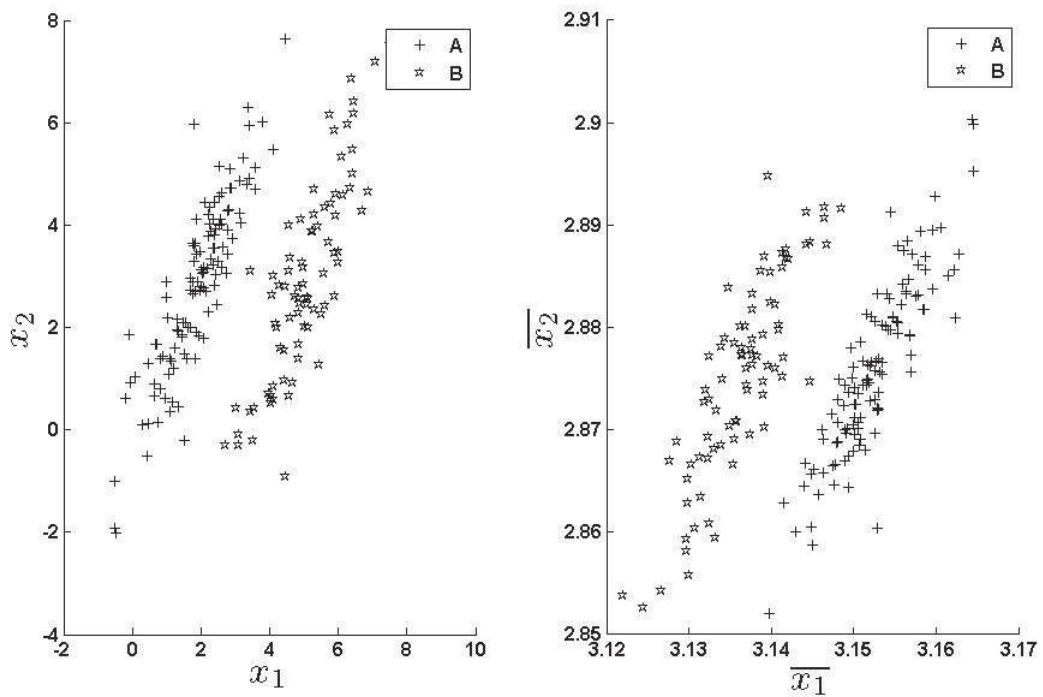


Figure 4 : Détection de sous – populations. Comparaison de la distribution des individus dans les sous – populations A et B en fonction des paramètres  $x_1$  et  $x_2$  (planche de gauche) à la distribution des individus dans l'échantillon en fonction des moyennes des paramètres ( $\bar{x}_1$  et  $\bar{x}_2$ ) après « leave-one-out » (planche de droite).

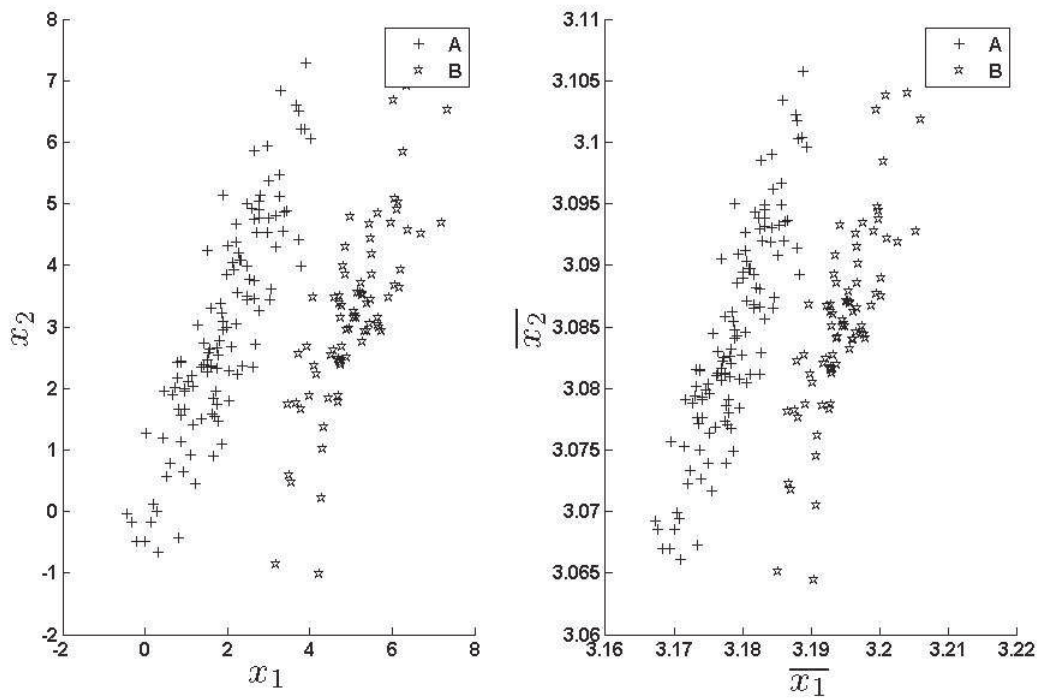


Figure 5 : Détection de sous – populations. Comparaison de la distribution des individus dans les sous – populations A et B en fonction des paramètres  $x_1$  et  $x_2$  (planche de gauche) à la distribution des individus dans l'échantillon en fonction des moyennes des paramètres  $\bar{x}_1$  et  $\bar{x}_2$  après « add-one-more » (planche de droite).

Les résultats obtenus permettent de tirer les conclusions suivantes :

- Les méthodes du « leave-one-out » et « add-one-more » permettent de détecter des individus atypiques et de séparer un échantillon hétérogène en sous – populations homogènes.
- La dispersion des individus après « leave-one-out » est inversée (faibles vs. hautes valeurs des paramètres) par rapport à l'échantillon initial. Ce n'est pas le cas avec la méthode du « add-one-more ».

Les deux méthodes sont donc équivalentes mais la méthode « add-one-more » est plus simple dans l'interprétation des résultats. Nous allons anticiper et présenter quelques résultats avec ces méthodes appliquées aux bases de données brutes.

#### (b) Résultats après utilisation du « leave-one-out »

La méthode a été appliquée sur les trois bases de données en utilisant le modèle final dans l'analyse de population (voir section « Choix du modèle final »). Nous avons successivement 1°) supprimé une patiente après l'autre et ainsi créé autant de bases de données que de patientes dans la base initiale et 2°) estimé en utilisant NONMEM® les paramètres de population pour chaque base de données ainsi créée.

Pour résumer avec un seul indice les résultats obtenus sur l'ensemble des paramètres du modèle, nous avons utilisé la « norme » des paramètres. Cette norme est une combinaison des paramètres estimés par NONMEM® et nous l'avons calculée de la façon suivante :

$$'Norme'_i = \sqrt{\sum_{j=1}^p \left( \frac{x_{ij}}{x_j} \right)^2} \quad \text{avec} \quad \bar{x}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_{ij}$$

avec  $n$  le nombre total de bases de données (d'individus),  $p$  le nombre de paramètres du modèle final et  $x$  le vecteur des effets fixes estimés par NONMEM®. Ainsi,  $x_{ij}$  représente l'estimation de l'effet fixe du paramètre  $j$  pour la base de données dans laquelle nous avons

supprimé l'individu  $i$ . Egalement,  $\bar{x}_j$  représente la moyenne arithmétique des estimations du paramètre  $j$ . Nous calculons 'Norme' $_i$ , la norme pour chaque individu  $i$  supprimé.

Les normes calculées à partir des bases de données 'C', 'D' et 'C/D' sont représentées ordonnées par ordre croissant sur les figures 6, 7 et 8. Sur ces figures, nous observons les individus atypiques aux extrémités des graphes. En dehors des extrémités, nous observons deux niveaux de normes dans le cas de la base de données 'C/D' (figure 8). Ces deux niveaux suggèrent la présence de deux sous – populations. Ces niveaux ne sont pas observés dans les bases de données 'C' et 'D' (figures 6 et 7).

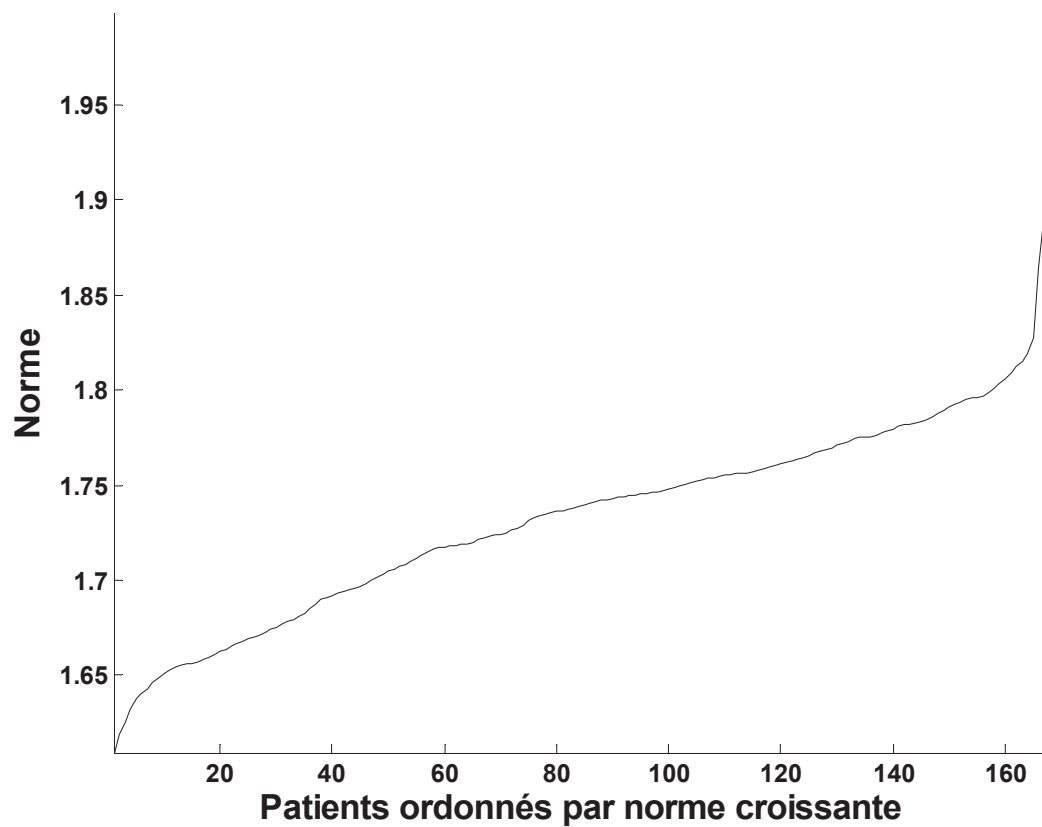


Figure 6 : Normes ordonnées par ordre croissant pour la base de données 'C'.

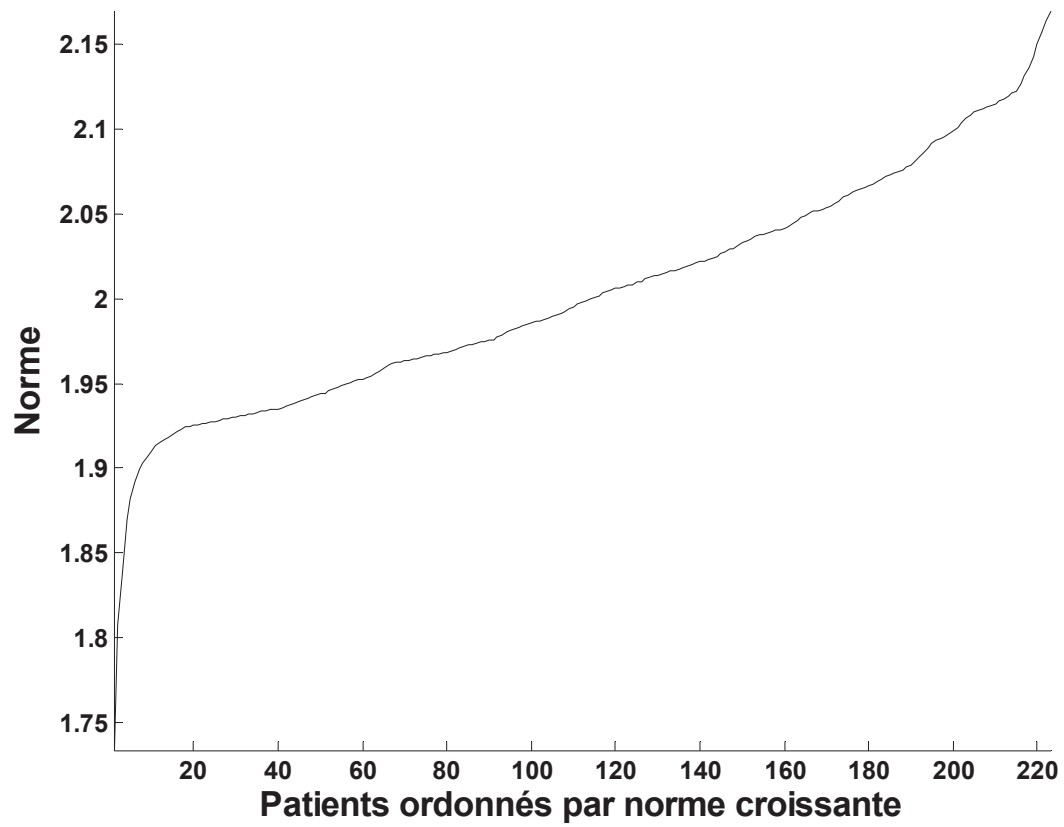


Figure 7 : Normes ordonnées par ordre croissant pour la base de données 'D'.

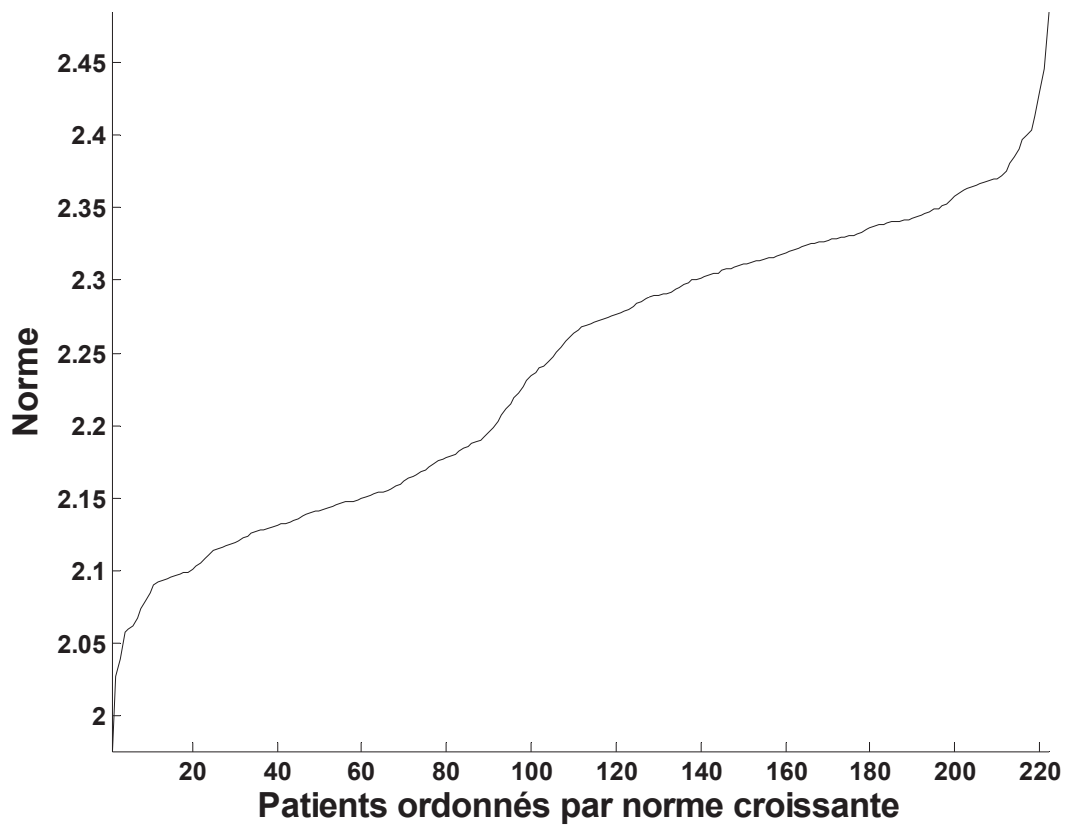


Figure 8 : Normes ordonnées par ordre croissant pour la base de données 'C/D'.



La figure 9 présente la dispersion des paramètres estimés par NONMEM<sup>®</sup> après « leave-one-out » appliqué sur la base de données ‘C/D’. Le paramètre de résistance à D y révèle la présence de deux sous – populations. Nous avons cherché des caractéristiques dans les conditions expérimentales qui, en tant que covariables, puissent expliquer la répartition des patientes entre les deux sous – populations. Ces caractéristiques concernent le protocole d’administrations et d’observations. Nous ne disposons pas de renseignements concernant les caractéristiques de la tumeur (marqueurs tumoraux). La figure 10 présente la distribution de 4 caractéristiques (nombre d’observations, durée des observations, durée du traitement pour C et durée du traitement pour D) pour chaque sous – population de la base de données ‘C/D’. Nous n’observons pas de différence (aucun test statistique réalisé) entre les deux sous – populations pour ces 4 caractéristiques. Il n’est donc pas possible de classer les individus (avant la modélisation) à partir des conditions expérimentales. D’autres caractéristiques ont été testées sans résultats probants (non présentés).

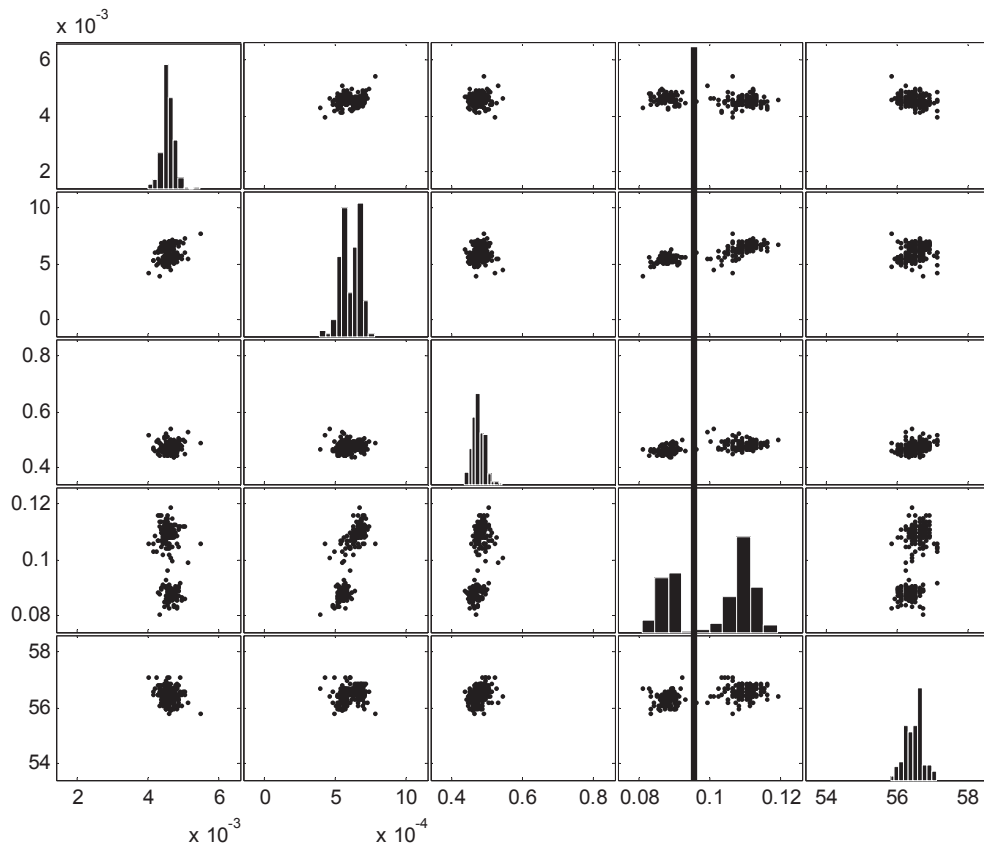


Figure 9 : Distribution des paramètres moyens de population après « leave-one-out » appliqué sur la base de données ‘C/D’. Dans l’ordre, paramètres de prolifération, d’efficacité de C, d’efficacité de D, de résistance à D et de taille initiale de tumeur.

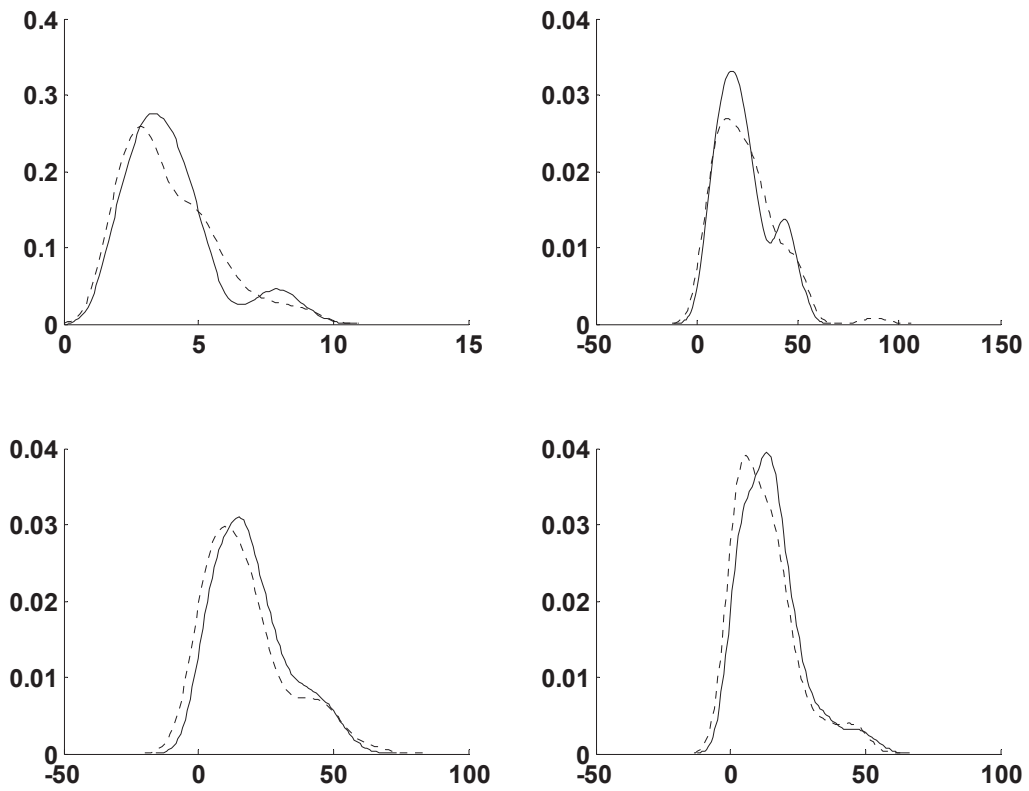


Figure 10 : Fonctions de densité de probabilité pour les deux sous – populations (trait plein et trait pointillé) issues du « leave-one-out » dans l’exemple de quatre covariables pour la base de données ‘C/D’ (de haut en bas et de gauche à droite : nombre d’observations, durée des observations, durée de traitement pour C et durée de traitement pour D).

Les résultats précédents montrent la présence de deux sous – populations dans la base de données ‘C/D’. Ces sous – populations seraient associées au paramètre de la résistance à D. Or, dans le modèle utilisé, ce paramètre est dépourvu de composante aléatoire (considéré identique pour toutes les patientes de la population), et plusieurs difficultés d’ordre numérique ont été rencontrées dans le processus d’estimation des paramètres (plusieurs minima locaux à proximité des valeurs moyennes estimées). Ces remarques témoignent des limites de la méthode par ré – échantillonnage en analyse de population sur des modèles ayant des paramètres dépourvus de variabilité interindividuelle.

Par contre, l’observation du comportement des patientes avec des valeurs de normes extrêmes (figures 6 à 8) a révélé des incohérences au niveau des bases de données. Ces observations sont le point de départ de la détermination des individus atypiques par méthode manuelle présentée dans le paragraphe suivant.

En conclusion, ces méthodes automatiques de détection des individus atypiques et de sous – populations dépendent du modèle utilisé dans les analyses de population en ré – échantillonnage. Ces résultats ont été présentés sous la forme d’un poster lors du congrès « Population Approach Group in Europe » en juin 2010 à Berlin [39].

## **b) Méthode manuelle**

Nous recherchons les individus atypiques en confrontant les profils tumoraux observés aux protocoles d’administrations. Cette méthode révèle plusieurs incohérences dans les bases de données. Après avoir identifié ces incohérences, nous avons supprimé certaines observations en fonction de filtres appliqués de façon identique aux 3 bases de données (‘C’, ‘D’ et ‘C/D’). Les filtres sont définis de la façon suivante :

- Filtre 1 : Plusieurs observations au même temps (figure 11) :
  - Base de données ‘C’ : 1 patiente supprimée et 2 observations supprimées pour 1 patiente.

- Filtre 2 : Observations identiques pour tous les temps d'observation (figure 12) :
  - Base de données 'D' : 2 patientes supprimées,
  - Base de données 'C/D' : 4 patientes supprimées.
- Filtre 3 : Absence de protocole d'administrations (non renseigné) (figure 13) :
  - Base de données 'D' : 3 patientes supprimées,
  - Base de données 'C/D' : 9 patientes supprimées.
- Filtre 4 : Diminution tumorale après l'arrêt du traitement (3 semaines et plus) alors que l'on observe une croissance avant l'arrêt du traitement (figure 14) :
  - Base de données 'D' : 1, 3 et 5 dernières observations supprimées pour respectivement 2, 1 et 1 patientes et 2 patientes supprimées,
  - Base de données 'C/D' : 1, 2 et 4 dernières observations supprimées pour respectivement 1, 3 et 2 patientes et 1 patiente supprimée.

Un résumé des modifications apportées aux bases de données brutes est présenté dans le tableau 1 :

Filtres	1	2	3	4	Bilan
Base de données 'C'	1/2 parmi 1	0/0	0/0	0/0	1/2 parmi 1
Base de données 'D'	0/0	2/0	3/0	2/9 parmi 4	7/9 parmi 4
Base de données 'C/D'	0/0	4/0	9/0	1/7 parmi 6	14/7 parmi 6

Tableau 1 : {Patientes supprimées/Observations supprimés parmi un nombre de patientes} en fonction des filtres appliqués aux trois bases de données.

La suppression de ces observations a amélioré les résultats (dispersion des paramètres de population). Ces investigations ont été capitales dans le développement du modèle final. Elles apparaissent nécessaires si de nouvelles analyses de population nous étaient demandées. Si la modélisation est utilisée pour un essai prospectif, il faut définir et appliquer des filtres au moment de la saisie des données.

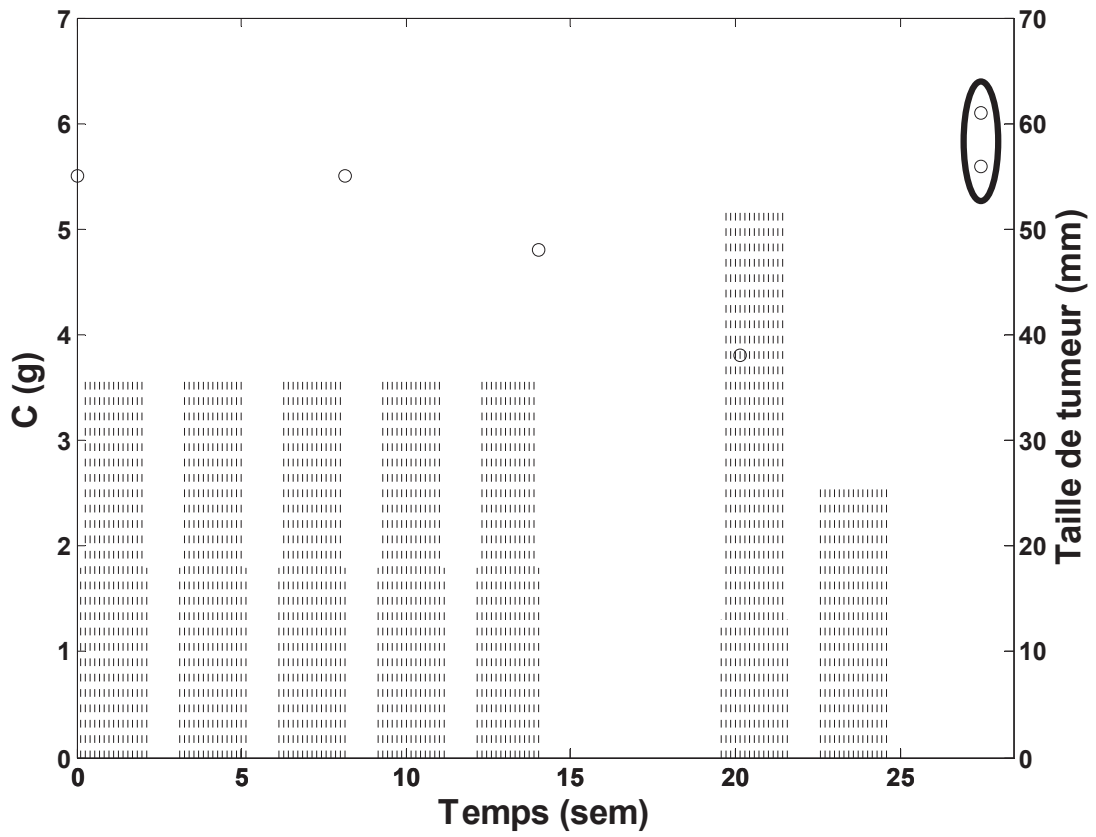


Figure 11 : Filtre n°1 : plusieurs observations au même temps. Profil cinétique (ronds) et administrations de C (traits verticaux pointillés) pour la patiente n°503 de la base de données 'C'.

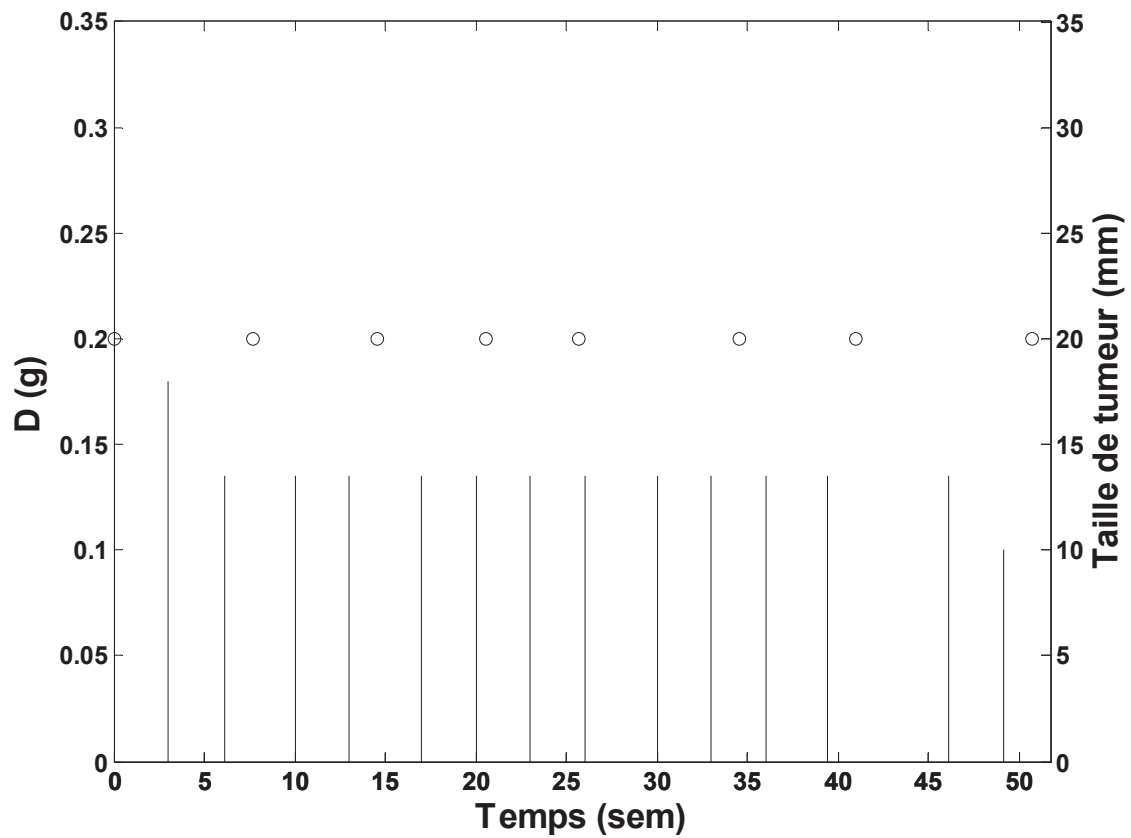


Figure 12 : Filtre n°2 : observations identiques pour tous les temps d'observation. Profil cinétique (ronds) et administrations de D (traits pleins verticaux) pour la patiente n°303 de la base de données 'D'.



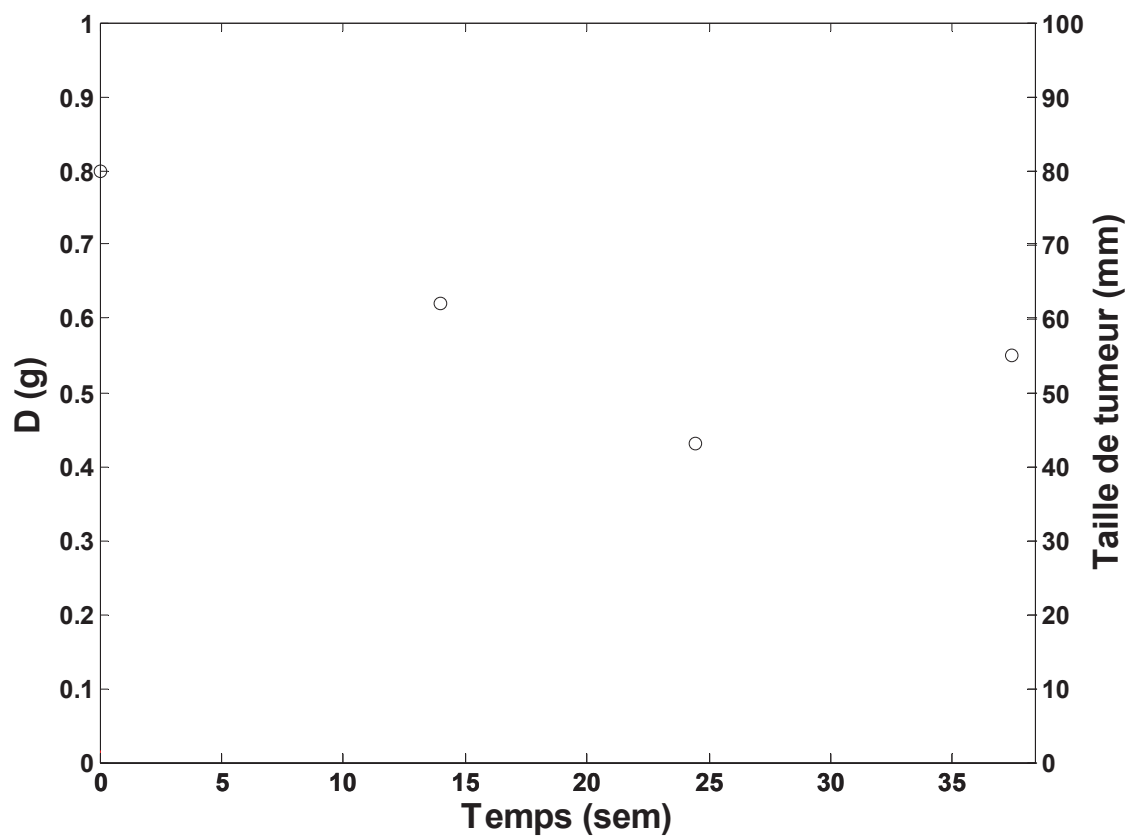


Figure 13 : Filtre n°3 : absence de protocole d'administrations. Profil cinétique (ronds) pour la patiente n°294 de la base de données 'D'.

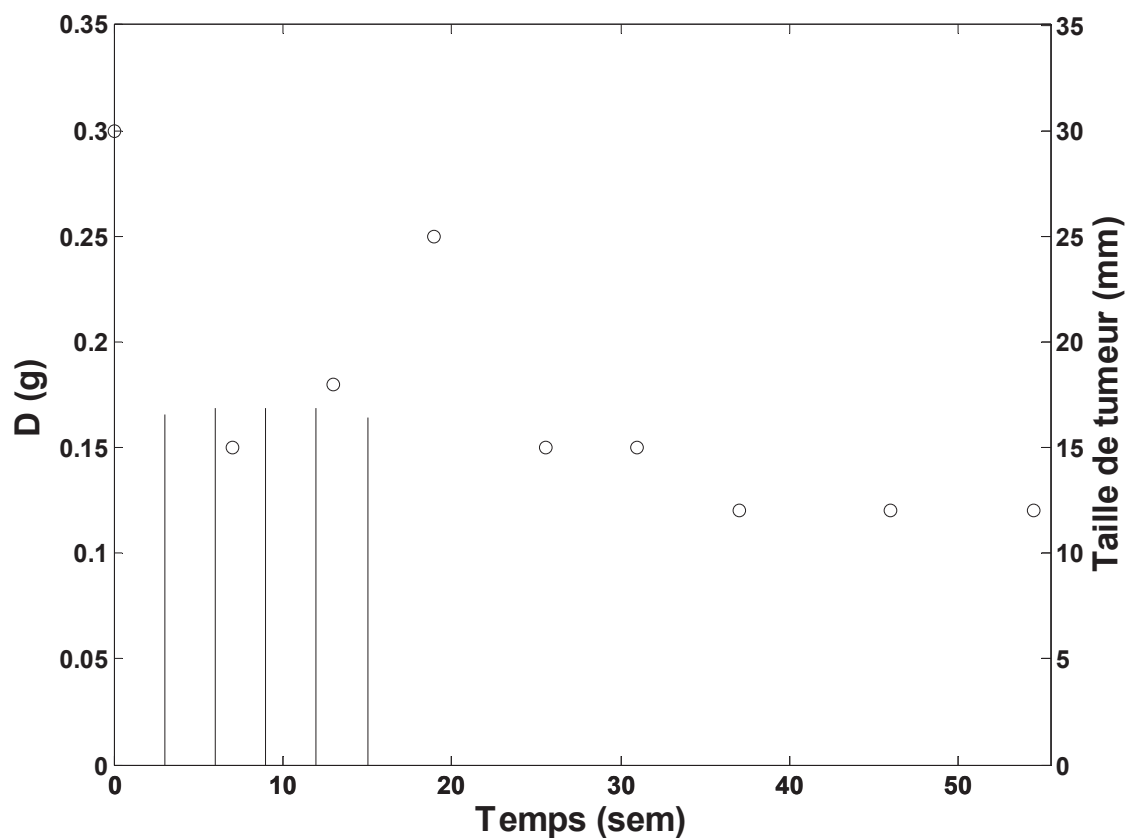


Figure 14 : Filtre n°4 : Diminution tumorale l'après arrêt du traitement (3 semaines et plus) alors que l'on observe une croissance avant l'arrêt du traitement. Profil cinétique (ronds) et protocole d'administrations (traits pleins verticaux) pour la patiente n°408 de la base de données 'D'.

### ***C. Bases de données utilisées en modélisation***

Afin de proposer un protocole optimal d'administrations (voir section « Optimisation du traitement de l'association »), il est nécessaire de tenir compte de l'efficacité du traitement et de sa tolérance. L'efficacité du traitement est présentée dans la section « Présentation des résultats » de ce manuscrit. Concernant la tolérance au traitement, nous pouvons la discuter dès à présent à partir des caractéristiques des bases de données présentées dans le tableau 2. Une analyse statistique élémentaire de ces caractéristiques révèle certaines tendances et complète ce qui a été rapporté dans la littérature [34,35].

	Base de données		
	'C'	'D'	'C/D'
Nbr. de patientes	167	216	208
Nbr. total d'observations	571	749	809
Observations/patiente	3.42 (48%)	3.47 (43%)	3.89 (43%)
Durée d'observation (sem)	18.5 (71%)	19.9 (62%)	25.1 (55%)
Dose de C ( $\text{g} \cdot \text{j}^{-1}$ )	3.82 (17%)	X	3.57 (19%)
Dose de D (g)	X	0.159 (16%)	0.113 (14%)
Temps avant réduction de dose (sem)	14.1 (84%)	9.57 (85%)	7.72 (73%)
Nbr. patientes avec réduction de dose (%)	81.4	44.4	87.0

Tableau 2 : Moyennes et coefficients de variation (%) des caractéristiques des bases de données finales.

Les tests statistiques utilisés pour comparer les caractéristiques entre les bases de données sont le test de Student pour la comparaison des moyennes et le test de  $\chi^2$  à 1 degré de liberté pour la comparaison des pourcentages. Nous discutons les caractéristiques des différentes bases de données présentées dans le tableau 2 de la manière suivante :

- Efficacité des traitements analysée par le biais de la durée des observations : les patientes ont été suivies plus longtemps ( $p < 10^{-4}$ ) en moyenne dans la base de données 'C/D' (25.1 sem) par rapport aux bases de données 'C' et 'D' (18.5 sem et 19.9 sem respectivement). La durée des observations étant « en partie » liée à la réponse au traitement (une patiente sort de l'essai dès qu'une croissance tumorale est confirmée), cette différence montre la supériorité en efficacité du traitement de l'association par rapport aux monothérapies.

- Tolérance des monothérapies vis-à-vis de l'association, analysée par le biais des doses moyennes administrées et le temps moyen de première réduction de dose :

- Monothérapie 'C' vs. Association 'C/D'. Le temps moyen de première réduction de dose est plus précoce ( $p < 10^{-4}$ ) dans la base de données 'C/D' (7.72 sem) par rapport à la base de données 'C' (14.1 sem). Cette réduction précoce explique les doses moyennes administrées plus faibles ( $p < 10^{-4}$ ) pour C dans la base de données 'C/D' ( $3.57 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$ ) par rapport à la base de données 'C' ( $3.82 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$ ). Ces observations montrent une moins bonne tolérance de C en association à D par rapport à C utilisé en monothérapie. Nous ne pouvons pas distinguer si les problèmes de tolérance sont liés à C et/ou à D.

- Monothérapie 'D' vs. Association 'C/D'. Le temps moyen de première réduction de dose est statistiquement supérieur ( $p = 0.0283$ ) pour la base de données 'D' par rapport à 'C/D' (9.57 sem vs. 7.72 sem respectivement). Or la dose initiale de D est inférieure de 25% dans la base de données 'C/D' par

rapport à 'D'. De plus, la différence entre la dose initiale de D et la dose moyenne administrée est inférieure ( $p < 10^{-4}$ ) pour la base de données 'D' (0.016 g) par rapport à celle de la base de données 'C/D' (0.019 g). (Remarque : Nous ne comparons pas directement les doses moyennes de D administrées étant donné la dose initiale différente entre les deux bases). Ces résultats montrent que D en monothérapie est mieux toléré qu'en association. Comme précédemment, nous ne pouvons pas distinguer si les problèmes de tolérance sont liés à C et/ou à D.

- Tolérance d'une monothérapie vis-à-vis de l'autre, analysée par le biais :
  - du temps moyen de première réduction de dose. Ce temps caractérise une tolérance « dynamique » ; il est significativement plus élevé pour la base de données 'C' par rapport à 'D' (14.1 sem vs. 9.57 sem, avec  $p = 0.0012$ ). La survenue d'effets indésirables est donc plus précoce pour D que pour C. Cette remarque sur la tolérance « dynamique » reste aussi valable quand on compare les bases de données 'C' et 'C/D' (14.1 sem vs. 7.72 sem, avec  $p < 10^{-4}$ ).
  - du pourcentage de patientes ayant eu une réduction de doses. Ce pourcentage caractérise une tolérance « globale » ; il est significativement plus faible dans la base de données 'D' par rapport à 'C' (44% vs. 81.4%, avec  $p < 10^{-4}$ ). Ceci montre que D est mieux toléré que C aux doses utilisées dans ces essais. Cette remarque sur la tolérance « globale » reste aussi valable quand on compare les bases de données 'D' et 'C/D' (44% vs. 87%, avec  $p < 10^{-4}$ ).

Ces informations sur la tolérance appuyées par des résultats publiés dans la littérature [46] seront utilisées pour la détermination d'un protocole optimal proposé dans la section « Optimisation du traitement de l'association ».

## **II. Le modèle**

Dans la deuxième partie de ce rapport, nous présenterons les modèles développés en analyse de population pour décrire les cinétiques tumorales observées dans le cancer du sein métastatique traité par C, D ou C associé à D. Partant des modèles proposés par Pharsight® [36,37] sur les données brutes, nous avons exploré une longue série de modèles [38,39] sur les données épurées pour aboutir au modèle final. Nous présenterons les différentes étapes du développement du modèle final, les résultats obtenus et les critères de validation utilisés.

### ***A. Construction du modèle***

Nous disposons des observations tumorales (somme des plus grands diamètres de certains foyers métastatiques) pour toute la durée du suivi de chaque patiente. Le protocole d'administrations du ou des médicaments est également disponible. Par contre, nous ne disposons pas d'observations de la cinétique des concentrations de médicaments dans le sang. Les modèles de l'évolution tumorale sont décrits par des systèmes d'équations différentielles. Il s'agit de modèles dits « explicatifs » car les principaux mécanismes biologiques impliqués dans le processus réel sont distingués par des termes appropriés pour décrire successivement la prolifération tumorale, l'action du traitement sur la tumeur et la résistance de la tumeur au traitement. Nous n'avons pas étudié de modèles comme ceux présentés dans certains travaux [47] en raison du grand nombre de paramètres à estimer.

#### **1. L'étude de population par NONMEM®**

Ne disposant que de peu d'observations par individu par rapport aux paramètres à estimer, il est nécessaire de procéder par analyse de population en une seule étape [29]. Nous utilisons le logiciel NONMEM® [30] qui estime les paramètres correspondant aux effets fixes (THETA), aux effets aléatoires (ETA) et à l'erreur de mesure (SIGMA) de la population. Il

est possible d'obtenir les paramètres individuels par estimation bayésienne. Nous discuterons des limites de la procédure bayésienne dans la partie « validation du modèle ».

Le paramètre caractéristique de population qui exprime la tendance centrale est désigné sous le terme d'effet fixe (« Fixed effect parameter »). Dans le rapport de NONMEM<sup>®</sup>, la valeur de chaque effet fixe du modèle est disponible dans le vecteur THETA. Un effet fixe peut être identique pour tous les individus, ou bien présenter une variabilité interindividuelle.

Associée à un effet fixe, la variabilité interindividuelle est représentée par une variable aléatoire ETA désignée sous le terme d'effet aléatoire (« Random effect parameter »). La variable aléatoire ETA est centrée et suit une distribution normale ou log – normale. En PK, la distribution log – normale est la plus utilisée car elle garantit la positivité des paramètres. La dispersion dans ces distributions est représentée par la matrice variance – covariance, appelée OMEGA dans le rapport NONMEM<sup>®</sup>. OMEGA caractérise ainsi la variabilité interindividuelle des paramètres dans la population et fournit :

- Par ses éléments sur la diagonale, la variance des effets fixes ayant un effet aléatoire et
- Par ses éléments en dehors de la diagonale, la covariance entre paramètres.

A partir des variances et covariances de la matrice OMEGA, il est possible de calculer la corrélation entre un couple de paramètres.

Dans le système NONMEM<sup>®</sup>, il est possible d'utiliser une matrice OMEGA pleine, ou diagonale (absence de corrélations), ou même avec quelques covariances choisies. De ce fait, s'il y a  $p'$  effets aléatoires et étant donné que OMEGA est symétrique, le nombre de ses éléments est compris entre  $p'$  et  $\frac{p'}{2} \cdot (p' + 1)$ . Pour le développement de nos modèles, nous avons supposé une matrice OMEGA diagonale possédant  $p'$  éléments.



L'erreur de mesure sur les observations peut avoir plusieurs origines : erreur du temps d'observation, erreur de mesure de la taille de tumeur, erreur de saisie des données, ... . Ces erreurs exprimées dans l'espace des observations sont à l'origine de la précision d'estimation des paramètres du modèle [18]. L'erreur de mesure pourrait être quantifiée en amont de la construction du modèle si l'on connaissait la précision des appareils de mesure utilisés. Ces informations n'étant pas disponibles dans les bases de données, nous devons l'estimer. L'erreur de mesure est considérée comme une variable aléatoire centrée et distribuée selon la loi normale. La variance de cette distribution peut être choisie soit indépendante de la prédiction (erreur homoscedastique, absolue, ou additive), soit dépendante de la prédiction (erreur hétéroscedastique, relative, ou proportionnelle). Dans le système NONMEM<sup>®</sup>, il est aussi possible de choisir une erreur du type mixte, à la fois additive et proportionnelle. Nous avons exploré tous ces modèles de variance de l'erreur de mesure et nous avons retenu l'erreur proportionnelle (erreur dépendante de la taille tumorale). Nous estimons donc un seul paramètre, le coefficient de variation de l'erreur de mesure.

Si plusieurs variables sont simultanément observées au cours du temps, par exemple, la taille tumorale, les neutrophiles, les plaquettes, etc., on doit introduire un modèle d'erreur pour chaque série d'observations. Dans le rapport NONMEM<sup>®</sup>, les caractéristiques de ces erreurs de mesure sont disponibles dans la matrice variance – covariance SIGMA. Les éléments sur la diagonale de SIGMA sont les valeurs des paramètres des modèles d'erreur et sont appelés EPSILON. Les éléments en dehors de la diagonale sont les covariances et renseignent sur la corrélation entre les erreurs de mesure.

En résumé, dans les modèles de population développés, nous aurons  $p$  effets fixes THETA,  $p'$  variances de OMEGA et le seul EPSILON de l'erreur de mesure. Ces  $p + p' + 1$  paramètres sont estimés dans une session NONMEM<sup>®</sup> selon le critère du maximum de vraisemblance. Les valeurs obtenues assurent le meilleur ajustement du modèle utilisé vis-à-vis des observations disponibles. A la fin de la session, la fiabilité des estimations est évaluée

et exprimée par la matrice de précision. Dans le rapport NONMEM<sup>®</sup>, cette matrice est désignée par COVARIANCE MATRIX OF ESTIMATE et elle fournit :

- par ses éléments sur la diagonale, la variance calculée à partir des « standard errors of estimates » et
- par ses éléments hors la diagonale, la covariance entre les paramètres.

La corrélation entre paramètres calculée à partir de la matrice de précision est disponible dans la matrice CORRELATION MATRIX OF ESTIMATE. Elle renseigne sur la redondance des paramètres du modèle. La qualité de l'ajustement de la prédiction du modèle de population aux observations est renseignée dans la valeur de la fonction objective (FO).

## 2. Modèles K-PD

Nous ne disposons pas de cinétique de concentration des médicaments pour les différentes bases de données. Dans l'analyse de population réalisée par Pharsight<sup>®</sup> [36,37], un modèle « Dose-Pharmacodynamie » (D-PD) décrivait l'effet du traitement sur la tumeur. Ce modèle relie une dose administrée (quantité constante entre deux administrations) à la cinétique tumorale. De manière à traduire le retard entre l'administration et l'effet observé [48] et une possible accumulation de l'effet suite aux administrations répétées, nous utilisons un modèle « Cinétique de dose-Pharmacodynamie » ou modèle K-PD [49,50] qui introduit une dynamique de dose. Ce modèle se présente sous la forme d'équations différentielles :

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} &= -k_C \cdot C(t) + u_C(t) & C(0) &= 0 \\ \frac{dD(t)}{dt} &= -k_D \cdot D(t) + u_D(t) & D(0) &= 0 \end{aligned}$$

Dans ces équations,  $C(t)$  et  $D(t)$  sont les dynamiques de doses pour C et D respectivement. Les paramètres  $k_C$  et  $k_D$  appelés « constantes biologiques » contrôlent la dynamique des doses au cours du temps. Les fonctions  $u_C(t)$  et  $u_D(t)$  décrivent le protocole

d'administrations (dose et rythme d'administrations). Ce protocole d'administrations est disponible dans les différentes bases de données.

La « constante biologique » peut-être transformée en « demi-vie biologique »  $t_{1/2}$  de l'action du médicament sur la tumeur. La relation entre ces deux valeurs est la suivante :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

La « demi-vie biologique » est le temps au bout duquel la quantité de médicament administré ayant un effet sur la tumeur diminue de moitié. Nous discuterons des résultats sur les valeurs de « demi-vies biologiques » plutôt que sur celles de « constantes biologiques ».

En référence au modèle D-PD, le modèle K-PD permet d'exprimer :

- Le délai entre le début du traitement et l'effet ou l'apparition de l'effet maximum,
- L'accumulation de doses : l'effet d'une administration dépend des administrations précédentes, et
- L'effet du médicament après arrêt du traitement.

Ces différences entre le modèle D-PD et le modèle K-PD sont illustrées sur la figure 15. Tandis que pour le modèle D-PD les protocoles d'administrations sont exprimés par des fonctions constantes par morceaux, le modèle K-PD introduit une dynamique régie par  $k_C$  et  $k_D$ . Dans l'annexe 2 (*Simulations modèles KPD et DPD*), nous avons étudié l'influence des valeurs des constantes biologiques sur la dynamique engendrée par les modèles K-PD.

Les constantes biologiques ont été obtenues à partir des données en monothérapie à l'aide d'une analyse de sensibilité [51], puis les valeurs de  $k_C$  et  $k_D$  ont été fixées dans le modèle d'association. La valeur de la constante biologique calculée sur C est  $k_C = 0.646 \text{ sem}^{-1}$ , ce qui correspond à une demi-vie biologique  $t_{1/2C} = 7.51 \text{ j}$ , soit environ une semaine. La valeur de la constante biologique calculée sur D est  $k_D = 0.133 \text{ sem}^{-1}$ , ce qui

correspond à une demi-vie biologique  $t_{1/2D} = 36.5$  j, soit environ 5 semaines. Concernant les données de l'association, nous avons choisi de conserver dans le modèle final les valeurs de constantes biologiques suivantes :

- $k_C = 0.6 \text{ sem}^{-1}$  ou  $t_{1/2C} = 8.10$  j et
- $k_D = 0.2 \text{ sem}^{-1}$  ou  $t_{1/2D} = 24.3$  j

Ces valeurs ont été présentées dans les résultats de travaux intermédiaires [38,39]. Elles semblent donc ne pas dépendre du modèle utilisé. Une étude de sensibilité du modèle final par rapport aux valeurs des constantes biologiques a permis de valider les valeurs choisies de paramètres (résultats non présentés).

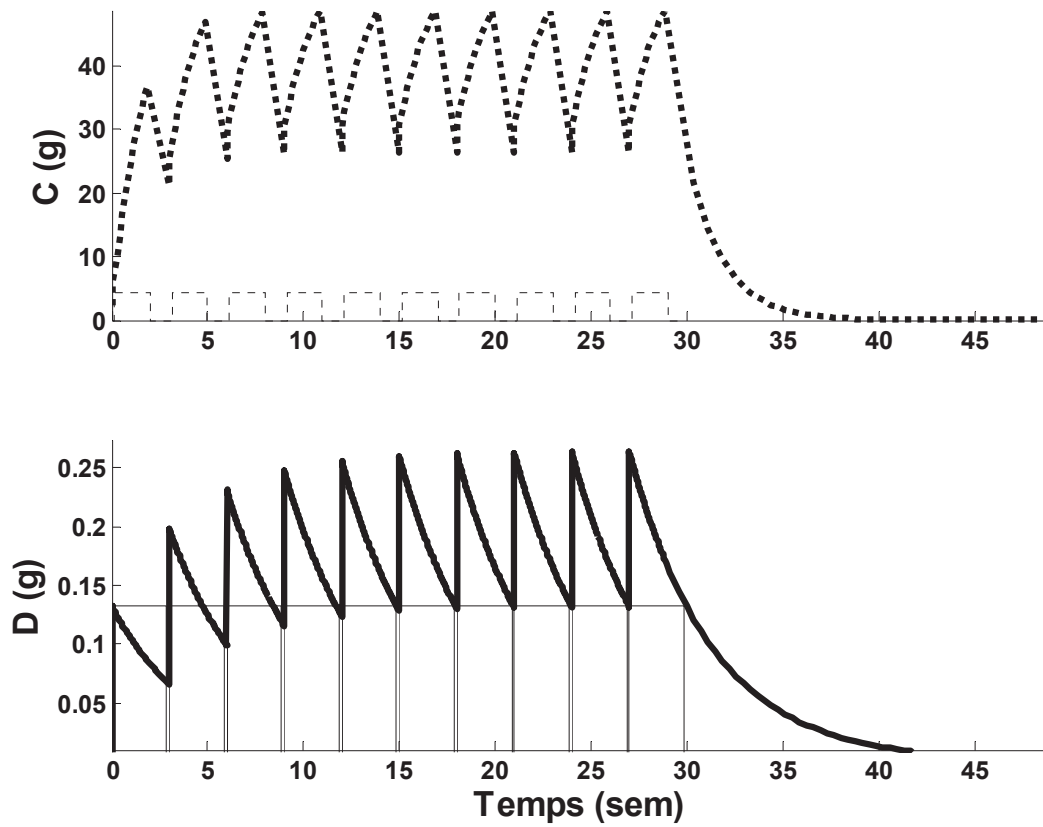


Figure 15 : Doses de C (en haut) et D (en bas) à travers les modèles K-PD (trait en gras) et D-PD (trait normal) pour des demi-vies biologiques de 9j pour C et 21j pour D.

Il est intéressant de comparer les demi-vies biologiques du modèle K-PD aux données PK des médicaments. Les demi-vies plasmatiques disponibles dans la littérature pour C et D sont les suivantes :

- C : 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 et 3.23 h en demi-vie pour C et ses 4 métabolites respectivement [52].
- D : La cinétique D est tri-phasique et indépendante de la dose avec une demi-vie de décroissance de 11.2 h [53].

Les demi-vies plasmatiques se retrouvent dans un rapport de 1/4 à 1/10 entre C et D (si l'on considère les métabolites de C). Les demi-vies biologiques respectent le sens et l'ordre de grandeur de ce rapport, mais elles sont au moins cinquante fois plus longues que les demi-vies plasmatiques. La demi-vie biologique de D est plus longue que celle de C. L'effet de D sur la tumeur après une administration sera plus long à disparaître que l'effet de C utilisé dans les mêmes conditions. Cette observation est reliée à la fréquence d'administrations de C, bien supérieure à celle de D. Ces valeurs de constantes biologiques justifient a posteriori le rythme d'administrations expérimentalement choisi pour ces deux médicaments.

### 3. Structure générale du modèle

Comme précédemment annoncé, la dynamique tumorale est modélisée à l'aide d'équations différentielles. De manière générale, nous décrivons la dynamique tumorale  $n(t)$  de la façon suivante :

$$\frac{dn(t)}{dt} = f_+(t) - f_-(t) \quad n(0) = n_0$$

où le terme :

- positif  $f_+(t)$  associé à la croissance tumorale décrit la prolifération, et
- négatif  $f_-(t)$  associé à l'action du/des médicament(s) décrit l'effet de la chimiothérapie sur la tumeur.

### a) Modèle de croissance tumorale

Dans le cas d'une tumeur non soumise à l'action du médicament, on peut écrire le terme  $f_+(t)$  de la croissance tumorale comme étant égal à :

$$\lambda \cdot n(t) \quad \text{ou} \quad \lambda \cdot \ln\left[\frac{\theta}{n(t)}\right] \cdot n(t),$$

formes qui expriment respectivement une croissance exponentielle ou une croissance du type Gompertz [54]. En plus de la constante de prolifération  $\lambda$ , le modèle de Gompertz utilise un paramètre supplémentaire,  $\theta$  [mm], qui exprime la taille maximale possible de la tumeur.

Pour comparaison, la figure 16 simule ces deux modèles de croissance en utilisant :

$$\lambda = 0.1 \text{ sem}^{-1} \quad \theta = 1000 \text{ mm} \quad n_0 = 10 \text{ mm}$$

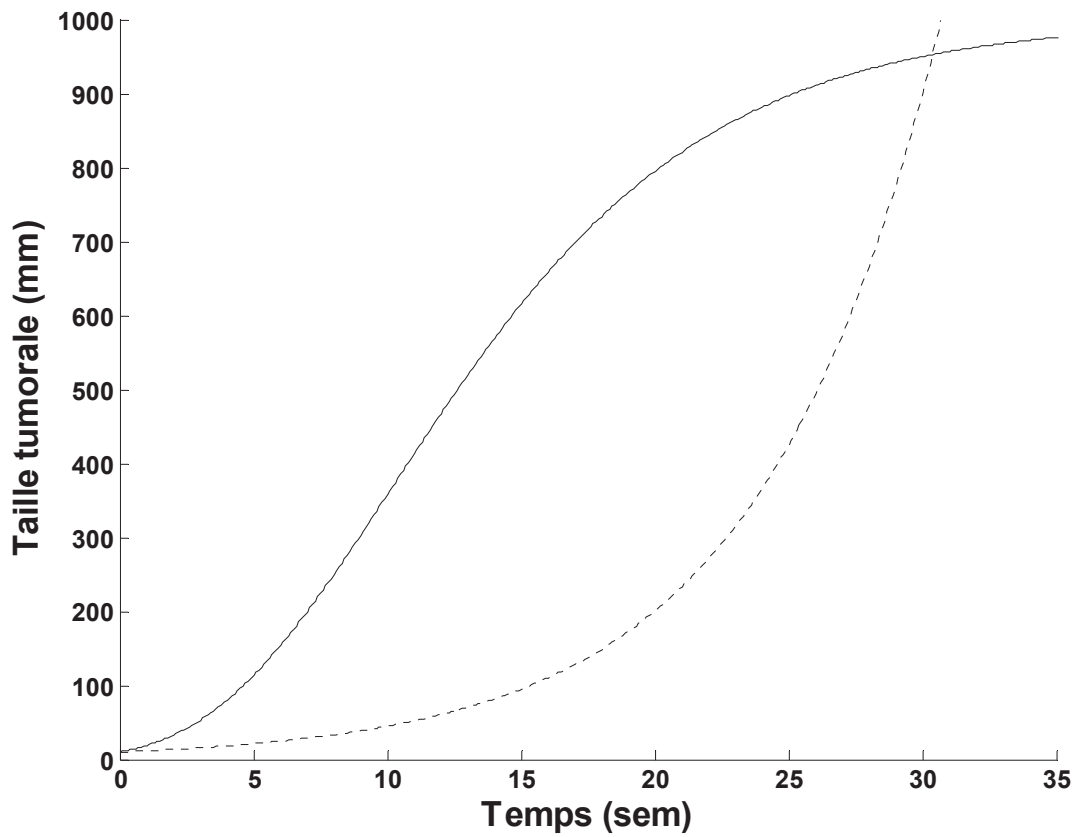


Figure 16 : Cinétique tumorale Exponentielle (pointillés) vs Gompertz (trait plein) pour une vitesse de prolifération  $\lambda = 0.1 \text{ sem}^{-1}$ , une taille maximale de tumeur  $\theta = 1000 \text{ mm}$  pour le modèle de Gompertz, et une taille initiale  $n_0 = 10 \text{ mm}$ .



On distingue trois phases d'évolution tumorale avec un modèle de Gompertz :

- initiale : vitesse de croissance lente. Sur l'exemple précédent, cette phase dure environ cinq semaines.
- accélération : la vitesse de croissance est exponentielle. La croissance tumorale est comparable à celle du modèle exponentiel ; en pratique, c'est la raison pour laquelle on utilise un modèle exponentiel plutôt que Gompertz.
- tardive : la vitesse de croissance revient à son état initial (pratiquement nulle). La taille tumorale augmente lentement jusqu'à atteindre un plateau en taille maximale. Ce phénomène est lié à l'apparition de contraintes dans l'environnement de la tumeur (contraintes stériques, déficit en nutriments, ...).

Par rapport au modèle exponentiel, le modèle de Gompertz a permis le meilleur ajustement des prédictions du modèle aux observations ; c'est celui qui a été utilisé dans le modèle final de population. Toutefois, nous ne sommes pas parvenu à estimer avec fiabilité la taille maximale de tumeur sur les données disponibles. Ayant observé des valeurs de taille de tumeur supérieures à 500 mm dans les bases de données, nous avons décidé de fixer cette valeur de  $\theta$  à 1000 mm. Il est peu probable d'observer une telle valeur dans la réalité clinique, d'autant plus que les patientes ont été sorties de l'étude pour une croissance tumorale confirmée.

Des études de sensibilité du modèle en fonction des valeurs de  $\theta$  ont montré une stabilité des résultats dans la zone de valeurs de taille maximale choisie (figures 17 et 18) confirmant ainsi le choix  $\theta = 1000$  mm. Sur ces figures, nous présentons les valeurs normalisées pour différents indices en fonction des valeurs fixées de  $\theta$  dans le modèle de Gompertz. La normalisation de ces indices consiste à diviser une valeur par la moyenne obtenue sur l'ensemble des valeurs. La FO et l'erreur résiduelle sont deux indices qui expriment les performances du modèle. Plus faibles sont les valeurs de ces indices, meilleure est l'adéquation du modèle aux observations. Dans la figure 17, nous présentons la sensibilité

de la FO et de l'erreur résiduelle vis-à-vis des valeurs de  $\theta$ . La FO se stabilise pour  $\theta > 3000$  mm, mais les variations pour  $\theta < 3000$  mm sont très faibles (différences non significatives). Pour l'erreur résiduelle, nous observons sur la figure 17 une stabilité pour  $\theta > 1000$  mm. La figure 18 présente la sensibilité des paramètres du modèle par rapport aux valeurs fixées de  $\theta$ . Le paramètre  $\lambda$  est corrélé négativement avec la valeur de  $\theta$  (corrélation liée à la structure du modèle de Gompertz). Les autres paramètres sont stables sur la zone de valeurs de  $\theta$  étudiée.

Cette étude de sensibilité justifie le modèle qui est utilisé pour décrire l'effet du médicament sur la tumeur, immédiatement ci-présent. La présentation anticipée de ces études vise simplement à justifier le choix de  $\theta = 1000$  mm.

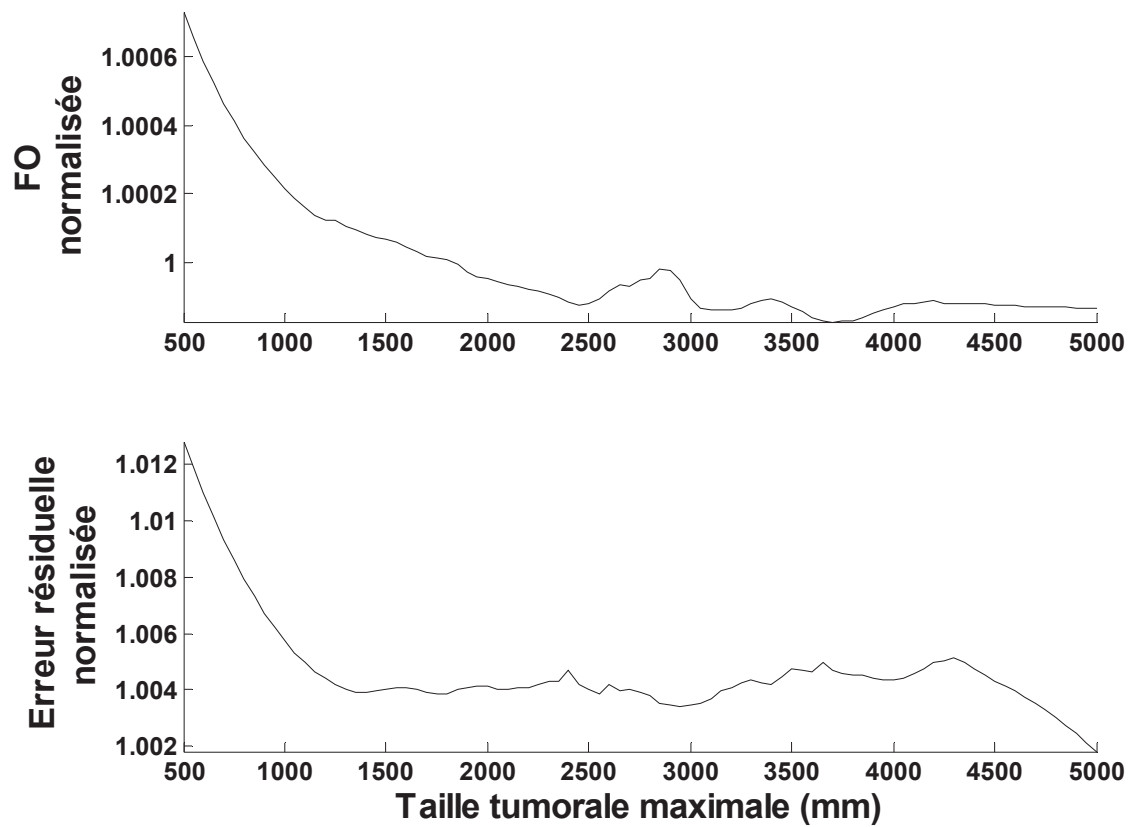


Figure 17 : Sensibilité de la fonction objective (FO) et de l'erreur de mesure (erreur résiduelle) en fonction de valeurs fixées de  $\theta$  dans le modèle de type Gompertz ; Normalisation par rapport à la moyenne.

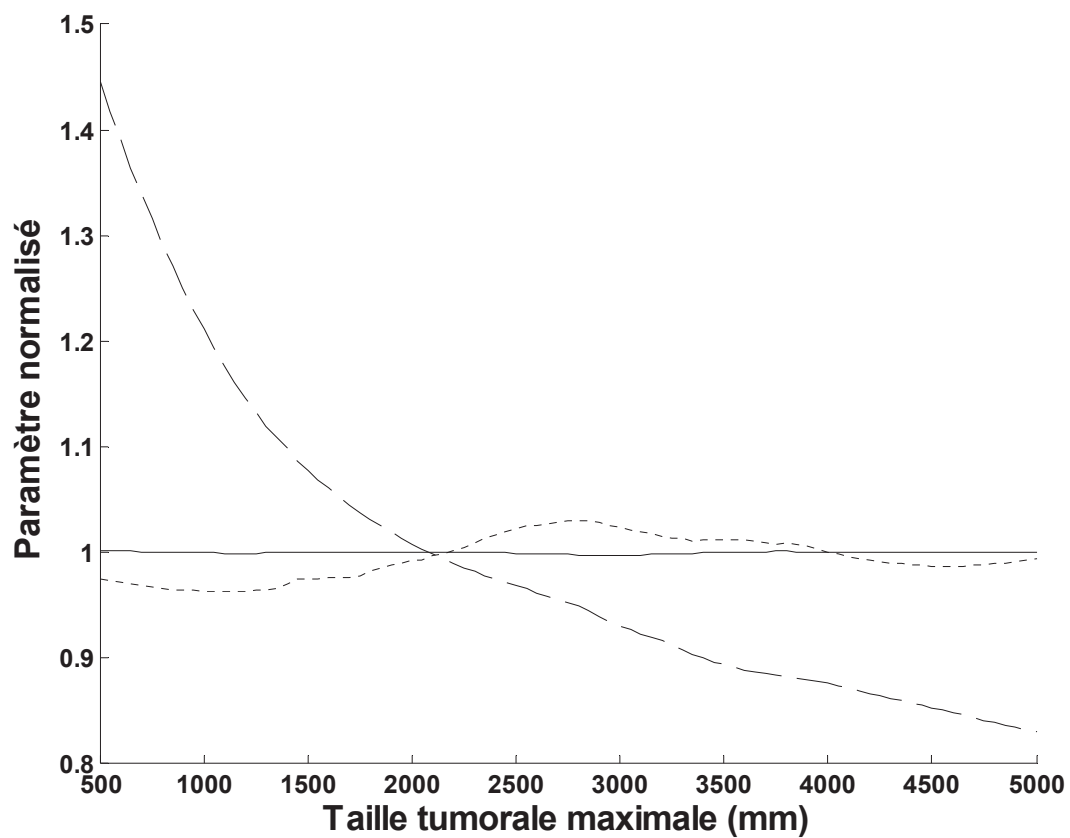


Figure 18 : Sensibilité des paramètres (paramètre de prolifération en trait discontinu, paramètre d'efficacité de D en pointillés, et paramètre de taille initiale de tumeur en continu) en fonction de valeurs fixées de  $\theta$  dans un modèle de prolifération de type Gompertz ; Normalisation par rapport à la moyenne.

## b) Modèle d'efficacité du traitement

En raison du nombre important de paramètres à estimer, nous avons choisi de n'utiliser que des modèles linéaires pour décrire l'efficacité du traitement. Des modèles non linéaires auraient pu être proposés, mais ceux-ci nécessitent l'estimation de paramètres supplémentaires (effet maximum, coefficients de pondération des effets). Certains modèles non linéaires sont brièvement présentés dans l'annexe 3 de ce manuscrit (*Modèles d'effet non linéaire du traitement sur la tumeur*).

Nous faisons l'hypothèse que C et D agissent en détruisant les cellules tumorales, c'est-à-dire nous attribuons à ces deux agents anticancéreux un effet cytotoxique. L'effet du médicament sur la tumeur est exprimé dans le terme  $f_-(t)$  qui traduit la vitesse de destruction des cellules tumorales par combinaison linéaire de l'effet de chaque médicament :

$$f_-(t) = f_C(t) + f_D(t)$$

L'effet propre à chaque médicament est de la forme :

$$f_C(t) = p_C \cdot \exp(-\rho_C \cdot t) \cdot C(t) \cdot n(t) \quad \text{et} \quad f_D(t) = p_D \cdot \exp(-\rho_D \cdot t) \cdot D(t) \cdot n(t)$$

Dans ces expressions,  $n(t)$  est la taille tumorale,  $p_C$  et  $p_D$  sont les paramètres d'efficacité de C et D respectivement,  $\rho_C$  et  $\rho_D$  les paramètres de la résistance au traitement par C et D respectivement.

Nous pouvons introduire l'interaction I liée à l'association de C et D à ce niveau. En fonction de l'hypothèse sur la combinaison de C, D et I, nous considérons les deux cas suivants :

- Contribution combinée de deux médicaments et de leur interaction : I est considéré comme un « médicament supplémentaire ». La dynamique de dose  $I(t)$  pour I peut être exprimée à partir de  $C(t)$  et  $D(t)$  de la façon suivante :

$$I(t) = C(t)^{\alpha/2} \cdot D(t)^{\beta/2}$$

où  $\alpha$  et  $\beta$  sont les exposants de pondération des dynamiques de dose pour C et D respectivement. L'effet du traitement sur la tumeur est la combinaison linéaire de l'effet de C, D et I :

$$f_-(t) = f_C(t) + f_D(t) + f_I(t),$$

où la vitesse de destruction des cellules tumorales pour I s'écrit de la façon suivante :

$$f_I(t) = p_I \cdot \exp(-\rho_I \cdot t) \cdot I(t) \cdot n(t)$$

Dans cette expression,  $p_I$  et  $\rho_I$  sont les paramètres d'efficacité et de résistance respectivement de I. Au final, il y a 8 paramètres à estimer dans  $f_-(t)$  :  $p_C$ ,  $\rho_C$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$ ,  $p_I$ ,  $\rho_I$ ,  $\alpha$  et  $\beta$ . C'est le terme  $f_I(t)$  qui donne le sens de l'interaction (additive si  $f_I(t) = 0$ , synergique si  $f_I(t) > 0$  et antagoniste si  $f_I(t) < 0$ ).

○ Contribution d'un agent combiné : nous créons un « super médicament »  $S$  dont la dynamique de dose  $S(t)$  est une combinaison linéaire de  $C(t)$ ,  $D(t)$  et  $I(t)$  :

$$S(t) = A \cdot C(t) + 2 \cdot X \cdot [C(t) \cdot D(t)]^{1/2} + B \cdot D(t),$$

avec  $A$ ,  $X$  et  $B$  les coefficients de la combinaison linéaire des dynamiques de doses dans  $S(t)$ . L'effet de  $S(t)$  sur la tumeur est le suivant :

$$f_-(t) = p_S \cdot \exp(-\rho_S \cdot t) \cdot S(t) \cdot n(t),$$

où  $p_S$  est le paramètre d'efficacité et  $\rho_S$  le paramètre de résistance de  $S$ . Au final, il y a 5 paramètres à estimer dans  $f_-(t)$  :  $A$ ,  $X$ ,  $B$ ,  $p_S$  et  $\rho_S$ . C'est le coefficient  $X$  qui donne le sens de l'interaction (additive si  $X = 0$ , synergique si  $X > 0$  et antagoniste si  $X < 0$ ).

Nous ne sommes pas parvenus à estimer les paramètres pour les modèles d'efficacité de l'association avec interaction. Le modèle d'efficacité final choisi est un modèle linéaire simple (combinaison linéaire de l'effet propre de  $C$  et  $D$ ). Nous verrons par la suite que l'interaction peut être caractérisée de manière implicite en comparant les effets simulés à partir des résultats de l'analyse de population des monothérapies et de l'association.

Les modèles d'efficacité présentés décrivent l'effet cytotoxique du médicament sur la tumeur (effet présent dans le terme  $f_-(t)$ ). Si nous souhaitons décrire un effet cytostatique, l'efficacité du traitement sur la tumeur doit être modélisée dans le terme  $f_+(t)$ . Dans ce cas, le traitement agit en diminuant la vitesse de prolifération de la tumeur. Il est possible de combiner les 2 modèles : cytotoxique dans  $f_-(t)$  et cytostatique dans  $f_+(t)$ . Ces deux hypothèses n'ont pas été testées sur ces données.

### c) Résistance

En plus des difficultés à développer et utiliser des médicaments efficaces contre les cancers (notamment pour les formes métastatiques), les cliniciens sont confrontés au problème de résistance au traitement [55]. Cette résistance peut exister dès le début de la chimiothérapie quand il s'agit d'une deuxième (ou ultérieure) ligne de traitement. Dans le cas d'une première ligne de traitement, si les cellules tumorales ne sont pas complètement éradiquées, la résistance apparaît plus ou moins tard au cours du traitement.

Décrire cette résistance est un élément important de notre modélisation. Un premier modèle de résistance pour les données brutes a été proposé par Pharsight® [36,37]. Dans ce modèle, la résistance au traitement était distincte pour chaque médicament de l'association ; elle augmentait de façon exponentielle au cours du temps et elle entraînait la diminution de l'efficacité du traitement. Nous avons conservé la notion de croissance exponentielle de la résistance au cours du temps. D'autres modèles ont été testés en fonction des hypothèses suivantes :

- Résistance par diminution de l'efficacité du traitement et/ou par augmentation du caractère agressif de la tumeur :
  - Modèle de résistance dans  $f_-(t) \equiv$  Diminution de l'efficacité du traitement : la résistance diminue l'effet du médicament au cours du temps. Dans cette hypothèse, nous pouvons distinguer une résistance commune aux deux médicaments ou une résistance pour chaque médicament de l'association, comme proposé dans [36,37].
  - Modèle de résistance dans  $f_+(t) \equiv$  Augmentation du caractère agressif de la tumeur : la résistance augmente le caractère agressif de la tumeur, par augmentation de la vitesse de prolifération. Dans cette hypothèse, nous estimons une résistance commune aux médicaments de



l'association (impossible de distinguer la résistance pour chaque médicament). C'est le modèle que nous avons utilisé lors de la présentation de résultats intermédiaires [38].

- Modèle de résistance à la fois dans  $f_-(t)$  et  $f_+(t)$  : non testé en raison d'un trop grand nombre de paramètres.
- Résistance pour chaque médicament de l'association, ou résistance seulement sur D ou seulement sur C : nous avons testé ces trois hypothèses pour les modèles qui distinguent la résistance des deux médicaments.

Dans le chapitre suivant, nous présentons les modèles exprimant la résistance seulement dans  $f_-(t)$ , et nous testons les 3 hypothèses : résistance commune sur C et D, seulement sur C et seulement sur D.

## **B. Choix du modèle final**

Plus de 100 modèles ont été testés au cours de cette étude. Ils se distinguent par la modélisation de la prolifération tumorale, de l'efficacité et de la résistance au traitement et par la modélisation des effets aléatoires. Nous présenterons quelques uns de ces modèles et les critères qui ont permis de choisir le modèle final.

Que ce soit en monothérapie ou en association, le modèle complet regroupant constantes biologiques, efficacités et résistances de médicaments, prolifération et condition initiale n'est pas structurellement identifiable [56,57]. Le conflit se situe entre les constantes biologiques et la condition initiale : nous avons décidé de fixer les constantes biologiques et estimer la condition initiale.

### **1. Critères de choix du modèle final**

Afin de discriminer le meilleur modèle parmi ceux testés, nous utilisons plusieurs critères complémentaires. Ces critères pris séparément ne suffisent pas à discriminer des modèles dont les résultats sont proches. Nous distinguons les critères concernant l'analyse de population de ceux concernant l'estimation des paramètres individuels à l'aide de la procédure bayésienne. En effet, nous verrons par la suite qu'un rejet de l'analyse individuelle n'implique pas un rejet de l'analyse de population.

#### **a) Critères pour l'analyse de population**

L'analyse de population permet d'estimer en une seule étape les effets fixes des paramètres du modèle de cinétique tumorale (THETA), leurs effets aléatoires (ETA) et le paramètre d'erreur résiduelle (EPSILON).

Lors de l'analyse de population, l'estimation des paramètres du modèle se fait par itérations jusqu'à obtenir le minimum d'une fonction critère. Ce critère à minimiser est

appelée fonction objective (FO) dans NONMEM<sup>®</sup>. FO est le logarithme négatif de la vraisemblance [58] :

$$FO = -2 \cdot \ln L$$

où  $L$  est la vraisemblance : plus la valeur de FO est faible, meilleur est l'ajustement des prédictions du modèle sur les observations. La différence de FO entre deux modèles ayant un même nombre de paramètres est considérée significative si  $\Delta FO > 3.84$  (FO suit une loi du  $\chi^2$ ) [59]. Si deux modèles n'ont pas le même nombre de paramètres, il faut comparer les valeurs de FO en tenant compte du nombre de paramètres. On utilise alors le critère d'Akaike (AIC) [59] :

$$\Delta AIC = \ln L_A - \ln L_B + 2 \times (p_A - p_B)$$

où  $L$  est la vraisemblance et  $p$  est le nombre de paramètres pour deux modèles  $A$  et  $B$ . Si  $\Delta AIC > 0$ , on choisit le modèle  $B$ , si  $\Delta AIC < 0$ , on choisit le modèle  $A$ . Si  $p_A = p_B$ , le critère d'Akaike est réduit à la comparaison précédente (comparer  $L_A$  et  $L_B$ ).

La précision sur l'estimation des paramètres est calculée à partir de EPSILON (erreur de mesure). La matrice de précision aux éléments  $p_{ij}$  (COVARIANCE MATRIX OF ESTIMATE) renseigne sur la fiabilité de l'estimation des paramètres. Elle est obtenue par l'inverse de la matrice d'information de Fisher ou par l'inverse du Hessien à la fin des itérations [18]. Il s'agit d'une matrice défini-positive symétrique qui fournit :

- la précision des estimations par ses éléments  $p_{ii}$  sur la diagonale. La racine carrée de ces éléments donne l'écart-type de l'estimation (« standard error of mean », s.e.m). Le coefficient de variation ( $CV$ ) est obtenu comme le rapport de l'écart-type sur la valeur estimée. Il est souvent utilisé, car exprimé en pourcentage, il permet de comparer la précision de plusieurs paramètres qui n'ont pas forcément la même dimension de mesure.

○ la corrélation entre paramètres. En fait, les éléments en dehors de la diagonale  $p_{ij}$  sont des covariances qui peuvent être traduites en termes de coefficients de corrélation  $r_{ij}$  :

$$r_{ij} = \frac{p_{ij}}{\sqrt{p_{ii} \cdot p_{jj}}}$$

avec  $|r_{ij}| \leq 1$ . Si  $r_{ij} \approx 0$ , les deux paramètres  $i$  et  $j$  ont des fonctions indépendantes dans le modèle ; c'est le cas idéal. Si  $|r_{ij}| \approx 1$ , il y a une liaison fonctionnelle entre les deux paramètres (redondance des paramètres).

Si la matrice de précision n'est pas disponible dans le rapport des résultats NONMEM<sup>®</sup>, c'est qu'elle n'est pas défini-positive (elle devient semi-défini-positive avec  $|r_{ij}| = 1$ ). Le modèle est surparamétrisé et les estimations des paramètres ne sont pas fiables. Ainsi le résultat d'une session NONMEM<sup>®</sup> n'est accepté que si la matrice de précision des paramètres est disponible. Quand la matrice de précision existe, on récupère dans le rapport NONMEM<sup>®</sup> la matrice des corrélations (CORRELATION MATRIX OF ESTIMATE). Les matrices de précision et de corrélation disponibles dans le rapport de NONMEM<sup>®</sup> renseignent sur l'ensemble des paramètres, effets fixes (THETA), effets aléatoires (ETA) et erreur de mesure (EPSILON).

La matrice OMEGA qui décrit la variabilité interindividuelle est une matrice de variance – covariance. Elle est similaire à la matrice de précision, mais les variances et corrélations se rapportent à la population. Elles caractérisent la distribution des individus. Comme mentionné précédemment, OMEGA est considérée diagonale dans toutes nos analyses (absence de corrélations interindividuelles) de manière à ne pas avoir à estimer de paramètres supplémentaires.

## **b) Critères pour l'estimation des paramètres individuels**

Il est possible d'estimer les paramètres individuels à travers une procédure bayésienne en utilisant l'information disponible à l'issue d'une analyse de population. Deux procédures sont utilisées en fonction de l'information a priori utilisée :

- Information a priori issue d'une population différente de celle des individus à estimer. La procédure consiste à diviser une base de données en une « base de référence » et une « base test ». On estime les paramètres de population sur la « base de référence » puis on évalue les performances des estimations post hoc sur la « base test ». Cette procédure n'a pas été utilisée dans ce travail.

- Information a priori issue de la même population que celle des individus à estimer. Cette méthode manque de pertinence et elle est contraire à l'éthique statistique car elle utilise deux fois les mêmes informations (pour la population puis pour l'estimation individuelle). Pour contrôler les écueils d'une telle démarche, plusieurs outils complémentaires sont utilisés. Notamment, il est courant de comparer la distribution des effets aléatoires estimés par l'approche de population et la distribution des estimations individuelles post hoc. Cette comparaison peut être soutenue par des tests statistiques adéquats et l'évaluation d'un certain nombre d'indices, comme par exemple le shrinkage (voir section « Variabilité des ETA »).

### **(1) Tendance centrale des ETA**

L'estimation des paramètres individuels est basée sur l'hypothèse que les ETA du post hoc sont distribués suivant une loi normale centrée sur « zéro ». Dans le rapport NONMEM<sup>®</sup>, le test de Student contrôle cette hypothèse : ETA moyen du post hoc (ETABAR) n'est pas différent de « zéro ». Si l'hypothèse est rejetée ( $p < 0.05$ ), il y a un biais dans la procédure d'estimation des paramètres individuels. On peut corriger ce biais en additionnant la valeur algébrique de ETABAR aux valeurs individuelles de ETA. Nous devons noter que les résultats de ce test dépendent de l'effectif de la population. La normalité des distributions peut également être contrôlée par un test adéquate [60].

En cas de biais avéré par les précédents tests, l'origine du biais observé peut être documenté par le calcul du coefficient d'asymétrie et d'aplatissement, indices qui caractérisent globalement la forme de la distribution [61] :

- le coefficient d'asymétrie (skewness en anglais). Si  $skewness < 0$ , les données présentent une « queue » à gauche et si  $skewness > 0$ , une « queue » à droite. Dans le cas d'une distribution normale, cet indice vaut zéro.
- le coefficient d'aplatissement (kurtosis en anglais). Pour une variable aléatoire suivant une loi normale, le coefficient d'aplatissement vaut 3. Un aplatissement égal à 1.8 correspond à une distribution uniforme et, inférieur à 1.8, à une distribution en forme de « U ». Cet indice peut entre autre révéler une distribution bimodale des paramètres quand cette bimodalité n'est pas visible directement sur la représentation graphique des ETA du post hoc.

### **(2) Variabilité des ETA**

Il s'agit de comparer la dispersion interindividuelle des ETA du post hoc (obtenus après procédure bayésienne) à la variabilité interindividuelle décrite par OMEGA (obtenue lors de l'analyse de population). Une différence entre ces variabilités peut être due à une force

de l'attracteur bayésien trop importante par rapport à l'information individuelle disponible ; la valeur des paramètres est « attirée » vers la valeur moyenne des paramètres de population (rapprochement à la moyenne ou shrinkage, figure 19). Nous utiliserons deux méthodes pour mettre en évidence ce phénomène de rapprochement à la moyenne.

Le contrôle le plus couramment utilisé dans le domaine de la modélisation PK/PD est basé sur l'évaluation du « shrinkage »,  $Sh$  [62].  $Sh$  quantifie le rapprochement des valeurs de paramètres individuels à la valeur moyenne des paramètres de population par :

$$Sh = 1 - \frac{SD_{\eta}}{\Omega_{\eta}} \quad \text{ou par} \quad Sh' = 1 - \frac{SD_{\eta}^2}{\Omega_{\eta}^2},$$

avec  $SD_{\eta}$  l'écart type des ETA du post hoc et  $\Omega_{\eta}$  l'écart type des éléments de OMEGA. En utilisant  $Sh'$ , on a une meilleure évaluation de la dispersion, notamment quand la distribution des paramètres n'est pas symétrique (distribution log-normale, ...).  $Sh$  vérifie toujours  $0 \leq Sh \leq 1$ . L'absence de shrinkage se manifeste par  $Sh \approx 0$  : les estimations individuelles sont exploitables. Si  $Sh \neq 0$ , nous ne pouvons pas utiliser les estimations individuelles sans évaluer le risque d'erreur de nos résultats. Les individus avec peu d'observations risquent d'avoir leurs paramètres estimés à des valeurs proches de ceux de la moyenne de la population. Il n'est pas possible d'identifier les patients atypiques à partir des estimations individuelles.

On peut aussi comparer les ETA du post hoc et de OMEGA par le test de Kolmogorov-Smirnov [63] qui teste la différence des probabilités cumulées de leurs distributions. L'intérêt de ce test est qu'il ne dépend pas de la forme de la distribution.

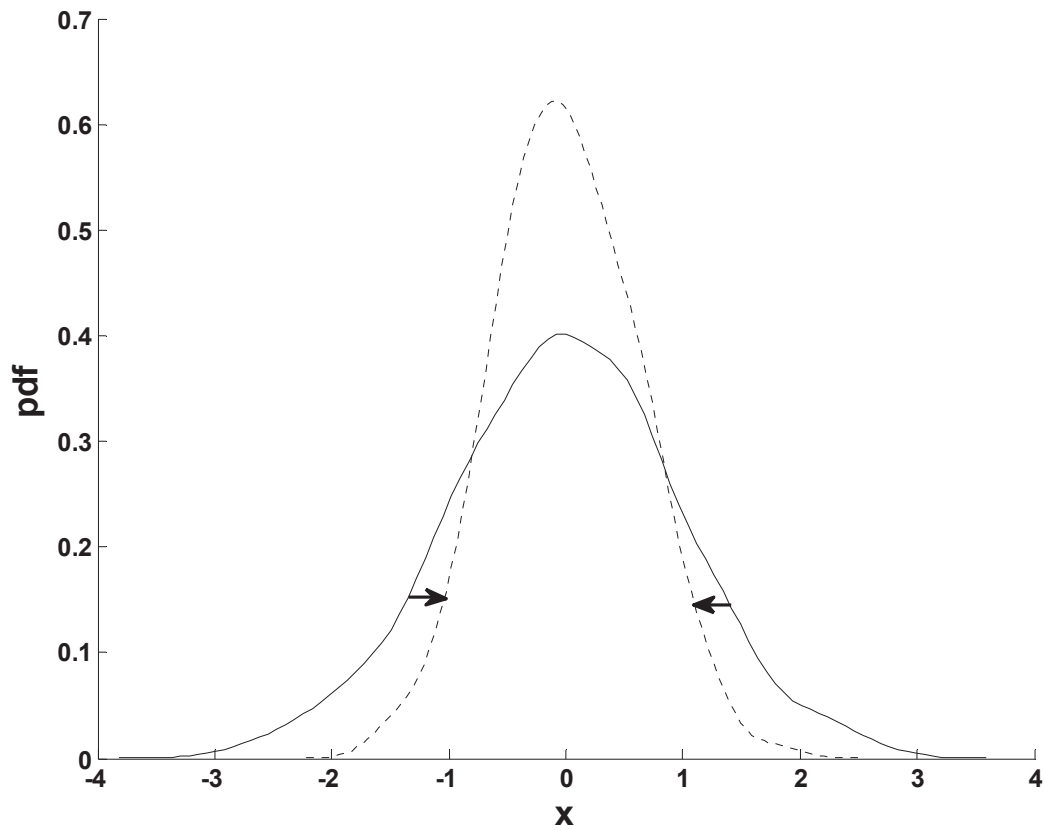


Figure 19 : Fonction de densité de probabilité (pdf) d'une variable aléatoire  $x$  avant (trait plein) et après (trait pointillé) la procédure bayésienne. Le phénomène du rapprochement à la moyenne est illustré par les flèches.



## 2. Modèles testés

Nous présentons les modèles testés en utilisant l'approche paramétrique uni modale de NONMEM® ; les modèles paramétriques mixtes disponibles sur ce logiciel sont présentés dans l'annexe 4 (*Modèles mixtes*).

Sur la centaine de modèles testés au cours de cette étude et à partir des résultats déjà présentés [36-39], nous proposons une structure générale du modèle pour les données de l'association :

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} &= -k_C \cdot C(t) + u_C(t) & C(0) &= 0 \\ \frac{dD(t)}{dt} &= -k_D \cdot D(t) + u_D(t) & D(0) &= 0 \\ \frac{dn(t)}{dt} &= \left\{ \lambda \cdot \ln \left[ \frac{\theta}{n(t)} \right] - p_C \cdot \exp(-\rho_C \cdot t) \cdot C(t) - p_D \cdot \exp(-\rho_D \cdot t) \cdot D(t) \right\} \cdot n(t) & n(0) &= n_0 \end{aligned}$$

Dans ce modèle, les paramètres  $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $\rho_C$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$  et  $n_0$  sont les paramètres à estimer. La taille maximale de tumeur  $\theta$  et les constantes biologiques  $k_C$  et  $k_D$  ont été fixées ( $\theta = 1000$  mm,  $k_C = 0.6$  sem<sup>-1</sup> et  $k_D = 0.2$  sem<sup>-1</sup>). Il reste donc au maximum 6 effets fixes plus 6 effets aléatoires à estimer pour les paramètres  $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $\rho_C$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$  et  $n_0$ . Nous allons présenter différentes familles de modèles en fonction de certaines hypothèses sur ces paramètres. Parmi ces hypothèses, nous allons tester l'absence de résistance pour C et/ou D. Ensuite, étant donné la présence des paramètres d'efficacité et de résistance dans le même terme  $f_-(t)$ , nous testerons l'hypothèse d'une absence d'effet aléatoire sur l'un de ces paramètres ; la variabilité supprimée est compensée dans l'estimation de la variabilité du paramètre restant. En remarque, nous faisons la même hypothèse en n'estimant pas d'effet aléatoire pour les paramètres de constantes biologiques qui influencent aussi le terme  $f_-(t)$ .

A partir du modèle général précédent et pour la base de données de l'association, nous avons testé des structures organisées autour de 8 familles de modèles qui se distinguent par les propriétés suivantes :

- F1 Tous les paramètres sont estimés,
- F2 Absence d'effet aléatoire sur  $\lambda$ ,
- F3 Absence d'effet aléatoire sur  $\rho_C$  et/ou  $\rho_D$ ,
- F4 Absence d'effet aléatoire sur  $p_C$  et  $p_D$ ,
- F5 Absence de résistance sur C (paramètre  $\rho_C$  supprimé),
- F6 Absence de résistance sur C (paramètre  $\rho_C$  supprimé) et absence d'effet aléatoire sur  $\rho_D$ ,
- F7 Absence de résistance sur D (paramètre  $\rho_D$  supprimé), et
- F8 Absence de résistance sur C et D (paramètres  $\rho_C$  et  $\rho_D$  supprimés).

Les caractéristiques des modèles par famille sont présentées dans les tableaux 3 et 4. Plusieurs modèles au sein d'une même famille se différencient par le choix des effets aléatoires qui peuvent être communs sur plusieurs paramètres. Le nombre  $N$  de paramètres impliqués dans chaque modèle pharmaco-statistique (sans compter l'erreur de mesure) et les valeurs de FO obtenues après analyse de population sont également présentés. Par exemple dans le tableau 4, le 4<sup>ème</sup> modèle de la famille F5 n'a pas de résistance pour C (paramètre  $\rho_C$  supprimé) et,  $p_C$  et  $p_D$  ont un effet aléatoire commun, donc  $p = 5$  et  $p' = 4$ .

	THETA/ETA						$N$	FO
	$\lambda$	$p_C$	$\rho_C$	$p_D$	$\rho_D$	$n_0$		
<i>F1</i>	1	2	3	4	5	6	12	6312
	1	2	2	3	3	4	10	6291
	1	2	1	3	1	4	10	6323
<i>F2</i>	×	1	2	3	4	5	11	6351
	×	1	2	1	3	4	10	6353
	×	1	1	2	2	3	9	6348
	×	1	2	1	2	3	9	6353
<i>F3</i>	1	2	×	3	1	4	10	6323
	1	2	1	3	×	4	10	6313
	1	2	×	3	×	4	10	6313
	1	2	×	2	×	3	9	6317
	1	2	×	3	×	1	9	6378
	1	2	×	2	×	1	8	6386
<i>F4</i>	1	×	2	×	3	4	10	6332

Tableau 3 : Caractéristiques et résultats des familles de modèles (de *F1* à *F4*) testées sur les données de l'association ;  $N$  est le nombre de paramètres dans le modèle pharmacostatistique et FO la valeur de fonction objective ; × indique une absence d'effet aléatoire pour le paramètre ; les lignes grisées correspondent aux modèles pour lesquels la matrice de précision a été obtenue.

	THETA/ETA						$N$	FO
	$\lambda$	$p_C$	$\rho_C$	$p_D$	$\rho_D$	$n_0$		
<i>F5</i>	1	2	⊗	3	4	5	10	6312
	1	2	⊗	3	3	4	9	6296
	1	2	⊗	3	1	4	9	6323
	1	2	⊗	2	3	4	9	6318
	1	2	⊗	2	2	3	8	6296
	1	1	⊗	1	2	3	8	6352
<i>F6</i>	1	2	⊗	3	×	4	9	6312
	1	2	⊗	3	×	1	8	6378
	1	2	⊗	2	×	3	8	6318
<i>F7</i>	1	2	3	4	⊗	5	10	6326
<i>F8</i>	1	2	⊗	3	⊗	4	9	6371
	1	2	⊗	2	⊗	3	8	6372

Tableau 4 : Caractéristiques et résultats des familles de modèles (de *F5* à *F8*) testées sur les données de l'association ;  $N$  est le nombre de paramètres dans le modèle pharmacostatistique et FO la valeur de fonction objective ; × indique une absence d'effet aléatoire pour le paramètre ; ⊗ indique une absence d'effet fixe et aléatoire pour le paramètre ; les lignes grisées correspondent aux modèles pour lesquels la matrice de précision a été obtenue.

Les tableaux précédents conduisent aux constatations suivantes :

- Familles de modèles rejetés car absence de matrice de précision.
  - $F1$ ,  $F2$ ,  $F3$ , et  $F7$  : l'effet fixe pour le paramètre  $\rho_C$  est estimé à sa borne inférieure (soit pas de résistance sur C).
  - $F4$  : ne distingue pas la présence des 2 médicaments (tout l'effet observé est reporté sur C) ; les effets aléatoires sur les paramètres d'efficacité  $p_C$  et  $p_D$  ne peuvent être supprimés.
- Modèles acceptables, présence de matrice de précision.
  - $F5$  : valeurs invraisemblables pour les paramètres de D.
  - $F6$  : le premier modèle de cette famille sera retenu comme modèle final de l'étude pour les données de l'association.
  - $F8$  : FO significativement supérieure aux modèles de  $F6$ .

Le modèle final pour les données de l'association ne possède pas de résistance pour C (paramètre  $\rho_C$  supprimé) et pas d'effet aléatoire sur  $\rho_D$ . Il comprend  $N=9$  paramètres à estimer dans le modèle pharmaco-statistique, avec  $p=5$  effets fixes ( $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$  et  $n_0$ ),  $p'=4$  effets aléatoires (sur  $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $p_D$  et  $n_0$ ) et un paramètre d'erreur résiduelle ( $\sigma$ ).

Concernant les données en monothérapie, nous avons utilisé la même procédure. Pour chaque médicament, le paramètre de résistance est estimé sans effet aléatoire. Le modèle final pour les monothérapies comprend  $N=7$  paramètres à estimer, avec  $p=4$  effets fixes ( $\lambda$ ,  $p_C$  ou  $p_D$ ,  $\rho_C$  ou  $\rho_D$ , et  $n_0$ ),  $p'=3$  effets aléatoires (sur  $\lambda$ ,  $p_C$  ou  $p_D$ , et  $n_0$ ) et un paramètre d'erreur résiduelle ( $\sigma$ ).

Ces travaux de modélisation ont révélé la présence d'une résistance à C dans la monothérapie mais pas dans l'association. Aucune investigation expérimentale ou clinique n'a confirmé ces résultats. Un modèle avec un délai d'apparition de la résistance à C serait plus approprié mais il n'a pas été testé (augmente le nombre de paramètres à estimer).

### **3. Présentation des résultats**

#### **a) Résultats de l'analyse de population**

Les résultats de l'analyse de population (valeur moyenne des paramètres de population (VMP) ainsi que la précision de l'estimation en termes de coefficient de variation (CV) avec le modèle final pour les monothérapies et l'association sont présentés dans le tableau 5. Aucun résultat individuel n'est présenté. Précédemment [51], une étude de simulation sur les bases de données en monothérapie a permis de choisir  $k_C = 0.6 \text{ sem}^{-1}$  et  $k_D = 0.2 \text{ sem}^{-1}$  fixés pour les monothérapies et l'association dans le tableau 5.

	Base de données					
	'C'		'D'		'C/D'	
	VMP	CV (%)	VMP	CV (%)	VMP	CV (%)
$\lambda$ ( $sem^{-1}$ )	4.65E-03	33.1	6.26E-03	24.7	7.98E-03	17.3
$p_C$ ( $g^{-1}.sem^{-1}$ )	1.22E-03	22.6	×	×	9.68E-04	27.5
$\rho_C$ ( $sem^{-1}$ )	4.00E-02	31.5	×	×	×	×
$p_D$ ( $g^{-1}.sem^{-1}$ )	×	×	3.34E-01	17.1	4.60E-01	16.3
$\rho_D$ ( $sem^{-1}$ )	×	×	8.76E-02	19.7	7.46E-02	24.5
$n_0$ (mm)	61.2	5.57	55.5	5.00	56.0	4.80
$\omega^2(\lambda)$	0.592	31.9	0.470	26.6	0.422	18.8
$\omega^2(p_C)$	0.326	29.7	×	×	0.233	53.6
$\omega^2(p_D)$	×	×	0.288	16.6	0.270	32.7
$\omega^2(n_0)$	0.470	11.3	0.481	9.98	0.449	10.1
$\sigma^2$	6.04E-02	12.2	8.02E-02	12.1	6.89E-02	10.7

Tableau 5 : Valeur moyenne des paramètres (VMP) et précision de l'estimation (CV) pour le modèle final sur les bases de données 'C', 'D' et 'C/D'.

Les commentaires et conclusions (pas de test statistique) de l'analyse de population à partir du tableau 5 sont les suivants :

- Effets fixes :
  - Prolifération : la vitesse de prolifération tumorale  $\lambda$  est plus rapide dans l'association par rapport aux monothérapies ( $7.98E-3 \text{ sem}^{-1}$  pour la base de données 'C/D' vs  $4.65E-3$  et  $6.26E-3 \text{ sem}^{-1}$  pour les base de données 'C' et 'D' respectivement). La base de données 'C' est une phase II pour laquelle on « devrait » avoir une agressivité tumorale plus importante par rapport aux bases de données 'D' et 'C/D' en phase III. De plus, la prolifération devrait être identique entre les bases de données 'D' et 'C/D' (randomisation des patientes entre les deux groupes). Or, nous estimons une prolifération plus importante pour la base de données 'C/D' par rapport à 'D'. Ces observations peuvent avoir comme origine une corrélation dans le modèle entre la prolifération tumorale et l'efficacité du traitement. En effet, une efficacité plus importante est associée à une prolifération plus rapide. Cette discussion sera reprise ultérieurement. D'un point de vue physiologique, il est envisageable qu'une tumeur prolifère d'autant plus vite qu'elle est agressée (réponse à une attaque extérieure) ; aucune investigation expérimentale n'a mis ce phénomène en évidence dans les conditions des essais.
  - Efficacité et résistance :
    - Pour C : l'efficacité de C ( $p_C$ ) est plus faible dans l'association que dans la monothérapie ( $9.68E-4$  vs  $1.22E-3 \text{ g}^{-1} \cdot \text{sem}^{-1}$ ) ; cette efficacité plus faible dans l'association est compensée par l'absence de résistance pour C (paramètres  $\rho_C$  supprimé).



- Pour D : l'efficacité de D ( $p_D$ ) est plus élevée dans l'association que dans la monothérapie ( $0.460$  vs  $0.334 \text{ g}^{-1} \cdot \text{sem}^{-1}$ ) ; cette efficacité plus élevée dans l'association est associée à une résistance à D ( $\rho_D$ ) qui apparaît plus lentement ( $0.0746$  vs  $0.0876 \text{ sem}^{-1}$ ). Ces résultats suggèrent une efficacité plus importante de D dans l'association par rapport à la monothérapie.
  - Taille initiale de tumeur ( $n_0$ ) : elle est comparable dans les 3 essais ( $61.2, 55.5$  et  $56.0$  mm pour les bases de données 'C', 'D' et 'C/D' respectivement).
  - Effets aléatoires (variabilité interindividuelle) : la racine carrée d'un effet aléatoire donne le coefficient de variation de la distribution de son effet fixe dans la population. Ainsi, nous remarquons que ces coefficients de variation se retrouvent entre  $48.3$  ( $p_C$  dans l'association) et  $76.9\%$  ( $\lambda$  pour C en monothérapie).
  - Précision de l'estimation des paramètres (variabilité intra individuelle) : la valeur maximale du coefficient de variation sur la précision de l'estimation des paramètres est de  $33.1\%$  pour les effets fixes ( $\lambda$  pour D en monothérapie),  $53.6\%$  pour les effets aléatoires ( $p_C$  dans l'association), et  $12.2\%$  pour l'erreur de mesure ( $\sigma^2$  pour D en monothérapie).
  - Model proportionnel d'erreur résiduelle ( $\sigma^2$ ) : sa racine carrée donne le coefficient de variation du modèle de variance de l'erreur résiduelle, ce qui conduit à  $24.6$   $28.3$  et  $26.2\%$  de qualité d'ajustement respectivement pour les bases de données 'C', 'D' et 'C/D'.

En réalisant 1000 tirages aléatoires des paramètres de population présentés dans le tableau 5, nous avons simulé 1000 profils d'évolutions tumorales. Nous présentons sur la figure 20 la cinétique tumorale moyenne et son intervalle de confiance à 95% dans le cas de l'association pour un protocole standard d'administrations (sur des cycles de 3 semaines, administration de  $4.4 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$  pour C pendant 2 semaines suivie par une semaine sans administration et de  $0.75 \text{ g}$  au premier jour du cycle pour D) sans modification de dose durant toute la durée du traitement.

Les intervalles de confiance pour la cinétique tumorale moyenne ont été calculés par :

$$\bar{x} \pm 1.96 \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$$

où  $s$  et  $\bar{x}$  sont respectivement l'écart type et la moyenne arithmétique des échantillons constitués par le tirage aléatoire.

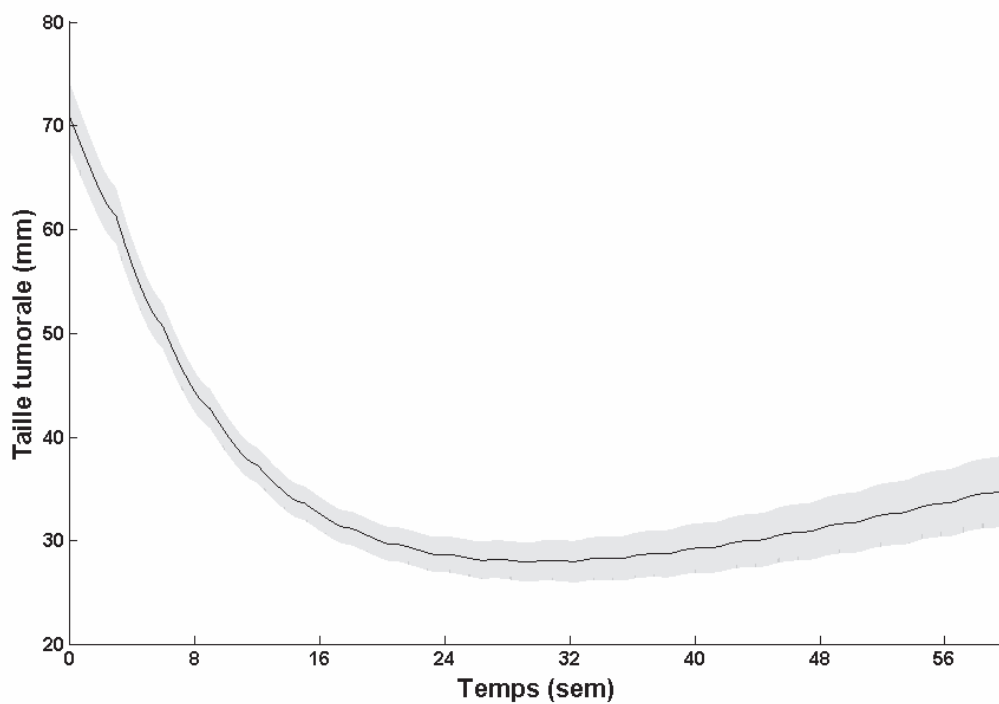


Figure 20 : Cinétique tumorale moyenne et son intervalle de confiance à 95% dans le cas de l'association pour une administration standard tout au long du traitement.

Sur la figure 20, on observe que sans changement de dose tout au long du traitement, le temps moyen à la recroissance tumorale est de 30.5 sem pour une taille tumorale moyenne au temps à la recroissance de 28.6 mm .

A cause de l'apparition d'effets indésirables (tableau 2), la dose initiale était rarement maintenue pendant toute la durée du traitement. Toujours pour l'association, nous présentons sur la figure 21 la cinétique tumorale moyenne et son intervalle de confiance pour une administration standard en début de traitement et une réduction de dose de moitié pour C et D au début du 3<sup>ème</sup> cycle (7<sup>ème</sup> semaine). Dans ce cas, le temps moyen à la recroissance est de 17.1 sem pour une taille tumorale moyenne au temps à la recroissance de 42.8 mm . On note un temps moyen à la recroissance plus faible de 13.4 sem et une taille tumorale moyenne au temps à la recroissance plus élevée de 14.2 mm par rapport au cas sans réduction de dose (figure 20).

Les figures 20 et 21 illustrent la sensibilité du modèle au protocole d'administrations.

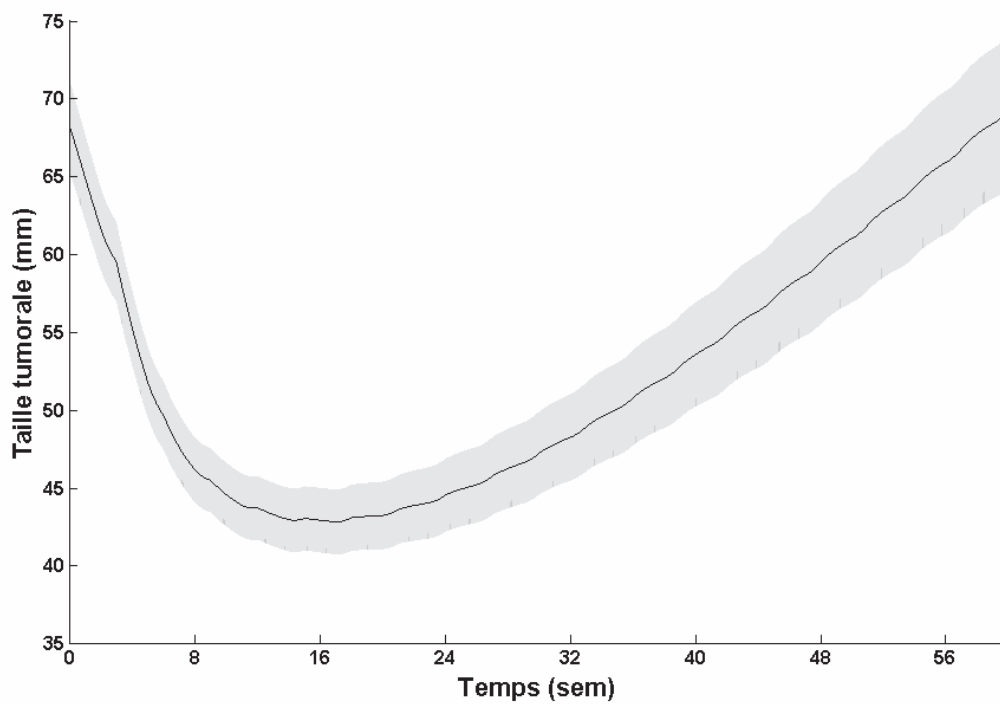


Figure 21 : Cinétique tumorale moyenne et son intervalle de confiance à 95% dans le cas de l'association pour une administration standard en début de traitement et une réduction de dose de moitié au début du 3<sup>ème</sup> cycle (7<sup>ème</sup> semaine).

## b) Corrélations entre paramètres

Dans cette partie, nous discutons les liens entre les paramètres du modèle tant au niveau de la dispersion des individus dans la population (matrice OMEGA) qu'au niveau de la précision d'estimation (matrice de précision).

Le rapport NONMEM<sup>®</sup> fournit la matrice de précision. Les valeurs les plus élevées de corrélation se retrouvent pour la :

- base de données 'C' entre  $\lambda$  et  $p_C$  (0.704),
- base de données 'D' entre  $\lambda$  et  $p_D$  (0.518) et entre  $p_D$  et  $\rho_D$  (0.444),
- base de données 'C/D' entre  $\lambda$  et  $p_C$  (0.468) et entre  $p_C$  et  $\rho_D$  (-0.461).

Ces valeurs étant éloignées de +1 ou -1, il n'y a pas de corrélation dans la matrice de précision, ce qui indique une parcimonie dans la conception du modèle (pas de redondance de paramètres).

Il y a un intérêt majeur à évaluer la corrélation sur la variabilité interindividuelle des paramètres. La présence d'une ou de plusieurs corrélations est fortement probable, notamment entre les paramètres de prolifération et d'efficacité (voir la section précédente « Résultats de l'analyse de population »). Ces corrélations sont liées à la structure du modèle utilisé. Cependant, nous ne sommes pas parvenu à estimer les covariances de la matrice OMEGA..

Une étude sur les corrélations entre les paramètres du modèle de l'association a été réalisée a posteriori en utilisant deux méthodes distinctes :

- Dispersion des paramètres individuels. Après avoir obtenu les paramètres individuels post hoc par la procédure bayésienne, la figure 22 présente la distribution de ces paramètres. Nous observons une tendance entre les paramètres suivants :
  - Prolifération / efficacité de C ( $\lambda / p_C$ ),
  - Prolifération / efficacité de D ( $\lambda / p_D$ ),

- efficacité de C / efficacité de D ( $p_C / p_D$ ).

Ces résultats ne sont valables qu'à condition que la procédure d'estimation des paramètres individuels soit validée (validation de l'hypothèse de distribution des ETA, évaluation du shrinkage ; voir section suivante « Résultats individuels »).

- Dispersion des paramètres de population (figure 23). En utilisant la technique du bootstrap (constitution de 200 nouvelles bases de données à partir de la base de données initiale par tirage aléatoire des individus avec remise) et en faisant une analyse de population pour chaque nouvelle base de données (on obtient 200 jeux de paramètres de population), nous observons une tendance entre les paramètres suivants :

- Prolifération / efficacité de C ( $\lambda / p_C$ ),
- Prolifération / résistance à D ( $\lambda / \rho_D$ ).

Ces tendances sont visuellement moins évidentes que pour la méthode précédente (figure 22).

Les résultats des corrélations pour les monothérapies sont présentés dans l'annexe 5 (*Corrélations entre les paramètres des modèles en monothérapies*) mais conduisent aux mêmes observations. Sommairement, il y aurait une corrélation entre certains paramètres du modèle et plus précisément impliquant le paramètre de prolifération. Aucune investigation supplémentaire n'a été réalisée afin de les évaluer.

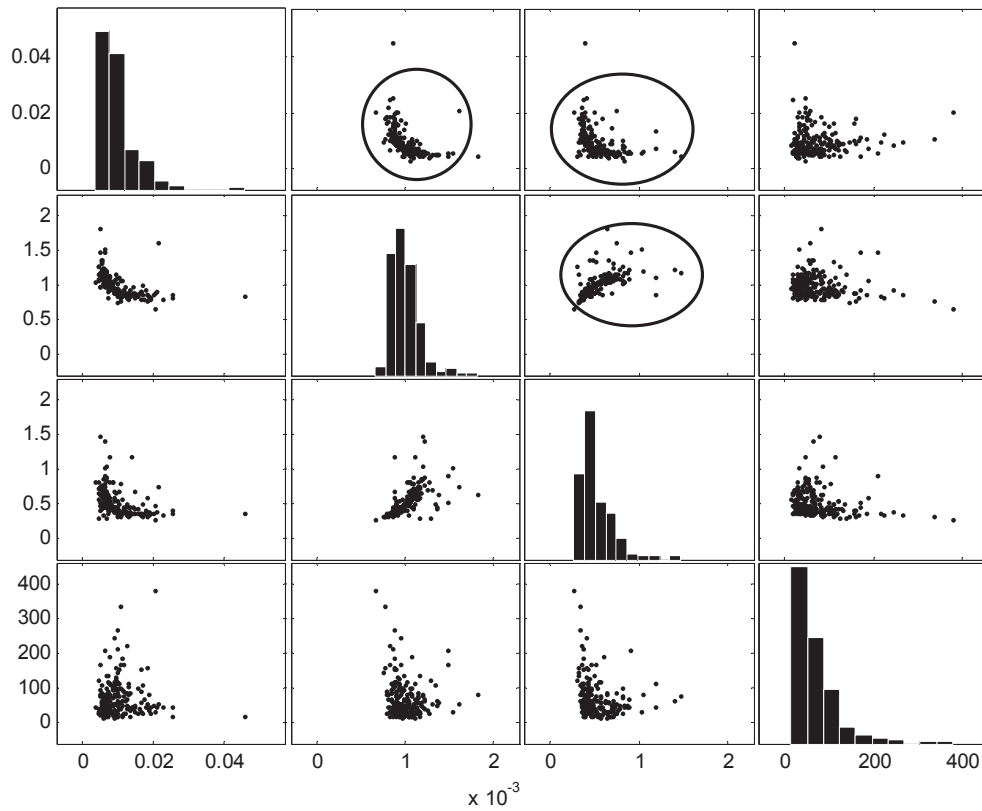


Figure 22 : Dispersion des paramètres individuels ( $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $p_D$  et  $n_0$ ) obtenus par la procédure bayésienne dans le cas de l'association ; les nuages de points entourés montrent une tendance de liaison entre deux paramètres.



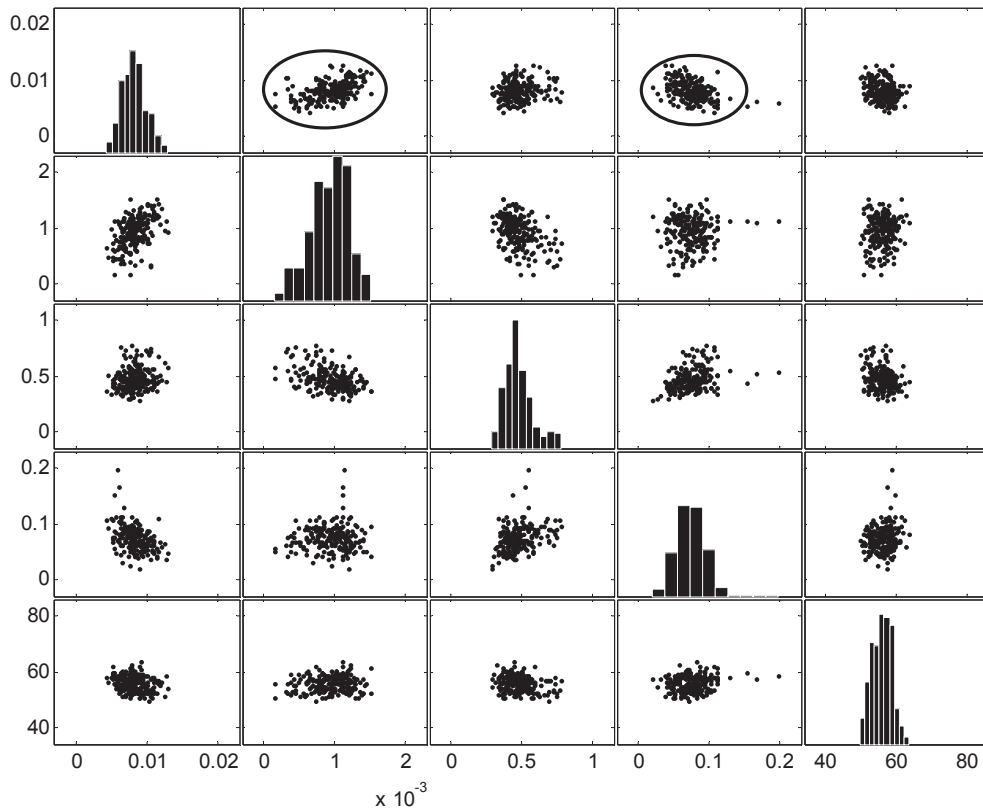


Figure 23 : Dispersion des paramètres moyens ( $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$  et  $n_0$ ) après 200 bootstrap ;  
 les nuages de points entourés montrent une tendance de liaison entre deux paramètres.

### **c) Résultats individuels**

Dans cette partie, nous présentons les tests et indices utilisés pour la validation de la procédure bayésienne. La plupart des résultats sont présentés dans le cas de l'association ; les conclusions sont similaires pour les monothérapies.

#### ***(1) Tendances centrale des ETA***

Pour chaque base de données, la valeur moyenne des ETA individuels (ETABAR) et le résultat du test de Student (hypothèse nulle : ETABAR pas différent de 0) sont rapportés dans le tableau 6. L'hypothèse nulle  $H_0$  n'est jamais rejetée au risque de 5% pour le paramètre de condition initiale  $n_0$  ( $p > 0.05$ ). Par contre, elle est systématiquement rejetée quelque soit la base de données pour le paramètre de prolifération  $\lambda$  et pour le paramètre d'efficacité  $p_D$  de D. Dans le cas d'un rejet de l'hypothèse  $H_0$ , il faut corriger le biais sur les ETA individuels en ajoutant la valeur algébrique de ETABAR. L'hypothèse utilisée pour calculer les paramètres individuels n'étant pas vérifiée, nous ne pouvons valider les estimations individuelles. Ce résultat ne remet pas en cause les résultats des analyses de population.

Les valeurs du coefficient d'asymétrie et d'aplatissement pour la distribution des ETA individuels des paramètres de l'association sont présentées dans le tableau 7. La note précédente sur le biais est soutenue par :

- une asymétrie positive qui indique que les valeurs des ETA individuels sont plus réparties vers des valeurs élevées et
- un aplatissement qui s'éloigne de la valeur de référence qui indique que la distribution des ETA est plus pointue que la distribution normale (sauf pour  $n_0$ ).

	Base de données 'C'	Base de données 'D'	Base de données 'C/D'
$\lambda$	0.086/0.0030	0.078/0.0014	0.092/0.0017
$p_C$	0.071/0.0027	X	0.020/0.05
$p_D$	X	0.090/0.000069	0.076/0.00032
$n_0$	-0.0055/0.91	-0.0000032/1.00	-0.0011/0.98

Tableau 6 : {ETABAR/valeur du  $p$  pour le test de Student entre ETABAR et 0} pour les paramètres des différentes bases de données.

	$\lambda$	$p_C$	$p_D$	$n_0$
Asymétrie	0.633	0.847	0.876	0.320
Aplatissement	3.39	4.48	3.63	2.78

Tableau 7 : Asymétrie et aplatissement pour la distribution des ETA individuels des paramètres de l'association.

	$\lambda$	$p_C$	$p_D$	$n_0$
Valeur de p	0.0053	0.001	0.001	0.104

Tableau 8 : Résultats du test de normalité des ETA pour les paramètres de l'association.

Nous avons également réalisé un test de normalité pour la distribution des ETA individuels. Les résultats du test pour chaque paramètre de l'association sont présentés dans le tableau 8. L'hypothèse  $H_0$  au risque de 5% que les ETA individuels soient distribués suivant une loi normale est acceptée seulement pour le paramètre  $n_0$ .

## ***(2) Distribution des paramètres de population et individuels***

La distribution des paramètres de population a été obtenue en réalisant 1000 tirages aléatoires de jeux de paramètres (1000 individus) à partir des valeurs de THETA et ETA. Egalement, la distribution des paramètres individuels disponibles comme estimations post hoc a été établie. Les deux distributions pour les données de l'association sont présentées sur la figure 24. Les résultats du test de Kolmogorov-Smirnov entre les distributions de population et individuelles sont présentés dans le tableau 9 et sont interprétés de la manière suivante :

- Différence significative au risque de 5% pour le paramètre de prolifération ( $\lambda$ ) et celui de l'efficacité de C ( $p_C$ ) ; cette différence se profile bien sur les densités de probabilités présentées à la figure 24.
- Pas de différence significative pour le paramètre d'efficacité de D ( $p_D$ ) ni pour la taille initiale ( $n_0$ ).

On notera que pour le paramètre d'efficacité de D ( $p_D$ ) dans l'association, malgré l'existence d'un biais pour la distributions des ETA, le test de Kolmogorov-Smirnov n'a pas révélé de différence entre la distribution des paramètres de population et individuels.

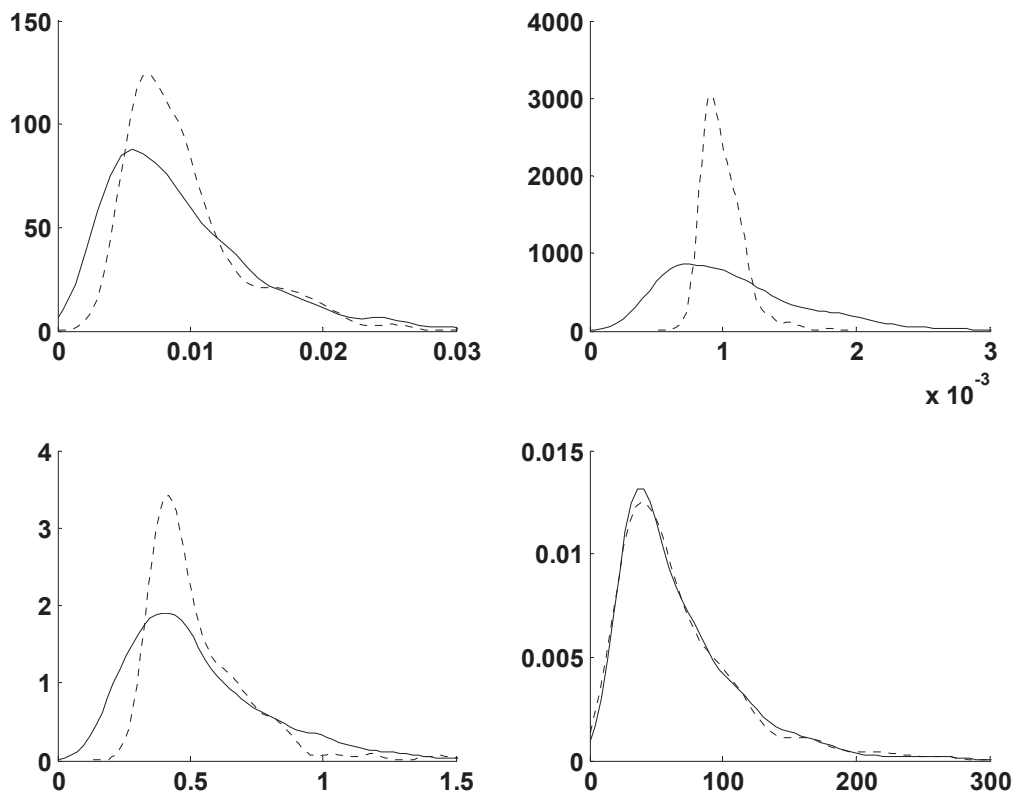


Figure 24 : Fonctions de densité de probabilité pour la distribution des paramètres de population (trait plein) et individuel (trait pointillés) dans le cas de l'association (paramètres :  $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $p_D$  et  $n_0$  de haut en bas et de gauche à droite).

	$\lambda$	$p_C$	$p_D$	$n_0$
Valeur de p	$<10^{-3}$	0.0143	0.6679	0.7462

Tableau 9 : Valeur du p pour le test de Kolmogorov-Smirnov qui compare les probabilités cumulées pour les distributions de paramètres.

### (3) Calcul du shrinkage

Nous calculons le shrinkage sur les différents paramètres pour lesquels il existe une variabilité interindividuelle. Nous présentons dans le tableau 10 les valeurs de shrinkage  $Sh$  ou  $Sh'$ . Quelque soit la formule utilisée, les valeurs de shrinkage sont supérieures à 20% pour l'ensemble des paramètres excepté pour le paramètre de condition initiale. Certains considèrent les estimations individuelles non valables à partir de 20% de shrinkage [64], mais il n'existe pas de consensus à ce sujet.

	Base de données 'C'	Base de données 'D'	Base de données 'C/D'
$Sh_{\lambda}$ (%)	51.2/76.2	47.7/72.7	34.5/57.1
$Sh_{p_c}$ (%)	46.3/71.2	X	69.4/90.6
$Sh_{p_D}$ (%)	X	37.8/61.3	40.9/65.1
$Sh_{n_0}$ (%)	2.44/4.82	3.84/7.54	3.86/7.57

Tableau 10 : Valeurs du shrinkage  $Sh/Sh'$  en pourcentage pour les paramètres  $\lambda$ ,  $p_c$ ,  $p_D$  et  $n_0$  dans les bases de données 'C', 'D' et 'C/D'.

Tous les tests déployés précédemment indiquent que les estimations individuelles post hoc ne sont pas fiables. Pour cette raison, nous abandonnerons l'analyse des résultats individuels et limiterons les investigations dans l'analyse de population. Pour les applications cliniques telles que l'adaptation de posologie, il est nécessaire de disposer d'une autre méthode fiable pour identifier les caractéristiques individuelles.

## **C. Validation du modèle final**

Plusieurs méthodes complémentaires sont présentées pour la validation des résultats de l'analyse de population réalisée à partir du modèle final.

### **1. Diagnostic plots**

Il s'agit d'une méthode visuelle de validation du modèle. Les résultats de l'analyse de population sont présentés sous forme de graphes :

- DV vs Time : les observations (DV) en fonction du temps (Time). Ce graphe présente la cinétique tumorale observée.
- Pred vs Time : les prédictions du modèle (Pred) en fonction du temps. Le graphe présente la cinétique tumorale prédite par le modèle.
- Res vs Time : les résidus (Res) en fonction du temps. Les résidus doivent être les plus faibles possibles et ne pas dépendre du temps.
- Wres vs Time : les résidus pondérés (Wres) en fonction du temps. Les résidus pondérés doivent être uniformément distribués autour de 0 et ne pas dépendre du temps.
- Pres vs Obs : les prédictions en fonction des observations. Si les prédictions sont correctement ajustées aux observations, les points se distribuent uniformément autour de la droite unité.
- Wres vs Obs : les résidus pondérés en fonction des observations. Les résidus pondérés doivent être uniformément distribués autour de 0 et ne pas dépendre des valeurs observées.

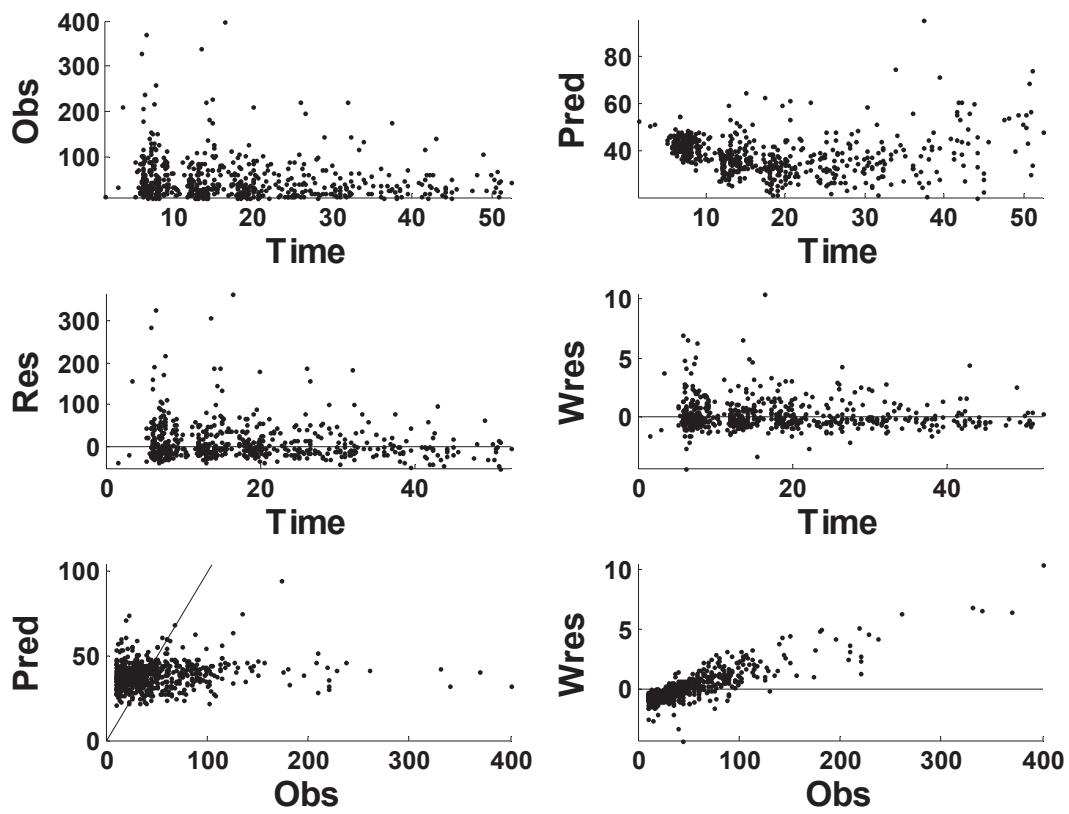


Figure 25 : Diagnostic plots sur les données de l'association.



La figure 25 présente les diagnostics plots issus de l'analyse de population pour l'association. La distribution des prédictions du modèle en fonction des observations (Pred vs Obs) s'écarte considérablement de la droite unité. De même, la distribution des résidus pondérés en fonction des observations (Wres vs Obs) n'est pas uniforme autour de 0. Ces résultats qui pourraient être interprétés à tort comme révélateurs d'un mauvais ajustement des prédictions du modèle sur les observations, sont liés au fait que nous estimons la condition initiale. En effet, la prédiction du modèle commence pour tous les individus à la même valeur de taille initiale de tumeur ( $n_0 = 56$  mm d'après le tableau 5). Or, cette condition initiale varie de 15 à 360 mm dans les données de l'association (voir figure 1). Les résultats du diagnostic plot ne remettent pas en cause la validité du modèle de population. Cette validation visuelle est largement répandue pour la validation des modèles, mais nous venons d'en constater les limites.

Si nous présentons les résultats des estimations individuelles, les problèmes évoqués ci-dessus disparaissent. Or, nous ne pouvons valider les résultats individuels à partir des diagnostic plots étant donné les problèmes évoqués précédemment concernant la procédure bayésienne (voir section « Présentation des résultats »). En fait, les diagnostic plots individuels gagnent en intérêt à partir du moment où la procédure bayésienne est validée (ETABAR centrés sur 0 et absence de shrinkage).

Les diagnostics plots des monothérapies sont présentés dans l'annexe 6 (*Diagnostic plot des monothérapies*) de ce manuscrit et conduisent aux mêmes conclusions que pour l'association.

## **2. Méthode par re - échantillonnage (Bootstrap)**

Nous validons les résultats de l'analyse de population par re – échantillonnage à partir de la base de données initiale. Cette analyse vérifie la sensibilité des paramètres du modèle par rapport à des variations dans la base de données. La procédure du bootstrap est utilisée. A

partir de la base de données initiale contenant  $n$  individus, on crée 200 bases de données de  $n$  individus par tirage aléatoire avec remise. Dans ces 200 nouvelles bases de données, certaines patientes de la base de données initiale peuvent être absentes, et d'autres répétées plusieurs fois. Une analyse de population sur chacune des 200 bases de données permet de comparer les paramètres moyens de la population initiale à la distribution des paramètres issus des 200 analyses. Un test statistique permet de calculer la probabilité pour que les paramètres moyens de la base de données initiale soient issus de la « vraie » population de ces paramètres (d'après le bootstrap).

La figure 26 montre que les effets fixes estimés à partir de la base de données initiale se trouvent dans l'intervalle du 95 percentile de la vraie population des paramètres (définie par bootstrap). On valide ainsi l'analyse de population sur les données de l'association. Les résultats du bootstrap pour les monothérapies sont présentés dans l'annexe 7 (*Bootstrap sur les monothérapies*) et conduisent aux mêmes conclusions.

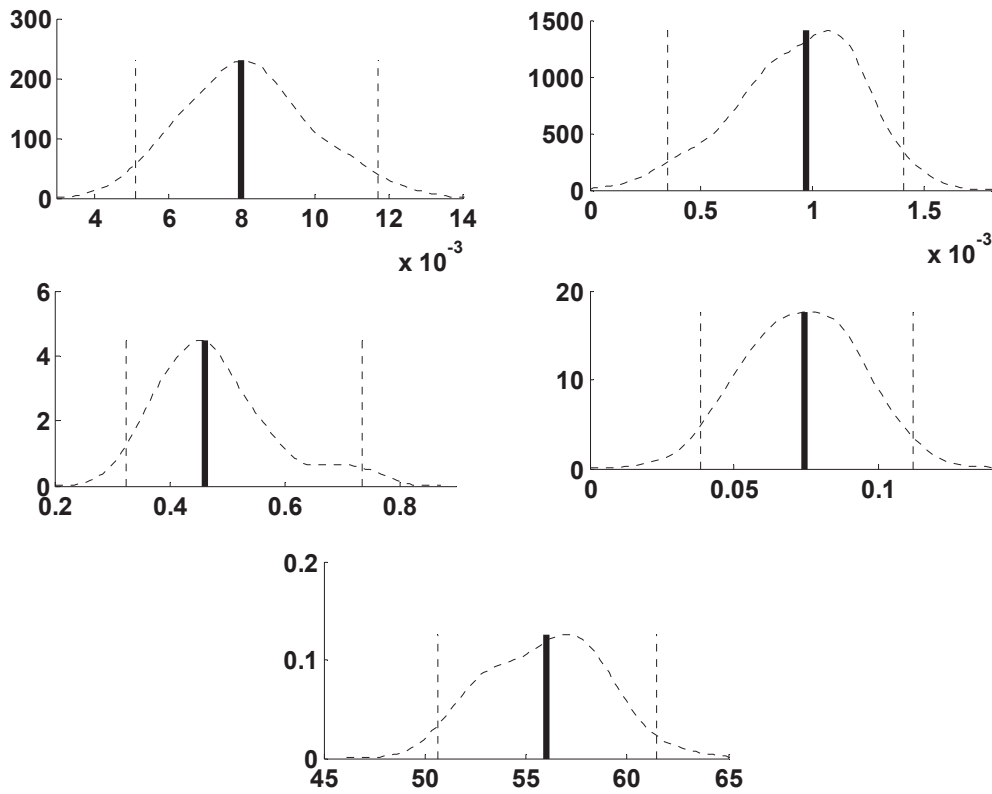


Figure 26 : Résultats du bootstrap sur la base de données ‘C/D’ pour les paramètres  $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$  et  $n_0$  de haut en bas et de gauche à droite ; les traits pointillés présentent la fonction de densité de probabilité des paramètres ainsi que les bornes inférieures et supérieures du 95 percentile. Le trait plein vertical présente la valeur des effets fixes estimés à partir de la base de données initiale.

### 3. Validation du modèle a posteriori

Ces méthodes de validation sont connues sous les termes anglais de Visual-Predictive-Check (VPC) [65] et de Posterior-Predictive-Check (PPC) [66]. Le PPC est un test statistique qui est associé aux graphes de VPC.

#### a) Principe

Il s'agit de méthodes de validation du modèle se basant sur la comparaison de la prédiction du modèle de population à ce qui est réellement observé. En général, cette comparaison est faite à un temps donné, jugé important pour la décision à prendre. La comparaison n'est possible que si le protocole d'observations et le protocole d'administrations sont identiques entre tous les patients. Si ce n'est pas le cas et :

- le protocole d'observations varie d'un patient à l'autre : il faut adopter un temps d'observation commun à tous les patients ou bien comparer sur l'ensemble de la durée des observations.
- le protocole d'administrations varie d'un patient à l'autre : il faut adopter un protocole d'administrations commun à tous les patients.

Dans ces deux cas, les observations qui auraient dû être observées avec ces protocoles modifiés sont calculées à partir des estimations individuelles du post hoc (les observations réelles ne peuvent pas être confrontées à la prédiction du modèle). Puis on compare ces « observations calculées » à la prédiction du modèle. Ces deux cas de figure sont étudiés sous l'hypothèse que le modèle individuel est juste (procédure bayésienne validée). Si l'on procède ainsi, ces méthodes de validation contrôlent la conformité des estimations individuelles du post hoc par rapport aux résultats de l'analyse de population.

Pour notre modèle, que ce soit avec les monothérapies ou l'association, les protocoles d'observations et d'administrations varient d'une patiente à l'autre. Il n'est pas possible de comparer la prédiction du modèle aux observations réelles. Il faut comparer la prédiction du

modèle pour un protocole standard (protocole moyen déterminé sur l'ensemble de la population) à ce qui aurait dû être observé sous ce protocole standard. Cette comparaison n'est valable que si la procédure bayésienne est validée ; or nous avons montré précédemment que ce n'est pas le cas (voir section « Présentation des résultats »). Etant donné l'intérêt de la méthode (nouvelle variante concernant le VPC), c'est la seule partie de ce manuscrit où nous présentons des résultats qui font intervenir des paramètres individuels. Nous avons déjà présenté cette variante du VPC lors du PAGE 2008 à Marseille [38].

Nous éviterons les comparaisons qui font intervenir la variabilité interindividuelle et nous comparerons simplement les moyennes des prédictions et observations avec leurs intervalles de confiance. Les comparaisons porteront sur toute la durée de l'intervalle des observations.

## **b) Résultats et discussions**

Voici le protocole standard pour un individu de 1.75m<sup>2</sup> : pour des cycles de 3 semaines, administration de 4.4 g.j<sup>-1</sup> de C en deux fois par jour pendant deux semaines suivi par une semaine sans administration et/ou administration de 0.131 g de D le premier jour. A partir de ce protocole standard, et en fonction de ce qui a été réellement administré durant les études, 4 protocoles différents sur une durée de 60 semaines (20 cycles) ont été utilisés pour le VPC :

- A1 : dose standard sur toute la durée des observations.
- A2 : 3/4 de la dose standard sur toute la durée des observations.
- A3 : dose standard au début du traitement, puis 3/4 de la dose standard au début du 3<sup>ème</sup> cycle et jusqu'à la fin de la durée des observations.
- A4 : dose standard au début du traitement, puis 1/2 de dose standard en début de 3<sup>ème</sup> cycle puis 3/4 de dose standard en début de 5<sup>ème</sup> cycle et jusqu'à la fin de la durée des observations.

Les variables comparées sont :

- Ratio taille de tumeur/taille initiale : ce ratio est notamment utilisé pour prédire la survie dans les essais cliniques en oncologie [67],
- Taille tumorale.

Nous avons réalisé 1000 tirages aléatoires des paramètres du modèle de population. Pour ces 1000 individus virtuels représentatifs de la population, nous calculons les cinétiques tumorales « théoriques ». Ensuite, nous simulons les « observations » à partir des paramètres individuels du post hoc et nous obtenons autant de cinétiques que d'individus virtuels. L'ensemble des résultats pour les monothérapies et l'association est présenté dans l'annexe 8 (« VPC ») de ce manuscrit.

Pour le ratio et la taille tumorale, on représente graphiquement les moyennes « théoriques » et « observées » avec leurs intervalles de confiance respectifs à 95%. La figure 27 illustre le VPC du ratio pour l'association. Quelque soit le protocole d'administrations (A1 à A4), on observe que le modèle reproduit le ratio observé. La conclusion est identique pour la comparaison de la taille tumorale (figure 55 de l'annexe 8). Concernant les monothérapies, la figure 28 montre que la prédiction surestime par rapport aux observations la taille tumorale après 10 cycles de traitement, et cette surestimation est de plus en plus prononcée au cours du temps.

Le VPC peut être accompagné d'une comparaison des moyennes (test de Student, PPC) des prédictions et observations à des temps donnés. Sur les données de l'association, on accepte l'hypothèse nulle (pas de différence entre prédiction et observation) pour un test réalisé tous les 3 cycles (en tant que temps de contrôle) et pour chaque protocole d'administrations ( $0.544 < p < 0.961$ , tableau 14 de l'annexe 8). Pour les monothérapies, contrairement au VPC qui fait penser à une dérive entre les comportements observés et prédits, l'hypothèse nulle  $H_0$  est acceptée sur l'ensemble des temps de contrôle. Mais la significativité du test diminue progressivement au cours du temps (tableau 12 et 13 de

l'annexe 8). En prenant l'exemple de C en monothérapie, pour les différents protocoles d'administrations, la probabilité diminue de 0.695 à 0.0990 respectivement pour l'observation au début du 3<sup>ème</sup> et du 18<sup>ème</sup> cycle (tableau 12 de l'annexe 8).

Pour conclure concernant la validation a posteriori, le modèle permet une bonne prédiction des observations pour les données des monothérapies et de l'association. Le modèle de population est ainsi validé. Concernant les monothérapies, le modèle tend vers une surestimation des prédictions par rapport aux observations au cours du temps. Il faudrait tester de nouveaux modèles sur les monothérapies, notamment des modèles où l'on estime l'effet aléatoire sur les paramètres de résistance au traitement, et un modèle d'erreur différent (mixte par exemple). Ces modèles n'ont pas été testés.

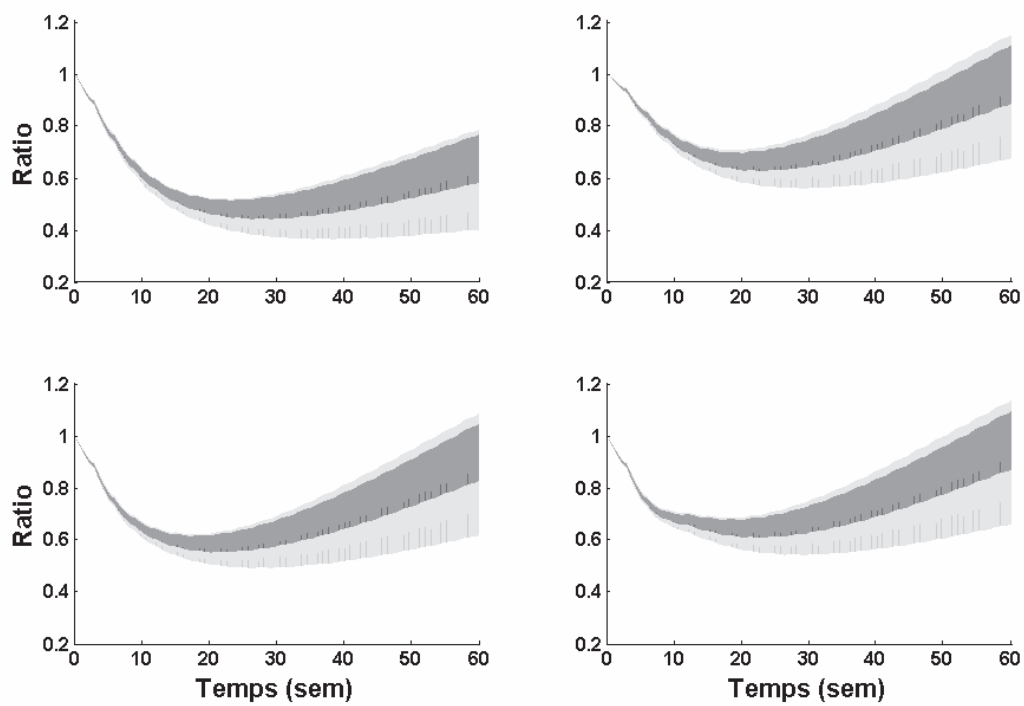


Figure 27 : VPC du ratio pour les données de l'association (prédiction du modèle en foncé et observations en clair) pour les 4 protocoles d'administrations (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite).



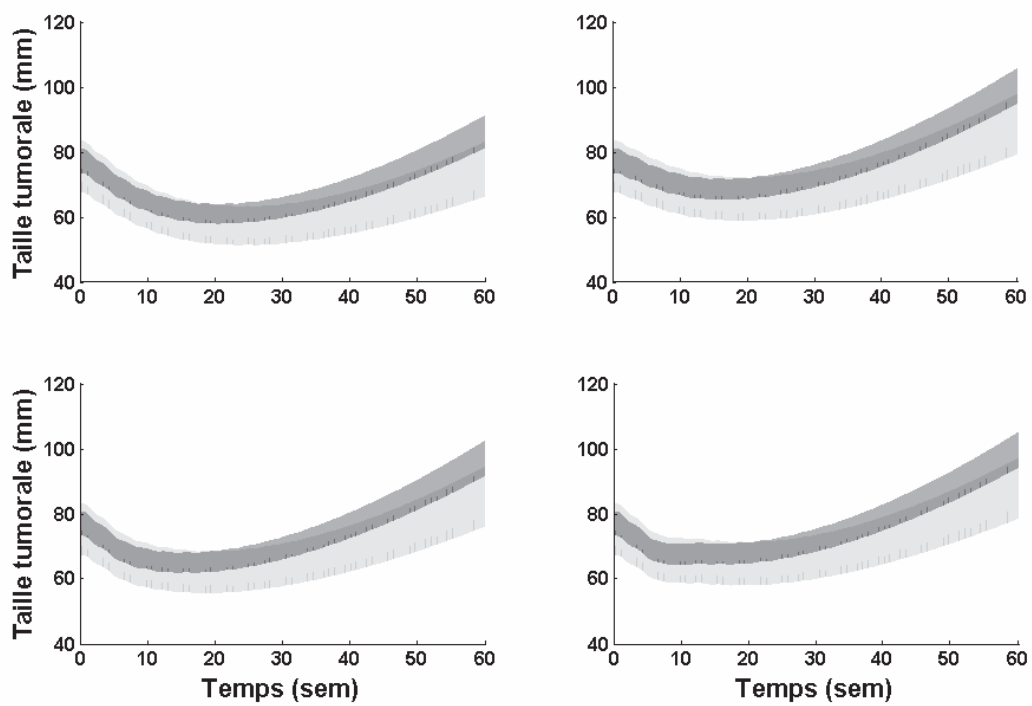


Figure 28 : VPC de la taille de tumeur pour la base de données ‘C’ (prédiction en foncé, observation en clair) pour les 4 protocoles d’administrations (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite)



### III.Applications

A partir des résultats de l'analyse de population, nous caractériserons l'interaction entre C et D. Puis, nous montrerons comment la modélisation peut être utilisée pour optimiser le protocole d'administrations dès le stade des essais cliniques, et pour réduire le nombre de patientes à l'inclusion dans ces essais.

Dans cette section, nous présentons des profils moyens et leur intervalle de confiance à 95%. Ces paramètres sont calculés à partir des simulations issues de 1000 tirages aléatoires des paramètres de population (effets fixes et aléatoires).

Le protocole standard que nous utiliserons est défini pour un individu moyen de  $1.75\text{m}^2$ , par l'administration sur des cycles de 3 semaines de  $4.4\text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$  de C en deux fois par jour pendant deux semaines suivi par une semaine sans administration et/ou l'administration de  $0.131\text{ g}$  de D le premier jour du cycle.

#### **A. Interaction**

L'objectif principal de ce travail est de caractériser l'interaction entre C et D utilisés en association dans le cancer du sein métastatique. La caractérisation de l'interaction entre deux médicaments (synergie, additivité ou antagonisme) est aujourd'hui standardisée [68]. En oncologie, l'évaluation de l'interaction sur des données pré-cliniques a été proposée par différents auteurs [6-9]. Mais elle n'a jamais été montrée sur des données cliniques. Comme discuté précédemment, nous n'avons pas pu estimer les paramètres d'un terme spécifique à l'interaction lors de notre analyse de population (trop grand nombre de paramètres). C'est en comparant les résultats numériques des monothérapies aux résultats de l'association que nous sommes parvenus à caractériser cette interaction.

L'association des deux médicaments n'entraîne pas de modification de leur PK [69]. Par conséquent, nous allons caractériser une interaction d'ordre pharmacodynamique. Afin

d'évaluer l'interaction, nous faisons l'hypothèse d'une additivité de l'effet des médicaments utilisés en monothérapie pour définir le cas « C+D », et nous comparons cet effet à l'effet de l'association qui sera rapporté comme étant le cas « C/D ». En d'autres termes, nous allons comparer la somme des monothérapies (cas « C+D »), à l'association (cas « C/D »). Si l'effet est supérieur pour l'association il y a synergie, s'il est inférieur il y a antagonisme, et s'il n'y a pas de différence, l'effet est additif.

## 1. Interaction et efficacité du traitement

Les résultats de l'analyse de population (tableau 5) suggèrent une efficacité de D ( $p_D$ ) supérieure dans l'association par rapport à la monothérapie ; en effet,  $p_D$  est plus élevé dans l'association qu'en monothérapie (0.460 vs 0.334  $g^{-1} \cdot sem^{-1}$ ). De plus, cette efficacité est associée à une résistance  $\rho_D$  qui apparaît plus lentement qu'en monothérapie (0.0746 vs 0.0876  $sem^{-1}$ ). Pour C, nous ne pouvons pas conclure, étant donné que l'efficacité ( $p_C$ ) est plus faible dans l'association par rapport à la monothérapie ( $9.68E-4$  vs  $1.22E-3$   $g^{-1} \cdot sem^{-1}$ ), mais dans l'association il n'y a pas de résistance  $\rho_C$ .

Ces résultats de l'analyse de population doivent être complétés par une évaluation statistique de la présence ou non d'une différence entre la somme des effets en monothérapie (cas « C+D ») et l'effet de l'association (cas « C/D »). Cette différence est évaluée en comparant l'efficacité moyenne des deux traitements.

Dans les différents modèles, le terme  $f_-(t)$  qui décrit la vitesse de diminution tumorale par action du traitement, comprend les paramètres d'efficacité ( $p_C$  et/ou  $p_D$ ), de résistance ( $\rho_C$  ou  $\rho_D$ ) et des constantes biologiques ( $k_C$  et/ou  $k_D$ ). Il représente ainsi globalement l'efficacité du traitement. La figure 29 présente la moyenne de cette vitesse de diminution tumorale et son intervalle de confiance à 95% pour les cas « C+D » et « C/D ». Les simulations sont réalisées pour un protocole standard d'administrations sur une durée de

10 cycles (30 semaines). L'efficacité est supérieure dans le cas « C/D » par rapport au cas « C+D ». Un test de Student confirme ce résultat ( $p < 10^{-4}$ ) sur la durée totale des observations. On conclut qu'il y a une interaction positive (synergie) dans l'efficacité du traitement liée à l'association des deux médicaments.

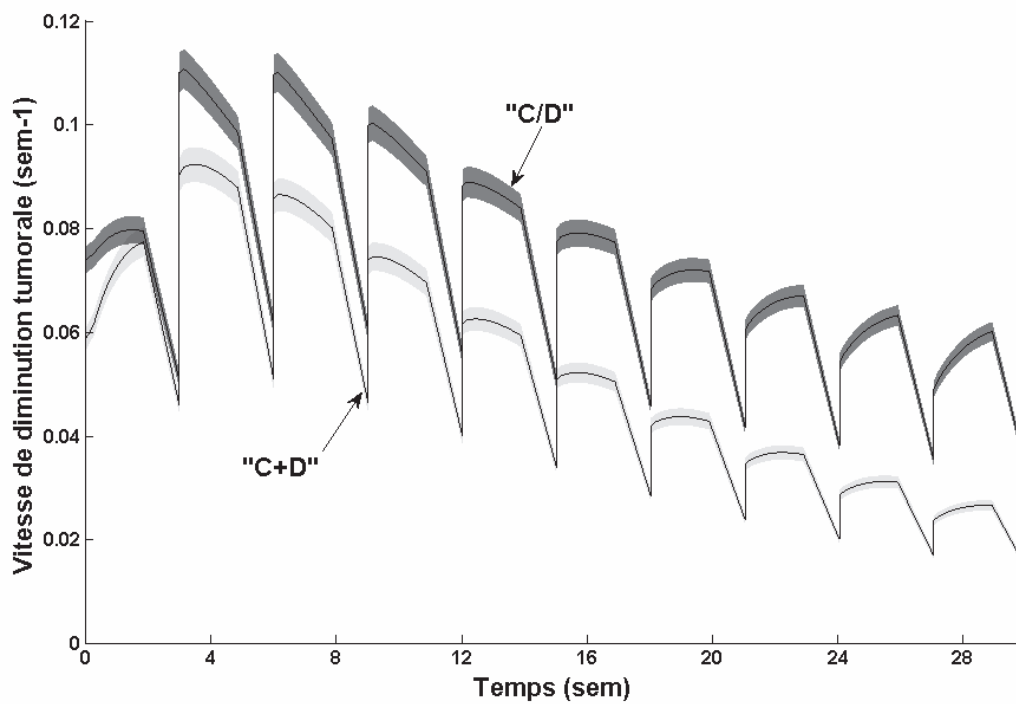


Figure 29 : Moyenne de la vitesse de diminution tumorale  $f_-(t)$  associée à son intervalle de confiance à 95% dans les cas « C+D » et « C/D ».

## 2. Interaction et clinique

L'interaction est traduite en termes de paramètres observables en clinique :

- le temps à la recroissance,
- et la taille tumorale au temps à la recroissance.

Sur la figure 30, nous présentons l'intervalle de confiance de la moyenne des cinétiques tumorales pour les cas « C+D » et « C/D », pour un protocole standard administré pendant 20 cycles (60 semaines). Par comparaison visuelle des cinétiques tumorales, nous confirmons la synergie de C et D utilisés en association. Ces représentations nous permettent de commenter :

- Le temps à la recroissance qui est similaire au « time to progression » utilisé en clinique pour évaluer l'efficacité du traitement [70]. Dans l'exemple présenté à la figure 30, le temps à la recroissance est de 20.5 sem pour le cas « C+D » et 30.5 sem pour le cas « C/D ». Sur la figure 31, on compare ce temps à la recroissance pour les cas « C+D » et « C/D » pour différents protocoles d'administrations (en fonction d'une réduction de dose appliquée à C et/ou à D au début du 3<sup>ème</sup> cycle ; le facteur de réduction de dose varie entre 1 et 0.5). On observe un temps à la recroissance supérieur dans le cas « C/D » par rapport au cas « C+D » quelque soit le protocole d'administrations ( $p < 10^{-4}$ ).

- La taille de tumeur au temps à la recroissance correspond à la plus petite taille de tumeur observée. Ce paramètre permet d'évaluer la « profondeur » de réduction tumorale suite au traitement. Dans l'exemple présenté à la figure 30, la taille de tumeur au temps à la recroissance (20.5 sem) pour le cas « C+D » est de 37.9 mm et la taille de tumeur au temps à la recroissance (30.5 sem) pour le cas « C/D » est de 29.4 mm. Sur la figure 32, on compare la taille de tumeur au temps à la recroissance pour les cas « C+D » et « C/D » dans les mêmes conditions que pour la figure 31. On

observe une taille de tumeur au temps à la recroissance inférieure dans le cas « C/D » par rapport au cas « C+D » quelque soit le protocole d'administrations ( $p < 10^{-4}$ ).

Pour conclure, le temps à la recroissance et la taille de tumeur au temps à la recroissance sont deux paramètres cliniques qui confirment la synergie de l'association de C à D dans le cancer du sein métastatique.



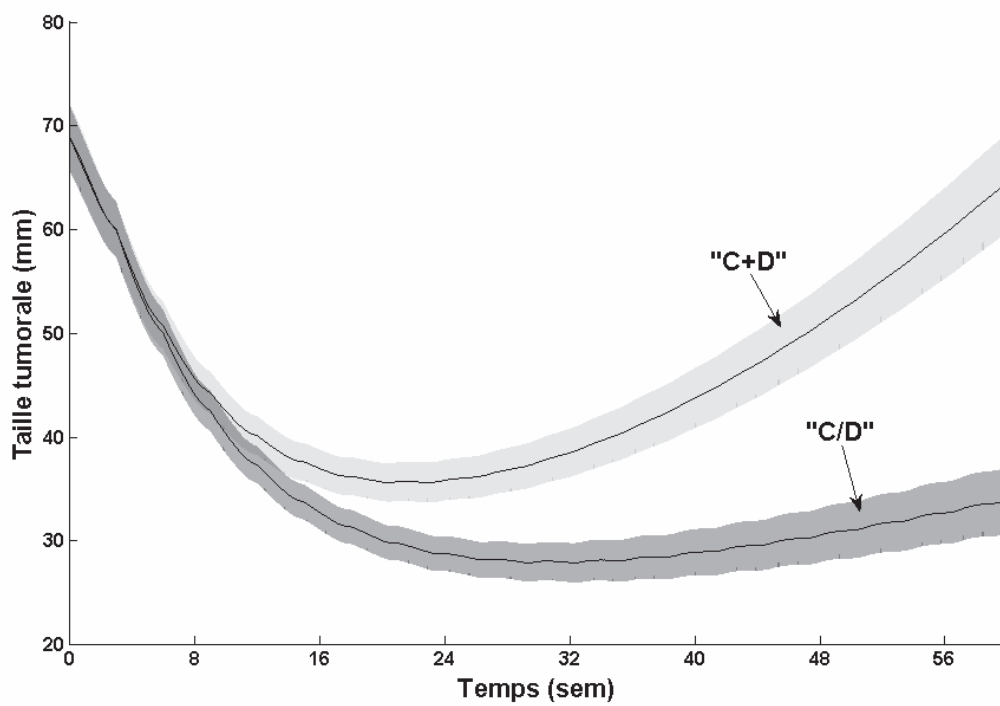


Figure 30 : Cinétique tumorale moyenne et son intervalle de confiance à 95% pour les cas « C+D » et « C/D ».

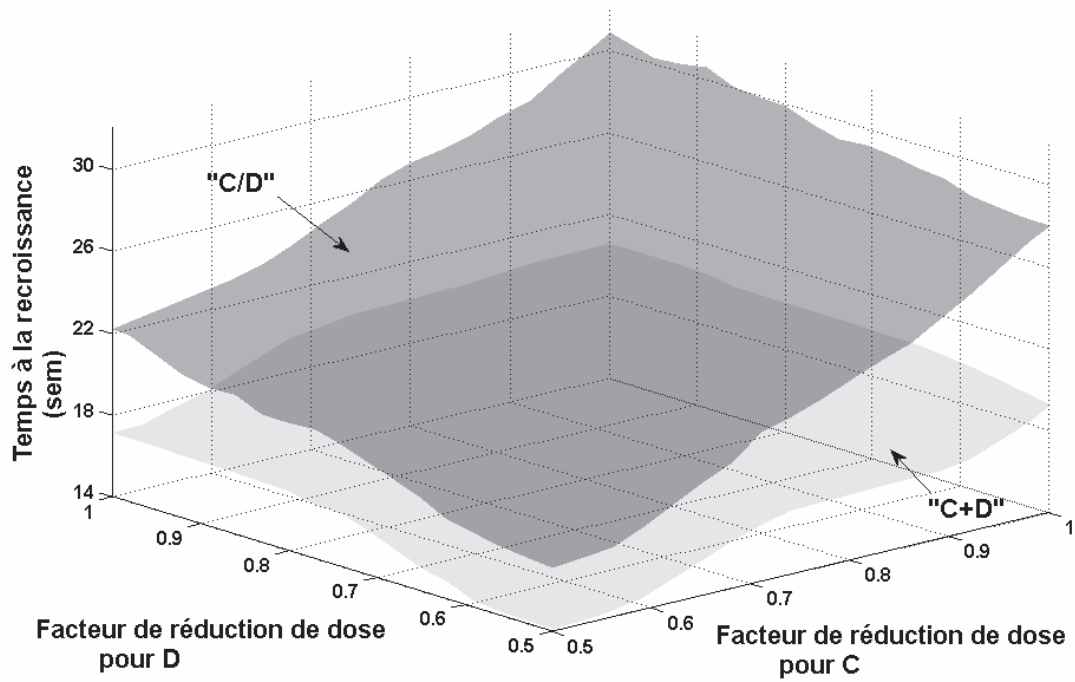


Figure 31 : Temps à la recroissance moyen pour les cas « C+D » et « C/D » en fonction du facteur de réduction de dose appliqué à C et/ou à D par rapport au protocole standard.

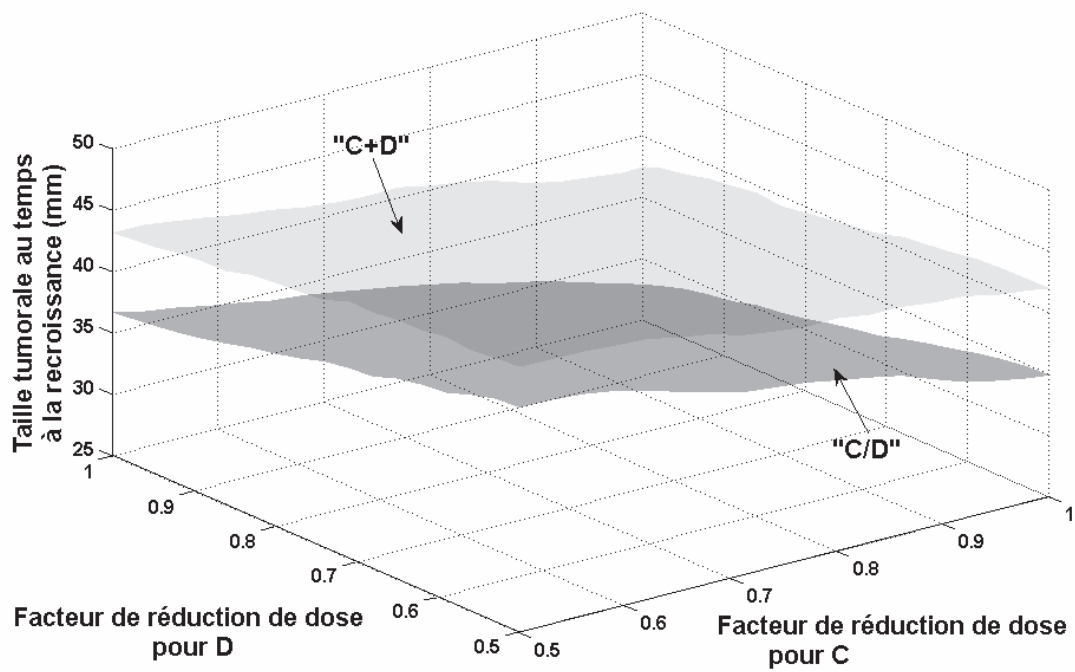


Figure 32 : Taille tumorale moyenne au temps à la recroissance pour les cas « C+D » et « C/D » en fonction du facteur de réduction de dose appliqué à C et/ou à D par rapport au protocole standard.

## **B. Optimisation du traitement de l'association**

Le traitement du cancer du sein métastatique n'est pas curatif [71,72]. L'association de C à D s'est révélée plus efficace que D en monothérapie [35]. Le protocole d'administrations pour cette association a été choisi empiriquement à partir des études de MTD (doses maximales tolérées) des deux médicaments et de leur tolérance. Aucune modification de ce protocole n'a été proposée depuis sa mise sur le marché. A partir des résultats de notre étude, nous sommes en mesure de proposer un protocole d'administrations optimisé de façon à augmenter la survie tout en contrôlant la survenue d'effets indésirables non tolérés par la patiente. L'augmentation de la survie est liée à l'efficacité du traitement ; ces données d'efficacité sont disponibles à partir des résultats de l'analyse de population (tableau 5). Les informations concernant la tolérance sont disponibles dans le tableau 2 qui présente les caractéristiques de la population.

### **a) Protocole d'administrations et efficacité**

Plus la destruction des cellules tumorales  $f_-(t)$  par un traitement est rapide, plus le traitement est efficace.  $f_-(t)$  dépend de l'intensité du traitement (dose), de sa densité (rythme d'administrations), mais aussi des constantes biologiques ( $k_C$  et  $k_D$ ), des paramètres d'efficacité ( $p_C$  et  $p_D$ ), et de résistance ( $\rho_C$  et  $\rho_D$ ). Sans aborder les notions de d'intensification et de densification [73,74], nous allons commenter la vitesse de destruction des cellules tumorales par C et D dans l'association selon les résultats de l'analyse de population (tableau 5) :

- $k_C > k_D$  : la « demi-vie biologique » est plus longue pour D. Cette différence est compensée dans le schéma d'administrations par une administration unique de D au premier jour du cycle contre une administration bi-journalière de C pendant les 14 premiers jours du cycle.

- $p_C < p_D$  : l'effet de D sur la tumeur est plus important que celui de C.
- Pas de résistance sur C : il n'y a pas de diminution de la vitesse de destruction des cellules tumorales pour C au cours du temps, contrairement à D pour lequel il existe une résistance.

D'après les paramètres du modèle, D est plus efficace que C. Mais contrairement à C, l'efficacité de D est atténuée au cours du temps à cause de la résistance. Sur la figure 33, nous comparons la vitesse de destruction moyenne par C et D (respectivement  $f_C(t)$  et  $f_D(t)$ ) pour un protocole standard administré sur 10 cycles de traitement. On observe que D est plus efficace que C en début de traitement. Après 18 semaines (environ 6 cycles), C devient plus efficace que D.

Ces conclusions montrent qu'il faut commencer le traitement avec des fortes doses de D. Or, la dose initiale choisie empiriquement pour D dans l'association est à 75% de la MTD, alors que celle pour C est à 100% de la MTD. Cette réduction de dose pour D devait diminuer le risque d'effets indésirables graves pour l'association. Nous pensons que la dose initiale de D doit être sa MTD, quitte à réduire la dose de C par rapport à sa MTD au début du traitement. Ensuite, la figure 33 montre clairement qu'il est inutile de continuer à administrer D à la dose initiale après 6 cycles de traitement en moyenne ; l'efficacité de D devient faible par rapport à C à cause de la résistance. Etant donné l'absence de résistance à C pour l'association, nous pensons qu'il ne faut pas interrompre D, mais seulement opérer une réduction de dose après un certain nombre de cycles (6 cycles en moyenne d'après la figure 33). Cette diminution de dose n'affecte pas l'efficacité du traitement (puisque D n'est plus efficace à ce temps), mais elle améliore certainement la tolérance et donc les conditions de vie des patientes.

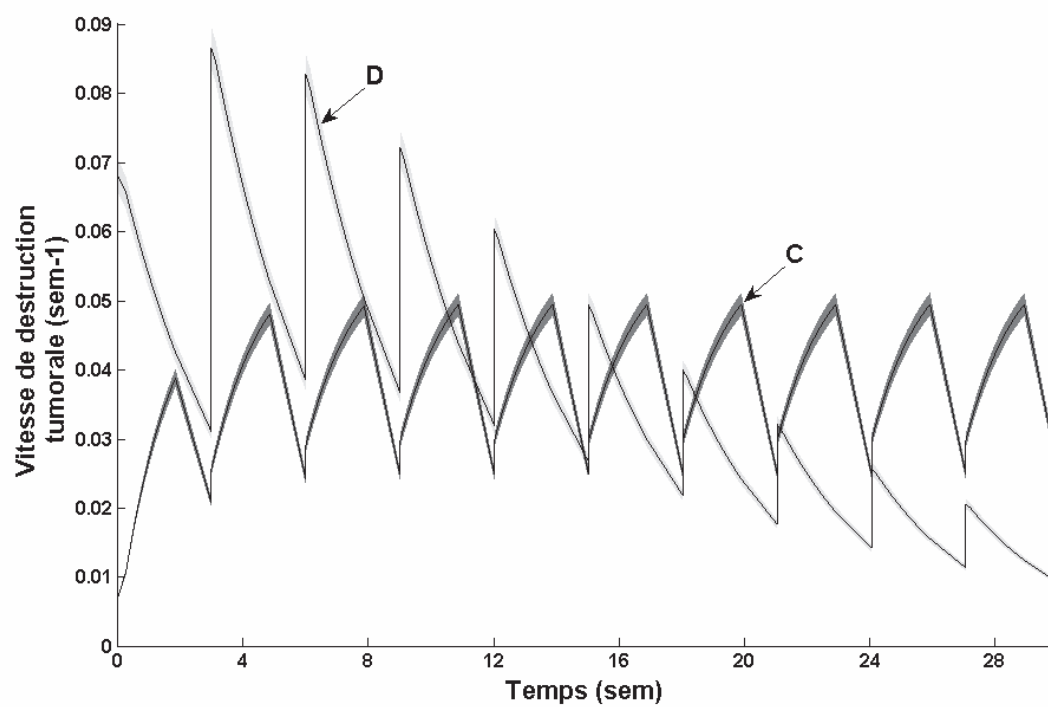


Figure 33 : Vitesse moyenne de destruction tumorale pour C et D dans l'association.

Les figures 34 et 35 sont obtenues à partir des figures 31 et 32 en ne conservant que le tracé pour le cas « C/D ». Nous y avons représenté par des flèches verticales l'influence de la dose de C et D sur le temps moyen à la recroissance et sur la taille tumorale moyenne au temps à la recroissance :

- Figure 34 : Le temps moyen à la recroissance est approximativement compris entre 18 et 30 semaines. Il est plus sensible aux variations de dose de C qu'aux variations de dose de D. Ceci peut être expliqué par l'efficacité diminuée de D au-delà de 18 semaines en moyenne à cause de sa résistance.

- Figure 35 : La taille tumorale moyenne au temps à la recroissance est sensible aux variations de dose de C et de façon comparable à celles de D (légèrement plus sensible aux variations de C).

On montre ainsi que la diminution de dose de C en cours de traitement a plus d'influence sur l'efficacité du traitement que celle de D. En fonction de la tolérance au traitement, il est préférable de diminuer D plutôt que C.

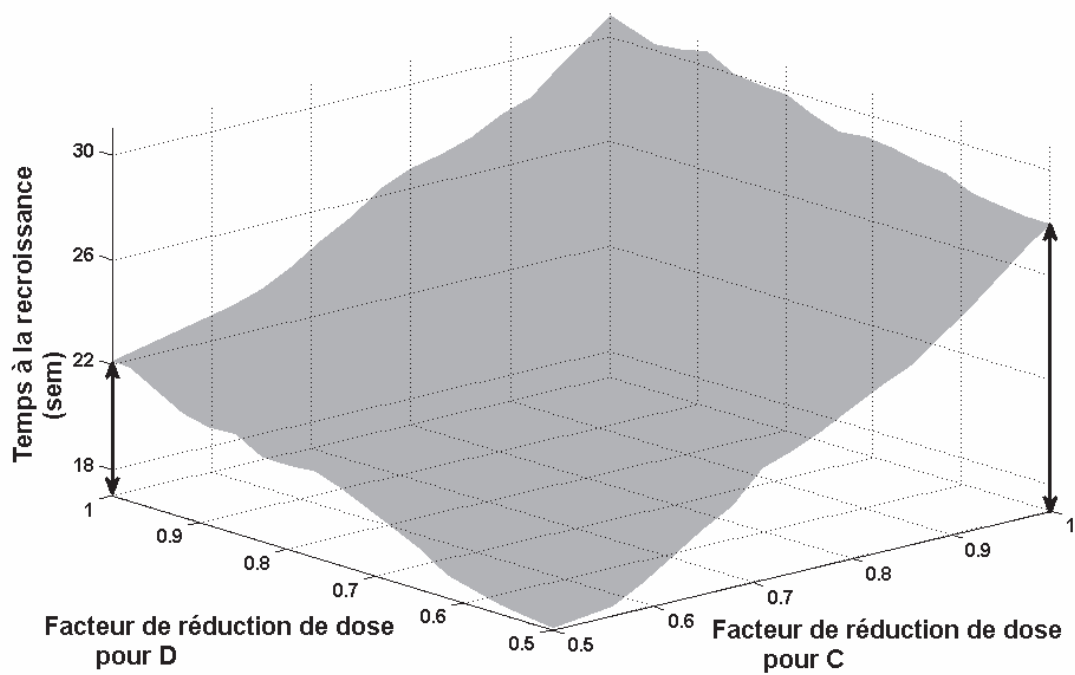


Figure 34 : Temps moyen à la recroissance pour le cas « C/D » ; les doubles flèches montrent l'influence de la dose de C et D sur le temps à la recroissance.



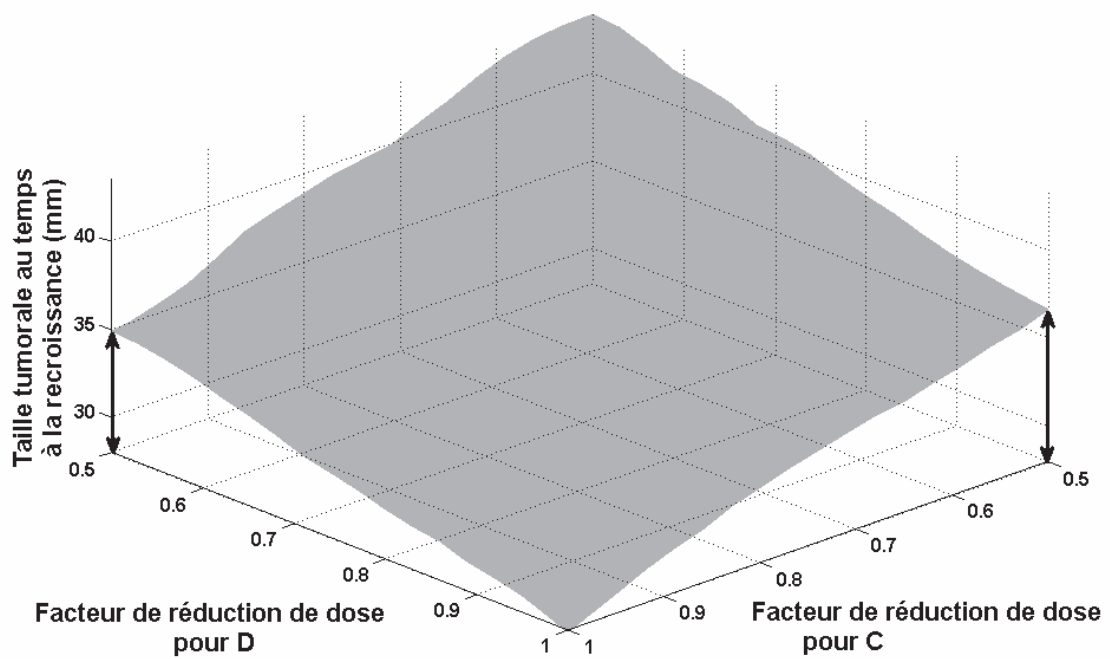


Figure 35 : Taille tumorale moyenne au temps à la recroissance dans le cas « C/D » ; les doubles flèches montrent l'influence de la dose de C et D sur la taille tumorale moyenne au temps à la recroissance.

## **b) Protocole d'administrations et tolérance**

En comparant les caractéristiques des différentes bases de données (tableau 2), nous avons observé que :

- La survenue d'effets indésirables est plus précoce pour D que pour C : le temps moyen de première réduction de dose est plus élevé pour la base de données 'C' par rapport à 'D' (14.1 sem vs. 9.57 sem), et pour la base de données 'C' par rapport à 'C/D' (14.1 sem vs. 7.72 sem).
- D est mieux toléré globalement que C aux doses utilisées dans ces essais : Le pourcentage de patientes ayant eu une réduction de doses est plus faible dans la base de données 'D' par rapport à 'C' (44% vs. 81.4%) et dans la base de données 'D' par rapport à 'C/D' (44% vs. 87%).

Pour améliorer la tolérance globale au traitement, nous proposons de diminuer les doses de C dès le début du traitement. En effet, des études ont montré qu'on obtient la même efficacité pour une tolérance améliorée [75,46]. La survenue plus précoce d'effets indésirables pour D par rapport à C peut être corrigée par une individualisation des doses de D après le premier cycle de traitement [76].

## **c) Nouveau protocole pour l'association**

Nous proposons de commencer par de fortes doses de D en début de traitement (utiliser la MTD de D). En contre partie, il faut commencer avec des doses de C plus faibles que la MTD (voir les doses proposées dans [77]). Ensuite, en raison de la résistance à D, il faut réduire sa dose (par exemple, réduction de moitié au début du 6<sup>ème</sup> cycle) tout en maintenant celles de C. On traite ainsi de manière la plus efficace possible tout en évitant une interruption de traitement ou une réduction de dose en cours de traitement dues à la survenue d'effets indésirables.

## ***C. Optimisation des essais cliniques***

La modélisation peut servir à planifier convenablement le protocole des essais. Par exemple, afin d'évaluer le protocole proposé précédemment, on pourrait utiliser la modélisation de manière à déterminer les temps optimaux pour les observations. Ensuite, dans un souci « d'économie », la modélisation peut aider à réduire le nombre de patients à inclure dans un essai.

### **1. Choix des temps d'observations**

La modélisation permet de déterminer les temps optimaux d'observations [78], tout en respectant les contraintes cliniques (disponibilité des patientes et du personnel soignant). Ce travail est basé sur l'analyse des fonctions de sensibilité (FS). Ces fonctions sont calculées en dérivant les équations du modèle final par rapport à chaque paramètre. On détermine ainsi les temps les plus informatifs pour chaque paramètre (extremum de la fonction). Notons que les temps les plus informatifs dépendent à la fois du protocole d'administrations et des valeurs des paramètres du modèle. Pour un protocole standard avec réduction de dose de moitié pour C et D au début du 3<sup>ème</sup> cycle, on doit observer le plus tard possible car les extrema des FS se manifestent très tardivement. A titre d'exemple, la figure 36 nous renseigne sur les intervalles de temps les moins informatifs : pour  $p_D$  éviter d'observer avant 8 semaines et pour  $\lambda$ , avant 4 semaines.

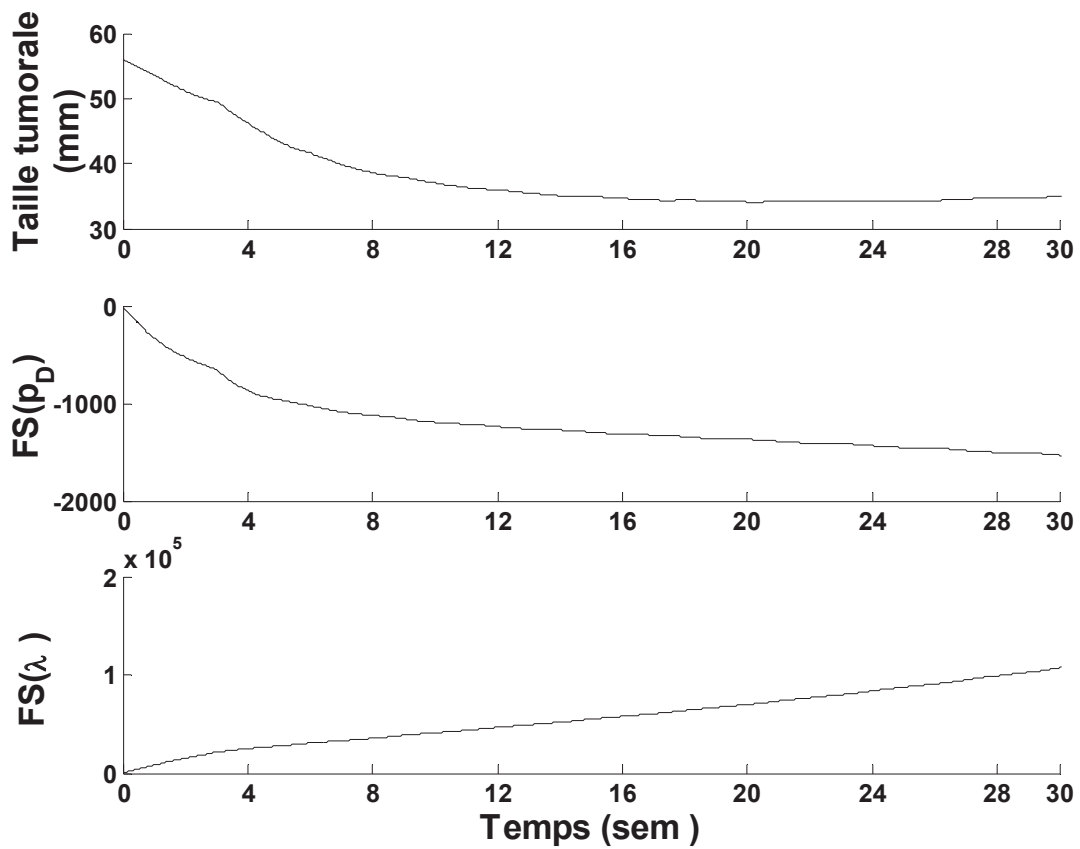


Figure 36 : Sensibilité des paramètres aux temps d'observation ; de haut en bas, on a la taille tumorale, la fonction de sensibilité pour le paramètre d'efficacité de D  $FS(p_D)$  et celle pour le paramètre de prolifération  $FS(\lambda)$

## 2. Nombre minimum de patients

Le développement du médicament est un processus long et coûteux. Il est d'enjeu de réduire la durée et le coût de ces développements tout en ayant une appréciation correcte de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Pour les essais cliniques, la réduction de la durée passe par une diminution du nombre de patients à inclure. En oncologie, la mise en place des essais de phase I et II est complexe [79,80], d'autant plus qu'ils doivent démontrer l'utilité d'une phase III par rapport aux thérapies déjà sur le marché. Le nombre de patients à inclure pour des essais de phase III est calculé en fonction de la puissance du test souhaitée pour différencier le nouveau traitement de celui qui est utilisé [81]. Certains auteurs proposent des alternatives au choix du nombre de patients pour ces essais de phase III [82]. Nous allons montrer comment la modélisation peut aider à diminuer le nombre de patients à inclure dans les essais de phase I, II et III sur l'exemple des données de l'association.

Nous supposons que les vraies valeurs des paramètres de population sont celles obtenues à partir de la base de données complète 'C/D'. L'objectif est de reproduire ces résultats à partir d'échantillons de tailles inférieures de patientes issues de cette base de données.

A partir des 208 patientes de l'association, nous avons créé par tirage aléatoire sans remise 200 bases de données comprenant  $n$  individus, avec  $n$  variable ( $20 \leq n \leq 200$ ). Pour chaque valeur de  $n$ , des analyses de population sont conduites sur les 200 bases de données ainsi obtenues. La figure 37 présente la variabilité de l'estimation des effets fixes (moyenne et intervalle de confiance à 95%) en fonction du nombre de patientes dans les bases de données. L'intervalle de confiance à 95% pour chaque paramètre est calculé en utilisant la formule  $\bar{x} \pm 1.96 \cdot s$ , où  $\bar{x}$  et  $s$  sont respectivement la moyenne et l'écart type du paramètre. Nous observons que le paramètre de résistance à D ( $\rho_D$ ) est le plus sensible à la taille de

l'échantillon. Une taille d'échantillon de 80 patientes est un bon compromis entre variabilité de l'estimation et réduction du nombre d'individus.

En remarque, nous préciserons que la probabilité d'obtenir la matrice de précision est de 37.5% pour un échantillon de 20 individus contre 98.5% pour 200 individus. Dans le cas de 80 individus, cette probabilité est de 76.5%. Nous avons vu précédemment que la présence de cette matrice de précision est un des critères de choix du modèle mais aussi de validation des résultats. Il faut tenir compte du risque de ne pas avoir cette matrice de covariance, et donc de ne pas connaître la précision de l'estimation des paramètres. La mise en place d'un protocole optimal d'observations avant le début des essais peut diminuer ce risque.

En complément de l'évaluation des effets fixes, il y aurait un intérêt à évaluer la variabilité de l'estimation des effets aléatoires en fonction du nombre de patientes dans l'essai.

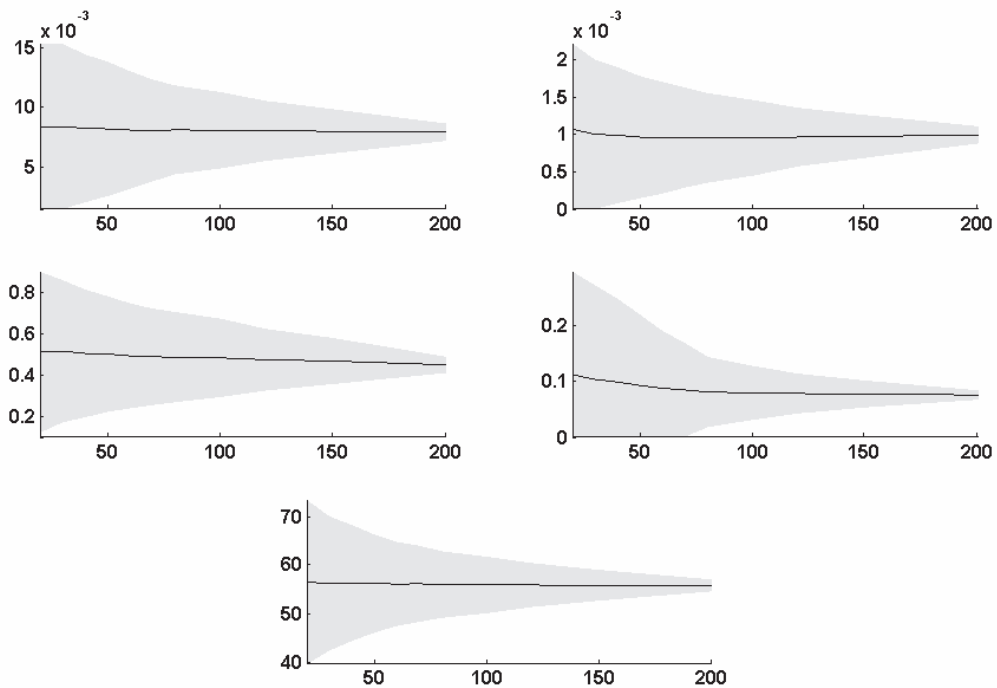


Figure 37 : Précision de l'estimation des paramètres de population ( $\lambda$  en  $\text{sem}^{-1}$ ,  $p_C$  et  $p_D$  en  $\text{g}^{-1} \cdot \text{sem}^{-1}$ ,  $\rho_D$  en  $\text{sem}^{-1}$  et  $n_0$  en mm de haut en bas et de gauche à droite) en fonction du nombre de patientes dans les bases de données pour un traitement avec l'association de C à D.

Les essais de phase I et II en oncologie ont pour objectif de déterminer la dose maximale tolérée. Ils sont aussi nécessaires pour planifier les essais de phase III par anticipation des résultats. La modélisation est un outil permettant d'exploiter les informations des essais de phase I et II afin de mieux concevoir les essais de phase III. Nous venons de voir comment elle peut aider le choix rationnel du protocole d'administrations et d'observations et comment elle peut contribuer à la diminution du nombre de patients à l'inclusion pour des essais de phase III. A partir des résultats obtenus en phase I et II en monothérapie, des protocoles rationnels peuvent être proposés en association pour la phase III. Egalement, lors d'une étude de phase III, nous pouvons proposer un essai adaptatif en fonction du recrutement des patients : dans un premier temps, l'analyse de population sur un effectif faible de patients permet de déterminer le modèle et de proposer un premier protocole d'administrations et d'observations ; puis en fonction des observations, le modèle peut être mis à jour et utilisé pour proposer un nouveau protocole d'administrations et d'observations. Ceci peut être envisagé de façon séquentielle après inclusions d'un nombre donné de patients (par dizaines ou vingtaines).



## Conclusion

La modélisation de la cinétique tumorale dans le cancer du sein métastatique traité par deux médicaments a mis en évidence une synergie de l'effet de C et D utilisés en association. Cette synergie résulte de la combinaison d'une efficacité de D augmentée et de l'absence de résistance sur C par rapport aux monothérapies. Nous apportons donc une réponse aux interrogations de Roche<sup>®</sup> concernant cette association, à savoir que le choix de cette stratégie est d'autant plus judicieux que l'association des deux médicaments conduit à une efficacité supra additive.

Est-il possible de caractériser l'interaction avant de débiter une phase III ? Des études ont montré qu'il est possible de caractériser une interaction en pré-clinique [41]. Les résultats obtenus en pré-clinique servent en général de preuve de concept pour passer aux études cliniques. Mais il est difficile d'utiliser ces résultats pour prédire l'interaction qui devrait être observée en clinique. Nous avons vu qu'une étude de population est possible à partir d'un faible nombre de patient. Cette étude de population menée dès la phase II sur des données de monothérapie et d'association permettrait de caractériser l'interaction avant le début d'une phase III. On pourrait ainsi proposer un protocole optimal pour les essais de phase III.

L'analyse de population et les données de tolérance disponibles ont permis de proposer de manière rétrospective un protocole optimal pour l'association. Ce protocole prévoit l'utilisation de fortes doses de D dès le début du traitement, associé à des doses de C inférieures à celles de la MTD [77]. Après quelques cycles de traitement, nous avons montré que l'efficacité de D devient faible par rapport à celle de C ; nous proposons ainsi de diminuer les doses de D tout en conservant les mêmes doses pour C. Ce protocole pourrait être testé à travers un nouvel essai.

Un essai clinique de phase I dans le cancer du sein traité par deux médicaments (docétaxel et épirubicine) a été mis en place prospectivement en utilisant la modélisation. L'objectif de densifier le traitement médicamenteux tout en contrôlant les effets indésirables a

été atteint. Ce résultat est le fruit de la collaboration entre les cliniciens de l'hôpital de Lyon et l'équipe de modélisation en PK/PD de la Faculté de Pharmacie de Marseille (résultats non publiés pour l'instant). L'utilisation de la modélisation pour la mise en place des essais cliniques reste un enjeu car mis à part ce cas, aucun autre essai n'a fait appel à ces méthodes. Certaines autorités de santé commencent à soutenir ce genre d'initiatives [83,84], et l'industrie pharmaceutique y est attentive [85,86]. Il est nécessaire de constituer des équipes pluridisciplinaires (oncologues, pharmacologues et modélisateurs) pour y parvenir.

## **ANNEXES**



## Annexe 1 : Cinétiques tumorales en monothérapies

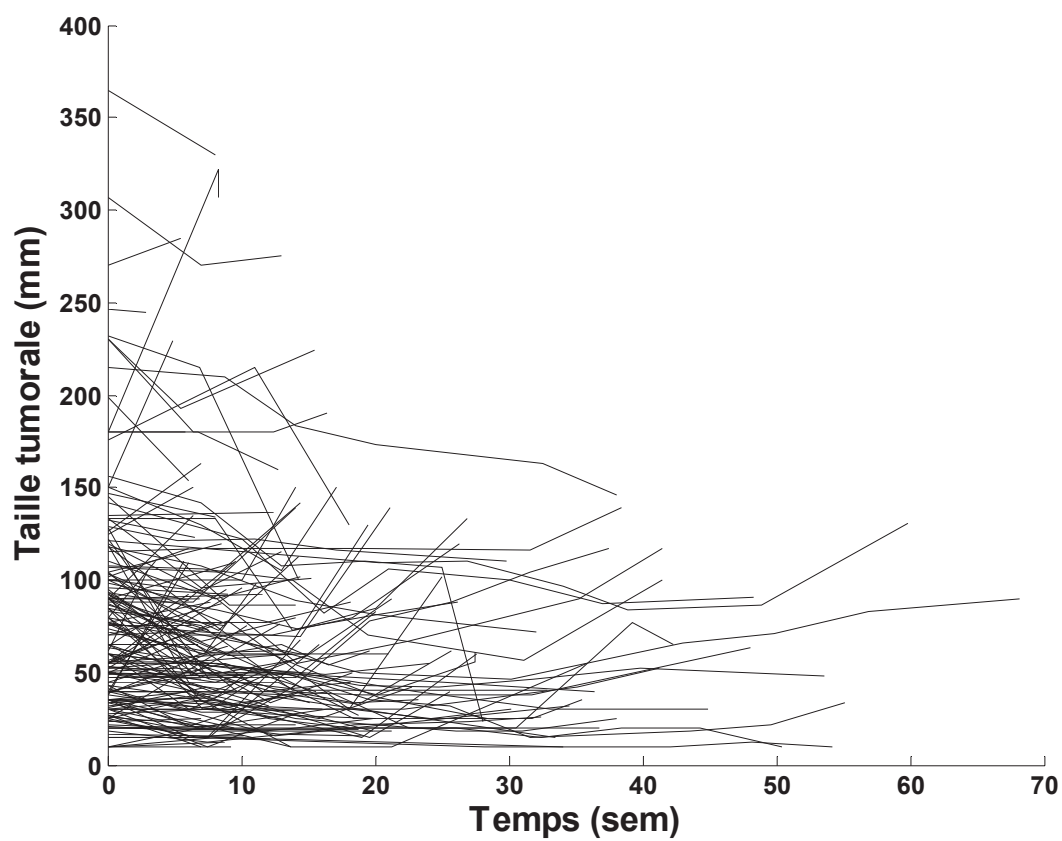


Figure 38 : Cinétiques tumorales observées dans la base de données 'C'.

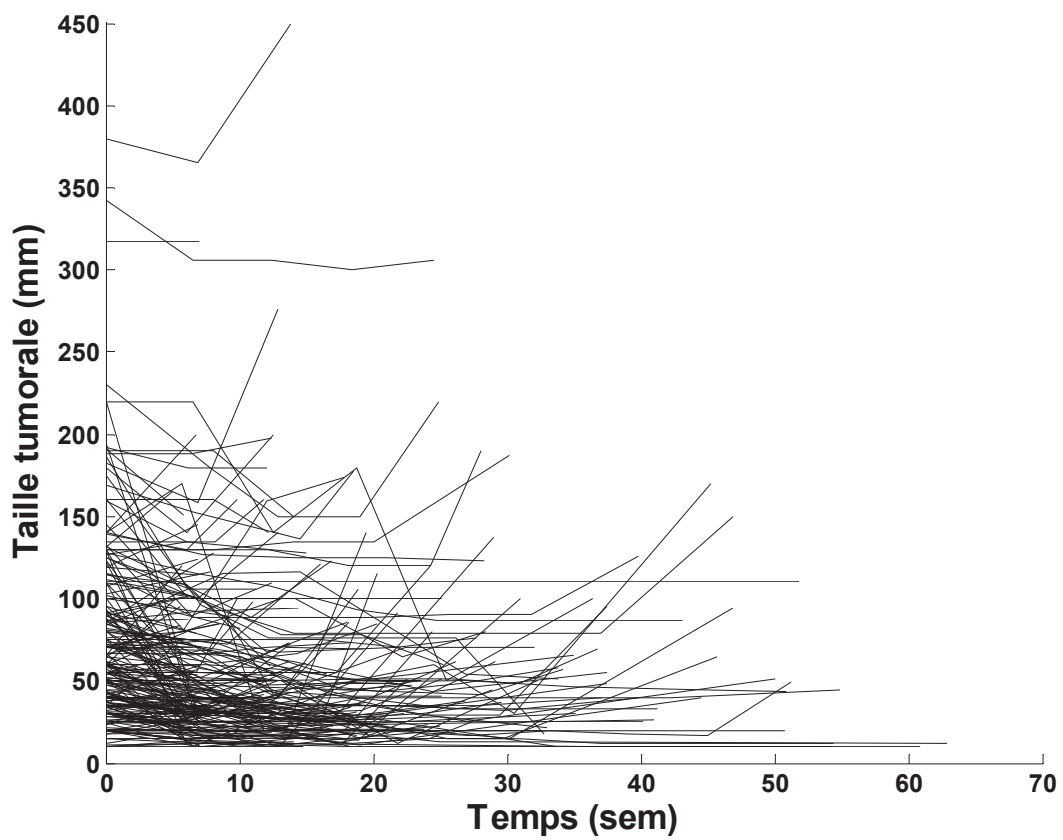


Figure 39 : Cinétiques tumorales observées dans la base de données 'D'.

## Annexe 2 : Simulations modèles K-PD et D-PD

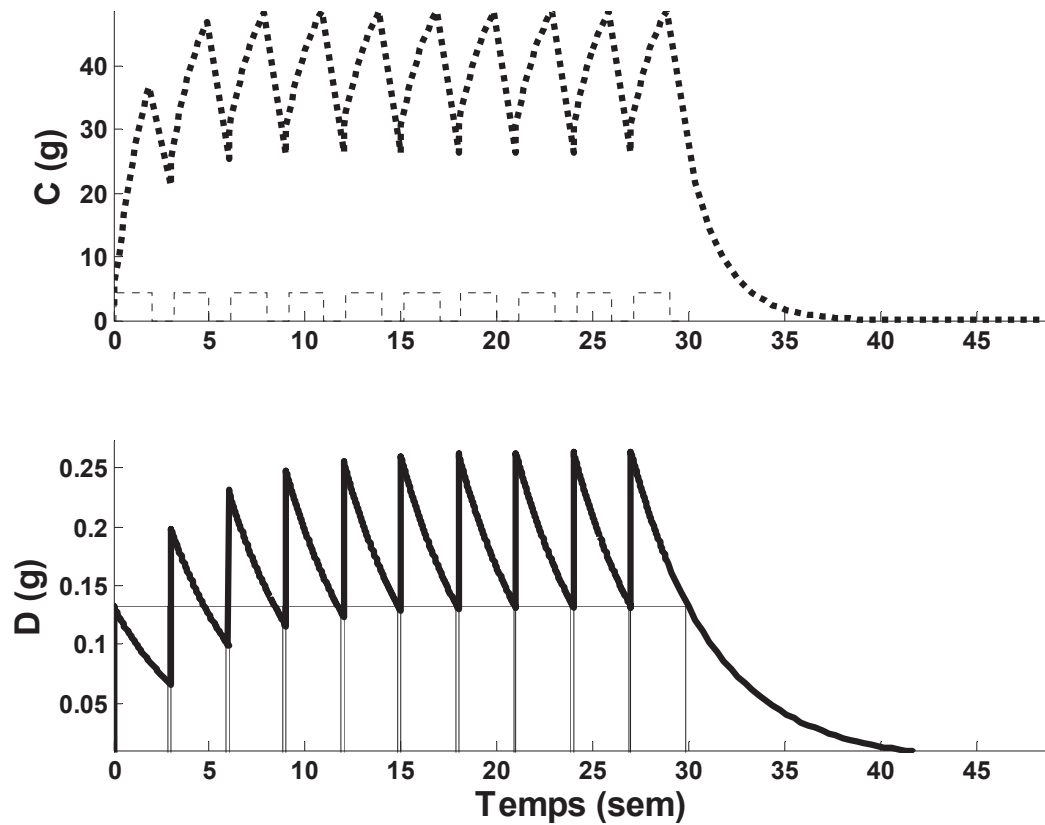


Figure 40 : Profils cinétiques des doses de C (traits pointillés) et D (traits pleins) à travers les modèles K-PD (traits en gras) et D-PD (traits normaux) pour des demi-vies biologiques de 9j pour C et 21j pour D.

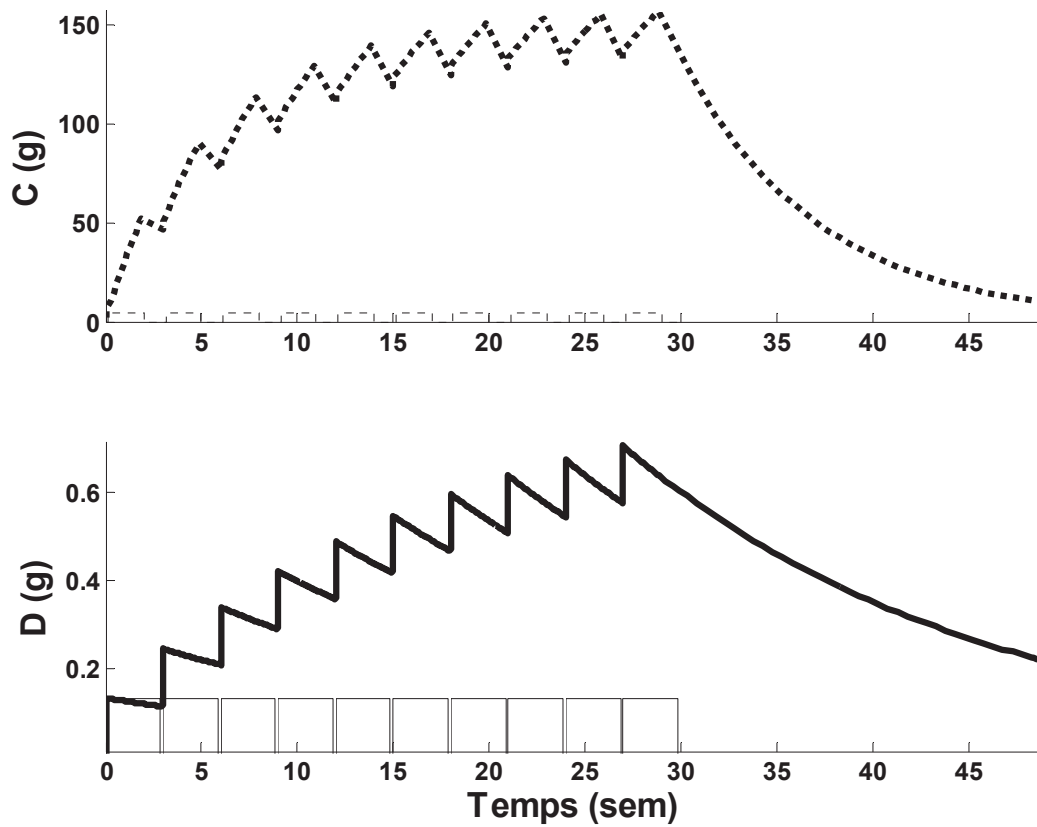


Figure 41 : Profils cinétiques des doses de C (traits pointillés) et D (traits pleins) à travers les modèles K-PD (traits en gras) et D-PD (traits normaux) pour des demi-vies biologiques de 35j pour C et 90j pour D.



## Annexe 3 : Modèles d'effet non linéaire du traitement sur la tumeur

Dans le modèle final, l'effet du traitement sur la tumeur est « quadratique » (produit impliquant 'concentration du médicament'  $\times$  'taille tumorale' (voir section « Modèle d'efficacité du traitement »)). Dans cette annexe, nous présentons des modèles complémentaires qui introduisent la notion d'un effet non linéaire (modèle Weibull et modèles avec effet maximum). Comme dans le manuscrit, nous modélisons l'efficacité du traitement en tenant compte de l'interaction. En fonction de l'hypothèse concernant l'intégration de l'interaction I dans le terme négatif  $f_-(t)$ , nous avons évoqué les deux cas suivants :

- Contribution combinée de trois agents (8 paramètres dans le modèle linéaire) : dans les modèles non linéaires qui seront présentés, nous utiliserons les coefficients de pondération A, B et X, et les exposants de sigmoïdité de l'effet  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\chi$ , respectivement pour chaque composante C, D et I.
- Contribution d'un agent combiné (5 paramètres dans le modèle linéaire) : dans les modèles non linéaires qui seront présentés, nous utiliserons le coefficient de pondération  $\Delta$  et l'exposant de sigmoïdité de l'effet  $\delta$  du « super médicament » S sur la tumeur.

Voici présentés quelques modèles non linéaires. Pour ceux avec exposant de sigmoïdité, il est possible de réduire le nombre de paramètres en prenant cet exposant égal à 1.

### 1. Modèle Weibull [87]

C'est un modèle non linéaire dont la représentation graphique est une sigmoïde.

- Contribution combinée de 3 agents (14 paramètres) :

$$f_-(t) = \left\{ A \cdot \left[ 1 - \exp\left(-f_C(t)^\alpha\right) \right] + B \cdot \left[ 1 - \exp\left(-f_D(t)^\beta\right) \right] + X \cdot \left[ 1 - \exp\left(-f_I(t)^\chi\right) \right] \right\} \cdot n(t)$$

- Contribution d'un agent combiné (7 paramètres) :

$$f_-(t) = \left\{ \Delta \cdot \left[ 1 - f_s(t)^\delta \right] \right\} \cdot n(t)$$

## 2. Modèles avec effet maximum

2.1. Modèle de Hill [88] :  $C_{50}$ ,  $D_{50}$  et  $I_{50}$  sont les doses qui produisent la moitié de l'effet maximum de chaque composante C, D et I. Ce modèle est proche du modèle de Weibull de part sa forme sigmoïdale.

- Contribution combinée de 3 agents (14 paramètres) :

$$\xi = \frac{C(t)}{C_{50}} \quad \psi = \frac{D(t)}{D_{50}} \quad \zeta = \frac{I(t)}{I_{50}}$$

$$f_-(t) = \left[ A \cdot \frac{\xi^\alpha}{1 + \xi^\alpha} + B \cdot \frac{\psi^\beta}{1 + \psi^\beta} + X \cdot \frac{\zeta^\chi}{1 + \zeta^\chi} \right] \cdot n(t),$$

- Contribution d'un agent combiné (7 paramètres) :

$$\omega = \frac{S(t)}{S_{50}}$$

$$f_-(t) = \left[ \Delta \cdot \frac{\omega^\delta}{1 + \omega^\delta} \right] \cdot n(t)$$

## 2.2. Modèle d'Holford et Sheiner (6 paramètres) [89]

$$f_-(t) = \frac{A \cdot f_C(t)^\alpha + B \cdot f_D(t)^\beta}{1 + A \cdot f_C(t)^\alpha + B \cdot f_D(t)^\beta}$$

Ce modèle ne comprend pas de paramètre d'interaction ; mais le terme au dénominateur commun pour les deux médicaments fait qu'il s'agit bien d'un modèle d'interaction.

## 2.3. Modèle de Greco (10 paramètres) [90]

$$f_-(t) = \left\{ \frac{\Delta}{1 + [f_C(t) + f_D(t) + f_I(t)]^{-\delta}} \right\} \cdot n(t)$$

Les modèles d'efficacité non linéaires avec interaction présentent au moins un paramètre supplémentaire par rapport au modèle linéaire avec interaction. Il n'a pas été possible d'estimer ce paramètre supplémentaire à partir des données d'association disponibles. Les modèles avec l'hypothèse d'un « super médicament » (un agent issu de la combinaison de plusieurs agents) sont plus simples (plus faible nombre de paramètres). Ces modèles non linéaires peuvent être appliqués à d'autres bases de données pour d'autres associations de médicaments.



## Annexe 4 : Modèles mixtes

### Introduction

Les résultats du « leave-one-out » (section « Détection automatique des individus atypiques ») révèlent la présence de deux sous – populations qui se distinguent par la valeur de l'effet fixe de la résistance à D pour la base de données 'C/D'. Les modèles mixtes (MM) sont des modèles paramétriques qui séparent deux ou plusieurs sous – populations en fonction de un ou plusieurs paramètres [91,92].

Dans la section « Modèles testés » du manuscrit, nous avons présenté des modèles en utilisant l'approche paramétrique unimodale de NONMEM<sup>®</sup> ; les modèles paramétriques mixtes disponibles sur ce logiciel sont présentés dans cette annexe. Nous avons testé plusieurs MM en utilisant le modèle final (voir section « Choix du modèle final »). Nous comparerons les résultats de ces modèles mixtes avec les résultats obtenus avec le modèle final en utilisant l'approche paramétrique unimodale (section « Résultats de l'analyse de population ») et avec les résultats obtenus par technique de re – échantillonnage. Des résultats intermédiaires ont été présentés lors du PAGE 2010 à Berlin [39].

### 1. Modèles testés et résultats

Plusieurs MM ont été développés en fonction de l'hypothèse du ou des paramètres qui permettent de distinguer deux ou plusieurs sous – populations. Nous avons seulement considéré le cas de deux sous – populations. Dans le tableau 1, nous comparons les résultats de quelques MM à ceux du modèle final. Ces MM sont désignés par le nom du ou des paramètres en commun. Par exemple, dans la troisième colonne du tableau 1,  $MM(\lambda)$  est le MM pour lequel les deux sous – populations se distinguent par la valeur de l'effet fixe du paramètre de prolifération  $\lambda$ . Nous n'avons pas développé de  $MM(\rho_D)$ , car l'absence d'effet

aléatoire sur la résistance à D ( $\rho_D$ ) ne permet pas avec le logiciel NONMEM<sup>®</sup> de distinguer deux sous – populations sur ce paramètre (si ces deux sous – populations existent). Dans le cas des MM et par rapport au modèle final, il y a des paramètres supplémentaires à estimer : le ou les paramètres qui distinguent les deux sous – populations et la probabilité d’appartenir dans une des sous – populations 1 (probabilité  $P(1)$  dans le cas de deux sous – populations). Les critères de validation du modèle sont la présence de la matrice de précision et la valeur du critère d’Akaïke (voir section « Critères pour l’analyse de population »).

Dans le tableau 11, on observe que les effets fixes des MM sont comparables à ceux du modèle final. Parmi les 3 développés, seul  $MM(\lambda)$  conduit à la matrice de précision. Il n’y a pas de différence significative entre ce modèle et le modèle final en terme de critère d’Akaïke ( $\Delta AIC < 3.84$ ). En conclusion, les MM n’apportent rien en terme d’ajustement par rapport au modèle final. Ces investigations complémentaires du « leave-one-out » nous renseignent sur l’absence de sous – populations dans la base de données ‘C/D’.

	<i>MF</i>	<i>MM</i> ( $\lambda$ )	<i>MM</i> ( $p_D$ )	<i>MM</i> ( $\lambda; \rho_D$ )
$\lambda$ ( <i>sem</i> <sup>-1</sup> )	7.98E-03	1.81E-02/4.86E-03	7.08E-03	1.92E-02/4.56E-03
$p_C$ ( <i>g</i> <sup>-1</sup> . <i>sem</i> <sup>-1</sup> )	9.68E-04	9.45E-04	1.04E-03	9.16E-04
$p_D$ ( <i>g</i> <sup>-1</sup> . <i>sem</i> <sup>-1</sup> )	4.60E-01	0.483	0.855/0.137	0.515
$\rho_D$ ( <i>sem</i> <sup>-1</sup> )	7.46E-02	7.66E-02	8.68E-02	6.21E-02/9.15E-02
$n_0$ ( <i>mm</i> )	56.0	55.8	56.5	55.9
$P(1)$	X	0.342	0.470	0.341
$n$	10	13	13	14
<i>AIC</i>	5710	5707	5701	5708

Tableau 11 : Résultats de l'analyse de population de la base de données 'C/D' pour le modèle final (MF) et pour des modèles mixtes (MM ; entre parenthèse est indiqué le ou les effets fixes qui distinguent les deux sous – populations). Les colonnes grisées sont les modèles pour lesquels on a obtenu la matrice de précision. Les résultats comprennent les valeurs des effets fixes ( $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$ ,  $n_0$  et  $P(1)$ ) où  $P(1)$  correspond à la probabilité d'un individu d'appartenir à la première des deux sous – populations, le nombre de paramètres ( $n$ ), et la valeur du critère d'Akaike (*AIC*). Il y a deux valeurs d'effets fixes quand il s'agit du ou des paramètres qui distinguent les deux sous – populations.

## 2. Méthodes de validation des modèles mixtes

La validation des résultats obtenus avec les MM nécessite l'application d'autres critères par rapport à ceux utilisés pour une analyse de population classique.

### 2.1. Concernant les résultats de l'analyse de population

#### 2.1.1. Test sur l'hypothèse de l'existence de deux sous – populations

D'après les travaux de Frame et al [93,94], nous pouvons évaluer :

- Le risque de faux positif : risque de conclure à la présence de deux sous – populations alors qu'il n'y en a réellement qu'une.
- La puissance de séparation des sous – populations : probabilité de conclure qu'il y a deux sous – populations quand elles existent réellement et capacité d'identifier les deux sous – populations. Ne connaissant pas a priori s'il y a deux sous – populations et la répartition dans ces deux sous – populations, nous ne pouvons pas calculer la puissance dans nos modèles comme cela a été fait dans [93].

Pour vérifier l'absence de faux positif sur les résultats du modèle  $MM(\lambda)$  présenté dans le tableau 11, nous évaluons les hypothèses suivantes :

- Vérification que la probabilité d'appartenir à la sous – population 1 est différente de 0 et de 1 ( $P(1) \neq 0$  et  $P(1) \neq 1$ ) : à partir de la matrice de précision, on déduit  $-10.9 < P(1) < 11.6$  l'intervalle de confiance à 95% de la probabilité d'un individu d'appartenir à la première sous – population. Ce large intervalle de confiance contient à la fois 0 et 1 ; ceci indique l'absence de sous – populations.



○ Vérifications que l'effet fixe de prolifération tumorale ( $\lambda$ ) est différent entre les deux sous – populations  $\lambda(1) \neq \lambda(2)$  : à partir de la matrice de précision, on déduit  $-0.358 < \lambda(1) < 0.394$  et  $-0.079 < \lambda(2) < 0.0887$  les intervalles de confiance à 95% pour les effets fixes de prolifération de la première  $\lambda(1)$  et de la deuxième sous – population  $\lambda(2)$  respectivement. Ces intervalles étant confondus, les paramètres ne sont pas différents. Ce résultat indique de nouveau l'absence de sous – populations.

Une seule des deux hypothèses précédentes non confirmée suffit à conclure l'absence de sous – populations. Mais la vérification des deux hypothèses est nécessaire pour conclure à la présence de sous – populations. Pour la base de données 'C/D', les deux hypothèses sont rejetées, ce qui confirme l'absence de sous – populations. Nous obtenons la même conclusion pour l'ensemble des MM testés.

### 2.1.2. Probabilité d'un patient d'appartenir à une sous – population

Si les hypothèses précédentes sont vérifiées, on calcule la probabilité de chaque patient d'appartenir à l'une des sous – populations. Pour cela, il est nécessaire de connaître les valeurs individuelles de la fonction objective. Ces valeurs sont disponibles dans la version VII de NONMEM®, ou bien en utilisant le logiciel PsN [45]. Ensuite, on calcule la probabilité pour chaque patient d'appartenir à une sous – population en appliquant les formules suivantes [95] :

$$OFV = \sum_{i=1}^n OFV_i = \sum_{i=1}^n -2 \times \ln(IL_i)$$

$$IL_i = \sum_{k=1}^m IL_{i,k} \times P_{pop,k} = \sum_{k=1}^m \exp\left(\frac{-OFV_{i,k}}{2}\right) \times P_{pop,k}$$

$$IP_k = \frac{(IL_{i,k} \times P_{pop,k})}{\sum_{k=1}^m IL_{i,k} \times P_{pop,k}}$$

où  $n$  est l'effectif de la population,  $m$  est le nombre de sous – populations,  $OFV$  correspond à la valeur de fonction objective,  $IL$  est la vraisemblance individuelle et  $P_{pop}$  est la

probabilité estimée d'appartenir à une sous – population. Les indices  $i$  et  $k$  indiquent respectivement les individus et les sous – populations. Pour illustration, la figure 1 présente la distribution de la probabilité d'appartenir à la première sous – population pour le modèle  $MM(\lambda)$  (on admet que les sous – populations existent). La plupart des patientes ont une forte probabilité d'appartenir à la sous – population à laquelle elles sont affectées (probabilités proches de 0 ou 1 sur la figure 1). Si les probabilités étaient majoritairement réparties autour de 0.5, il serait difficile d'affecter les patientes dans l'une ou l'autre des deux sous – populations.

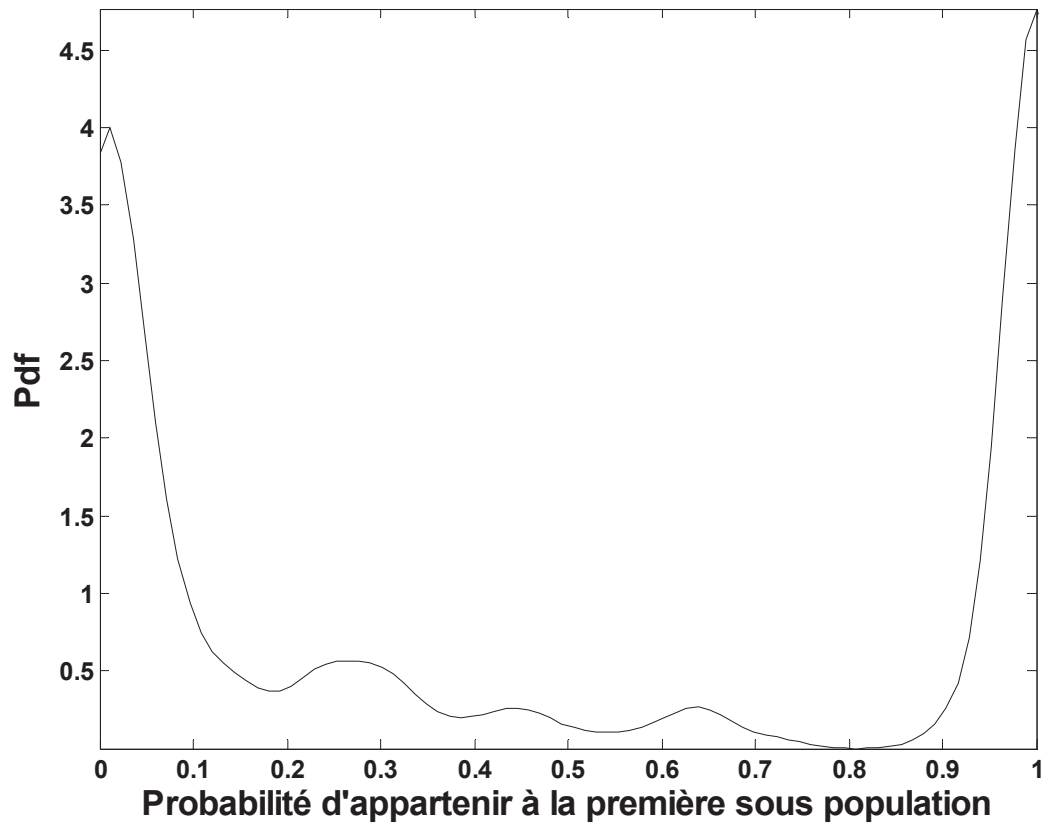


Figure 42 : Fonction de densité de probabilité (Pdf) de la probabilité d'appartenir à la première sous – population d'après le modèle  $MM(\lambda)$  sur la base de données 'C/D'.

### 3. Validation croisée des sous – populations issues du ré – échantillonnage et des modèles mixtes

Dans la section « Détection automatique des individus atypiques », les résultats du « leave-one-out » révèlent la présence de deux sous – populations qui se distinguent par la valeur de l’effet fixe de la résistance à D. Dans les MM, nous n’avons pas pu séparer les deux sous – populations en fonction de l’effet fixe de la résistance à D. Dans le cas où le MM sépare des sous – populations avec le même paramètre que celui révélé par le « leave-one-out », on peut comparer les sous – populations du MM et celles du « leave-one-out ». En remarque, quelques soient les MM testés, ils n’ont jamais révélés les mêmes sous – populations que le « leave-one-out » sur la base de données ‘C/D’.

#### Conclusions

Il était nécessaire de tester des modèles mixtes sur les données de l’association, à la fois pour détecter la présence de sous – populations, mais aussi pour améliorer l’ajustement du modèle par rapport aux observations. Les résultats ont montré qu’il n’existe pas de sous – populations dans la base de donnée ‘C/D’. Les méthodes présentées sont utilisables dans de nouvelles études où la présence de sous – populations est vraisemblable.

## Annexe 5 : Corrélations entre les paramètres des modèles en monothérapies

Comme pour l'association, les figures 43,44 et 45,46 respectivement pour les bases de données 'C' et 'D' révèlent certaines corrélations entre les paramètres du modèle.

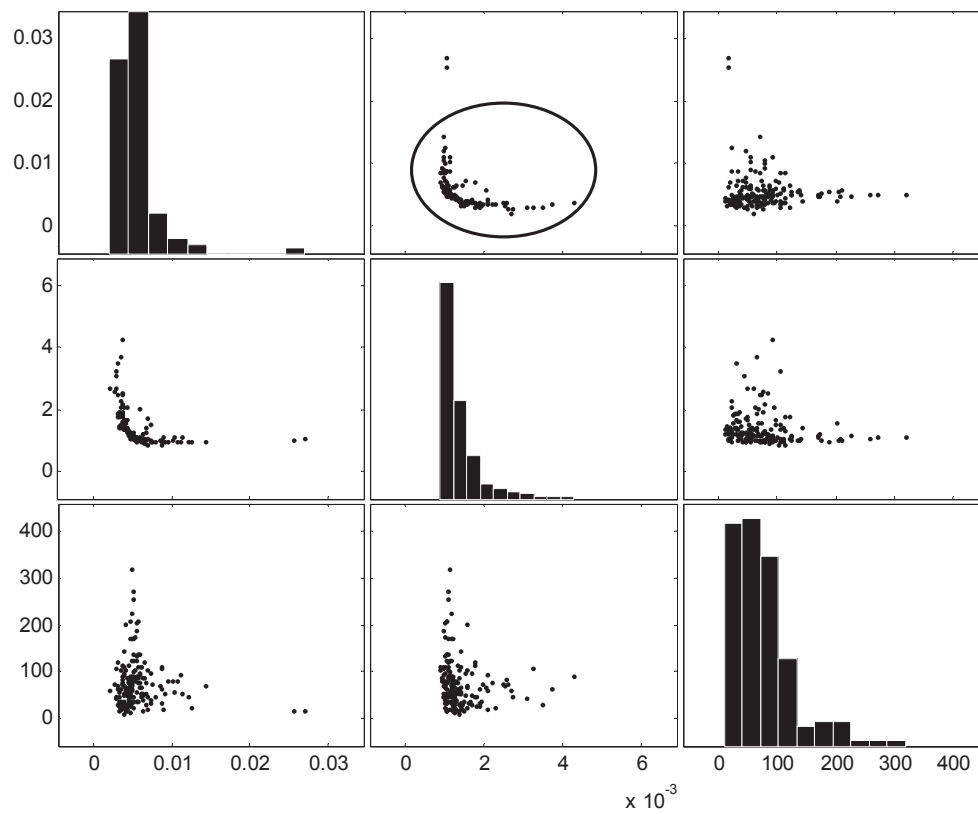


Figure 43 : Dispersion des paramètres individuels ( $\lambda$ ,  $p_C$  et  $n_0$ ) pour la base de données 'C' ; les nuages de points entourés montrent une tendance entre deux paramètres.

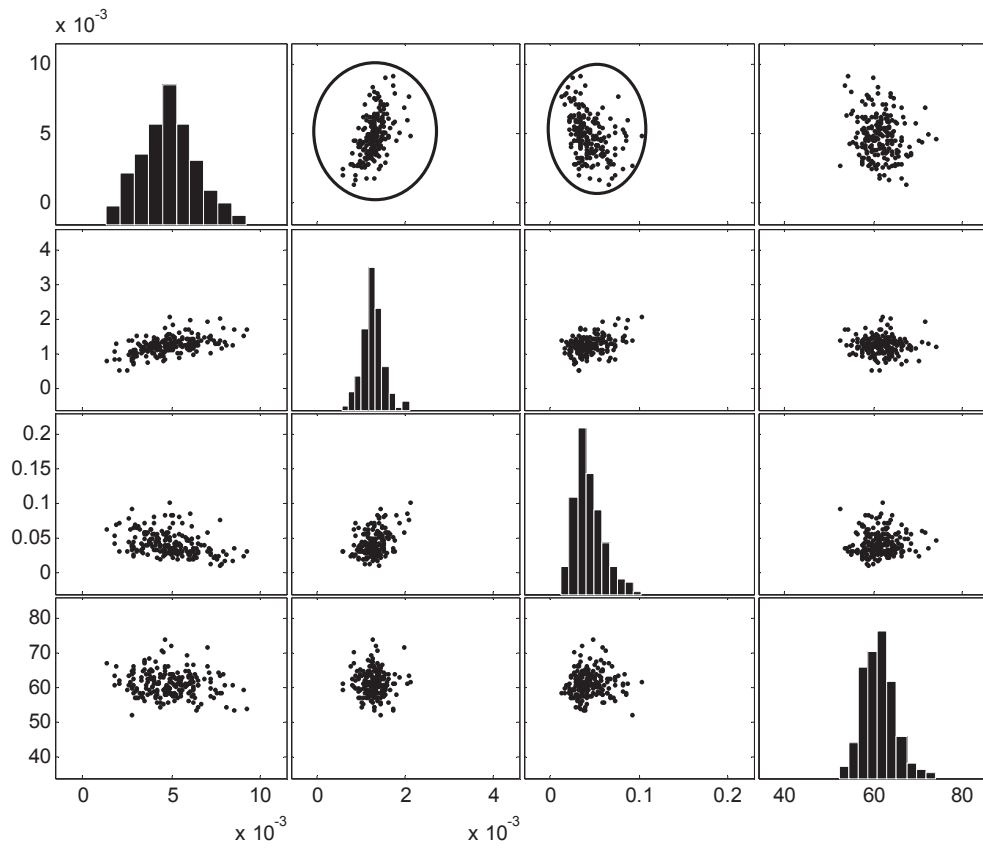


Figure 44 : Dispersion des paramètres moyens ( $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $\rho_C$  et  $n_0$ ) après 200 bootstrap pour la base de données 'C' ; les nuages de points entourés montrent une tendance entre deux paramètres.

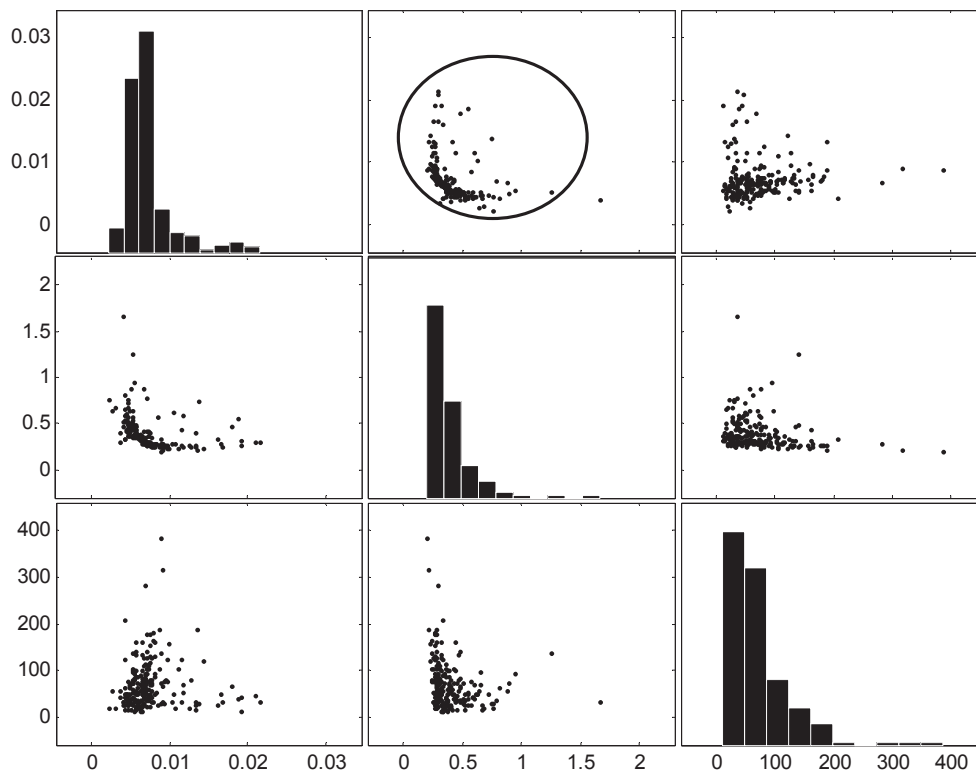


Figure 45 : Dispersion des paramètres individuels ( $\lambda$ ,  $p_D$  et  $n_0$ ) pour la base de données 'D' ; les nuages de points entourés montrent une tendance entre deux paramètres.

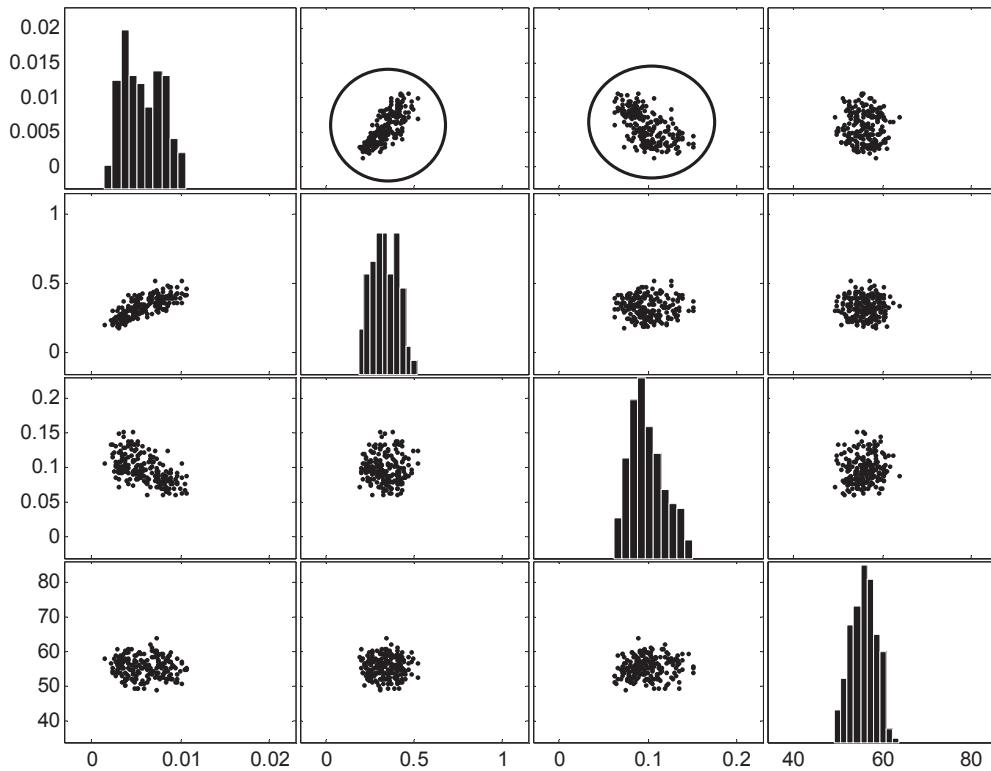


Figure 46 : Dispersion des paramètres moyens ( $\lambda$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$  et  $n_0$ ) après 200 bootstrap pour la base de données 'D' ; les nuages de points entourés montrent une tendance entre deux paramètres.



## Annexe 6 : Diagnostic plots en monothérapies

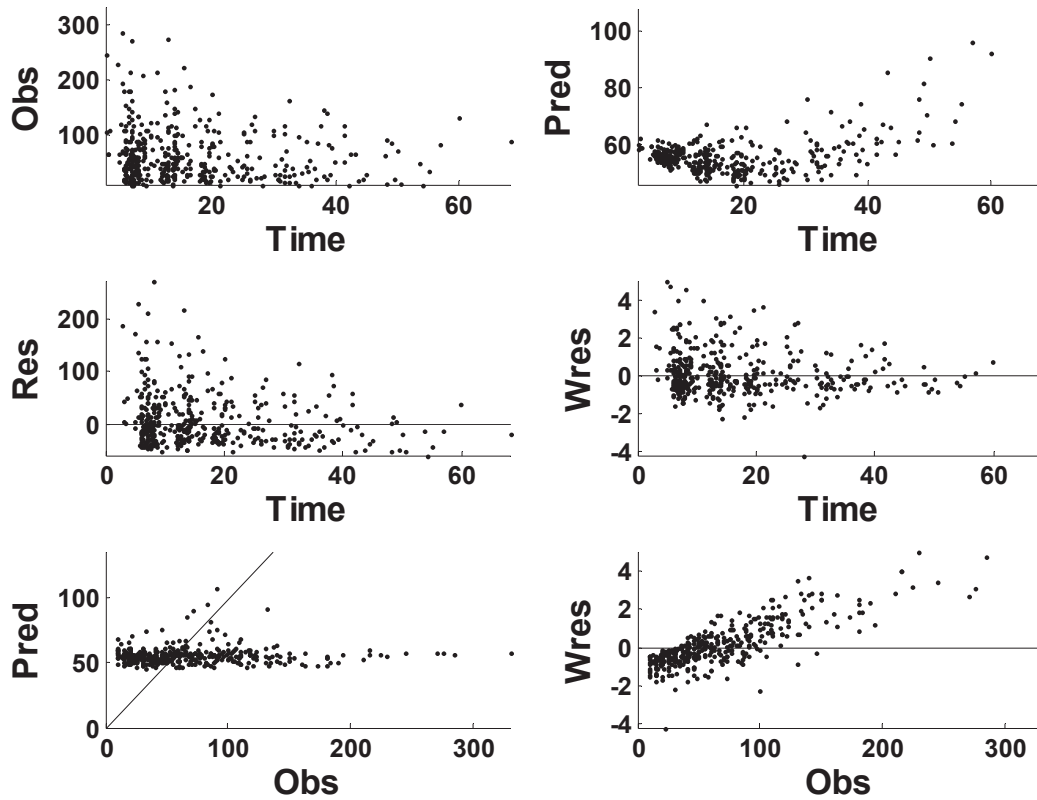


Figure 47 : Diagnostic plots des résultats de l'analyse de population pour la base de données 'C'.

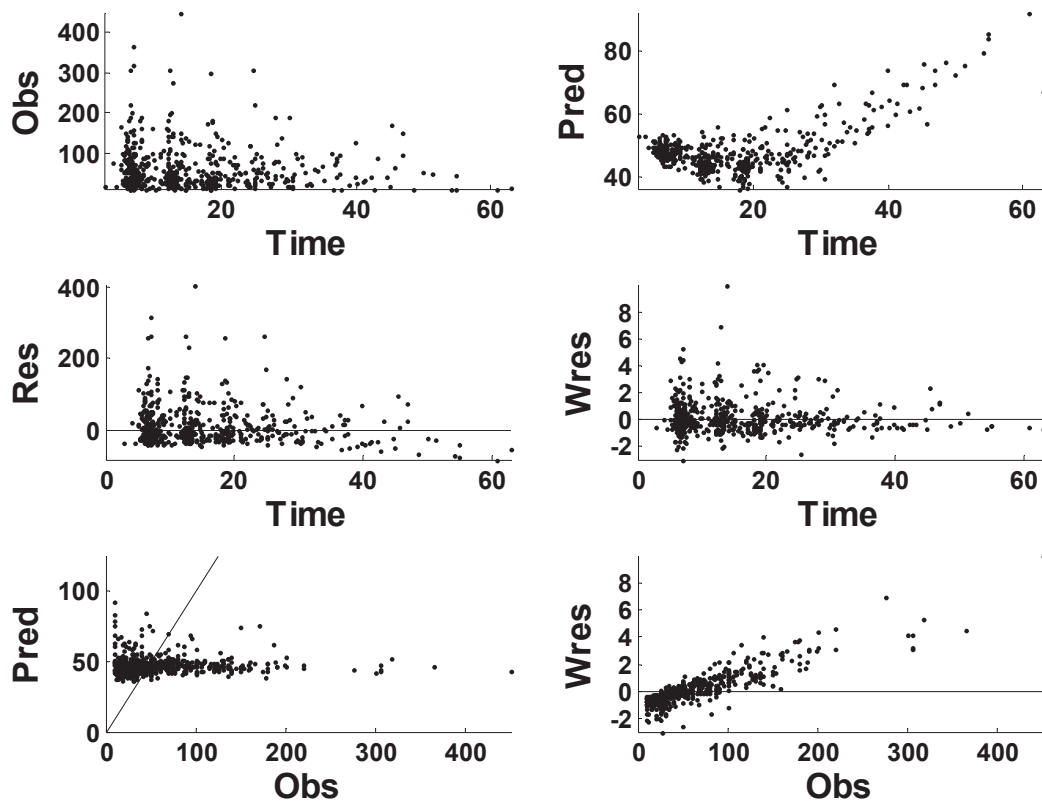


Figure 48 : Diagnostic plots des résultats de l'analyse de population pour la base de données 'D'.

## Annexe 7 : Bootstrap sur les monothérapies

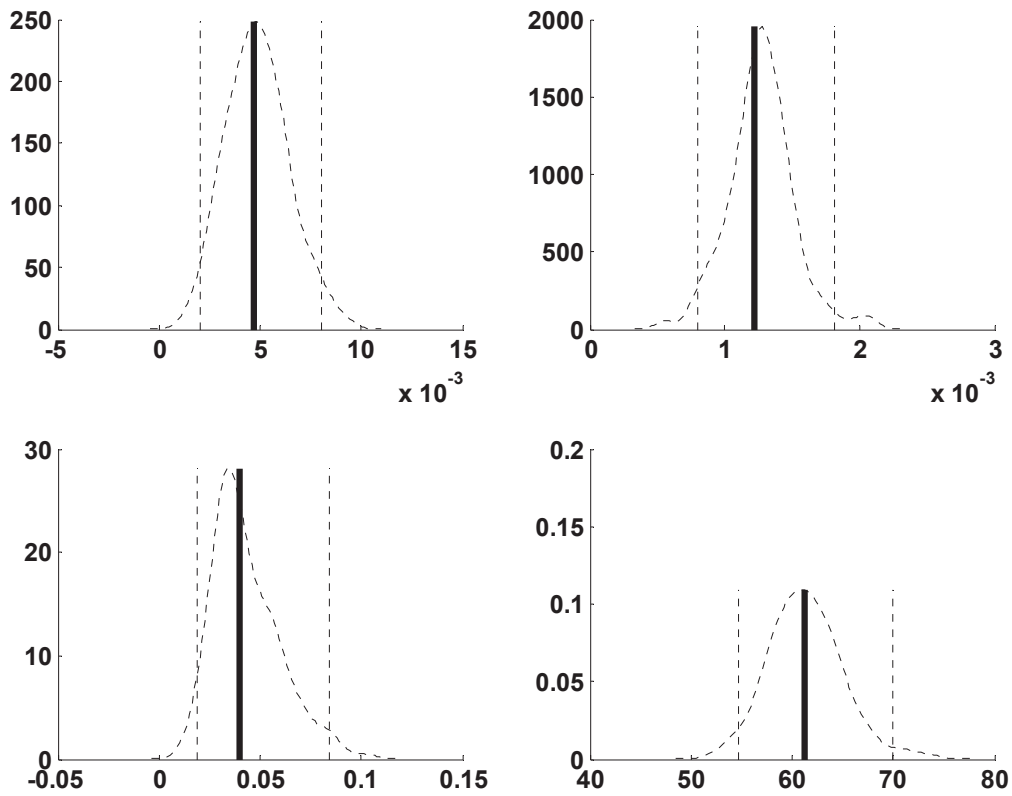


Figure 49 : Résultats du bootstrap sur la base de donnée ‘C’ pour les paramètres  $\lambda$ ,  $p_C$ ,  $\rho_C$  et  $n_0$  ; les traits pointillés présentent la fonction de densité de probabilité des paramètres ainsi que les bornes inférieures et supérieures du 95 percentile. Le trait plein vertical présente la valeur des effets fixes estimés à partir de la base de données initiale.

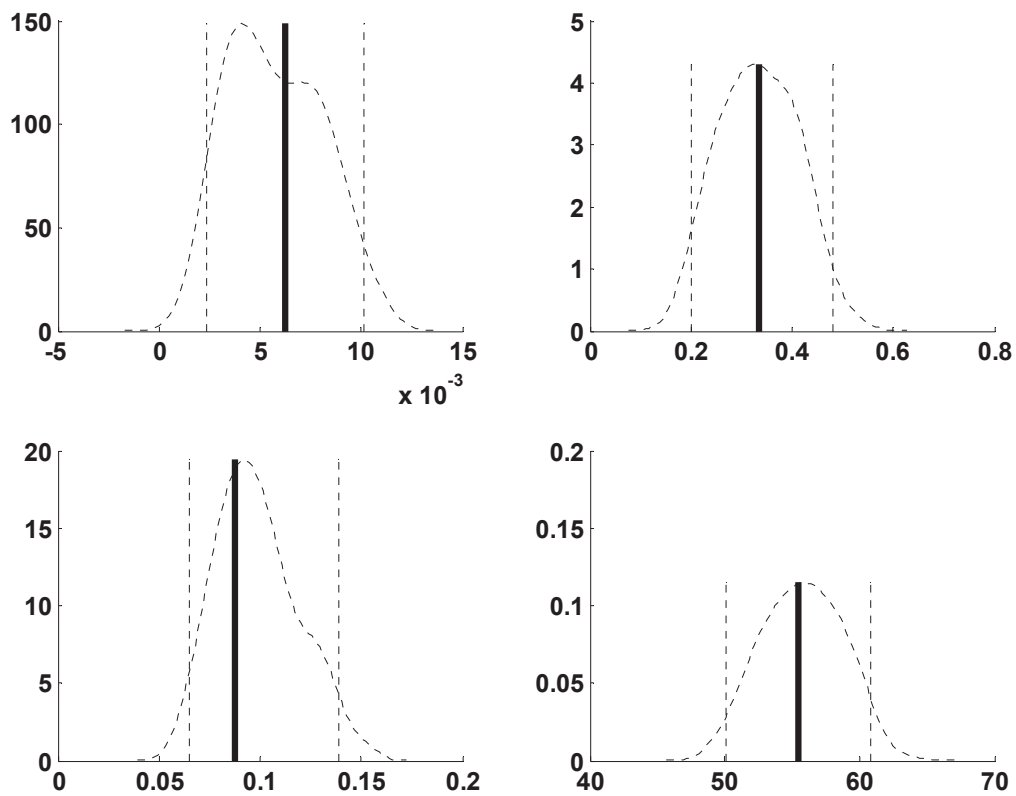


Figure 50 : Résultats du bootstrap sur la base de donnée ‘D’ pour les paramètres  $\lambda$ ,  $p_D$ ,  $\rho_D$  et  $n_0$  ; les traits pointillés présentent la fonction de densité de probabilité des paramètres ainsi que les bornes inférieures et supérieures du 95 percentile. Le trait plein vertical présente la valeur des effets fixes estimés à partir de la base de données initiale

## Annexe 8 : VPC

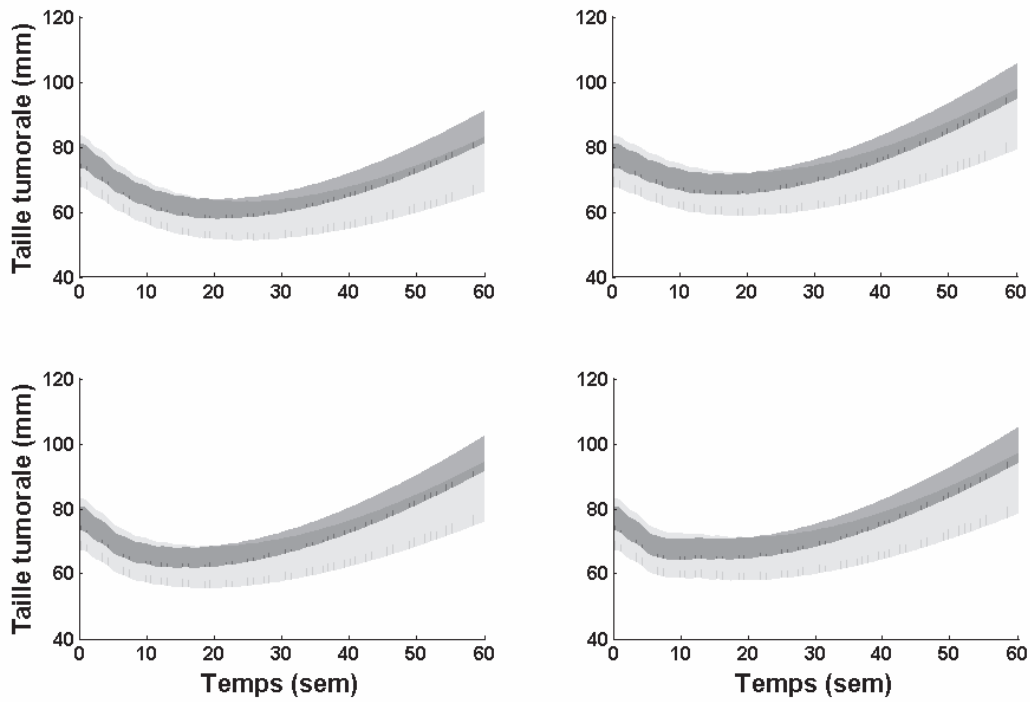


Figure 51 : VPC de la taille de tumeur pour la base de donnée 'C' (prédiction en foncé et observation en clair) pour les 4 protocoles d'administration (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite).

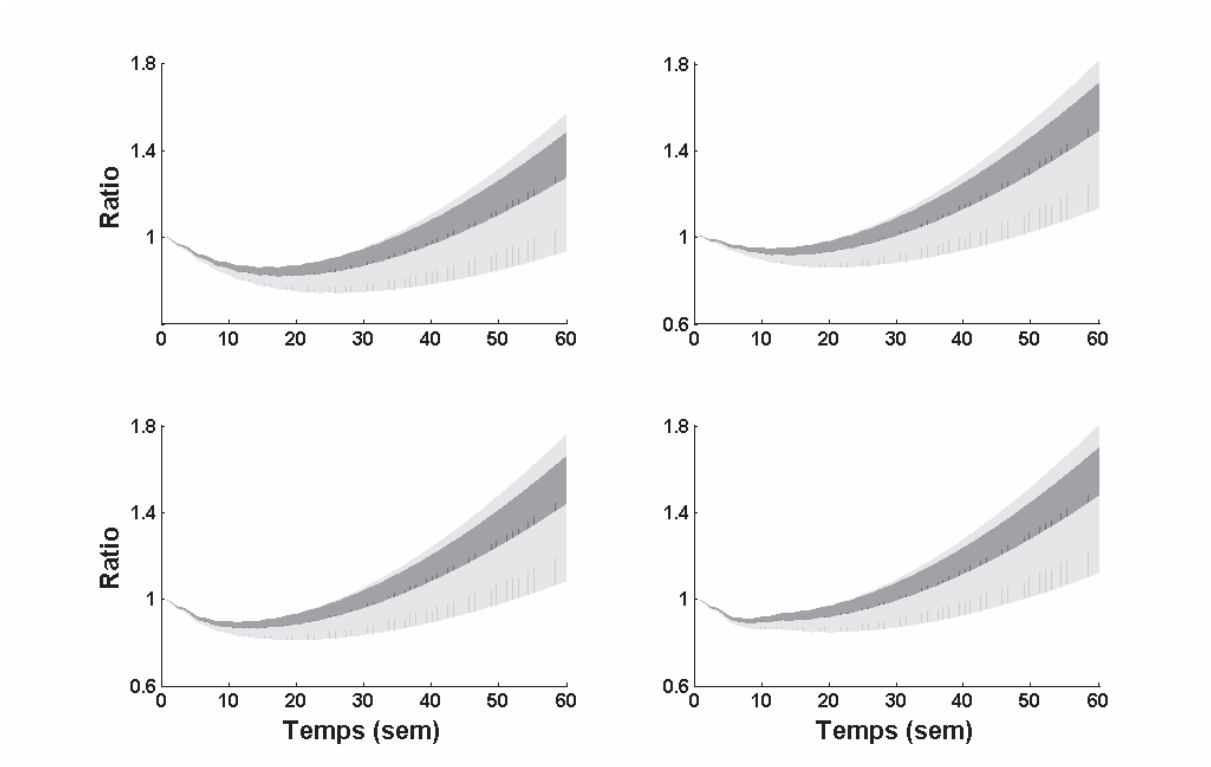


Figure 52 : VPC du ratio pour la base de donnée 'C' (prédiction en foncé et observation en clair) pour les 4 protocoles d'administration (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite).

	3 <sup>ème</sup> cycle	6 <sup>ème</sup> cycle	9 <sup>ème</sup> cycle	12 <sup>ème</sup> cycle	15 <sup>ème</sup> cycle	18 <sup>ème</sup> cycle
A1	0.6952	0.5192	0.3217	0.1988	0.1336	0.0990
A2	0.6820	0.5356	0.3599	0.2375	0.1655	0.1243
A3	0.6944	0.5275	0.3452	0.2244	0.1554	0.1166
A4	0.6936	0.5308	0.3547	0.2335	0.1626	0.1222

Tableau 12 : Valeurs de significativité pour le test de Student au risque de 5% de conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre la moyenne des prédictions et la moyenne des observations pour la base de données 'C' à des temps d'observation définis (tous les 3 cycles).

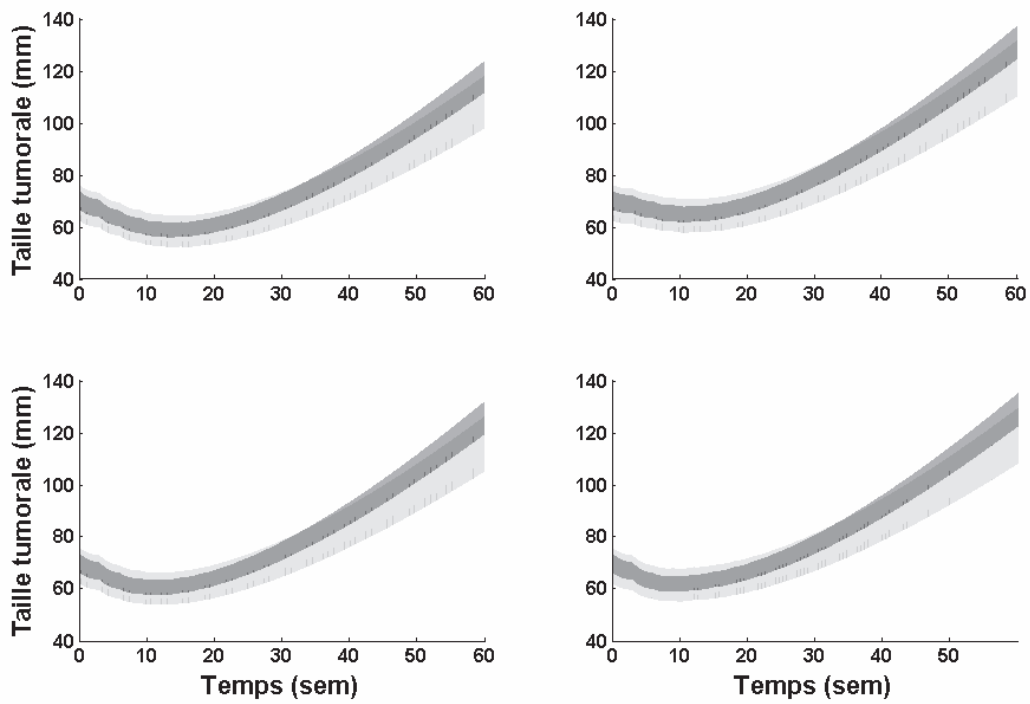


Figure 53 : VPC de la taille de tumeur pour la base de donnée 'D' (prédiction en foncé et observation en clair) pour les 4 protocoles d'administration (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite).



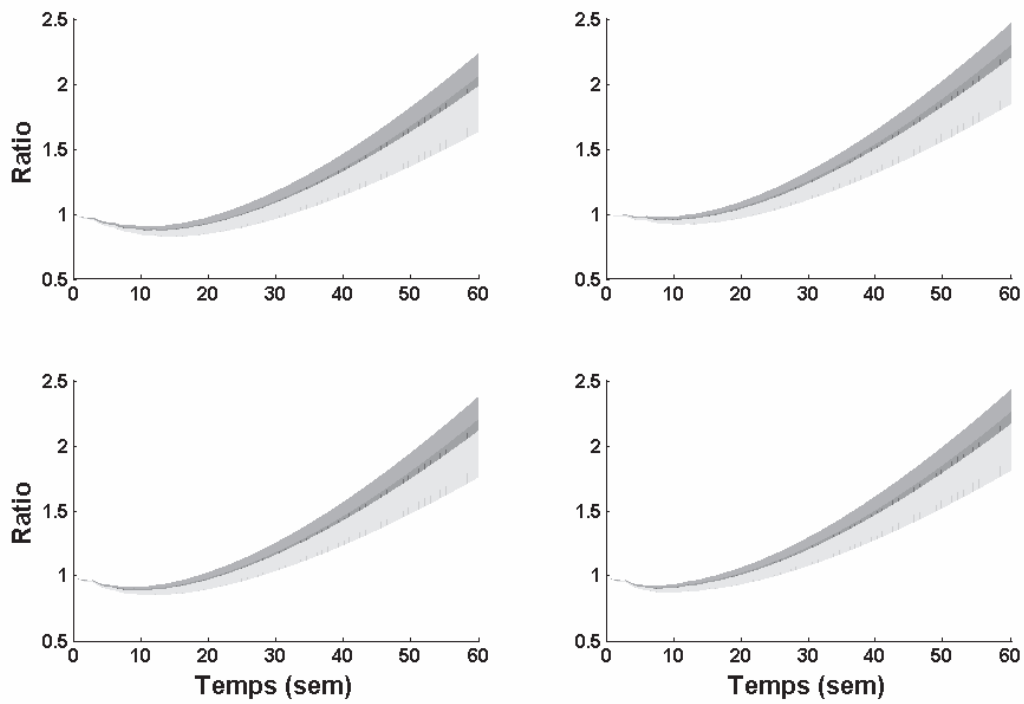


Figure 54 : VPC du ratio pour la base de donnée 'D' (prédiction en foncé et observation en clair) pour les 4 protocoles d'administration (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite).

	3 <sup>ème</sup> cycle	6 <sup>ème</sup> cycle	9 <sup>ème</sup> cycle	12 <sup>ème</sup> cycle	15 <sup>ème</sup> cycle	18 <sup>ème</sup> semaine
A1	0.9387	0.8471	0.6271	0.4289	0.2959	0.2173
A2	0.8962	0.8161	0.6177	0.4308	0.3029	0.2270
A3	0.9347	0.8355	0.6211	0.4277	0.2977	0.2212
A4	0.9307	0.8231	0.6164	0.4275	0.2994	0.2237

Tableau 13 : Valeurs de significativité pour le test de Student au risque de 5% de conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre la moyenne des prédictions et la moyenne des observations pour la base de données 'D' à des temps d'observation définis (tous les 3 cycles).

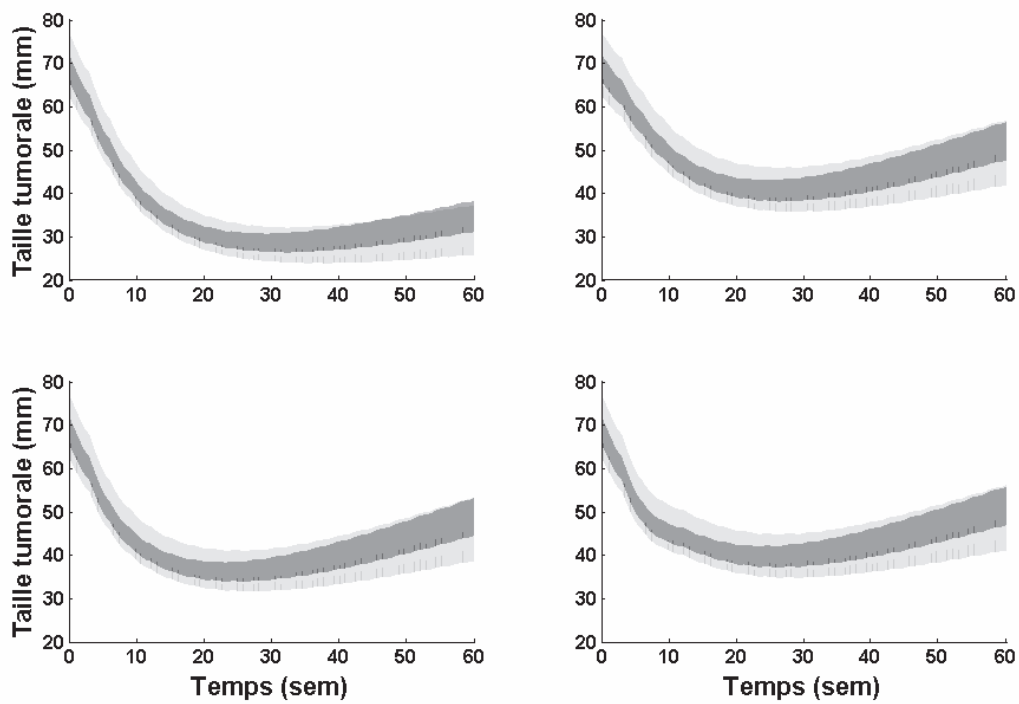


Figure 55 : VPC de la taille de tumeur pour la base de donnée ‘C/D’ (prédiction en foncé et observation en clair) pour les 4 protocoles d’administration (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite respectivement).

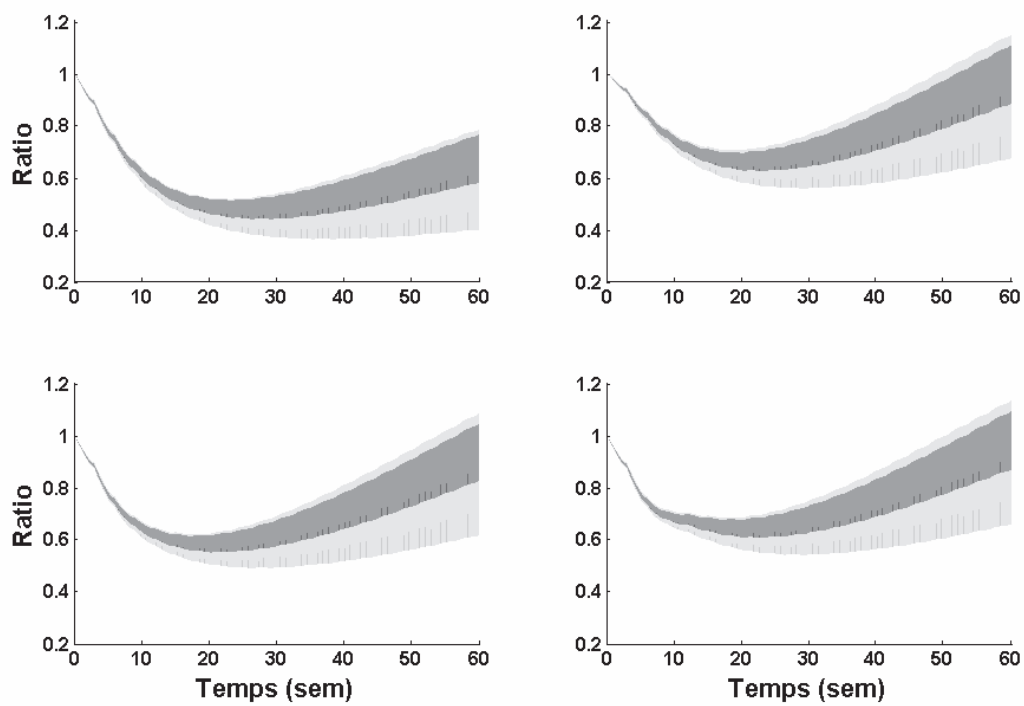


Figure 56 : VPC du ratio pour la base de donnée ‘C/D’ (prédiction en foncé et observation en clair) pour les 4 protocoles d’administration (A1, A2, A3 et A4 de haut en bas et de gauche à droite respectivement).

	3 <sup>ème</sup> cycle	6 <sup>ème</sup> cycle	9 <sup>ème</sup> cycle	12 <sup>ème</sup> cycle	15 <sup>ème</sup> cycle	18 <sup>ème</sup> semaine
A1	0.6306	0.7113	0.9610	0.8183	0.6598	0.5444
A2	0.6721	0.7152	0.8995	0.9231	0.7877	0.6860
A3	0.6333	0.7213	0.9343	0.8829	0.7517	0.6563
A4	0.6361	0.7339	0.9180	0.9100	0.7795	0.6813

Tableau 14 : Valeurs de significativité pour le test de Student au risque de 5% de conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre la moyenne des prédictions et la moyenne des observations pour la base de donnée 'C/D' à des temps d'observation définis (tous les 3 cycles).



## **Bibliographie :**

1. Frei E (1972) Combination Cancer Therapy: Presidential Address. *Cancer research* 32 (12):2593-2607
2. Hanson FB, Tier C (1982) A stochastic model for tumor growth. *Mathematical Biosciences* 61:73-100
3. Swan GW (1990) Role of optimal control theory in cancer chemotherapy. *Mathematical Biosciences* 101:237-284
4. Cox EB, Woodbury MA, Meyers LE (1980) A new model for tumor growth analysis based on a postulated inhibitory substance. *Computers and Biomedical Research* 13:437-445
5. Simeoni M, Magni P, Cammia C, DeNicolao G, Croci V, Pesenti E, Germani M, Poggesi I, Rocchetti M (2004) Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer Research* 64 (3):1094-1101
6. Koch G, Walz A, Lahu G, Schropp J (2009) Modeling of tumor growth and anticancer effects of combination therapy. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 36 (2):179-187
7. Rocchetti M, Bene FD, Germani M, Fiorentini F, Poggesi I, Pesenti E, Magni P, Nicolao GD (2009) Testing additivity of anticancer agents in pre-clinical studies: A PK/PD modelling approach. *European Journal of Cancer* 45 (18):3336-3346
8. Schicher N, Paulitschke V, Swoboda A, Kunstfeld R, Loewe R, Pilarski P, Pehamberger H, Hoeller C (2009) Erlotinib and Bevacizumab Have Synergistic Activity against Melanoma. *Clinical Cancer Research* 15 (10):3495-3502
9. Goteti K, Garner C, Utley L, Dai J, Ashwell S, Moustakas D, Gönen M, Schwartz G, Kern S, Zabludoff S, Brassil P (2010) Preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic models to predict synergistic effects of co-administered anti-cancer agents. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 66 (2):245-254
10. Rahmani R, Bruno R, Iliadis A, Favre R, Just S, Barbet J, Cano JP (1987) Clinical pharmacokinetics of the antitumor drug navelbine (5'-noranhydrovinblastine) in cancer patient. *Cancer Research* 47:5796-5799
11. Richard B, Launay-Iliadis MC, Iliadis A, Just-Landi S, Blaise D, Stoppa AM, Viens P, Gaspard MH, Cano JP, Carcassonne Y (1992) Pharmacokinetics of mitoxantrone in cancer patients treated by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *British Journal of Cancer* 65 (3):399-404

12. Launay-Iliadis MC, Bruno R, Cosson V, Vergniol JC, Oulid-Aissa D, Marty M, Clavel M, Aapro M, Bail NL, Iliadis A (1995) Population pharmacokinetics of docetaxel (Taxotere) during phase I studies using NONlinear Mixed Effect Modeling (NONMEM) and Non Parametric Maximum Likelihood (NPML) estimation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 37:47-54
13. Claret L, Macheras P, Simon N, Iliadis A A stochastic model for drugs exhibiting heterogeneous pharmacokinetics. In: 11th PAGE Meeting, Paris, 6-7 June 2002. p n° 30
14. Claret L, Iliadis A, Macheras P (2001) A stochastic model describes the heterogeneous pharmacokinetics of cyclosporin. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 28 (5):445-463
15. Meille C, Iliadis A, Barbolosi D, Frances N, Freyer G (2008) An interface model for dosage adjustment connects hematotoxicity to pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 35 (6):619-633
16. Macheras P, Iliadis A (2006) Modeling in Pharmacodynamics. In: *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*, vol 30. pp 293-309
17. Freyer G, Trédan O, Meille C, Barbolosi D, Tranchand B, Girard P, Iliadis A Optimal duration of G-CSF prophylaxis after docetaxel (D) + epirubicin (E) in metastatic breast cancer (MBC): Prediction using a mathematical model. In: ASCO Annual Meeting, Orlando, 13-17 May 2005.
18. Seber GAF, Wild CJ (1989) *Nonlinear Regression Analysis*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics. John Wiley, New York
19. Barbolosi D, Benabdallah A, Hubert F, Verga F (2009) Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors. *Mathematical Biosciences* 218 (1):1-14
20. Monro H, Gaffney E (2008) Modelling chemotherapy resistance in palliation and failed cure. *Journal of Theoretical Biology* 257 (2):292-302
21. Fange D, Nilsson K, Tenson T, Ehrenberg M (2009) Drug efflux pump deficiency and drug target resistance masking in growing bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (20):8515-8520
22. Jackson T, Byrne H (2000) A mathematical model to study the effects of drug resistance and vasculature on the response of solid tumors to chemotherapy. *Mathematical Biosciences* 164 (1):17-38
23. Iliadis A, Barbolosi D (2000) Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy by an efficacy-toxicity mathematical model. *Computers and Biomedical Research* 33 (3):211-226



24. Simon R, Norton L (2006) The Norton–Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nature* 3:406-407. doi:10.1038/nponc0560
25. Citron ML (2008) Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. *Breast Care* 3 (4):251-255
26. Macheras P, Iliadis A (2006) Deterministic Compartmental Models. In: *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics*, vol 30. pp 183-204
27. Frances N (2007) Modèles stochastiques en pharmacocinétique – pharmacodynamie: Application aux données d’une étude de phase I sur le Taxol chez l’enfant. University of Méditerranée, Aix - Marseille II, Faculty of Pharmacy, Marseille
28. Doz F, Gentet JC, Pein F, Frappaz D, Chastagner P, Moretti S, Vassal G, Arditti J, VanTellingen O, Iliadis A, Catalin J (2001) Phase I trial and pharmacological study of a 3-hour paclitaxel infusion in children with refractory solid tumors: A SFOP study. *British Journal of Cancer* 84 (5):604-610
29. Steimer JL, Mallet A, Mentré F (1985) Estimating interindividual pharmacokinetic variability. In: Rowland M, Sheiner LB, Steimer JL (eds) *Variability in drug therapy: Description, estimation and control*. Raven Press, New York, pp 65-109
30. Beal SL, Sheiner LB (1980) The NONMEM system. *American Statistician* 34 (2):118-119
31. Lavielle M, Mentré F (2007) Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 34 (2):229-249
32. MATLAB (2008) High-performance Numeric Computation and Visualization Software. R2008.a edn. The Math Works, Natick MA
33. Walko C, Lindley C (2005) Capecitabine: A Review. *Clinical Therapeutics* 27 (1):23-44
34. Blum J, Jones S, Buzdar A, Lorusso P, Kuter I, Vogel C, Osterwalder B, Burger H, Brown C, Griffin T (1999) Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17 (2):485-493
35. O’Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moieseyenko V, Ayoub J, Cervantes G, Fumoleau P, Jones S, Lui W, Mauriac L, Twelves C, Hazel G, Verma S, Leonard R (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *Journal of Clinical Oncology* 12 (12):2812-2823
36. Claret L, Girard P, O’Shaughnessy J, Hoff P, Cutsem EV, Blum J, Zuideveld K, Jorga K, Fagerberg J, Bruno R Model-based predictions of expected anti-tumor response and survival

in phase III studies based on phase II data of an investigational agent. In: American Society of Clinical Oncology, Atlanta, Georgia, USA, 2006.

37. Claret L, Girard P, Zuideveld K, Jorga K, Fagerberg J, Bruno R A longitudinal model for tumor size measurements in clinical oncology studies. In: PAGE, Bruges, Belgium, 2006.

38. Frances N, Claret L, Stark F, Bruno R, Iliadis A Modeling of longitudinal tumor size data in clinical oncology studies of drugs in combination. In: PAGE, Marseille, 2008.

39. Frances N, Claret L, Stark F, Bruno R, Iliadis A Influence analysis explores heterogeneity in database before data processing by a parametric population method. In: PAGE, Berlin, 2010.

40. Tham L, Wang L, Soo R, Lee S, Lee H, Yong W, Goh B, Holford N (2008) A pharmacodynamic model for the time course of tumor shrinkage by gemcitabine + carboplatin in non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Research* 14 (13):4213-4218

41. Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, Nishida M, Yoshikubo T, Ishitsuka H (1998) Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clinical Cancer Research* 4 (4):1013-1019

42. Boeckmann A, Sheiner L, Beal S (2006) Help Guide. In: NONMEM Users Guide, vol VIII. p 313

43. Quenouille MH (1956) Notes on bias in estimation. *Biometrika* 43:353-360

44. Quenouille MH (1948) Approximate tests of correlation in time-series. *Journal of the Royal Statistical Society Series B* 11:68-84

45. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson N (2005) PsN-Toolkit; A collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 79:241-257

46. Rossi D, Alessandroni P, Catalano V, Giordani P, Fedeli S, Fedeli A, Baldelli A, Casadei V, Ceccolini M, Catalano G (2007) Safety profile and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 7 (11):857-860

47. Westman J Cancer Treatment and Control. In: IEEE, Maui, Hawaii USA, 2003.

48. D. E. Mager EW, W. J. Jusko (2003) Diversity of mechanism-base pharmacodynamic models. *31 (5):510-519*

49. Jacqmin P, Snoeck E, Schaick EV, Gieschke R, Pillai P, Steimer J, Girard P (2007) Modelling Response Time Profiles in the Absence of Drug Concentrations: Definition and Performance, Evaluation of the K–PD Model. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 34 (1):57-85

50. Bourguignon L, Goutelle S, Burdin J, Guillermet A, Ducher M, Jelliffe R, Maire P (2008) Modélisation pharmacodynamique. In: Bases rationnelles de la modélisation en thérapeutique. pp 106-108
51. Frances N (2009) Modélisation de l'évolution de la taille des tumeurs dans le cancer du sein métastatique traité par deux médicaments anticancéreux, le docétaxel et la capécitabine., University of Méditerranée Aix - Marseille II, Faculty of Pharmacie, Marseille
52. B. Reigner KB, E. Weidekamm (2001) Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine. *Clinical Pharmacokinetic* 40:85-104
53. S. D. Baker MZ, C. K. K. Lee, J. Verweij, Y. Zabelina, J. R. Brahmer, A. C. Wolff, A. Sparreboom, M. A. Carducci (2004) Comparative Pharmacokinetics of Weekly and Every-Three-Weeks Docetaxel. *Clinical Cancer Research* 10:1976–1983
54. Norton L (1988) A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer research* 48:7067
55. Liu F (2009) Mechanisms of chemotherapeutic drug resistance in cancer therapy--a quick review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 48 (3):239-244
56. Norton JP (1986) *An Introduction to Identification*. Academic Press, London
57. Dötsch HGM, VanDenHof PMJ (1996) Test for local structural identifiability of high-order non-linearly parametrized state space models. *Automatica* 32 (6):875-883
58. S. L. Beal LBS (1989) NONMEM Users Guide. In, vol 1. p 19
59. A. J. Boeckmann LBS, S. L. Beal (1989) NONMEM Users Guide. In, vol 5. pp 48-49
60. Jarque C, Bera A (1987) A test for normality of observations and regression residuals. *International Statistical Review* 52 (2):163-172
61. Saporta G (1990) *Probabilités, Analyse des Données et Statistique*. Technip, Paris
62. D. R. Mould GFF, K. M. Darcy, D. Spriggs (2006) Population analysis of a 24-h paclitaxel infusion in advanced endometrial cancer: a gynaecological oncology group study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 62 (1):56-70
63. Massey F (1951) The Kolmogorov-Smirnov Test for Goodness of Fit. *Journal of the American Statistical Association* 46 (253):68-78
64. Savic RM, Karlsson MO (2009) Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 11 (3):558-569. doi:10.1208/s12248-009-9133-0
65. Post T, Freijer J, Ploeger B, Danhof M (2008) Extensions to the Visual Predictive Check to facilitate model performance evaluation. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 35:185-202. doi:DOI 10.1007/s10928-007-9081-1

66. Yano Y, Beal S, Sheiner L (2000) Evaluating Pharmacokinetic/Pharmacodynamic models using the Posterior Predictive Check. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 28
67. Bruno R, Claret L (2009) On the use of change in tumor size to predict survival in clinical oncology studies: toward a new paradigm to design and evaluate phase II studies. *Nature* 86 (2):136-138
68. Chou T (2010) Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay Method. *Cancer research* 70 (2):440-446
69. Pronk L, Vasey P, Sparreboom A, Reigner B, Planting A, Gordon R, Osterwalder B, Verweij J, Twelves C (2000) A phase I and pharmacokinetic study of the combination of capecitabine and docetaxel in patients with advanced solid tumours. *British Journal of Cancer* 83 (1):22-29
70. Durie B, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J (2004) Magnitude of response with myeloma frontline therapy does not predict outcome: Importance of time to progression in southwest oncology group chemotherapy trials. *Journal of Clinical Oncology* 22 (10):1857-1863
71. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, Fralick M, Kumar R, Clemons M (2009) Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: Implications for clinical practice and trial design. *Clinical Breast Cancer* 9 (1):29-33. doi:10.3816/CBC.2009.n.005
72. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pectasides D, Skarlos D, Samantas E, Kalofonos H, Gogas H, Pavlidis N (2005) Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Research and Treatment* 97:237-244. doi:10.1007/s10549-005-9117-4
73. Simon R, Norton L (2006) The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nature* 3 (8):406-407
74. Citron ML (2008) Dose-dense chemotherapy: principles, clinical results and future perspectives. *Breast Care* 3:251-255. doi:10.1159/000148914
75. Hennessy B, Gauthier A, Michaud L, Hortobagyi G, Valero V (2005) Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Annals of oncology* 16 (8):1289-1296
76. Schieveen PG-v, Royer B (2010) Level of evidence for therapeutic drug monitoring of taxanes. *Fundamental Clinical Pharmacology*. doi:10.1111/j.1472-8206.2010.00874.x.

77. Naughton M (2010) Evolution of capecitabine dosing in breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 10 (2):130-135
78. John RCS, Draper NR (1975) D-optimality for regression designs: A review. *Technometrics* 17 (1):15-23
79. Ivy S, Siu L, Garrett-Mayer E, Rubinstein L (2010) Approaches to Phase 1 clinical trial design focused on safety, efficiency, and selected patient populations: A report from the clinical trial design task force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *American Association for Cancer Research* 16 (6):1726-1736. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1961
80. Seymour L, Ivy S, Sargent D, Spriggs D, Baker L, Rubinstein L, Ratain M, Blanc ML, Stewart D, Crowley J, Groshen S, Humphrey J, West P, Berry D (2010) The design of Phase II clinical trials testing cancer therapeutics: Consensus recommendations from the clinical trial design task force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. *Clinical Cancer Research* 16 (6):1764-1769
81. Sylvester R, Glabbeke M, Collette L, Suci S, Baron B, Legrand C, Gorlia T, Collins G, Coens C, Declerck L, Therasse P (2002) Statistical methodology of phase III cancer clinical trials: advances and future perspectives. *European Journal of Cancer* 38:S162-S168
82. Imadalou K, Cvitkovic E (1999) Les essais de phase III en oncologie. *Bulletin du Cancer* 86 (2):143-147
83. Gobburu J, Sekar V (2002) Application of modeling and simulation to integrate clinical pharmacology knowledge across a new drug application. *international Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 40 (7):281-288
84. Jadhav P, Kern S (2010) The need for modeling and simulation to design clinical investigations in children. *The Journal of Clinical Pharmacology* 50:121S-129S. doi:10.1177/0091270010376968
85. Miller R, Ewy W, Corrigan B, Ouellet D, Hermann D, Kowalski K, Lockwood P, Koup J, Donevan S, El-Kattan A, Li C, Werth J, Feltner D, Lalonde R (2005) How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 32 (2):185-197. doi:10.1007/s10928-005-0074-7
86. Lalonde R, Kowalski K, Hutmacher M, Ewy W, Nichols D, Milligan P, Corrigan B, Lockwood P, Marshall S, Benincosa L, Tensfeldt T, Parivar K, Amantea M, Glue P, Koide H, Miller R (2007) Model-based drug development. *clinical Pharmacology and Therapeutics* 82 (1):21-32

87. Weibull W (1951) A statistical distribution function of wide applicability. *Journal of Applied Mechanics* 18:293-297
88. Goutelle S, Maurin M, Rougier F, Barbaut X, Bourguignon L, Ducher M, Maire P (2008) The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 22:633-648. doi:10.1111/j.1472-8206.2008.00633.x
89. Holford NHG, Sheiner LB (1982) Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacology and Therapeutics* 16:143-166
90. IBM (1971) System Reference Library. IBM System/360 Operating System. IBM, New York
91. McLachlan G, Peel D (2000) Finite Mixture Models. Probability and Statistics.
92. Lemenuel-Diot A, Laveille C, Frey N, Jochemsen R, Mallet A (2006) Mixture Modeling for the Detection of Subpopulations in a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic analysis. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 34:157-181
93. Frame B, Miller R, Lalonde R (2003) Evaluation of mixture modeling with count data using NONMEM. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 30 (3):167-183
94. Frame B (2007) Mixture modeling with NONMEM V. In: *Pharmacometrics*. pp 723-757
95. Carlsson KC, Savic RM, Hooker AC, Karlsson MO (2009) Modeling subpopulations with the \$MIXTURE subroutine in NONMEM: finding the individual probability of belonging to a subpopulation for the use in model analysis and improved decision making. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 11:148-154

## Publications

*Tumor growth modeling from clinical trials reveals synergistic anticancer effect of the capecitabine and docetaxel combination in metastatic breast cancer. Early severe.*

Cancer Chemotherapy and Pharmacology; 2010 (Soumise).

Frances N, Claret L, Bruno R, Iliadis A.

*Optimize administration protocol of capecitabine plus docetaxel combination in metastatic breast cancer patients.*

Current Pharmaceutical Biotechnology; 2010 (Acceptée).

Frances N, Woloch C, Mercier C, Iliadis A.

*Individualized drug therapy: Clinical implementation of methodological framework.*

Current Pharmaceutical Biotechnology; 2010 (Acceptée)

Marouani H, Benay S, Frances N, Iliadis A.

*DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity*

Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2010; Mar 5.

Yang CG, Ciccolini J, Blesius A, Dahan L, Bagarry-Liegey D, Brunet C, Varoquaux A, Frances N, Marouani H, Giovanni A, Ferri-Dessens RM, Chefrour M, Favre R, Duffaud F, Seitz JF, Zanaret M, Lacarelle B, Mercier C.

*Cytidine deaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapies*

Journal of Clinical Oncology 2010; Jan 1; 28(1): 160-5.

Ciccolini J, Dahan L, André N, Evrard A, Duluc M, Blesius A, Yang C, Giacometti S, Brunet C, Raynal C, Ortiz A, Frances N, Iliadis A, Duffaud F, Seitz JF, Mercier C.

*Early severe toxicities after capecitabine intake: possible implication of a cytidine deaminase extensive metabolizer profile.*

Cancer Chemotherapy and Pharmacology; 2009 May; 63(6): 1177-80.

Mercier C, Dupuis C, Blesius A, Fanciullino R, Yang CG, Padovani L, Giacometti S, Frances N, Iliadis A, Duffaud F, Ciccolini J.

*An interface model for dosage adjustment connects hematotoxicity to pharmacokinetics*

Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics; 2008 Dec; 35(6): 619-33.

Meille C, Iliadis A, Barbolosi D, Frances N, Freyer G.

## Posters

*Approche Expérimentale et Modélisation en PK/PD : Approche Expérimentale et Modélisation en PK/PD : Recherche et Formation au sein de l'UMR-MD3, Marseille*

GMP septembre 2010, Paris.

Ciccolini J, Ba B, Barbolosi D, Bun H, Chefrour M, Fanciullino R, Faivre C, Frances N, Giacometti S, Marouani H, Verga F, Woloch C, Iliadis A

*Influence analysis explores heterogeneity in database before data processing by a parametric population method.*

PAGE June 2010, Berlin.

Frances N, Claret L, Schaedeli Stark F, Bruno R, Iliadis A.

*Modeling of longitudinal tumor size data in clinical oncology studies of drugs in combination.*

PAGE June 2008, Marseille.

Frances N, Claret L, Schaedeli Stark F, Bruno R, Iliadis A.