

Алгоритм пошагового подбора ковариат для решения задач количественной фармакологии с использованием пакета “nlmixr2”



Skolkovo
Institute of Science
and Technology

Skoltech

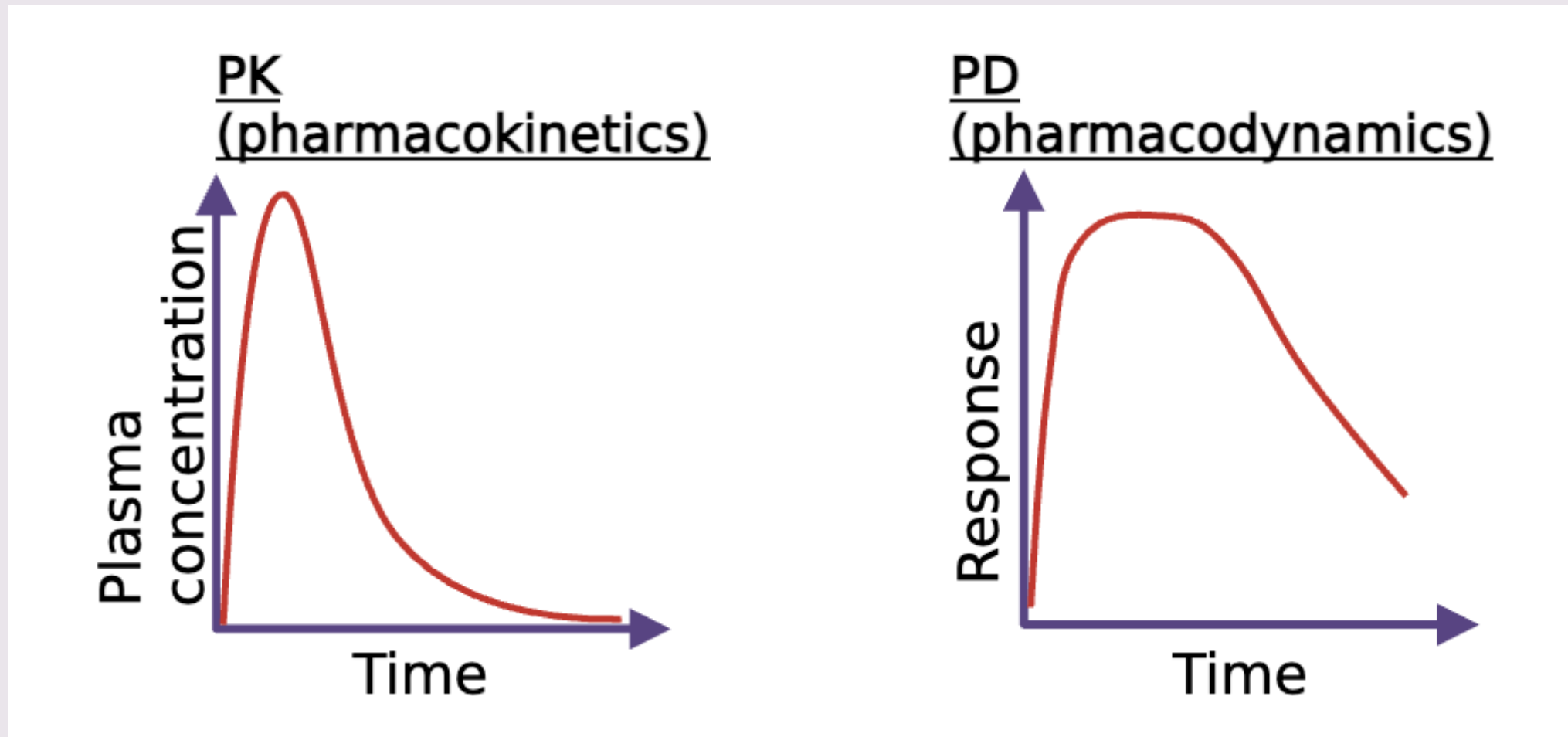
Анна Пономарева

M&S Decisions

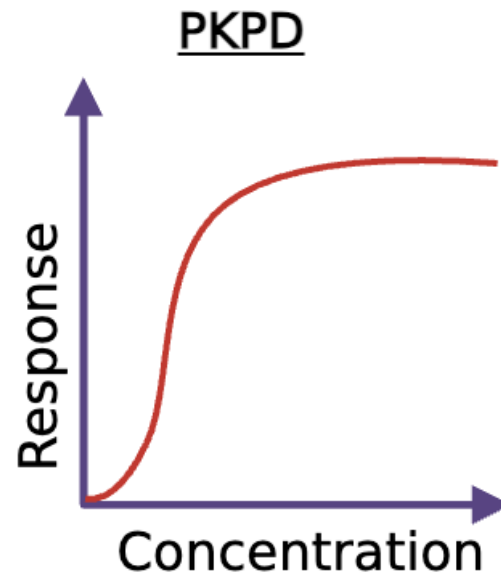
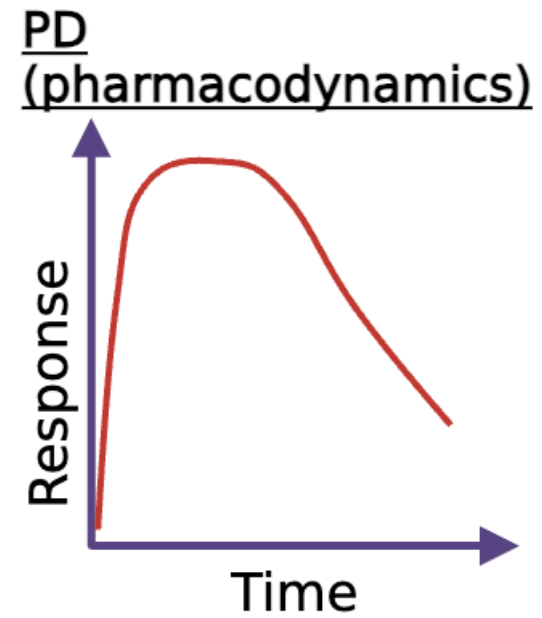
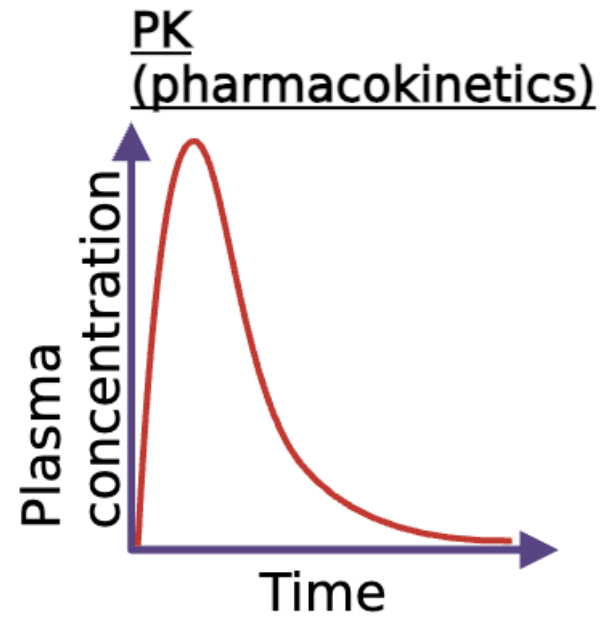
СКОЛКОВСКИЙ ИНСТИТУТ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ

Москва 2023

Количественная фармакология = Фармакокинетика + Фармакодинамика



Количественная фармакология = Фармакокинетика + Фармакодинамика

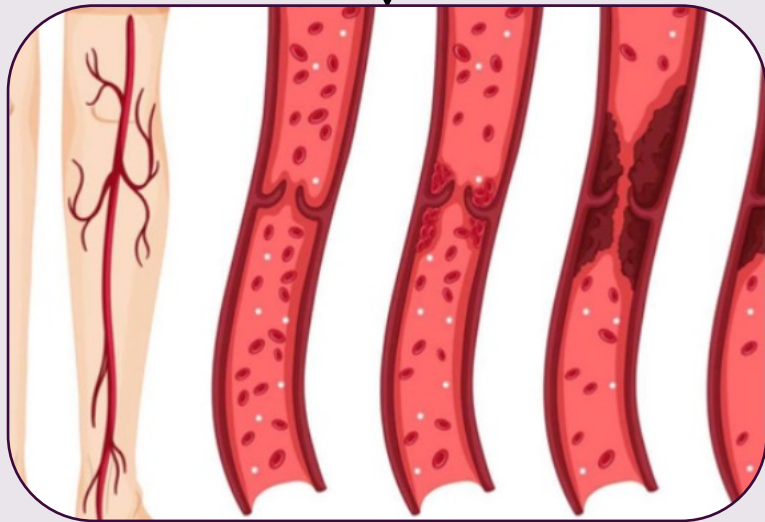


АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Низкая
концентрация



Высокая
концентрация



Тромбоз

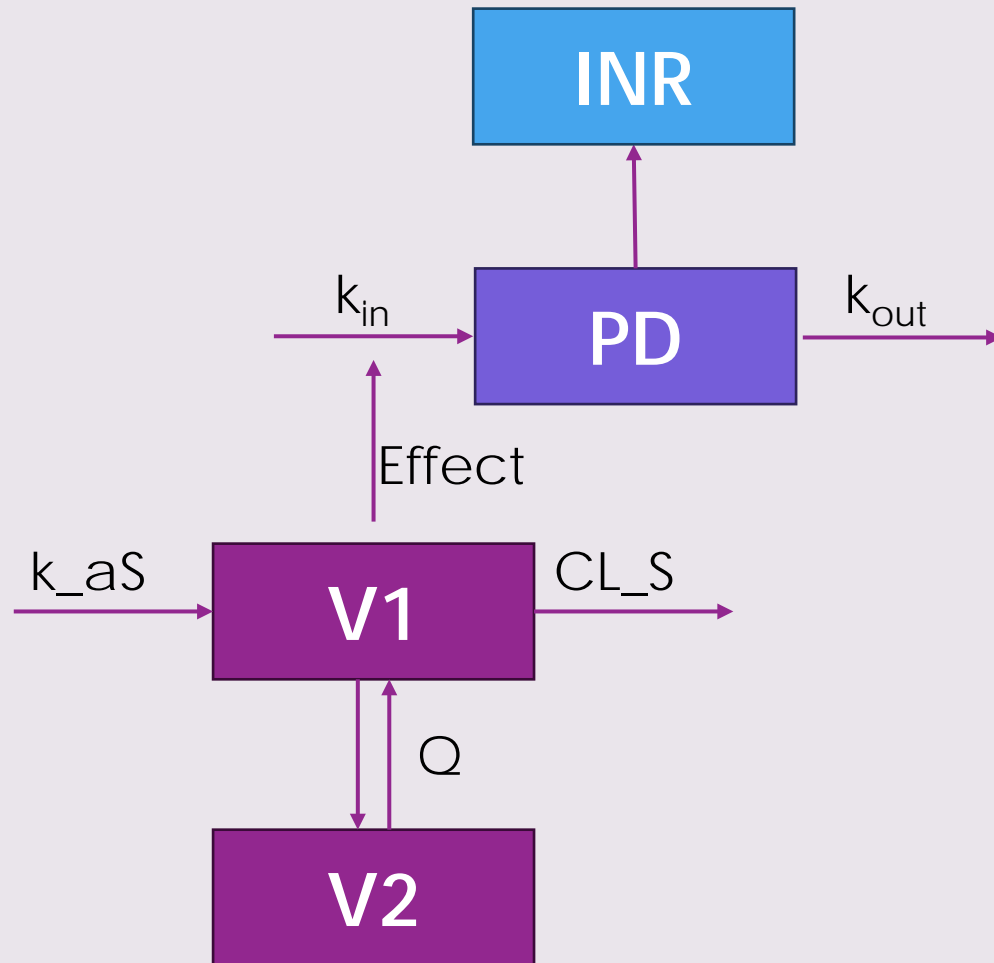


Кровотечение

Нелинейное моделирование со смешанными эффектами



Базовая модель



Параметр в модели: $\theta_i = \exp(\theta_{TV} + \eta_i)$

```
model{
```

```
### Parameter transformation
```

```
k_aS = exp(k_aS.tv + eta.k_aS);
```

```
V1 = exp(V1.tv + eta.V1);
```

```
V2 = exp(V2.tv + eta.V2);
```

```
CL_S = exp(CL_S.tv + eta.CL_S);
```

```
Q = exp(Q.tv + eta.Q);
```

```
kout = exp(kout.tv + eta.kout);
```

```
EC50 = exp(EC50.tv + eta.EC50);
```

```
|
```

```
### Explicit functions
```

```
Cc = Ac/V1; #mg/l
```

```
Cp = Ap/V2;
```

```
Effect = Cc/(Cc+EC50);
```

```
INR = 1 + 20*(1 - PD);
```

```
kin = kout;
```

```
### Initial conditions
```

```
Ad(0) = 0; #dose=10 mg, Warfarin single dose
```

```
Ac(0) = 0;
```

```
Ap(0) = 0;
```

```
PD(0) = 1;
```

```
### Differential equations
```

```
d/dt(Ad) = -k_aS*Ad;
```

```
d/dt(Ac) = k_aS*Ad - CL_S*Cc - Q*(Cc - Cp);
```

```
d/dt(Ap) = Q*(Cc - Cp);
```

```
d/dt(PD) = kin*(1 - Effect) - kout*PD;
```

```
Cc ~ prop(b1_Cc);
```

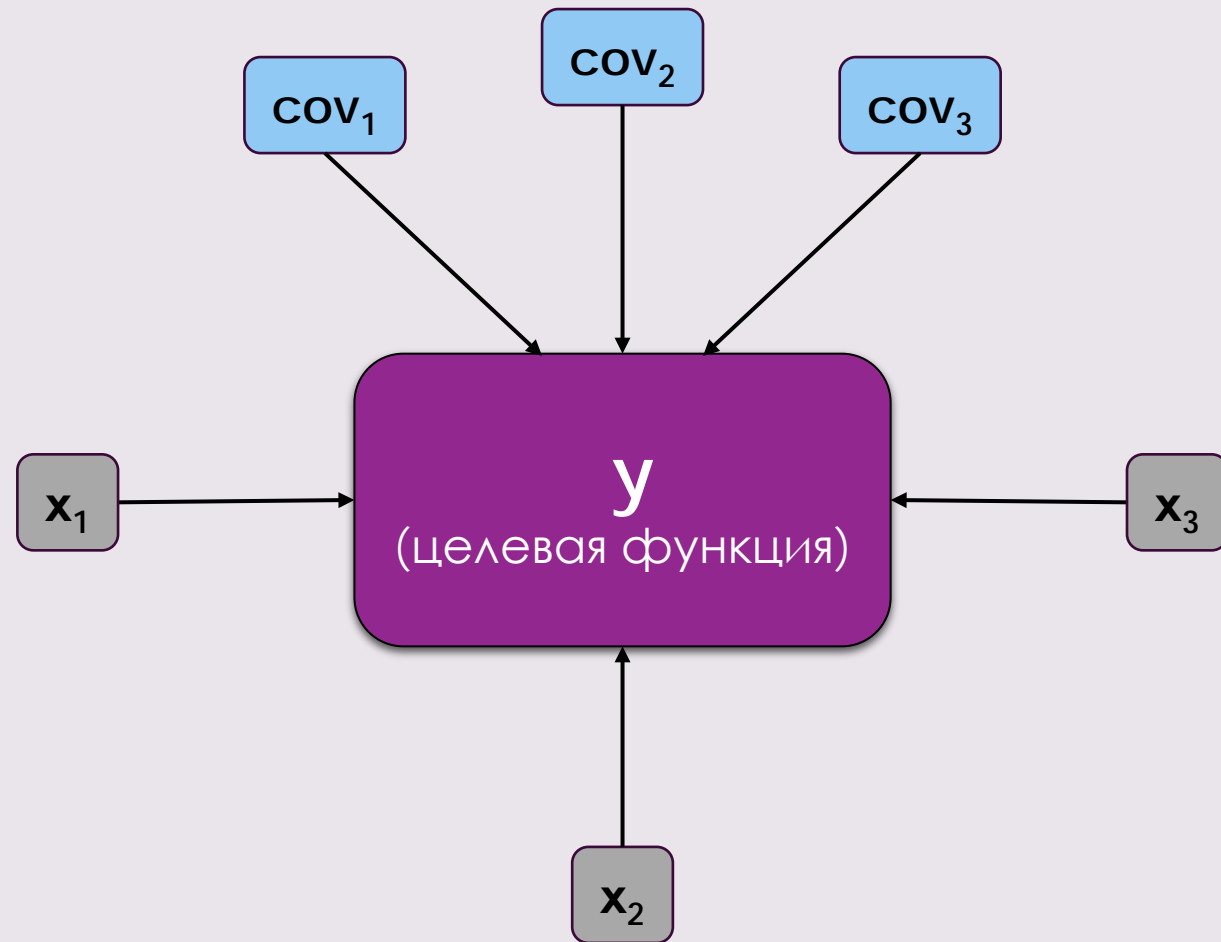
```
INR ~ prop(b1_INR);
```

```
})
```

```
}
```

Ковариаты:

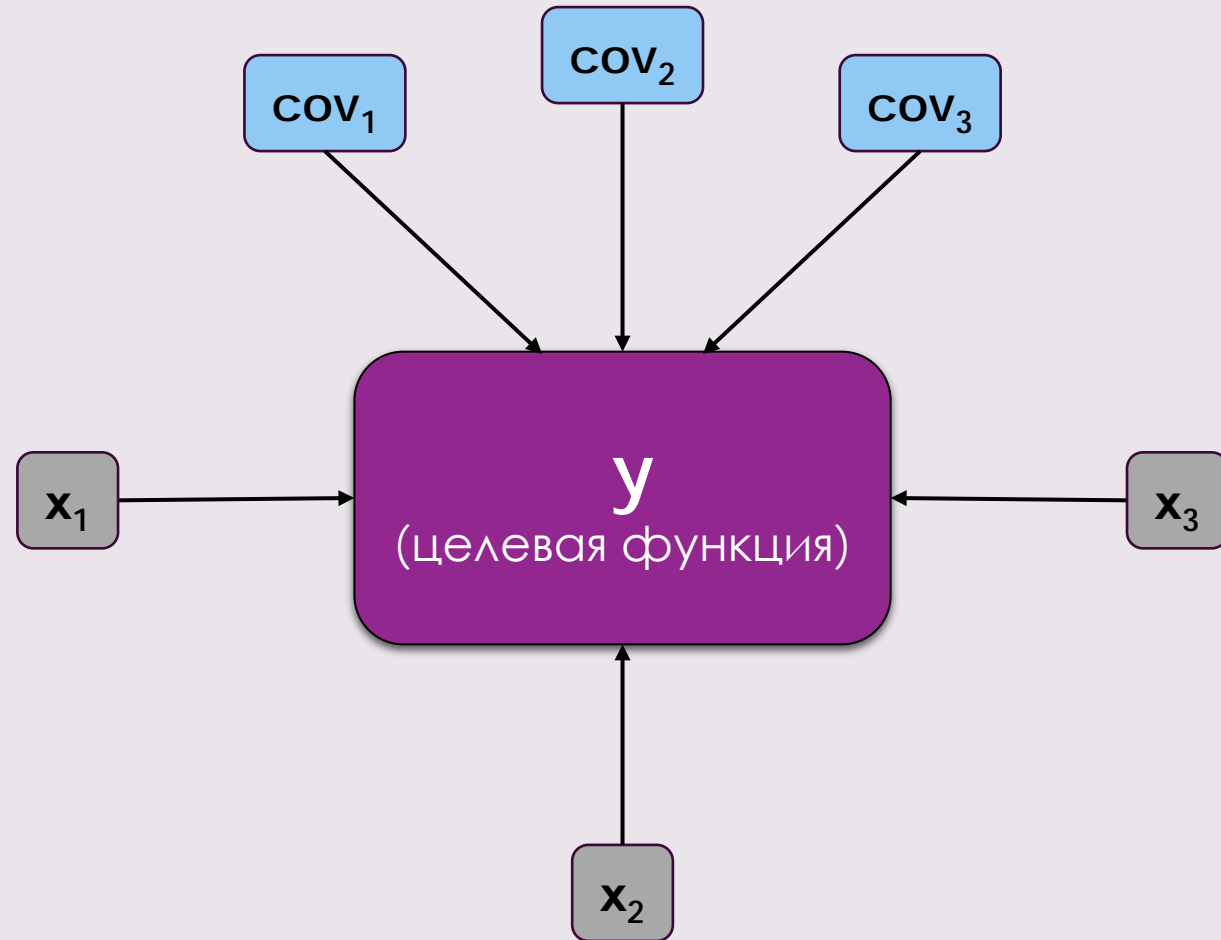
не являются целевыми для исследования, но оказывают влияние на переменные отклика



Ковариаты:

не являются целевыми для исследования, но оказывают влияние на переменные отклика

- Вес
- Пол
- Связывание белков
- Функции почек
- Одновременное применение лекарственных средств
- Суточные колебания
- Возраст
- Биохимия крови (билирубин)
- Генотип
- Раса
- Гематология крови (количество WBC)
- Стадия заболевания



Трансформация ковариат

Нормализация

$$cov \rightarrow \log(cov)$$

Стандартизация

$$cov \rightarrow \frac{cov}{median(cov)}$$

Центрирование

$$cov \rightarrow cov - median(cov)$$

Аллометрическое
шкалирование

$$cov \rightarrow \left(\frac{cov}{median(cov)} \right)^\gamma$$

Трансформация ковариат

Нормализация

$$cov \rightarrow \log(cov)$$

Стандартизация

$$cov \rightarrow \frac{cov}{median(cov)}$$

Центрирование

$$cov \rightarrow cov - median(cov)$$

Аллометрическое
шкалирование

$$cov \rightarrow \left(\frac{cov}{median(cov)} \right)^\gamma$$

$$\theta_i = \exp(\theta_{TV} + \eta_i)$$

интеграция
ковариат

(непрерывные ковариаты)

$$\theta_i = \exp(\theta_{TV} + \eta_i + \beta_{cov} \times (cov_i - cov_{median}))$$

Трансформация ковариат

пациент	пол	генотип
id1	ж	ген1
id2	м	ген2
id3	ж	ген3
id4	м	ген1
id5	м	ген3

трансформация датасета
(базовые уровни:
пол – м; генотип – ген1)

пациент	пол_м	пол_ж	генотип_1	генотип_2	генотип_3
id1	0	1	1	0	0
id2	1	0	0	1	0
id3	0	1	0	0	1
id4	1	0	1	0	0
id5	1	0	0	0	1

$$\theta_i = \exp(\theta_{TV} + \eta_i)$$

интеграция ковариат

(категориальные ковариаты)

$$\theta_i = \exp(\theta_{TV} + \eta_i + \beta_{gen2} \times genotype + \beta_{gen3} \times genotype)$$

Цель:

разработка алгоритма
автоматического подбора ковариат
для РКРД моделей
с помощью пакета *nlmixr2* (R software)

100 пациентов

Время: 0 – 144 ч

ID	TIME	DV	DVID	DVNAME	CMT	ADM	AMT	EVID	MDV	AGE	SEX	WEIGHT	BMI	CLCR	CYP2C9_gentyp	VKORC1_gentyp
1	1	0.00	0.000000000	0 PK	1	1	10	1	1	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
2	1	0.00	1.016231657	2 PD	6	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
3	1	0.25	0.009764554	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
4	1	0.50	0.015906380	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
5	1	1.00	0.034216782	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
6	1	2.00	0.061140154	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
7	1	3.00	0.102751568	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
8	1	6.00	0.170280751	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
9	1	9.00	0.191440988	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
10	1	12.00	0.268178060	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG

Параметры

- k_{aS} – константа абсорбции
- $V1$ – объем центрального компартмента
- $V2$ – объем периферического компартмента
- CL_S – клиренс
- Q – межкомпарментный клиренс
- k_{out} – константа абсорбции на выходе
- $EC50$ – средняя эффективная концентрация

100 пациентов

Время: 0 – 144 ч

Непрерывные ковариаты:

- **Age** – возраст
- **Weight** – вес
- **BMI** – индекс массы тела
- **CLCR** – клиренс креатинина

ID	TIME	DV	DVID	DVNAME	CMT	ADM	AMT	EVID	MDV	AGE	SEX	WEIGHT	BMI	CLCR	CYP2C9_gentyp	VKORC1_gentyp
1	1	0.00	0.000000000	0 PK	1	1	10	1	1	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
2	1	0.00	1.016231657	2 PD	6	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
3	1	0.25	0.009764554	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
4	1	0.50	0.015906380	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
5	1	1.00	0.034216782	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
6	1	2.00	0.061140154	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
7	1	3.00	0.102751568	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
8	1	6.00	0.170280751	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
9	1	9.00	0.191440988	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG
10	1	12.00	0.268178060	1 PK	5	0	0	0	0	78	1	74.3	0.2449653	115	1.1	GG

- **k_aS** – константа абсорбции
- **V1** – объем центрального компартмента
- **V2** – объем периферического компартмента
- **CL_S** – клиренс
- **Q** – межкомпарментный клиренс
- **k_{out}** – константа абсорбции на выходе
- **EC50** – средняя эффективная концентрация

Категориальные ковариаты:

- **Sex** – пол
- **CYP2C9_gentyp** – cytochrome P450 family 2 subfamily C member
- **VKORC1_gentyp** – vitamin K epoxide reductase complex subunit 1

Задача:

проверить, соответствует ли модель,
найденная с помощью
созданного алгоритма поиска ковариат,
исходной модели,
использованной для создания датасета

**Критерии
включения
ковариаты
в модель**

RSE < 50%

(Residual Standard Error)

(относительная
стандартная ошибка)



Структурная модель
подобрана корректно

Критерии включения ковариаты в модель

$$RSE < 50\%$$

(Residual Standard Error)

(относительная
стандартная ошибка)

$$-2LL \downarrow$$

(objective function)
(целевая функция)

$$AIC \downarrow$$

(Akaike criteria)
(критерий Акаике)

$$objf = -2 \log(L) = -2LL$$

objf – objective function
(целевая функция)

$$AIC = -2 \log(L) + 2k$$

L – максимальное значение
функции правдоподобия

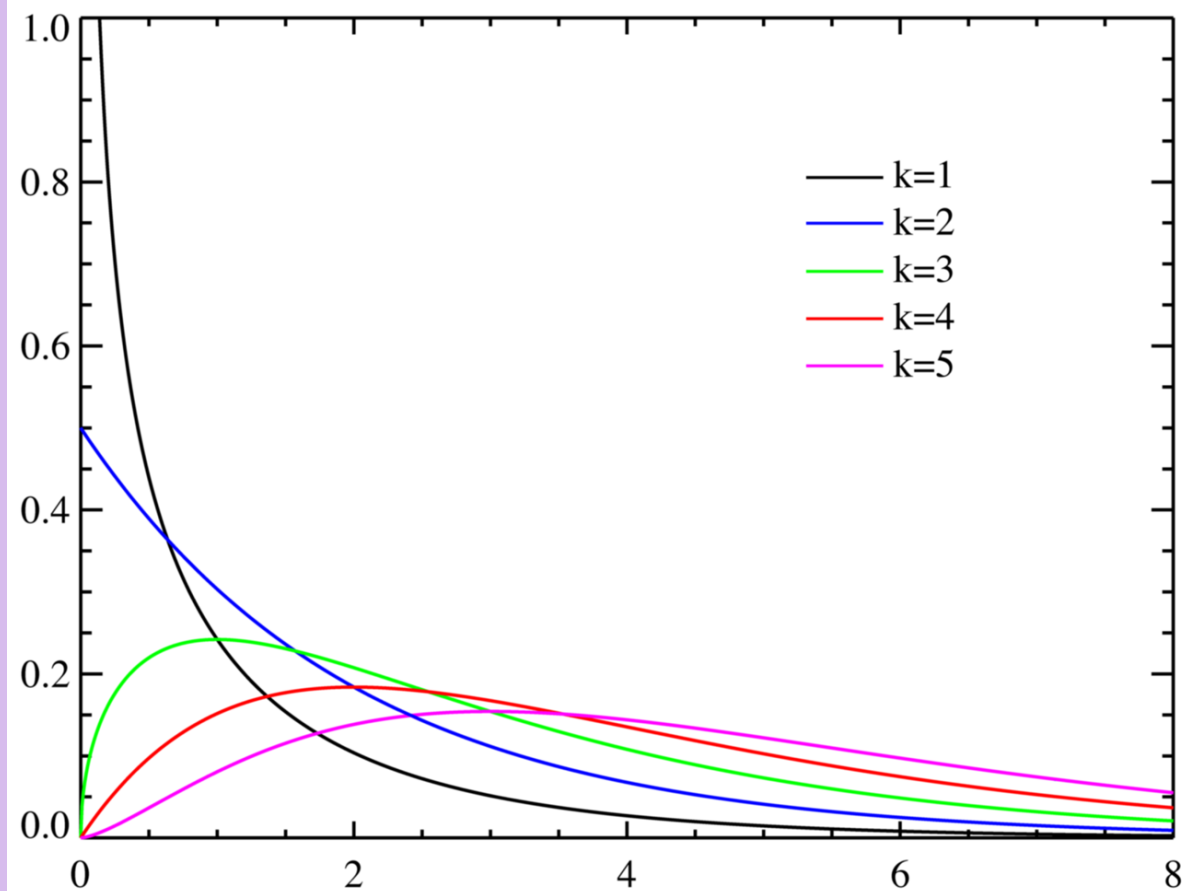
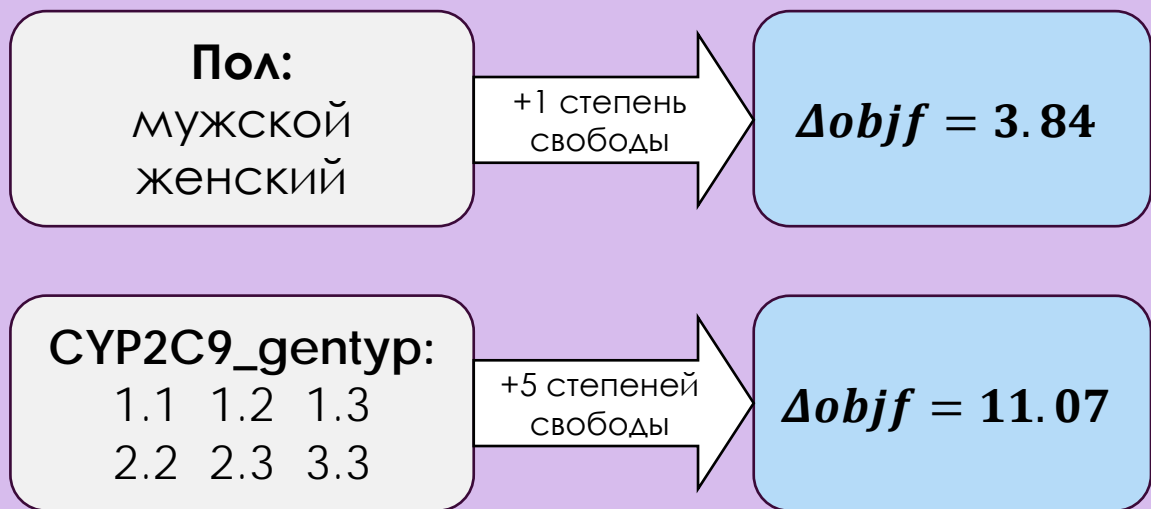
k – количество оцениваемых
параметров

Распределение χ^2

Формула для вычисления граничных значений значимого изменения целевой функции:

```
X <- qchisq(p-value, free - 1, lower.tail=FALSE)
```

(free – количество уровней параметра)



	cov	type	forward	backward
1	AGE~lin~median	cont	3.841459	6.634897
2	WEIGHT~lin~median	cont	3.841459	6.634897
3	CLCR~lin~median	cont	3.841459	6.634897
4	CYP2C9_gentyp~1.1	cat	11.070498	15.086272
5	VKORC1_gentyp~AA	cat	5.991465	9.210340
6	SEX~0	cat	3.841459	6.634897

Критерии включения ковариаты в модель

RSE < 50%

(Residual Standard Error)

(относительная
стандартная ошибка)

-2LL ↓

(objective function)
(целевая функция)

AIC ↓

(Akaike criteria)
(критерий Акаике)

$$objf = -2 \log(L) = -2LL$$

objf – objective function
(целевая функция)

$$AIC = -2 \log(L) + 2k$$

L – максимальное значение
функции правдоподобия

k – количество оцениваемых
параметров

Критерии включения ковариаты в модель

RSE < 50%

(Residual Standard Error)

(относительная
стандартная ошибка)

-2LL ↓

(objective function)
(целевая функция)

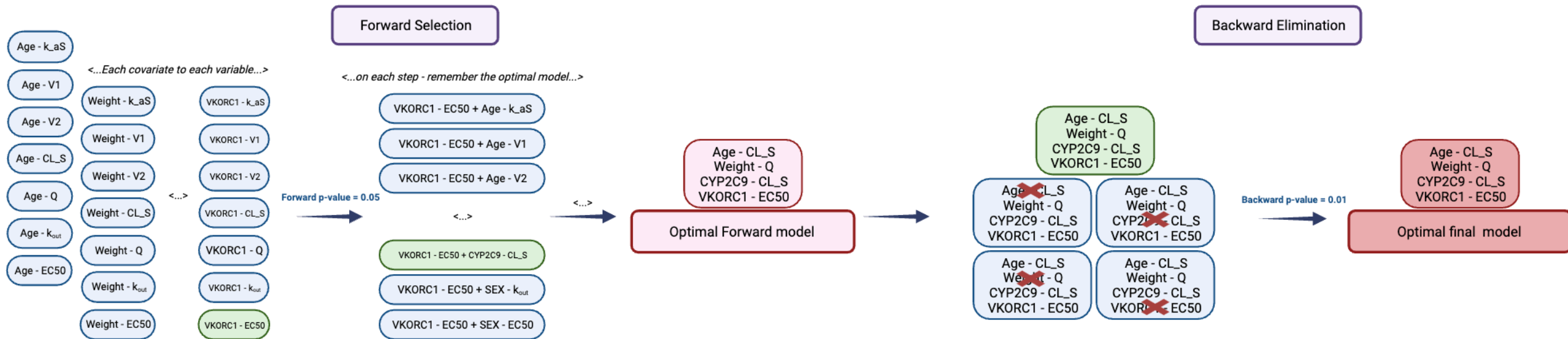
AIC ↓

(Akaike criteria)
(критерий Акаике)

Shrinkage <50%

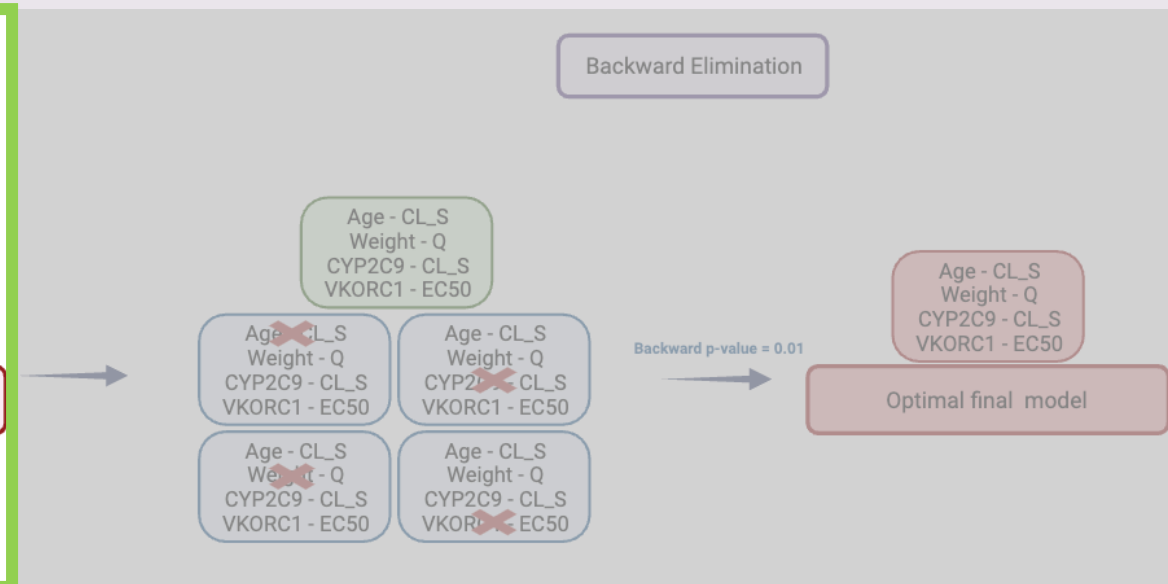
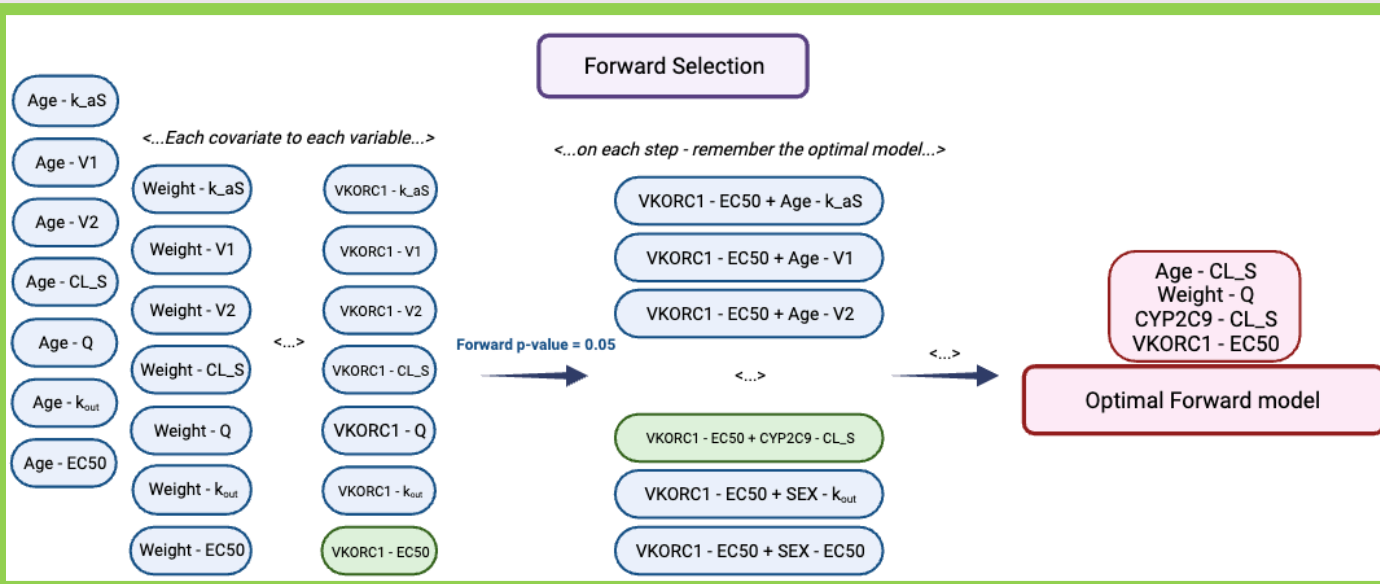
(сжатие распределения
индивидуальных параметров
к популяционному значению)

Классический алгоритм SCM (Stepwise Covariate Modeling)



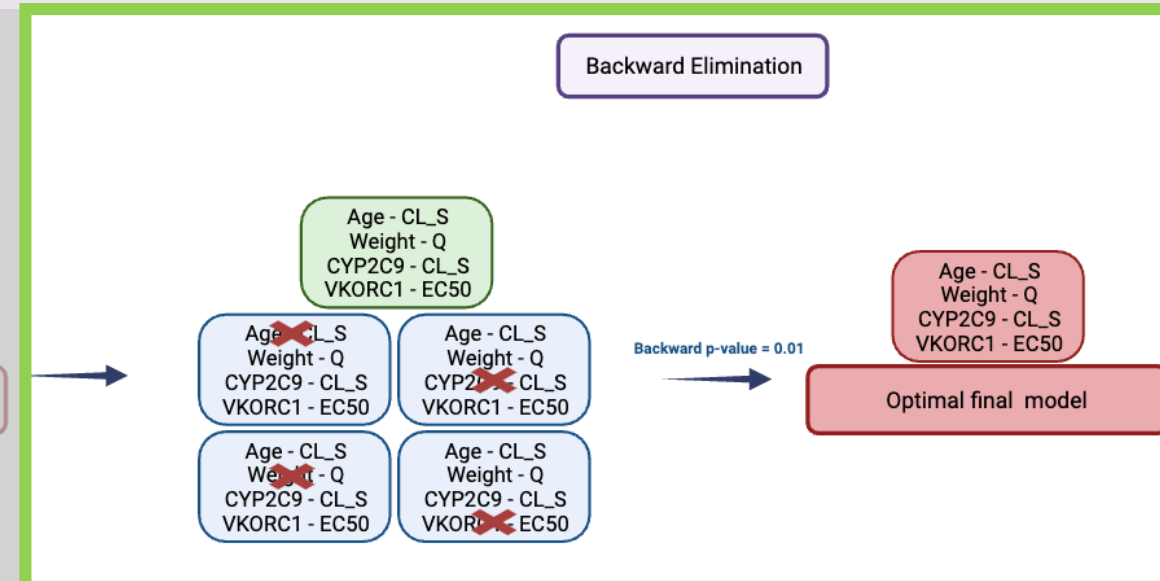
Классический алгоритм SCM (Stepwise Covariate Modeling)

1) Forward selection
(последовательное включение ковариат)
 $p\text{-value} = 0.05$



Классический алгоритм SCM (Stepwise Covariate Modeling)

2) Backward elimination (обратное исключение ковариат) $p\text{-value} = 0.01$



fun_Autofit_smrq

Подготовленный датасет

Текст структурной модели

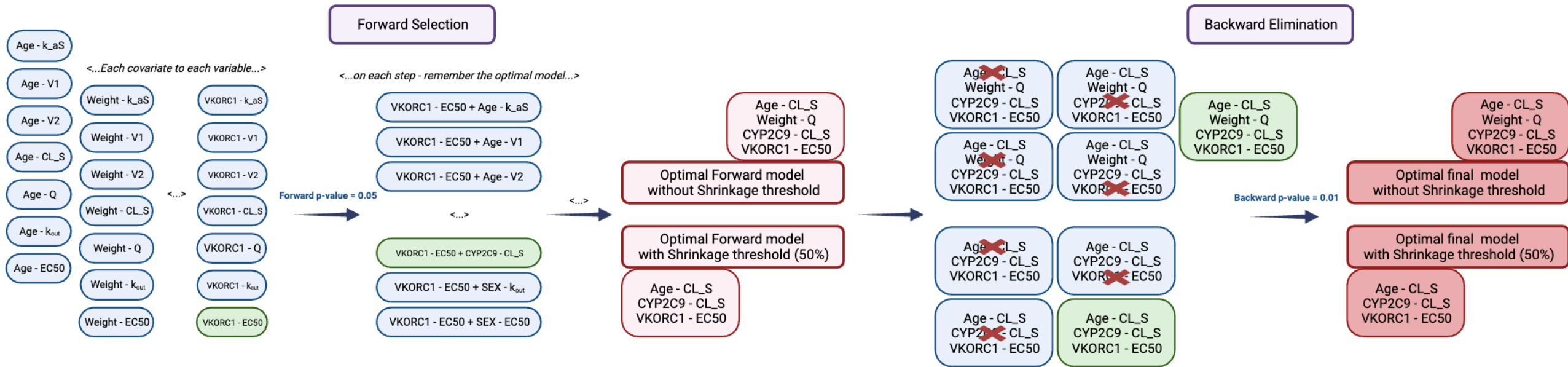
Алгоритм оптимизации

```
PKPD_base_autofit <- fun_Autofit_smrq(data = data2,  
                                     model = model_text,  
                                     theta = ini_tv_par,  
                                     trans = par_transform,  
                                     omega = ini_re_par_val,  
                                     reserr = reserr,  
                                     cross_fl = F,  
                                     fit_fl = T,  
                                     algorithm = "saem",  
                                     cont_cov = cont_cov_PKPD_base,  
                                     cat_cov = cat_cov_PKPD_base,  
                                     prefix = "PKPD_autofit",  
                                     proj_folder = folder)
```

Вектор непрерывных ковариат

Вектор категориальных ковариат

covarSearchAuto covar_search_Anna2



```
best_warf_final <- covar_search_Anna2 (var_vector = c('k_aS', 'V1', 'V2', 'CL_S', 'Q', 'kout', 'EC50'),
cont_vector = c('AGE~lin~median', 'WEIGHT~lin~median', 'CLCR~lin~median'),
cat_vector = c('CYP2C9_gentyp~1.1', 'VKORC1_gentyp~AA', 'SEX~0'),
proj_folder = "Results/best_warf_final/",
data2 = data2,
model_text = PKPD_base_model,
ini_tv_par = ini_tv_par_PKPD_base,
par_transform = par_transform_PKPD_base,
ini_re_par_val = ini_re_par_val_PKPD_base,
reserr = reserr_PKPD_base,
RSE_threshold = 50,
Shrink_threshold = 50)
```

Annotations for the code:

- var_vector: вектор параметров
- cont_vector: вектора непрерывных и категориальных ковариат
- proj_folder: путь к рабочей папке
- data2: подготовленный датасет
- model_text: текст структурной модели
- ini_tv_par: начальные значения параметров (tv)
- par_transform: тип трансформации параметров
- ini_re_par_val: начальные значения параметров (re)
- reserr: тип остаточных ошибок
- RSE_threshold: лимит для RSE
- Shrink_threshold: лимит для Shrinkage

Результаты:

модель без лимитирования по сжатию

```
> best_warf_final$best_model
```

```
— nlmixr2 SAEM OBJF by Gaussian Quadrature (n.nodes=3, n.sd=1.6) —
```

	OBJF	AIC	BIC	Log-likelihood	Condition#(Cov)	Condition#(Cor)
gauss3_1.6	-17600.2	-12771.72	-12625.14	6410.86	51169.14	20.47002

```
— Population Parameters ($parFixed or $parFixedDf): —
```

	Est.	SE	%RSE	Back-transformed(95%CI)	BSV(CV%)	Shrink(SD)%
k_aS.tv	-2.98	0.0475	1.59	0.0507 (0.0462, 0.0557)	28.0	10.3%
V1.tv	2.67	0.0444	1.67	14.4 (13.2, 15.7)	22.7	15.8%
V2.tv	1.98	0.0733	3.71	7.22 (6.25, 8.33)	32.5	52.4%
CL_S.tv	-1.1	0.0437	3.98	0.333 (0.306, 0.363)	32.4	1.03%
Q.tv	-2.07	0.0745	3.59	0.126 (0.109, 0.146)	35.1	30.2%
kout.tv	-4.06	0.0196	0.482	0.0173 (0.0166, 0.018)	12.3	27.5%
EC50.tv	0.77	0.0238	3.09	2.16 (2.06, 2.26)	8.10	21.7%
beta.CL_S.AGE	0.00827	0.00289	35	0.00827 (0.0026, 0.0139)		
beta.Q.WEIGHT	0.00883	0.004	45.3	0.00883 (0.000984, 0.0167)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.2	-0.377	0.0884	23.5	-0.377 (-0.55, -0.204)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.3	-0.635	0.0884	13.9	-0.635 (-0.809, -0.462)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.2	-1.27	0.258	20.3	-1.27 (-1.78, -0.767)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.3	-0.825	0.197	23.9	-0.825 (-1.21, -0.438)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_3.3	-2.36	0.627	26.5	-2.36 (-3.59, -1.13)		
beta.EC50.VKORC1_gentyp_GG	0.775	0.0294	3.8	0.775 (0.718, 0.833)		
beta.EC50.VKORC1_gentyp_AG	0.343	0.028	8.16	0.343 (0.288, 0.398)		
b1	0.0488			0.0488		
b2	0.0539			0.0539		

```
model({
  k_aS = exp(k_aS.tv + eta.k_aS)
  V1 = exp(V1.tv + eta.V1)
  V2 = exp(V2.tv + eta.V2)
  CL_S = exp(CL_S.tv + eta.CL_S + beta.CL_S.AGE * AGE_tr +
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.2 * CYP2C9_gentyp_1.2 +
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.3 * CYP2C9_gentyp_1.3 +
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.2 * CYP2C9_gentyp_2.2 +
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.3 * CYP2C9_gentyp_2.3 +
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_3.3 * CYP2C9_gentyp_3.3)
  Q = exp(Q.tv + eta.Q + beta.Q.WEIGHT * WEIGHT_tr)
  kout = exp(kout.tv + eta.kout)
  EC50 = exp(EC50.tv + eta.EC50 + beta.EC50.VKORC1_gentyp_GG *
    VKORC1_gentyp_GG + beta.EC50.VKORC1_gentyp_AG * VKORC1_gentyp_AG)
  Cc = Ac/V1
  Cp = Ap/V2
  Effect = Cc/(Cc + EC50)
  INR = 1 + 20 * (1 - PD)
  kin = kout
  Ad(0) = 0
  Ac(0) = 0
  Ap(0) = 0
  PD(0) = 1
  d/dt(Ad) = -k_aS * Ad
  d/dt(Ac) = k_aS * Ad - CL_S * Cc - Q * (Cc - Cp)
  d/dt(Ap) = Q * (Cc - Cp)
  d/dt(PD) = kin * (1 - Effect) - kout * PD
  Cc ~ prop(b1)
  INR ~ prop(b2)
})
```

Результаты:

МОДЕЛЬ С ЛИМИТИРОВАНИЕМ ПО СЖАТИЮ

```
> best_warf_final$best_model_shrink  
— nlmixrr2 SAEM OBJF by Gaussian Quadrature (n.nodes=3, n.sd=1.6) —
```

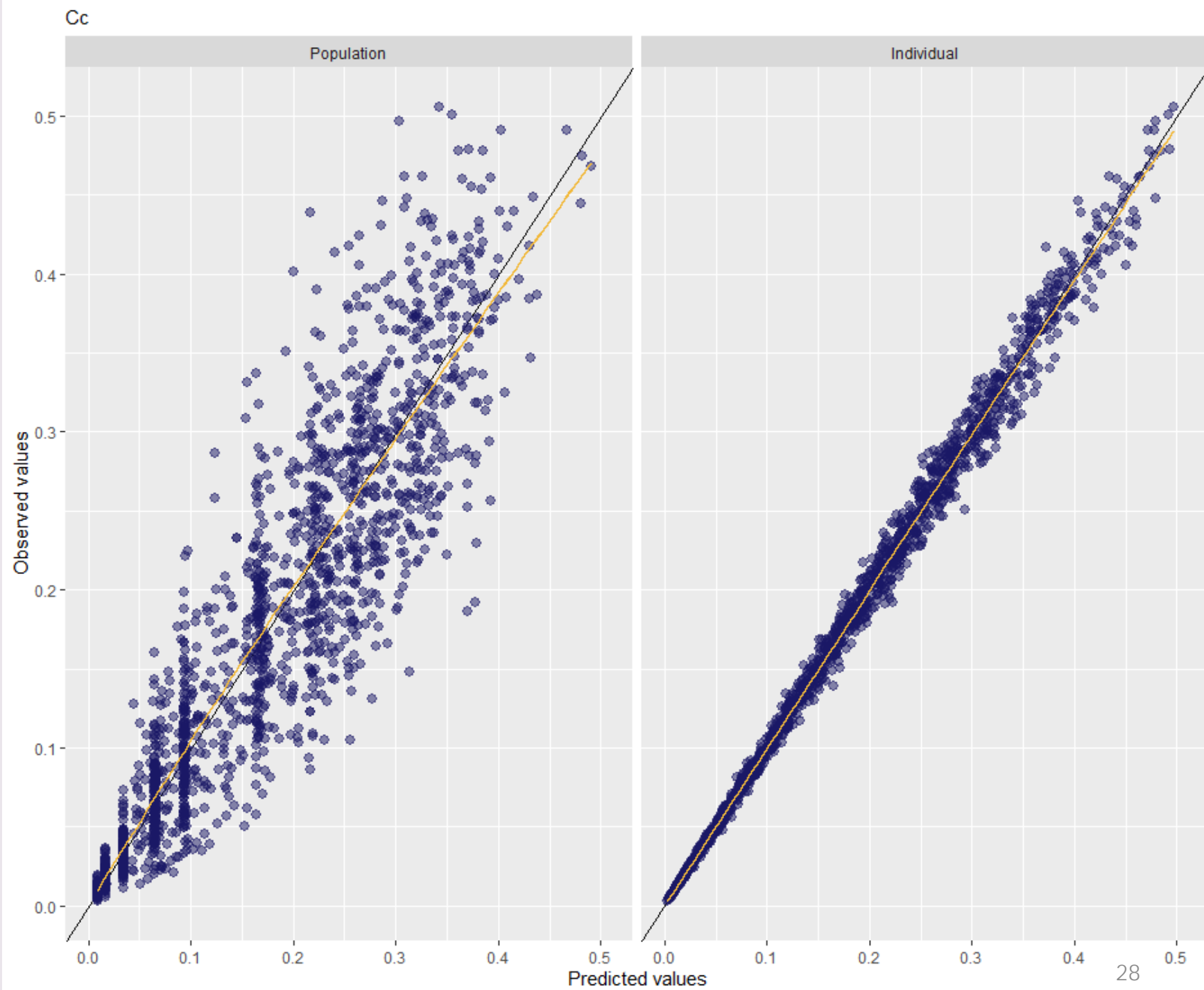
	OBJF	AIC	BIC	Log-likelihood	Condition#(Cov)	Condition#(Cor)
gauss3_1.6	-17575.87	-12749.39	-12608.67	6398.694	87187.32	20.29597

```
— Population Parameters ($parFixed or $parFixedDf): —
```

	Est.	SE	%RSE	Back-transformed(95%CI)	BSV(CV%)	Shrink(SD)%
k_aS.tv	-3.03	0.0512	1.69	0.0481 (0.0435, 0.0532)	27.4	13.0%
V1.tv	2.61	0.0491	1.88	13.6 (12.4, 15)	23.4	17.5%
V2.tv	2.1	0.0777	3.71	8.15 (7, 9.49)	43.8	49.2%
CL_S.tv	-1.11	0.0441	3.99	0.331 (0.303, 0.361)	32.7	2.39%
Q.tv	-1.95	0.0661	3.39	0.142 (0.125, 0.162)	38.0	26.9%
kout.tv	-4.06	0.0196	0.484	0.0173 (0.0166, 0.0179)	12.3	27.4%
EC50.tv	0.769	0.0237	3.09	2.16 (2.06, 2.26)	8.05	21.3%
beta.CL_S.AGE	0.00876	0.00295	33.6	0.00876 (0.00299, 0.0145)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.2	-0.386	0.0899	23.3	-0.386 (-0.562, -0.209)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.3	-0.664	0.0909	13.7	-0.664 (-0.842, -0.486)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.2	-1.3	0.27	20.7	-1.3 (-1.83, -0.775)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.3	-0.813	0.201	24.8	-0.813 (-1.21, -0.418)		
beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_3.3	-2.48	0.833	33.6	-2.48 (-4.11, -0.847)		
beta.EC50.VKORC1_gentyp_GG	0.777	0.0293	3.77	0.777 (0.72, 0.835)		
beta.EC50.VKORC1_gentyp_AG	0.344	0.0279	8.13	0.344 (0.289, 0.398)		
b1	0.0489			0.0489		
b2	0.0539			0.0539		

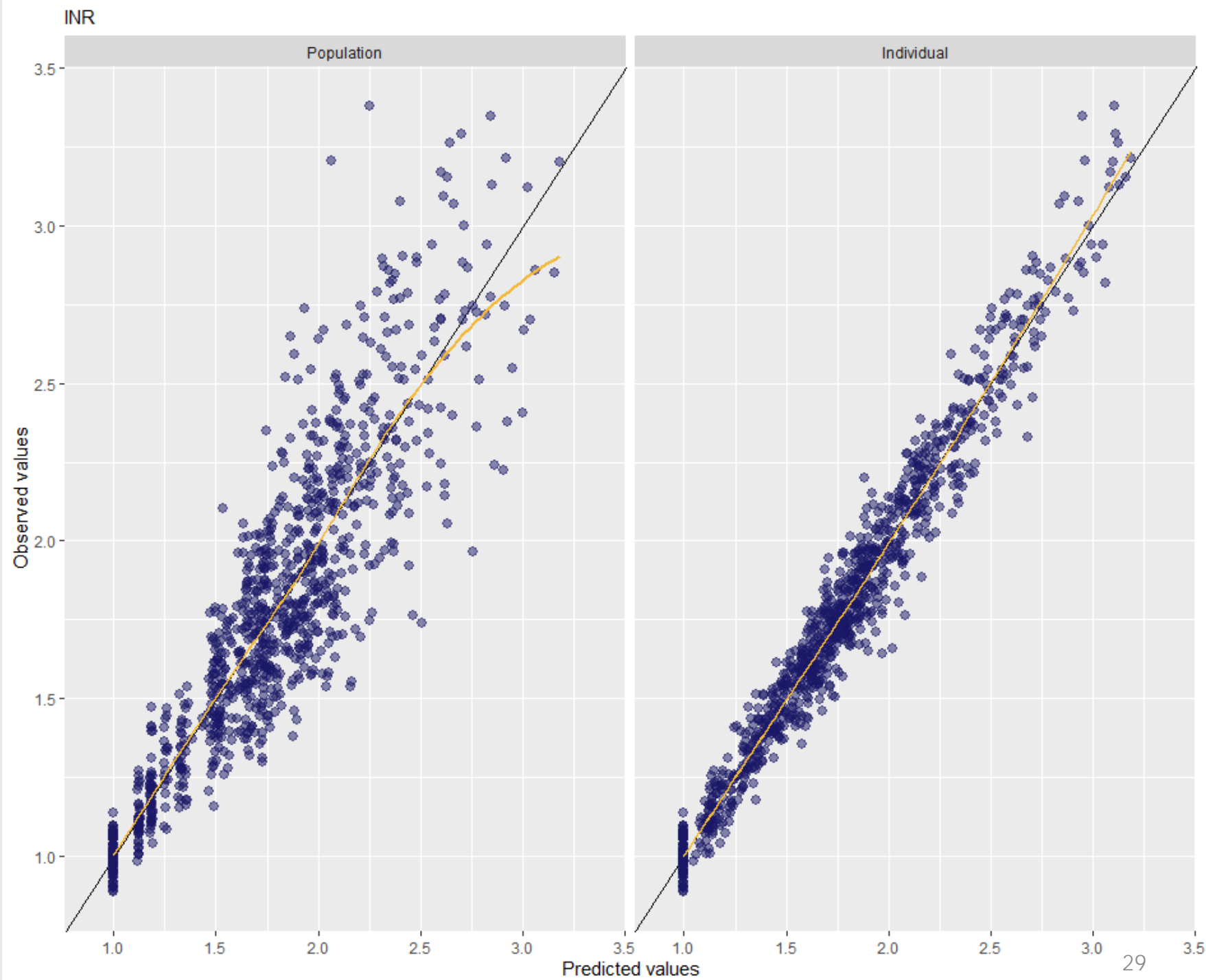
```
model({  
  k_aS = exp(k_aS.tv + eta.k_aS)  
  V1 = exp(V1.tv + eta.V1)  
  V2 = exp(V2.tv + eta.V2)  
  CL_S = exp(CL_S.tv + eta.CL_S + beta.CL_S.AGE * AGE_tr +  
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.2 * CYP2C9_gentyp_1.2 +  
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_1.3 * CYP2C9_gentyp_1.3 +  
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.2 * CYP2C9_gentyp_2.2 +  
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_2.3 * CYP2C9_gentyp_2.3 +  
    beta.CL_S.CYP2C9_gentyp_3.3 * CYP2C9_gentyp_3.3)  
  Q = exp(Q.tv + eta.Q)  
  kout = exp(kout.tv + eta.kout)  
  EC50 = exp(EC50.tv + eta.EC50 + beta.EC50.VKORC1_gentyp_GG *  
    VKORC1_gentyp_GG + beta.EC50.VKORC1_gentyp_AG * VKORC1_gentyp_AG)  
  Cc = Ac/V1  
  Cp = Ap/V2  
  Effect = Cc/(Cc + EC50)  
  INR = 1 + 20 * (1 - PD)  
  kin = kout  
  Ad(0) = 0  
  Ac(0) = 0  
  Ap(0) = 0  
  PD(0) = 1  
  d/dt(Ad) = -k_aS * Ad  
  d/dt(Ac) = k_aS * Ad - CL_S * Cc - Q * (Cc - Cp)  
  d/dt(Ap) = Q * (Cc - Cp)  
  d/dt(PD) = kin * (1 - Effect) - kout * PD  
  Cc ~ prop(b1)  
  INR ~ prop(b2)  
})
```

Goodness-of-fit:
ФК (концентрация)



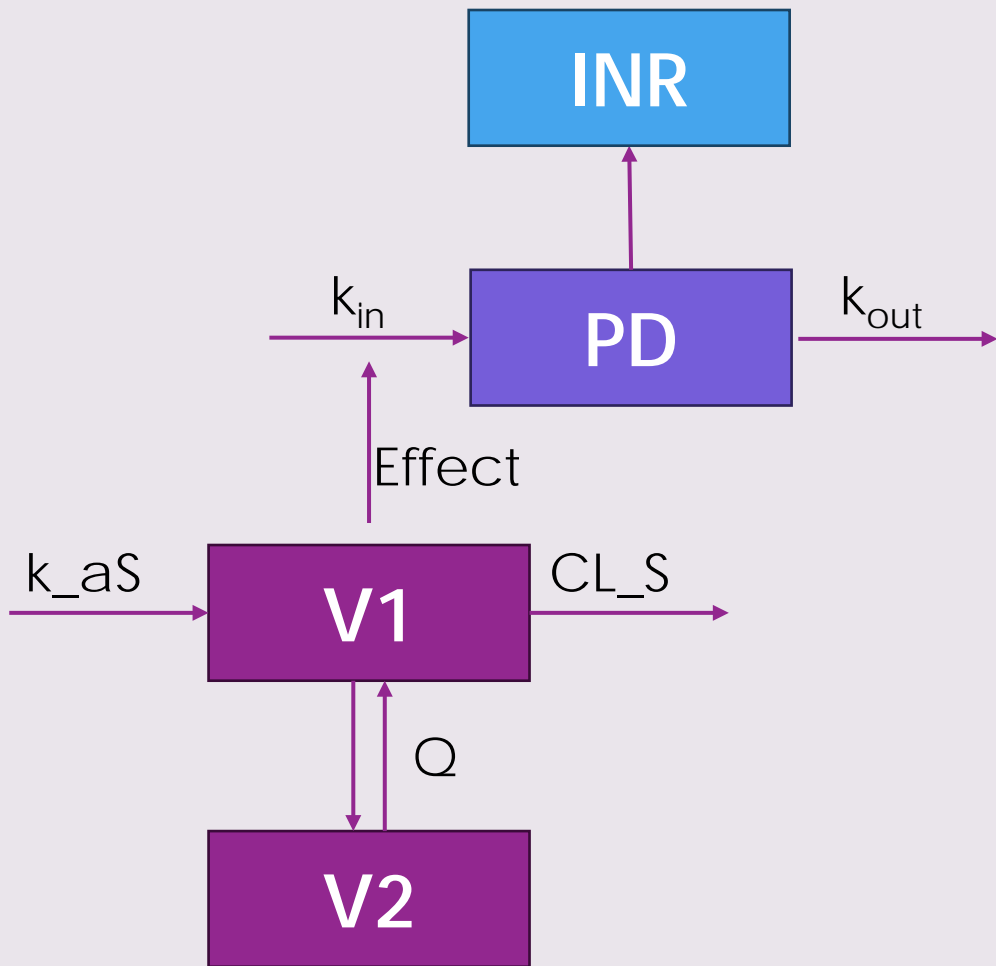
Goodness-of-fit:

ФД (МНО –
международное
нормализованное
отношение)



$$CL_S = f(\text{Age}, \text{CYP2C9_gentyp})$$

$$EC50 = f(\text{VKORC1_gentyp})$$



A PK-PD Model for Predicting the Impact of Age, *CYP2C9*, and *VKORC1* Genotype on Individualization of Warfarin Therapy

A-K Hamberg¹, M-L Dahl¹, M Barban², MG Scordo¹, M Wadelius¹, V Pengo², R Padriani² and EN Jonsson³

The aim of this study was to characterize the relationship between warfarin concentrations and international normalized ratio (INR) response and to identify predictors important for dose individualization. *S*- and *R*-warfarin concentrations, INR, and *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes from 150 patients were used to develop a population pharmacokinetic/pharmacodynamic model in NONMEM. The anticoagulant response was best described by an inhibitory E_{MAX} model, with *S*-warfarin concentration as the only exposure predictor for response. Delay between exposure and response was accounted for by a transit compartment model with two parallel transit compartment chains. *CYP2C9* genotype and age were identified as predictors for *S*-warfarin clearance, and *VKORC1* genotype as a predictor for warfarin sensitivity. Predicted INR curves indicate important steady-state differences between patients with different sets of covariates; differences that cannot be foreseen from early INR assessments alone. It is important to account for *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes and age to improve *a priori* and *a posteriori* individualization of warfarin therapy.

Выводы

- 1) Были изучены основные понятия и процессы фармакодинамики и фармакокинетики, выполнен литературный обзор свойств антикоагулянтов и, в частности, варфарина;
- 2) Разработан алгоритм автоматического поиска ковариат методом SCM с учетом идентифицируемости параметров и сжатия индивидуальных параметров;**
- 3) Полученная оптимальная модель адекватно воспроизводит исследуемые данные
- 4) Оптимальная модель соответствует модели, взятой из публикаций и использованной для создания датасета



**Modeling & Simulation
Decisions**

**Skolkovo
Institute of Science
and Technology**

Skoltech

Авторы

Анна Пономарева

Кирилл Жуденков

Виктория Кулеш

Анна Мишина

Наталия Кудряшова

Кирилл Песков