

# Vergleich von 2 Fehlermodellen für die Kinetik von Terbogrel (BIBV 308) in gesunden Probanden

---

G. Nehmiz, P. Tanswell

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach/R.

Leipzig, 2002-12-06

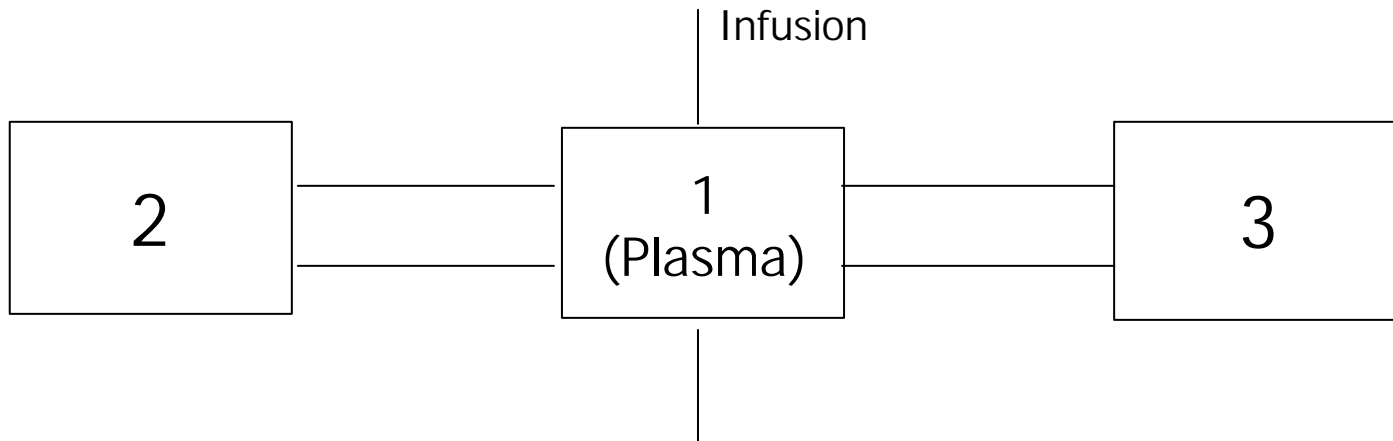
- 
- (1) Probanden-Prüfungen mit Terbogrel (BIBV 308)
  - (2) Das Populations-PK-Modell
  - (3) Multiplikativer Fehler, kombinierter Fehler
  - (4) Untersuchung der Likelihood-Funktion mit NONMEM
  - (5) Untersuchung der Verteilung der unbekanntem Parameter mit PKBugs
  - (6) Diskussion
  - (7) Literatur

# (1) Probanden-Prüfungen mit Terbogrel (BIBV 308)

- Antithrombotische Wirkung
- 2 Prüfungen mit gesunden männlichen Probanden (27 ± 6 Jahre, 74 ± 9 kg)
- 30 min i.v.-Infusion
- Prüfung 1: Dosissteigerung, offen
  - 1 mg (n = 6, + 2 Placebo, doppelblind)
  - 5 mg ( " )
  - 10 mg ( " )
  - 25 mg ( " )
  - 50 mg ( " )
- Prüfung 2: mit <sup>14</sup>C, offen
  - 25 mg (n = 5, + 5 mit p.o.-Behandlung)

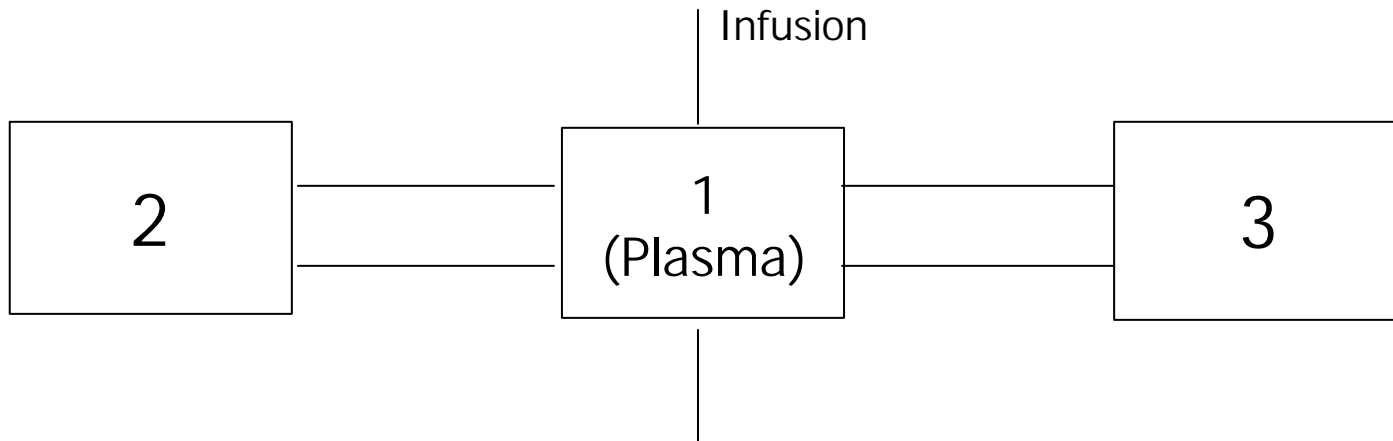
## (2) Das Populations-PK-Modell

- Kinetisches Modell: 3 Compartments



## (2) Das Populations-PK-Modell

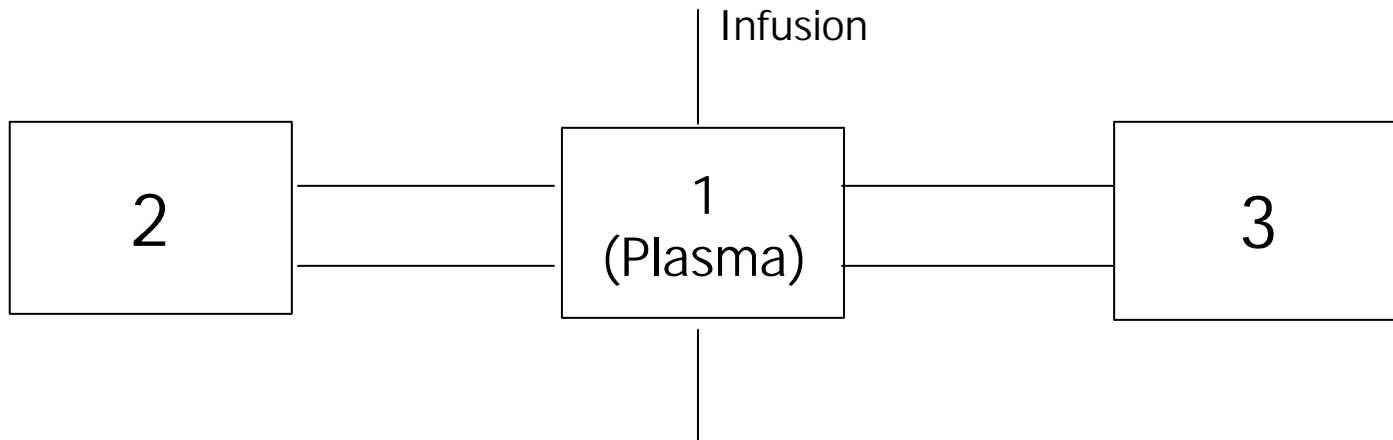
- Kinetisches Modell: 3 Compartments



Parameter: Übergangskonstanten sind  $k_0, k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}, k_e$

## (2) Das Populations-PK-Modell

- Kinetisches Modell: 3 Compartments



Parameter: Übergangskonstanten sind

$k_0, k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}, k_e$

Besser interpretierbar sind

$Cl_e, V_1, Q_2, V_2, Q_3, V_3$  mit  $V_3 > V_2$ , wobei

$Cl, Q = k * V$ , und  $V = \text{Substanzmenge}(t) / c(t)$

## (2) Das Populations-PK-Modell

- Für Proband  $i$  (mit Dosis  $j$ ) zum Zeitpunkt  $t$  gilt:

$$\ln(c_{it}) = \ln(f(t, Q_i)) + e_{it}$$

(Konz.)       $e_{it}$     **Messfehler  $\sim N(0, s^2)$  iid.,**

**f**      **theor. Wert aus dem kin. Modell und  
den Dosierungen / Messzeitpunkten**

wobei

$$Q_i = m + \mathbf{Z}^\circ b_i + h_i$$

## (2) Das Populations-PK-Modell

- Für Proband  $i$  (mit Dosis  $j$ ) zum Zeitpunkt  $t$  gilt:

$$\ln(c_{it}) = \ln(f(t, Q_i)) + e_{it}$$

(Konz.)  $e_{it}$  Messfehler  $\sim N(0, s^2)$  iid.,

$f$  theor. Wert aus dem kin. Modell und den Dosierungen / Messzeitpunkten

wobei

$$Q_i = m + Z \circ b_i + h_i$$

$m$  Mittelwerts-Vektor,

$b_i$  probanden-spezif. Kovariablen,  
falls im Modell enthalten  
(Einfluss linear: Design-Matrix  $Z$ ),

$h_i$  inter-individueller Fehler  
 $\sim N(\underline{0}, W)$  iid. mit pos. Diag.-Matrix  $W$ .



## (2) Das Populations-PK-Modell

- Für Proband  $i$  (mit Dosis  $j$ ) zum Zeitpunkt  $t$  gilt:

$$\ln(c_{it}) = \ln(f(t, Q_i)) + e_{it}$$

(Konz.)  $e_{it}$  Messfehler  $\sim N(0, s^2)$  iid.,

$f$  theor. Wert aus dem kin. Modell und den Dosierungen / Messzeitpunkten

wobei

$$Q_i = m + Z \circ b_i + h_i$$

$m$  Mittelwerts-Vektor,

$b_i$  probanden-spezif. Kovariablen,  
falls im Modell enthalten  
(Einfluss linear: Design-Matrix  $Z$ ),

$h_i$  inter-individueller Fehler  
 $\sim N(\underline{0}, W)$  iid. mit pos. Diag.-Matrix  $W$ .

Hier: Keine Kovariablen  $\beta$ : Dosis | Linearität

### (3) Multiplikativer Fehler, kombinierter Fehler

- Für Proband  $i$  (mit Dosis  $j$ ) zum Zeitpunkt  $t$  gilt:

$$C_{it} = f(t, Q_i) * e_{m,it} + e_{add,it}$$

$e_{m,it}$  **Multiplikativer Messf.  $\sim \text{LogN}(f(t, Q_i), S_m^2)$  iid.,**

$e_{add,it}$  **Additiver Messfehler  $\sim N(0, S_{add}^2)$  iid.,**

**$f$  theor. Wert aus dem kin. Modell und  
den Dosierungen / Messzeitpunkten**

**wobei**

$$Q_i = m + Z \circ b_i + h_i$$

**wie oben.**

Hier: Keine Kovariablen  $\beta_i$ ; Dosis-Linearität

### (3) Multiplikativer Fehler, kombinierter Fehler

- Für Proband  $i$  (mit Dosis  $j$ ) zum Zeitpunkt  $t$  gilt:

$$C_{it} = f(t, Q_i) * e_{m,it} + e_{add,it}$$

$e_{m,it}$  **Multiplikativer Messf.  $\sim \text{LogN}(f(t, Q_i), S_m^2)$  iid.,**

$e_{add,it}$  **Additiver Messfehler  $\sim N(0, S_{add}^2)$  iid.,**

**$f$  theor. Wert aus dem kin. Modell und  
den Dosierungen / Messzeitpunkten**

**wobei**

$$Q_i = m + \mathbf{Z} \circ b_i + h_i$$

**wie oben.**

Hier: Keine Kovariablen  $\beta_i$ ; Dosis-Linearität.

Prognostizierter Wert:  $f(t, \mu)$

# (4) Untersuchung der Likelihood-Funktion mit NONMEM

- Numerisch-deterministische Optimierung der Likelihood-Funktion (Methode „FOCE + interaction“) liefert ML-Schätzwerte für  $\mu$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_{add}$ ,  $\Omega$  und  $\eta_i$  und numerische Standardfehler.

Ref.: Davidian/Giltinan 1995

Lindstrom/Bates 1990

Lindstrom/Bates 1988 + Korrektur 1994

Boeckmann/Sheiner/Beal 1994

<http://c255.ucsf.edu/nonmem0.html> (NONMEM Project Group 2001)

# (4) Untersuchung der Likelihood-Funktion mit NONMEM

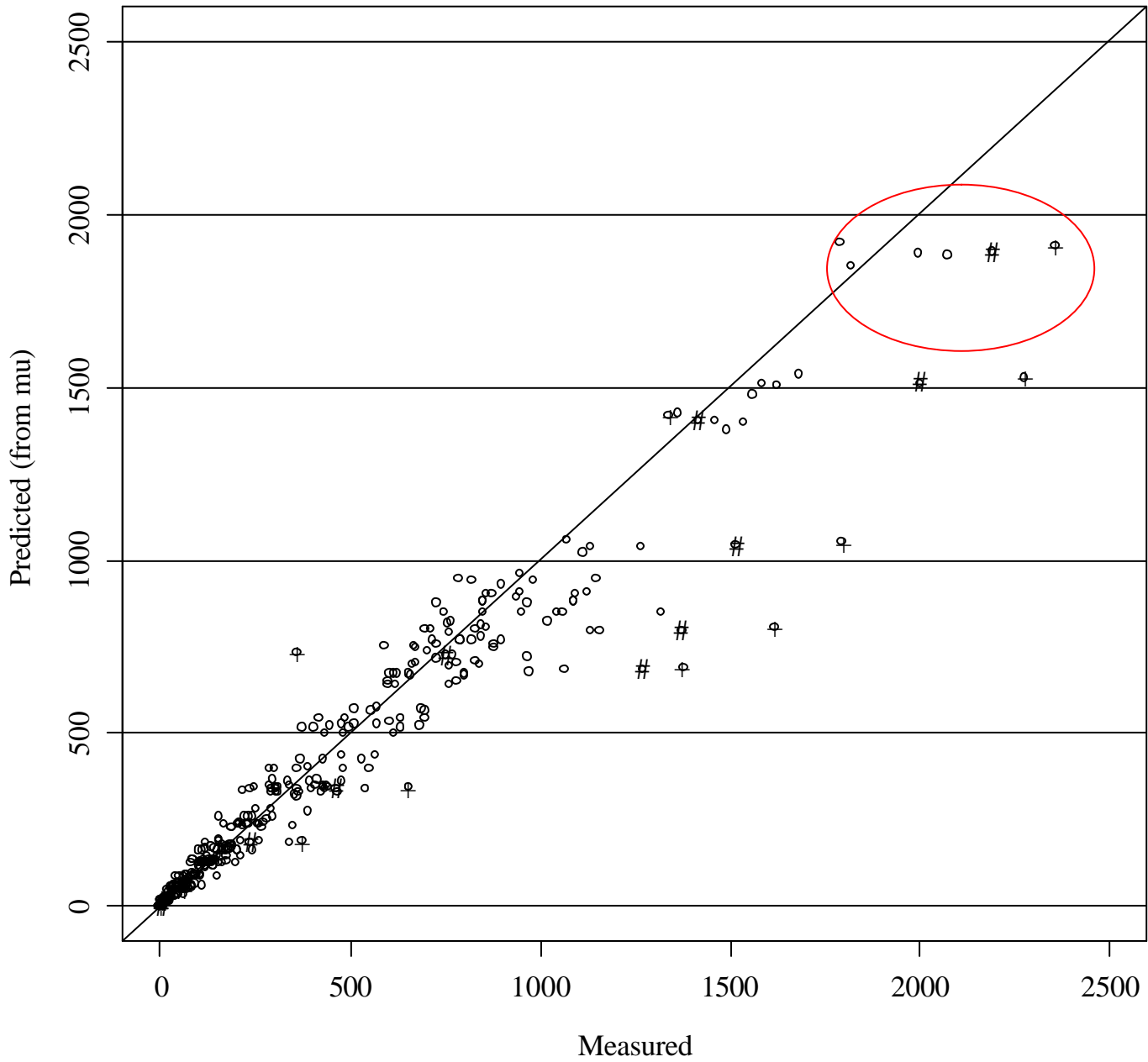
---

(a) Multiplikativer Fehler:

Schlechte Anpassung

# NONMEM result: Multiplicative error, + subj.26, # subj.27

Boehringer  
Ingelheim



# (4) Untersuchung der Likelihood-Funktion mit NONMEM

---

(b) Kombiniertes Fehler

$$~~Y = F + F * \text{EPS}(1)~~$$

$$Y = F + \text{THETA}(7) * \text{EPS}(1) + F * \text{THETA}(8) * \text{EPS}(2)$$

# (4) Untersuchung der Likelihood-Funktion mit NONMEM

---

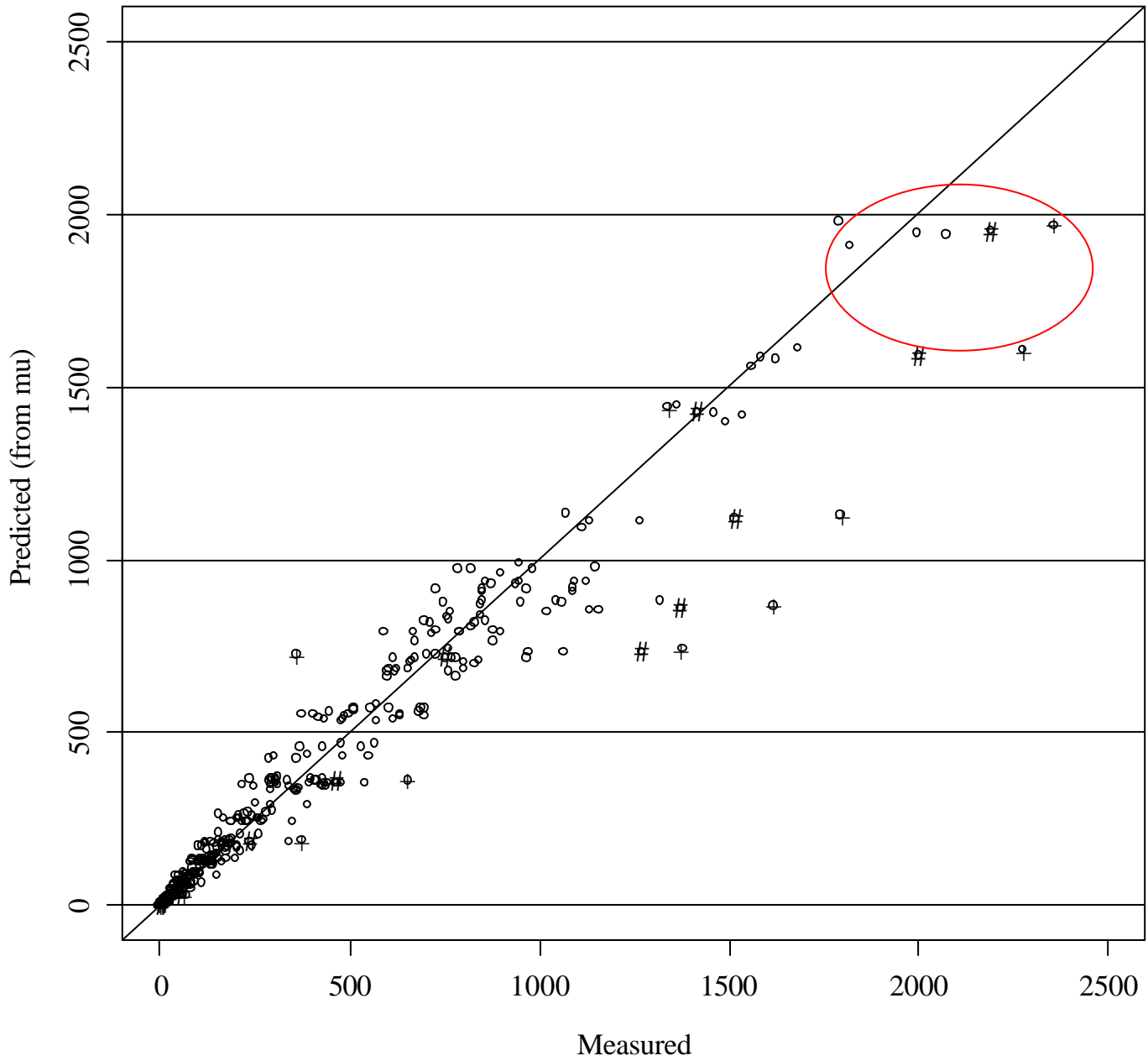
(b) Kombiniertes Fehler:

Bessere Anpassung



# NONMEM result: Combined error, + subj.26, # subj.27

Boehringer  
Ingelheim



## (4) Untersuchung der Likelihood-Funktion mit NONMEM

---

(b) Kombiniertes Fehler:

Abweichungen (Messwerte „zu hoch“) nur noch bei den 2 Probanden mit den höchsten Konzentrationen (26, 27)

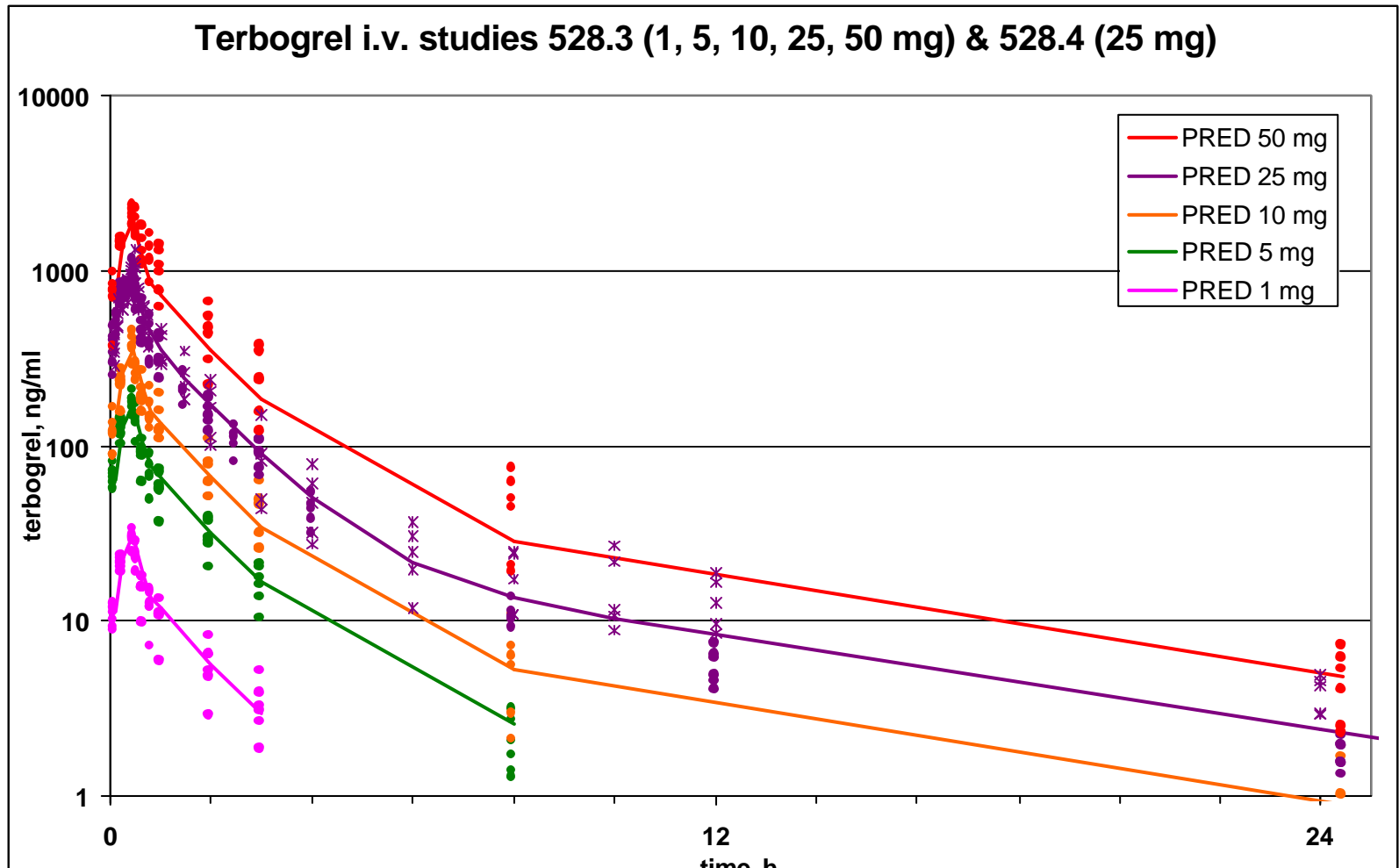
Überlinearität? (Sättigungseffekte?)

Genotyp/Phänotyp: Nachträglich bestimmt.

CYP2C9 „Poor metabolizer“ sind Probanden 15 (10mg), 23, 24 (25mg), 27, 28 (50mg), bei Proband 26 ist er nicht bestimmt

# (4) Untersuchung der Likelihood-Funktion mit NONMEM

(b) Kombiniertes Fehler:



# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

- Simulation von der gemeinsamen Verteilung von  $\mu$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_{add}$ ,  $\Omega$  und aller  $\eta_i$  durch Gibbs-Sampling.

Simulation von den bedingten Verteilungen für  $\mu | \sigma_m, \sigma_{add}, \Omega, \eta, c$ ,  $\sigma_m | \sigma_{add}, \Omega, \eta, \mu, c$ ,  $\sigma_{add} | \Omega, \eta, \mu, \sigma_m, c$ ,  $\Omega | \eta, \mu, \sigma_m, \sigma_{add}, c$  direkt, für  $\eta | \mu, \sigma_m, \sigma_{add}, \Omega, c$  mit Metropolis-Hastings-Simulation.

Pseudo-uninformative a-priori-Verteilungen.

Ref.: Gilks/Best/Tan, Appl. Stat. 1995

Best/Tan/Gilks/Spiegelhalter, J. Pharmacokin. Biopharm. 1995

Wakefield/Aarons/Racine-Poon in Gatsonis et al. 1999

[http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/pkbugs\\_web/home.html](http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/pkbugs_web/home.html) (Lunn 1999)

# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

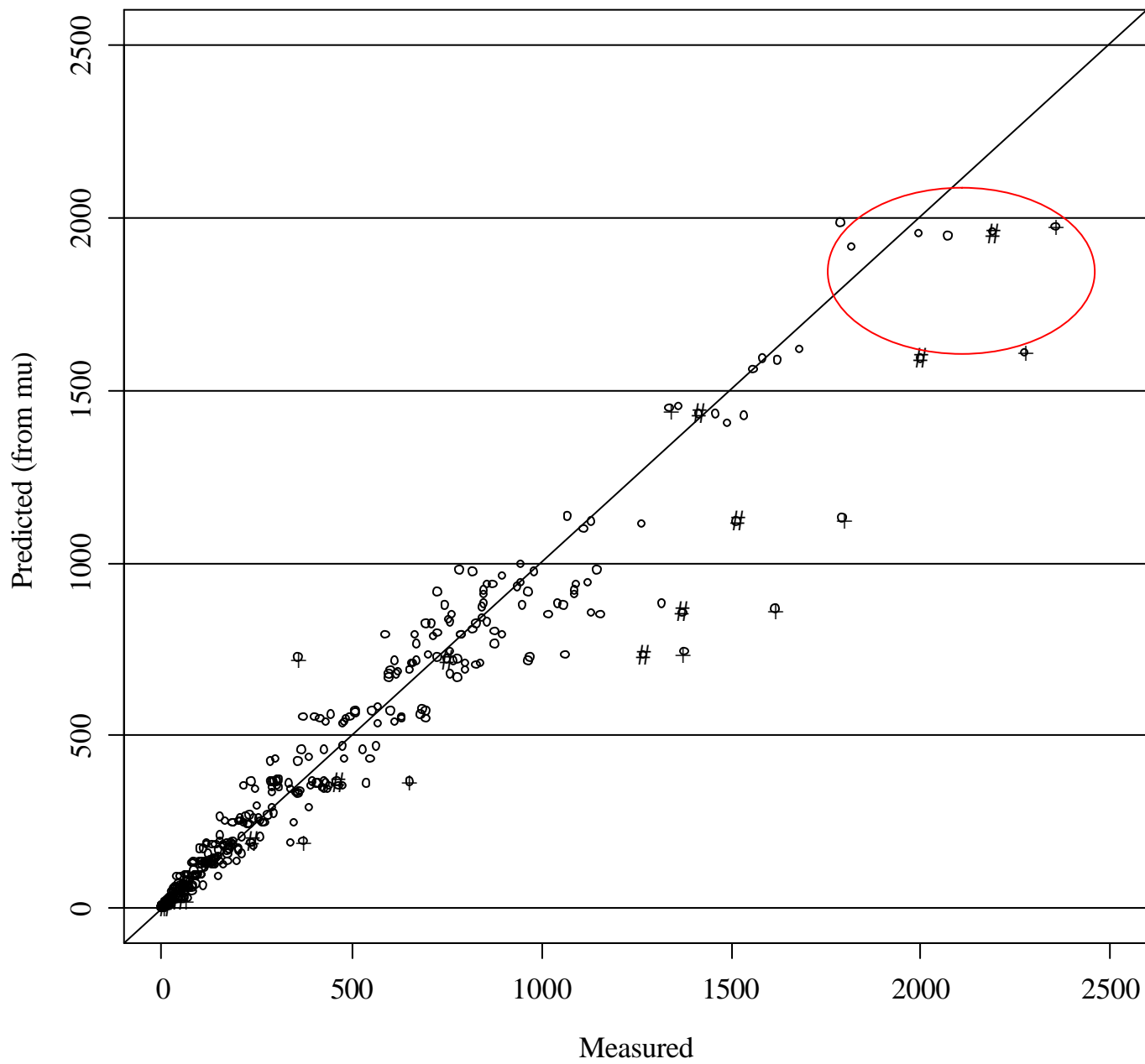
---

(a) Multiplikativer Fehler:

Bessere Anpassung als mit NONMEM

# PKBugs result: Multiplicative error, + subj.26, # subj.27

Boehringer  
Ingelheim



# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

## (b) Kombiniertes Fehler

```
data[i,t] ~ dnorm(model[i,t], tau) # data=LN(conc.)  
model[i,t] <- log.pk.model(3, theta[i, 1:p], time[i,t], ...)
```

```
expdat[i,t] ~ dnorm(theo[i,t], tauadd) # expdat=conc.  
theo[i,t] ~ dlnorm(model[i,t], tau)  
model[i,t] <- log.pk.model(3, theta[i, 1:p], time[i,t], ...)
```

(tau = 1/sigma\*\*2)

# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

## (b) Kombiniertes Fehler

```
data[i,t] ~ dnorm(model[i,t], tau) # data=LN(conc.)  
model[i,t] <- log.pk.model(3, theta[i, 1:p], time[i,t], ...)
```

```
expdat[i,t] ~ dnorm(theo[i,t], tauadd) # expdat=conc.  
theo[i,t] ~ dlnorm(model[i,t], tau)  
model[i,t] <- log.pk.model(3, theta[i, 1:p], time[i,t], ...)
```

----> tauadd fest

----> tauadd variabel, mit pseudo-unif. a-priori-Verteilung



# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

## (b) Kombiniertes Fehler

```
data[i,t] ~ dnorm(model[i,t], tau) # data=LN(conc.)  
model[i,t] <- log.pk.model(3, theta[i, 1:p], time[i,t], ...)
```

```
expdat[i,t] ~ dnorm(theo[i,t], tauadd) # expdat=conc.  
theo[i,t] ~ dlnorm(model[i,t], tau)  
model[i,t] <- log.pk.model(3, theta[i, 1:p], time[i,t], ...)
```

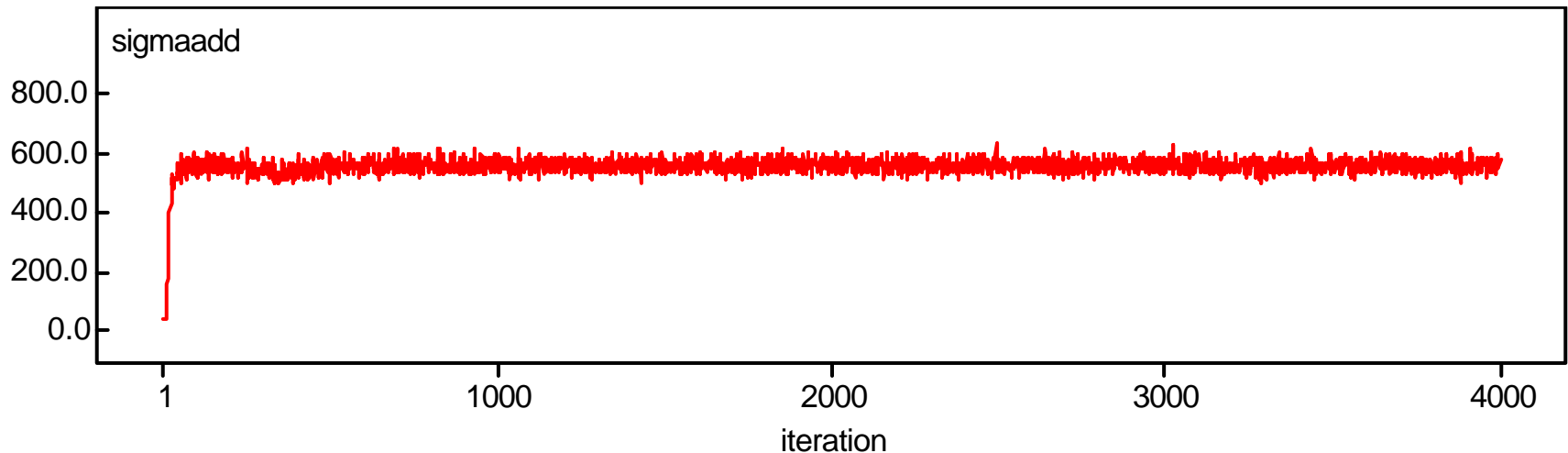
----→ tauadd fest

~~----→ tauadd variabel, mit pseudo-unif. a-priori-Verteilung~~

# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekanntem Parameter mit PKBugs

(b) Kombiniertes Fehler:

Variabler additiver Fehler nicht möglich,  
nur Suboptimum erreicht



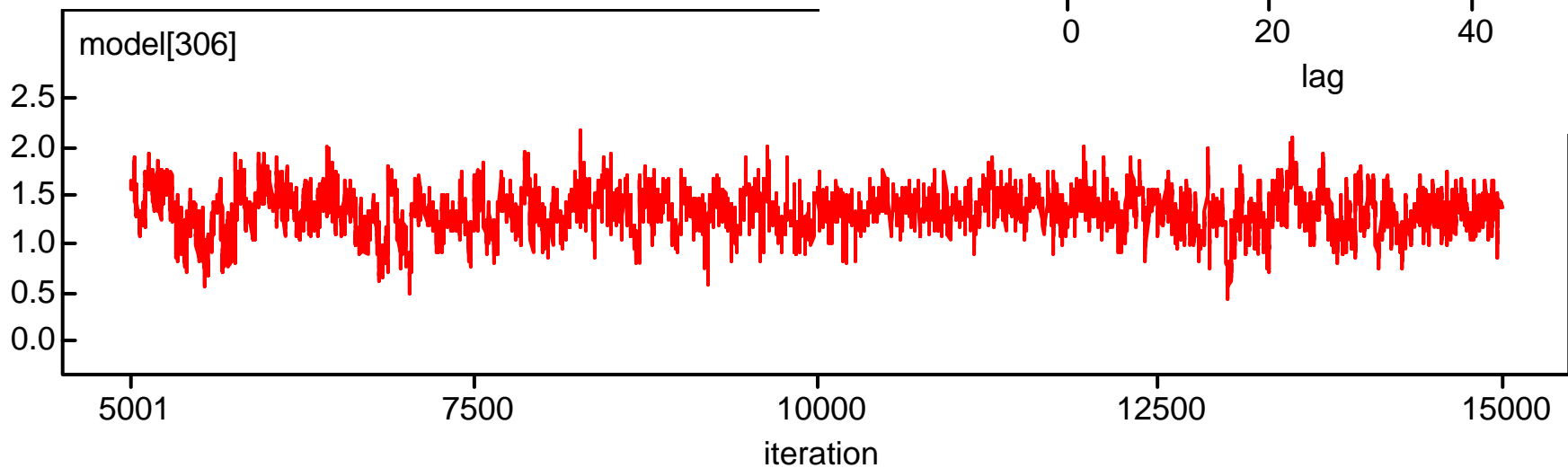
(Ein additiver Fehler von ca. 5-600 ng/ml über alle Dosisgruppen hinweg ist falsch.)

# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

(b) Kombiniertes Fehler:

Fester additiver Fehler, Wert von NONMEM eingesetzt.

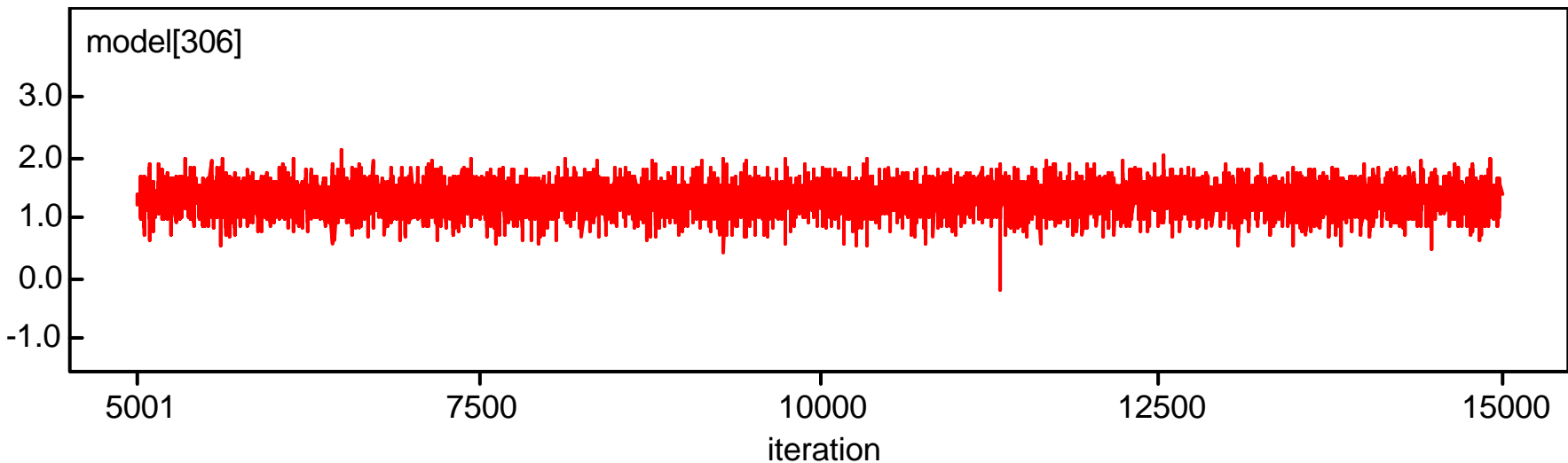
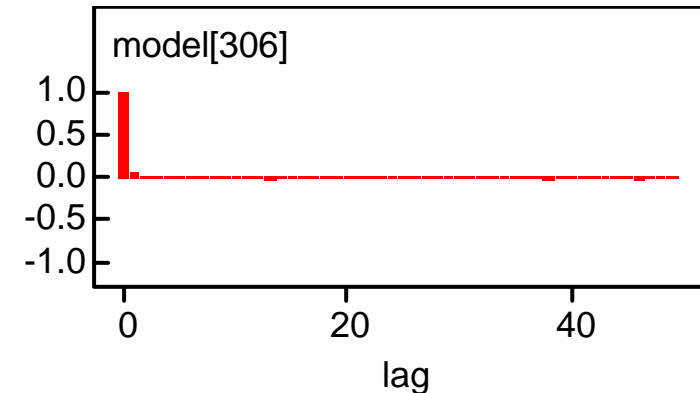
Schlechtes „Mixing“, hohe Autokorrelationen (Bsp.: Proband 26, Zeit 24.4 h)



# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

(b) Kombiniertes Fehler (additiver Fehler fest):

Mehr Iterationen, aus Platzgründen nur jede 100. aufgezeichnet (Bsp.: Proband 26, Zeit 24.4 h)



# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

---

(b) Kombiniertes Fehler (additiver Fehler fest):

Ergebnis ist robust:

Unabhängigkeit von Anfangswerten (breit gestreut) und Startzahl

Keine Anzeichen von Nicht-Konvergenz ab der 5000. Iteration

Korrelationen zwischen Parametern „vernünftig“

Metropolis-Hastings-Akzeptanzrate „vernünftig“

# (5) Untersuchung der Verteilung der unbekannt Parameter mit PKBugs

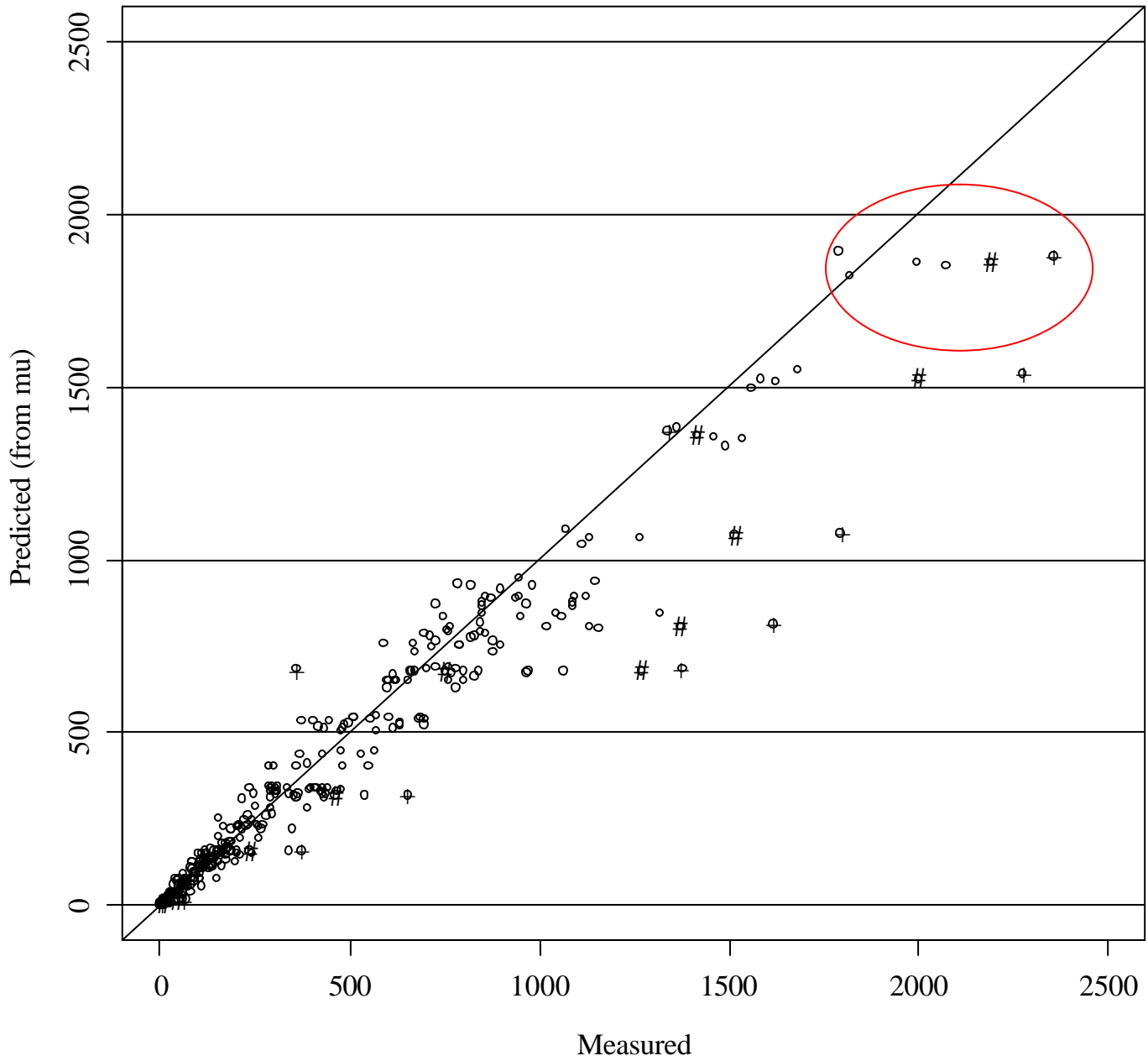
---

(b) Kombiniertes Fehler (additiver Fehler fest):

Leichte Verschlechterung, sicher keine Verbesserung gegenüber dem multiplikativen Fehler alleine

# PKBugs result: Combined error, add. fixed, + subj.26, # subj.27

Boehringer  
Ingelheim



## (6) Diskussion

---

- Numerisch sind die Typischen Werte für die Kinetik-Parameter und die 2 Streuungen sehr ähnlich; die Konfidenzintervalle / HPD-Intervalle sind bei PKBugs breiter (durch multivariate Betrachtung)
- Güte der Modellanpassung noch objektivieren (DIC?)



## (6) Diskussion

---

- NONMEM-Anpassung nicht mehr zu verbessern (?)

Genotyp/Phänotyp führt in diesem Beispiel nicht weiter

- PKBugs kann das kombinierte Modell, mit variablem additivem Fehler, nicht anpassen (?)

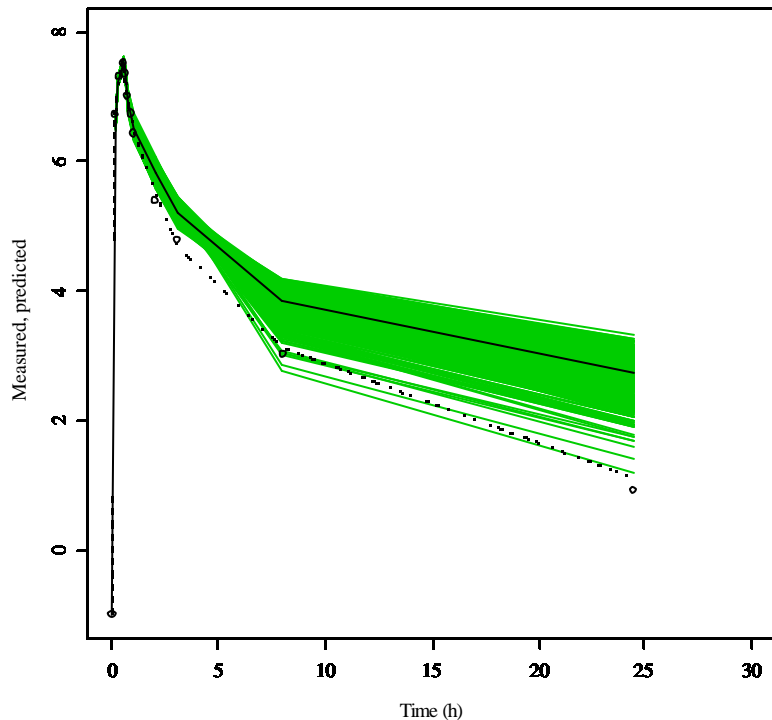
PKBugs passt das multiplikative Modell so gut an, dass ein fester additiver Fehler in der Größenordnung 0,5 – 2 ng/mL keinen relevanten Beitrag mehr bringt

- Multiplikatives Modell mit PKBugs genau so gut wie kombiniertes, mit variablem Fehler, mit NONMEM

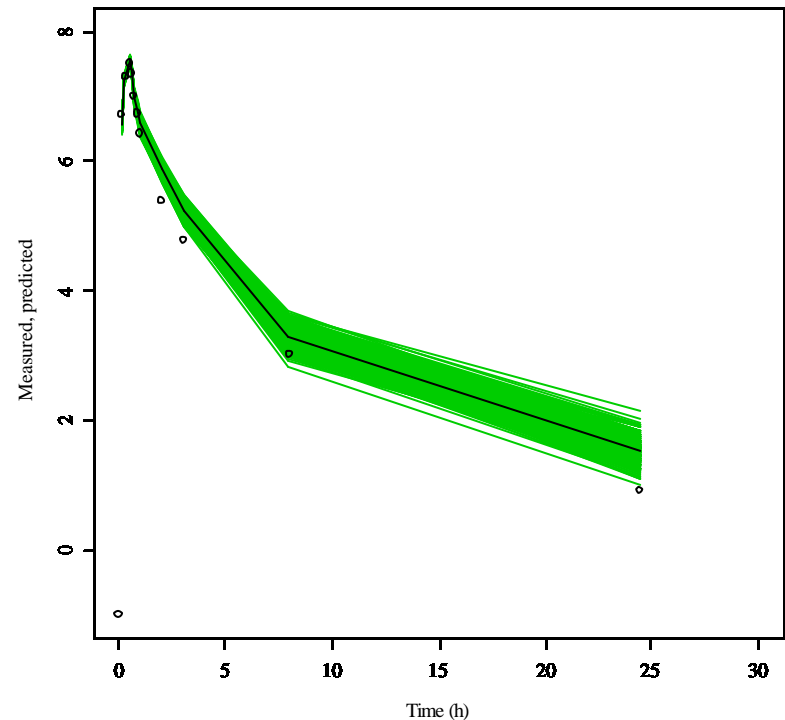
# (6) Diskussion

- Prognose von Zeitverläufen statt Einzelwerten wünschenswert (Bsp. mit multiplikativem Fehler):

NONMEM result, LN scale: subj. 29



PKBugs result, LN scale: subj. 29



## (6) Diskussion

---

- Verteilungen der vorhergesagten Verläufe notwendig für Extrapolation (= Simulation) und Projektplanung.
- NONMEM liefert eine exakte Lösung für das angenäherte Problem

PKBugs liefert eine angenäherte Lösung für das exakte Problem

# (7) Literatur

Narjes HH et al.:

Pharmacodynamics and pharmacokinetics of Terbogrel, a combined Tromboxane A<sub>2</sub> receptor and synthase inhibitor, in healthy volunteers.

2003 (in preparation)

Christman BW, Barst RJ, Dias VC, Galie N, Higgenbottam TW, Kneussl M, Korducki L, Langleben D, Naeije R, Riedel A, Simmoneau G:

Effects of a Thromboxane Synthetase Inhibitor/Receptor Antagonist on Endogenous Prostanoid Synthesis, Exercise Capacity and Hemodynamics in Patients with Primary Pulmonary Hypertension.

Circulation 2000; 102 (18): II-100

Davidian M, Giltinan DM:

"Nonlinear Models for Repeated Measurement Data".

London/Weinheim/New York/Tokyo/Melbourne/Madras: Chapman & Hall 1995

Lindstrom MJ, Bates DM:

Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data.

Biometrics 1990 (09); 46 (3): 673-687

# (7) Literatur

Lindstrom MJ, Bates DM:

Newton-Raphson and EM Algorithms for Linear Mixed-Effects Models for Repeated-Measures Data.

Journal of the American Statistical Association 1988 (12); 83 (404): 1014-1022

Korrektur:

Journal of the American Statistical Association 1994 (12); 89 (428): 1572

Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL:

"NONMEM Users Guide - Part V: Introductory Guide".

San Francisco: University of California, NONMEM Project Group 1994

NONMEM Project Group:

What is NONMEM?

<http://c255.ucsf.edu/nonmem0.html>

Gilks WR, Best NG, Tan KKC:

Adaptive Rejection Metropolis Sampling within Gibbs Sampling.

Applied Statistics 1995; 44 (4): 455-472

# (7) Literatur

Best NG, Tan KKC, Gilks WR, Spiegelhalter DJ:  
Estimation of Population Pharmacokinetics Using the Gibbs Sampler.  
Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1995; 23 (4): 407-435

Wakefield J, Aarons L, Racine-Poon A:  
The Bayesian approach to population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling.  
In:  
Gatsonis C, Kass RE, Carlin B, Carriquiry A, Gelman A, Verdinelli I, West M (Hg.):  
Case Studies in Bayesian Statistics - Volume IV.  
New York/Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 1999: 205-265

Lunn DJ:  
PKBugs: an efficient interface for population PK/PD within WinBUGS.  
[http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/pkbugs\\_web/main.html](http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/pkbugs_web/main.html) 1999

Karlsson MO, Jonsson EN, Wiltse CG, Wade JR:  
Assumption Testing in Population Pharmacokinetic Models: Illustrated with an analysis  
of Moxonidine Data from Congestive Heart Failure Patients.  
Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1998; 26 (2): 207-246

Schoemaker RC, Cohen AF:  
Estimating impossible curves using NONMEM.  
British Journal of Clinical Pharmacology 1996; 42: 283-290