

# PREDICTION DE LA PRECISION D'ESTIMATION DES PARAMETRES INDIVIDUELS ET DU SHRINKAGE PAR LA MATRICE DE FISHER BAYESIENNE DANS LES MODELES NON LINAIRES MIXTES AVEC PFIM 4.0

Thu Thuy Nguyen<sup>1,2</sup>, France Mentré<sup>1</sup> and the PFIM group<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IAME - UMR 1137, Inserm et Université Paris Diderot, 16 Henri Huchard, 75018 Paris

<sup>2</sup> CEA, LIST, Laboratoire d'Outils d'Analyse de Données, 91191, Gif-sur-Yvette, France

Email : [thu-thuy.nguyen@inserm.fr](mailto:thu-thuy.nguyen@inserm.fr), [france.mentre@inserm.fr](mailto:france.mentre@inserm.fr)

**Résumé.** L'utilisation des modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM) est particulièrement adaptée pour l'analyse des données longitudinales et les paramètres individuels peuvent en être déduits par maximum *a posteriori*. En cas des mesures éparées, les paramètres individuels régressent vers la moyenne (phénomène du « shrinkage ») et peuvent être estimés avec beaucoup d'imprécision. En amont de l'analyse, il est alors important de définir un protocole approprié (*i.e.* nombre des mesures et allocation des mesures). Nous proposons dans la nouvelle version 4.0 de PFIM ([www.pfim.biostat.fr](http://www.pfim.biostat.fr)), un logiciel en R dédié à l'évaluation et l'optimisation de protocoles dans les MNLEM, une approche basée sur la matrice de Fisher bayésienne ( $M_{BF}$ ) pour prédire l'erreur d'estimation des paramètres individuels et le shrinkage associé.  $M_{BF}$  est approximée par linéarisation du modèle au premier ordre. Les erreurs standard (SE) sont calculées comme la racine carrée des termes diagonaux de  $M_{BF}^{-1}$ . Le shrinkage est quantifié à partir du ratio entre la variance d'estimation prédite par  $M_{BF}^{-1}$  et la variance *a priori*. Ces développements, implémentés dans PFIM 4.0, sont appliqués à la planification d'une étude dose-réponse. Nous évaluons l'influence du nombre de doses et du niveau de variabilités sur les SE et shrinkages prédits et proposons un protocole individuel optimal basé sur le déterminant de  $M_{BF}$ . L'utilisation de  $M_{BF}$  permet d'étudier de façon efficace divers scénarios et prédire leur influence, en évitant les simulations intensives. PFIM est donc un outil pertinent pour la planification de protocole de population et individuel bayésien dans les essais analysés par des MNLEM.

**Mots-clés.** Protocole, matrice d'information de Fisher bayésienne, modèles non linéaires à effets mixtes, PFIM, étude dose-réponse, shrinkage.

**Abstract.** Nonlinear mixed effect models (NLMEM) are appropriate to analyse longitudinal data and individual parameters can be derived by maximum *a posteriori*. In case of sparse samples, individual parameters can be shrunk to the mean ("shrinkage" phenomenon) and estimated with high imprecision. Before modelling, it is important to define an appropriate design (*i.e.* number of samples and allocation of samples). We propose in the new PFIM version 4.0 ([www.pfim.biostat.fr](http://www.pfim.biostat.fr)), an R software dedicated to design evaluation and optimisation in NLMEM, an approach based on the Bayesian Fisher information matrix ( $M_{BF}$ ) to predict standard errors (SE) of individual parameter estimates and associated shrinkage.  $M_{BF}$  is approximated by first-order linearisation. The SE are calculated as the square root of diagonal terms of  $M_{BF}^{-1}$ . Shinkage is quantified from the ratio of the estimation variance predicted by  $M_{BF}^{-1}$  and the *a priori* variance. These developments, implemented in PFIM 4.0, are applied to design a dose-response study. We evaluate the influence of the number of doses and the variability level on the predicted SE and shrinkage and propose an optimal individual design based on the determinant of  $M_{BF}$ . The use of  $M_{BF}$  allows evaluating efficiently several scenarios and predicting their influence, avoiding extensive simulations. Consequently, PFIM is a relevant tool to evaluate and optimise population and Bayesian individual design in trials analysed by NLMEM.

**Keywords.** Design, Bayesian Fisher information matrix, nonlinear mixed effects model, PFIM, dose-response trial, shrinkage.

## 1. Contexte et objectifs

Les modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM) sont le principal outil statistique pour l'analyse des études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), et permettent de prendre en compte la variabilité inter et intra-sujet des données répétées chez l'ensemble des sujets. Les paramètres « de population » sont estimés par maximum de vraisemblance, et les paramètres individuels peuvent être déduits par l'approche bayésienne, via le maximum *a posteriori* (MAP). L'utilisation des MNLEM est particulièrement adaptée pour l'analyse des données éparées et permet de compenser le peu d'information pour un individu donné avec l'information provenant de la population. Une bonne estimation de ces paramètres est très importante pour l'inspection de l'influence des covariables, l'identification des sous-populations nécessitant un ajustement de posologie et l'individualisation du traitement. En amont de l'analyse, se pose la question du choix du protocole de recueil des données. Il s'agit de trouver une balance entre le nombre de sujets nécessaire et le nombre de mesures par sujet ainsi que de définir des temps et des doses appropriés. Ce choix a un impact important sur la précision d'estimation des paramètres donc sur les résultats des essais. La principale approche pour évaluer et optimiser les protocoles a longtemps été basée sur des simulations. Mais c'est une méthode coûteuse en temps et limitée en nombre de protocoles évaluables. Une approche alternative est d'utiliser la matrice d'information de Fisher ( $M_F$ ), basée sur l'inégalité de Cramer-Rao qui stipule que  $M_F$  est la borne inférieure de la matrice de variance-covariance de tout estimateur non biaisé des paramètres. L'expression de  $M_F$  de population prédite dans les MNLEM et ses extensions ont été proposées par Mentré et al. (1997), Bazzoli et al. (2010) et Nguyen et al. (2012), utilisant une approximation du modèle au premier ordre et implémentée dans le logiciel PFIM en R ([www.pfim.biostat.fr](http://www.pfim.biostat.fr)). Les logiciels de planification basés sur  $M_F$  sont largement utilisés dans le milieu académique et industriel pour la planification des essais permettant une bonne estimation des paramètres de population (Mentré et al., 2013). Néanmoins, ils ne permettent pas encore de tenir compte de la précision d'estimation des paramètres individuels obtenus par l'approche bayésienne et notamment du phénomène de « shrinkage » dans les protocoles éparées, qui correspond à la régression de la distribution des paramètres individuels vers la moyenne (Verbeke et Molenberghs, 2000; Savic et al., 2009). La prédiction de l'erreur d'estimation des paramètres individuels et du shrinkage a été proposée, basée sur l'expression de la matrice d'information de Fisher bayésienne ( $M_{BF}$ ) attendue dans les MNLEM (Merlé et al., 1995, Combes et al., 2013). Néanmoins, cette approche n'a jamais été implémentée dans des logiciels de planification de protocoles et ni évaluée pour la prédiction du shrinkage dans les modèles pharmacodynamiques.

Les objectifs de ce travail sont :

- 1) Proposer/implémenter dans la nouvelle version 4.0 de PFIM l'expression de  $M_{BF}$  dans les MNLEM basée sur l'approximation du modèle premier ordre et en déduire les erreurs d'estimation et les shrinkages prédits
- 2) Appliquer ces nouveaux développements à la planification d'une étude dose-réponse en évaluant l'influence du protocole (nombre de doses et choix de doses optimal) et du niveau de variabilités sur l'erreur d'estimation des paramètres individuels et le shrinkage associé

## 2. Méthodes

### Modèle et notations

Dans un MNLEM, le vecteur  $y_i$  des  $n_i$  observations du sujet  $i$  ( $i = 1, \dots, N$ ) pour le protocole individuel  $\xi_i = (x_{i1}, \dots, x_{ini})$ , composé de temps de prélèvements ou de doses, est décrit par

$$y_i = f(\theta_i, \xi_i) + \varepsilon_i$$

où  $f$  est le modèle PK ou PD non linéaire, commun à tous les sujets, décrivant ces mesures au cours du temps.  $\theta_i$  est le vecteur des  $p$  paramètres individuels du sujet  $i$ .  $\varepsilon_i$ , l'erreur résiduelle, suit une loi

normale centrée de matrice de variance-covariance  $\Sigma(\theta, \xi_i) = \text{diag}((\sigma_{inter} + \sigma_{slope} f(\theta_i, \xi_i))^2)$  où  $\sigma_{inter}$  est le paramètre pour l'erreur additive et  $\sigma_{slope}$  pour l'erreur proportionnelle. Le vecteur des paramètres individuels  $\theta_i$  s'écrit comme une fonction  $g(\mu, \eta_i) = \mu + \eta_i$  additive si  $\theta_i$  suit une loi normale ou  $g(\mu, \eta_i) = \mu \exp(\eta_i)$  exponentielle si  $\theta_i$  suit une loi log-normale.  $\mu$  est le vecteur des  $p$  effets fixes.  $\eta_i$  est le vecteur des  $p$  effets aléatoires du sujet  $i$ , correspondant à la variabilité inter-sujet, et suit une loi normale centrée, de matrice de variance-covariance diagonale  $\Omega = \text{diag}(\omega_1^2, \dots, \omega_p^2)$ . Nous supposons que  $\varepsilon_i/\eta_i$  sont indépendants d'un sujet à l'autre et que pour un même individu,  $\eta_i$  et  $\varepsilon_i$  sont indépendants. Le vecteur des paramètres de population est  $\Psi = (\mu_1, \dots, \mu_p, \omega_1^2, \dots, \omega_p^2, \sigma_{inter}, \sigma_{slope})$ .

### Matrice d'information de Fisher bayésienne

On s'intéresse aux paramètres individuels d'un sujet  $i$ , de vecteur d'observations  $y$  (l'indice  $i$  étant omis), qui peuvent être estimés par MAP.  $\mu$  étant supposé connu, estimer  $\theta$  revient à estimer  $\eta$ . L'estimateur MAP de  $\eta$  s'écrit

$$\hat{\eta} = \text{argmax}(p(\eta/y)) = \text{argmax}\left(\frac{p(y/\eta)p(\eta)}{p(y)}\right) = \text{argmax}(\log(p(y/\eta)) + \log(p(\eta)))$$

où  $p$  est la densité de probabilité. La matrice de Fisher bayésienne, prenant en compte la loi *a priori* des effets aléatoires, s'écrit alors

$$\begin{aligned} M_{BF}(\xi) &= -E_{\eta}\left(\frac{\partial^2 \log(p(\eta/y))}{\partial \eta \partial \eta^T}\right) = -E_{\eta}\left(E_{y/\eta}\left(\frac{\partial^2 \log(p(y/\eta))}{\partial \eta \partial \eta^T}\right)\right) - E_{\eta}\left(\frac{\partial^2 \log(p(\eta))}{\partial \eta \partial \eta^T}\right) \\ &= E_{\eta}(M_{IF}(g(\mu, \eta), \xi)) - \Omega^{-1} \end{aligned}$$

où  $M_{IF}(\theta, \xi) = -E_y\left(\frac{\partial^2 \log(p(y/\theta))}{\partial \theta \partial \theta^T}\right)$ , l'expression de la matrice de Fisher individuelle dans les modèles non linéaires classiques.

L'espérance  $E_{\eta}(M_{IF}(g(\mu, \eta), \xi))$  peut être obtenue par l'approximation du modèle au premier ordre autour de la moyenne des effets aléatoires (*i.e.* 0) ou par simulation Monte-Carlo et calcul de moyenne empirique. Combes et al. (2013) ont montré la pertinence de l'approximation au premier ordre et que ces deux approches donnaient des résultats similaires sur des exemples PK.

### Prédiction de l'erreur d'estimation et du shrinkage

Les erreurs standard (SE) d'estimation des paramètres individuels sont calculées comme la racine carrée des termes diagonaux de l'inverse de  $M_{BF}$ . Le shrinkage (Sh) est quantifié à partir du ratio entre la variance d'estimation prédite par  $M_{BF}^{-1}$  et la variance *a priori*, et peut être calculé comme les termes diagonaux de la matrice  $I - W(\xi) = M_{BF}(\xi)^{-1} \Omega^{-1}$  (Combes et al., 2013).

### Implémentation dans PFIM 4.0

Ces développements ont été implémentés dans la nouvelle version 4.0 du logiciel PFIM, dédié à l'évaluation et l'optimisation de protocoles dans les MNLEM. PFIM permet désormais de calculer  $M_{BF}$  et en déduire les erreurs d'estimation et le shrinkage prédits pour les paramètres individuels obtenus par MAP. D'autres mises à jour sont également disponibles dans cette nouvelle version 4.0.

### 3. Application

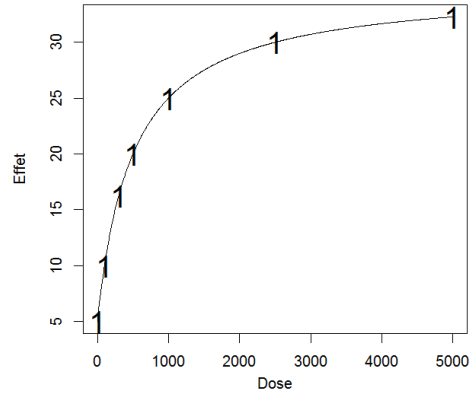
Pour illustrer ces nouveaux développements, nous appliquons PFIM 4.0 à la planification d'un essai dose-réponse inspiré d'une précédente étude (Plan et al, 2012). Nous évaluons l'influence du protocole (nombre et allocation de doses), et du niveau de variabilités sur la précision d'estimation et le shrinkage des paramètres individuels.

#### Modèle et méthodes

Nous considérons un modèle  $E_{\max}$  (Figure 1) décrivant l'effet d'une molécule pour les doses  $d_j$  ( $j=1, \dots, n$ ) en fonction des trois paramètres :

- l'effet maximal  $E_{\max}$ ,
- la dose  $D_{50}$  pour attendre 50% de l'effet maximal,
- l'effet de base  $E_0$ .

$$f(\theta = (E_{\max}, D_{50}, E_0), d_j) = E_0 + \frac{E_{\max} \times d_j}{D_{50} + d_j}$$



**Figure 1.** La réponse prédite par le modèle  $E_{\max}$ . Les points 1 correspondent au protocole riche à 7 doses.

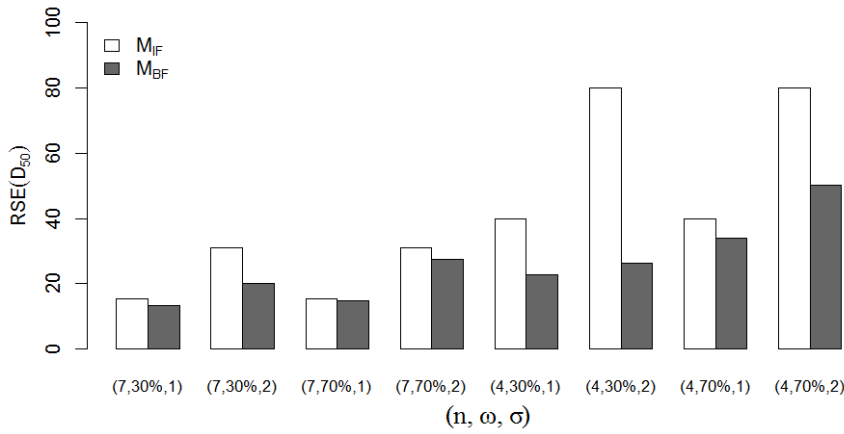
Le vecteur des effets fixes  $\mu$  est  $(\mu_{E_{\max}}, \mu_{D_{50}}, \mu_{E_0}) = (30, 500, 5)$ . Nous supposons un modèle d'effet aléatoire exponentiel avec matrice de variance-covariance diagonale  $diag(\omega^2, \omega^2, \omega^2)$  ainsi qu'un modèle d'erreur additif de paramètres  $\sigma_{inter} = \sigma$  et  $\sigma_{slope} = 0$ . Deux niveaux de variabilité inter-sujet et d'erreur résiduelle sont étudiés :  $\omega = 30\%$  versus  $70\%$  et  $\sigma = 1$  versus  $2$ . Nous considérons deux protocoles, un protocole riche  $\xi = (0, 100, 300, 500, 1000, 2500, 5000)$  avec le nombre de doses  $n = 7$  versus un protocole réduit  $\xi = (0, 100, 500, 1000)$  avec  $n = 4$ .

Pour chacun des 8 scénarios correspondant aux différentes valeurs évaluées de  $(n, \omega, \sigma)$ , nous utilisons PFIM 4.0 pour évaluer  $M_{BF}$ , prédire les erreurs standard relatives ( $RSE = SE \times 100\% / \mu$ ) des paramètres individuels, les comparer à celles obtenues par  $M_{IF}$  et calculer les shrinkages attendus.

En utilisant PFIM 4.0, nous cherchons le protocole optimal à 4 doses choisies parmi le protocole riche à 7 doses  $(0, 100, 300, 500, 1000, 2500, 5000)$ , pour le scénario où  $\omega = 30\%$  et  $\sigma = 1$ . Le meilleur protocole est celui qui correspond au plus grand critère, calculé comme le déterminant de  $M_{BF}$ , normalisé par le nombre de paramètres (i.e.  $\det(M_{BF})^{1/3}$ ).

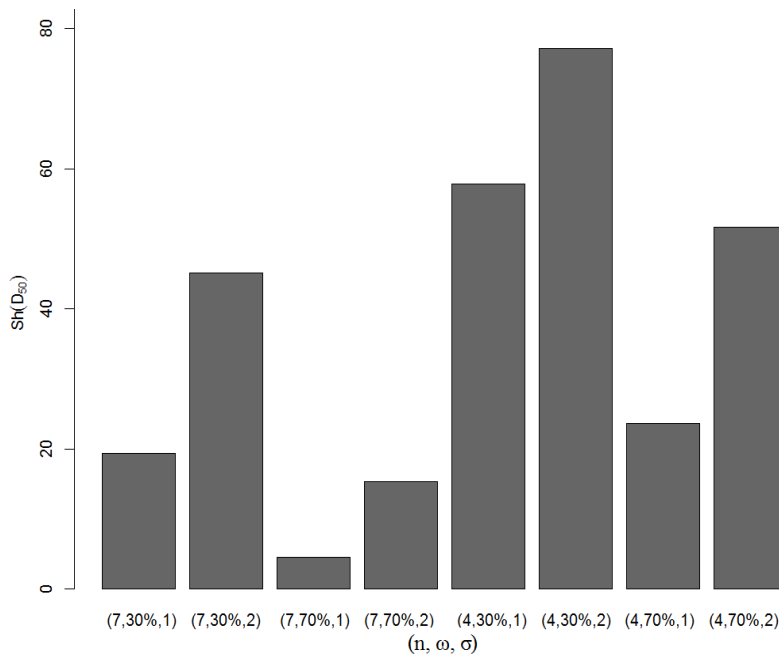
#### Résultats

La Figure 2 représente la RSE de  $D_{50}$  prédite à partir de  $M_{IF}$  et  $M_{BF}$  pour différents nombres de doses ( $n$ ) et différents niveaux de variabilité. Globalement, la RSE prédite par  $M_{BF}$  est inférieure à celle prédite par  $M_{IF}$ . Lorsque  $n$  diminue, comme attendu, les RSE prédites par les deux approches augmentent mais l'augmentation est plus faible pour  $M_{BF}$ . Lorsque la variabilité inter-sujet ( $\omega$ ) augmente, la RSE par  $M_{BF}$  augmente tandis que celle par  $M_{IF}$  reste inchangée. Lorsque la variabilité résiduelle ( $\sigma$ ) augmente, la RSE prédite par  $M_{IF}$  augmente de façon proportionnelle et l'écart entre les résultats des deux approches devient plus important. Ces résultats montrent également l'avantage de l'approche bayésienne dans l'estimation des paramètres individuels.



**Figure 2.** Erreurs standard relatives (RSE) du paramètre  $D_{50}$  prédites à partir de la matrice d'information de Fisher individuelle ( $M_{IF}$ ) et bayésienne ( $M_{BF}$ ) pour différents nombres de doses ( $n$ ), différents niveaux de variabilité inter-sujet ( $\omega$ ) et résiduelle ( $\sigma$ ).

La Figure 3 représente le shrinkage du paramètre  $D_{50}$  prédit à partir de  $M_{BF}$  pour différents scénarios d'évaluation. Nous remarquons que le shrinkage augmente quand  $n$  diminue, quand  $\omega$  diminue et  $\sigma$  augmente. Des résultats similaires sont obtenus pour les autres paramètres et ne sont pas présentés ici.



**Figure 3.** Shrinkage (Sh) du paramètre  $D_{50}$  prédit à partir de  $M_{BF}$  pour différents nombres de doses ( $n$ ), différents niveaux de variabilité inter-sujet ( $\omega$ ) et résiduelle ( $\sigma$ ).

Le meilleur protocole à 4 doses parmi les 7 doses proposées, optimisé par PFIM pour  $\omega = 30\%$  et  $\sigma = 1$ , est constitué des doses (0, 300, 500, 5000). Les RSE et les shrinkages des paramètres sont donnés dans la Figure 4, un extrait de la sortie du logiciel PFIM 4.0. Les RSE et shrinkages prédits pour les paramètres individuels sont corrects ( $<30\%$ ). Les shrinkages sont moins élevés et le critère est plus grand avec ce protocole optimal qu'avec le protocole (0, 100, 500, 1000) précédemment évalué ( $Sh(D_{50}) = 21.6\%$  versus  $57.8\%$  et critère =  $0.08$  versus  $0.05$ ).

```

PFIM 4.0

Project: OPTIMISATION

Date: Sat Jan 25 18:12:59 2014
...
BEST ONE GROUP PROTOCOL:

Sample times for response: A
      times freq Subjects
1 c(0, 300, 500, 5000)  1      1

Associated criterion: 0.0777

Computation of the Bayesian Fisher information matrix

***** FISHER INFORMATION MATRIX *****
...

***** EXPECTED STANDARD ERRORS *****

----- Fixed Effects Parameters -----

      Beta  StdError      RSE Shrinkage
Emax  30  1.4801186  4.933729  2.704631 %
D50   500 69.7128389 13.942568 21.599466 %
E0     5  0.8073805 16.147610 28.971702 %

***** CRITERION *****
0.0777152

```

**Figure 4.** Extrait d'une sortie de PFIM 4.0 pour l'optimisation de protocole avec le meilleur protocole à 4 doses, les RSE, shrinkages et critère associés.

## 4. Discussion

L'utilisation de la matrice d'information de Fisher bayésienne permet de prédire de façon efficace les erreurs standard des paramètres individuels estimés par MAP ainsi que les shrinkages associés à un grand nombre de scénarios, évitant des simulations intensives. L'étude de l'influence de différents protocoles et différents niveaux de variabilités dans l'exemple dose-réponse souligne l'avantage des MNLEM et de la méthode MAP ainsi qu'un choix judicieux de prélèvements pour la bonne estimation des paramètres individuels, notamment dans les protocoles réduits. Ces développements ont été implémentés dans la nouvelle version 4.0 de PFIM, un outil pertinent pour la planification de protocole de population ou individuel dans les essais analysés par des MNLEM.

## Références

- [1] Bazzoli, C., Retout, S., Mentré, F. (2010), Design evaluation and optimisation in multiple response nonlinear mixed effect models: PFIM 3.0, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 98, 55-65.
- [2] Combes, F., Retout, S., Frey, N., Mentré, F. (2013), Prediction of shrinkage of individual parameters using the Bayesian information matrix in non-linear mixed effect models with evaluation in pharmacokinetics, *Pharmaceutical Research*, 30(9), 2355-2367.
- [3] Mentré, F., Chenel, M., Comets, E., Grevel, J., Hooker, A., Karlsson, M. O., Lavielle, M., Gueorguieva, I. (2013), Current use and developments needed for optimal design in pharmacometrics: A study performed among DDMORE's European federation of pharmaceutical industries and associations members, *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 2, e46.
- [4] Mentré, F., Mallet, A., Baccar, D. (1997), Optimal design in random effect regression models, *Biometrika*, 84(2), 429-442.
- [5] Merlé, Y., Mentré, F. (1995), Bayesian design criteria: computation, comparison, and application to a pharmacokinetic and a pharmacodynamic model, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 23(1):101-25.
- [6] Nguyen, T.T., Bazzoli, C., Mentré, F. (2012), Design evaluation and optimisation in crossover pharmacokinetic studies analysed by nonlinear mixed effects models, *Statistics in Medicine*, 31, 1043-1058.
- [7] Plan, E. L., Maloney, A., Mentré, F., Karlsson, M. O., Bertrand, J. (2012), Performance comparison of various maximum likelihood nonlinear mixed-effects estimation methods for dose-response models, *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 14 (3): 420-432.
- [8] Savic, R.M., Karlsson, M.O. (2009) Importance of shrinkage in empirical Bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 11(3):558-69.
- [9] Verbeke, G., Molenberghs, G. (2000) *Linear mixed models for longitudinal data*, New York: Springer.