

Université de Montréal

**Amélioration de l'usage des psychostimulants en TDAH
pédiatrique par des régimes médicamenteux axés sur le
bien-être des patients :
Approche par modélisation et simulation**

par Sara SOUFSAF

Université de Montréal

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de maîtrise

en Sciences pharmaceutiques

option Pharmacologie

août, 2017

© Sara Soufsaf, 2017

Résumé

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble du développement neurologique connu principalement chez les enfants d'âge scolaire, mais aussi diagnostiqué à l'âge adulte. Les personnes souffrant de TDAH ont souvent du mal à porter attention, ont de la difficulté à contrôler les comportements impulsifs ou ont tendance à être trop actifs. Le TDAH a une prévalence mondiale qui se situe entre 5,29% et 7,1% chez les enfants et les adolescents. Les psychostimulants, principalement le méthylphénidate (MPH), existent sous forme à libération prolongée (*extended release* - ER) et à libération immédiate (*immediate release* - IR) par de nombreuses compagnies pharmaceutiques. À l'aide de critères cliniques et statistiques, cette étude vise à présenter une stratégie quantitative pour une meilleure utilisation combinée de ces médicaments, tout en respectant les besoins spécifiques d'un patient. En utilisant nos modèles pharmacocinétiques développés à partir de données cliniques de diverses formulations de MPH, nous avons généralisé notre stratégie de calcul, créée précédemment sur le MPH-IR, au cas d'utilisation combinée d'IR et ER. Elle se compose de trois étapes: tout d'abord, un processus de sélection clinique, suivi d'un processus de comparaison statistique (moyenne, ratio et variance) et, pour fournir des informations supplémentaires sur la comparaison, le calcul détaillé autour de la distribution de performance du régime. Cela permet de démontrer qu'un régime combiné des formulations ER et IR fonctionne mieux qu'un régime t.i.d. (*ter in die* – trois fois par jour) de formulations IR, avec une probabilité de 50,1% que la combinaison ait une performance supérieure d'au moins 10% le matin. La combinaison est également supérieure le matin à un régime q.d. (*quaque die* – une fois par jour) de formulation ER, avec une différence supérieure à 10% pour 47.1% des patients simulés. En utilisant cet algorithme, nous sommes en mesure d'adapter l'utilisation de médicaments psychostimulants à un patient, en tenant compte de sa routine quotidienne et de ses activités.

Mots-clés : TDAH, méthylphénidate, comparaison, régime, combinaison

Abstract

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder known mostly for school-aged children, but as well diagnosed in adulthood. People with ADHD often have trouble in paying attention, or difficulty in controlling impulsive behaviors, or being overly active. Worldwide it has been reported a prevalence between 5.29% and 7.1% in children and adolescents. Psychostimulants, mainly methylphenidate (MPH), are used in extended release (ER) and immediate release (IR) formulations from different pharmaceutical companies. Using clinical and statistical criteria, this study aims to present a quantitative strategy for better combined use of these medications, while respecting a patient's specific needs. Using our population pharmacokinetic models of various formulations of MPH with data in hand, we generalized our previously developed computational strategy to IR MPH in the case of combination use of IR and ER. It consists of three steps: a clinical selection process at first, followed by a statistical comparison process (mean, ratio and variance), and the detailed computation around the regime performance distribution as the last step to provide additional information on the comparison. A combination regimen of ER and IR formulations performs better than a t.i.d. of IR formulations, with a probability of 50.1% that the combination will outperform the t.i.d. regimen by a difference larger than 10% in the morning. The combination also outperforms a q.d. ER dosing regimen, with a difference larger than 10% in the morning for 47.1% of simulated patients. Using this algorithm, we are able to adapt the use of psychostimulant drugs to a patient, accounting for his daily routine and activities.

Keywords : ADHD, methylphenidate, comparison, regimen, combination

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	viii
.....	x
Remerciements.....	xii
Chapitre 1: Introduction	1
TDAH à travers le temps	1
18 ^{ème} siècle : Les débuts	1
19 ^{ème} siècle : Histoire pour enfant	2
20 ^{ème} siècle : Le début de la dimension scientifique	2
21 ^{ème} siècle : Prévalence et épidémiologie	3
Diagnostic du TDAH.....	4
DSM-II : « réaction hypercinétique de l'enfance »	4
DSM-III : « trouble du déficit d'attention et d'hyperactivité».....	4
DSM-IV : trois sous-types de TDAH	4
DSM-5 : enfants et adultes.....	4
Symptômes.....	5
Étiologie et pathophysiologie du TDAH	7
Étiologie : Derrière le tabou.....	7
Pathophysiologie : Derrière le mystère	8
Traitements du TDAH.....	10
Thérapie comportementale.....	10
Médication	10
Les régimes courants	13
Problèmes majeurs dans l'optimisation de dosage.....	13
Chapitre 2: Modélisation pharmacocinétique de population des médicaments.....	15

Analyses exploratoires.....	15
Choix du modèle	15
Éléments d'un modèle non linéaire à effets mixtes.....	17
Modèle non linéaire à effets mixtes	19
Évaluation du modèle	23
Graphiques diagnostiques	23
Erreurs d'estimation	26
Validation du modèle	27
Validation croisée.....	27
Inspection visuelle prédictive.....	28
Validation externe	29
Logiciel utilisé.....	29
Chapitre 3: Bioéquivalence des formes orales et de régimes	31
Concepts clés	31
Bio-inéquivalence ou bioéquivalence	33
Évaluation de la bioéquivalence	35
Bioéquivalence moyenne.....	37
Bioéquivalence de population.....	41
Bioéquivalence individuelle.....	42
Problématiques des formulations à libération modifiée du méthylphénidate.....	45
• C_{max}/SSC	46
• Surface sous la courbe partielle	47
Interchangeabilité des traitements.....	48
Chapitre 4: A Quantitative Strategy for combined use of current Psychostimulant Drug Formulations in ADHD Therapy	49
Introduction.....	50
Methods	53
Pharmacokinetics of immediate-release formulations	53
Data.....	53
Population PK models and estimated parameters	56

Pharmacokinetics of extended-release formulations.....	57
Data.....	57
Population PK models and estimated parameters	60
Performance score computation.....	61
Regimen Comparison	63
Absolute comparison (or Comparison in absolute terms)	63
Relative Comparison	68
Software.....	70
Results	71
Example 1: Ritalin (TID 15,15,5 mg) vs Concerta (27mg) +Ritalin (10mg).....	72
Example 2: Concerta (36mg) 7:30am vs Concerta (27mg) 7:30am + Ritalin(10mg) 7:30am	76
Example 3: Concerta (36mg) 7:30am vs Concerta (36mg) 7:00am	81
Discussion.....	86
References	88
Chapitre 5 : Discussion.....	90
Sommaire	90
Outils	90
Comparaison	91
Avantages et limites	93
Conclusion.....	95
Projets futurs.....	95
Utilisation en clinique.....	95
Rapidité.....	95
Critères de bioéquivalence	95
Théorème de Fieller.....	96
Coût des traitements	97
Bibliographie	i
Annexe 1 : Critères diagnostiques du DSM-5	i

Liste des tableaux

Tableau I. Doses et régimes thérapeutiques de méthylphénidate approuvés par la FDA qd : une prise par jour, bid: deux prises par jour; tid : trois prises par jour.....	13
Tableau II. Comparaison des types d'études nécessaires pour des études de bioéquivalence selon les agences règlementaires	40
Tableau III. Comparaison des critères de bioéquivalence selon les agences règlementaires à retrouver entre 80% et 125%	40
Tableau IV. Approches de bioéquivalences et leurs critères d'évaluation et d'acceptation.	44

Liste des figures

Figure 1. Ebenezer, Ivor S. The inverted U-shaped relationship between noradrenaline (NA) concentrations and the signal length of a relevant stimulus and dopamine (DA) concentration and the level of noise (distraction). 2015. Neuropsychopharmacology and therapeutics. Web. 21 juil. 2017. < http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781118385777 >.	9
Figure 2. Schématisation d'un modèle pharmacocinétique à un compartiment avec administration orale et absorption de premier ordre.	20
Figure 3. Illustration des modèles d'erreur populationnels. Les estimations individuelles de la clairance sont en noir, la prédiction du patient i par le modèle (CL_i) sont en bleu, la prédiction individuelle de la clairance (TVCL) est en rouge, la variabilité interindividuelle est η_i	22
Figure 4. Illustration des modèles d'erreur individuels. Les observations individuelles sont en gris, les concentrations pour ce patient par le modèle sont en bleu et les prédictions populationnelles sont en rouge et la variabilité résiduelle au temps j pour l'individu i est $\epsilon_{i,j}$	23
Figure 5. Quatre exemples de graphiques diagnostiques: (A) IPRED vs DV, (B) PRED vs DV, (C) RES vs PRED, (D) RES vs TEMPS.	25
Figure 6. Exemple d'histogramme de la distribution des paramètres (A) et de la variabilité (B) suite à une validation par bootstrap (23).	28
Figure 7. Exemple de graphique VPC. Les points noirs sont les données observées, les lignes continues sont les 5 ^{ème} , 50 ^{ème} et 95 ^{ème} percentiles des données et les barres sont les intervalles de confiance de prédiction des percentiles suite au VPC.	29
Figure 8. Cacul numérique de la surface sous la courbe par la méthode des trapèzes avec SSC_I illustrée en bleu foncé.	33
Figure 9. Approches de bioéquivalence et leurs critères de comparaison évalués.	36
Figure 10. Profil pharmacocinétique du Metadate CD (capsule) et du Concerta (comprimé). Source : référence (36).	45
Figure 11. Proportion des simulations jugées bioéquivalentes en fonction d'un changement de taux d'absorption de la formulation test par rapport au taux d'absorption de la formulation de référence pour les paramètres de SSC_p 0-4h, SSC_p 0-6h, AUC_T , AUC_I et C_{max} , pour deux formulations différentes de méthylphénidate. Source : référence (38).	48
.....	78

Liste des abréviations

AEM : Agence européenne des médicaments

AUC : *Area under the curve*

b.i.d : deux fois par jour

C_{max} : Concentration maximale observée

CV: Coefficient de variation

DA: Dopamine

DSM-II : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Deuxième édition

DSM-III : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Troisième édition

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quatrième édition

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cinquième édition

ER: Extended Release

FDA: US Food and Drugs Administration

IC₉₀: Intervalle de confiance à 90%

IR: Immediate Release

MSE : Erreur quadratique moyenne (*mean squared error*)

NA : Noradrélanie

NLME : Non linear mixed effect

q.d. : une fois par jour

SE : erreur type d'estimation

SSC : Surface sous la courbe

SSCp : Surface sous la courbe partielle

SSCp 0-4 h : SSCp de temps 0 à 4 heures post-dose

SSCp 0-6 h : SSCp de temps 0 à 6 heures post-dose

TDAH : Trouble du déficit de l'attention et d'hyperactivité

t.i.d. : trois fois par jour

T_{max} : Temps au moment de la concentration maximale observée

VPC : *Visual predictive check*

À Mamitou, Papitou,
Zizou et Vanou
pour être là, encore et toujours!

When you work you are a flute through whose heart the whispering of the hours turns to music.

[...]

And what is it to work with love?

It is to weave the cloth with threads drawn from your heart,
even as if your beloved were to wear that cloth.

Gibran Khalil Gibran, The Prophet

Remerciements

Avant d'entamer la lecture qui résume le travail accompli pendant deux ans à la maîtrise, plusieurs «Merci! Et encore merci! Et milles fois merci!» se doivent. Le premier, bien sûr, pour un directeur de recherche exceptionnel, Jun Li, et pour une co-directrice qui ne l'est pas, Fahima Nekka. Avec leurs innombrables conseils académiques et leur présence constante pour répondre aux questions ou pour corriger, ils sont décidément des directeurs académiques hors pair. Personne ne peut le contester ni espérer avoir mieux! Il existe, grâce à eux, une ambiance d'équipe qui fait envier tous les autres.

En plus de son encadrement de mon projet de recherche, Jun Li m'a aussi fourni une des plus belles analogies que j'ai rencontrée et qu'il faut partager :

En recherche, tout peut être traduit en botanique. De la sorte, un article scientifique est similaire à un arbre. Alors que l'arbre supporte des branches, qui chacune est décorée par des feuilles, l'article est ramifié en sections, qui chacune est agrémentée par des mots bien écrits. Plus la recherche est fructueuse, plus le jardin académique se remplit d'arbres et d'arbustes et s'agrandit pour devenir une forêt.

Je remercie également Sylvie Marleau et Olivier Barrière pour avoir accepté d'être présidente-rapporteur et membre du jury de mon mémoire.

Philippe Robaey, pour avoir fait partie de mon comité consultatif, pour tous vos conseils cliniques et pour m'avoir accueillie dans votre équipe pour la suite de vos projets, je vous dis un grand merci du fond du cœur.

Pour mon amour de la pharmacométrie, son partage de la clé secrète pour débloquent l'imagination et pour toutes ses idées (peu importe la langue utilisée), merci à Guillaume. Pour son support dans mes moments de doute, ses explications statistiques répétées maintes et maintes fois sans s'exaspérer et pour être un confident inégalé, merci à Steven. For making NONMEM, R and pharmacometrics understandable and for all the voice notes helping me from afar, thank you Mario. For the constant laughs and the great writing advice that we should not divulge, thank you Abdullah. Pour le son «o» le plus prolongé du mot «Allo» et l'humeur joyeuse la plus contagieuse, merci à Florence. Thanks to Leila and Morgan for being the best teachers. Pour les conversations thérapeutiques, les histoires de vie et l'introduction au CECSP,

un gros merci à Katia. Pour les innombrables sorties et anecdotes de vies, merci à Soudeh et Jean-Michel.

Finalement, aux meilleurs parents du monde (les miens sont vraiment les meilleurs du monde!), merci n'est pas assez! Ils ont instillé en moi l'amour de l'école et m'ont toujours supporté dans toutes mes décisions. J'espère atteindre une fraction de tout ce qu'ils sont.

Avec ce mémoire et l'aide de tous ceux mentionnés, j'espère donc avoir commencé mon petit jardin et continuer à planter jusqu'à rivaliser avec l'Amazonie.

Chapitre 1: Introduction

TDAH à travers le temps

La définition et appellation du TDAH (trouble de déficit d'attention et d'hyperactivité) ont subi une longue série de remodelage pour arriver à ce qu'elles sont aujourd'hui.

18^{ème} siècle : Les débuts

Les plus anciens cas de patients pouvant avoir été identifiés comme souffrant d'un trouble similaire à celui défini par le TDAH remontent à la fin du 18^{ème} siècle dans un ouvrage publié en 1798 par **Alexander Crichton**. Ce dernier était un médecin écossais qui avait décidé de faire le tour de plusieurs hôpitaux d'Europe et de chercher à répertorier les troubles mentaux. Comme il est l'un des précurseurs de l'étude de ces troubles, il est cité pour les premières apparitions du TDAH dans la littérature. Crichton a résumé les cas des patients qu'il a rencontrés et des maladies mentales en trois tomes publiés sous le nom «*An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and their effects*» (1). Dans son œuvre, on y retrouve une description de ses patients qui souffrent d'une « attention changeante » et les causes possibles qu'y perçoit Alexander Crichton. Nous pouvons rapprocher sa définition d'«incapacité à porter une constante attention nécessaire à un objet» et d'«attention incessamment retirée d'un objet à l'autre» aux critères courants qui définissent le TDAH : difficulté de porter et de garder l'attention du patient sans être distrait par un stimuli externe (2). En plus de rapporter des comportements similaires aux définitions d'aujourd'hui, il fournit deux cas de manque d'attention comme on connaît aujourd'hui; certains enfants sont nés avec les symptômes tandis que d'autres symptômes surviennent suite à des problèmes nerveux. Pour tous les deux, il note une difficulté dans l'éducation de ces enfants, mais il remarque aussi que, une fois plus âgés, cette difficulté est atténuée ou disparue. Ainsi, en ce qui a trait aux causes et conséquences, Alexander Crichton se rapproche de nos définitions et connaissances actuelles du TDAH.

Cependant, une disparité majeure réside dans les écrits d'Alexander Crichton puisque ces derniers ne font jamais mention des symptômes d'hyperactivité (1).

19^{ème} siècle : Histoire pour enfant

Le 19^{ème} siècle enrichit beaucoup les connaissances sur le TDAH par la présence de nombreux médecins qui cessent de considérer les patients souffrant de troubles mentaux comme des criminels, mais bien comme des personnes nécessitant de l'aide médicale.

En **1844**, un médecin allemand nommé **Heinrich Hoffmann** a publié un recueil d'histoires illustrées pour enfants, « *Struwwelpeter* ». Il raconte, entre autres, l'histoire de « *Zappelphilipp* » (Philippe l'agité). Philippe est à table avec sa famille et son comportement toujours agité entraîne un conflit avec son père qui finit par le renversement de Philippe et de la nourriture par terre. Par ce récit, Heinrich Hoffmann introduit de nouveaux concepts associés au TDAH : l'hyperactivité, la persistance prolongée des symptômes, le comportement d'insubordination et les conflits avec autrui. Bien que ce travail ne soit pas un travail visant un public scientifique, il apparaît parmi ceux portant sur le TDAH parce qu'il est toujours utilisé comme un exemple imagé du trouble (1).

20^{ème} siècle : Le début de la dimension scientifique

En **1902**, on note le début de la définition moderne du TDAH. Dr. George Still est souvent cité comme celui ayant introduit le concept du TDAH (1). George Still était un pédiatre britannique qui, en 1902, a donné 3 conférences portant sur les comportements anormaux des enfants. Il y expliquait les deux cas possibles de TDAH, les problèmes en éducation, les symptômes du TDAH, comme mentionné par Alexander Crichton, et y ajoutait aussi beaucoup de critères et informations qui se retrouvent maintenant dans le DSM-5 (plus de détails à la section **DSM-5 : enfants et adultes** à la page 4) (3). Entre autres, il constate une fréquence de TDAH trois fois plus grande chez les garçons que chez les filles et il remarque que les symptômes apparaissent surtout avant l'âge de 7 ans. Ces deux observations corrélaient parfaitement avec l'épidémiologie du TDAH rapportée de nos jours. L'élément majeur qui est ajouté lors des conférences de Still est l'impulsivité. En effet, Still dresse une liste de symptômes, dont l'élément central réside en l'incapacité de l'enfant à réagir sans réclamer une

satisfaction immédiate de ses désirs, sans aucun égard pour les autres. George Still amène aussi le concept d'hyperactivité très brièvement dans un des cas qu'il décrit. Bien que Still se rapproche énormément du TDAH du DSM-5 par la mention de l'impulsivité et de l'hyperactivité en plus du déficit d'attention, il s'en éloigne aussi par d'autres cas. George Still ne séparait donc pas les différents problèmes comportementaux de ses patients, faisant l'amalgame avec ceux que nous définissons aujourd'hui comme des signes de TDAH avec tous les autres cas qu'il avait observés.

21ème siècle : Prévalence et épidémiologie

Statistiques sur le diagnostic du TDAH

Selon les sources et les pays, la prévalence du TDAH varie énormément. Mondialement, elle est estimée à 5.29%, ce qui en fait le trouble mental le plus fréquent (4). Depuis 1979, la prévalence a triplé selon la littérature (4, 5). Plusieurs raisons peuvent expliquer cette augmentation, dont principalement des critères de diagnostics plus inclusifs avec la réécriture des DSM. Ainsi, entre 1994 et 2007, il y a eu une augmentation de 1.9 fois de la prévalence de TDAH chez les enfants canadiens de l'âge scolaire (2.2% à 4.1%). Comparativement aux filles, le nombre de garçons diagnostiqués avec un TDAH garde environ toujours le rapport 3 :1.

Statistiques sur la prescription de médicaments pour le TDAH

Pour la même période de 1994 à 2007, le pourcentage d'enfants recevant des traitements médicamenteux pour le TDAH a également augmenté. Cette hausse qui est d'un facteur de 1.6 (de 1.3% à 2.1%) ainsi que l'augmentation du pourcentage d'enfants diagnostiqués à qui on prescrit un traitement (de 43.4% à 59.3%) démontrent l'importance et l'impact de l'avancement des connaissances scientifiques sur le TDAH. En effet, le nombre d'enfants diagnostiqués recevant un traitement médicamenteux ne cesse d'augmenter, avec un recours accru aux stimulants, précédemment surtout utilisés pour traiter la narcolepsie, les troubles de comportement ou d'apprentissage (4, 5).

Diagnostic du TDAH

Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) est un guide de l'association psychiatrique américaine pour aider dans la classification des troubles mentaux. Il est l'une des références principales utilisées en psychiatrie.

DSM-II : « réaction hypercinétique de l'enfance »

Les critères diagnostiques du TDAH font leur apparition dans la deuxième édition du DSM, en 1968, sous le nom de « réaction hypercinétique de l'enfance ». Les critères de diagnostic ne tournaient qu'autour de l'hyperactivité des enfants.

DSM-III : « trouble du déficit d'attention et d'hyperactivité »

En 1980, le DSM a été mis à jour pour ajouter les troubles d'attention, d'impulsivité à l'hyperactivité déjà mentionnée dans le DSM-II. Le nom a été changé pour devenir « trouble du déficit d'attention : avec ou sans hyperactivité ». Ce n'est qu'en 1987, avec une mise à jour du DSM-III, qu'on adopte au trouble le nom qu'on lui connaît aujourd'hui : trouble du déficit d'attention et d'hyperactivité (TDAH) (6).

DSM-IV : trois sous-types de TDAH

Avec la mise à jour du DSM en 1994, on y voit apparaître une catégorisation du TDAH selon l'intensité des symptômes :

- surtout inattentif
- surtout hyperactif et impulsif
- une combinaison de sous-types (6).

DSM-5 : enfants et adultes

La cinquième édition du DSM a comme principale modification l'inclusion de critères de diagnostic chez les adultes, étant donné les versions précédentes qui se concentraient sur les enfants. En effet, chez les adultes, les symptômes d'inattention sont souvent plus importants que ceux d'hyperactivité ou d'impulsivité. De plus, les adultes présentent plus de comorbidités, tels

que des troubles d'anxiété ou d'humeur, qui affectent les traitements du TDAH ainsi que des autres maladies (7).

Aussi, les sous-types établis au DSM-IV ont été supprimés et remplacés par des critères cliniques qui peuvent permettre une gradation du trouble plutôt qu'une catégorisation. Avant le DSM-5, si un enfant ne répondait pas à 6 critères d'inattention **et** 6 critères d'hyperactivité, il ne pouvait pas être diagnostiqué avec un TDAH (2).

L'âge maximum d'apparition des symptômes devient fixé à 12 ans pour inclure les adolescents chez qui on voit aussi apparaître le trouble, mais qui étaient exclus dans les versions précédentes du DSM qui ne couvrait que les enfants d'âge maximal de 7 ans.

Ainsi, à l'aide du DSM-5 et de plusieurs questionnaires, il devient plus facile pour un psychiatre de diagnostiquer un TDAH et son sous-type. Les critères de diagnostic du DSM-5 sont présentés à l'Annexe 1 : Critères diagnostiques du DSM-5 .

Symptômes

Les symptômes peuvent être classés en trois catégories : inattention, impulsivité et hyperactivité. Les symptômes doivent être continus et présents au moins dans deux environnements (maison et école, par exemple). Ils doivent être observés pendant au moins 6 mois avant qu'un diagnostic ne puisse être établi et ils doivent affecter les activités quotidiennes du patient (2).

Inattention

Pour qu'un critère d'inattention puisse être établi, il faut que la personne ne puisse pas fixer son attention, dans le temps, ni prêter attention aux détails. L'organisation ou le respect des instructions sont aussi difficiles à accomplir. Ainsi, elle fera souvent des erreurs, n'écouter pas quand on lui adresse la parole, ne finira pas les tâches qu'on lui donne, évitera les travaux demandant des efforts mentaux ou perdra souvent ses objets (2).

Impulsivité

L'impulsivité se manifeste par une interruption constante des autres due à une difficulté à attendre patiemment son tour dans la conversation (2).

Hyperactivité

Lorsque la personne est en mouvement constant, on parle d'hyperactivité. Il se peut aussi que la personne atteinte du TDAH parle énormément ou qu'elle ne puisse pas rester immobile (2).

Étiologie et pathophysiologie du TDAH

Bien que le TDAH soit un trouble assez fréquent, les causes ne sont pas tout à fait claires. Cependant, toutes les études se concentrent essentiellement sur l'étude de la dopamine, que ce soit son métabolisme ou son mécanisme d'action (8).

Étiologie : Derrière le tabou

Facteurs génétiques

Plusieurs études sur des familles et des jumeaux monozygotes indiquent que l'étiologie du TDAH est grandement génétique (dans 75% des cas). L'étude des gènes rapporte l'impact de gènes différents. Certaines études indiquent une corrélation avec le gène du transporteur de dopamine (DAT1) alors que d'autres relient le TDAH au gène du récepteur dopaminergique (DRD4) (8).

Facteurs environnementaux

Plusieurs autres corrélations plausibles ont été étudiées dans le cadre du TDAH. Les plus vérifiées sont au nombre de quatre.

La première corrélation est chez les enfants dont les mères fumaient du tabac, consommaient de l'alcool ou des stéroïdes lors de leur grossesse. Comme il ne s'agit pas d'un cas généralisable à tous les enfants, il a été suggéré qu'il serait lieu d'une association de ces facteurs avec une certaine prédisposition génétique plutôt que d'un lien de causalité.

La seconde corrélation est la présence élevée de plomb dans le corps. Une étude réalisée en 1979 rapportait un lien étroit entre l'attention des enfants et leur plombage dentaire. Il s'avère ainsi qu'une grande quantité de plomb diminue les niveaux de dopamine dans le cerveau. Le problème persiste aujourd'hui dans la présence du plomb qui n'est toujours pas éradiquée.

Le troisième facteur de risque réside dans certaines infections (rubéole), la jaunisse et les blessures au cerveau. En effet, un tiers des enfants qui subissent des blessures graves au cerveau souffrent de TDAH dans leur vie (8).

Le dernier facteur important est l'abus physique ou émotionnel qui cause non seulement un TDAH, mais aussi plusieurs autres maladies psychiatriques telles que des dépressions, des désordres bipolaires, de l'anxiété ou de la schizophrénie.

Pathophysiologie : Derrière le mystère

Les explications neurologiques du TDAH émanent surtout de l'observation des traitements. En effet, les psychostimulants augmentent la concentration synaptique de noradrénaline et de dopamine. Les systèmes monoaminergiques seraient donc impliqués dans le TDAH.

En raison de son rôle dans l'inhibition motrice, de l'attention et des fonctions de mémoire, de travail et de raisonnement, le cortex préfrontal a été étudié dans le cadre du TDAH. Ainsi, on a observé qu'il est d'une plus petite taille chez les personnes atteintes du TDAH, enfants ou adultes. Il est l'endroit où il y a des défauts dans la régulation des catécholamines (surtout noradrénaline et dopamine) (6).

Noradrénaline

Le rôle de la noradrénaline est de sensibiliser et d'activer les neurones pour des informations utiles. Cet effet d'activation suit la forme d'une fonction quadratique, tel qu'illustré à la Figure 1. En effet, pour des concentrations modérées (B), les neurones sont davantage activés aux informations utiles. Cependant, pour des concentrations plus élevées, le signal est plus bas et l'attention est moins dirigée vers les stimuli utiles, tout comme une personne stressée a une attention réduite.

Cette corrélation a été expliquée par les récepteurs adrénergiques post-synaptiques. Les concentrations modérées de noradrénaline agissent sur les récepteurs post-synaptiques α_{2A} , alors que les concentrations élevées agissent plutôt sur les récepteurs α_1 et β post-synaptiques (2, 9). Il a été observé chez les animaux qu'un agoniste des récepteurs α_2 améliorerait la mémoire et l'attention alors qu'un antagoniste de ces mêmes récepteurs avait l'effet inverse. Ainsi, avec des concentrations modérées de noradrénaline, il est possible de stimuler les récepteurs α_2 et de diminuer les symptômes du TDAH.

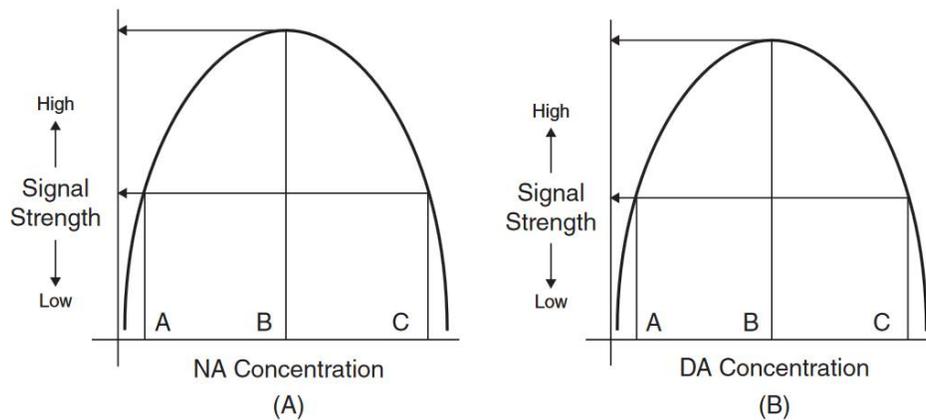


Figure 1. Ebenezer, Ivor S. *The inverted U-shaped relationship between noradrenaline (NA) concentrations and the signal length of a relevant stimulus and dopamine (DA) concentration and the level of noise (distraction)*. 2015. Neuropsychopharmacology and therapeutics. Web. 21 juil. 2017. < <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781118385777> >.

Dopamine

Inversement à la noradrénaline, le rôle de la dopamine est d'inhiber l'activation de neurones suite à une exposition à de l'information inutile afin d'empêcher les stimuli distrayants. Le récepteur à dopamine D_1 est celui qui est le plus important dans ce rôle. La dopamine suit la même forme quadratique de signal que la noradrénaline, tel qu'illustré à la Figure 1. De ce fait, lorsque les concentrations de dopamine sont basses, les stimuli distrayants ne sont pas inhibés et la personne ne peut pas se concentrer. Or, on observe aussi le même cas lorsque les niveaux de dopamine sont trop élevés; une personne stressée ne peut pas se concentrer. Donc, à une concentration moyenne de dopamine, les récepteurs D_1 seront stimulés. L'information inutile sera filtrée et la concentration sera augmentée.

Ainsi, les faibles niveaux de noradrénaline et de dopamine agiront de concert pour hausser la sensibilité à la distraction et diminuer la concentration sur ce qui est important.

Traitements du TDAH

Les traitements pour le TDAH sont séparés en deux grandes catégories : la thérapie comportementale et la médication.

Thérapie comportementale

Pour aider le patient souffrant de TDAH à gérer ses symptômes, plusieurs auteurs ont proposé des stratégies de psychoéducation. Selon les auteurs, un total de 8-16 sessions avec un expert (psychoéducateur, psychologue, travailleur social) permettent de cerner différents buts (10). Selon la progression des séances, l'expert aborde la distractivité, l'organisation, la planification ou la restructuration cognitive chez le patient. Il lui donne des exercices et le sensibilise aux impacts du TDAH dans sa vie. Ce type de traitement a été prouvé efficace et se justifie surtout dans les cas de patients qui ne répondent pas aux traitements médicamenteux (11).

Médication

Les traitements médicamenteux sont pris par seulement 69% des patients diagnostiqués avec un TDAH(12). Les prescriptions se catégorisent en non-stimulants ou psychostimulants. Les stimulants sont les premiers médicaments à être prescrits, avec 70% des patients qui y répondent favorablement. Parmi ceux qui échouent à l'utilisation de leur premier stimulant, un autre 70% réagissent bien à une autre classe de stimulants.

Les stimulants

Les stimulants sont les médicaments les plus populaires. Ils étaient utilisés surtout pour la narcolepsie, les troubles de comportement ou d'apprentissage (1). Les ingrédients actifs principaux utilisés dans les formulations courantes sont les amphétamines et le méthylphénidate. Leur action pharmacologique passe par l'inhibition de la recapture synaptique de la dopamine et de norépinephrine. L'amphétamine est aussi des inhibitrice de de la monoamine oxidase (13).

Leurs effets secondaires sont dépendants de la dose et peuvent inclure des pertes de poids et des troubles de sommeil. Cependant, comme ces effets secondaires sont aussi observés chez

des patients sous placebo, ils sont alors aussi considérés comme résultant du TDAH plutôt que des traitements.

Amphetamine

Les amphétamines sont les premiers stimulants à avoir été synthétisés et ont été utilisés dans les guerres depuis le 19^{ème} siècle pour stimuler les soldats et les garder alertes (6). Ils sont présents sous une formulation à libération immédiate (Dexedrine, Dextrostat, Adderall) ou sous une formulation à libération prolongée (Adderall XR). La durée moyenne d'efficacité pour les sels d'amphétamine à libération immédiate est de 4 à 6 heures; les formulations à libération prolongées gardent leurs effets jusqu'à 12 heures après la prise.

Les sels d'amphétamine existent aussi sous la forme d'une prodrogue, lisdexamfetamine (Vyvanse), qui est séparée par des enzymes dans le cytosol des globules rouges en lysine et d-amphétamine (14). Ceux-ci ont un effet thérapeutique qui dure 14 heures (13).

Méthylphénidate

Le méthylphénidate est le médicament le plus prescrit au Canada pour le TDAH (15). Les formulations de méthylphénidate sont constitués d'un mélange racémique de d-thréo et l-thréo isomères, deux formes non énantiomérique, non superposables, ni l'image l'une de l'autre et avec deux substituants identiques sur le même côté (13).

Il existe des formulations de méthylphénidate à libération immédiate (Ritalin, Metadate, Focalin) et des formulations à libération prolongée (Concerta, Metatdate CD, Quillivant XR, Aptensio). Les formulations à libération immédiate ont une durée moyenne d'action de 4 à 6 heures et requièrent donc une prise deux ou trois fois par jour (13).

Les formulations à libération prolongée permettent plutôt de maintenir un effet thérapeutique pendant 8 à 12 heures et éliminent la nécessité de prises multiples. Il s'agit d'une relâche graduelle de l'ingrédient actif à travers une couche de cire ou, par la pression de l'eau, à travers une micro-ouverture. Un autre type de formulation implique un mélange de billes qui relâchent l'ingrédient actif à différents moments. Finalement, des patchs transdermiques ont aussi été développés (Daytrana) comme alternative à être utilisés pour les patients qui ont de la difficulté à avaler un comprimé (13).

Les non-stimulants

Les non-stimulants sont des traitements moins prescrits en raison de leur bas taux de réponse. Ils sont donc utilisés en cas d'échec de traitement avec un stimulant. Deux ingrédients actifs sont essentiellement utilisés : atomoxetine et guanfacine.

Atomoxetine

L'atomoxetine (Strattera) est prescrit dans le TDAH pour son rôle inhibiteur de la recapture noradrénergique. Son métabolisme, principalement par CYP2D6 peut causer des problèmes d'interactions médicamenteuse pour les métaboliseurs lents. Tout comme les stimulants, l'atomoxetine existe en libération immédiate et nécessite une ou deux doses par jour en raison de sa demi-vie moyenne de 4.5 heures pour les métaboliseurs normaux (16). Cependant, contrairement aux stimulants, l'atomoxetine voit son effet maximal après 3 à 4 semaines de traitement, possiblement en raison de l'adaptation neuronale aux changements des récepteurs noradrénergiques (16).

Alors que le méthylphénidate bloque les transporteurs noradrénergiques et dopaminergiques, l'atomoxetine n'agit que sur les transporteurs noradrénergiques.

Guanfacine

La guanfacine est une formulation à libération prolongée qui agit comme agoniste des récepteurs α_{2A} post-synaptiques. Ils sont souvent prescrits en combinaison avec les stimulants pour un effet thérapeutique grandement amélioré.

Les régimes courants

Comme le méthylphénidate est le médicament le plus prescrit, nous ne considérerons que cet ingrédient actif pour le reste du mémoire, le Tableau I représente les doses de méthylphénidate qui seront étudiés dans ce mémoire.

Nom commercial	Doses commercialisées	Posologie habituelle
Formulation à libération immédiate		
Ritalin	2.5, 5. 10. 20 mg	5 mg – 20 mg (bid, tid)
Formulation à libération immédiate		
Concerta	18, 27, 36, 54 mg	Enfants : 18-54 mg (qd) Adultes : 18-72 mg (qd)

Tableau I. Doses et régimes thérapeutiques de méthylphénidate approuvés par la FDA qd : une prise par jour, bid: deux prises par jour; tid : trois prises par jour¹.

Les pratiques courantes de prescription consistent à débiter avec une dose faible et de l'augmenter jusqu'à obtenir un effet thérapeutique désiré. Malgré le fait qu'une prise multiple d'une formulation immédiate puisse être plus efficace qu'une prise unique à libération prolongée, plusieurs médecins choisissent de prescrire une formulation à libération prolongée pour éviter au patient des prises multiples pendant la journée (13).

Dans les pratiques courantes, la littérature rapporte des effets bénéfiques pour la combinaison d'une formulation à libération prolongée de faible dose associée à une formulation à libération immédiate (17).

Problèmes majeurs dans l'optimisation de dosage

Le régime thérapeutique du TDAH présente encore aujourd'hui plusieurs problèmes. Le processus de sélection de la bonne dose et de la bonne formulation demeure incertain et encore axé sur l'expérience du médecin et du processus essai-erreur (13). De plus, il existe une grande

¹ Adapté de McGough, James. (2014). *ADHD*. Oxford University Press, USA. Récupéré le 19 juin 2017, de <<http://www.mylibrary.com?ID=629271>>

variabilité des paramètres pharmacocinétiques, avec des coefficients de variation allant de 15 à 76,5% selon la formulation et le produit de référence (18).

Avec le grand nombre de formulations, originales et génériques et la possibilité de différentes combinaisons, il est important de mettre au point une méthode fiable pour la comparaison des régimes posologiques possibles de méthylphénidate pour le traitement du TDAH.

Chapitre 2: Modélisation pharmacocinétique de population des médicaments

La pharmacométrie est une branche scientifique interdisciplinaire issue de la pharmacologie clinique, mais qui comprend dans son arsenal des modèles quantitatifs dans les domaines de la biologie, de la pharmacologie et de la physiologie, sous formes mathématiques ou statistiques, pour décrire quantitativement les interactions entre les xénobiotiques et les patients, les effets bénéfiques et les effets secondaires liés à ces derniers (19). La modélisation et la simulation sont au centre de la pharmacométrie. Elle est un outil essentiel pour l'analyse des concentrations plasmatiques en fonction du temps et tient compte des facteurs pouvant les faire fluctuer et expliquer leur relation, que ce soit les caractéristiques des patients ou des médicaments. Depuis plusieurs années, la modélisation pharmacocinétique de population est devenue un outil important dans la recherche et le développement des médicaments grâce à son pouvoir dans la quantification de la variabilité inter-sujets et la variabilité intra-sujet. On peut résumer la procédure de la recherche d'un modèle en trois étapes : analyses exploratoires des données, choix du modèle plausible et évaluation ou validation du modèle.

Analyses exploratoires

Afin d'effectuer la modélisation pharmacocinétique avec des données, une bonne analyse et réorganisation de celles-ci est primordiale. Cette étape, souvent appelée l'analyse exploratoire, permet de vérifier la qualité des données brutes, d'éliminer les erreurs de retranscription, de visualiser les données extrêmes et même les valeurs aberrantes. Cette exploration peut aussi indiquer une structure plausible dans un premier temps pour le modèle pharmacocinétique à développer (20).

Choix du modèle

Le but de construire un modèle pharmacocinétique d'un médicament est de dresser un bilan quantitatif de la disposition du médicament après son administration, en fonction du temps

dans le corps humain ou bien dans des organes spécifiques. L'application de ce modèle nous permet de comprendre et de décrire le mouvement du médicament dans notre système sanguin, nos organes et nos tissus. Elle permet en plus de prédire le parcours du médicament. Pour atteindre ses objectifs, la qualité du modèle est primordiale. Elle est jugée par sa capacité de reproduire des données observées.

À l'étape exploratoire, un modèle initial, souvent simple, peut être désigné au début de la modélisation pharmacocinétique. Des modèles compartimentaux sont souvent proposés pour caractériser les propriétés pharmacocinétiques des médicaments, en simplifiant le corps à quelques compartiments homogènes, dans lesquels le médicament est rapidement diffusé, et en donnant une approximation de la cinétique corporelle du médicament (21). Suite à ce modèle initial, plusieurs autres modèles plus complexes peuvent être proposés et testés. Le choix de ces modèles doit cependant être fondé sur des arguments scientifiques, surtout biologiquement et pharmacologiquement viables. En règle générale, le nombre de compartiments est dicté par le nombre de phases observées dans les données de concentration en fonction du temps transformées en échelle logarithmique. Plus le modèle se complique, moins la précision d'estimation de ses paramètres est grande. Pour éviter les problèmes causés par l'utilisation d'un nombre exagéré de paramètres dans un modèle pharmacocinétique, il faut chercher des modèles ayant un équilibre entre une bonne prédiction et une bonne précision (20).

Plusieurs approches de modélisation et types de modèles pharmacocinétiques coexistent dans la pratique de la pharmacométrie, et chacun dépend des besoins spécifiques du modélisateur ou du milieu de recherche. Cependant, la méthodologie la plus connue et la plus répandue aujourd'hui est celle qui utilise des **modèles non linéaires à effets mixtes** (*Nonlinear mixed effects– NLME*), une approche bien acceptée par les agences réglementaires (20). En fait, les NLME sont une approche populationnelle qui tient compte des concentrations de tous les individus appartenant à une population dans une même analyse et fait les analyses en un groupe. Comme cette approche de population permet d'identifier et de quantifier la variabilité dans la réponse pharmacocinétique, elle a l'avantage de servir à l'amélioration des devis d'essais cliniques et des utilisations du médicament. Il y a donc un plus grand « contrôle sur les sources de variabilité dans une étude, tout en incorporant des caractéristiques spécifiques des patients dans le modèle » (20). En tenant compte des autres avantages apportés par l'approche NLME,

tels que sa facilité dans les traitements des données éparées, des populations hétérogènes, des prédictions individuelles et de l'inclusion de connaissances antérieures, on a choisi de développer notre méthode et algorithme principalement basés sur la modélisation pharmacocinétique de population (20).

Éléments d'un modèle non linéaire à effets mixtes

Un modèle de type NLME est dit non linéaire dans le sens où la réponse du modèle est non linéaire par rapport aux paramètres du modèle. En d'autres mots, au moins une des dérivées partielles de la réponse du modèle par rapport à ces paramètres est : non constante, dépendante de ces paramètres ou inexistante. Aussi, NLME est dit à effets mixtes car il permet d'inclure en même temps des effets fixes et des effets aléatoires dans le contexte actuel du modèle.

Effets fixes et aléatoires

Avant l'introduction des modèles à effets mixtes, seuls les effets fixes étaient modélisés. L'hypothèse était de supposer que tous ces effets sont constants à travers le temps et les individus. Avec l'inclusion des effets aléatoires, il est toutefois possible de modéliser les variables dont la quantité varie entre les individus et durant le traitement. Par exemple, on peut considérer le poids d'un individu comme une valeur constante à travers une étude, mais la clairance de la créatinine quant à elle peut varier avec le temps (20).

Ainsi, un paramètre de modèle est dit fixe s'il est constant entre les individus et ne varie pas durant la période de considération, et il est dit aléatoire s'il est une variable aléatoire pouvant caractériser la variation entre les individus ou la variation interne d'un individu (20).

Donc, dans la modélisation de NLME, les effets fixes sont des variables du modèle sur lesquelles le chercheur a un contrôle complet. En d'autres mots, il peut choisir les niveaux que la variable peut prendre pour mieux représenter ce qu'il désire. La dose administrée ou le temps des prélèvements sanguins sont deux exemples d'effets fixes. Un autre type d'effet fixe est celui dont les niveaux observés couvrent tous les niveaux possibles. Par exemple, une étude incluant des hommes et des femmes présente tous les niveaux possibles de la variable *genre*. Le genre devient un effet fixe dans le modèle (20).

Quant aux effets aléatoires, ce sont les variables dont les niveaux possibles ne peuvent pas être couverts par les niveaux observés. Si on juge que la valeur spécifique d'une variable n'est pas aussi importante pour le chercheur, il s'agit aussi d'un effet aléatoire. Par exemple, si on s'intéresse à conclure sur la population dans une étude, les valeurs spécifiques individuelles des patients ne seront pas les premiers éléments à prendre en considération. Ainsi, on peut considérer ces variables comme des effets aléatoires (20).

Un exemple a été fourni par Peter Bonate pour discuter des situations où un effet est traité différemment selon qu'il soit fixe ou aléatoire. C'est une étude sur la relation entre un médicament et la pression sanguine mesurée chez un groupe de patients. Si l'intérêt primordial de cette étude ne reste que sur ce groupe de patients, ces patients sont des effets fixes. Or, si on voulait généraliser cette relation à une population, et chaque patient n'est qu'un échantillon aléatoire de cette population, les patients sont plutôt considérés comme des effets aléatoires (20).

Hypothèses de départ

Dans la plupart des cas, des hypothèses sont émises a priori pour les paramètres à modéliser. Il y a deux composantes concernant la distribution des paramètres : la forme et les paramètres de la forme (moyenne et variance par exemple). Souvent, en suivant la loi normale, la forme de la distribution est assumée être symétrique, la moyenne est supposée à valeur typique et la variance est représentée et estimée par un paramètre à effet aléatoire désigné dans le modèle. Il est donc important de vérifier, lors du choix du modèle, lors de l'exploration des données ou lors de la revue de littérature, si ces conditions sont bien respectées (21).

Modèle non linéaire à effets mixtes

Le processus du développement et de l'analyse des modèles non linéaires à effets mixtes (NLME) est assez standardisé. Bien que plusieurs types de modèles existent, un modèle NLME est décomposé en un modèle structural (f) et un modèle statistique (g) (20). Mathématiquement, pour chaque sujet i et au temps j (t_{ij}), on peut l'exprimer sous la forme :

$$Y_{ij} = f(\theta_i, x_{ij}, z_i) + g(\theta_i, x_{ij}, z_i) \varepsilon_{ij} , \quad (1)$$

où Y_{ijk} représente le vecteur des concentrations, θ_i est un vecteur qui regroupe les paramètres individuels du modèle pour le sujet i , x_{ij} sont les variables descriptives (temps, doses) du sujet i , z_i est le vecteur des covariables (poids, âge, sexe,...); ε_{ij} représente les erreurs résiduelles ($\varepsilon_{ij} \sim N(0,1)$) (22).

Modèle structural (f)

Le modèle structural est un modèle compartimental décrit de façon déterministe. Il est souvent représenté par un diagramme qui se compose de plusieurs compartiments reliés entre eux par des lignes droites à sens unique ou double. Chaque compartiment est une représentation abstraite d'un ou plusieurs organes et tissus également perfusés dans lequel le médicament se diffuse et se mélange de façon assez rapide et homogène. Dans ce diagramme, il faut au moins inclure une entrée pour l'administration de médicament et une sortie pour l'élimination de médicament du système. Mathématiquement, pour décrire la structure d'un modèle compartimental, on peut utiliser des équations différentielles ordinaires ou des fonctions algébriques.

Un modèle à un compartiment est illustré à la Figure 2. En utilisant une fonction mathématique, on peut prédire la concentration $C_{pred,j}$ au temps t_j tel que :

$$C_{pred,j} = \frac{k_a F D}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t_j} - e^{-k_a t_j}) , \quad (2)$$

où D est la dose administrée, F est la biodisponibilité de la formulation, V est le volume du compartiment central, k_a est la constante d'absorption de premier ordre, et k_e est la constante

d'élimination du compartiment central, t_j est le temps auquel la concentration est observée (20, 22).

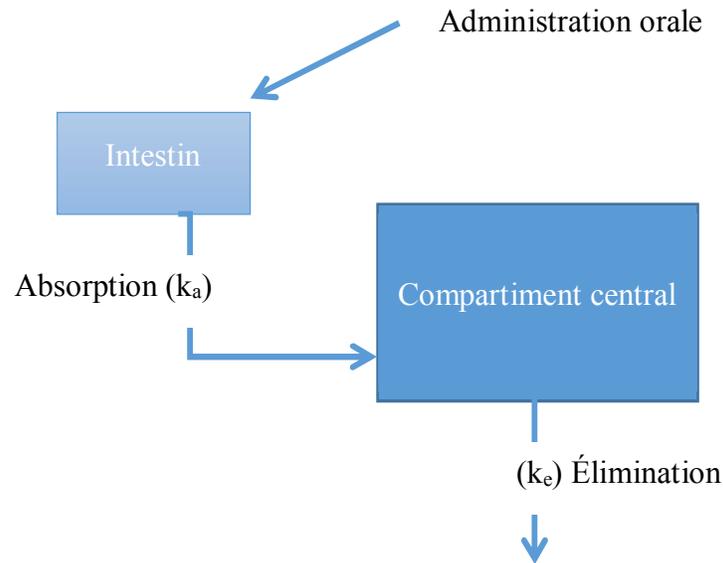


Figure 2. Schématisation d'un modèle pharmacocinétique à un compartiment avec administration orale et absorption de premier ordre.

Modèle d'erreur (g)

Dès que le modèle structural est choisi, un modèle statistique doit être proposé pour décrire la variabilité issue de la différence entre les sujets, à l'intérieur du sujet, ou même de l'erreur provenant de l'observation ou la mesure. Le modèle statistique se compose souvent de deux niveaux : populationnel et individuel. Les modèles d'erreur sont illustrés respectivement aux Figure 3 et Figure 4.

Niveau populationnel

Au niveau populationnel, le modèle statistique est présenté pour expliquer les variabilités interindividuelles ou inter-occasionnelle pour les paramètres (θ_i) du modèle structural. Ces paramètres, tels que la clairance (CL), volume de distribution (V) ou la constante d'absorption (k_a) varient entre les sujets et les occasions. On peut donc les exprimer par une valeur typique

de population (TVCL, TVV, TKA, ...) modifiée par une variable aléatoire η_i pour représenter cette variabilité.

Dans ces formules, la clairance (CL_i) est le k-nième paramètre de θ_i du modèle, pour le sujet i , η_i représente la variabilité entre la valeur typique de population et son paramètre individuel. Dans la population, on suppose souvent qu'elle est distribuée normalement, avec une moyenne 0 et une variance ω^2 ($\eta_i \sim N(0, \omega^2)$). Elle peut être utilisée par diverses formes pour expliquer la variabilité sous différentes situations :

- **Additive** (éq (1)) : la différence entre la prédiction et l'observation est constante
- **Proportionnelle** (éq (2)) : la différence entre la prédiction et l'observation varie proportionnellement avec la grandeur de la prédiction
- **Exponentielle** (éq (3)) : c'est la forme générale pour la variabilité log normale (20-23).

Cette variable aléatoire η_i peut être ajoutée à la valeur typique tel que:

$$\theta_{i,k} = CL_i = TVCL + \eta_i \quad (1)$$

$$\theta_{i,k} = CL_i = TVCL (1 + \eta_i) \quad (2)$$

$$\theta_{i,k} = CL_i = TVCL * e^{\eta_i} \quad (3)$$

Niveau individuel

Cette partie du modèle statistique est appelée aussi le modèle d'erreur. Ce modèle est utilisé au niveau individuel pour expliquer la déviation des prédictions de la valeur observée sur un sujet (21, 22).

La variable aléatoire ε_i est utilisée pour représenter la variabilité inexplicable (à l'intérieur du sujet, erreur résiduelle, etc.) telle qu'existe entre la prédiction ($C_{pred,i,j}$) et l'observation ($C_{obs,i,j}$). Elle est aussi supposée distribuée normalement, avec une moyenne 0 et une variance σ^2 ($\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$). Elle peut être utilisée dans de différentes formules :

- **Additive** (éq (1)) : la différence entre les données prédites et observées est constante

- **Proportionnelle** (éq (2)) : la différence entre les données prédites et observées varie avec la grandeur des données prédites
- **Combiné** (éq (3)) : c'est une combinaison du modèle additif et proportionnel, où, pour les petites valeurs de données prédites, le modèle additif s'applique et, pour les grandes valeurs de données prédites, le modèle proportionnel s'applique
- **Logarithmique** (éq (4)) : une version additive à l'échelle logarithmique (20-23).

Les différentes formes sont couramment utilisées dans la modélisation :

$$C_{obs,i,j} = Y_{i,j} = C_{pred,i,j} + \varepsilon_i \quad (1)$$

$$C_{obs,i,j} = Y_{i,j} = C_{pred,i,j}(1 + \varepsilon_i) \quad (2)$$

$$C_{obs,i,j} = Y_{i,j} = C_{pred,i,j}(1 + \varepsilon_i) + \varepsilon_i \quad (3)$$

$$C_{obs,i,j} = Y_{i,j} = \log(C_{pred,i,j}) + \varepsilon_i \quad (4)$$

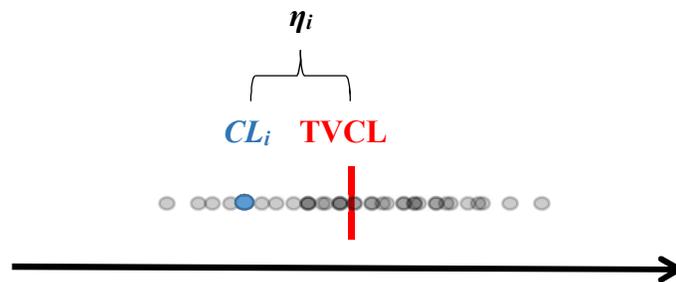


Figure 3. Illustration des modèles d'erreur populationnels. Les estimations individuelles de la clairance sont en noir, la prédiction du patient i par le modèle (CL_i) est en bleu, la prédiction individuelle de la clairance ($TVCL$) est en rouge, la variabilité interindividuelle est η_i .

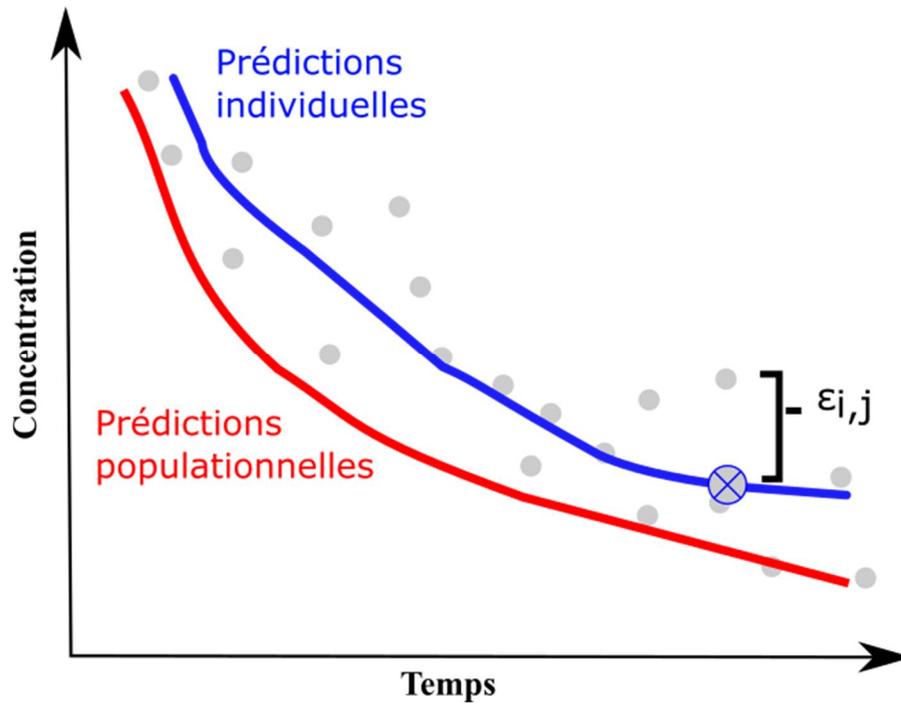


Figure 4. Illustration des modèles d'erreur individuels. Les observations individuelles sont en gris, les concentrations pour ce patient par le modèle sont en bleu et les prédictions populationnelles sont en rouge et la variabilité résiduelle au temps j pour l'individu i est $\varepsilon_{i,j}$.

Évaluation du modèle

Souvent, plusieurs modèles sont proposés et développés au cours de la modélisation. Plusieurs outils servent à évaluer et à comparer les modèles développés.

Graphiques diagnostiques

Les graphiques diagnostiques permettent de comparer et de juger la qualité d'un modèle en termes de la prédiction de l'observation par une visualisation des différents éléments du modèle.

- **IPRED vs DV**

Le graphique IPRED vs DV illustre les concentrations individuelles prédites par le modèle (prédiction individuelle, *individual prediction*, IPRED) et les concentrations observées de chaque sujet (variable dépendante, *dependant variable* - DV). Si le modèle explique parfaitement les données, la prédiction à partir du modèle coïncide avec ces valeurs observées. Graphiquement, mieux le modèle prédit les données, plus les points se rapprochent de la ligne d'identité (voir la Figure 5 (A)) (21).

- **PRED vs DV**

Le graphique PRED vs DV illustre les concentrations prédites du patient typique, (PRED), ayant ses paramètres égaux à la moyenne de la population, et les concentrations observées (DV). Si le modèle explique parfaitement les données, PRED donne le mode de ces valeurs d'observation (maximum de vraisemblance, *maximum likelihood*). Graphiquement, mieux le modèle prédit les données, plus les valeurs se rapprochent symétriquement autour de la ligne d'identité (voir la Figure 5 (A)) (21).

- **(C/W)RES vs (I)PRED**

Le graphique (W)RES vs PRED illustre les résiduelles, pondérées (WRES), conditionnelles (CWRES) ou non (RES), et les concentrations prédites pour chaque sujet (PRED). Par les valeurs résiduelles, nous avons une bonne indication du rapprochement entre les valeurs prédites et les valeurs observées. Il est donc avantageux de représenter graphiquement ces valeurs résiduelles pour s'assurer de l'homogénéité des RES à travers les différentes valeurs PRED par le modèle. En règle générale, on peut juger qu'un modèle caractérise insuffisamment les données si les résiduelles (RES ou C/WRES) sont plus grandes que ± 2 . Un modèle parfait voit ses résiduelles à une valeur nulle pour toutes les valeurs prédites (IPRED) (voir la Figure 5 (C)) (21).

- **(W)RES vs TEMPS**

Le graphique RES vs TEMPS illustre les résiduelles, pondérées (WRES) ou non (RES), et les temps de prélèvements (TEMPS). Tout comme pour le graphique précédent, il est aussi

important d'avoir une homogénéité des résiduelles et de petites valeurs à travers le temps des prédictions (voir la Figure 5 (D)) (21).

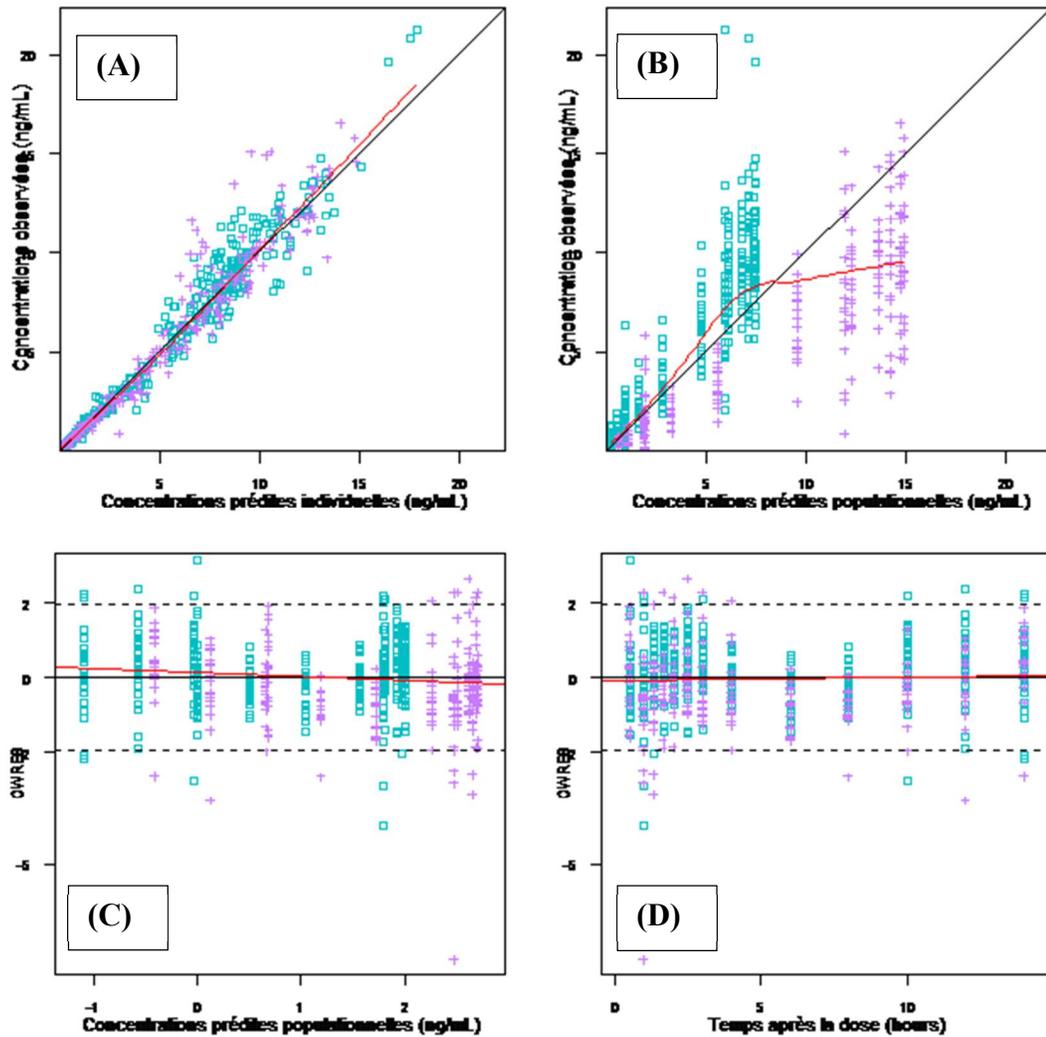


Figure 5. Quatre exemples de graphiques diagnostiques: (A) IPRED vs DV, (B) PRED vs DV, (C) RES vs PRED, (D) RES vs TEMPS.

- **Histogrammes des paramètres individuels**

Un modèle pharmacocinétique, avant de bien prédire les données observées, doit respecter les hypothèses de départ présentées à la section *Hypothèses de départ* à la page 18. On

peut représenter les estimations de chaque paramètre par un histogramme. Cette façon de faire nous permet de vérifier la distribution de chacun des paramètres estimés et de s'assurer qu'elle correspond bien aux conditions préalables du modèle (22).

- **Histogrammes des effets aléatoires**

Dans un modèle où des covariables sont incluses pour expliquer la variabilité interindividuelle, il est aussi important de représenter la distribution des paramètres aléatoires (η_i) dans un histogramme pour s'assurer que la variabilité est distribuée selon les hypothèses de départ du modèle (22).

- **Effets aléatoires vs covariables**

Une exploration graphique des paramètres individuels en fonction des covariables est aussi bénéfique. Souvent, on peut observer des tendances entre ces paramètres et covariables et identifier les covariables significatives qui expliquent mieux le modèle et réduisent la variabilité associée au modèle (22).

Erreurs d'estimation

Les erreurs type d'estimation (SE) ainsi que leur coefficient de variation (CV) nous permettent d'avoir une idée sur la précision numérique des paramètres estimés. Ces informations sont souvent calculées et fournies par le logiciel dans la partie des résultats. À ce jour, il n'y a pas de critères réglementaires quant aux limites acceptables pour ces erreurs d'estimation. Cependant, dans la pratique de modélisation, il n'est pas recommandé d'avoir des SE plus grandes que 30% pour les paramètres à effets fixes et plus grandes que 25% pour les paramètres de variabilité, car sinon c'est signe d'une mauvaise estimation (22).

Validation du modèle

Lorsque le modèle a été choisi et jugé approprié pour les données observées, il vient l'étape finale de validation du modèle.

Validation croisée

Avant de commencer la modélisation sur les données obtenues dans l'étape exploratoire, une partie de données sera mise de côté pour la validation interne du modèle. Environ 20-30% des données observées sont écartées de la construction du modèle dans le plan de modélisation. Elles seront les données de validation. Ainsi, le développement du modèle ne se fait que sur les 70-80% des données restantes. Avec le modèle final choisi, il faut prédire avec la plus grande précision les données de validation mises de côté. Cette mise de côté des données doit se faire en respectant les strates d'individus selon leurs caractéristiques et en s'assurant qu'elle enlève toutes les données des patients sélectionnés.

Bootstrap

La méthode du bootstrapping est une technique d'échantillonnage qui permet de mesurer la fiabilité des prédictions réalisées avec un modèle pharmacocinétique et de clarifier l'identification des paramètres du modèle. Sa pratique consiste à créer, assisté par l'ordinateur, de multiples bases de données (typiquement plus de 500) en faisant des échantillonnages avec remplacement à partir de la base de données originale. Ceci permet de réestimer le modèle PK choisi avec ces « nouveaux » jeux de données et d'obtenir une distribution de probabilité empirique des paramètres du modèle permettant de faire des statistiques descriptives (moyenne, médiane, maximum, intervalle de confiance basée sur les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles). Pour juger la qualité d'un modèle, on doit retrouver la valeur estimée de chaque paramètre du modèle présent dans son intervalle de confiance (IC) calculée par la méthode du bootstrapping. On peut rapporter dans un tableau les valeurs estimées des paramètres du modèle et leurs ICs respectifs mais la représentation graphique des histogrammes de la distribution de chaque paramètre est très utile en pratique. Des exemples sont illustrés à la Figure 6.

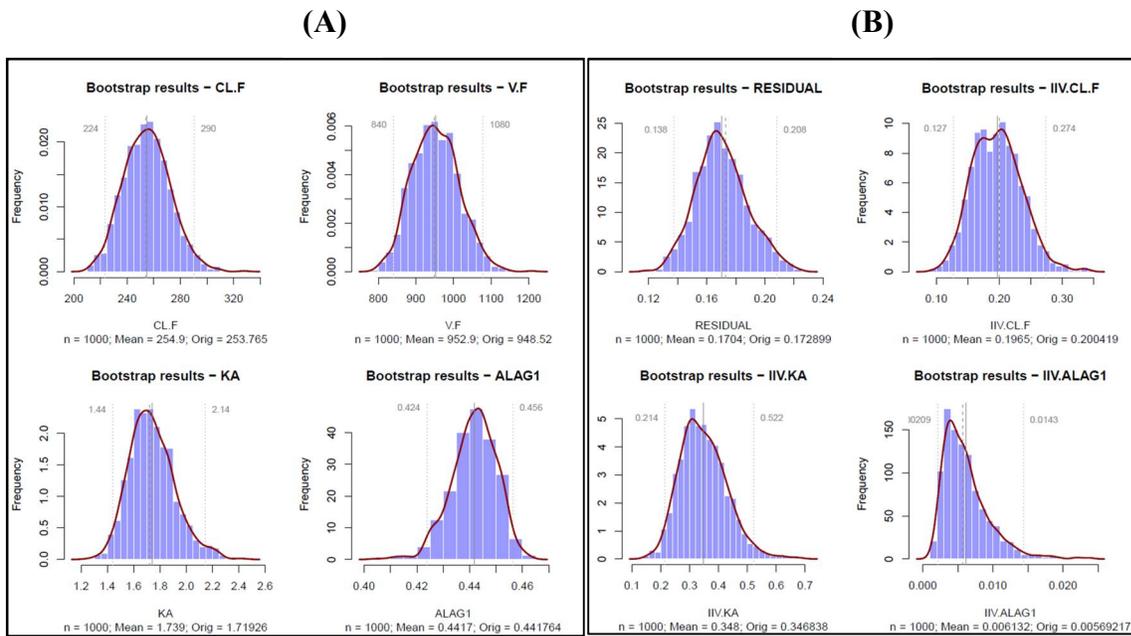


Figure 6. Exemple d’histogramme de la distribution des paramètres (A) et de la variabilité (B) suite à une validation par bootstrap (24).

Inspection visuelle prédictive

Un autre type de validation interne est l’inspection visuelle prédictive (*visual predictive check* - VPC). Pour réaliser un VPC, on doit simuler de nombreuses prédictions, généralement 1000, grâce au modèle développé, tout en tenant compte de la variabilité par un échantillonnage aléatoire de valeurs de paramètres à effets aléatoires (σ^2 et ω^2). Un VPC compare les statistiques dérivées de la distribution des observations avec celles de la distribution des prédictions par classe (*bin*) regroupant les temps où on calcule des prédictions. Il faut alors comparer les statistiques descriptives des prédictions simulées (médiane, 5^{ème} percentile et 95^{ème} percentile) à ces mêmes statistiques descriptives dans la base de données originale (21). Un exemple de VPC est illustré à la Figure 7.

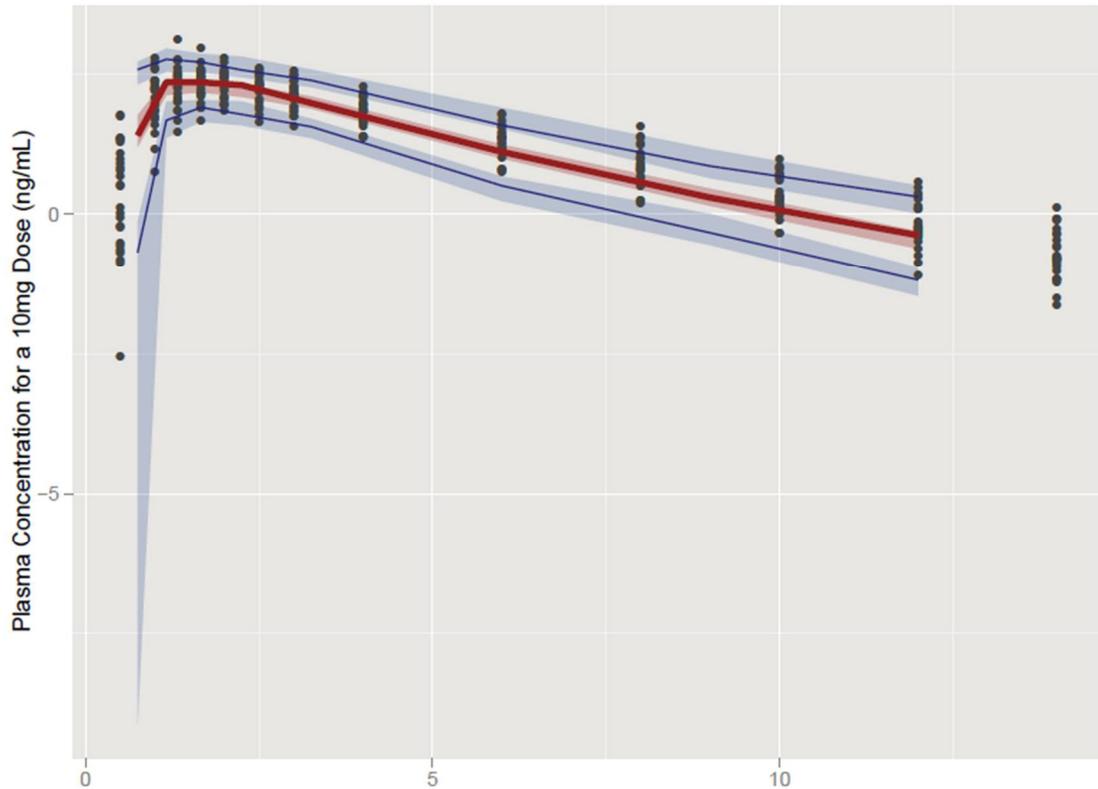


Figure 7. Exemple de graphique VPC. Les points noirs sont les données observées, les lignes continues sont les 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles des données et les barres sont les intervalles de confiance de prédiction des percentiles suite au VPC.

Validation externe

Le processus d'une validation externe est similaire à celui d'une validation interne. Cependant, plutôt que de valider le modèle avec la base de données fournie de cette étude, ce sera plutôt des bases de données venant d'autres études pharmacocinétiques (21).

Logiciel utilisé

Le modèle pharmacocinétique populationnel est construit avec le logiciel NONMEM (NONlinear Mixed Effects Modeling). C'est un logiciel validé et accepté pour les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. D'autant plus, c'est un outil qui permet d'attaquer

des problèmes statistiques et analytiques communs avec beaucoup de flexibilité et de contrôle sur les nuances des analyses statistiques.

Chapitre 3: Bioéquivalence des formes orales et de régimes

Pour un médicament générique et son équivalent d'origine à formulation identique, les agences réglementaires (Santé Canada, FDA - *Food and Drug Administration*, AEM – Agence Européenne du Médicament, ...) ont chacune défini leurs critères à suivre par les fabricants pour juger la similarité pharmacocinétique ou la bioéquivalence entre les deux. L'idée de la bioéquivalence se repose sur l'hypothèse selon laquelle deux produits ayant la même formulation, même rapidité et même étendue de biodisponibilité à la même dose auront aussi une efficacité et toxicité similaire, évitant ainsi la nécessité de refaire de longues études cliniques pour le générique (25).

Cependant, ces approches se limitent aux mêmes ingrédients actifs, type de formulations, doses et temps d'administration. Or, dans la poursuite de l'amélioration de l'usage des psychostimulants dans le traitement de TDAH, il est aussi important de tenir compte des multiples possibilités de régimes thérapeutiques qui se présentent aux patients. De ce fait, en se basant sur les notions de bioéquivalence, l'approche de comparaisons entre différents régimes est développée. Dans ce chapitre, nous faisons une revue de la notion de bioéquivalence et des méthodologies employées.

Concepts clés

Lors des analyses de bioéquivalence, plusieurs facteurs influencent les décisions, tels que les types de formulations, la vitesse de libération, l'index thérapeutique, la cinétique non-linéaire, les longs temps de demi-vie, etc. Les critères de bioéquivalence diffèrent selon les agences réglementaires, mais leurs principes reposent tous sur des concepts essentiels : taux et étendue d'absorption des deux formulations de médicament. Pour la plupart des produits médicamenteux, les estimations du taux et de l'étendue sont généralement basées sur des mesures pharmacocinétiques dérivées des courbes de

concentration. Un médicament générique est considéré bioéquivalent à un produit de référence si son taux et son degré d'absorption ne présentent pas de différences significatives par rapport à celui de référence (26). Pour estimer cette absorption, deux paramètres pharmacocinétiques sont considérés : la **concentration maximale observée** (C_{\max}) et la **surface sous la courbe (SSC)**, respectivement pour mesurer le taux et l'étendue d'absorption.

La **concentration maximale observée** (C_{\max}) est définie comme la concentration maximale observée lors d'un traitement. Elle est importante, car elle représente l'exposition maximale du patient au médicament (26-29). Le **temps au moment de la concentration maximale observée** (T_{\max}) est le temps auquel C_{\max} est noté. Il reflète le moment auquel le taux d'absorption des médicaments est égal au taux d'élimination. Ces deux valeurs sont extrapolées à partir des données observées, étant difficiles à évaluer réellement. La différence entre leur valeur extrapolée et observée sort du contexte de ce mémoire et les deux notations C_{\max} et T_{\max} seront utilisés dorénavant.

La **SSC** est définie comme la surface sous la courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps (26-29). Elle est calculée par une addition de trapèzes formés sous la courbe de concentration, illustrée à la Figure 8. Représentant l'étendue de l'exposition au médicament, la SSC est caractérisée par les temps auxquels les trapèzes sont additionnés. Deux concepts de la SSC sont largement utilisés dans les analyses de bioéquivalence : SSC_T et SSC_I (29). Le premier, SSC_T , est « la surface sous la courbe des concentrations au moment de la dernière concentration quantifiable » (29). Le deuxième, SSC_I , est « la surface sous la courbe de concentration en extrapolant jusqu'à l'infini la SSC_T », qui représente l'exposition totale au médicament à travers le temps (29). Dans le cas d'une élimination linéaire, une extrapolation est possible pour approximer la SSC après la dernière concentration en additionnant la SSC_T au ratio $\frac{C_T}{\lambda}$, où C_T est la dernière concentration quantifiable et λ est la valeur de la pente d'élimination.

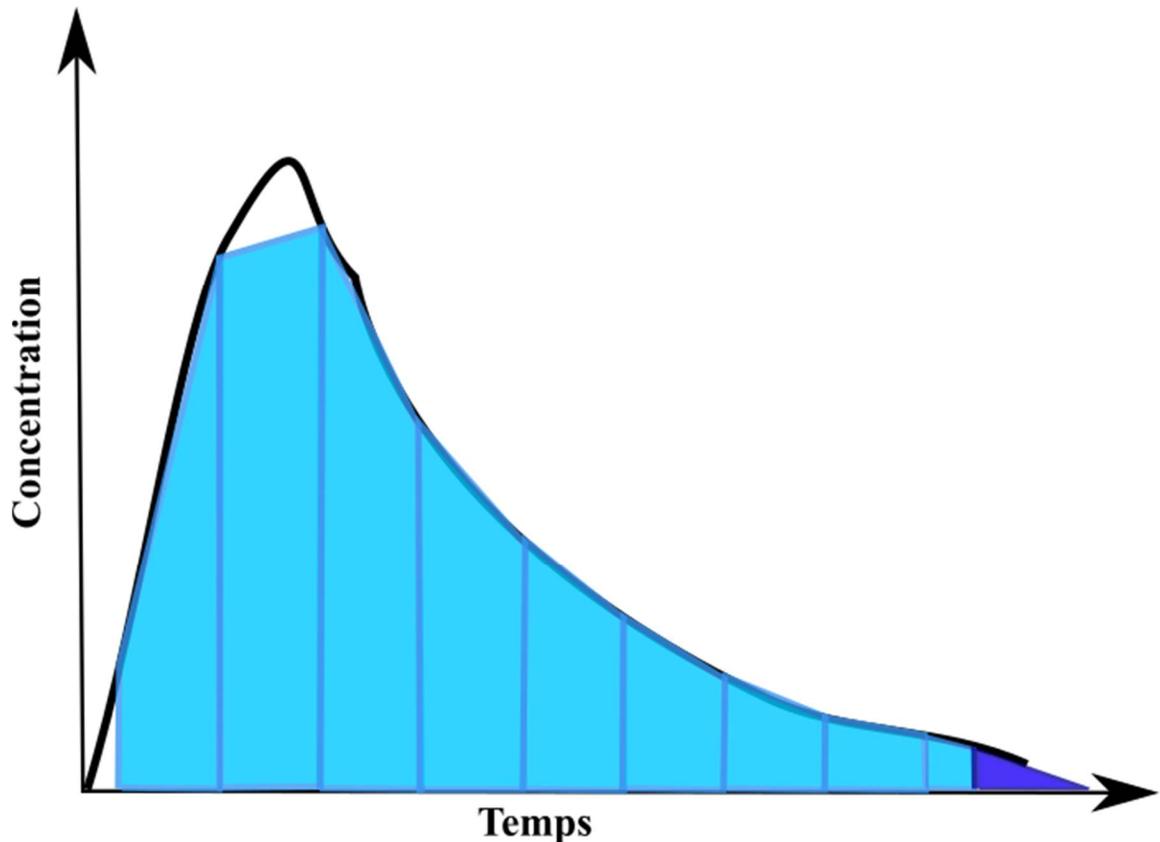


Figure 8. Cacul numérique de la surface sous la courbe par la méthode des trapèzes avec SSC₁ illustrée en bleu foncé.

Bio-inéquivalence ou bioéquivalence

La comparaison de deux formulations se fait par des approches de tests d'hypothèses, sur des paramètres dans une population. Les tests d'hypothèses sont toujours formulés pour rejeter l'hypothèse nulle (H_0) et juger l'hypothèse alternative (H_1) probable. Dans le cadre de la bioéquivalence/bio-inéquivalence, supposons :

H_0 : les deux formulations sont bioéquivalentes

H_1 : les deux formulations sont bio-inéquivalentes.

L'erreur de type I (rejeter H_0 alors que H_0 est vraie) est donc le risque que prend la compagnie qui vend le médicament et l'erreur de type II (ne pas rejeter H_0 alors que H_0 est fausse) est le risque que le consommateur prend. Or, comme l'erreur de type I peut être quantifiée et que le rôle de ces études est de limiter les risques du consommateur, les hypothèses ont été inversées pour devenir :

H_0 : les deux formulations sont bio-inéquivalentes

H_1 : les deux formulations sont bioéquivalentes.

Ainsi, c'est cette deuxième approche, appelée l'approche directe, qui est adoptée par les agences réglementaires et pour le reste du mémoire (30).

Évaluation de la bioéquivalence

Trois approches sont proposées pour l'évaluation de la bioéquivalence et chacune adresse un aspect différent de la problématique : la bioéquivalence moyenne, la bioéquivalence de population et la bioéquivalence individuelle. Elles sont plus amplement détaillées à la section suivante.

La **bioéquivalence moyenne** est celle suggérée et utilisée par les agences réglementaires pour la plupart des médicaments à pharmacocinétique simple. Elle compare les produits entre eux par la moyenne des paramètres pharmacocinétiques règlementés.

Cependant, suite à une bioéquivalence moyenne démontrée entre deux produits, on peut aussi s'adresser à la notion d'interchangeabilité des médicaments. L'interchangeabilité est séparée en deux concepts: **prescribabilité** (*prescribability*) et **commutativité entre traitements** (*switchability*) (27).

La **prescribabilité** (*prescribability*) est le choix de débiter un traitement générique ou son équivalent d'origine avec un nouveau patient. Comme le patient appartient à une population et possède des caractéristiques individuelles inconnues, la prescribabilité est adoptée dans les approches de bioéquivalence de population. La **bioéquivalence de population** tient compte de la moyenne des paramètres pharmacocinétiques, mais également de la variance totale de ces paramètres (27).

La **commutativité** (*switchability*) est plutôt une stratégie objective, pour un patient déjà traité, afin de changer son traitement pour un autre. Comme on connaît les caractéristiques individuelles du patient, la commutativité est abordée par des approches de **bioéquivalence individuelle**, qui implique la moyenne des paramètres pharmacocinétiques, de la variance intra-sujet et de l'interaction entre sujet-formulation (27, 31).

Les concepts sont schématisés à la Figure 9.

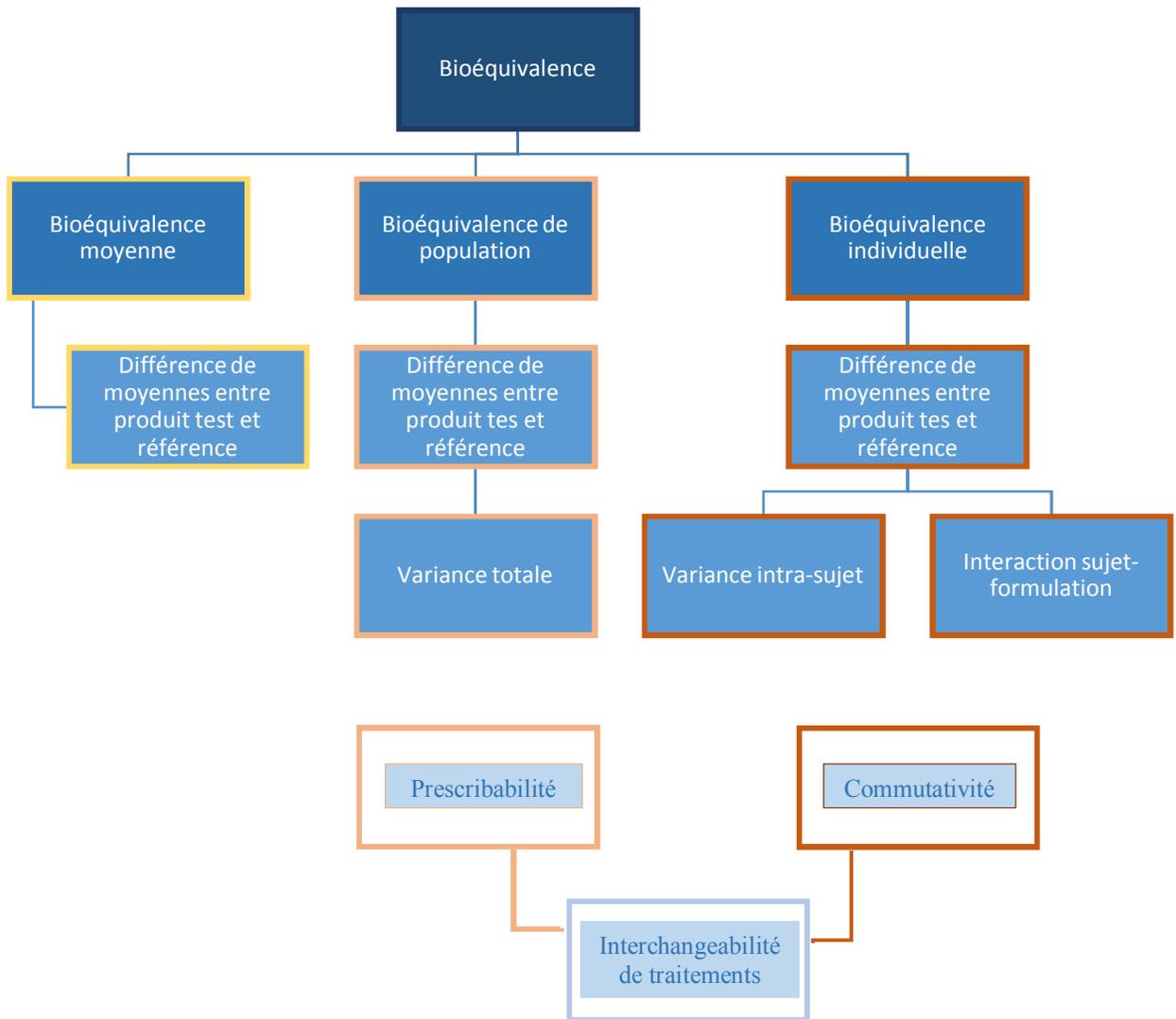


Figure 9. Approches de bioéquivalence et leurs critères de comparaison évalués.

Bioéquivalence moyenne

Selon ce qui est proposé par la plupart des agences règlementaires, le calcul des paramètres pharmacocinétiques, tels que C_{max} et SSC, doit être fait pour chaque patient puis transformés à l'échelle des logarithmes naturels. Ceci permet une comparaison de ratio plutôt qu'une comparaison de différence de moyenne de ces paramètres. En termes de test d'hypothèse, la comparaison se fait par deux tests d'équivalence unilatéraux avec $\alpha = 5\%$:

$$H_{01}: \mu_T - \mu_R \leq -\theta_A \quad H_{11}: \mu_T - \mu_R > -\theta_A \quad (5)$$

$$H_{02}: \mu_R - \mu_T \leq -\theta_A \quad H_{12}: \mu_R - \mu_T > -\theta_A \quad (6)$$

où μ est la moyenne du paramètre pharmacocinétique impliqué à l'échelle des logarithmes naturels du produit référence (R) ou du produit test (T) et θ_A est la limite d'acceptation ($\ln[1,25]$). Pour affirmer une bioéquivalence, H_{01} et H_{02} doivent tous les deux être rejetés (26).

À ces mêmes paramètres pharmacocinétiques, on peut appliquer une régression linéaire avec des facteurs soupçonnés à l'essai clinique, comme la source de variabilité. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques pourrait donc s'expliquer par le modèle linéaire :

$$Y_{ijk}: \mu + S_{ik} + T_j + P_{j,k} + e_{ijk} , \quad (7)$$

où Y_{ijk} est le paramètre pharmacocinétique en logarithme naturel du sujet i prenant la formulation j à la séquence k , μ est la moyenne du paramètre pharmacocinétique, S_{ik} est l'effet du sujet i sur la séquence k , T_j est l'effet du traitement j (référence ou test), $P_{j,k}$ est l'effet de la période lorsque la formulation j est prise à la séquence k et e_{ijk} est la variabilité résiduelle inexplicée. (32).

De ce modèle linéaire, on peut calculer une erreur quadratique moyenne (*mean squared error* - MSE) qui sera utilisée pour le calcul de l'intervalle de confiance à 90% (IC₉₀) de la différence entre T et R du paramètre selon la formule :

$$IC_{90} = \exp \left[(\mu_T - \mu_R) \pm t_{0.05, N-2} \sqrt{MSE \frac{2}{N}} \right], \quad (8)$$

où MSE est l'erreur quadratique moyenne issue de l'équation (7), μ_T et μ_R sont les moyennes du paramètre pharmacocinétique impliqué (Test ou Référence) et N est le nombre de sujets utilisé dans l'étude de bioéquivalence.

On peut comparer l'IC₉₀ à une limite d'acceptation. Généralement, cette valeur est fixée à une différence tolérée de $\pm 20\%$, avec laquelle on établit un intervalle de tolérance de 80-125% pour déterminer la bioéquivalence sans impact cliniquement significatif. Par conséquent, pour déclarer la bioéquivalence, l'IC₉₀ doit se retrouver complètement dans cet intervalle de tolérance comme indiqué dans (26).

Les approches de bioéquivalence et leurs tests d'hypothèses sont résumés au Tableau IV.

Cette approche de bioéquivalence moyenne est valide pour toutes les agences réglementaires. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques μ sont définis par les agences réglementaires et diffèrent en quelques points entre elles. Les types d'études et les critères de bioéquivalence sont résumés aux Tableau II et Tableau III.

Critères de bioéquivalence utilisés au Canada

Pour les formulations à **libération immédiate avec une cinétique linéaire**, les critères de bioéquivalence établis par Santé Canada requièrent des études de bioéquivalence de type chassé-croisé, en dose unique et sur des patients sains à jeun.

Avec les données récupérées, il faut procéder à une transformation logarithmique des paramètres SSC_T et C_{max} et au calcul du ratio des paramètres du produit à l'essai (test) sur ceux du produit de référence. Le ratio $\frac{C_{max_{test}}}{C_{max_{référence}}}$ doit être compris entre 80-125%. L'IC₉₀ du ratio $\frac{SSC_{T_{test}}}{SSC_{T_{référence}}}$ doit également se situer entre 80-125%.

Pour les formulations à **libération modifiée**, une étude supplémentaire doit être rajoutée, avec des patients prenant de la nourriture. Ceci est dû à de plus grandes

variabilités interindividuelles ou de plus grands risques d'effets indésirables, par exemple (29).

Critères de bioéquivalence utilisés aux États-Unis

Aux États-Unis, c'est la Food and Drug Administration (FDA) qui établit les règlements concernant la bioéquivalence. Les études cliniques exigées pour la majorité des médicaments à **libération immédiate ou modifiée** sont au format chassé-croisé sur des sujets sains à qui on administre une dose unique. Pour les médicaments sous forme orale, la FDA recommande des études de bioéquivalence à jeun ainsi qu'avec de la nourriture.

Les critères pour conclure une bioéquivalence entre deux médicaments pour la FDA sont similaires à ceux de Santé Canada, à quelques exceptions près. L'IC₉₀ du ratio $\frac{SSC_{T_{test}}}{SSC_{T_{référence}}}$, du ratio $\frac{C_{max_{test}}}{C_{max_{référence}}}$, ainsi que du ratio $\frac{SSC_{inf_{test}}}{SSC_{inf_{référence}}}$ doit chacune se situer entre 80-125% (33).

Critères de bioéquivalence utilisés en Europe

En Europe, les critères de bioéquivalence sont régis par l'Agence européenne des médicaments (AEM). Les paramètres pharmacocinétiques à évaluer sont SSC et C_{max}. Les études requises pour démontrer une bioéquivalence entre deux médicaments sont des études randomisées, en chassé-croisé à deux périodes avec des sujets sains. Pour évaluer la bioéquivalence des formulations à **libération immédiate**, les sujets doivent être à jeun ou prendre le médicament avec de la nourriture. Cependant, pour les formulations à **libération modifiée**, les deux sont également demandés. Aussi, l'ajout d'une étude à doses multiples est nécessaire pour les formulations à libération prolongées.

Pour établir une bioéquivalence entre deux produits, les ratios $\frac{SSC_{T_{test}}}{SSC_{T_{référence}}}$ et $\frac{C_{max_{test}}}{C_{max_{référence}}}$, doivent posséder un IC₉₀ calculé qui entre dans les bornes de 80-125% (34).

Type d'étude

	Libération immédiate	Libération modifiée (retard)	Libération modifiée (prolongée)
Santé Canada	À jeun	À jeun ET avec nourriture	À jeun ET avec nourriture
FDA	À jeun ET avec nourriture	À jeun ET avec nourriture	À jeun ET avec nourriture
AEM	À jeun OU avec nourriture	À jeun ET avec nourriture	À jeun ET avec nourriture ET une étude à doses multiples

Tableau II. Comparaison des types d'études nécessaires pour des études de bioéquivalence selon les agences réglementaires

	$\frac{SSC_{T_{test}}}{SSC_{T_{référence}}}$	$\frac{SSC_{inf_{test}}}{SSC_{inf_{référence}}}$	$\frac{C_{max_{test}}}{C_{max_{référence}}}$
Santé Canada	Intervalle de confiance à 90%	-	Ratio
FDA	Intervalle de confiance à 90%	Intervalle de confiance à 90%	Intervalle de confiance à 90%
AEM	Intervalle de confiance à 90%	-	Intervalle de confiance à 90%

Tableau III. Comparaison des critères de bioéquivalence selon les agences réglementaires à retrouver entre 80% et 125%

Bioéquivalence de population

La bioéquivalence moyenne est une approche, comme mentionné plus haut, qui ne tient compte que de la différence entre les moyennes des paramètres pharmacocinétiques. La **bioéquivalence de population** en revanche tient aussi compte de la variance de la réponse aux traitements (35).

En effet, lorsqu'il s'agit du calcul de l'IC₉₀ en utilisant l'approche de bioéquivalence moyenne (équation (8)), ce-dernier est influencé par la variance du paramètre pharmacocinétique de la population. Pour y remédier et éviter la nécessité d'un grand nombre de sujets pour démontrer la bioéquivalence de médicaments hautement variables, l'approche de population est entre autres proposée en utilisant l'expression normalisée par la variabilité de la formulation référence (équation (9)) ou normalisée par une constante (équation (10)) :

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{TR}^2} \leq \theta_p \quad (9)$$

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{T0}^2} \leq \theta_p, \quad (10)$$

où σ_{TT}^2 est la variance totale de la formulation test, σ_{TR}^2 est la variance totale de la formulation de référence, σ_{T0}^2 est un terme de variance constant et θ_p est la limite d'acceptation pour la bioéquivalence (36).

Selon la magnitude de σ_{TR}^2 et de σ_{T0}^2 , une des équations sera choisie. Si $\sigma_{TR}^2 > \sigma_{T0}^2$, la normalisation par la référence (équation (9)) sera utilisée. Sinon, on utilise l'équation (10) (26).

Le calcul de θ_p se fait en considérant la limite de bioéquivalence moyenne et un facteur de variance (ϵ_p) qui tient compte de la variance ($\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2$) (36). Il se fait tel que :

$$\theta_p = \frac{\ln(1,25)^2 + \epsilon_p}{\sigma_{T0}^2} \quad (11)$$

Bref, en tenant compte de la variabilité interindividuelle par l'inclusion de la variance inter-sujet dans les calculs (σ_{TT}^2 et σ_{TR}^2), l'approche de la bioéquivalence de population donne une solution pour les problèmes **d'interchangeabilité**, de **prescribabilité** d'un traitement et d'évaluation des médicaments à grande variabilité.

Les approches de bioéquivalence de population et leurs critères d'évaluation sont résumés au Tableau IV.

Bioéquivalence individuelle

L'approche de la **bioéquivalence individuelle** intègre la notion de l'interaction **sujet-formulation** à la bioéquivalence de population.

Cette interaction **sujet-formulation** (*subject-by-formulation interaction*) est la variation dans la moyenne de différences entre le produit test et le produit de référence pour chaque individu (36). Elle se calcule donc pour chaque individu i par :

$$\begin{aligned}\sigma_D^2 &= \text{var}(\mu_{Ti} - \mu_{Ri}) \\ &= (\sigma_{BT} - \sigma_{BR})^2 + 2(1 - \rho)\sigma_{BT} \sigma_{BR}\end{aligned}\tag{12}$$

où μ est la moyenne du paramètre pharmacocinétique du produit référence (R) ou du produit test (T). La distribution de μ_{Ti} dans la population est de moyenne μ_T et variance inter-sujet σ_{BT}^2 , alors que la distribution de μ_{Ri} est de moyenne μ_R avec variance inter-sujet σ_{BR}^2 , pour les produits test et référence, respectivement. ρ est la corrélation entre μ_{Ti} et μ_{Ri} (36).

Comme chaque paramètre μ_{Ti} ou μ_{Ri} provient d'une distribution dont la variance est σ_{wT}^2 ou σ_{wR}^2 (la variabilité intra-sujet), la variance totale se calcule par l'addition de la variance inter-sujet à la variance intra-sujet pour chaque formulation:

$$\sigma_{TT}^2 = \sigma_{wT}^2 + \sigma_{BT}^2\tag{13}$$

$$\sigma_{TR}^2 = \sigma_{wR}^2 + \sigma_{BR}^2\tag{14}$$

La bioéquivalence individuelle rajoute donc la variabilité intra-sujet aux équations (9) et (10) et l'interaction sujet-formulation. Celles-ci deviennent donc :

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{wT}^2 - \sigma_{wR}^2) + \sigma_D^2}{\sigma_{wR}^2} \leq \theta_I \quad (15)$$

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{wT}^2 - \sigma_{wR}^2) + \sigma_D^2}{\sigma_{w0}^2} \leq \theta_I, \quad (16)$$

où σ_{wT}^2 est la variance intra-sujet de la formulation test, σ_{wR}^2 est la variance intra-sujet de la formulation de référence, σ_{w0}^2 est un terme de variance intra-sujet constant, σ_D^2 est la variance de l'interaction sujet-formulation et θ_I est la limite d'acceptation pour la bioéquivalence individuelle (36).

Il y a une normalisation par la référence à l'équation (15) et par une constante à l'équation (16). L'utilisation de l'une ou de l'autre dépend des valeurs de σ_{wR}^2 ou σ_{w0}^2 . Lorsque $\sigma_{wR}^2 > \sigma_{w0}^2$, la normalisation par la référence doit être choisie. Pour les cas où $\sigma_{wR}^2 \leq \sigma_{w0}^2$, la normalisation par une constante sera préférée (26).

Le calcul de θ_I se fait en considérant la limite de bioéquivalence moyenne et un facteur de variance (ϵ_I) qui tient compte de la différence de variance inter-sujet ($\sigma_{wT}^2 - \sigma_{wR}^2$), mais aussi de l'interaction sujet-formulation (σ_D^2) (36). Il se fait tel que :

$$\theta_I = \frac{\ln(1,25)^2 + \epsilon_I}{\sigma_{w0}^2} \quad (17)$$

Les approches de bioéquivalence individuelle et leurs critères d'évaluation sont résumés au Tableau IV.

Approche de bioéquivalence	Tests d'hypothèses	Limite d'acceptation
Bioéquivalence moyenne	$H_{01}: \mu_T - \mu_R \leq -\delta \quad H_{11}: \mu_T - \mu_R > -\theta_A$	$\theta_A = \ln(1,25)$
	$H_{02}: \mu_R - \mu_T \leq -\delta \quad H_{12}: \mu_R - \mu_T > -\theta_A$	
Bioéquivalence de population	$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{TR}^2} \leq \theta_P$	$\theta_P = \frac{\ln(1,25)^2 + \epsilon_P}{\sigma_{T0}^2}$
	$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{T0}^2} \leq \theta_P,$	
Bioéquivalence individuelle	$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{wT}^2 - \sigma_{wR}^2) + \sigma_D^2}{\sigma_{wR}^2} \leq \theta_I$	$\theta_I = \frac{\ln(1,25)^2 + \epsilon_I}{\sigma_{w0}^2}$
	$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{wT}^2 - \sigma_{wR}^2) + \sigma_D^2}{\sigma_{w0}^2} \leq \theta_I,$	

Tableau IV. Approches de bioéquivalences et leurs critères d'évaluation et d'acceptation.

Problématiques des formulations à libération modifiée du méthylphénidate

Les approches de bioéquivalence présentées dans les sections précédentes sont souvent contestées, spécialement lorsqu'il s'agit des formulations à libération modifiée (37-40). Le méthylphénidate est un exemple classique souvent utilisé pour soutenir ces avis en raison de la complexité de sa phase d'absorption (37, 39, 40).

Selon les différentes formulations du méthylphénidate, le profil pharmacocinétique diffère énormément. Endrenyi (37) compare par exemple le profil pharmacocinétique du Metadate CD (formulation qui est un mélange de billes 30% IR et 70% ER) au profil pharmacocinétique du Concerta (formulation qui est un système de libération contrôlée par pression osmotique). Leur profil est comparé à la Figure 10.

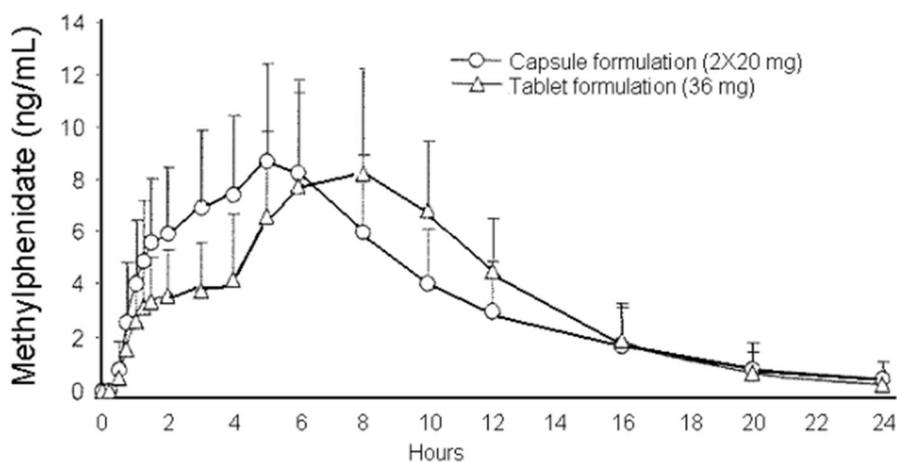


Figure 10. Profil pharmacocinétique du Metadate CD (capsule) et du Concerta (comprimé). Source : référence (37).

On remarque qu'une administration de Metadate CD résulte en des concentrations plus élevées aux premières heures post-dose et ne présente pas le plateau de concentrations observé suite à une prise de Concerta. Comme la phase initiale d'absorption du méthylphénidate reflète l'efficacité du traitement, il serait important qu'une comparaison de bioéquivalence tienne compte de cette phase. Or, selon les critères de SSC et C_{max} , ils sont jugés bioéquivalents (37). De plus, un modèle PK/PD développé par Swanson (41)

démontre que les effets thérapeutiques du méthylphénidate sont supérieurs pour les formulations dont les concentrations plasmatiques sont les plus hautes dans les premières heures post-dose. Ceci supporte encore l'insuffisance de la SSC et C_{\max} pour déterminer la bioéquivalence de formulation à libération modifiée puisqu'ils ne reflètent pas précisément cette phase critique d'absorption (40).

Ces paramètres pharmacocinétiques de bioéquivalence sont donc remis en question. Il s'agit surtout du paramètre C_{\max} , souvent cité comme un paramètre pharmacocinétique peu fiable pour ce type de formulations (30).

D'abord, bien que C_{\max} représente le taux d'absorption, il est aussi influencé par l'étendue d'absorption. Aussi, il informe peu à propos du processus et du taux d'absorption du médicament, et en plus, comme mentionné à la page 32, la valeur de C_{\max} est énormément dépendante des temps de prélèvements des échantillons sanguins. D'autant plus, l'usage de C_{\max} en bioéquivalence ne permet pas de distinguer entre T_{\max} et temps de latence des deux formulations. Finalement, il est mal estimé lorsqu'il n'y a aucun ou de multiples pics dans la courbe de concentrations (30).

Pour remédier à la situation, plusieurs paramètres alternatifs, plus stables que les paramètres de bioéquivalence présents et absents dans la réglementation actuelle sont proposés dans la littérature. Certains sont reliés aux concentrations plasmatiques : **C_{\max}/SSC** , **SSC_p** alors que d'autres sont reliés au temps. (38). Ils sont chacun décrits ci-bas, avec une attention particulière pour SSC_p à cause de sa popularité évidente dans la littérature (26, 28, 30, 37-40).

- **C_{\max}/SSC**

Le ratio C_{\max}/SSC a été développé pour mieux caractériser le taux d'absorption. Comme mentionné plus haut, C_{\max} n'est pas un paramètre suffisant à lui seul pour représenter le taux d'absorption. Plusieurs auteurs se sont penchés sur la fiabilité du ratio comparativement au C_{\max} et ont conclu que le ratio était plus sensible pour détecter les différences entre des taux d'absorption distincts. Pour les médicaments à un temps de demi-vie inférieur à 5 heures, le ratio était préférable pour établir la bioéquivalence de deux médicaments (30).

- **Surface sous la courbe partielle**

La surface sous la courbe partielle (SSCp) est le paramètre le plus présent et discuté dans la littérature sur la bioéquivalence des formulations à libération modifiée. Le grand nombre de recherche sur le sujet a amené un changement dans les recommandations de la FDA pour les études sur le Ritalin LA, une formulation à libération prolongée de méthylphénidate.

La SSCp est la surface sous la courbe délimitée entre deux moments. Le premier est généralement le moment de la prise de dose. Le second moment est choisi selon un point important de la courbe pharmacocinétique. Pour les courbes de formulations prolongées de méthylphénidate, plusieurs SSCp sont suggérées. La FDA suggère le T_{max} médian du produit de référence alors que Santé Canada suggère plutôt le T_{max} calculé pour chaque patient. D'autres chercheurs proposent plutôt le T_{max} le plus bas entre le produit à l'essai et celui du produit de référence (38).

Dans l'article par Fourie Zirkelbach et al. (39), il est fait usage de simulations pour observer l'impact de changements de la phase d'absorption sur les paramètres pharmacocinétiques de bioéquivalences et la SSCp entre deux médicaments différents du méthylphénidate. En faisant varier le ratio du taux d'absorption (k_{0fast}) du produit test sur celui du produit de référence, ils ont simulé 1000 études cliniques pour chaque valeur de ratio et calculé la proportion de ces études où le produit test est jugé bioéquivalent au produit référence. À la Figure 11, ils ont illustré les proportions selon cinq différents paramètres : SSCp de temps 0 à 4h post-dose (SSCp 0-4 h), SSCp de temps 0 à 6h post-dose (SSCp 0-6 h), AUC_T , AUC_I et C_{max} . On remarque que les SSCp sont les paramètres les plus sensibles au changement de taux d'absorption entre les produits test et de référence, et ce autant pour le médicament dans le panneau de gauche que celui de droite (39).

Bref, l'avantage principal des SSCp est qu'ils représentent bien l'étendue de l'absorption.

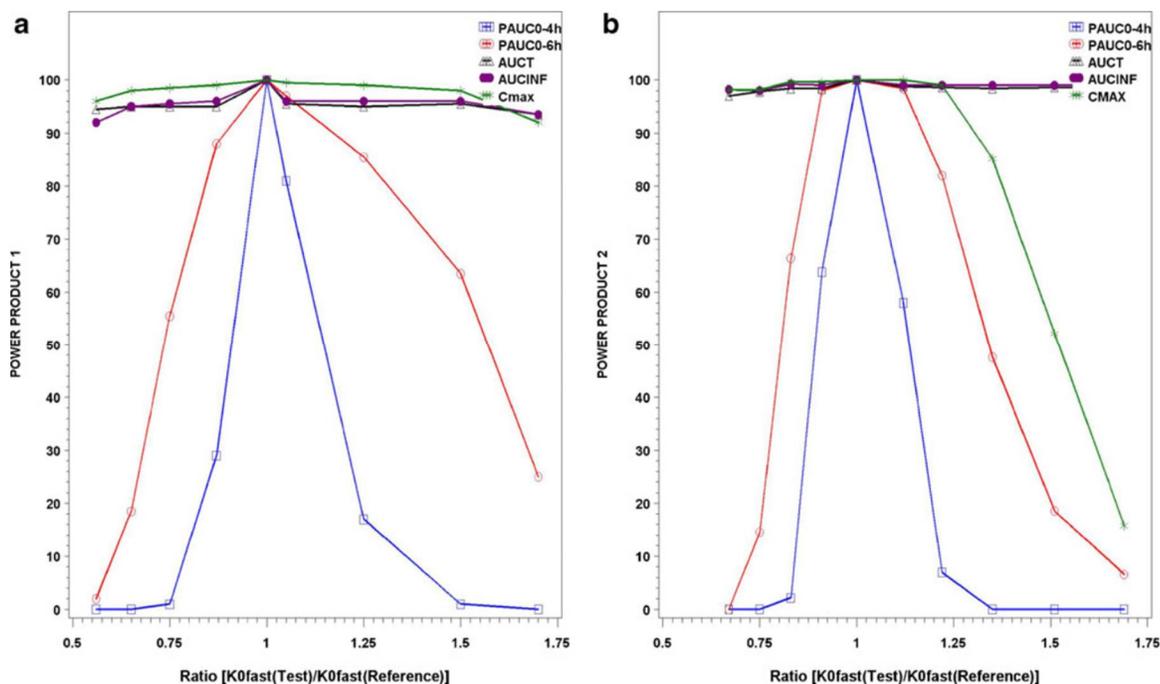


Figure 11. Proportion des simulations jugées bioéquivalentes en fonction d'un changement de taux d'absorption de la formulation test par rapport au taux d'absorption de la formulation de référence pour les paramètres de SSCp 0-4h, SSCp 0-6h, AUC_T, AUC_i et C_{max}, pour deux formulations différentes de méthylphénidate. Source : référence (39).

Interchangeabilité des traitements

Les approches de bioéquivalence présentées ci-haut sont destinées à la comparaison entre deux ingrédients actifs identiques, à même posologie. Ceci pose donc une limite lorsqu'il s'agit de comparer les innombrables possibilités de traitement. Ainsi, une approche plus générale pourrait être proposée pour leurs comparaisons, qui tient compte en plus de la facilité clinique pour le traitement. Dans l'optique d'amélioration de l'usage des psychostimulants abordée dans ce mémoire, une approche populationnelle axée sur la prescription initiale d'un traitement (*prescribability*) est élaborée.

Chapitre 4: A Quantitative Strategy for combined use of current Psychostimulant Drug Formulations in ADHD Therapy

L'article présenté dans ce chapitre est en préparation et n'a pas encore été soumis. J'y figure en première auteure. J'ai participé à la rédaction, méthodologie et analyse des résultats. J'ai développé les modèles pharmacocinétiques des médicaments à libération immédiate, j'ai développé l'algorithme de comparaison des régimes et j'ai fait les simulations et analyses des trois exemples présentés dans l'article. J'ai rédigé l'article dans son entièreté et il a été corrigé par mon directeur de recherche.

A Quantitative Strategy for combined use of current Psychostimulant Drug Formulations in ADHD Therapy

Sara Soufsaf¹, Guillaume Bonnefois², Philippe Robaey³, Fahima Nekka¹, Jun Li¹

¹ Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² InVentiv Health Clinical

³ University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Introduction

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder known mostly amongst school-aged children, but as well diagnosed in adulthood (1). Patients suffering from ADHD often have trouble in paying attention, or difficulty in controlling impulsive behaviors, or being overly active. Worldwide, a prevalence between 5.29% and 7.1% has been reported in children and adolescents (2). The catecholamine neurotransmitters norepinephrine (NE) and dopamine (DA) stand out in regulating prefrontal cortex-dependent functions, which are dysfunctional in ADHD (3).

While non-medical behavioral interventions could help children to reduce ADHD symptoms, psycho-stimulants, mainly methylphenidate and salts of amphetamines, are commonly used for the treatment of severe ADHD symptoms. The first brand name drug with methylphenidate as the active ingredient is Ritalin, which was approved in 1950, as an immediate release formulation (4). Due to its short half-life, a patient often must take several doses repetitively to keep the daily therapeutic effect. To circumvent the inconvenience not only drudgery to patient but as well to his private life, especially in school settings, sustained release drugs for once daily prescriptions were proposed and developed. Concerta, designed to provide efficacy for approximately 12 hours after dose administration, was the first methylphenidate extended release formulation to be approved and commercialized, which has maintained its popularity with prescriptions worldwide (5, 6). Numerous clinical studies have then contributed to the comparison of the extended release forms with immediate release forms (7-10). Though extended release formulations of MPH do not guarantee a very prolonged therapeutic effect, it is a consensus that, while long lasting formulations may show superiority of potential reduction

of stigma at school, improve compliance and reduce risk of misuse, immediate release formulations have other merits such as lower cost and flexibility of dosage (11). Thus, the factor of cost benefit of the two formulation types should also be taken into consideration to balance the drug choice. Moreover, PK/PD analysis indicates that the efficacy superiority at any point in time was achieved by the formulation having the highest (expected) plasma methylphenidate concentration (5). As extended release formulations have a fixed proportion of short and long-acting components, they may not meet the need of the patient in early morning or late afternoon. Therefore, a combination strategy of using both immediate and extended release drugs to attain optimal methylphenidate concentration levels is an efficient way to help patients achieve ideal behavior control. However, the dose and the time of administration of the immediate-release stimulant are crucial for the overall efficacy of the combination.

Accounting for day-to-day children's activities and using up-to-date pharmacokinetic knowledge of methylphenidate, we have previously proposed a computational approach for the identification of the most suitable dosing regimens of immediate-release formulations of methylphenidate based on constraints on drug concentration and time frame of activities, defined through therapeutic boxes (12, 13). It must be mentioned that this approach was established within the context of population pharmacokinetic modeling of immediate-release formulations of methylphenidate such that all possible knowledge of inter- or intra-individual variability present in methylphenidate's pharmacokinetic profiles are included. This is of particular importance since very high inter-individual variability in methylphenidate's pharmacokinetics could be observed in patient populations.

In the current work, we are interested in the equivalence of dosing regimens, particularly those composed of the combination of immediate release with extended release formulations of methylphenidate. In fact, the equivalence between drug formulations in different situations is not a new concept, since it has been considered in drug bioequivalence issues and discussed under the concepts of prescribability and switchability(14, 15). The investigation of regimen equivalence rather than drug equivalence would allow a medical caregiver to make rational decisions for the choice of drug formulations and prescriptions in his daily practice, or offer the opportunity for a patient to have control over his regimen to fit with his own activities or situations. The current studies of regimen comparison are generally based on the meta-analysis

of the data collected from a large population of patients during drug development phase studies or post market (16-18), or are composed of experimental studies comparing data in the same population using different complex dosing (19). These studies often use statistical summaries in which the choice of regimens is very limited and inflexible in terms of dose timings, formulations and amounts. This lack of adaptable pharmacokinetic or dynamics features make it difficult to meet the personalized needs of patients. Therefore, our aim was to establish objective criteria for the quantitative comparison between regimens based on the state-of-the-art knowledge of pharmacokinetics and pharmacodynamics of the studied drugs. For this purpose, we established a platform based on the population pharmacokinetic models of various formulations of methylphenidate, brand names and generics, subject to available drug information. Using the modeling and simulation techniques we previously developed in (12), and considering the same children's activities scenarios, we propose here a statistical strategy to compare different dosing regimens, for a stimulant drug used on its own or in combination with other stimulants.

Methods

Pharmacokinetics of immediate-release formulations

Data

Concentration-time datasets of two immediate-released (IR) oral drugs, Ritalin and PMS-Methylphenidate, that have served in a bioequivalence study, were graciously provided by Pharmascience Inc and authorized for a retrospective exploration and use to illustrate and exemplify the current approach. The study, of a randomized, double-blind, cross-over type, enrolled 44 adult participants aged between 18 and 37 years, 26 amongst them were given an immediate release dose of 10mg, and 18 others a dose of 20mg. The pharmacokinetics were assessed following a single dose for each patient on Day 1, with blood samples collected at 0, 0.5, 1, 1.33, 1.66, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 14 hours post dose. A total of 616 plasma concentrations of both Ritalin and PMS-Methylphenidate were obtained and included in the dataset. The internal model evaluations were conducted with the same dataset.

Plasma concentration data is represented in Figure 2 and the clinical study design is illustrated in Figure 1.

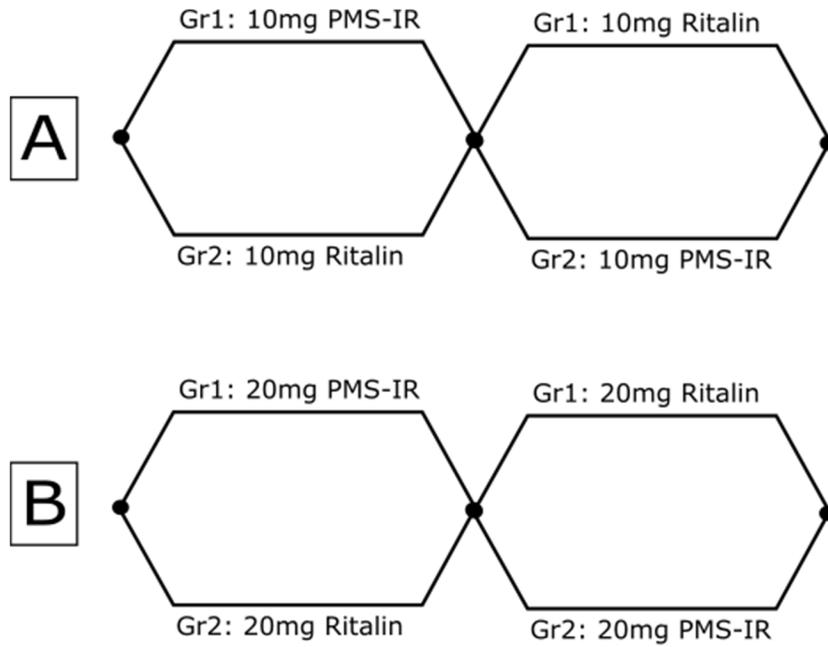


Figure 1. Clinical Study Design for the IR studies. In A: the clinical design for the 10mg doses. In B: the clinical design for the 20mg doses.

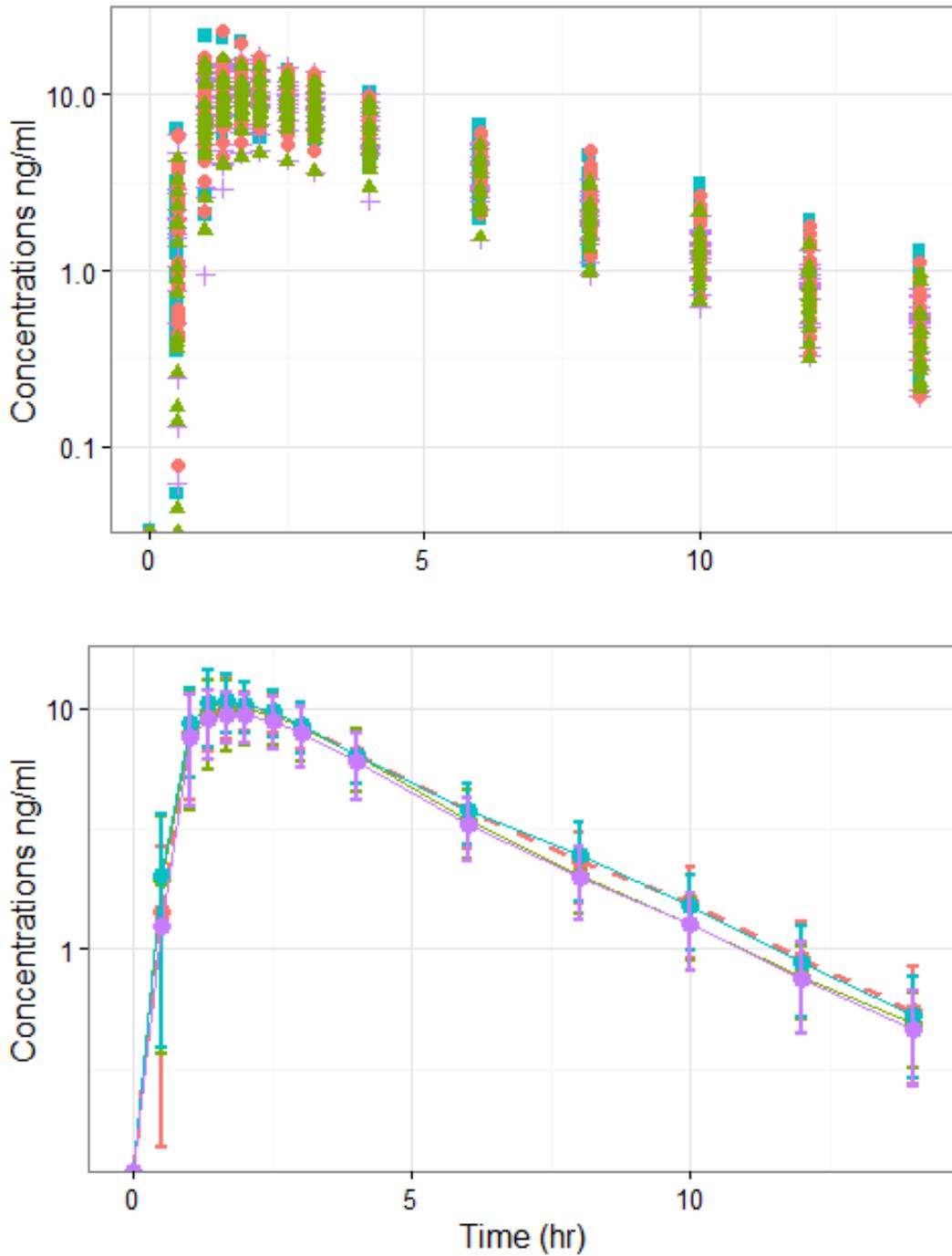


Figure 2. Time Course of Ritalin and PMS-Methylphenidate Normalized by dose Plasma Concentrations Stratified by Dose.

Population PK models and estimated parameters

Based on the above plasma concentration data, the one-compartment model with first order absorption and elimination was found able to describe the time course of plasma concentrations for Ritalin and PMS-Methylphenidate. Moreover, a lag time was identified for both drugs. The effects of age, weight and height were tested, but none had a significant impact on the PK parameters. Since a strong correlation between CL and V was observed for both drugs, a new parameter θ_3 was introduced and the model in NONMEM was modified as follows:

$$CL = \text{THETA1} * \exp(\text{ETA1})$$

$$V = \text{THETA2} * \exp(\text{ETA1} * \text{THETA3})$$

For both drugs, the estimates of model parameters and their associated precisions, measured as relative standard error (RSE) are reported in Table I. The Ritalin PK parameter values were published in (12) and are recalled in the first column. All typical parameter values were estimated with good precision (RSE < 10% for Ritalin/ 11% for PMS-Methylphenidate) as well as the random effects (RSE < 25% for Ritalin/ 16% for PMS-Methylphenidate).

PK Parameter (unit)	Ritalin		PMS-Methylphenidate	
	Typical value *	Between subjects Variability	Typical value *	Between subjects Variability
CL (L/h)	254	47.1	254	50.4
V (L)	949	45.0	946	48.5
Ka (h ⁻¹)	1.72	64.4	1.93	71.2
ALAG (h)	0.442	7.6	0.442	8.5
θ_3	0.992	-	0.936	-

*Results expressed as parameter (RSE: relative standard error of parameter estimate, %).

Residual variability, expressed as percentage: 17.3% (RSE = 10.3%) for Ritalin

Residual variability, expressed as percentage: 14.1% (RSE = 7.90%) for PMS-Methylphenidate

¹In total, 616 plasma concentrations of Ritalin from 44 patients were available for the analysis.

Table I. Estimates and Relative Standard Errors of the Model Parameters from Ritalin and PMS-Methylphenidate Population Pharmacokinetic Analysis.

Pharmacokinetics of extended-release formulations

Data

Concentration-time datasets of two immediate-released (IR) oral drugs, Ritalin and PMS-Methylphenidate, that have served in a bioequivalence study, were graciously provided by Pharmascience Inc and authorized for a retrospective exploration and use to illustrate and exemplify the current approach. The study, of a randomized, double-blind, cross-over type, enrolled 39 adult patients aged between 18 and 40 years, who were given single oral doses, of 54 mg each of PMS-Methylphenidate ER and Concerta, subsequently. The blood concentrations were monitored for 24 hours, with their collection times varying according to their “fed” or “fasted” status. For 19 fasting adults, these times are: 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 10, 12, 14, 16, and 24 hours post-dose. For 20 fed adults, the times are: 1, 2, 3, 4, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 12, 14, 16, and 24 hours post-dose.

A total of 361 plasma concentrations of both PMS-Methylphenidate ER and Concerta were obtained and included in the dataset. The internal model evaluations were conducted with the same dataset.

Plasma concentrations in terms of time are represented in Figure 3 and Figure 4.

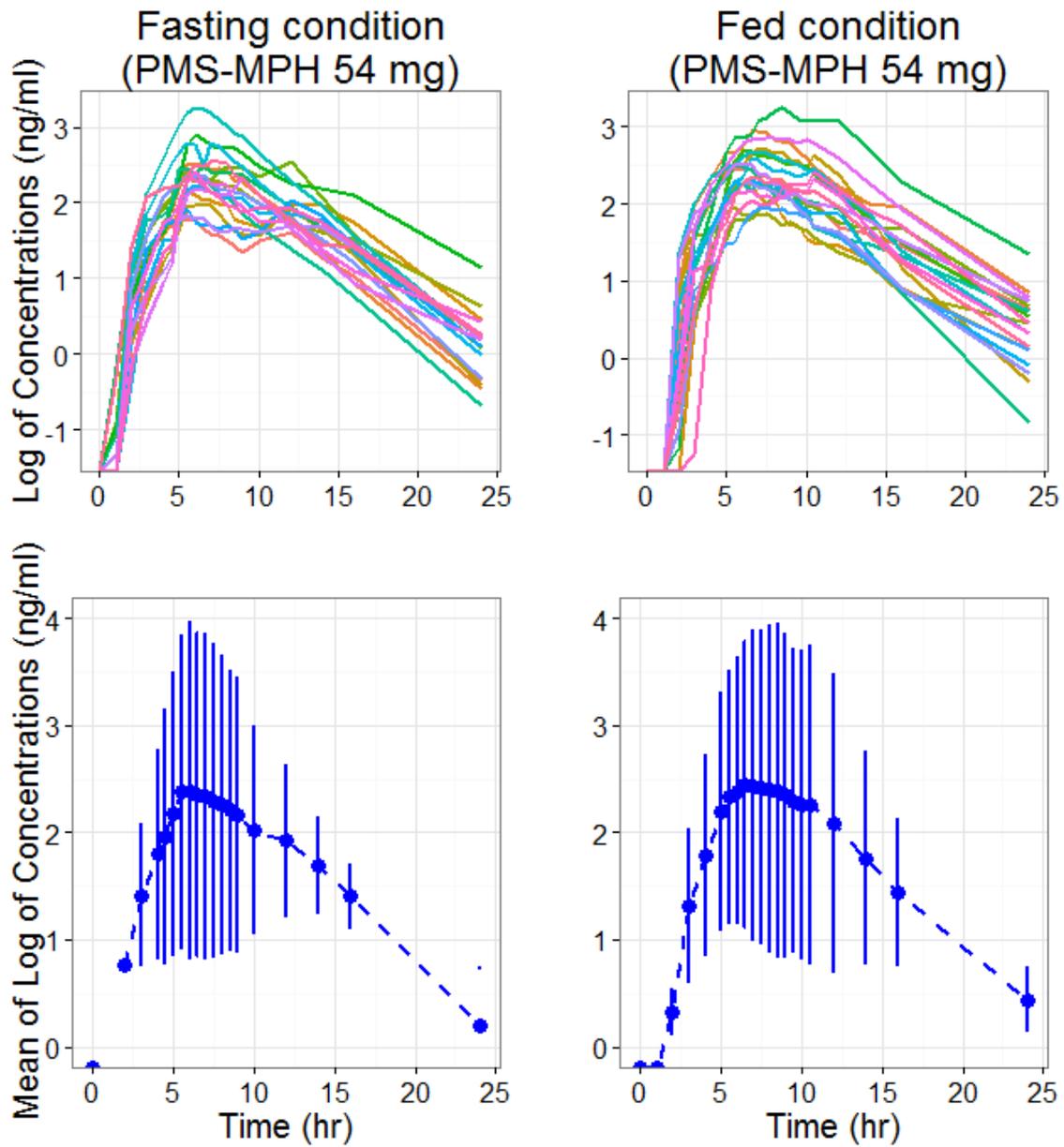


Figure 3. Time Course of PMS-Methylphenidate ER Plasma Concentrations and their means, stratified by concomitant food intake (Fasting or Fed condition) in a semi-logarithmic scale

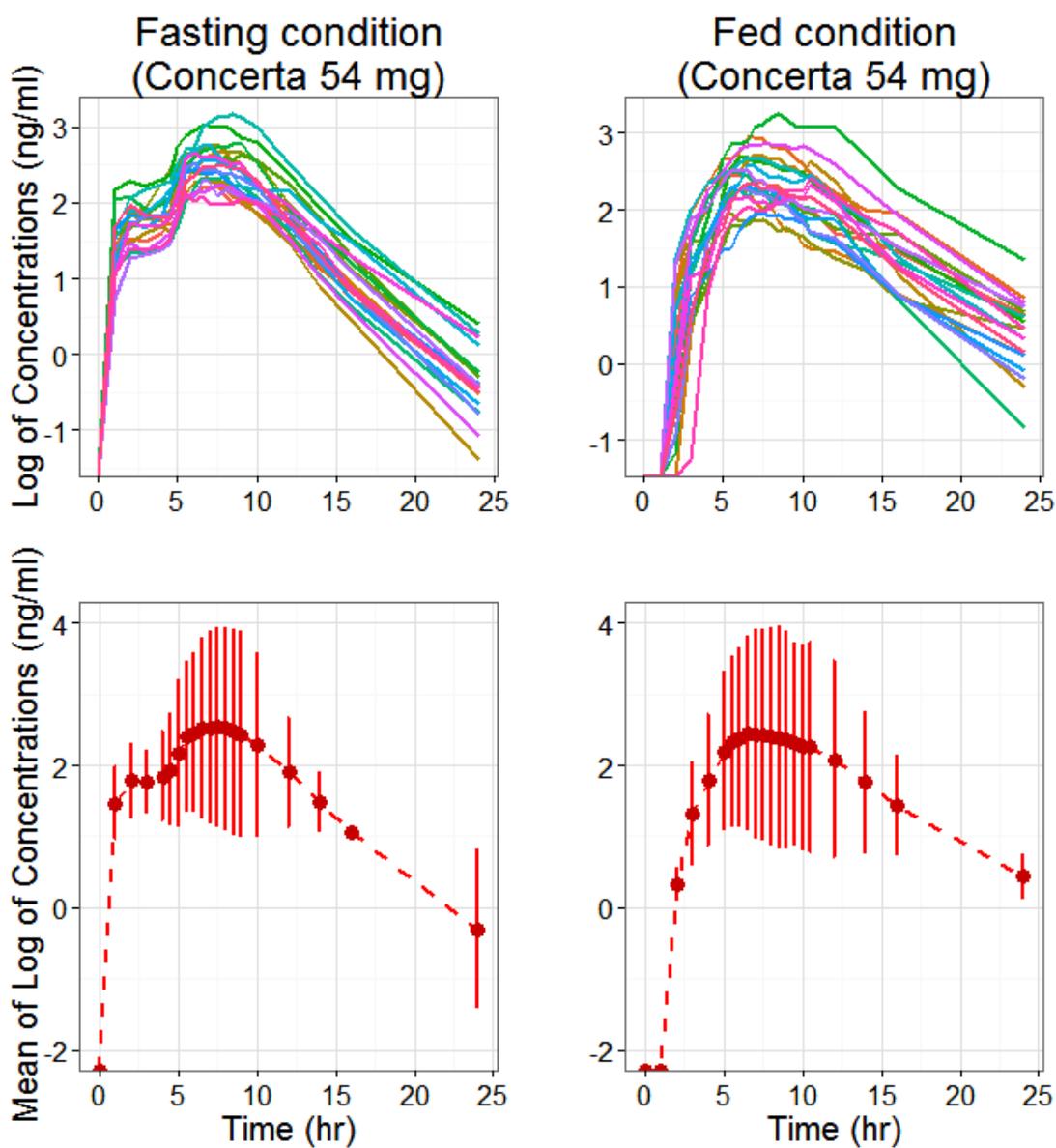


Figure 4. Time Course of Concerta Plasma Concentrations and their means, stratified by concomitant food intake (Fasting or Fed condition) in a semi-logarithmic scale

Population PK models and estimated parameters

Based on the exploratory data analysis, the structural model was developed in a stepwise manner. A one-compartment model with first order absorption and elimination was found able to describe the time course of plasma concentrations for PMS-Methylphenidate ER and Concerta. However, the absorption process is separated into two parallel routes to describe a fast absorption (immediate release) and a slow absorption (extended release) as designed for ER formulations. Moreover, time delays in absorption were identified for both drugs, with two lag times for both absorption routes of PMS-Methylphenidate ER but only one lag time for the slow absorption route of Concerta. The covariates of race, sex, age, height, weight, smoking habits and food were tested. For Concerta, the covariate of food influenced the first absorption process. For PMS-Methylphenidate ER, the covariate of weight influenced the clearance. The typical values of CL, V and Ka were estimated.

For both drugs, the estimates of model parameters and their associated precisions, measured as relative standard error (RSE) are reported in Table II. For PMS-Methylphenidate ER, the estimates of typical parameter values were obtained with good precision (all RSE<30%), except for the weight covariate (RSE=45%). All random effects were also well estimated (all RSE < 36%). For Concerta, typical values were with good precision (all RSE<10%), except for the covariate of food (RSE=32.8%), and all random effects had an RSE < 33%.

	Concerta ¹		PMS-Methylphenidate ER ²	
PK Parameter (Unit)	Typical value *	Between subjects Variability	Typical value *	Between subjects Variability
CL (L/h)	405	27.9	400	26.7
V (L)	816	32.4	1500	42
Ka1 (h-1)	0.182	12.2	0.496	88.1
Ka2 (h-1)	0.258	29.3	0.127	24.3
F1 (%)	0.557	9	0.198	61.6
ALAG1 (h)	-	-	4.38	0 FIX
ALAG2 (h)	4.66	0 FIX	1.51	17.5
WT~CL	-		0.0208	
FOOD~KA1	-0.211		-	
Residual Variability				
σ (proportional) (%)	8.64	45	6.81	38
σ (additive) (ng/mL)	0.0172	13	0.526	27

¹In total, 359 plasma concentrations of Concerta from 39 patients were available for the analysis.

²In total, 361 plasma concentrations of PMS-Methylphenidate ER from 39 patients were available for the analysis

**Concerta concentrations are on a log scale

Table II. Estimates and Relative Standard Errors of the Model Parameters from the PMS-Methylphenidate ER and Concerta Population Pharmacokinetic Analysis.

Performance score computation

To compare the dosing regimen performance, we adapted the computational strategy that we previously developed to quantitatively evaluate the performance of a pharmacokinetic profile of immediate release methylphenidate from a given dosing regimen (12). Using a simulation approach, a performance numerical score was assigned to a given dosing regimen by taking into account the between subject variability arisen in the drug's population pharmacokinetic model. The performance evaluation uses the delimitation of two therapeutic boxes (TB) in the time-concentration plane. The time of the first TB corresponding to school activities lies between 8:00am and 6:00pm and its concentrations are between 6ng/mL (the

minimum effective concentration of MPH) and 20ng/mL (the plasmatic concentration at which the dopamine transporter occupancy is at 70% (20)). The second TB is between 8:00pm and 10:00pm, just before bedtime, and its concentration lies between 6ng/mL and 0ng/mL, in order to avoid delaying sleep start time and decreasing sleep duration.

The computation of a performance score allows to quantitatively evaluate a regimen and to compare different regimens. The performance value relies on two classes of therapeutic indicators (TI) that we previously introduced in (12): time-based and concentration-based indicators.

For the sake of self-content of the paper, we here recall their definitions. The time-based therapeutic indicators involve the percentage of time during which the steady-state MPH concentrations remain within the therapeutic windows. The first time-based TI computes the daily time spent by the PK profile within the TB. It is considered as the effective time (TI_{Eff}). The second time-based therapeutic indicator quantifies the time during which concentrations are higher than the maximum TW (minimum toxic) limit (TI_{tox}). Given the PK variability, different profiles can be simulated. TI_{Eff} and TI_{tox} are therefore averaged over all the simulated individuals. The concentration-based therapeutic indicators encompass the categorization of individual PK profiles according to their range of simulated PK plasmatic concentrations. They are responders if 80% or more of their PK profile is within the TB mentioned above (TI_{R}). They are non-responders if less than 20% of their PK profile is below the TB (TI_{NR}). They are adverse-responders if 80% of their PK profile is above the TB (TI_{A}). Therefore, a PK profile can be categorized not only as R, N and A but also as a combination: R/A, NR/R, NR/R/A. With the number of simulated PK profiles, the proportion of each category can be computed. Another therapeutic indicator, named Roller Coaster Effects (RCE) is also considered in order to account for the waxing and waning of peaks and troughs following each administration. It is computed by the normalized difference between the maximum of a peak concentration and the concentration at the time of the second dose administration. All therapeutic indicators are combined, and the performance of each dosing regimen is computed such as (12):

$$\sum_{i \in I} w_i \left\{ \begin{array}{l} \frac{\max(TI_i(\cdot)) - TI_i(\text{Regimen})}{\max(TI_i(\cdot)) - \min(TI_i(\cdot))} \text{ for minimisation} \\ \frac{TI_i(\text{Regimen}) - \min(TI_i(\cdot))}{\max(TI_i(\cdot)) - \min(TI_i(\cdot))} \text{ for maximisation} \end{array} \right\}$$

, with i as a therapeutic-indicator and w as the weight of that therapeutic indicator, and the sum of w_i is equal to 1 (12).

Among the above mentioned therapeutic indicators, TI_{eff} , TI_{R} are to be maximised while TI_{RCE} is to be minimised.

In this work, the overall score based on the formula above was used in order to compare ADHD regimens. The therapeutic indicators and computation were adapted to this work by selecting solely TI_{eff} and TI_{RCE} . These indicators are individual-based, rather than population-based and allow for a distribution of scores to be used in the regimen comparison.

Regimen Comparison

In this article, we propose three approaches in order to compare ADHD drug regimens that can be used for patients starting their first MPH treatment (context of prescribability) or for patients wishing to adapt their MPH treatment more fittingly with their daily routine (context of switchability). The first approach is a comparison of regimens based on absolute criteria, the second and third approach are comparisons of regimens based on relative criteria (overlapping coefficient and difference of scores). Each approach is described in the following section.

Absolute comparison (or Comparison in absolute terms)

The comparison in absolute terms takes into account definite criteria and is a step-by-step approach into choosing the regimen most fitted to the patient. Using PopPK models and simulation-based concentrations of 500 virtual subjects, we are able to compute the performance scores. Distributions of these performance scores result from the inherited inter- or intra-variability, either present in the PK parameters, or driven by each patient specificity, or emanating from sample measurement. Numerical values of the variability have been estimated and characterized by the developed population pharmacokinetic model, used to compute the performance scores.

As illustrated in Table III, each individual score is computed with TI_{Eff} and TI_{RCE} . TI_R is the proportion of IDs over 80%. The scores distribution of one regimen considers all the individual values in its column.

ID	Individual score with regimen 1	Individual score with regimen 2
1	60.3%	80.2%
2	65.5%	75.3%
...
500	63.8%	78.4%
Mean	64.7%	76.9%

Table III. Representation of data used in the comparison of two regimens in absolute terms.

The comparison approach that we propose here is composed of two steps: the first is a clinical-based selection process and the second is a statistical comparison based on a hypothesis test procedure. The comparison protocol is summarised in Figure 5 and Figure 6 and provide a visual support to the explanations that follow of the comparison in absolute terms.

Clinical-based selection process

The clinical-based selection process relies on clinical criteria that allow a comparison of regimen by considering factors justified clinical. For each regimen and its 500 simulated individual scores, we computed the proportion of global performance scores that surpass 80% (mentioned above as TI_R). Based on the clinical experience in treatment of ADHD, we judged that if the difference in TI_R is larger than 20%, the more performant the regimen should be considered. Otherwise, we consider the difference in total daily dose (TDD). If the latter is more than 10mg, then the best regimen is the one with the smaller TDD since a smaller dose achieving the same therapeutic effect is preferable. If the difference is less than 10 mg, the best regimen is the one with the smaller number of doses per day for obvious reasons of treatment convenience. Seeing as there is no guidelines on the use of combined medications in ADHD, both limits of 20% and 10mg were chosen in accordance with a clinical team in psychiatry.

Statistical comparison:

In many cases, two regimens can be differentiated through the clinical selection process. However, when this process cannot lead to a conclusive decision, the statistical approach is applied to further distinguish between two regimens. This added step allows for a chosen regimen to be more adapted to the patient by limiting the variability, and therefore obtaining a more precise *a priori* estimate of a regimen's performance.

Our suggested statistical approach consists of two comparisons: mean and variance of performance scores.

If the distribution of scores can be assumed to be normal with Shapiro-Wilks test, then means are compared using either the Student t-test, or the Welch unequal variance t-test, depending on whether the variance is equal or not between the two samples. If the mean difference is significant ($p < 0.05$), the regimen with the higher mean is deemed the better. When the distribution of scores is not normal, if the 90% confidence interval of the ratio does not fit in the range of 80-125%, just as in standard bioequivalence studies, the means are clinically different enough and the regimen with the higher mean performance should be chosen. In the case of the alternative hypothesis where the ratio falls between 80-125%, two regimens are not judged different in terms of their mean performance.

The second step is then based on the scores' variance, the dosing regimen with lower variance in performance will be preferred because shifting to a drug with smaller interindividual variability carries less risk of an unexpected change in performance. Levene's test is used to decide if the difference between variances is significant.

With the statistical comparison, the clinician can choose the regimen with the most precisely estimated performance score and reduce the standard titration times associated with MPH treatments.

A concern may reside in a possible contradiction between the clinical comparison in Figure 5 and the statistical comparison in Figure 6. However, since the clinical comparison makes use of criteria that prime over those of the statistical comparison, the sequential comparison is justified. In other words, more importance is given to a regimen with a higher TI_R , even if its mean or variance is larger than another regimen with a lower TI_R . Indeed, whether

it is in the context of prescribability or switchability, the aim is to provide care with the highest estimated probability of success, as evaluated by TI_R . Provided these regimens have that same probability, they are distinguished with further measures with the aim to make the most precise prediction, as evaluated by mean and smallest variance.

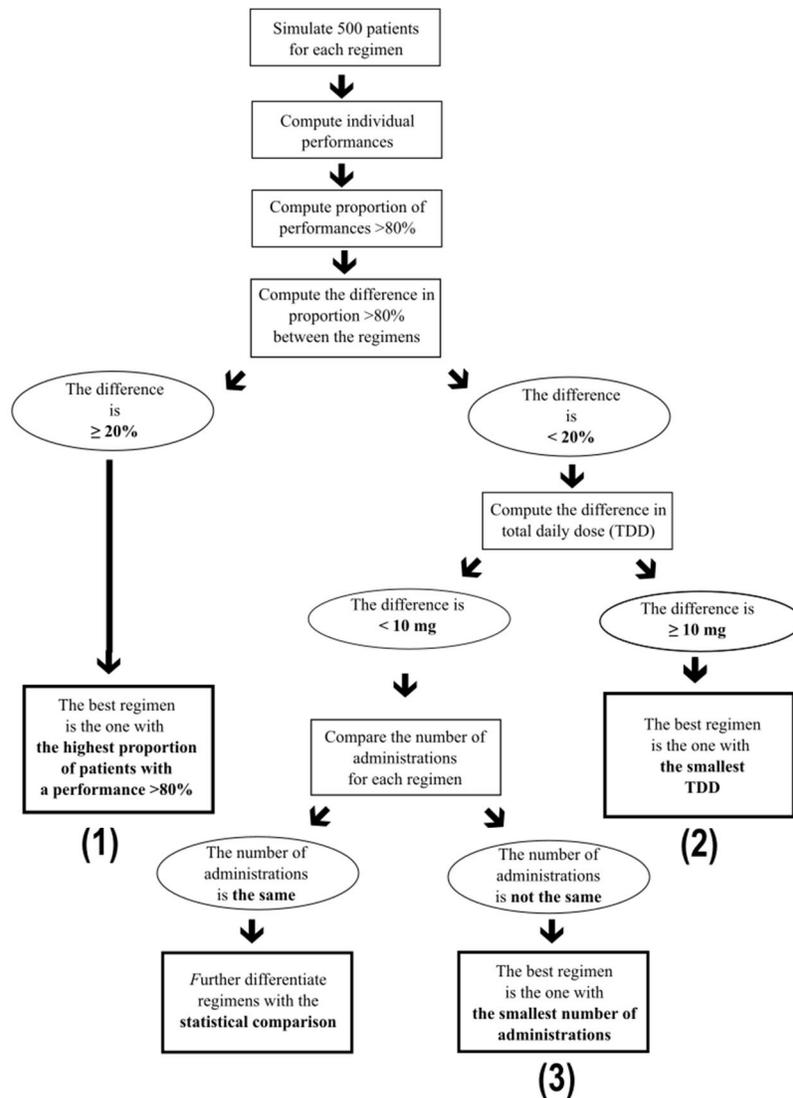


Figure 5. Clinical selection process of regimen comparison

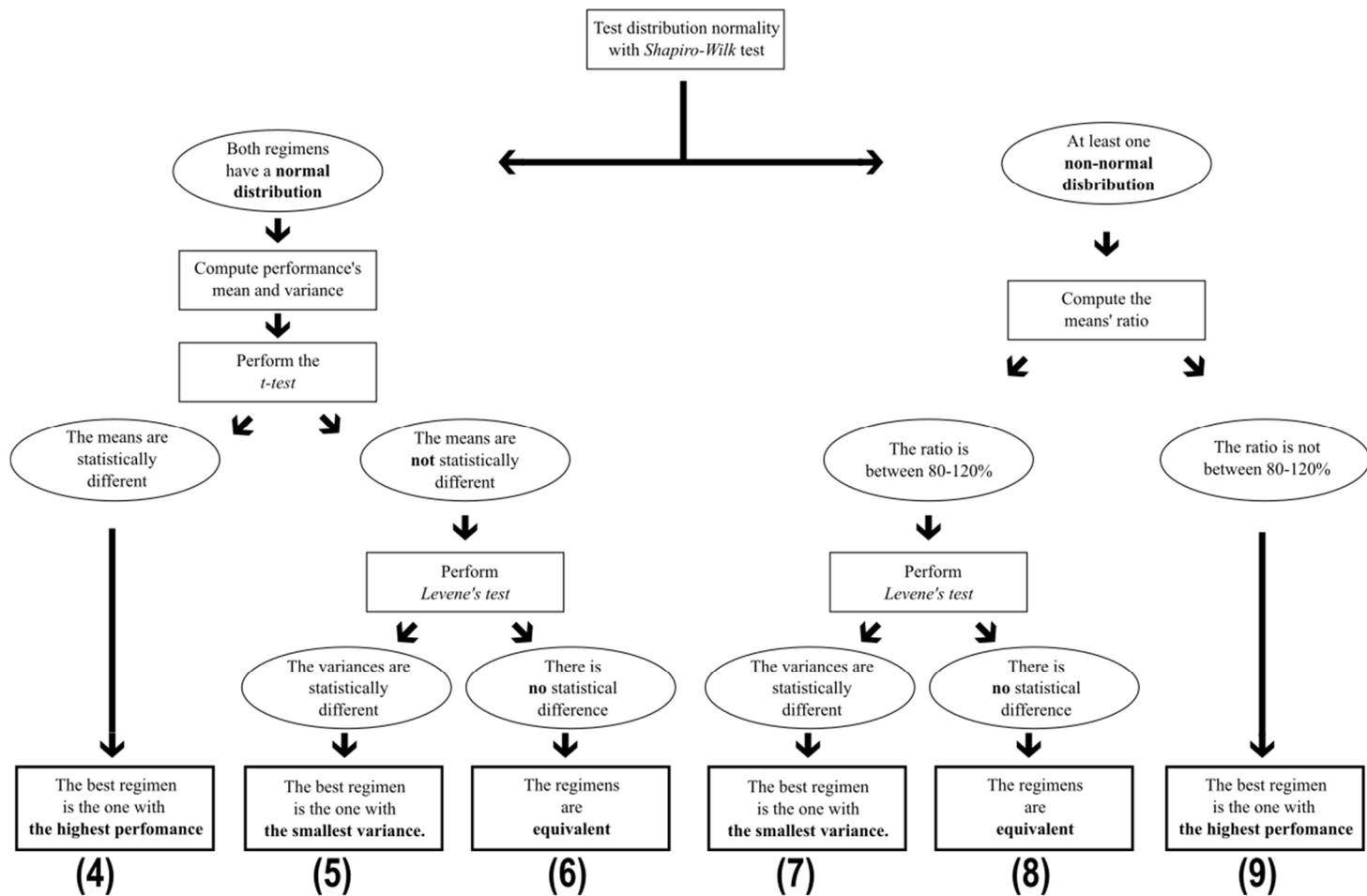


Figure 6. Statistical comparison of regimen following the clinical selection process

Relative Comparison

The Bayes Risk Comparison

Whereas the comparison in absolute terms only considers one central tendency measure and one dispersion measure of the scores distribution, the relative comparison considers the overall shape of a score distribution. It is complimentary to the comparison in absolute terms as it provides a numeric value for the dissimilarity of the curves. By considering the overall shape of a score distribution, the Bayes Risk comparison chooses the regimen that satisfies a combination of both a higher central tendency (mean of scores) and a narrower distribution (small variability). It is based on a pharmacokinetic adaptation of the Bayes Risk (ref), which is defined as the probability that a maximum a posteriori (MAP) estimator will misclassify a subject. In the pharmacokinetic context of this article, the risk is instead defined as the probability of having a simulated drug regimen differ from a theoretical reference regimen.

For the purpose of the comparison, 500 patient's PK profiles were first simulated. If this distribution of scores was considered normal (according to the Shapiro-Wilk test and a Q-Q plot criteria), a simple computation of the overlapping coefficient was done:

$$\begin{aligned} &= p_1 \int_{y_{cross}}^{\infty} p(y|a_1) dy + p_2 \int_{-\infty}^{y_{cross}} p(y|a_2) dy \\ &= 1 - \int_{-\infty}^{r^{(t)}/2} N(0|\sigma^2) dy \end{aligned}$$

Establishing normality will help in the computation of the overlapping coefficient.

Otherwise, distributions are estimated with the kernel density estimation and the overlapping coefficient (OC) is simply computed as

$$OC = \int_{-\infty}^{\infty} \min[f(x), g(x)] dx$$

with $f(x)$ and $g(x)$ being the two densities.

The value of the overlapping coefficient establishes the similarity of the score distribution between two different regimens. The more the regimens are similar, the higher the overlapping coefficient will be. An overlapping coefficient of less than 80%, we establish that it means the regimens are dissimilar. The recommended one to the physician would be the one with the highest mean.

The difference of scores

The second relative comparison method is applied on the same simulated datasets as the other methods. Given one population and its performance scores for each regimen, we simply compute the difference between these values for each regimen and each patient of the population:

$$\delta = x_{test} - x_{reference}$$

where x_{test} is the individual score for the test regimen and $x_{reference}$ is the individual score for the reference regimen.

The advantage of this approach is that it allows some flexibility in the cut-off criteria chosen by the clinician. For example, it is possible to compare regimens based on the contrast between the AUC of differences larger than 0 (orange in Figure 7 [A]) to those lower than 0 (pink in Figure 7 [A]). We could also compute the probability of having a difference of scores larger than a desired value.

As this simulation is repeated for 500 times individuals, we obtained a probability distribution of differences of scores and used it to compute specific probabilities (i.e. the probability of scoring a difference larger than 10%). We define the medical advantage as the probability of a difference larger than zero to which we subtract the probability of a difference less than zero. This medical advantage is represented as the blue area in Figure 7 [B], where the lower limit is the specific minimal difference between the two regimens required by the clinician or patient.

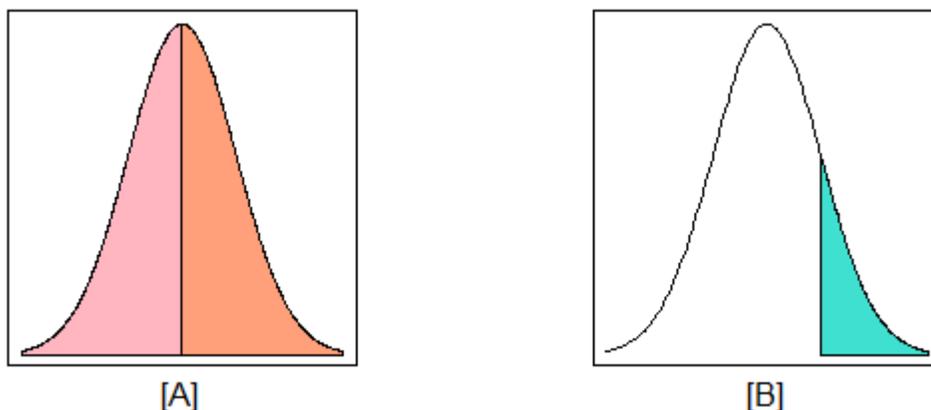


Figure 7. Distribution of the difference of performances between two regimes when subtracting the reference performances from the test performances. In [A]: The probability of a difference larger than 0% is in orange and the probability of a difference lower than 0% is in pink. In [B]: the probability of a difference over a certain value is in blue.

Software

Population pharmacokinetics modeling and simulation are performed using the NONMEM[®] package (University of California, San Francisco, CA) which included Version VII level 1.0. Graphical and all other statistical analysis, including the evaluation of NONMEM outputs, was performed using R 3.3.0 (Vienna, Austria) and the software package Pirana 2.9.3.

Results

To achieve a relatively stable level of plasma concentrations of the active ingredient and a sustainable therapeutic effect during the day, the previous strategy of clinical practice consisted of multiple dosing of immediate release formulations. The primary objective of developing extended release formulations was to use a QD regimen to replace BID or TID regimens of immediate release formulations. However, these extended release formulations still could not satisfy the specific needs of patients, be it either have sub-therapeutic effects or unsustained efficacy throughout the late evening. Combined use of immediate and extended release formulations is common clinical practice.

As direct results of our previously described methodology, we select here several examples of specific regimens by discussing and comparing their advantages and drawbacks relevant with the current clinical practice. The results are presented in forms of a reference regimen and a test regimen that a clinician wishes to evaluate. Simulations are reported in Table IV. The simulations are based upon 500 individuals, repeated 100 times. The morning therapeutic box (MTB) is fixed from 8:00am to 6:00pm and the evening therapeutic box (ETB) is fixed from 8:00pm to 10:00pm.

Example 1: Ritalin (TID 15,15,5 mg) vs Concerta (27mg) +Ritalin (10mg)

In this example, the reference regimen is a standard TID regimen of Ritalin, an immediate release formulation. This regimen is considered the gold standard upon which all clinical evaluations are based. The administration dosage and timing are taken as is suggested from the multi-center study MTA (21). In this example, the patient will be given three doses of Ritalin, 15mg at 7:30am, 15mg at 9:30am and 5mg at 12:30pm. The test regimen will be a combined administration of Concerta, an extended release formulation, and Ritalin taken at the same time. As there is no current guideline for combining short and long medication, the test regimen is justified by its use in clinical practice.

When comparison is performed in absolute terms, the combination turns out to have a better performance than the reference regimen. As we proceed with the decision tree presented in Figure 5 and Figure 6, we first apply the clinical selection process by comparing the percentage of responders, the total daily dose and the number of daily administrations. Since these two regimens do not differ upon the percentage of responders or the total daily dose but differ on the number of administrations, we favor the regimen with the least number of daily administrations. Thus, using the absolute comparison, the combination regimen of Concerta (27mg) + Ritalin (10mg) is superior to the standard TID regimen of solely Ritalin. The results are in Table IV and are the same if we compute the performance exclusively in the morning or in the morning and night.

Similarly, by computing the overlapping coefficient, we conclude that the performance distribution of the two regimens are not similar enough to assume the equivalence between two regimens. The kernel densities of both regimens are represented in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** and Figure 9. Since the kernel density curves do not overlap, there is no similarity between the distributions of the two regimens, for either therapeutic windows. Considering solely the MTB, the dissimilarity of curves amounts to 50.8%, and considering the ETB it amounts to 55.9%.

Finally, we can compute the difference of scores, which is computed as the subtraction of the reference regimen from the test regimen values. The results are reported in Figure 10. As

show in Table IV, we compute that 81.4% of differences are positive and 50.1% are larger than 10%.

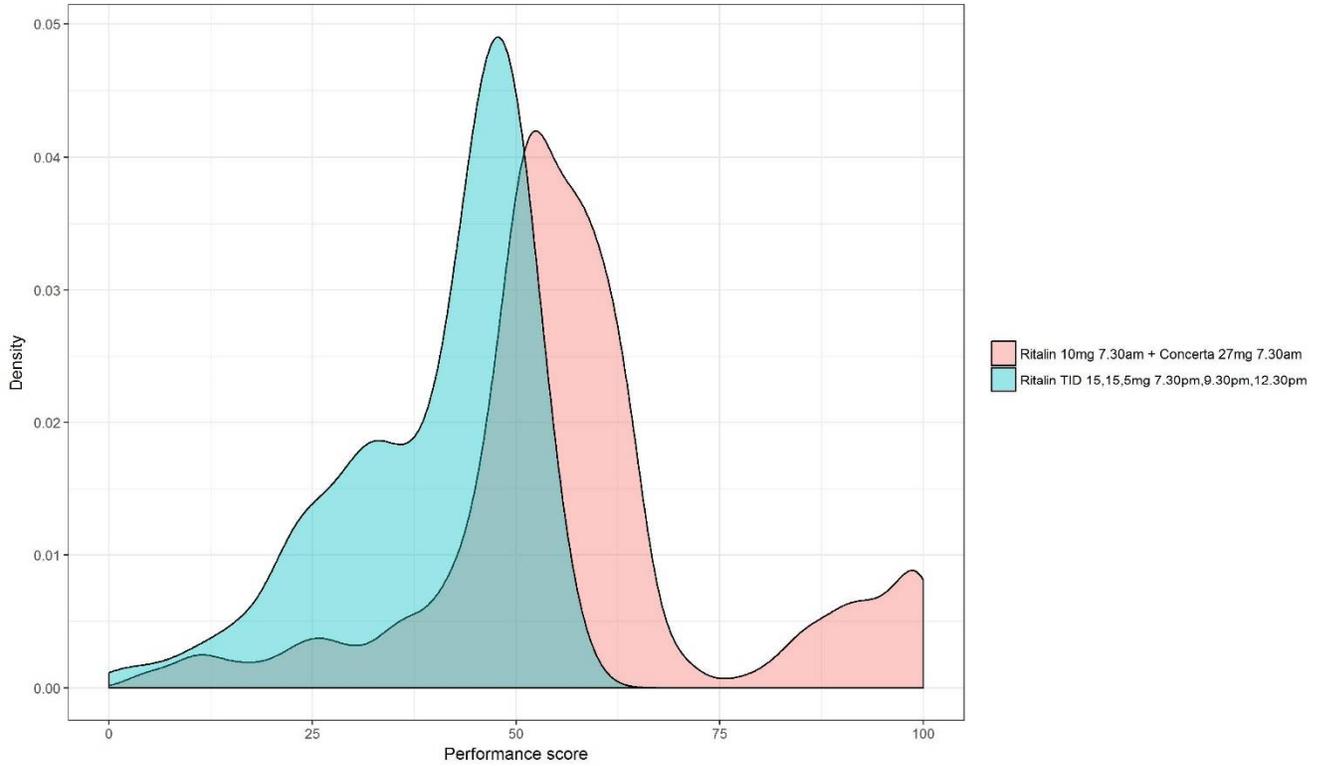


Figure 8. Density plots for the performance scores of 10mg Ritalin IR TID given at at 7:30am, 9:30am and 12:30pm, and of the combination between 15,15,5mg Ritalin IR and 27mg Concerta given at 7:30am, considering solely the morning therapeutic box.

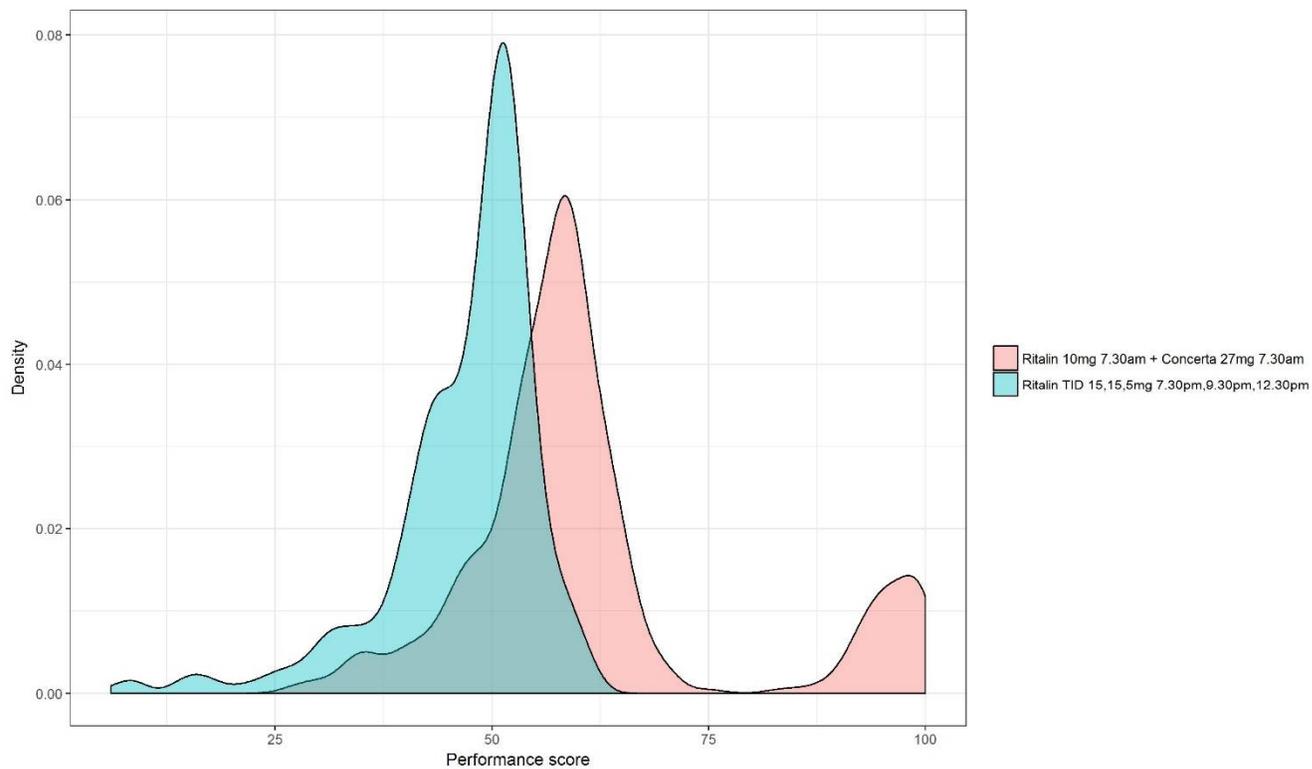


Figure 9. Density plots for the performance scores of 10mg Ritalin IR TID given at at 7:30am, 9:30am and 12:30pm, and of the combination between 15,15,5mg Ritalin IR and 27mg Concerta given at 7:30am, considering both therapeutic boxes.

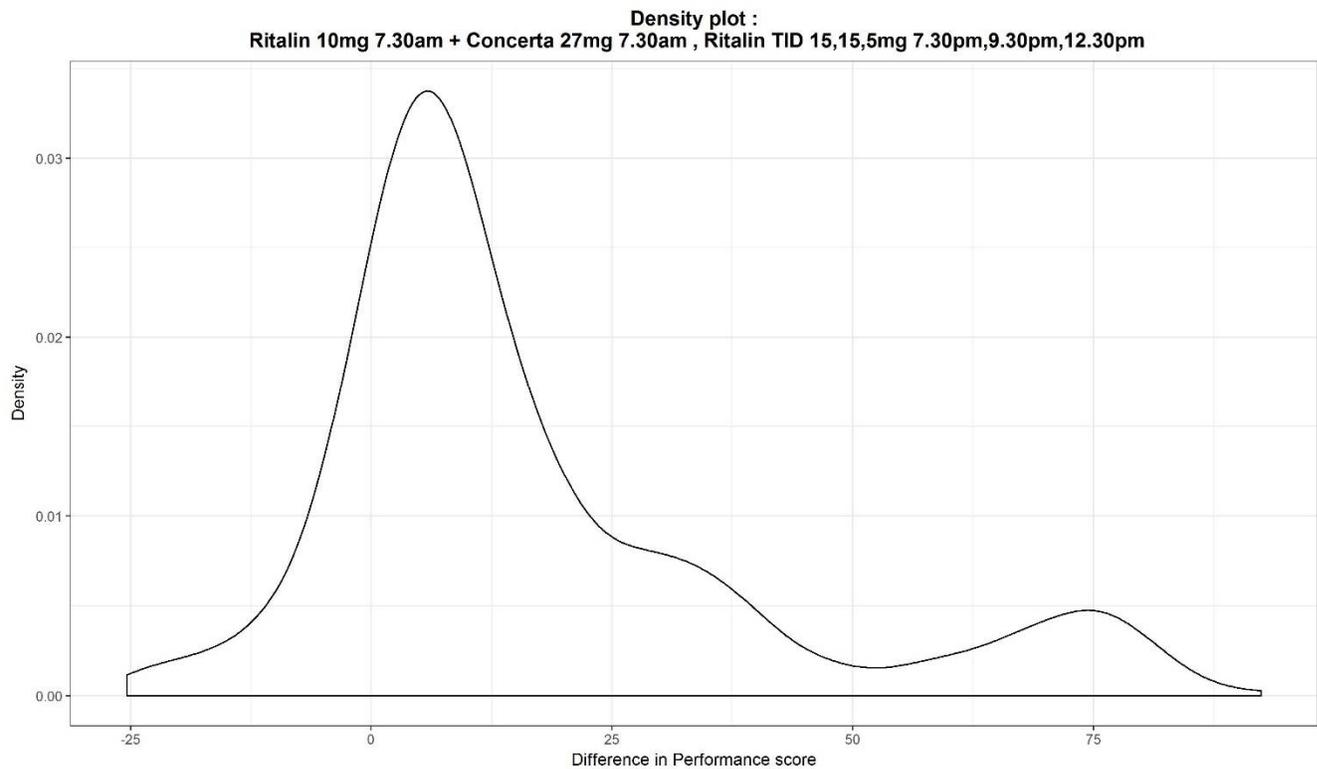


Figure 10. Difference in scores between the combinations of 10mg of Ritalin IR and 27mg of Concerta taken at 7:30am, and three doses of Ritalin IR 15,15,5mg taken at 7:30am, 9:30am and 12:30pm, considering solely the morning therapeutic box.

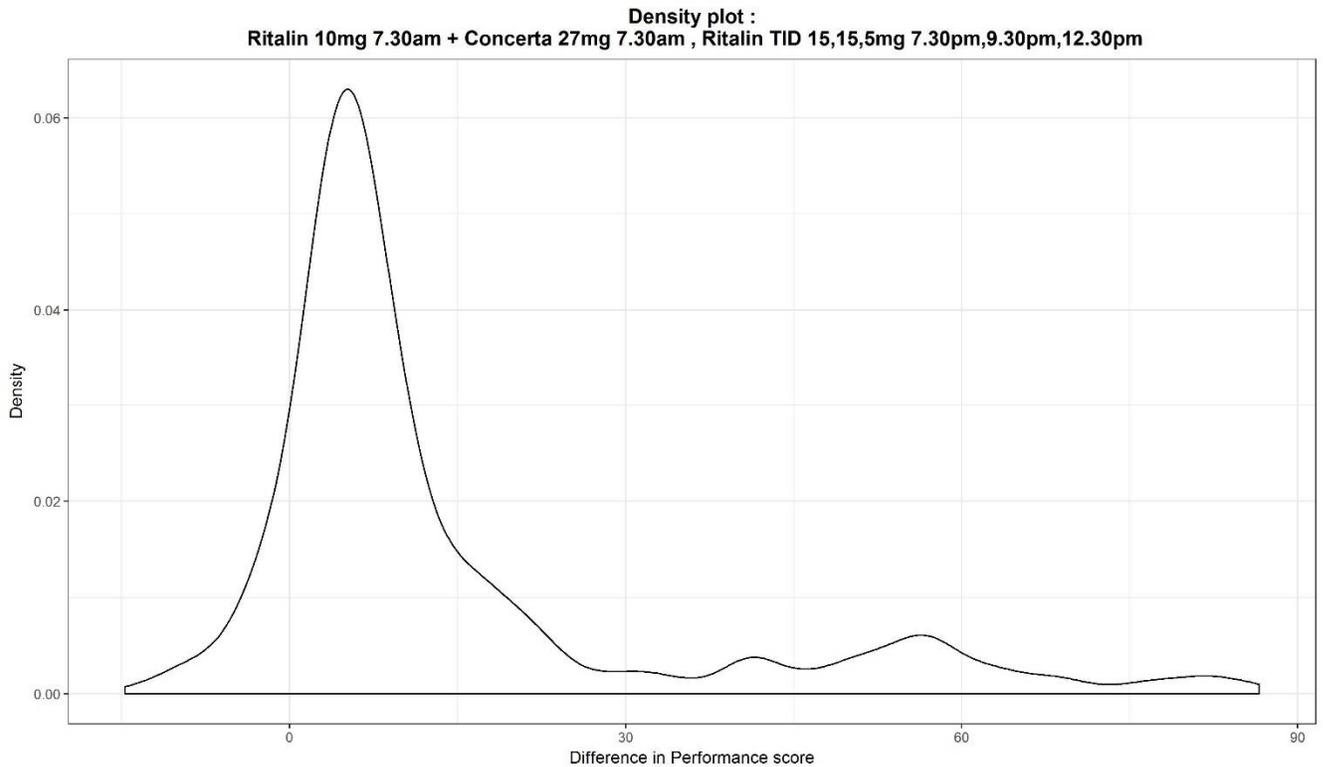


Figure 11. Difference in scores between the combinations of 10mg of Ritalin IR and 27mg of Concerta taken at 8am, and three doses of Ritalin IR 15,15,5mg taken at 7:30am, 9:30am and 12:30pm, considering both therapeutic boxes.

Example 2: Concerta (36mg) 7:30am vs Concerta (27mg) 7:30am + Ritalin(10mg) 7:30am

In this example, we compare the simple use of a single dose of Concerta and the same combination regimen of Concerta and Ritalin as presented in Example 1. This comparison illustrates a case of drug use in clinic in which the patient is not responding well to the extended release formulation and a clinician debates and increase in ER dosing or adding an IR formulation in order to improve the patient's response.

Two comparisons were executed between these two regimens: the first comparison considers only the morning therapeutic window and the second comparison considers both therapeutic windows.

Considering solely the morning therapeutic window, according to the absolute comparison, the use of the combination outperforms one single dose of extended release. They were differentiated through the statistical criteria, with a mean's ratio outside of the 80-120% window. Since the combination regimen has the highest mean, it is the one suggested to the clinician (branch (9) in Figure 6). The densities of both regimens are shown in Figure 12.

Considering both therapeutic windows, according to the absolute comparison, the use of Concerta as a single dose outperforms the tested regimen. These regimens were not differentiated through the clinical criteria and were therefore compared with the statistical criteria. As normality is not shown, we compute the mean's ratio. Since the ratio falls in the window between 80-120% and since Levene's test shows that both regimens have a similar variance, they are equivalent (branch (8) in Figure 6). The densities of both regimens are shown in Figure 13. As the kernel density overlap slightly, we conclude that there is no similarity between the distributions of the two regimens., with the curves differing by 30.0% for the MTB and by 57.7% for the ETB.

The difference of scores between the test regimen and the reference regimen is represented in Figure 14 and Figure 15, for the MTB and the ETB respectively. From these curves, we may observe that all 61.5% and 47.1% of differences are positive, and 31.2% and 20.3% are superior to 10%, for the MTB and the ETB windows. It shows the superiority of the test combination of Concerta and Ritalin against a single extended release dose of Concerta because of its better performance during the day.

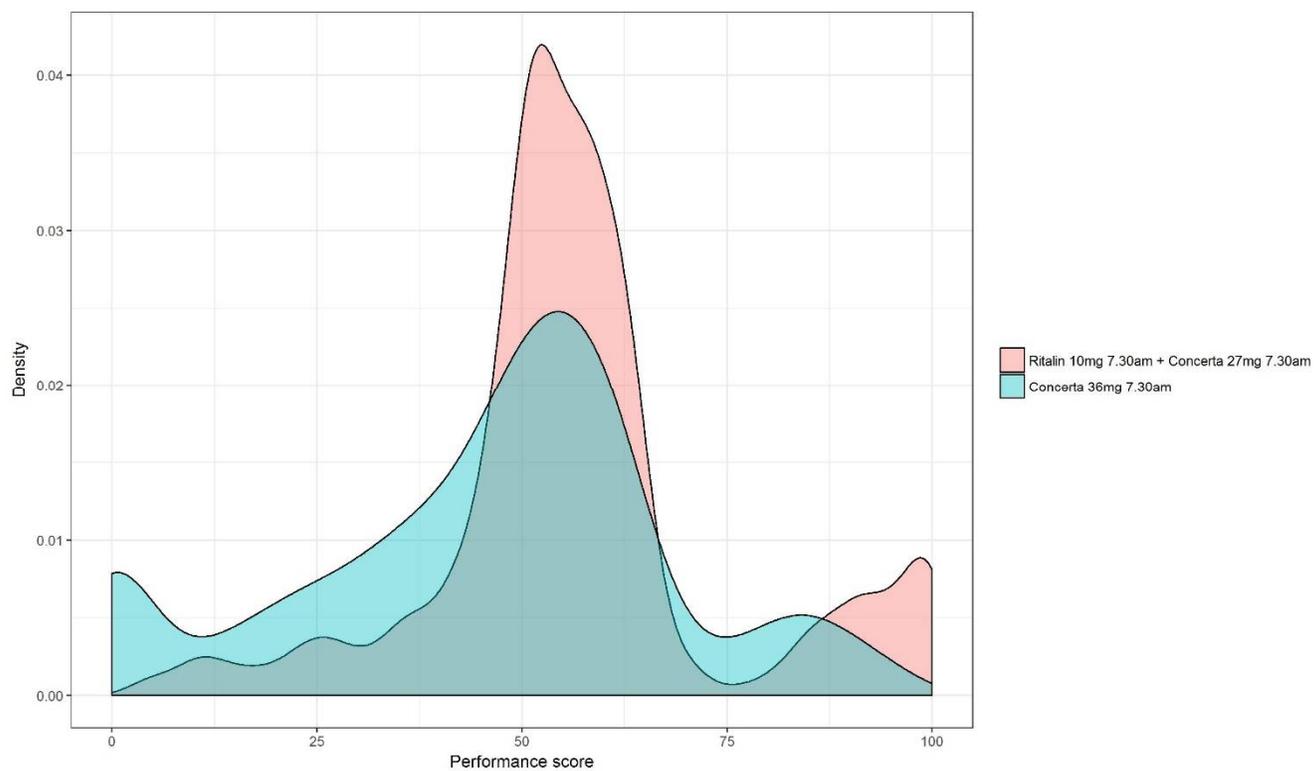


Figure 12. Density plots for the performance scores of 36mg Concerta given at 7:30am and of the combination between 10mg Ritalin IR and 27mg Concerta given at 7:30am, considering solely the morning therapeutic box.

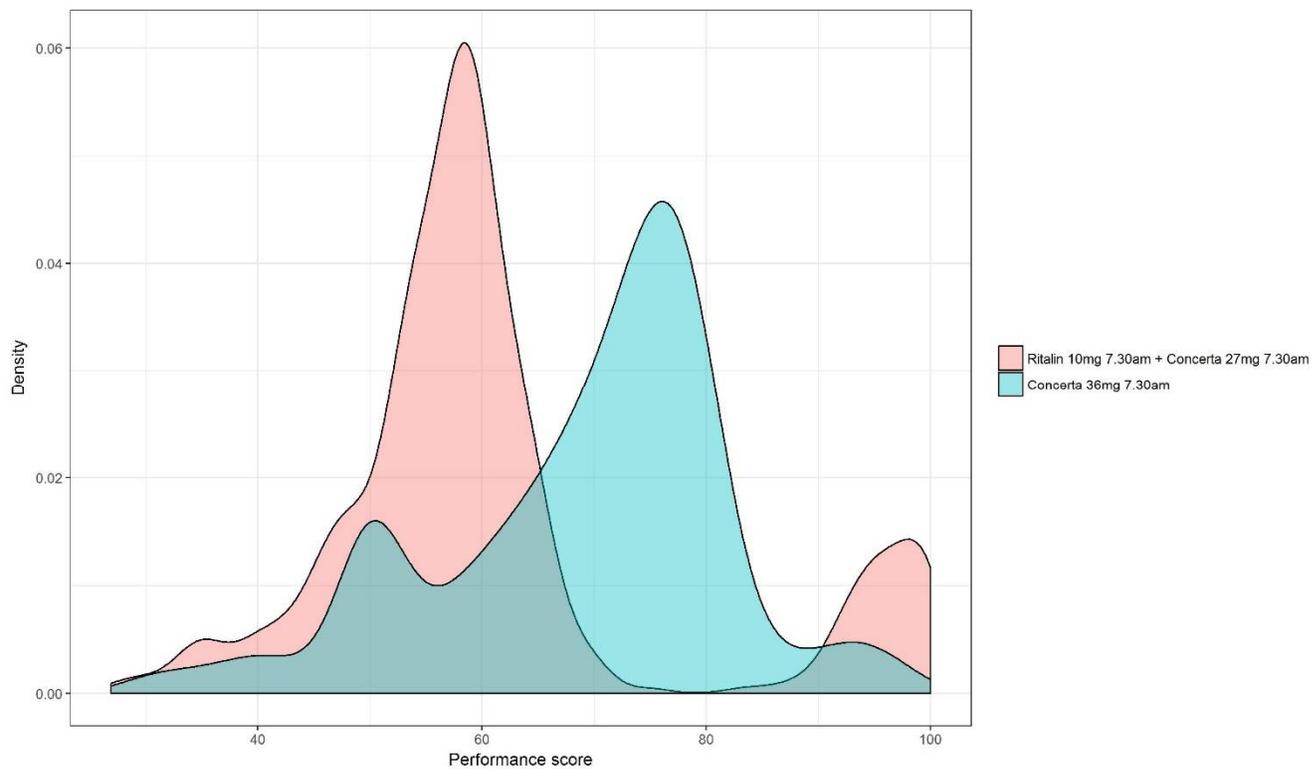


Figure 13. Density plots for the performance scores of 36mg Concerta given at 7:30am and of the combination between 10mg Ritalin IR and 27mg Concerta given at 7:30am, considering both therapeutic boxes.

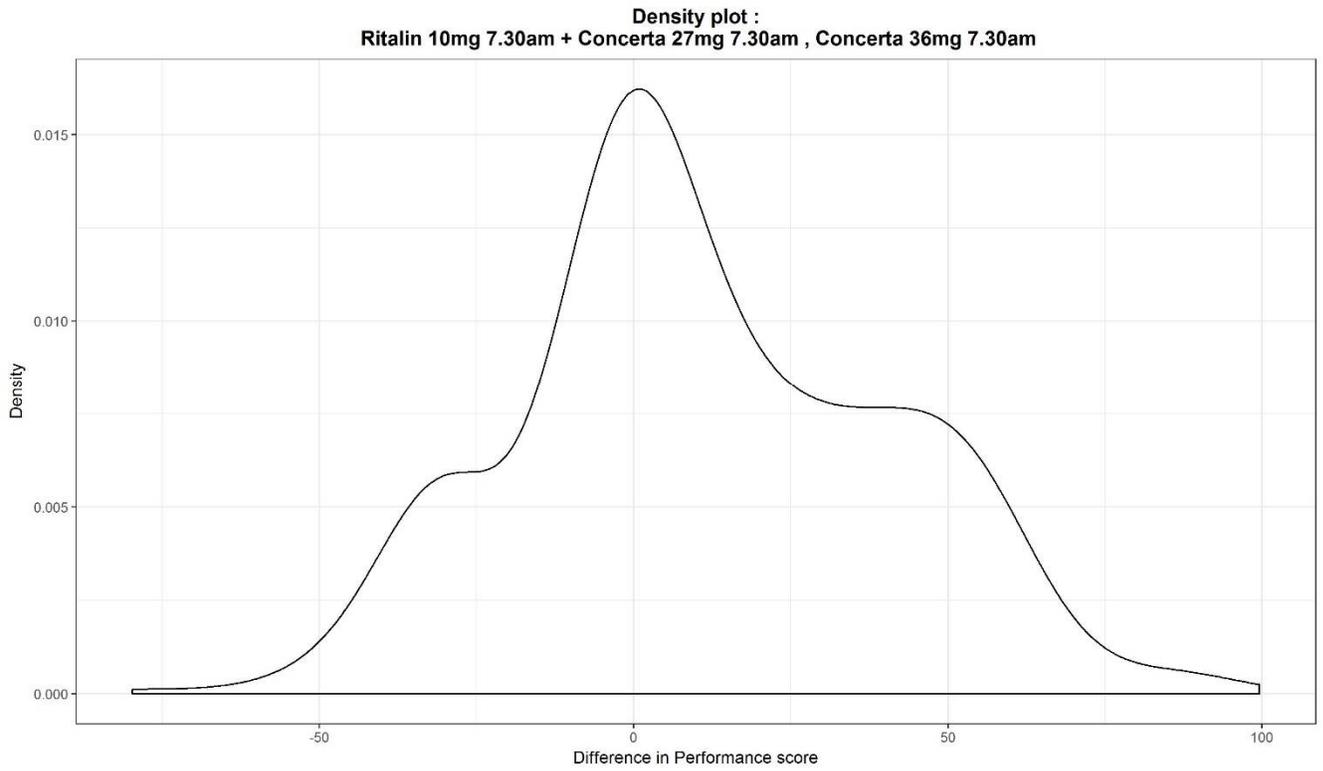


Figure 14. Difference in scores between 36mg of Concerta given at 7:30am and of the combination between 10mg Ritalin IR and 27mg Concerta given at 7:30am, considering solely the morning therapeutic box.

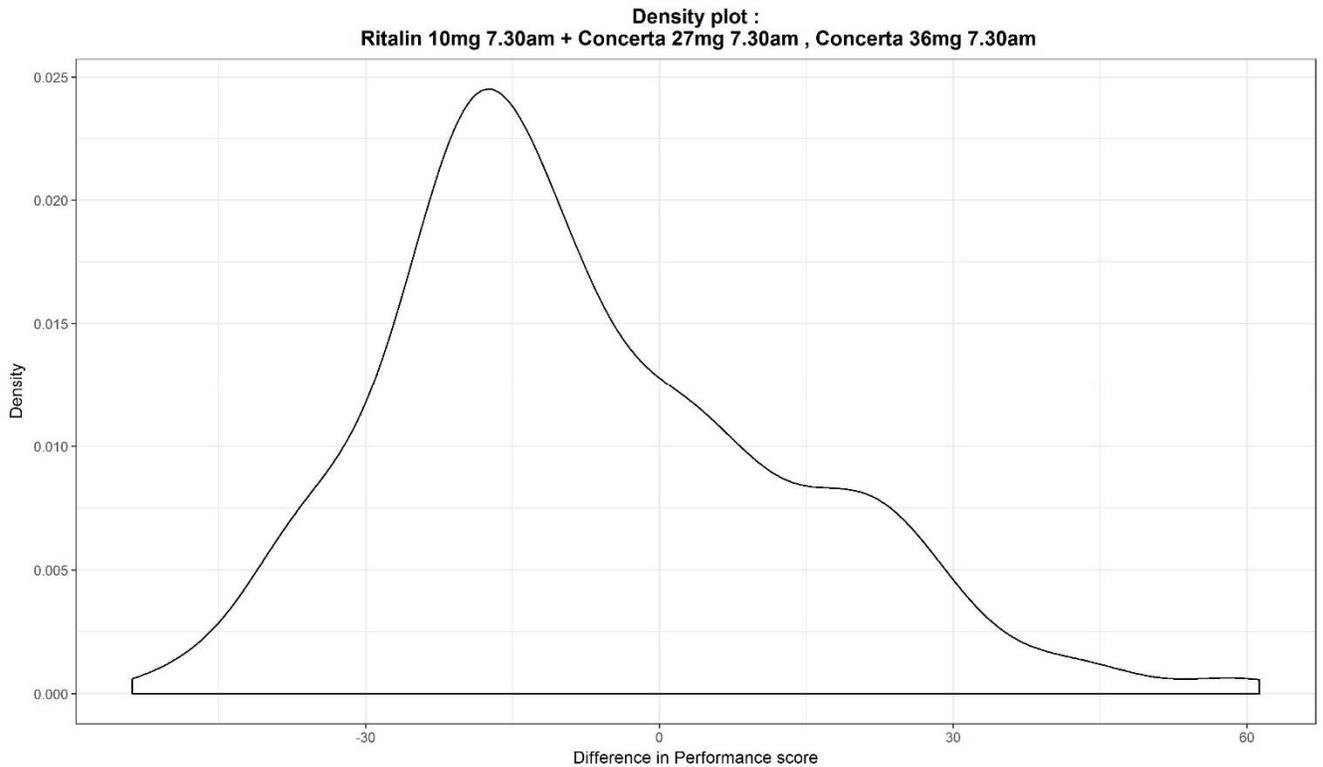


Figure 15. Difference in scores between 36mg of Concerta given at 7:30am and of the combination between 10mg Ritalin IR and 27mg Concerta given at 7:30am, considering both therapeutic boxes.

Example 3: Concerta (36mg) 7:30am vs Concerta (36mg) 7:00am

In this third example, the reference regimen is kept as a single 36mg dose of Concerta taken at 7:30am, as in the previous example. It is compared to the same formulation taken a half hour earlier. It is complimentary to the second example, when a clinician faces the option to keep the patient's dose unchanged but with a different time of administration.

With the absolute comparison, both regimens are considered equivalent. They do not differ when based on clinical criteria, nor do they differ when considering their means' ratio or their variances, whether it is for the MTB or the ETB. It is shown in Figure 16 and Figure 17, where the kernel density plots of each regimen are illustrated, and the overlapping of both curves is observed. Their measure of dissimilarity stands at 8.7% or 9.0% for the MTB and the ETB, respectively.

The difference of scores between these two regimens is presented **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**Figure 18 and Figure 19. We observe that the differences are all approximately null and that none are superior to 10%.

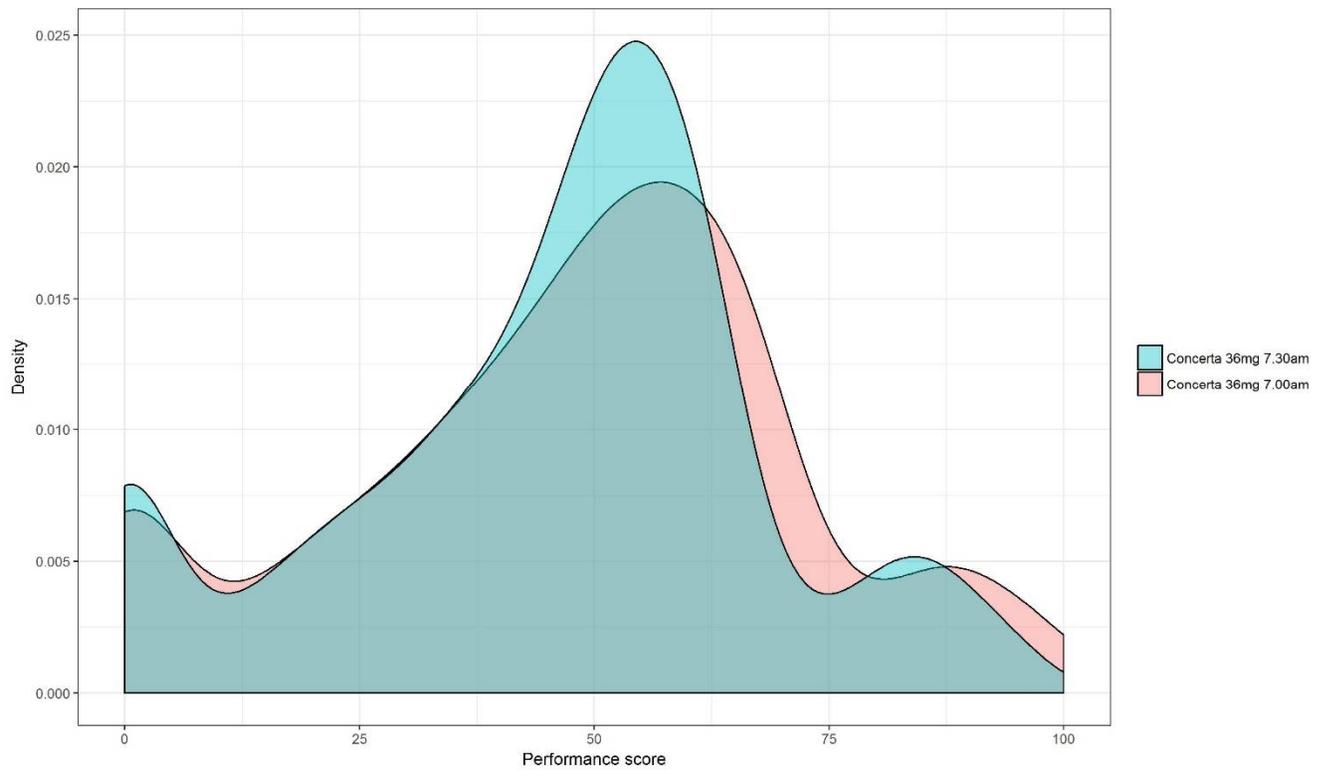


Figure 16. Density plots for the performance scores of 36mg Concerta given at 7:30am and of 36mg Concerta given at 7am, considering solely the morning box.

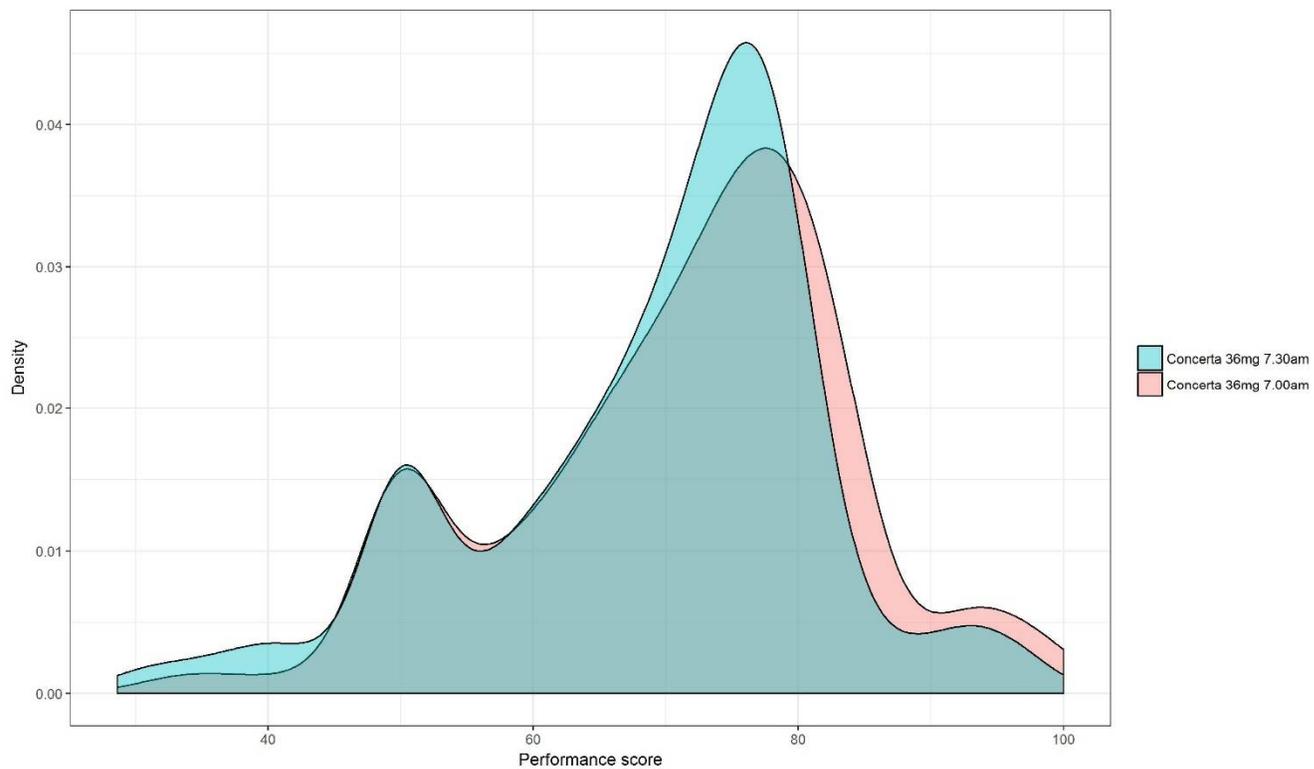


Figure 17. Density plots for the performance scores of 36mg Concerta given at 7:30am and of 36mg Concerta given at 7am, considering both therapeutic boxes.

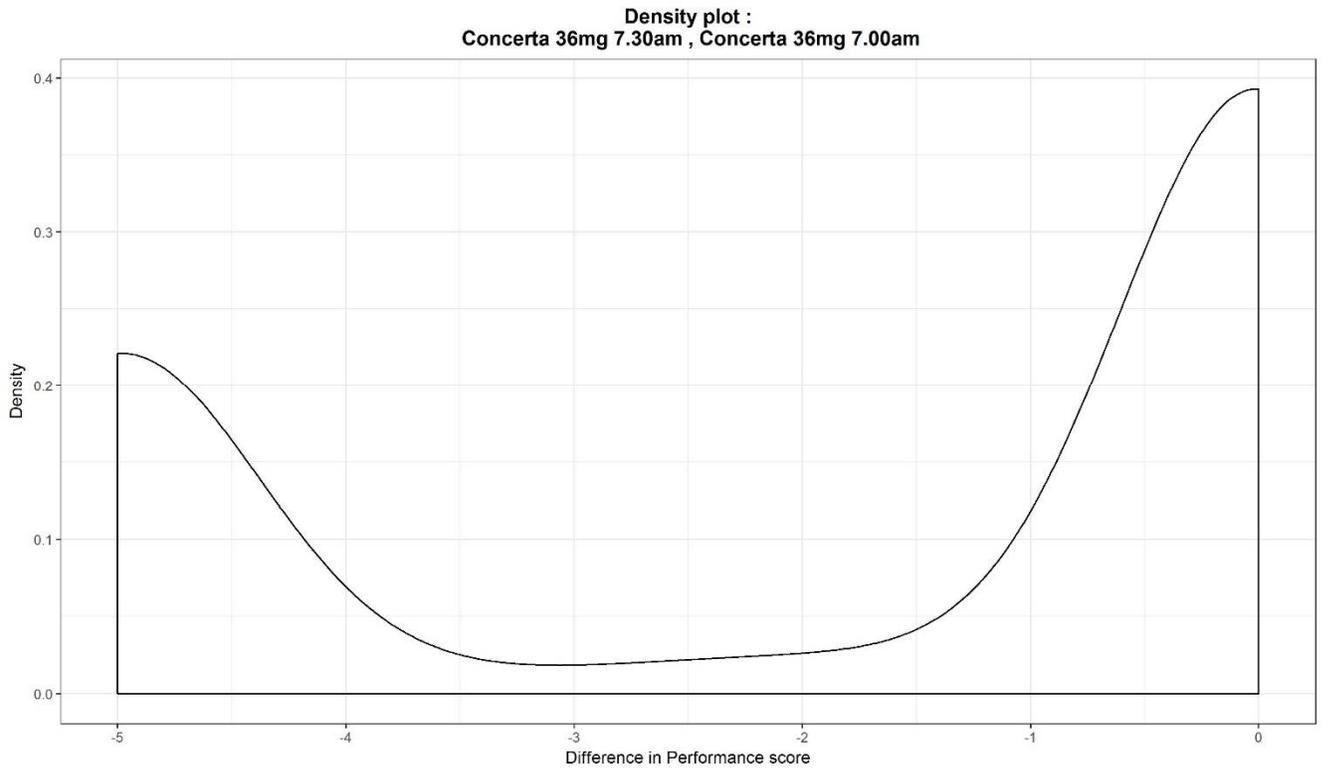


Figure 18. Difference in scores between 36mg Concerta given at 7:30am and of 36mg Concerta given at 7am, considering solely the morning therapeutic box.

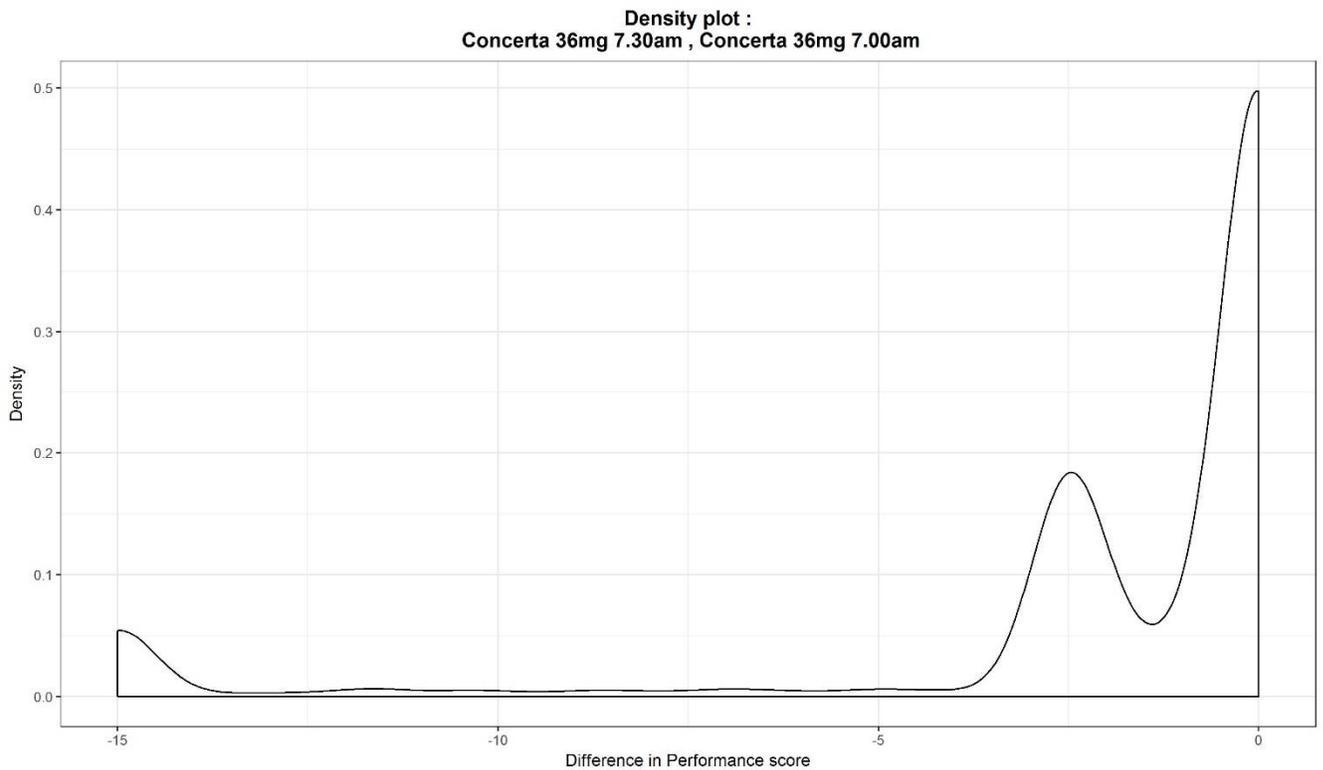


Figure 19. Difference in scores between 36mg Concerta given at 7:30am and of 36mg Concerta given at 7am, considering both therapeutic boxes.

Reference Regime	Regime test	Absolute Comparison (branch)	Dissimilarity measure (1- OVL)	Probability of difference > 0% (Test-Reference)	Probability of a difference > 10% (Test-Reference)	NNT
Ritalin TID 10mg <u>7:30am,</u> <u>9:30am,</u> <u>12:30pm</u>	Concerta 27mg + Ritalin IR 10 mg <u>7:30am</u>	Considering only morning therapeutic window:				
		Test (3)	50.8%	81.4%	50.1%	-7.35
	Considering morning and night therapeutic window:					
	Test (3)	55.9%	87.5%	37.3%	-	
Concerta 36mg <u>7:30am</u>	Concerta 27mg + Ritalin IR 10 mg <u>7:30am</u>	Considering only morning therapeutic window:				
		Test (9)	30.0%	61.5%	47.1%	-17.2
	Considering morning and night therapeutic window:					
Equivalent (8)	57.7%	31.2%	20.3%	-		
Concerta 36mg <u>7:30am</u>	Concerta 36mg <u>7:00am</u>	Considering only morning therapeutic window:				
		Test (8)	8.7%	29.1%	0%	55.6
		Considering morning and night therapeutic window:				
Test (8)	9.0%	28.9%	0%	-		

Table IV. Results of regimen comparison according to the absolute and the relative comparison strategies

Discussion

With an increase of ADHD diagnostics and in therapeutic drug treatments, it is important to pay attention to the multiple possibilities of treatment in order to get the therapeutic effects most adapted to the patient. Without the necessity of costly clinical trials and individual therapeutic drug monitoring, the alternative step is the use of modeling and simulation. Using blood concentration data, we developed population pharmacokinetic models of methylphenidate, the most prescribed active ingredient in treatment of ADHD. Using these population pharmacokinetic models and a performance score for ADHD treatment (12), three comparison methods were presented in this article that take into account shape of performance score curves.

As evidenced by the results obtained in Table IV, we can confirm that a combination of two formulations performs better for the estimated performance than the same dosing given as a single extended release formulation or even as the reference regimen of three daily doses of immediate release formulations. These conclusions are supported by all three comparison methods. With the absolute approach, it is determined that, respectfully to the mean of score distribution, the tested regimen performs better. With the computation of the OVL, we can conclude that the two density curves do not present any similarity. An additional measure of the clinical advantage of switching to the combination of long-acting and short-acting medication is the computed 100% probability of scoring higher than a simple extended release dose, with all of these upgrades bigger than 10%.

Since the therapeutic effects of ADHD treatment has to be adjusted to the daily schedule of the patient and since the pharmacodynamics of methylphenidate are directly related to its pharmacokinetics (19), the pharmacokinetic shape resulting from the drug formulation and delivery is an important clinical factor. With our third simulation example, we showed that, considering a certain formulation, the dose administration time influences greatly the therapeutic effect, despite having the same AUC.

With these issues in mind, it is adamant that we consider a comparison of methylphenidate regimens with criteria beyond the simple AUC and C_{\max} typically used in bioequivalence studies. However, this approach cannot be generalised to many drugs. The

assumption of closely associated plasma concentrations and therapeutic effect within and individual is at the core of these comparisons.

With a goal of facilitated clinical use, this article aimed at providing clinically based criteria with minimally invasive interventions for the patient. Implemented as a web application, the methodology presented in this article allows the clinician a first-hand approach in his patient's treatment using pharmacokinetic simulations.

References

1. Report from the third international meeting of the Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Molecular Genetics Network. *Am J Med Genet.* 2002;114(3):272-6.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry.* 2007;164(6):942-8.
3. Ebenezer IS. *Neuropsychopharmacology and therapeutics: Chichester, West Sussex Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2015.*
4. Centers for Disease Control and Prevention. ADHD Throughout the Years 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/timeline.html>].
5. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):e206-16.
6. McGough JJ. *ADHD.* Oxford: Oxford University Press; 2014. xi, 125 pages p.
7. Feldman M, Belanger S. Extended-release medications for children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Paediatrics & child health.* 2009;14(9):593-602.
8. Cascade E, Kalali AH, Weisler RH. Short-acting versus Long-acting Medications for the Treatment of ADHD. *Psychiatry (Edgmont).* 2008;5(8):24-7.
9. Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urichuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open.* 2013;3(3).
10. Swanson JM. Long-acting stimulants: development and dosing. *Can Child Adolesc Psychiatr Rev.* 2005;14(Supplement 1):4-9.
11. Guidelines and Recommendations for ADHD in Children and Adolescents. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2011 CADTH.; 2011.
12. Bonnefois G, Robaey P, Barrière O, Li J, Nekka F. An Evaluation Approach for the Performance of Dosing Regimens in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2017;27(4):320-31.
13. Bonnefois GB, O. ; Nekka, F.; Li, J.;. A computational strategy for dose adaptation at the population and group levels. *IOSR J Pharm Biol Sci.* 2015;10(3):52-63.
14. Le Corre P. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite. *La Presse Medicale.* 2010;39(2):169-76.
15. Hauck WW, Anderson S. Measuring switchability and prescribability: when is average bioequivalence sufficient? *J Pharmacokinet Biopharm.* 1994;22(6):551-64.
16. van Stralen JP. The clinical impact of switching attention deficit hyperactivity disorder patients from OROS((R))-MPH to Novo-MPH ER-C((R)): A paediatric practice review. *Paediatrics & child health.* 2013;18(2):70-3.
17. Kimko H, Gibiansky E, Gibiansky L, Starr HL, Berwaerts J, Massarella J, et al. Population pharmacodynamic modeling of various extended-release formulations of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder via meta-analysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012;39(2):161-76.

18. Ermer JC, Adeyi BA, Pucci ML. Pharmacokinetic variability of long-acting stimulants in the treatment of children and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2010;24(12):1009-25.
19. Teicher MH, Polcari A, Foley M, Valente E, McGreenery CE, Chang W-W, et al. Methylphenidate blood levels and therapeutic response in children with attention-deficit hyperactivity disorder I. Effects of different dosing regimens. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2006;16(4):416-31.
20. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *The American journal of psychiatry*. 1998;155(10):1325-31.
21. Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, et al. Medication treatment strategies in the MTA Study: relevance to clinicians and researchers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(10):1304-13.

Chapitre 5 : Discussion

Sommaire

Bien que les anciennes problématiques de prescriptions multiples aient été résolues par des formulations à libération modifiées, de nombreuses difficultés sont demeurées non résolues. La combinaison des formulations est une solution courante pour soutenir complètement l'effet thérapeutique soutenu visé par les formulations modifiées (42). Cependant, avec cette panoplie de possibilités, il est nécessaire de discerner les régimes entre eux afin de choisir celui qui est le plus adapté aux besoins du patient. Le travail de ce mémoire était d'adresser cette question.

Outils

Grâce à des données provenant d'une étude clinique sur des adultes prenant du méthylphénidate, nous avons modélisé les concentrations plasmatiques de formulations immédiates et de formulations prolongées. Ces **modèles pharmacocinétiques** de population permettent de simuler et d'explorer des régimes utilisés en clinique, tout en testant sur une population simulée mais plus représentative des variabilités rencontrées dans la pratique clinique. Afin de les comparer quantitativement, nous utilisons un **score de performance** qui se base sur les concentrations plasmatiques simulées et sur la routine quotidienne des patients souffrant de TDAH. Dans le calcul du score de performance, le concept de **fenêtres thérapeutiques** rentre en compte. Elles sont délimitées par une dimension de concentrations (concentration maximale et concentration minimale) ainsi que par une dimension temporelle (temps de début et temps de fin). Ces fenêtres thérapeutiques sont délimitées par des valeurs qui dépendent des activités quotidiennes du patient. Ainsi, dans le cadre de ce mémoire, les scores ont été calculés avec deux fenêtres thérapeutiques, chacune délimitée par des valeurs spécifiques. La **première fenêtre** s'étend de 8:00 à 18:00 pour couvrir la période où le patient souffrant de TDAH désire un effet thérapeutique soutenu du TDAH tout en évitant les effets secondaires dus à des concentrations trop élevées. Les concentrations plasmatiques doivent se situer entre 6 ng/mL (concentration minimale effective) et 20 ng/mL (atteinte de 70% d'occupation des transporteurs de dopamine). La **deuxième fenêtre** s'étend de 20:00 à 22:00 et correspond à la période où les patients désirent plutôt des concentrations plasmatiques faibles

afin de limiter les effets secondaires reliés au sommeil. Les concentrations visées sont plutôt entre 6 ng/mL et 0 ng/mL.

Comparaison

Notre approche proposée dans le mémoire concerne **trois méthodes de comparaison** de régimes qui utilisent les outils résumés ci-haut. La première consiste en une comparaison qui tient compte à la fois de **critères cliniques et de critères statistiques** pour différencier les régimes. Le principe est de distinguer des régimes d'abord pour avantager des critères cliniques pertinents aux patients et aux cliniciens (**la probabilité de répondre au médicament, le nombre de prises par jour et la dose totale quotidienne nécessaire**). Si les régimes sont équivalents selon ces critères, la comparaison s'effectue par des critères statistiques qui examinent la distribution des scores simulés. Ces critères considèrent, la moyenne d'abord, puis la variance de cette distribution. En effet, bien que la moyenne soit un élément important de comparaison, on observe aussi la variabilité interindividuelle d'un traitement; il est plus avantageux de prescrire un traitement avec une faible variabilité interindividuelle. Dans la prescribabilité d'un traitement, la recherche de la dose optimale pour le patient en sera facilitée. Si les distributions de scores de performance des deux régimes sont normales, la comparaison des moyennes s'effectue avec un test *Student* et la comparaison des variances s'effectue avec un test de *Levene*. Sinon, ce sont plutôt des comparaisons de ratios de moyennes qui précèdent un test de *Levene*.

La deuxième méthode de comparaison de régimes proposée est une **comparaison basée sur le calcul de risque bayésien**. Elle calcule l'intersection de l'aire sous la courbe des deux distributions de scores. Plus l'intersection est grande, plus ces régimes comparés se rapprochent. Cette méthode tient toujours compte de la forme de la distribution des scores, mais, comparativement à l'approche précédente qui fait une comparaison catégorique, elle permet de quantifier la ressemblance entre les deux courbes d'une façon plus précise.

La troisième méthode considère la **différence de scores entre deux régimes pour chaque individu**. Pour chaque individu simulé, il s'agit de calculer la différence entre les scores obtenus pour chaque régime et de calculer la proportion d'individus pour lesquels le score du régime de référence est plus élevé. Une seconde différence est aussi proposée et utilisée comme

critère pour les cas où une supériorité spécifique est visée : la proportion d'individus pour lesquels le score du régime de référence est plus élevé de 10%. Ce critère permet d'établir des objectifs clairs jugés nécessaires pour le changement de régime d'un patient.

Finalement, ces méthodes ont été appliquées à trois cas typiques observés en pratique. Le premier cas justifie **l'utilisation de la combinaison des formulations à libérations immédiates et des formulations à libérations prolongées** plutôt que le régime de référence selon l'étude MTA (*Multimodal Treatment study of Children with ADHD*) (42). Ainsi, une dose de 10mg de Ritalin donnée trois fois par jour a été comparée à 27mg de Concerta jumelé à 10mg de Ritalin. Cette même combinaison a aussi été comparée à une dose unique de Concerta. Dans les deux cas, la combinaison des formulations surpassait les scores de performance des autres régimes testés, démontrant l'avantage clinique de ce type de régime. Avec le concept de fenêtre thérapeutique, le **temps d'administration** a aussi un effet important sur la performance du régime. C'est ce qu'un autre exemple de comparaison a pu démontrer. En donnant le même traitement à deux heures d'intervalles, celui qui était donné plus tôt avait de plus hauts scores. Ceci est expliqué par un délai avant l'atteinte de concentrations minimales effectives avec les libérations prolongées. Lors de l'ajout d'une dose à libération immédiate, ce délai serait comblé par une phase d'absorption rapide. Comme les concentrations plasmatiques sont alors maintenues constantes aux moments nécessaires de la journée, cette combinaison est préférable pour les patients atteints de TDAH.

Seules trois comparaisons ont été présentées pour illustrer les approches proposées dans la méthodologie. Cependant, l'algorithme permet de nombreuses autres possibilités de comparaison et s'adapte aux besoins du patient et des critères du clinicien.

Avantages et limites

Les approches proposées dans le mémoire sont utiles sur plusieurs niveaux. En effet, ces comparaisons sont faciles à implémenter et à utiliser en clinique. Une application web a déjà été développée avec l'intention de la rendre disponible aux cliniciens pour faciliter le traitement des patients avec un TDAH (43) et le processus de comparaison des régimes tel que présentés dans ce mémoire pourrait y être ajouté.

Ceci permet donc aussi une grande **flexibilité de l'application** aux utilisateurs. L'approche n'utilise que de la simulation pharmacocinétique et ne nécessite pas de données cliniques, tels que des prélèvements sanguins ou questionnaires multiples. Aussi, que ce soit pour un patient qui commence un premier traitement de méthylphénidate ou pour un patient qui désire changer de traitement, l'approche évite les longues périodes de titration nécessaires pour trouver la dose idéale pour ce patient en tenant compte de sa routine et de ses covariables (44). Donc, en évitant des processus invasifs, coûteux et chronophages, le TDAH est traité rapidement pour les patients typiques. Seuls certains patients nécessiteront la titration prolongée usuelle.

La flexibilité de l'approche ouvre aussi un immense **monde de possibilités de traitements à tester**. Comme il n'y a qu'à sélectionner le traitement à comparer et que la simulation par modèles pharmacocinétiques est utilisée, alors les formulations désirées, le nombre de prises par jour, les heures de prises et les doses totales sont simplement compilées et comparées entre elles.

Les approches de comparaison présentées, bien que faciles d'utilisation, requièrent au moins 15 minutes par comparaison. Ceci n'est pas assez rapide pour une utilisation en clinique. Ainsi, le format d'application web serait impossible avec la version actuelle de l'algorithme. Il nécessite un code plus rapide, plus efficace et utilisant un autre langage de programmation pour rendre les calculs assez rapides pour une utilisation direct en clinique.

Un autre inconvénient est que les approches utilisées se limitent présentement à l'usage du méthylphénidate. Malgré que ce soit le psychostimulant le plus prescrit (15), cette approche de comparaison ne tient pas compte des autres psychostimulants ou des non-stimulants et limite donc les régimes possibles au méthylphénidate.

Également, le score de performance utilisé n'est pas relié à une valeur pharmacodynamique utilisée en clinique pour quantifier l'efficacité de traitement. Ceci entrave l'interprétation des résultats de la comparaison chez le patient.

Conclusion

Bien que l'approche présente plusieurs avantages, de nombreux projets futurs permettront de l'améliorer davantage avant son implémentation en clinique.

Projets futurs

Utilisation en clinique

Comme mentionné plus haut, le score de performance doit être testé en clinique. Ceci permettrait une validation clinique de l'approche ainsi qu'une interprétation thérapeutique plus tangible. Ceci permettrait d'associer quantitativement le score de performance aux résultats standardisés des questionnaires typiques et de connaître les variations de score nécessaires pour observer un impact sur le TDAH du patient.

Rapidité

Afin de résoudre le problème de rapidité d'algorithme présenté plus haut, plusieurs projets émanent pour la suite de celui-ci. En effet, changer le langage du code permettrait d'augmenter la rapidité du calcul, que ce soit pour un calcul rapide sur un serveur ou, plus ambitieux, un calcul à même le téléphone. Ceci faciliterait l'utilisation de la méthode et raccourcirait énormément le temps d'attente pour l'obtention d'un résultat. Il est possible d'envisager aussi, pour des régimes médicamenteux fréquents, un stockage de résultats dans une mémoire pour obtenir des résultats encore plus rapides en évitant totalement la nécessité de faire des calculs.

Critères de bioéquivalence

Comme mentionné au chapitre 3, en plus du C_{max} et de la SSC, la SSCp est un des critères de bioéquivalence conseillé pour les formulations à libération modifiée. Dans de nombreux articles à ce sujet, le méthylphénidate est l'exemple utilisé pour démontrer la nécessité d'un paramètre de bioéquivalence supplémentaire pour ces formulations. En s'inspirant des

procédures de bioéquivalence, il serait pertinent d'appliquer les différents critères de bioéquivalence des agences réglementaires pour comparer deux différents régimes, comme le fait notre approche. Ceci permettrait de supporter des génériques qui ne seraient pas jugés bioéquivalents selon les critères réglementaires actuels, mais qui, selon les approches de comparaisons présentées dans ce mémoire, pourraient très bien être interchangés avec le produit d'origine. Le lien entre la forme de la courbe pharmacocinétique à la phase d'absorption et son importance clinique seront donc supportés par cette approche.

Théorème de Fieller

Les approches courantes de bioéquivalence calculent un intervalle de confiance approximative du ratio des moyennes en faisant l'hypothèse que ce ratio a une distribution normale. Cependant, ce n'est pas toujours le cas, surtout lorsque l'analyse porte sur des données cliniques ou pharmacodynamiques et quand le paramètre est proche de ses bornes inférieures ou supérieures, tel que les mesures utilisées dans l'article présenté dans le chapitre 4. Ainsi, les agences réglementaires recommandent le calcul de l'intervalle de confiance d'un ratio selon la méthode présentée par Fieller :

$$IC_{90} = \frac{\frac{\mu_T}{\mu_R} - G \left(\frac{\sigma_{RT}}{\sigma_{RR}} \right) \pm \frac{1}{\mu_R} \sqrt{\frac{K \sigma_{RR}}{n}}}{1 - G} \quad (18)$$

$$G = \frac{t_\alpha^2 \sigma_{RR}}{n \mu_R^2} \quad (19)$$

$$K = \left(\frac{\mu_T}{\mu_R} \right)^2 + \sigma_{TT}(1 - G) + \frac{\sigma_{RT}}{\sigma_{RR}} \left(\frac{G \sigma_{RT}}{\sigma_{RR} - 2} * \frac{\mu_T}{\mu_R} \right) \quad (20)$$

$$\sigma_{RT} = \sum \frac{(\mu_{iT} - \mu_T)(\mu_{iR} - \mu_R)}{n - 1} \quad (21)$$

où μ_T et μ_R sont les moyennes du paramètre pharmacocinétique impliqué (Test ou Référence), μ_{iT} et μ_{iR} sont les valeur du paramètre pharmacocinétique d'un individu (Test ou Référence), σ_{TT}^2 est la variance totale de la formulation test, σ_{RR}^2 est la variance totale de la formulation de référence, t est la valeur au niveau α de la distribution de *Student* (45).

Lorsque les données proviennent d'une étude en parallèle plutôt qu'en chassé-croisé, alors la valeur de σ_{RT} est nulle puisque les groupes Test et Référence sont indépendants. Les équations 96(18), (19), (20) et (21) deviennent :

$$IC_{90} = \frac{\frac{\mu_T \pm \frac{1}{\mu_R} \sqrt{\frac{K \sigma_{RR}}{n}}}{1 - G}}{\quad} \quad (22)$$

$$G = \frac{t_{\alpha}^2 \sigma_{RR}}{n \mu_R^2} \quad (23)$$

$$K = \left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)^2 + \frac{\sigma_{TT}}{\sigma_{RR}}(1 - G) - 2 \left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right) \quad (24)$$

$$\sigma_{RT} = \sum \frac{(\mu_{iT} - \mu_T)(\mu_{iR} - \mu_R)}{n - 1} \quad (25)$$

L'approche de comparaison absolue présentée dans ce travail ne considère qu'une comparaison de ratios lorsque la distribution de score n'est pas jugée normale, comme il en est du C_{\max} pour Santé Canada, pour diminuer le temps de calcul. Cependant, l'approche de calcul d'intervalle de confiance selon la méthode de Fieller serait justifiée pour remplacer cette partie de la méthodologie. En effet, elle permet une marge d'acceptation plus raisonnable qu'une simple comparaison de ratios.

Coût des traitements

Comme un des avantages de l'approche présentée dans ce mémoire est de permettre une comparaison entre formulations générique et de référence, il est logique d'implémenter le coût d'un traitement en tant que critère de comparaison. En effet, tout comme la facilité de prise d'un traitement est définie par la dose totale quotidienne ou par le nombre de prises par jour, le coût est aussi un facteur décisif pour le patient. Cet élément n'est pas inclus dans la méthode de comparaison présente. Il serait très pertinent de l'y inclure, tout en tenant compte du pays d'utilisation, pour permettre un choix plus éclairé quant aux choix possibles de traitement pour un patient.

Pour conclure, l'approche présentée dans ce mémoire, une fois implémentée dans une application, sera un outil indispensable pour un choix rapide de traitement parfaitement adapté aux besoins d'un patient souffrant de TDAH.

Bibliographie

1. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention deficit and hyperactivity disorders*. 2010;2(4):241-55.
2. Ebenezzer IS. *Neuropsychopharmacology and therapeutics*: Chichester, West Sussex Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell; 2015.
3. Still G. The Goulstonian Lectures ON SOME ABNORMAL PSYCHICAL CONDITIONS IN CHILDREN. *The Lancet*. 1902;159(4103):1077-82.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
5. Centers for Disease Control and Prevention. ADHD Throughout the Years 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/timeline.html>].
6. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th edition.. ed. Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI, editors: Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2015.
7. Biederman J, Mick E, Faraone S. Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(5):816.
8. Eme R. ADHD: An integration with paediatric traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2014;28(5-6):527-.
9. Wang M, Ramos B, Paspalas C, Shu Y, Simen A, Duque A, et al. alpha 2A-Adrenoceptors Strengthen Working Memory Networks by Inhibiting cAMP-HCN Channel Signaling in Prefrontal Cortex. *Cell*. 2007;129(2):397-410.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Behavior therapy for young children with ADHD 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/behavior-therapy.html>].
11. Auclair V. La thérapie cognitive-comportementale dans le traitement du TDAH chez l'adulte : état des connaissances: [Montréal]: Université de Montréal; 2016.
12. Barbaresi WJ. Update on long-term stimulant medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* : JDBP. 2014;35(7):446-7.
13. McGough JJ. ADHD. Oxford: Oxford University Press; 2014. xi, 125 pages p.
14. Sharman J, Pennick M. Lisdexamfetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells.(ORIGINAL RESEARCH)(Clinical report). 2014;10:2275.
15. Nations U. *Psychotropic Substances: Statistics for 2009 - Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements*: UN; 2011.
16. Brown J, Bishop, Jr. Atomoxetine pharmacogenetics: associations with pharmacokinetics, treatment response and tolerability. *Pharmacogenomics*2015. p. 1513-20.
17. Zelnik N, Terkel-Dawer R. The clinical profile of children with ADHD that require OROS-methylphenidate combined with shorter-acting formulations. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2015;7(4):313-8.

18. Ermer JC, Adeyi BA, Pucci ML. Pharmacokinetic variability of long-acting stimulants in the treatment of children and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2010;24(12):1009-25.
19. Barrett JS, Fossler MJ, Cadieu KD, Gastonguay MR. Pharmacometrics: a multidisciplinary field to facilitate critical thinking in drug development and translational research settings. *Journal of clinical pharmacology*. 2008;48(5):632-49.
20. Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. New York: New York : Springer; 2006.
21. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. Hoboken, New Jersey: Wiley,; 2014. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781118784860> Accès réservé UdeM.
22. Simon N. Analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique par approche de population : estimation, évaluation, simulation. Marseille: Solal; 2011. 373 p. p.
23. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother*. 2004;38(10):1702-6.
24. Bonnefois G. Pharmacokinetic Report : Population Pharmacokinetic Analysis of Extended Release Methylphenidate. 2015.
25. Faull R, Hendry MM, Berkovic SF, Vajda FJ, Birkett D. Generics - equal or not? *Australian Prescriber*. 2003;26(6):124-5.
26. Macheras P. Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics : Homogeneous and Heterogeneous Approaches. 2nd ed. 2016.. ed. Iliadis A, SpringerLink, editors: Cham : Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2016.
27. Le Corre P. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite. *La Presse Medicale*. 2010;39(2):169-76.
28. Riviere JE. Comparative pharmacokinetics. 2nd Edition.. ed. Wiley I, editor. Chichester, West Sussex: Chichester, West Sussex : Wiley-Blackwell; 2011.
29. Santé Canada. Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. 2012.
30. Hauschke D, Pigeot I, Steinijs V. Bioequivalence Studies in Drug Development : Methods and Applications 2007.
31. Chow S-C, Song F, Chen M. Some Thoughts on Drug Interchangeability. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2015.
32. Kaplan HI, Sadock BJ, Messerschmitt P, Canoui P. Manuel de psychiatrie clinique. Paris: Maloine; 1992. 400 p. p.
33. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. In: Services HaH, editor. 2013.
34. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. In: use Cfmpfh, editor. 2010.
35. Lopes N, Ruas K, Serra CHdR, Porta V. Average, population and individual bioequivalence - answering questions on drug interchangeability : original paper. 2010;77(6):275-48.
36. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. In: Services HaH, editor. 2001.

37. Endrenyi L, Tothfalusi L. Do regulatory bioequivalence requirements adequately reflect the therapeutic equivalence of modified-release drug products? *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2010;13(1):107-13.
38. Endrenyi L, Tothfalusi L. Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations. *The AAPS journal*. 2012;14(4):813-9.
39. Fourie Zirkelbach J, Jackson A, Wang Y, Schuirmann D. Use of Partial AUC (PAUC) to Evaluate Bioequivalence—A Case Study with Complex Absorption: Methylphenidate. *Pharmaceutical research*. 2013;30(1):191-202.
40. Stier E, Davit B, Chandaroy P, Chen M-L, Fourie-Zirkelbach J, Jackson A, et al. Use of Partial Area under the Curve Metrics to Assess Bioequivalence of Methylphenidate Multiphasic Modified Release Formulations. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2012;14(4):925-6.
41. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e206-16.
42. Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, et al. Medication treatment strategies in the MTA Study: relevance to clinicians and researchers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(10):1304-13.
43. Bonnefois G, Robaey P, Barrière O, Li J, Nekka F. An Evaluation Approach for the Performance of Dosing Regimens in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017;27(4):320-31.
44. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):26S-49S.
45. Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical Statistics*. 5 ed2009.

Annexe 1 : Critères diagnostiques du DSM-5

DSM-5 Diagnostic Criteria for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

- A. A persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that interferes with functioning or development, as characterized by (1) and/or (2):
1. **Inattention:** Six (or more) of the following symptoms have persisted for at least 6 months to a degree that is inconsistent with developmental level and that negatively impacts directly on social and academic/occupational activities:
Note: The symptoms are not solely a manifestation of oppositional behavior, defiance, hostility, or failure to understand tasks or instructions. For older adolescents and adults (age 17 and older), at least five symptoms are required.
 - a. Often fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, at work, or during other activities (e.g., overlooks or misses details, work is inaccurate).
 - b. Often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities (e.g., has difficulty remaining focused during lectures, conversations, or lengthy reading).
 - c. Often does not seem to listen when spoken to directly (e.g., mind seems elsewhere, even in the absence of any obvious distraction).
 - d. Often does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork, chores, or duties in the workplace (e.g., starts tasks but quickly loses focus and is easily sidetracked).
 - e. Often has difficulty organizing tasks and activities (e.g., difficulty managing sequential tasks; difficulty keeping materials and belongings in order; messy, disorganized work; has poor time management; fails to meet deadlines).
 - f. Often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in tasks that require sustained mental effort (e.g., schoolwork or homework; for older adolescents and adults, preparing reports, completing forms, reviewing lengthy papers).
 - g. Often loses things necessary for tasks or activities (e.g., school materials, pencils, books, tools, wallets, keys, paperwork, eyeglasses, mobile telephones).
 - h. Is often easily distracted by extraneous stimuli (for older adolescents and adults, may include unrelated thoughts).
 - i. Is often forgetful in daily activities (e.g., doing chores, running errands; for older adolescents and adults, returning calls, paying bills, keeping appointments).
 2. **Hyperactivity and impulsivity:** Six (or more) of the following symptoms have persisted for at least 6 months to a degree that is inconsistent with developmental level and that negatively impacts directly on social and academic/occupational activities:
Note: The symptoms are not solely a manifestation of oppositional behavior,

defiance, hostility, or a failure to understand tasks or instructions. For older adolescents and adults (age 17 and older), at least five symptoms are required.

- a. Often fidgets with or taps hands or feet or squirms in seat.
 - b. Often leaves seat in situations when remaining seated is expected (e.g., leaves his or her place in the classroom, in the office or other workplace, or in other situations that require remaining in place).
 - c. Often runs about or climbs in situations where it is inappropriate. (**Note:** In adolescents or adults, may be limited to feeling restless.)
 - d. Often unable to play or engage in leisure activities quietly.
 - e. Is often “on the go,” acting as if “driven by a motor” (e.g., is unable to be or uncomfortable being still for extended time, as in restaurants, meetings; may be experienced by others as being restless or difficult to keep up with).
 - f. Often talks excessively.
 - g. Often blurts out an answer before a question has been completed (e.g., completes people's sentences; cannot wait for turn in conversation).
 - h. Often has difficulty waiting his or her turn (e.g., while waiting in line).
 - i. Often interrupts or intrudes on others (e.g., butts into conversations, games, or activities; may start using other people's things without asking or receiving permission; for adolescents and adults, may intrude into or take over what others are doing).
- B. Several inattentive or hyperactive-impulsive symptoms were present prior to age 12 years.
- C. Several inattentive or hyperactive-impulsive symptoms are present in two or more settings (e.g., at home, school, or work; with friends or relatives; in other activities).
- D. There is clear evidence that the symptoms interfere with, or reduce the quality of, social, academic, or occupational functioning.
- E. The symptoms do not occur exclusively during the course of schizophrenia or another psychotic disorder and are not better explained by another mental disorder (e.g., mood disorder, anxiety disorder, dissociative disorder, personality disorder, substance intoxication or withdrawal).

Specify whether:

314.01 (F90.2) Combined presentation: If both Criterion A1 (inattention) and Criterion A2 (hyperactivity-impulsivity) are met for the past 6 months.

314.00 (F90.0) Predominantly inattentive presentation: If Criterion A1 (inattention) is met but Criterion A2 (hyperactivity-impulsivity) is not met for the past 6 months.

314.01 (F90.1) Predominantly hyperactive/impulsive presentation: If Criterion A2 (hyperactivity-impulsivity) is met and Criterion A1 (inattention) is not met for the past 6 months.

Specify if:

In partial remission: When full criteria were previously met, fewer than the full criteria have been met for the past 6 months, and the symptoms still result in impairment in social, academic, or occupational functioning.

Specify current severity:

Mild: Few, if any, symptoms in excess of those required to make the diagnosis are present,

and symptoms result in no more than minor impairments in social or occupational functioning.

Moderate: Symptoms or functional impairment between “mild” and “severe” are present.

Severe: Many symptoms in excess of those required to make the diagnosis, or several symptoms that are particularly severe, are present, or the symptoms result in marked impairment in social or occupational functioning.

(Reprinted with permission from the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (Copyright ©2013). American Psychiatric Association. All Rights Reserved.)