

Université de Montréal

**Optimisation des traitements d'antibiotiques en fibrose kystique pédiatrique par
approche populationnelle pharmacocinétique**

Par
Aysenur Yaliniz

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise (M.Sc.) en sciences pharmaceutiques, option pharmacologie

Août 2024

© Aysenur Yaliniz, 2024

Université de Montréal
Faculté de pharmacie

Ce mémoire intitulé

**Optimisation des traitements d'antibiotiques en fibrose kystique pédiatrique par
approche populationnelle pharmacocinétique**

Présenté par
Aysenur Yaliniz

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Davide Brambilla, Ph.D.
Président-rapporteur principal

Amélie Marsot, Ph.D.
Directrice de recherche

Ana Maria Chelène Blanchard, M.D.
Membre du jury

Résumé

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique mortelle causant des effets néfastes à travers le corps entier, incluant les systèmes digestif, respiratoire et reproducteur. Les complications pulmonaires sont les principales causes de morbidité et mortalité chez les patients FK. En effet, ceux-ci sont souvent atteints d'un cycle chronique d'infections bactériennes et d'inflammation. Des paramètres pharmacocinétiques (PK) altérés sont rapportés dans la littérature chez les patients pédiatriques FK, particulièrement en raison de leurs changements pathophysiologiques. En plus du profil PK altéré des antibiotiques, une grande variabilité PK ainsi qu'une hausse de la résistance antimicrobienne est observée chez cette population. Cela rend difficile la sélection de dosage initial, ainsi que les ajustements subséquents des doses d'antibiotiques. Une optimisation des schémas posologiques est donc nécessaire chez les patients pédiatriques FK, afin de maximiser l'atteinte des cibles thérapeutiques. Ce mémoire débute par une introduction (Chapitre 1) permettant de mettre en contexte le sujet. Ce chapitre présente la maladie FK, les complications pulmonaires qui y sont associées, l'unicité des patients pédiatriques de cette population, ainsi que des concepts de modélisation PK. Ensuite, une revue de la littérature (Chapitre 2) identifiant les modèles PK de population (popPK) d'anti-infectieux développés pour la pédiatrie FK est présentée. Celle-ci décrit les caractéristiques des patients, les protocoles des études, le développement des modèles, ainsi que les paramètres PK des 20 modèles popPK identifiés. La section suivante (Chapitre 3) présente une évaluation externe d'un modèle popPK de vancomycine effectuée à partir de bases de données de deux centres au Québec. Des schémas posologiques optimaux ont été recommandés selon les nouvelles lignes directrices du suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. Les travaux présentés à travers ce mémoire soulignent la pertinence du développement de modèles popPK en pédiatrie FK, afin d'évaluer leur profil PK altéré et d'optimiser les schémas posologiques d'antibiotiques utilisés en routine clinique. De plus, l'importance de l'évaluation externe des modèles popPK avant leur implantation en pratique clinique a aussi été mise en évidence.

Mots-clés : fibrose kystique, antibiotiques, modélisation, pharmacocinétique de population, suivi thérapeutique pharmacologique, vancomycine.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a fatal genetic disease that causes adverse effects throughout the body, including the digestive, respiratory, and reproductive systems. Pulmonary complications are the leading causes of morbidity and mortality in CF patients, as they are often affected by a chronic cycle of bacterial infections and inflammation. Altered pharmacokinetic (PK) parameters are reported in the literature in pediatric CF patients, particularly due to their pathophysiological changes. In addition to the altered PK profile of antibiotics, high PK variability and increased antimicrobial resistance are observed in this population. This makes the selection of the initial dosage, as well as subsequent adjustments of antibiotic doses, challenging. Optimization of dosing regimens is therefore necessary in pediatric CF patients, in order to maximize the attainment of therapeutic targets. This memoire begins with an introduction (Chapter 1) to provide a context for the subject. This chapter presents CF disease, associated pulmonary complications, the uniqueness of pediatric patients in this population, and PK modeling concepts. Then, a literature review (Chapter 2) identifying population pharmacokinetic (popPK) models of anti-infectives developed for pediatric CF is presented. It describes patient characteristics, study protocols, model development, and PK parameters of the 20 identified popPK models. The next section (Chapter 3) presents an external evaluation of a vancomycin popPK model based on databases from two centers in Quebec. Optimal dosing regimens were recommended in alignment with the new guidelines for vancomycin therapeutic drug monitoring. The work presented in this memoire highlights the relevance of developing popPK models in pediatric patients with CF, in order to assess their altered PK profile and to optimize the dosing regimens of antibiotics used in clinical routine. In addition, the importance of external evaluation of popPK models before their implementation in clinical practice has also been highlighted.

Keywords: cystic fibrosis, antibiotics, modeling, population pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, vancomycin.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des sigles et abréviations.....	10
Remerciements	12
Avant-propos.....	13
Chapitre 1. Introduction.....	14
1.1 Fibrose Kystique	14
1.1.1 Origines et développement historique	14
1.1.2 Bases génétiques et <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>	15
1.1.3 Méthodes diagnostiques.....	16
1.1.4 Étendue épidémiologique	18
1.1.5 Manifestations cliniques	21
1.1.6 Approches thérapeutiques.....	23
1.2 Complications pulmonaires.....	24
1.2.1 Manifestations cliniques et infections	24
1.2.2 Antibiothérapie	26
1.2.3 Vancomycine	26
1.3 Unicité des patients pédiatriques	27
1.3.1 Changements pathophysiologiques.....	27
1.3.2 Altération des paramètres pharmacocinétiques	28
1.3.3 Optimisation des traitements par antibiotiques.....	29
1.4 Modélisation pharmacocinétique.....	30
1.4.1 Analyse pharmacocinétique compartimentale.....	30
1.4.2 Analyse pharmacocinétique par approche populationnelle.....	30
1.4.3 Évaluations interne et externe.....	32
1.4.4 Application clinique.....	34
1.5 Hypothèses et objectifs de recherche.....	34
1.5.1 Hypothèses de recherche.....	34
1.5.2 Objectifs de recherche	35

Chapitre 2. Article #1.....	36
2.1 Abstract	38
2.2 Introduction.....	39
2.3 Methods	41
2.3.1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) principles	41
2.3.2 Search strategy.....	41
2.3.3 Inclusion criteria	42
2.3.4 Exclusion criteria	42
2.3.5 Data extraction.....	42
2.4 Results	42
2.4.1 Retained studies.....	42
2.4.2 Patient and study characteristics	42
2.4.3 Population pharmacokinetic analyses	50
2.5 Discussion.....	58
2.5.1 Pulmonary pathogens and antibiotic treatment guidelines	58
2.5.2 Retained studies and described drugs	59
2.5.3 Patient characteristics and dosing regimens	61
2.5.4 Population pharmacokinetic analyses	63
2.6 Conclusion	65
References.....	66
Supplementary material.....	73
Chapitre 3. Article #2.....	75
3.1 Abstract	78
3.2 Introduction.....	79
3.3 Methods	81
3.3.1 Literature review	81
3.3.2 Patients and data	82
3.3.3 External evaluation.....	82
3.3.4 Bayesian forecasting	84
3.3.5 Monte Carlo simulations	84
3.3.6 Software	85
3.4 Results	85

3.4.1	Literature review	85
3.4.2	Patients and data	86
3.4.3	External evaluation.....	87
3.4.4	Bayesian forecasting	91
3.4.5	Monte Carlo simulations	92
3.5	Discussion	92
3.6	Conclusion	97
	References.....	98
	Supplementary material.....	102
	Chapitre 4. Discussion générale	106
	Chapitre 5. Conclusion	110

Liste des tableaux

Chapitre 2

Table 1. Characteristics of patients included in identified studies.....	42
Table 2. Study design and dosing regimen.....	45
Table 3. Population pharmacokinetic and covariate analyses.....	50
Table 4. Population pharmacokinetic one-compartment models.....	53
Table 5. Population pharmacokinetic two-compartment models.....	53
Table 6. Population pharmacokinetic three-compartment models.....	55

Chapitre 3

Table 1. Characteristics of the pediatric CF patients.....	83
Table 2. Bias and imprecision values for both centers combined.....	84
Table 3. Optimal 6- and 8-hour interval dosing regimens based on simulations.....	88

Liste des figures

Chapitre 3

Figure 1. Diagnostic plots of the relation between PRED and observed concentrations for the (a) COMBINED per patient and per occasion models, (b) COMBINED PP-remodel, (c) COMBINED PO-remodel.85

Figure 2. NPDE plots of the COMBINED (a) PP-remodel and (b) PO-remodel.....86

Liste des sigles et abréviations

Abréviation	Définition
ASC	Aire sous la courbe
C _{creux}	Concentration au creux
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CL	Clairance
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CWRES	<i>Conditional weighted residuals</i>
FK	Fibrose kystique
EP	Erreur de prédiction
EPA	Exacerbation pulmonaire aigue
GI	Gastro-intestinal
IPRED	Concentration prédite individuelle
MDEP	Médiane des erreurs de prédiction
MDAEP	Médiane absolue des erreurs de prédiction
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
NBS	<i>Newborn screening</i>
NLME	<i>Nonlinear mixed effects</i>
NPDE	<i>Normalized prediction distribution errors</i>
OBS	Concentration observée
PK	Pharmacocinétique
popPK	Pharmacocinétique de population
PRED	Concentration prédite populationnelle
PRFI	Pays à revenu faible et intermédiaire
RES	<i>Residuals</i>
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
TIR	Trypsinogène immuno-réactive
VD	Volume de distribution
VPC	<i>Visual predictive check</i>
WRES	Weighted residuals

Aileme, sonsuz sevgimle.

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier les membres du jury qui ont généreusement acceptés de consacrer du temps afin d'évaluer mon manuscrit et cela, malgré leurs emplois du temps chargés.

Évidemment, le plus grand merci se doit d'être adressé à ma directrice de recherche, Amélie Marsot. Amélie, merci pour ta patience face à mes multiples questions et hésitations, ainsi qu'à tes encouragements à travers ces deux dernières années. Ton soutien constant et tes conseils précieux m'ont permis de vivre une expérience enrichissante et inoubliable. Merci pour ta bienveillance, ta disponibilité et ta flexibilité. Je suis éternellement reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi et j'ai hâte de continuer à travailler sur nos futurs projets ensemble.

Aussi, je tiens à remercier mes *amis* du Laboratoire STP² : Alex, Ibrahim, Mathieu, Mehdi, Van et Zacharie. Merci de m'avoir supporté me plaindre sans cesse et de m'avoir soutenue à travers mes hauts et mes bas. Votre mentalité *millennial*, vos *GIFs* assez décevants et vos répliques *sans merci* sur notre groupe *le cirque* m'ont permis de passer à travers ces deux dernières années avec plus de rires que de pleurs. Merci pour toutes les conversations enrichissantes (?), particulièrement celles concernant nos MBTI et les *potins* sur des personnes qui me sont encore inconnues.

Finalement, merci à ma famille, *canim ailem*. Merci pour votre soutien continuels qui m'a permis d'accomplir tout ce que j'ai réalisé jusqu'à présent. *Baba ve Anne*, je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tous vos sacrifices, ainsi que votre encouragement et support inconditionnels dans toutes mes décisions académiques et professionnelles. Merci d'avoir toujours placé mon bien-être au-dessus du vôtre. Les mots ne suffiront jamais à exprimer ma gratitude envers vous. Merci à mes sœurs, Burcin, Elif et Rumeysa, pour tous les conseils de *abla*. Malgré la distance, vous avez toujours été proches du cœur. *Ikizim*, un merci tout spécial pour toi. Tu as dû supporter mon caractère, parfois difficile lorsque je suis stressée, ainsi que toutes les fois où j'étais démoralisée pour des raisons assez banales. Tous nos fous rires tard le soir m'ont permis de traverser les moments les plus difficiles de ces dernières années. Merci pour tout et sache que tu occupes une place toute particulière dans mon cœur.

Avant-propos

Une amélioration de la prise en charge des patients atteints de fibrose kystique (FK) a été observée ces dernières années. Cependant, les traitements antibiotiques, essentiels lors des complications pulmonaires dans cette population, ne conduisent pas toujours à des résultats optimaux. En effet, des concentrations sous-thérapeutiques peuvent entraîner une inefficacité du traitement ou le développement de résistances antimicrobiennes, tandis que des concentrations supra-thérapeutiques peuvent mener à de la toxicité. Récemment, l'utilisation de la modélisation pharmacocinétique (PK) est de plus en plus préconisée afin d'identifier les covariables significatives altérant la PK des antibiotiques, ainsi que pour quantifier les différentes sources de variabilités. Cela permet d'optimiser les schémas posologiques initiaux des patients FK tout en individualisant leur traitement.

Le premier chapitre de ce mémoire permet de mettre en contexte le sujet en présentant la pathologie FK, les complications pulmonaires qui y sont associées, l'unicité des patients pédiatriques, ainsi que des concepts de modélisation PK. Ensuite, les chapitres subséquents portent sur les deux articles scientifiques suivants :

1- Anti-infectives in Pediatric Cystic Fibrosis Patients: A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Analyses

2- Vancomycin in pediatric patients with cystic fibrosis: Dose optimization using population pharmacokinetic approach.

Finalement, les derniers chapitres présentent une discussion générale sur le projet de recherche, ainsi qu'une conclusion.

Chapitre 1. Introduction

1.1 Fibrose Kystique

1.1.1 Origines et développement historique

La première référence à la fibrose kystique (FK) apparaît supposément dans un proverbe irlandais datant de la fin du 15^e siècle : *Woe to that child who tastes salty when kissed on the forehead. He is bewitched and soon must die.* (1) En effet, selon le folklore européen, les enfants ayant un goût salé lorsqu'on les embrassait mourraient bientôt. (1-3) On les croyait alors ensorcelés et atteints du mauvais œil, ce qui entraînait une mort prématurée. (1, 3) Des découvertes historiques nous amènent à penser que les premiers symptômes associés à la FK ont été observés chez des patients dans les sociétés primitives de l'Est de l'Europe avant le Moyen Âge. (2) La première description pathologique a probablement été effectuée en 1595, par un professeur de botanique et d'anatomie nommé Pieter Pauw. (1, 2) Le cas concernait une lésion pancréatique liée à la FK, puis a été détaillé dans un rapport de dissection d'une patiente de 11 ans. (1, 2) À partir du 17^e siècle et au cours des siècles suivants, plusieurs cas reflètent des conditions observées chez les patients FK tels que la stéatorrhée, les complications du méconium et les lésions pancréatiques. (2) Des cas d'enfants présentant entre autres des diarrhées, un retard de croissance et une maigreur anormale ont aussi été rapportés par l'anatomiste Nils Rosen von Rosenstein. (1) L'iléus méconial, une occlusion intestinale causée par la FK, a été décrite pour la première fois par un pathologiste et biologiste nommé Karl Landsteiner, en 1905. (1, 2) La première association entre les complications pancréatiques et pulmonaires a été rapportée par le pédiatre Fanconi en 1936. (1-3) Deux ans plus tard, en 1938, Dorothy H. Andersen est la première à décrire la FK dans la littérature médicale, en la nommant *cystic fibrosis of the pancreas*. (1, 2) Un pathologiste pédiatrique, Sydney Farber, pensait que la FK n'était pas simplement une maladie touchant le pancréas, mais plutôt un trouble généralisé de la production de mucus. (1, 2) Cette conviction l'a conduit, en 1945, à introduire le terme

mucoviscidose, encore utilisé aujourd'hui. (1, 2) Finalement, en 1946, Andersen a établi que la FK était une maladie génétique autosomique récessive, grâce à des preuves recueillies lors d'études menées auprès des familles des patients FK. (1, 2)

1.1.2 Bases génétiques et *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

La FK est une maladie héréditaire causée par une mutation dans le gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), localisé sur le chromosome 7q31.2. (4) Celui-ci code pour la protéine CFTR, un canal ionique situé sur la surface de nombreux organes et jouant un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre sel-eau. (5) La FK étant une maladie génétique autosomique récessive, elle se manifeste seulement chez les patients ayant hérité de deux copies variantes du gène CFTR. (6) Ceux qui n'héritent qu'une seule copie sont considérés des *porteurs* de la maladie. À ce jour, plus de 2000 mutations du gène CFTR ont été identifiées, dont plus de 700 sont confirmées comme étant à l'origine de la maladie. (5) Les mutations ont été divisées en six classes différentes, selon l'impact qu'elles ont sur la structure et la fonction de la protéine en question. (4) Chaque classe a été décrite conformément à son défaut de mutation : (I) protéine CFTR non fonctionnelle, (II) protéine CFTR instable, (III) régulation défectueuse du canal, (IV) conductance défectueuse du chlore, (V) production réduite de la protéine CFTR et (VI) stabilité réduite du CFTR. (4) Chez le patient FK, la sévérité de la maladie ainsi que les organes atteints varient en fonction des classes de mutation impliquées. (4) En effet, les mutations des classes I, II et III entraînent des manifestations cliniques plus graves comparativement à celles des classes IV, V et VI pour lesquelles les atteintes sont moins sévères en raison de la conservation de certaines fonctions par la protéine CFTR. (4) Actuellement, le $\Delta F508$ est la mutation la plus couramment observée chez les patients FK. (7) Elle est causée par une délétion de trois paires de bases entraînant la perte de l'acide aminé phénylalanine à la position 508 de la protéine. (5) La mutation $\Delta F508$ fait d'abord partie de la classe II, mais aussi des classes IV et VI, illustrant ainsi un exemple de variante pouvant engendrer plusieurs défauts moléculaires. (4) Comme mentionné

précédemment, le CFTR est impliqué dans la régulation du transport ionique transépithélial ainsi que dans le maintien de l'équilibre de l'eau et des électrolytes au sein de plusieurs organes. (5) Le transport, des ions chlorure et bicarbonate, engendré par le canal CFTR, permet de générer du mucus fluide et léger permettant la lubrification et la protection des muqueuses d'organes comme les poumons et le tractus gastro-intestinal (GI). (4) Chez les patients FK, les canaux ioniques sont dysfonctionnels ou absents en raison des mutations au niveau du gène CFTR. (8) Cela empêche le mouvement usuel du sodium et du bicarbonate, puis cause une diminution du mouvement de l'eau, menant à la formation de mucus épais et collant. (4, 8) Les cils tapissant les surfaces muqueuses n'arrivent plus à déplacer les sécrétions vers l'extérieur, entraînant une accumulation du mucus dans différentes parties du corps comme les voies respiratoires et le tractus GI. (4, 8) La protéine CFTR étant ubiquitaire et ayant de nombreuses fonctions physiologiques, son dysfonctionnement ou son absence peut affecter plusieurs systèmes simultanément chez les patients FK.

1.1.3 Méthodes diagnostiques

Un retard de croissance ainsi que des infections respiratoires sont souvent observés chez les nourrissons FK, ce qui suscite assez rapidement des soupçons cliniques. (7) Cependant, les symptômes chez certains patients peuvent tarder à apparaître, retardant ainsi leur diagnostic. (5) Depuis plus de 60 ans, une différence entre les patients diagnostiqués FK précocement vs tardivement est reportée dans la littérature. (4, 5) En effet, Dr. Henry Shwachman était le premier à démontrer que les patients diagnostiqués plus tôt présentent un taux de survie supérieur à celui des patients diagnostiqués pendant ou après l'enfance. (4) Actuellement, l'âge médian au diagnostic varie de quelques mois à plusieurs années. (7) Les patients FK qui ne sont pas diagnostiqués durant les premières semaines ou les premiers mois de vie sont plus susceptibles de développer des complications sévères et auront moins de probabilité d'obtenir des résultats thérapeutiques optimaux. (7) Un diagnostic précoce est donc essentiel pour assurer une initiation des traitements à un stade hâtif

de la maladie, une optimisation des *issues* à court et à long terme, ainsi qu'une augmentation de la survie. (4, 5) Cette découverte est à l'origine de la mise en place de *newborn screening* (NBS) *test*, des tests de dépistage néonataux, actuellement implantés dans plusieurs pays comme le Canada, les États-Unis, l'Australie, la Russie, la Turquie, le Brésil, ainsi qu'une grande partie de l'Europe. (7) En 1979, après des années de recherche, le premier marqueur associé à la FK a été découvert par des scientifiques : un niveau élevé de trypsinogène immuno-réactive (TIR). (4) Le dépistage par TIR était donc la méthode principale pour le diagnostic de la FK chez les nouveau-nés. (4) En 1989, suite à la découverte de la première mutation génétique associée à la FK ($\Delta F508$), une étape supplémentaire a été intégrée au NBS. (4) Les nouveau-nés présentant des niveaux élevés de TIR avaient leur prélèvement sanguin analysé pour détecter la présence de la mutation $\Delta F508$. (4) À travers les années, de nouvelles mutations ont été découvertes et ont également été intégrées au programme de détection des mutations du gène CFTR. Actuellement, le programme NBS est habituellement initié par des mesures de TIR suivies de la surveillance de mutations fréquentes. (5, 8) Cette combinaison a permis d'augmenter la valeur prédictive positive du NBS. (7) À la suite d'un test NBS positif, le diagnostic d'un patient doit être confirmé par la présence de deux mutations génétiques causant la FK ou par un résultat positif au test à la sueur, aussi nommé test de sudation. (7) Ce test est considéré la référence absolue (*gold standard*) pour diagnostiquer les patients FK. (4) Il consiste à mesurer la concentration d'ions chlorures dans la sueur qui est habituellement plus élevée (>60 mmol/L) chez cette population. (7, 8) Cependant, des concentrations plus faibles n'excluent pas avec certitude que l'individu soit atteint de la FK. (5) Le test de sudation peut également être utilisé chez les enfants et les adultes présentant des symptômes cliniques apparents à la FK, afin de confirmer ou infirmer le diagnostic. (5, 8) Il arrive parfois que certains patients obtiennent un résultat positif au test de dépistage, mais un diagnostic non concluant, signifiant qu'il ne peut être ni confirmé ni exclu avec certitude. (5, 7) Un suivi clinique est recommandé pour ces

nourrissons, car certains d'entre eux développeront des symptômes FK et d'autres pourraient même être diagnostiqués ultérieurement. (5, 7)

1.1.4 Étendue épidémiologique

La FK a initialement été identifiée chez les populations d'ascendance européenne (9) et a longtemps été supposée prévalente exclusivement dans des régions telles que l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Australasie (10). Cependant, les données plus récentes démontrent l'occurrence de la maladie à l'échelle mondiale, y compris en Asie, au Moyen-Orient, en Afrique et en Amérique du Sud. (9, 10) Néanmoins, la littérature indique une quantité très limitée de données chez la population FK dans ces régions, notamment dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). (10-12) Malgré une reconnaissance accrue de la nécessité de recherche et de sensibilisation supplémentaires sur la FK dans ces régions depuis les dernières années, l'incidence reste difficile à estimer et un sous-diagnostic est toujours à considérer. (10, 11) La prévalence mondiale était généralement estimée entre 70 et 90 000 cas. (4, 10, 12-14) Toutefois, des données plus récentes suggèrent que ce chiffre a désormais dépassé les 100 000, sans compter les dizaines de milliers estimés non-diagnostiqués. (9, 10) Malgré cette hausse du nombre de cas, l'incidence de la FK semble stable à travers le temps. La littérature reporte des rapports de 1/2500 à 1/6000 dans les populations d'ascendance européenne et certaines références indiquent aussi une possible diminution de l'incidence à travers le temps. (9, 11) L'augmentation de la prévalence peut être expliquée par deux facteurs principaux : l'espérance de vie améliorée à travers les années, ainsi qu'une sensibilisation accrue à la maladie dans les pays où elle n'avait pas été signalée auparavant. (9)

En 1938, lorsque la FK a été décrite pour la première fois par le pathologiste Dorothy Andersen, elle était considérée exclusivement une maladie pédiatrique. (15) En effet, les enfants atteints de la maladie ne survivaient pas au-delà de quelques mois et le taux de mortalité était supérieur à 90% au cours de la première année de vie. (9, 11,

15) Depuis, de nombreuses avancées ont considérablement augmenté l'espérance de vie des patients FK et une survie jusqu'à l'âge adulte est désormais observée dans plusieurs pays. (9, 15) Un ensemble de facteurs a contribué à l'amélioration du pronostic de cette population au cours des dernières décennies. (11) Tout d'abord, la gestion par des équipes multidisciplinaires dans des centres spécialisés a permis une meilleure prise en charge des patients FK. (9, 11) Une amélioration au niveau de la gestion de la maladie est observée grâce au dépistage néonatal (NBS), aux soins symptomatiques, à la transplantation pulmonaire ainsi qu'aux nouvelles approches thérapeutiques adaptées à la population FK. (9, 11) Celles-ci permettent entre autres un meilleur contrôle des infections pulmonaires et de l'inflammation, une supplémentation en vitamines ainsi qu'un soutien à la digestion et l'absorption des nutriments. (11, 16, 17) En plus des traitements traditionnels, une émergence des thérapies ciblées est observée dans les dernières années. (9) En effet, plus récemment, la recherche moléculaire sur le gène CFTR a permis une meilleure compréhension des corrélations génotype/phénotype et a donc contribué à la mise en place de traitements spécifiques aux mutations FK. (11) La combinaison de l'amélioration de la prise en charge des patients par des équipes multidisciplinaires, ainsi que les nouveaux traitements adaptés à cette population, particulièrement les thérapies ciblées aux mutations, a significativement changé le profil épidémiologique de la FK. (11) Auparavant, le nombre de patients pédiatriques était nettement supérieur à celui des patients adultes. (9) Cependant, grâce à un meilleur pronostic chez cette population, la proportion adulte est désormais similaire ou supérieure à celle des enfants, particulièrement dans les pays où les centres spécialisés sont présents et les thérapies ciblées sont accessibles. (9, 11, 15) En effet, la proportion d'adulte rapportée dans les registres de ces pays varie autour de 50-60% et elle est prévue de croître davantage dans les années à venir selon la littérature. (9, 11, 12) Au Canada, les adultes représentent 65% de la population FK du pays (2021), comparativement à 30% en 1984. (11, 18) Ce changement épidémiologique s'explique principalement par l'amélioration significative de l'espérance de vie depuis la

découverte de la maladie en 1938. Actuellement, l'âge médian de survie des patients FK varie autour de 50-55 ans dans les pays développés. (11, 12) Au Canada, il était de 26 ans en 2001 comparativement à 57 ans en 2021 (18), démontrant le progrès majeur du taux de survie dans les dernières années.

Évidemment, bien que le passage de la FK d'une maladie exclusivement pédiatrique à une maladie qui touche une proportion importante d'adulte est un progrès positif, cela amène aussi de nouveaux défis en soins de santé. (15) De nombreuses complications rares ou absentes chez les patients pédiatriques sont dorénavant observées chez les patients adultes. En effet, des complications comme le diabète associé à la FK, l'ostéoporose, la perte auditive, le cancer du côlon ainsi que des problèmes de santé mentale (dépression, anxiété, etc.) ont une prévalence plus élevée chez la population FK adulte. (9, 12, 15) De plus, des conséquences de traitement à long terme sont observées chez les patients adultes FK, comme la maladie rénale chronique causée par l'exposition prolongée aux antibiotiques afin de traiter des exacerbations pulmonaires à travers les années. (9, 15) Étant donné que la population FK est maintenant *vieillissante*, le nombre de grossesse répertorié augmente et des complications associées à la santé reproductive sont de plus en plus fréquentes. (9, 12, 15) Dans les prochaines années, une augmentation de l'importance de l'hétérogénéité phénotypique est attendue chez les patients FK adultes. (9) Cela implique que les manifestations cliniques deviendront de plus en plus diversifiées, entraînant ainsi des besoins en soins de santé (traitements) variant significativement d'un patient à l'autre. (9) De plus, le moment auquel le patient a accès aux soins symptomatiques multidisciplinaires, aux thérapies ciblées et à la transplantation pulmonaire influencera les manifestations cliniques observées chez celui-ci. (9) Un ajustement de la prise en charge des patients FK adultes est désormais requise afin de s'adapter au nouveau profil épidémiologique de la maladie. En effet, dans certains pays, une transition vers des centres de FK spécialisés pour adultes est en cours. (9, 11) Ces centres doivent permettre l'accès à des spécialistes dans multiples domaines

afin de traiter les complications à tous les niveaux (pulmonaire, reproductif, etc.). (9) D'ailleurs, de nouveaux facteurs tels que l'employabilité et la parentalité doivent dorénavant être pris en considération dans la gestion de la FK chez la population adulte. (11) La littérature prédit une augmentation de la proportion de patients adultes, de leurs besoins en soins de santé ainsi que de l'hétérogénéité des manifestations cliniques. (9) Cela explique également le nombre croissant d'études FK visant spécifiquement la population adulte. (11)

Toutefois, malgré l'augmentation significative de la proportion de patients adultes dans la population FK, il est important de souligner que cette tendance ne se manifeste que dans les pays où les patients bénéficient d'une prise en charge par des équipes multidisciplinaires dans des centres spécialisés et ont accès à des thérapies ciblées. (9) En effet, il existe toujours une disparité dans le taux de survie, par conséquent dans la proportion de patients atteignant l'âge adulte, entre les pays à revenu élevé et les PRFI. (9) Cette variabilité dans l'accès aux soins entraîne une complexité supplémentaire à la prise en charge des patients FK : l'hétérogénéité des manifestations cliniques.

1.1.5 Manifestations cliniques

Étant donnée la présence de la protéine CFTR sur la membrane apicale de l'épithélium de divers organes du corps, la FK est considérée comme une maladie multi-systémique. (9, 12, 13, 19) En effet, elle peut affecter plusieurs parties du corps, incluant les poumons, le pancréas, le foie, le tractus GI et le système reproducteur. (4, 12, 13, 19) Par conséquent, le risque de comorbidité est élevé et a tendance à augmenter avec l'âge. (12, 13) Les manifestations cliniques ainsi que la vitesse de progression de la maladie varient significativement d'un patient à l'autre. (12) Des conditions comme la stéatorrhée et un retard de croissance, caractérisé par la faible prise de poids, sont reportées particulièrement chez les patients pédiatriques. (12, 19) Des symptômes respiratoires tels que la toux et des sifflements, de l'insuffisance

pancréatique entraînant une malabsorption et une malnutrition, des dysfonctionnements hépatiques et de l'infertilité sont aussi reportés chez cette population. (12, 19) Les complications principales sont rapportées au niveau des systèmes digestif et respiratoire. (13)

Au niveau du système digestif, les complications sont causées par l'obstruction des canaux par l'accumulation de mucus dans les canalicules pancréatiques et biliaires. (13) Cela cause entre autres des carences en lipides et vitamines liposolubles. (13) De plus, l'insuffisance pancréatique peut aussi être la cause d'une malabsorption de protéines, graisses et glucides, de malnutrition, de stéatorrhée et d'une croissance ralentie. (12, 19) Au niveau GI, l'obstruction intestinale, la constipation chronique, le prolapsus rectal ainsi que la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle peuvent également être observées, en plus des conditions précédemment mentionnées telles que la croissance ralentie et la stéatorrhée. (13, 19) En raison de la diminution de l'apport nutritionnel, de l'augmentation des besoins métaboliques et de la réduction de l'absorption intestinale, il devient difficile pour les patients FK de maintenir un statut nutritionnel adéquat. (20) En outre, lorsqu'ils sont *sous-alimentés*, les patients FK sont plus susceptibles d'obtenir des résultats cliniques défavorables, tels qu'une fonction pulmonaire réduite. (20) L'optimisation de la croissance et de la nutrition chez les patients FK, en particulier dans la population pédiatrique, est donc crucial pour obtenir des issues positives.

Étant donné que la protéine CFTR est exprimée dans les systèmes reproducteurs féminin et masculin, la FK affecte la fertilité des patients. (13) Chez les hommes atteints de FK, l'absence congénitale bilatérale des conduits déférents cause l'infertilité chez 98% des patients. (13, 19, 21) Le CFTR joue également un rôle important dans la spermatogenèse, puis sa dysfonction pourrait conduire à une azoospermie chez certains patients. (22, 23) Chez les femmes, les mutations du CFTR sont associées à une absence congénitale totale ou partielle de l'utérus et/ou du

vagin. (13, 24) De plus, le mucus cervical étant plus visqueux en raison de la teneur en eau réduite, cela rend plus difficile le déplacement et la pénétration des spermatozoïdes, ainsi que la fécondation de l'ovule, causant ainsi de l'hypofertilité. (13, 22, 25)

Outre les impacts au niveau physiologique, la FK a un impact important sur la qualité de vie et la santé mentale des patients. (13, 20) En plus de l'ensemble des symptômes associés à la maladie et des traitements qui les accompagnent, la FK est une maladie mortelle qui réduit significativement l'espérance de vie des patients. (13) Par conséquent, la dépression et l'anxiété sont des conditions couramment observées chez cette population, autant pédiatrique qu'adulte. (18, 26-28)

Finalement, les manifestations cliniques les plus sévères et préoccupantes sont observées au niveau du système respiratoire. Celles-ci sont décrites de manière détaillée dans la section subséquente 1.2.

1.1.6 Approches thérapeutiques

Il est recommandé pour les patients FK de consulter une équipe multidisciplinaire de manière trimestrielle, habituellement dans un centre spécialisé FK, pour assurer un suivi de la progression de la maladie et pour le traitement des nouvelles manifestations cliniques si nécessaire. (12) Le suivi est effectué à travers la surveillance de tendances dans l'état nutritionnel (ex : indice de masse corporelle) et la santé pulmonaire du patient (imagerie thoracique). (12) Les traitements traditionnels visent à prévenir et/ou traiter chaque organe séparément, selon les symptômes observés. (29) Par exemple, lorsqu'il y a une accumulation significative de mucus dans les voies respiratoires, différentes techniques de dégagement sont considérées des soins standards. (5) L'inhalation d'une solution saline hypertonique, l'utilisation de la dornase alfa comme mucolytique et le mannitol sont des exemples de traitement utilisés. (5, 12, 29) Ces techniques permettent entre autres de rendre

les sécrétions plus fluides, facilitant ainsi l'élimination du mucus des voies respiratoires supérieures et inférieures. (5, 12, 29) Des anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène et l'azithromycine, ainsi que plusieurs antibiotiques, sont utilisés pour traiter l'inflammation et les infections bactériennes associées aux complications pulmonaires. (12, 29) Celles-ci sont présentées plus en détails dans la section 1.2. Au niveau nutritionnel, un régime riche en calories, graisses et protéines est recommandé afin de limiter les impacts négatifs au niveau pulmonaire. (5, 12) De plus, la supplémentation en enzymes pancréatiques et en insuline sont prescrites pour les patients FK en insuffisance pancréatique et diabétiques, respectivement. (5, 29) Un dépistage annuel des problèmes de santé mentale est aussi recommandé. (12) Au fil des années, les traitements traditionnels ont contribué à améliorer la qualité de vie et augmenter l'âge médian de survie des patients FK, bien qu'ils n'adressent que les symptômes cliniques. (5) Plus récemment, les modulateurs CFTR, de nouvelles thérapies ciblées, ont été approuvées et entraînent depuis un changement majeur dans l'approche thérapeutique de la FK. (29) En effet, pour la toute première fois, il y a sur le marché un traitement permettant de corriger les mutations de la protéine CFTR au niveau moléculaire, réduisant ainsi les risques de manifestations cliniques au niveau des organes. (29) Actuellement, quatre modulateurs ont été approuvés par les agences réglementaires américaine, canadienne et européenne : l'ivacaftor, le lumacaftor-ivacaftor, le tezacaftor-ivacaftor et la trithérapie elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, aussi connue sous les noms Trikafta® et Kaftrio®. (5, 12, 30)

1.2 Complications pulmonaires

1.2.1 Manifestations cliniques et infections

Les principales causes de mortalité et morbidité observées chez les patients FK sont associées aux complications pulmonaires. (13, 31) En effet, les premiers symptômes tels que la toux, des sifflements et une augmentation de la fréquence respiratoire débutent dès la petite enfance. (12) Chez les enfants plus âgés et les adultes, des symptômes différents tels que des sinusites récurrentes, des pneumonies et des

polyposes nasales peuvent être observés. (19) Comme mentionné précédemment, une accumulation de mucus est souvent observée dans les voies pulmonaires chez les patients FK. (19) Cela peut mener à de l'inflammation accompagnée d'infections bactériennes, résultant en l'obstruction des petites voies respiratoires et finalement, au développement de bronchiectasie. (12, 19) La bronchiectasie est caractérisée par une dilatation irréversible des bronches. (19) Elle représente l'une des nombreuses complications susceptibles de causer le développement ou l'aggravation du cycle chronique d'inflammation et d'infections bactériennes au niveau pulmonaire. (13, 19)

Les infections bactériennes chroniques des voies respiratoires, accompagnées d'inflammation, sont très récurrentes chez la majorité des patients FK, qu'ils soient pédiatriques ou adultes. (31) Cette combinaison est la cause principale de nombreuses complications pulmonaires et, par conséquent, des principales causes de mortalité. (14) Les infections sont causées par une grande variété de pathogènes pulmonaires dont la prévalence a significativement changé à travers les années. (5, 14) La diversité bactérienne est la plus élevée durant l'enfance et diminue avec le temps. (14) Actuellement, les agents pathogènes les plus prévalents chez les patients FK sont le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus aureus*. (5, 14) Le déséquilibre créé par les infections bactériennes, l'inflammation chronique et le dysfonctionnement du CFTR semblent être responsable des exacerbations pulmonaires aiguës (EPA) chez les patients FK, autant pédiatriques qu'adultes. (31) La cause multifactorielle du développement des EPA n'est toujours pas élucidée. (32) Il n'existe aucun consensus sur les critères diagnostiques de cette condition, mais elles sont souvent identifiées comme des périodes cliniques d'aggravation des signes et symptômes liés aux voies respiratoires. (31, 32) Ceux-ci incluent entre autres la dyspnée, l'aggravation de la toux, la production augmentée d'expectoration, la perte de poids et la fatigue. (5, 12, 31, 32) Les EPA sont un facteur prédictif important de la mortalité chez cette population. (5, 31) En effet, elles peuvent causer une progression accélérée de la maladie pulmonaire menant à la diminution et/ou la perte

permanente de la fonction pulmonaire. (5, 31, 32) Des conditions telles que l'hypoventilation, l'hypoxémie et l'insuffisance respiratoire sont aussi observées. (31) Étant donné que les EPA sont associées à une détérioration de la qualité de vie et à un risque accru de mortalité chez cette population, prévenir et traiter celles-ci représentent un des principaux objectifs thérapeutiques de la FK. (5, 31, 32)

1.2.2 Antibiothérapie

Comme mentionné précédemment, les infections bactériennes sont récurrentes et peuvent mener à des complications pulmonaires importantes chez les patients FK, tel que les EPA. Afin de prévenir et traiter la détérioration de la fonction pulmonaire, des traitements anti-infectieux, particulièrement les antibiotiques, sont fréquemment utilisés chez la population FK. (5, 14) Leur impact positif sur les complications pulmonaires a été prouvé à travers plusieurs études. (14, 32) Les traitements ont pour objectifs la prévention des infections, l'éradication des pathogènes émergents et la suppression des infections chroniques. (5, 14) La sélection et le dosage de l'antibiotique représente un défi en pratique clinique, particulièrement en raison de l'environnement pulmonaire polymicrobien et aux caractéristiques pathophysiologiques des patients FK. (14, 31) L'antibiothérapie est donc parfois associée à un manque d'efficacité ou échec du traitement, à de la toxicité et au développement de résistance antimicrobienne. (14, 31, 32)

1.2.3 Vancomycine

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide utilisé contre les bactéries à Gram-positive. (33) Il est considéré le traitement de première ligne contre le *S. aureus* résistant à la méthicilline (*Methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) selon l'*Infectious Disease Society of America*. (33) En raison de son index thérapeutique étroit et sa variabilité PK importante, l'optimisation de son dosage est cruciale. (34, 35) En effet, des concentrations sous-thérapeutiques peuvent mener à un manque d'efficacité du traitement et au développement de résistance antimicrobienne, (36) alors que des

concentrations supra-thérapeutiques peuvent causer des effets néfastes importants, particulièrement de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité. (37) Par conséquent, en pratique clinique, du suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring*, TDM) est nécessaire pour un dosage optimal de la vancomycine, particulièrement chez les populations vulnérables. (34, 36, 38, 39) Les lignes directrices du TDM de la vancomycine ont été révisées en 2020 en raison de l'incidence élevée de néphrotoxicité observée, sans amélioration supplémentaire de l'efficacité clinique. (40) En 2009, elles recommandaient de cibler une concentration au creux (C_{creux}) entre 10-15 ou 15-20 mg/L, selon la sévérité de l'infection. (40) Depuis la mise à jour, il est recommandé de cibler un rapport de l'aire sous la courbe journalière et de la concentration minimale inhibitrice (ASC_{24}/CMI) entre 400-600 mg•h/L, en assumant une CMI de 1 mg/L. (41) Selon les lignes directrices, la cible devrait être estimée à travers l'approche Bayésienne et donc, par l'utilisation de modèles pharmacocinétiques de population (popPK). (41) De plus amples informations concernant la modélisation sont présentées dans la section 1.4. Les recommandations mentionnées sont spécifiques aux infections à MRSA et ont été extrapolées aux patients pédiatriques en raison du nombre insuffisant de données dans cette population. (41, 42)

1.3 Unicité des patients pédiatriques

1.3.1 Changements pathophysiologiques

Comme mentionné précédemment (sections 1.1.5 et 1.2.1), plusieurs changements physiologiques et anatomiques sont observés chez les patients pédiatriques FK en raison de leur maladie. Des modifications telles qu'une diminution des protéines plasmatiques, un changement dans l'expression des enzymes métaboliques et des transporteurs, ainsi qu'une masse corporelle maigre plus élevée sont observées chez cette population. En plus des changements spécifiques à leur pathologie, il est également important de considérer les modifications liées aux fonctions physiologiques propres aux patients pédiatriques. En effet, des conditions telles

qu'une réduction de la motilité GI, une augmentation du pH intragastrique, une masse musculaire moins importante, une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques, ainsi qu'une activité réduite des enzymes métaboliques peuvent être observées. (43) De plus, les changements peuvent varier d'un groupe pédiatrique à l'autre. Par exemple, une proportion plus élevée d'eau ainsi qu'une fonction rénale réduite sont observées chez les nouveau-nés précisément. (43) Alors que chez les enfants > 1 an, une clairance rénale (par kg de poids corporel) élevée est observée. (43) De nombreux changements pathophysiologiques sont reportés chez les patients pédiatriques atteints de FK, en raison de leur maladie et de leur âge. Les effets de ces changements sur les paramètres PK sont encore étudiés actuellement.

1.3.2 Altération des paramètres pharmacocinétiques

L'altération de la PK des antibiotiques a été étudiée chez plusieurs sous-populations pédiatriques et adultes, incluant les patients FK. Tout d'abord, l'absorption des antibiotiques oraux peut être affectée par des changements au niveau du tractus GI. (44) En effet, il a été reporté que l'absorption est retardée chez les patients FK. (45) Cependant, cela ne semble pas affecter la biodisponibilité des médicaments concernés. La majorité des études d'antibiotiques oraux, incluant les bêta-lactames et les fluoroquinolones, ne rapporte pas de différence significative entre les moyennes de biodisponibilité des individus sains et des patients FK. (44)

La clairance (CL) et le volume de distribution (VD) sont deux paramètres PK dont l'altération a été démontrée à travers plusieurs études. En effet, la CL totale de plusieurs antibiotiques, tels que les bêta-lactames, les aminoglycosides et les fluoroquinolones, est reportée comme étant plus élevée chez la population FK. (44, 46, 47) Les causes potentielles indiquées dans la littérature sont entre autres une CL rénale augmentée, une diminution de la liaison aux protéines et un métabolisme plus élevé que la normale. (44) Le VD est aussi rapporté comme étant plus élevé chez les patients FK, particulièrement pour les médicaments hydrophiles tels que les

aminosides. (48, 49) En effet, la raison principale du VD augmenté est la composition corporelle plus maigre des patients FK comparativement aux individus sains, due à une sous-alimentation chez cette population. (44, 48-50) Étant donné que plusieurs antibiotiques, dont les bêta-lactames et les aminosides, sont principalement distribués dans les tissus maigres, un VD plus élevé est alors observé. (44) Cependant, grâce à une meilleure prise en charge des patients FK dans les dernières années, leur état nutritionnel est nettement amélioré et leur poids corporel est plus élevé. (44) De plus, les études plus récentes comparant les patients FK aux individus sains prennent maintenant en considération la taille et composition corporelles de ceux-ci. (44, 50) Pour plusieurs antibiotiques, tels que les fluoroquinolones, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les VD estimés lorsque les patients FK ont un poids-santé. (44, 50) Cependant, il semble encore y avoir une divergence dans les conclusions des études; certains suggèrent un VD plus élevé pour un antibiotique, tandis que d'autres indiquent une similarité entre les patients FK et non-FK pour le même antibiotique. (44)

1.3.3 Optimisation des traitements par antibiotiques

Les paramètres PK altérés, en combinaison avec la difficulté à atteindre des concentrations d'antibiotiques adéquates dans les sécrétions bronchiques ainsi que les isolats avec des CMI plus élevées, font parties des raisons pour lesquelles des doses plus élevées sont habituellement recommandées pour les patients pédiatriques FK. (46, 47, 50) En effet, l'utilisation de schémas posologiques standards chez cette population pourrait entraîner des concentrations sous-thérapeutiques, augmentant ainsi les risques d'inefficacité du traitement et de développement de résistance antimicrobienne. (44, 46) Des doses plus élevées et/ou une administration plus fréquente du médicament sont donc recommandées pour cette population, afin d'atteindre des niveaux thérapeutiques d'antibiotiques. (44, 46, 47, 50) Pour être en mesure de sélectionner les schémas posologiques optimaux pour la population pédiatrique FK, il est essentiel de comprendre la PK/PD des antibiotiques concernés.

(44, 46, 50) Cela permettra de minimiser les risques de toxicité tout en maximisant l'effet thérapeutique du traitement. (44, 46) Différentes méthodes quantitatives, tel que la modélisation PK/PD, sont utilisées depuis plusieurs années pour exprimer la relation concentration-effet des médicaments et par conséquent, améliorer le dosage et l'atteinte des concentrations thérapeutiques. (45, 50)

1.4 Modélisation pharmacocinétique

1.4.1 Analyse pharmacocinétique compartimentale

L'analyse PK compartimentale permet de quantifier les concentrations observées d'un certain médicament à travers des modèles mathématiques et statistiques. (51, 52) Cette approche de modélisation présente le corps du patient par des compartiments et assume que le médicament administré circule de manière homogène à travers ceux-ci. (52, 53) Le modèle peut être composé d'un ou de plusieurs compartiments. Par exemple, pour un modèle à deux-compartiments, le compartiment central est souvent présenté comme étant le plasma et les organes hautement perfusés en sang, alors que le compartiment périphérique présente des tissus moins bien perfusés où le médicament prendrait plus de temps à se rendre. (52, 53) Ces modèles permettent une schématisation du circuit du médicament dans le corps et une description de sa PK (absorption, distribution, métabolisme, élimination) à travers diverses équations. (51, 52)

1.4.2 Analyse pharmacocinétique par approche populationnelle

L'analyse PK par approche populationnelle est une méthode de modélisation quantitative qui permet de décrire l'exposition des patients à un certain médicament à travers le temps. (54, 55) En effet, les modèles popPK ont pour objectifs de quantifier les paramètres PK, ainsi que les variabilités associées à ceux-ci. (55, 56) Étant donné que ce type de modélisation utilise une approche au niveau populationnel, les données d'un ensemble d'individus d'une population sont évaluées simultanément et cela, à l'aide d'un modèle non-linéaire à effets mixtes (*nonlinear*

mixed effects, NLME). (55) Le terme « non-linéaire » fait référence à l'utilisation d'une régression non-linéaire, i.e., au fait que la variable dépendante (concentration du médicament) est reliée de manière non-linéaire aux paramètres du modèle (ex : CL, VD) et à la ou les variables indépendantes (ex : dose, temps). (55) Puis, le terme « effets mixtes » fait référence à la paramétrisation du modèle. (55) Ceux-ci sont constitués des paramètres à effets fixes (*fixed-effect parameters*) et aléatoires (*random-effect parameters*). (56) Les effets fixes décrivent les valeurs moyennes des paramètres PK de la population à l'étude et ne varient pas entre les individus. (55, 56) Puis, les effets aléatoires décrivent la variabilité PK qui n'est pas expliquée par les effets fixes. (56) Ceux-ci diffèrent donc d'un individu à l'autre et incluent les variabilités interindividuelle, intra-individuelle, inter-occasion et résiduelle. (55, 56) La variabilité interindividuelle quantifie la différence entre les valeurs des paramètres de la population et du patient concerné. La variabilité intra-individuelle quantifie la différence entre les valeurs des paramètres d'une occasion à l'autre au sein du même individu. Puis, la variabilité résiduelle quantifie la différence entre les valeurs des concentrations observées et prédites. (56) Cette dernière peut être due à différents facteurs tels qu'une erreur de spécification de modèle ou de mesure de la concentration du médicament. (56) Plusieurs avantages distinguent la modélisation popPK des approches PK traditionnelles. D'abord, des données éparses (nombre limité d'observation par sujet) peuvent être utilisées pour conduire ce type de modélisation, ou une combinaison de données éparses et intensives (plusieurs observations par sujet). (55, 56) Cela permet d'effectuer des études dans des populations vulnérables où le nombre d'échantillons à prélever par sujet est limité en raison de préoccupations éthiques et médicales (ex : nouveau-nés, soins intensifs). (56) Finalement, cette méthode de modélisation permet de prendre en compte et quantifier les diverses variabilités, puis d'identifier leurs sources par l'analyse de différents facteurs (ex : démographiques, génétiques) pouvant influencer la PK de la molécule. (54, 56)

1.4.3 Évaluations interne et externe

Les modèles popPK doivent être soumis à des évaluations avant d'être utilisés en pratique clinique. (55) En effet, il est crucial d'effectuer des évaluations interne et externe afin de s'assurer de la fiabilité et la robustesse du modèle. (54) L'interne permet d'identifier toute erreur de spécification du modèle. (54) Puis, l'externe permet d'évaluer la performance de prédiction dans une population indépendante à celle utilisée lors du développement du modèle. (54, 57)

L'évaluation interne peut être effectuée à travers de nombreux tests différents. D'abord, les graphiques diagnostiques permettent de visualiser la performance de prédiction du modèle développé. Ceux-ci présentent un nuage de points des valeurs des concentrations observées en fonction des concentrations prédites (populationnelles ou individuelles) par le modèle (OBS vs PRED/IPRED); des résidus (différence entre les concentrations observées et prédites), sans ajustement (RES), pondérés (WRES) ou pondérés et conditionnels (CWRES), en fonction des concentrations prédites (populationnelles ou individuelles) par le modèle (RES/WRES/CWRES vs PRED/IPRED); ou des résidus en fonction des temps de prélèvement des concentrations (RES/WRES/CWRES vs temps). (55) Ensuite, des analyses basées sur des simulations peuvent aussi être effectuées afin d'évaluer la performance de prédiction du modèle. (54) Une population virtuelle est simulée à travers un logiciel, en tenant compte des effets mixtes du modèle, puis chaque concentration observée est simulée au minimum 1000 fois. (58) L'objectif est de comparer les observations réelles (concentrations observées) aux données obtenues par simulation (concentrations simulées), afin d'évaluer si le modèle est en mesure de décrire de manière satisfaisante les paramètres PK des patients. Deux méthodes d'analyses sont principalement utilisées et présentées à travers des graphiques : l'analyse prédictive visuelle (*visual predictive check*, VPC) et la distribution normalisée des erreurs de prédiction (*normalized prediction distribution errors*, NPDE). (55, 58-60) Le VPC permet d'évaluer la capacité du modèle à reproduire une distribution et

variabilité similaires à celles des données observées. Alors que le NPDE permet de détecter la présence d'un biais systématique dans les concentrations prédites par le modèle. Puis, de comparer celles-ci aux concentrations observées par des mesures statistiques telles que la moyenne, la variance et la distribution des percentiles. (60)

L'évaluation externe est similaire à l'évaluation interne, mais diffère par l'origine des données utilisées. En effet, l'évaluation interne repose sur les données ayant servi au développement du modèle, tandis que l'évaluation externe s'appuie sur une base de données indépendante (externe). (54) En plus des analyses présentées précédemment, la performance de prédiction est aussi évaluée à travers la différence des concentrations observées chez la population externe et des concentrations prédites par le modèle. Les mesures métriques calculées sont l'erreur de prédiction (EP), le biais (MDEP%) et l'imprécision (MDAEP%) présentées par les équations ci-dessous. (54)

$$EP = \left(\frac{\text{Concentration prédite} - \text{Concentration observée}}{\text{Concentration observée}} \right) \times 100\%$$

$$MDEP\% = \text{Médiane}(EP)$$

$$MDAEP\% = \text{Médiane}(|EP|)$$

Ces métriques de performance permettent d'évaluer l'exactitude et la précision des prédictions du modèle. Actuellement, il n'existe pas de lignes directrices concernant l'acceptabilité d'une performance de prédiction pour un modèle. (54) En effet, pour qu'un modèle soit *satisfaisant*, les critères d'acceptabilité reportées dans la littérature varient de $\pm 20-30\%$ pour le MDEP% et $< 20-35\%$ pour le MDAEP%. (54)

L'évaluation externe est donc cruciale pour évaluer la transférabilité et *généralisabilité* d'un modèle dans des populations et contextes différents à ceux présents lors du développement du modèle. (54) Ce type d'évaluation permet de

sélectionner le modèle le plus performant pour une certaine population, puis à identifier des facteurs qui pourraient limiter la transférabilité des modèles.

Comme mentionné précédemment, il est primordial d'effectuer des évaluations interne et externe avant d'appliquer un modèle popPK en pratique clinique.

1.4.4 Application clinique

Une estimation précise et exacte des paramètres PK populationnels et individuels est possible à travers la modélisation popPK, tout en prenant compte de la variabilité. Des simulations peuvent être effectuées à partir d'une population virtuelle et d'un modèle popPK. Cela permet de générer différents schémas posologiques afin d'obtenir entre autres des valeurs de concentrations de médicaments et d'exposition au médicament. Selon la cible thérapeutique du médicament en question, une sélection optimale du dosage initial est donc possible à travers les résultats des simulations. Puis, lorsqu'on ajoute l'approche Bayésienne à la modélisation popPK, il est possible d'effectuer des ajustements aux doses subséquentes administrées (médecine personnalisée). (54-56)

1.5 Hypothèses et objectifs de recherche

1.5.1 Hypothèses de recherche

Un nombre faible de modèles pharmacocinétiques de population d'antibiotiques est disponible dans la littérature chez la pédiatrie fibrose kystique. La transférabilité de ceux-ci à d'autres centres hospitaliers est difficile en raison de la variabilité interindividuelle importante chez les patients. L'utilisation de modèles pharmacocinétiques de population, comme le recommande les nouvelles lignes directrices pour le suivi thérapeutiques pharmacologique de la vancomycine, pourrait améliorer la prise en charge des patients pédiatriques atteints de fibrose kystique à travers des traitements plus personnalisés.

1.5.2 Objectifs de recherche

Pour la première partie du projet, l'objectif était d'effectuer une revue de la littérature afin d'identifier l'ensemble des modèles pharmacocinétiques de population d'anti-infectieux chez les patients pédiatriques atteints de fibrose kystique.

Pour la deuxième partie du projet, l'objectif principal était d'évaluer la performance de prédiction des modèles pharmacocinétiques de population de vancomycine à partir de bases de données externes provenant de deux centres du Québec. Ensuite, l'objectif secondaire était de recommander un schéma posologique initial pour les patients pédiatriques québécois atteints de fibrose kystique à partir de simulations.

Chapitre 2. Article #1

L'article présenté dans cette section est en préparation et sera soumis au journal *Clinical Pharmacokinetics*. L'objectif principal était d'effectuer une revue de la littérature identifiant les modèles popPK d'anti-infectieux chez les patients pédiatriques atteints de FK. Les études répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été décrites dans l'article, incluant les caractéristiques des patients, les protocoles des études, le développement des modèles popPK, ainsi que les estimations des paramètres PK et de la variabilité.

Voici la description de la contribution des auteurs au manuscrit. J'ai effectué la revue de la littérature. J'ai analysé les données des études retenues. Puis, j'ai rédigé le manuscrit. Mehdi El Hassani et Amélie Marsot ont validé le manuscrit. Amélie Marsot a supervisé le travail. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Anti-infectives in Pediatric Cystic Fibrosis Patients: A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Analyses

Aysenur Yaliniz^{1,2}, Mehdi El Hassani^{1,2} and Amélie Marsot^{1,2,3}

1. Laboratoire de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Pharmacocinétique, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada
2. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada
3. Research center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada

Funding information: Aysenur Yaliniz received scholarships from the Faculty of Pharmacy of Université de Montréal and the Réseau de recherche en Santé Respiratoire du Québec (RSRQ), and Amélie Marsot received salary support from the Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS).

Corresponding author:

Aysenur Yaliniz

Faculty of pharmacy, Université de Montréal

2940 chemin de Polytechnique

Montreal H3T 1J4 QC Canada

aysenur.yaliniz@umontreal.ca

Aysenur Yaliniz, Mehdi El Hassani and Amélie Marsot declare no conflict of interest.

Author's contribution: AY performed the literature search. AY analyzed the data. AY wrote the manuscript. MEH and AM validated the manuscript. AM supervised the work. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements: Not applicable.

Ethics approval: Not applicable.

Consent to participate: Not applicable.

Consent to publish: Not applicable.

Availability of data and material: Not applicable.

Code availability: Not applicable.

2.1 Abstract

Background: Pulmonary complications are the leading cause of morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. Altered pharmacokinetic parameters in this population, as well as high inter- and intra-individual variability, complicate the optimization of anti-infective treatments.

Objectives: In this review, we aim to synthesize all anti-infective population pharmacokinetic models applied to pediatric populations with cystic fibrosis. Our objectives are to identify the most reported structural models and retained covariates, and to compare the dosing regimens used in clinical routine with those recommended in the literature and guidelines.

Methods: A literature search was done through the PubMed database from inception to August 2024. Studies were retained only if they complied with the inclusion and exclusion criteria.

Results: The review included 20 population pharmacokinetic models covering the pharmacokinetic profiles of eight different molecules. Among these, five are recommended antibiotics for treating pulmonary infections in cystic fibrosis patients. All models incorporated body composition and/or renal function measures as covariates in their pharmacokinetic parameter equations. Standard dosing regimens in the studies were consistent with guidelines and literature recommendations.

Conclusion: This is the first review synthesizing anti-infective popPK models in pediatric patients with cystic fibrosis. Improved estimation of pharmacokinetic parameters and a clearer understanding of variability sources will enhance the optimization of antibiotic treatment in clinical practice. Finally, the impact of new targeted therapies on the management of this population will have to be closely monitored in the years ahead.

2.2 Introduction

Cystic fibrosis (CF) stands as the most prevalent autosomal recessive genetic disease among Caucasian individuals. [1] In Canada, 34% of the 4445 diagnosed CF patients are children under 18 years old. [2] When initially described in 1938, CF was classified as a childhood disease and patients were mostly dying in infancy. [3] Nevertheless, despite remaining a chronic condition requiring lifelong management, early diagnosis and the refinement of treatments have improved both the life expectancy and quality of life of CF patients. [4] The disease itself originates from various mutations in the gene coding for the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein. [4] Genetic variants can reduce and inhibit CFTR protein's function, which will lead to the development of thick and viscous mucus as well as bodywide obstruction of exocrine glands. [1, 3, 5] Although CF affects multiple systems and organs, pulmonary complications are recognized as the leading causes of mortality. According to the Canadian 2022 Annual Data Report, 61% of all hospitalizations were due to pulmonary exacerbations (PE). [2] Furthermore, research indicates that PE are associated with a decline in lung function, particularly in pediatric CF patients, as well as an increase in both morbidity and mortality. [6] Therefore, ensuring the preservation of lung function is deemed a primary therapeutic objective for CF patients. This involves preventing and treating chronic bacterial infections and inflammation in the airways, which are significant contributors to PE and respiratory failure. Over the years, antibiotics have been extensively used to achieve this objective. [7] Bacterial infections in CF patients' respiratory tract are often multi-microbial and resistant strains are observed. [3, 8] The prevalence of pulmonary pathogens in this population has significantly changed over time, with the microbiological diversity of infections peaking in childhood and decreasing with age. [9]

CF patients are often initially infected with pulmonary pathogens such as *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), and eventually with *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), which becomes more prevalent with age. [1, 5, 7] Despite other pathogens infecting CF patients' airways, the most prevalent ones are *S. aureus* and *P. aeruginosa*, based on the most recent annual data reports. [2, 8, 10] Indeed,

56.9% of Canadian CF patients were infected with *S. aureus* in 2022, primarily children, and 34.6% with *P. aeruginosa*. [2] As for American CF patients in 2022, 60.8% with *S. aureus* and 26.0% with *P. aeruginosa*. [10] Antibiotics are administered to treat these bacterial infections and therefore to treat CF-related lung disease. [8, 11]

Antibiotic therapy in pediatric CF patients can be associated with toxicity, treatment failure and antimicrobial resistance, especially given the challenges in establishing optimal dosing regimens. [9] Studies indicate altered antibiotic pharmacokinetic (PK) parameters in this population, including increased clearance (CL). [12] For a long time, a higher volume of distribution (VD) has been reported in the literature for all antibiotics. [13] However, more recent studies demonstrate that it is ultimately similar between healthy individuals and CF patients, for most antibiotics, if body size and composition are considered. [14] These PK alterations, along with other factors such as the challenge of achieving sufficient antibiotic concentrations in bronchial secretions, often lead to recommendations for higher and more frequent dosages. [12-15] Therefore, implementing personalized antibiotherapy is recommended to account for these alterations, which depend on factors such as the affected organs, pediatric age range and administered antibiotics. [8, 11, 16]

To offer an optimal antibiotic treatment, while considering the variability between and within each patient, a nonlinear mixed-effects (NLME) population PK modeling approach can be used. Population pharmacokinetic (popPK) models allow estimation of PK parameters, especially CL and VD, while taking into account different covariates such as patients' demographic, biological and clinical characteristics. [17] Furthermore, a popPK model-based approach requires limited sampling from each patient, without restriction on the time range of sample collection. [16, 17] This facilitates providing faster optimal dosage to pediatric patients while respecting the limited body fluid volume we can sample from them. [16]

Over the last few years, numerous popPK models of various anti-infectives have been developed in adult and pediatric subpopulations. [18-22] However, models including pediatric CF patients remain scarce. In this review, we aim to synthesize all anti-infective popPK models applied to pediatric populations with CF and to compare how their PK parameters are altered based on the administered drug.

2.3 Methods

2.3.1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) principles

The PRISMA principles were used to guide the completion of this review. [23]

2.3.2 Search strategy

We conducted a literature search through the PubMed database from inception to August 2024. The following search terms were used: '(anti-infectives OR antibiotics OR antifungals OR antimicrobials) AND pharmacokinetic AND cystic fibrosis' OR '(anti-infectives OR antibiotics OR antifungals OR antimicrobials) AND pharmacokinetic AND cystic fibrosis AND population' OR '(anti-infectives OR antibiotics OR antifungals OR antimicrobials) AND pharmacokinetic AND cystic fibrosis AND model(ling)' OR '(anti-infectives OR antibiotics OR antifungals OR antimicrobials) AND pharmacokinetic AND cystic fibrosis AND non-linear mixed effect model' OR '(anti-infectives OR antibiotics OR antifungals OR antimicrobials) AND pharmacokinetic AND cystic fibrosis AND (NONMEM OR WinNonMix OR ADAPT OR P-PHARM OR NLMIXED OR Monolix OR Phoenix NLME OR NPEM OR NPAG)'. The search was restricted to studies in English. Furthermore, the reference lists of retained papers were also examined to identify any additional studies. Studies were retained only if they complied with the inclusion and exclusion criteria.

2.3.3 Inclusion criteria

Studies were retained if they met the following inclusion criteria: (1) a popPK modeling approach was applied to (2) anti-infectives administered in (3) a pediatric CF population.

2.3.4 Exclusion criteria

Studies were excluded if they (1) included adult patients exclusively, (2) included non-CF patients exclusively, (3) used a non-compartmental approach exclusively and (4) were reviews, meta-analyses, or methodology articles.

2.3.5 Data extraction

After applying the inclusion and exclusion criteria, the retained studies were assessed, and relevant data were extracted from each. The data were sorted into four distinct categories: (1) patient characteristics, (2) study protocols, (3) popPK model development and (4) PK parameter and variability estimates.

2.4 Results

2.4.1 Retained studies

The literature search yielded 63 articles, from which 42 additional sources were identified. Following screening, 27 were assessed for eligibility, resulting in the exclusion of seven that did not meet the predefined criteria. A total of 20 studies [24-43] were therefore retained and included in the subsequent analysis. A detailed outline of the PRISMA-based search is presented in Figure S1.

2.4.2 Patient and study characteristics

Among the retained studies, PK profiles of eight drugs were described in pediatric CF patients. These drugs included two aminoglycosides (amikacin, tobramycin), [25, 35-

43] two quinolones (pefloxacin, ciprofloxacin), [24, 31-34] two beta-lactams (ceftazidime, cefotiam), [26, 28] one glycopeptide (vancomycin), [29, 30] and one antifungal (itraconazole) [27]. The articles were published from 1996 to 2022 and were conducted in various countries, including the USA (n=8), [29, 30, 34, 36-38, 40, 43] Australia (n=4), [27, 35, 36, 39] France (n=3), [31, 32, 42] Germany (n=3), [24, 26, 28] the UK (n=2), [36, 41] Switzerland (n=1) [33] and Argentina (n=1) [25]. Characteristics of patients included in the studies are described in Table 1. Data on age and body weight (BW) were available for all studies, spanning from 0.01 to 45 years and 3.3 to 86.8 kg, respectively. Aside from BW, 15 papers presented body composition measures [24-31, 35, 36, 38-40, 42, 43] such as height (HT), fat-free mass (FFM), lean body mass (LBM), body mass index (BMI) and body surface area (BSA). Sample sizes ranged from 1 to 351 pediatric CF patients. Many studies also included adult patients and individuals with other medical conditions.

Table 1. Characteristics of patients included in identified studies

Study	Drug	Country	N (M/F)	Age (years)	BW (kg)	Height (cm)	FFM ^a (kg)	LBM (kg)	BMI (kg/m ²)	CLcr (mL/min/1.7 3 m ²)	SrCr
[24]	Pefloxacin	Germany	8 CF ^b (2/6)	19 [17-24]	46.3 [35.5-63.5]	166 [158-175]	33.3 [27.3-46.4]	38.0 ^c [31.0-47.1]	17.6 [13.4-22.2]	-	-
			10 HV (5/5)	24 [18-27]	77.5 [55.0-82.0]	174 [168-191]	52.1 [37.7-64.0]	55.6 ^c [43.0-64.5]	21.6 [19.5-27.3]	-	-
[25]	Amikacin	Argentina	39 (17/22)	7 [0.3-17.9]	18.7 [3.3-50.2]	110 [56-166.5]	-	-	-	167.38 ^d [96.92- 292.35]	0.38 [0.13-0.70] mg/dL
[26]	Ceftazidime	Germany	8 CF ^e (4/4)	20 [10-45]	37.9 [14.2-73.5]	164 [105-176]	35.9 [13.9-57.7]	34.7 ^c [13.3-58.6]	15.0 [12.5-23.7]	-	-
			7 HV (4/3)	22 [19-33]	67 [56-71]	175 [164-191]	54.0 [46.4-60.5]	54.5 ^c [46.7-60.5]	21.7 [19.5-23.7]	-	-
[27]	Itraconazole	Australia	49 ^f (30/19)	8 [0.4-30]	29.3 [6.8-83.5]	132.5 [31.3-182.0]	-	25.5 ^g [6-63.8]	-	-	-
[28]	Cefotiam	Germany	8 CF ^b (4/4)	19 [17-24]	45.5 [33.0-59.0]	167 [157-173]	-	40.3 ^c [28.8-46.2]	17.0 [13.4-19.9]	-	-
			6 HV (3/3)	23.5 [21-26]	68.5 [58.0-80.0]	169 [164-190]	-	50.6 ^c [44.6-65.4]	22.5 [20.3-27.9]	-	-
[29]	Vancomycin	USA	67 (27/40)	13.9 (8-17)	41.2 (25.5-56.8)	150 (118.5- 159.5)	-	-	-	-	-
[30]	Vancomycin	USA	23	12.3 (8.5-16.6)	33.7 (24.7-46.4)	142 (123-157)	-	-	-	116.5 (107.2- 128.6)	-
[31]	Ciprofloxacin	France	27 ^h (16/11)	2.4 [0.4-10.6]	13.0 [5.6-40.0]	90 [60-150]	-	-	-	207.1 ⁱ [82.7-545.1]	20.0 [8.0-40.0] μmol/L
[32]	Ciprofloxacin	France	55 ^j	[1 day-24]	[1.37-58]	-	-	-	-	-	-
[33]	Ciprofloxacin	Switzerland	10	9.8 [5.9-15.7]	27.9 [14.9-42.0]	-	-	-	-	-	-
[34]	Ciprofloxacin	USA	150 (72/78) ^k	2.5 [0.27-16.92]	13.15 [4.2-63.17]	-	-	-	-	99.2 ^d [39.2-130]	-
[35]	Tobramycin	Australia	44	13.4 {0.75-20}	39 ± 14.6	146 ± 26	-	-	-	-	-
[36]	Tobramycin	Australia, USA, UK	351 ^l (169/182)	11.1 [0.01-17.9]	31.8 [3.3-73.0]	139.6 [51.0-183.0]	25.4 [3.0-53.6]	-	-	83.5 ^d	44.2

										[33.8-127.2] mL/min	[17.7-107.0] µmol/L
[37]	Tobramycin	USA	257 (123/134)	8.1 (4.6-13.9)	23.9 (16.3-42.6)	-	-	-	-	-	0.5 (0.4-0.6) mg/dL
[38] ^a	Tobramycin	USA	296 ^m	11 (6-15)	35.0 (20.8-49.0)	140.4 (114.0-157.5)	-	-	-	113 (98-128) mL/min ⁿ	0.50 (0.36-0.60) mg/dL
[39] ^a	Tobramycin	Australia	35 (14/21)	9.5 {0.5-17.9}	34.0 {6.0-72.6}	131.0 {60.0-178.0}	-	-	-	105.7 ^o {23.0-194.7} mL/min	44.0 {20.0-73.0} µmol/L
[40]	Tobramycin	USA	58 (33/25)	2.6 (1.2-4)	12.4 (9.7-14.8)	88.1 (75-98)	-	-	-	129 (110-148) ⁿ	0.3 (0.2-0.3) mg/dL
[41] ^p	Tobramycin	UK	42 ^q (25/17)	9.8 ± 3.4	32 ± 12	-	-	-	-	110 ± 24	-
			43 ^r (28/15)	10.0 ± 3.0	34 ± 15	-	-	-	-	124 ± 35	-
[42]	Tobramycin	France	195 ^s (96/99)	11.4 ± 5.1	35.4 ± 15.9	139 ± 28	-	-	-	125.5 ± 34.3	-
[43]	Tobramycin	USA	37 (24/13)	15.3 (12.7-19.5)	49.0 (40.4-57.0)	161 (150-165)	-	-	-	-	0.50 (0.41-0.64) mg/dL

BW body weight, *FFM* fat-free mass, *LBM* lean body mass, *BMI* body mass index, *CLcr* creatinine clearance, *SrCr* serum creatinine, *CF* cystic fibrosis, *HV* healthy volunteer.

Data are expressed as mean ± SD, mean {range}, median [range] or median (IQR).

^a Calculated based on Janmahasatian et al.'s formula. ^b Out of 8 CF patients, only one was a child (17 years old). ^c Calculated based on Cheymol and James' formula. ^d Calculated based on Schwartz's formulas. ^e Out of 8 CF patients, only two were children (10 and 15 years old). ^f Out of the 49, 29 were CF patients (5 adults aged 19-30 years) and 20 were bone marrow transplant patients. ^g Calculated based on Hallynck et al.'s formula. ^h Out of the 27, 3 were CF patients. The paper also included 33 additional patients (from a prospective study), but none of them were CF patients. ⁱ Used formula not specified. ^j This includes the population group (model-building set, n=37) and validation group (test data set, n=18), from which 20 were CF patients. ^k Out of the 150, 28 were CF patients (aged 0.27-16.9 years). ^l This represents the number of pediatric CF patients, but the study also included data from pediatric non-CF (n=173), adult CF (n=114) and adult non-CF (n=94) patients. ^m This represents the total number of CF patients, including both pediatric and adult individuals. Out of the 1029 care encounters registered, 420 were for pediatric patients (M/F: 215/205). The demographic data presented applies exclusively to pediatric patients. ⁿ Estimated glomerular filtration rate value. ^o Calculated based on Cockcroft and Gault's formula. ^p Only data from pediatric CF patients are presented, but the study also included data from adult CF patients (n=51). ^q Patients assigned to once daily tobramycin. ^r Patients assigned to three times daily tobramycin. ^s This includes the learning (n=146) and validation (n=49) data sets.

Most of the retained publications were retrospective (n=9) [29, 30, 36-42] and observational prospective (n=5) [25, 27, 32, 35, 43] studies, with an addition of six based on controlled clinical trials [24, 26, 28, 31, 33, 34]. Three of the latter included a healthy control cohort [24, 26, 28]. Regarding the drug delivery method, intravenous (IV) administration was exclusively used for 15 studies [25, 26, 28-31, 35-43], including all models of vancomycin (n=2) and tobramycin (n=9). Oral administration was exclusively used for one study, itraconazole's model [27], and both intravenous and oral administrations for four studies [24, 32-34], from which three were models of ciprofloxacin. The number of collected blood samples varied for each study, but all had modest to rich sampling. Indeed, only three studies had under 200 samples: Guido (n=114), Stockmann (n=54) and Facchin's (n=67). The other available sizes ranged from 203 to 4352. Four studies included urine samples [24, 28, 33, 43]. As for drug analysis, samples were mainly quantified using analytical methods such as High-Performance Liquid Chromatography with fluorometric detection and fluorescence-based immunoassays. Table 2 presents details about the papers' study protocol.

Table 2. Study design and dosing regimen

Study	Design	Drug	Type of administration	Standard dosing regimen	N collected samples	Administered dose	Analytical method
[24]	Randomized, single-dose, single-center, open, two-way crossover study	Pefloxacin	IV infusion and PO	400 mg as a 30-min IV infusion and 400 mg PO	-	-	RP-HPLC (urine samples) Fluorescence spectroscopy (blood samples)
[25]	Prospective PK study	Amikacin	IV infusion	30 mg/kg/day every 8,12 or 24h as a 30-min IV infusion	114	-	Fluorescence polarization immunoassay
[26]	Single-dose, single-center, open, parallel group trial	Ceftazidime	IV infusion	2 g as a 5-min IV infusion (3 CF patients received 1, 1.5 and 3 g)	-	-	RP-HPLC
[27]	Prospective two-center study	Itraconazole	PO (capsule and/or oral solution)	5 mg/kg/day, once daily	227 ^a	5.4 [1.5-12.5] mg/kg/day	RP-HPLC with fluorometric detection
[28]	Single-dose, single-center, open, parallel group trial	Cefotiam	IV infusion	1027.5 mg as a 3-min IV infusion	-	-	RP-HPLC
[29]	Retrospective two-center study	Vancomycin	IV infusion	60-min IV infusion at doses of 15-20 mg/kg 2,3, or 4 times/day	486	17.4 ± 4.4 mg/kg/dose	Fluorescence polarization immunoassay
[30]	Retrospective two-center study	Vancomycin	IV infusion	60-min IV infusion at doses of 15-20 mg/kg 2,3, or 4 times/day	54	60.6 (57.6-62.5) mg/kg/day	Immunoassay (Total Lab Automation)
[31]	Randomized open-label clinical trial ^b	Ciprofloxacin	IV	30 mg/kg/day every 8 or 12h	67	30.0 [6.5-52.0] mg/kg/day	HPLC with spectrofluorometric detection and HPLC/MS
[32]	Prospective	Ciprofloxacin	IV infusion and PO	10 mg/kg as a 30-min IV infusion followed by PO 15 mg/kg every 12h ^c	216	-	HPLC with spectrofluorometric detection
[33]	Randomized clinical trial	Ciprofloxacin	IV infusion and PO	2x 30-min IV infusion of 10 mg/kg (max 400	232 (203 in plasma and 29 in urine)	IV: 10.1 [9.5-10.8] PO: 15.7 [14.3-16.7] mg/kg/dose ^d	HPLC with fluorescence detection

				mg) every 12h followed by PO 15 mg/kg every 12h (2 nd day)			
[34]	Five clinical trials	Ciprofloxacin	IV infusion and/or PO	- 10 mg/kg PO 3 times a day - IV infusion of 10 mg/kg 2 times a day - 10 mg/kg PO 2 times a day - IV infusion of 10 mg/kg 2 times the 1 st day and 15 mg/kg PO 2 times the 2 nd day - IV infusion of 10 mg/kg 2 times a day for 3 days and 20 mg/kg PO 3 times a day for 3 days	1255	-	HPLC with fluorescence detection
[35]	Prospective single-center study	Tobramycin	IV infusion	12 mg/kg/day as a 30-min IV infusion, once daily	329	-	Fluorescence polarization immunoassay
[36]	8-center meta-analysis and retrospective three-center study	Tobramycin	IV bolus injection or short IV infusion	Every 8, 12 or 24h	2747	9.9 [1.7-28.8] mg/kg/day	Immunoassay method
[37]	Retrospective three-center study	Tobramycin	IV infusion	Administration every 8, 12 or 24h	2015	10.0 (8.2-10.6) mg/kg/dose	Automated fluorescence polarization immunoassay
[38]	Retrospective study	Tobramycin	IV infusion	1.5-2 mg/kg as a 30 or 60-min IV infusion, every 8h	4352 ^e	4.7 (3.9-6.9) mg/kg/day	Fluorescence polarization immunoassay
[39]	Retrospective study	Tobramycin	IV infusion	10 mg/kg as a 30-min IV infusion, once daily	318	9.6 {6.9-15.2} mg/kg/day	Automated fluorescence polarization immunoassay
[40]	Retrospective single-center study	Tobramycin	IV infusion	3.3 mg/kg as a 30-min IV infusion every 8h	224	3.2 (3.1-3.3) mg/kg/dose	Competitive immunoassay

[41]	Randomized double-blind clinical trial (analyzed retrospectively)	Tobramycin	IV infusion	3.3 mg/kg every 8h or 10 mg/kg every 24h, as a 30-min IV infusion	-	-	Fluorescence polarization immunoassay
[42]	Retrospective single-center, noninterventional study	Tobramycin	IV infusion	Every 24h	2884	8.4 ± 1.6 mg/kg/day	Automated immunoturbidimetric assay (particle-enhanced turbidimetric immunoassay [PETIA])
[43]	Prospective, observational, pilot cohort study	Tobramycin	IV infusion	10 mg/kg every 24h as a 30-min IV infusion	307	11.0 (10.0-12.4) mg/kg/dose	Blood: coupled enzymatic reaction and turbidimetric inhibition immunoassay Urine: ELISA and modified Jaffe reaction

IV intravenous, PO orally, HPLC high-performance liquid chromatography, RP-HPLC reversed-phase HPLC, HPLC/MS HPLC/mass spectrometry

Data are expressed as mean ± SD, mean {range}, median [range] or median (IQR).

^a This represents the total number of concentrations collected from both CF and bone marrow transplant patients. ^b This paper also included data from a prospective study, which did not involve CF patients. ^c This dosing regimen is specific to the group including CF patients exclusively. The other groups with non-CF patients had different dosing regimens described in the paper. ^d PO administered median [range] dose derived from data collected from 8 out of 10 patients, as 2 patients dropped out after the second IV dose. The authors calculated the median [range] values using the available data of the administered doses for each patient. ^e This represents the total number of concentrations collected from both pediatric and adult CF patients.

2.4.3 Population pharmacokinetic analyses

Anti-infectives' popPK in retained papers were predominantly characterized through one-compartment (n=8) [25, 27, 29, 30, 35, 37, 41, 43] and two-compartment (n=9) [31-34, 36, 38-40, 42] models. Three studies used a three-compartment model to describe pefloxacin's [24], ceftazidime's [26] and cefotiam's [28] PK profiles. Concentration-time profiles and PK parameters were mainly estimated using the first-order conditional estimation with interaction (FOCE-I) algorithm (n=8) within the NONMEM software (n=11). Additional algorithms were employed through software including S-ADAPT, MONOLIX, NPAG, WinNonMix, MW/Pharm and Pmetrics. Interindividual variability (IIV) was mainly described using exponential error models (n=14), while residual unexplained variability (RUV) was mainly described using combined error models (n=9). Only four models included and estimated inter-occasion variabilities. [25, 36, 38, 39] Massie et al. and Stockmann et al.'s models did not describe error models. [30, 35] Touw et al. fixed the overall assay error to the following equation $s.d. = 0.25 + 0.15 * \text{measured concentration}$. [41] Model evaluation was done internally for all studies through goodness-of-fit and diagnostic plots. Advanced internal validation included methods such as bootstraps, normalized prediction distribution errors (NPDE), visual predictive check (VPC) and prediction-corrected VPC (pc-VPC). An external evaluation was solely performed with Payen et al. and Praet et al.'s models. [32, 42] For each study, the subjects were randomly allocated into two sets: one for developing the model and another for validation. The validation group included 18 patients for Payen et al.'s model [32] and 146 patients for Praet et al.'s model [42]. Hence, both the model-building and validation datasets for each study consisted of subjects recruited under the same conditions. Multiple demographic, biological and clinical characteristics were tested as covariates. Retained covariates varied across models. However, body composition metrics, including BW (n=15), FFM (n=3), LBM (n=1), HT (n=1) and BSA (n=1), were incorporated in all retained models. Additional included covariates were sex, age, renal function descriptors (estimated glomerular filtration rate [eGFR], creatinine

clearance [CLcr] and creatinine serum [SrCr]), presence/absence of disease (sickle cell disease [SCD] and CF, for studies including patients with and without CF) and vancomycin coadministration. Additional information on the models' structure and covariate analysis are presented in Table 3.

Table 3. Population pharmacokinetic and covariate analyses

Study	Modeling						Covariates	
	N compartments	Software	Algorithm	IIV	RUV	Validation	Tested	Retained
[24]	3	S-ADAPT 1.57	Importance sampling	Exponential	Combined	Internal: bootstrap, VPC	BW, LBM, FFM	FFM
[25] ^a	1	MONOLIX Suite-2018R1	SAEM	Exponential	Additive	Internal: NPDE	HT, BW, age, BSA, SrCr, CLcr, sex, concomitant nephrotoxic drugs, bacterial sputum culture CF severity, mutation related to CF Δ F508 and/or other CFTR mutations, respiratory parameters	BW
[26]	3	NONMEM V ^b	FOCE-I ^b	Exponential	Combined	Internal: VPC	BW, FFM	FFM
[27]	1	NONMEM 5.1.1	FOCE-I	Exponential	Proportional	Internal: bootstrap, VPC	Sex, age, BW, LBW, disease (CF or BMT), acidic beverage and food intake	BW
[28]	3	S-ADAPT 1.57	Importance sampling	Exponential	Combined	Internal: NPDE, VPC	BW, LBM	LBM
[29]	1	NONMEM 7.2	FOCE-I	Exponential	Combined	Internal: bootstrap, VPC	Age, BW, HT, Sex, SrCr	BW
[30]	1	Pmetrics	NPAG	-	-	Internal: NPDE, VPC	-	BW, GFR
[31]	2	NONMEM 7.2	FOCE-I	Exponential	Proportional	Internal: bootstrap, pc-VPC, NPDE	BW, age, co-medications, underlying disease and factor of severity, haemoglobin, SrCr, serum protein concentration and leucocyte counts	BW, age, SCD, SrCr
[32]	2	NONMEM 5.1	FOCE	Proportional	Proportional	Internal External (n=18)	Gender, age, BW, clinical status (CF or non-CF)	Age, clinical status (CF or no CF), BW
[33]	2	NONMEM IV	FOCE	Proportional	Proportional	Internal	BW, age	BW
[34]	2	NONMEM V	FOCE-I	Exponential	Combined	Internal: bootstrap, leverage analysis, cross-validation	BW, age, gender disease (CF or non-CF), CLcr	BW, age, disease (CF or non-CF)
[35]	1	WinNonMix 2.0.1	Nonlinear mixed effect modeling	-	-	Internal	Sex, age, BW, HT	BW

[36]	2	NONMEM 7.2	FOCE-I	Exponential	Proportional	Internal: bootstrap, pc-VPC, VPC	Age, BW, HT, FFM, sex, SrCr, CLcr, disease (CF or non-CF), childhood (<18 years), study site	Age, FFM, SrCr, sex
[37]	1	NONMEM 7.2	FOCE-I	Exponential	Combined	Internal: bootstrap, VPC	Age, BW, HT, sex, blood urea nitrogen, CLcr	BW
[38] ^a	2	NONMEM 7.4.3	FOCE-I	Exponential	Combined	Internal: pc-VPC	HT, BW, BSA, age, sex, SrCr, eGFR	HT, eGFR
[39] ^a	2	NONMEM 5.1.1	FOCE-I	Exponential	Exponential	Internal: bootstrap, VPC	BW, LBW, SrCr, CLcr	BW
[40]	2	NONMEM 7.4	MAP-Bayesian	Exponential	Proportional	Internal: bootstrap, VPC	BW, age, eGFR, concurrent nephrotoxic medications	BW, age, eGFR, vancomycin coadministration
[41]	1	MW/Pharm 3.6	ITSB regression	-	-	-	Age, BW, SrCr, CLcr	BW, CLcr
[42]	2	Pmetrics R package	NPAG	-	Combined	Internal: pc-VPC External (n=146)	BW, IBW, BSA, age, height	BW, BSA, CLcr
[43]	1	NONMEM 7.2	FOCE-I	Exponential	Combined	Internal: bootstrap, pc-VPC	Age, gender, height, BW, LBW, SrCr, eGFR, urine biomarker concentrations (corrected and non-corrected for urine creatinine)	BW

IIV interindividual variability, *RUV* residual unexplained variability, *VPC* visual predictive check, *BW* body weight, *LBM* lean body mass, *FFM* fat-free mass, *SAEM* stochastic approximation expectation-maximization, *NPDE* normalized prediction distribution errors, *HT* height *BSA* body surface area, *SrCr* serum creatinine, *CLcr* creatinine clearance, *CF* cystic fibrosis, *CFTR* CF transmembrane conductance regulator, *FOCE-I* first-order conditional estimation with interaction, *LBW* lean body weight, *BMT* bone marrow transplant, *pc-VPC* prediction-corrected visual predictive check, *SCD* sickle cell disease, *FOCE* first-order conditional estimation (without interaction), *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *MAP* maximum *a posteriori* probability, *ITSB* iterative two-stage Bayesian, *NPAG* nonparametric adaptive grid algorithm, *IBW* ideal body weight.

^a The models described in these papers also included inter-occasion variability. ^b The paper compared the final PK parameter estimates generated by NONMEM, S-ADAPT and NPAG. However, only the results from NONMEM are included in the tables for presentation

The PK parameter equations differ between models, complicating the comparison of estimated CL and VD values. Therefore, for this review, the authors decided to calculate them using the median or mean value of the covariate data. For tobramycin models (n=9), the reported median [range] estimates for central CL and VD were 3.64 [1.61-4.14] L/h and 9.10 [3.83-21.9] L, respectively. For ciprofloxacin models (n=4), the reported median [range] values were 15.4 [8.7-39.9] L/h and 18.6 [10.7-48.0] L for central CL and VD estimates, respectively. Formulas and estimates for both PK parameters and variabilities of all one-, two- and three-compartment models are presented in Table 4, Table 5 and Table 6, respectively.

Table 4. Population pharmacokinetic one-compartment models

Study	CL (L/h)		VD (L)		IIV		RUV	
	Formula	θ_{CL}	Formula	θ_{VD}	CL (CV %)	VD (CV %)	Proportional	Additive (mg/L)
[25] ^a	-	0.541 ^b	$\theta_{VD} \times BW$	0.451	53	31	-	0.475 ^c
[27]	$\theta_{CL} \times (BW/70)^{0.75}$	35.5	$\theta_{VD} \times (BW/70)$	672.0	68.8	75.8	CV = 49.9%	-
[29]	$\theta_{CL} \times (BW/70)^{0.75}$	5.57	$\theta_{VD} \times (BW/70)$	44.1	26.9	39.9	0.08	12.3
[30]	$\theta_{CL} \times BW^{0.75} \times (GFR/116.50)^{0.36}$	0.428	$\theta_{VD} \times BW$	0.231	20.9	24.2	-	-
[35]	$\theta_{CL} \times BW^{0.75}$	0.103	$\theta_{VD} \times BW$	0.267	-	-	-	-
[37]	$\theta_{CL} \times (BW/70)^{0.75}$	5.59	$\theta_{VD} \times (BW/70)$	18.90	22.8	11.2	0.205	52
[41]	$\theta_{VD} \times BW \times Kel$ Kel=Kelm+Kelr*C Lcr	Kelm=0.01 Kelr=0.00281	$\theta_{VD} \times BW$	0.363	-	-	-	-
[43]	$\theta_{CL} \times BW^{0.75}$	8.60	$\theta_{VD} \times BW$	31.3	14.1	0, fixed	CV = 22.1%	0.207 ^c

CL clearance, VD volume of distribution, IIV interindividual variability, RUV residual unexplained variability, CV coefficient of variation, BW body weight, GFR glomerular filtration rate, Kel elimination rate constant, Kelm metabolic elimination rate constant, Kelr renal elimination rate constant, CLcr estimated creatinine clearance.

^a This model includes inter-occasion variability in its PK parameter equation(s). ^b Elimination rate constant value. ^c No unit was reported in the article.

Table 5. Population pharmacokinetic two-compartment models^a

Study	CL (L/h)		Q (L/h)		V1/Vc (L)		V2/Vp (L)		IIV		RUV	
	Formula	θ_{CL}	Formula	θ_Q	Formula	θ_{V1}	Formula	θ_{V2}	CL (CV %)	V1 or Vc (CV %)	Proportional	Additive (mg/L)
[31]	$(\theta_{CL} \times (BW/20)^{0.7} \times F_{SCD} \times RF) + F_{AGE}$	12.4	$\theta_Q \times (BW/20)^{0.7}$	5	$\theta_{V1} \times (BW/20)$	27.3	$\theta_{V2} \times (BW/20)$	110	26.8	-	37.3%	-
[32]	$(\theta_3 + age \times \theta_4) + \theta_5 \times STAT$	$\theta_3 = 0.402$ $\theta_4 = 2.01$ $\theta_5 = 17.3$	-	-	$\theta_1 \times BW^{\theta_2}$	$\theta_1 = 1.82$ $\theta_2 = 0.958$	-	-	96.5	76.9	34.3%	-
[33]	$\theta_{CL} + 0.396 \times BW$	8.8	θ_Q	21.0	$\theta_{V1} \times BW$	0.698	$\theta_{V2} \times BW$	1.3	7.8	22.6	31.9%	-

[34]	$\theta_{CL} \times (BW/70)^{0.7}$ \times $(1+0.045$ [AGE-2.5])	30.3	$\theta_Q \times (BW/70)^{0.7}$ \times	37.5	$\theta_{V1} \times (BW/70)$	56.7	$\theta_{V2} \times (BW/70)$	89.8	30.0	34.6	PO: 0.166 CV = 40% IV: 0.0711 CV = 27%	0.04
[36] ^b	$\theta_{CL} \times F_{FFM,CL,Q2} \times F_{AGE} \times F_{SCR}$	9.4 (M) 8.1 (F)	$\theta_Q \times F_{FFM,CL,Q2}$	1.5	$\theta_{V1} \times F_{FFM,V1,V2}$	25.1 (M) 20.1 (F)	$\theta_{V2} \times F_{FFM,V1,V2}$	10.0	25.9	15.2	20.4%	-
[38] ^b	$\theta_{CL} \times (HT/160)^{\theta_{HT}}$ \times $(eGFR^{Hill}/(eGFR50^{Hill} + eGFR^{Hill}))$	7.81	θ_Q	0.34	$\theta_{V1} \times (HT/160)^{\theta_{HT}}$ \times $(eGFR^{Hill}/(eGFR50^{Hill} + eGFR^{Hill}))$	15.40	$\theta_{V2} \times (BW/50)^{\theta_{BB}}$ \times $(W/V2)$	5.56	14.4	6.9	CV = 28.60%	0.0392
[39] ^b	$\theta_{CL} \times (BW/70)^{0.7}$ \times	6.37	θ_Q	0.393	$\theta_{V1} \times (BW/70)$	18.70	θ_{V2}	1.32	11.70	11.66	CV = 19.00%	-
[40]	$\theta_{CL} \times (BW/70)^{0.7}$ \times $(AGE/2.7)^{\theta_{AGE}}$ \times $(GFR/128)^{\theta_{GFR}}$ \times $(\theta_{VAN})^{VAN}$	6.10	$\theta_Q \times (BW/70)^{0.7}$ \times	4.73	$\theta_{V1} \times (BW/70)$	21.6	$\theta_{V2} \times (BW/70)$	6.69	17.2	25.2	0.334 CV = 57.8%	-
[42]	$(\theta_{CLO} \times \theta_{CLCR} + \theta_{CLI}) \times BSA$	$\theta_{CLO} = 0.009$ $\theta_{CLI} = 2.82$	-	-	$\theta_{V1} \times BW$	0.23	-	-	$\omega^2_{CLO} = 0.001$ $\omega^2_{CLI} = 1.01$	0.01	-	-

CL clearance, Q intercompartmental clearance, V1/Vc volume of distribution for the central compartment, V2/Vp volume of distribution for the peripheral compartment, IIV interindividual variability, RUV residual unexplained variability, CV coefficient of variation, BW body weight, F_{SCD} sickle cell disease factor, F_{AGE} age factor, STAT patient's clinical status (CF or no CF), PO oral administration, IV intravenous administration, F_{FFM} FFM factor, F_{SCR} creatinine serum factor, HT height in centimeters, eGFR^{Hill} estimated glomerular filtration rate, eGFR50^{Hill} estimated glomerular filtration rate at which half maximal tobramycin CL is reached, GFR glomerular filtration rate, VAN concomitant receipt of vancomycin, BSA body surface area.

^a Only the estimates of the following PK parameters were presented: CL, Q, V1/Vc and V2/Vp. Only the IIV and RUV of the central compartment were presented. ^b This model includes inter-occasion variability in its PK parameter equation(s).

Table 6. Population pharmacokinetic three-compartment models^a

Study	CL (L/h)		Q (L/h)		Q2 (L/h)		V1 (L)		V2 (L)		V3 (L)		IIV		RUV	
	Formula	θ_{CL}	Formula	θ_Q	Formula	θ_{Q2}	Formula	θ_{V1}	Formula	θ_{V2}	Formula	θ_{V3}	CL (CV %)	V1 (CV %)	Proportional	Additive (mg/L)
[24] ^b	$\frac{\theta_{CL} \times (FFM_{ij}/FFM_{STD})^{0.75} \times F_{CYF,CL}}{}$	8.44	θ_Q	406	θ_{Q2}	-	$\frac{\theta_{V1} \times (FFM_{ij}/FFM_{STD})}{}$	37.4	θ_{V2}	59.9	θ_{V3}	-	-	43.5	15.1%	0.00984
[26] ^c	$\frac{\theta_{CL} \times (FFM_{ij}/FFM_{STD})^{0.75} \times F_{CYF,CL}}{}$	7.82	θ_Q	27.9	θ_{Q2}	2.57	$\frac{\theta_{V1} \times (FFM_{ij}/FFM_{STD})}{}$	5.73	θ_{V2}	3.92	θ_{V3}	3.16	28	45	0.122	0.059
[28] ^d	$\frac{CL_R = \theta_{CLR} \times (LBM_{ij}/LBM_{STD})^{0.75} \times F_{CYF_{CLR}}}{CL_{NR} = \theta_{CLNR} \times (LBM_{ij}/LBM_{STD})^{0.75} \times F_{CYF_{CLNR}}}$	34.8	θ_Q	13.8	θ_{Q2}	1.84	$\frac{\theta_{V1} \times (LBM_{ij}/LBM_{STD})}{}$	15.6	θ_{V2}	6.91	θ_{V3}	4.56	23.7	18.9	0.166	0.0186

CL clearance, Q intercompartmental clearance, Q2 intercompartmental clearance 2, V1 volume of distribution for the central compartment, V2 volume of the peripheral compartment, V3 volume of the peripheral compartment 2, IIV interindividual variability, RUV residual unexplained variability, CV coefficient of variation, FFM fat-free mass, F_{FFM} FFM factor, F_{CYF} disease-specific scale factor, CL_R renal clearance, LBM lean body mass, CL_{NR} non-renal clearance.

^a Only the IIV and RUV of the central compartment were presented. ^b CL and Q were described as *Total clearance* (calculated as the sum of non-renal and renal clearances) and *Distribution clearance*, respectively. ^c CL, Q and Q2 were described as *Total clearance*, *Intercompartmental clearance between the central and the shallow peripheral compartment* and *Intercompartmental clearance between the central and the deep peripheral compartment*, respectively. V1, V2 and V3 were described as *Volume of distribution for the central compartment*, *Volume of distribution for the shallow peripheral compartment*, *Volume of distribution for the deep peripheral compartment*, respectively. ^d CL, Q and Q2 were described as *Total clearance* (renal and non-renal), *Distribution clearance for shallow peripheral compartment* and *Distribution clearance for deep peripheral compartment*, respectively. V1, V2 and V3 were described as *Volume of distribution of central compartment*, *Volume of distribution of shallow peripheral compartment*, *Volume of distribution of deep peripheral compartment*, respectively.

2.5 Discussion

The most prevalent pulmonary pathogens encountered in pediatric CF patients are *S. aureus* and *P. aeruginosa*. [8] The recommended treatment against *P. aeruginosa* infections is to use at least two antipseudomonal agents from different classes of antibiotics. Indeed, aminoglycosides such as tobramycin and amikacin are widely used in pediatric patients with CF, frequently combined with beta-lactams like ceftazidime. Quinolones like ciprofloxacin and levofloxacin are also known for their therapeutic in vitro activity against *P. aeruginosa* and can synergize with other anti-pseudomonal agents to combat multi-drug resistant pathogens. As for *S. aureus* infections, including Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), recommended antibiotics are vancomycin, beta-lactams such as penicillin and cephalosporin, along with fusidic acid, rifampicin and linezolid. In this review, we identified 20 popPK models of anti-infective agents that were developed in pediatric CF populations. Despite the many antibiotics used for infection treatments, PK profiles of only eight drugs were described by the models: tobramycin, amikacin, ciprofloxacin, pefloxacin, ceftazidime, vancomycin, itraconazole and cefotiam. Given that the study population for this review comprises pediatric CF patients, our focus will be on the most prevalent pulmonary pathogens encountered in those patients: *S. aureus* and *P. aeruginosa*. [8]

2.5.1 Pulmonary pathogens and antibiotic treatment guidelines

In Canada, *S. aureus* was identified in 59.3% of CF patients, with a higher prevalence among children. Similarly, in the USA, the pathogen has an overall prevalence of 60.8%, with a higher occurrence in pediatric patients. As for European countries, the European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Patient Registry's 2021 Annual Data Report registered a 56.9% prevalence of *S. aureus* in children with CF, compared to 49.8% in adults. A significant increase in the prevalence of MRSA, a subtype of *S. aureus* resistant to widely used antibiotics, has been observed in CF patients over the last decades, particularly in the USA. [44, 45] Research has shown an association between MRSA infections and both accelerated deterioration of lung function and worse

survival. [46, 47] In Canada, the prevalence of MRSA is 5.6%, with similar rates observed in both children and adults. The USA has a higher prevalence of MRSA compared to other countries, with a rate of 15.6% in 2022, and the CFF indicates a higher prevalence in patients from 10 to 20 years old. As for European countries, MRSA is observed in 4.8% and 5.2% of infections in children and adults, respectively. Finally, in Canada, *P. aeruginosa* was found in 38.3% of CF patients, more commonly in adults. Similarly, in the USA, the pathogen has an overall prevalence of 26%, with a higher occurrence in adult patients. As for European countries, the ECFS Patient Registry's 2021 Annual Data Report registered a 23.1% prevalence of *P. aeruginosa* in children with CF, compared to 46.5% in adults.

Over the years, antibiotic treatment guidelines have been issued to assist clinicians in managing infections leading to pulmonary exacerbations (PE). Table S1 provides an overview of the recommended antibiotics for treating pulmonary infections caused by *S. aureus*, MRSA and *P. aeruginosa* in CF patients, according to guidelines from Cystic Fibrosis Canada (Canada, 2021), the Cystic Fibrosis Foundation (USA, 2024), Cystic Fibrosis Trust (UK, 2009) and the ECFS (Europe, 2018).

2.5.2 Retained studies and described drugs

Several antibiotics from various classes are recommended for the treatment of pulmonary infections in patients with CF. Nevertheless, the popPK models identified in this review describe the PK of only eight molecules: two aminoglycosides (tobramycin, amikacin), two quinolones (ciprofloxacin, pefloxacin), two beta-lactams (ceftazidime, cefotiam), one glycopeptide (vancomycin) and one antifungal (itraconazole). Furthermore, three of them are not part of the antibiotherapy recommendations: pefloxacin, itraconazole and cefotiam. Pefloxacin is not approved in Canada and the USA and was removed from the market in other countries. [24] The study in question took place in Germany in the 1980s. [24] Fluoroquinolones are associated with numerous adverse effects on the gastrointestinal tract, the central

nervous system and the musculoskeletal system (tendons, muscles, joints). [48, 49] Pefloxacin is associated with a higher risk of tendon damage compared to other quinolones, according to several studies. [24, 50, 51] According to a descriptive population-based study conducted in Europe between January 1, 2000, and December 31, 2015, the use of fluoroquinolones for treating respiratory tract infections decreased over time in Germany, France and the UK. [52] In Germany, ciprofloxacin was the most frequently prescribed fluoroquinolone during this period. [52] Since 2019, the European Medicines Agency (EMA) has imposed restrictions on the use of fluoroquinolone antibiotics, including pefloxacin. [53] For instance, unless other antibiotics recommended for these infections cannot be used, fluoroquinolones should not be used to treat mild or moderate bacterial infections. [53] As for itraconazole, it is an antifungal agent used against allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF patients, which is why it is not included in the antibiotherapy recommendations. [27] ABPA is a relatively uncommon respiratory complication, with 1.4%, 3.1% et 2.5% children affected in the USA, UK and European countries, respectively. As for cefotiam, it is not commonly used in CF patients. Shah et al. developed the first cefotiam popPK model to determine the PK differences between CF patients and healthy volunteers, focusing on the impact of protein binding. [28] A similar review of popPK models in adult CF patients included 11 antibiotics of which seven were among current guidelines. [54] For other subpopulations, there seems to be a higher number of antibiotic popPK models described in the literature, including molecules recommended for treating infections in CF patients. For instance, over 10 vancomycin and 15 amikacin popPK models have been described for neonatal patients in the literature. [19, 55, 56] Two reviews identified 30 and 33 popPK models of vancomycin in adult and pediatric patients, respectively. [19, 57] According to the authors, only one pediatric model among these included patients with cystic fibrosis. [29] Furthermore, 16 popPK models of amikacin and five of oral ciprofloxacin have been described in critically ill adult patients. [18, 58, 59] In comparison to other

pediatric and adult subpopulations, the number of developed popPK models and described molecules for pediatric CF patients is quite scarce in the literature.

2.5.3 Patient characteristics and dosing regimens

The sample sizes of the retained studies vary significantly, including between 1 and 351 pediatric CF patients. Apart from the studies by Bulitta, Schaefer and Shah [24, 26, 28, 33], sample sizes were relatively large for all the studies. However, many included only a small number of pediatric CF patients, which might make the PK parameter estimates and covariates included in the model less representative of the studied population. Indeed, alongside pediatric CF patients, many studies included adult CF patients (n=8) or pediatric patients affected by other illnesses (n=2), such as patients with bone marrow transplant (BMT), SCD and haematological malignancy (HM). This may be attributed to the growing proportion of adults relative to children in the CF population, primarily resulting from significant treatment advancements in recent decades that have increased the median age of survival. [3] Also, the authors could have included both pediatric and adult CF patients to increase the sample size for model development. Renal function data, including CL_{Cr} and SrCr, were available for 13 studies. The male-to-female ratio is reported to be nearly equal for CF patients, with a slightly higher proportion of males. [2, 10] However, in our review, five studies had considerably more male patients, with differences ranging from 5 to 21, while eight studies had more female patients, with differences ranging from 3 to 13. A gender gap in survival has long been observed, with female CF patients showing worse outcomes and survival compared to male CF patients. [60, 61] This disparity, observed across various national healthcare systems, remains an aspect of CF that still requires further clarification. [60-62]

The standard dosing regimens described in the identified studies are similar to those recommended by guidelines and the literature. For instance, the CFC, CFF, CFT, and ECFS recommend a dosage of 10 mg/kg of tobramycin, administered once or three

times daily. Among the tobramycin studies retrieved, median and mean values ranging from 9.6 to 11 mg/kg/day were observed for six out of nine studies. [36, 37, 39, 40, 42, 43] Two studies did not have data on administered doses but described a standard dosing regimen of 10 and 12 mg/kg/day. [35, 41] The study by Crass et al. used doses of 1.5 to 2 mg/kg administered three times daily and the median value of the administered dose was 4.7 mg/kg/day. [38] Their choice of dosing regimen is based on institutional guidelines recommending lower doses for younger pediatric patients, compared to adults where the standard dose is 10 mg/kg/day.

Regarding ciprofloxacin, the second most frequently described antibiotic in pediatric CF patients, guidelines and literature suggest a dosage of 30 mg/kg/day given intravenously once or three times daily, or 30-40 mg/kg/day administered orally twice daily. In two of the identified studies, the median IV doses administered were 20.2 and 30.3 mg/kg/day, while for orally administered doses, it was 31.4 mg/kg/day. [31, 33] Similarly, Payen et al. described a standard dosing regimen of 10 mg/kg as a 30-min IV infusion followed by 15 mg/kg administered orally every 12h. [32] As for Rajagopalan et al., dosing regimens corresponding to five clinical trials were described: (1) 10 mg/kg PO 3 times a day, (2) IV infusion of 10 mg/kg two times a day, (3) 10 mg/kg PO two times a day, (4) IV infusion of 10 mg/kg two times the 1st day and 15 mg/kg PO two times the 2nd day and (5) IV infusion of 10 mg/kg two times a day for 3 days and 20 mg/kg PO 3 times a day for 3 days. [34]

For vancomycin, the recommended dosing regimen for pediatric CF patients is 15-20 mg/kg administered intravenously three to four times daily. In both studies from Stockmann, the standard dosing regimen described is a 60-min IV infusion at doses of 15-20 mg/kg administered 2, 3 or 4 times a day, which corresponds to the recommendations.

For amikacin, Guido's study described an amikacin standard dosing regimen of 30 mg/kg/day administered every 8, 12 or 24h as a 30-min IV infusion. This aligns with guidelines and recommendations found in the literature, which suggest a dosage of 22.5-35 mg/kg/day, administered every 6, 8, or 12 hours.

Finally, for ceftazidime, guidelines and literature recommend 150-400 mg/kg/day administered three to four times daily. In Bulitta's study, five patients received a single dose of 2 g as a 5-min IV infusion, while three received 1 g, 1.5 g, and 3 g based on the physician's judgement. If we divide the standard dose of 2000 mg by the median BW of the patients, we get 52.8 mg/kg. Since this corresponds to a single dose, multiplying it by either three or four administrations gives us a daily dosage of 158 or 211 mg/kg, respectively, which aligns with the previously mentioned recommendations.

2.5.4 Population pharmacokinetic analyses

Body composition measures, particularly BW, were the most retained covariates across the models to explain the observed PK variability in pediatric CF patients. Indeed, the CL and/or VD equations of each model included at least one of the following covariates: BW, FFM, LBM, HT and BSA. Research has shown the importance of body composition measures in PK analysis of this population. [63, 64] Pediatric CF patients are known to have physiological and anatomical changes affecting the PK profiles of antibiotics, due to their age and illness. These alterations across pediatric CF patients' bodies would typically result in higher CL values compared with healthy subjects and adult CF patients, according to several studies. [12, 14, 65] Additionally, higher VD may be observed in this population, especially when body size and composition are not considered. [12, 14, 65] In this review, studies of tobramycin models found comparable central CL and VD values for pediatric CF patients when considering body composition (BW, FFM, HT, BSA) and renal function (SrCr, eGFR, CLcr) measures in their estimation. Also, typical values reported in the literature for pediatric patients ranged from 0.06 to 4.42 L/h and 1.15 to 12.34 L for CL and VD,

respectively [66], which align with values estimated for pediatric populations with CF. Downes et al. [43] is the only study where the VD was significantly higher compared to the others and may be considered an outlier. Excluding this study, the highest VD observed would be 12.0 L [41] rather than 21.9 L. This discrepancy is likely due to the higher median BW observed in Downes et al.'s population, as it is a covariate included in seven out of nine tobramycin models. As for studies of ciprofloxacin models, central CL and VD values for pediatric CF patients showed greater variability. However, studies in pediatric subpopulations also report a wide range of variable values, including those observed in CF studies. [67, 68] Furthermore, three out of the four ciprofloxacin models were developed using populations including non-CF patients. [31, 32, 34] It is important to acknowledge that the lack of uniformity between studies has made comparing CL and VD values challenging. Differences in size scaling methods, such as varying powers and allometry normalizations, along with variations in patient characteristics, study protocols, covariates and parameterizations, suggest that these differences should be interpreted with caution.

Renal function descriptors were the second most retained covariates. Indeed, seven models incorporated either eGFR, CLcr or SrCr in their PK parameter equations. [30, 31, 36, 38, 40-42] Out of the seven, five were describing tobramycin's PK profile, an aminoglycoside. [36, 38, 40-42] Since tobramycin's primary route of elimination is renal excretion, more precisely glomerular filtration [69], it is expected for renal function descriptors to have a significant influence on pediatric CF patient's PK parameters. Similarly, vancomycin's primary route of elimination is also renal excretion [70], which explains the inclusion of GFR as a covariate in Stockmann et al.' model. [30] As for Facchin et al.'s model, it describes ciprofloxacin's PK profile, a quinolone. [31] Compared to the other identified ciprofloxacin models, this was the only one including a renal function descriptor as a covariate for its CL equation. However, the study only included three CF patients and primarily focused on SCD patients.

This review has a few limitations. Among the 20 anti-infective popPK models retrieved from the literature for pediatric CF patients, eight studied populations included adult patients with CF and two pediatric patients with other diseases. Furthermore, identified models assessed the PK profile of only eight anti-infective agents, among which only five were antibiotics recommended by guidelines for the most prevalent pulmonary pathogens in pediatric CF patients. Lastly, our literature search was restricted to popPK models, although there may be classic PK studies that have been published and could provide additional insights into the PK of anti-infectives in this population.

2.6 Conclusion

This review synthesized 20 anti-infective popPK models analyzing the altered PK parameters of pediatric CF patients. Given the restricted number of anti-infective popPK models developed for this population, along with the scarcity of antibiotics whose PK have been described, additional popPK models are needed to assess the altered PK profiles in these patients. Furthermore, optimizing dosing regimens in this population is crucial because they frequently rely on data gathered from adult CF patients or pediatric patients from different subpopulations. With a more accurate estimation of PK parameters and a better understanding of variability sources, optimizing antibiotic dosing regimens can be facilitated in clinical practice. Finally, CFTR-targeted therapies have been increasingly used and have significantly improved the prognosis of CF patients over recent years. Further research is underway to determine the impact of these modulators on airway physiology and infections, as well as their capacity to influence susceptibility to infection. Changes are therefore expected in the treatment and modeling approaches in the coming years.

References

1. Myer H, Chupita S, Jnah A. Cystic Fibrosis: Back to the Basics. *Neonatal Netw.* 2023;42(1):23-30.
2. Canada CF. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2022 Annual Data Report. Toronto, Canada: Cystic Fibrosis Canada; 2023.
3. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1693-707.
4. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev.* 2021;42(2):55-67.
5. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *Jama.* 2023;329(21):1859-71.
6. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40(1):61-6.
7. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci.* 1998;20(4):149-60.
8. Ciuca IM, Dediu M, Popin D, Pop LL, Tamas LA, Pilut CN, et al. Antibiotherapy in Children with Cystic Fibrosis-An Extensive Review. *Children (Basel).* 2022;9(8).
9. Lloyd EC, Cogen JD, Maples H, Bell SC, Saiman L. Antimicrobial Stewardship in Cystic Fibrosis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(Supplement_2):S53-s61.
10. Foundation CF. 2022 Patient Registry Annual Data Report. 2023.
11. De Sutter PJ, Gasthuys E, Van Braeckel E, Schelstraete P, Van Biervliet S, Van Bocxlaer J, et al. Pharmacokinetics in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review of Data Published Between 1999 and 2019. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(12):1551-73.
12. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. Executive summary. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(6):525-37.
13. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13(4):228-53.
14. Akkerman-Nijland AM, Akkerman OW, Grasmeijer F, Hagedoorn P, Frijlink HW, Rottier BL, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(1):53-68.

15. Molloy L, Nichols K. Infectious Diseases Pharmacotherapy for Children With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Health Care*. 2015;29(6):565-78; quiz 79-80.
16. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):395-404.
17. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64.
18. Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, Blin O. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(2):127-38.
19. Aljutayli A, El-Haffaf I, Marsot A, Nekka F. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part II: In Pediatric Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(1):47-70.
20. Crcek M, Zdovc J, Kerec Kos M. A review of population pharmacokinetic models of gentamicin in paediatric patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):659-74.
21. Liu HX, Tang BH, van den Anker J, Hao GX, Zhao W, Zheng Y. Population pharmacokinetics of antibacterial agents in the older population: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024;17(1):19-31.
22. Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Campos-Toimil M, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(6):789-817.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
24. Bulitta JB, Jiao Y, Landersdorfer CB, Sutaria DS, Tao X, Shin E, et al. Comparable Bioavailability and Disposition of Pefloxacin in Patients with Cystic Fibrosis and Healthy Volunteers Assessed via Population Pharmacokinetics. *Pharmaceutics*. 2019;11(7).

25. Caceres Guido P, Perez M, Halac A, Ferrari M, Ibarra M, Licciardone N, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(11):1801-10.
26. Bulitta JB, Landersdorfer CB, Hüttner SJ, Drusano GL, Kinzig M, Holzgrabe U, et al. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1275-82.
27. Hennig S, Wainwright CE, Bell SC, Miller H, Friberg LE, Charles BG. Population pharmacokinetics of itraconazole and its active metabolite hydroxy-itraconazole in paediatric cystic fibrosis and bone marrow transplant patients. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(11):1099-114.
28. Shah NR, Bulitta JB, Kinzig M, Landersdorfer CB, Jiao Y, Sutaria DS, et al. Novel Population Pharmacokinetic Approach to Explain the Differences between Cystic Fibrosis Patients and Healthy Volunteers via Protein Binding. *Pharmaceutics.* 2019;11(6).
29. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Lubsch L, Young DC, Olson J, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2013;33(12):1288-96.
30. Stockmann C, Olson J, Rashid J, Lubsch L, Young DC, Hersh AL, et al. An Evaluation of Vancomycin Area Under the Curve Estimation Methods for Children Treated for Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(2):198-205.
31. Facchin A, Bui S, Leroux S, Nacka F, Koehl B, Maksoud E, et al. Variability of ciprofloxacin pharmacokinetics in children: impact on dose range in sickle cell patients. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3423-9.
32. Payen S, Serreau R, Munck A, Aujard Y, Aigrain Y, Bressolle F, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric and adolescent patients with acute infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3170-8.

33. Schaefer HG, Stass H, Wedgwood J, Hampel B, Fischer C, Kuhlmann J, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(1):29-34.
34. Rajagopalan P, Gastonguay MR. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric patients. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(7):698-710.
35. Massie J, Cranswick N. Pharmacokinetic profile of once daily intravenous tobramycin in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(10):601-5.
36. Hennig S, Standing JF, Staats CE, Thomson AH. Population pharmacokinetics of tobramycin in patients with and without cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(4):289-301.
37. Sherwin CM, Zobell JT, Stockmann C, McCrory BE, Wisdom M, Young DC, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic optimisation of intravenous tobramycin dosing among children with cystic fibrosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2014;41(1):71-9.
38. Crass RL, Pai MP. Optimizing Estimated Glomerular Filtration Rate to Support Adult to Pediatric Pharmacokinetic Bridging Studies in Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1323-32.
39. Hennig S, Norris R, Kirkpatrick CM. Target concentration intervention is needed for tobramycin dosing in paediatric patients with cystic fibrosis--a population pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):502-10.
40. Downes KJ, Grim A, Shanley L, Rubenstein RC, Zuppa AF, Gastonguay MR. A Pharmacokinetic Analysis of Tobramycin in Patients Less than Five Years of Age with Cystic Fibrosis: Assessment of Target Attainment with Extended-Interval Dosing through Simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(5):e0237721.
41. Touw DJ, Knox AJ, Smyth A. Population pharmacokinetics of tobramycin administered thrice daily and once daily in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6(5):327-33.
42. Praet A, Bourguignon L, Vetele F, Breant V, Genestet C, Dumitrescu O, et al. Population Pharmacokinetic Modeling and Dosing Simulations of Tobramycin in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(10):e0073721.

43. Downes KJ, Dong M, Fukuda T, Clancy JP, Haffner C, Bennett MR, et al. Urinary kidney injury biomarkers and tobramycin clearance among children and young adults with cystic fibrosis: a population pharmacokinetic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):254-60.
44. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461-79.
45. Foundation CF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Available from: <https://www.cff.org/managing-cf/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa>.
46. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *Jama.* 2010;303(23):2386-92.
47. Jennings MT, Dasenbrook EC, Lechtzin N, Boyle MP, Merlo CA. Risk factors for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(6):681-6.
48. Sprandel KA, Rodvold KA. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Clin Cornerstone.* 2003;Suppl 3:S29-36.
49. Melhus A. Fluoroquinolones and tendon disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):299-309.
50. Pouzaud F, Bernard-Beaubois K, Thevenin M, Warnet JM, Hayem G, Rat P. In vitro discrimination of fluoroquinolones toxicity on tendon cells: involvement of oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(1):394-402.
51. Olcay E, Beytemur O, Kalegasioglu F, Gulmez T, Mutlu Z, Olgac V. Oral toxicity of pefloxacin, norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin: comparison of biomechanical and histopathological effects on Achilles tendon in rats. *J Toxicol Sci.* 2011;36(3):339-45.
52. Morales DR, Slattery J, Pinheiro L, Kurz X, Hedenmalm K. Indications for Systemic Fluoroquinolone Therapy in Europe and Prevalence of Primary-Care Prescribing in France, Germany and the UK: Descriptive Population-Based Study. *Clin Drug Investig.* 2018;38(10):927-33.

53. EMA. Summary of the EMA public hearing on quinolone and fluoroquinolone antibiotics, (2018).https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-and-fluoroquinolone-antibiotics_en.pdf
54. El Hassani M, Caissy JA, Marsot A. Antibiotics in Adult Cystic Fibrosis Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(4):447-70.
55. Illamola SM, Sherwin CM, van Hasselt JGC. Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Pediatric Patients: A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(10):1217-28.
56. Matcha S, Dillibatcha J, Raju AP, Chaudhari BB, Moorkoth S, Lewis LE, et al. Predictive Performance of Population Pharmacokinetic Models for Amikacin in Term Neonates. *Paediatr Drugs.* 2023;25(3):365-75.
57. Aljutayli A, Marsot A, Nekka F. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part I: In Adults. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(6):671-98.
58. Duong A, Simard C, Wang YL, Williamson D, Marsot A. Aminoglycosides in the Intensive Care Unit: What Is New in Population PK Modeling? *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5).
59. Junkert AM, Lazo REL, Deffert F, Carneiro J, Borba HHL, de Campos ML, et al. Pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in adult patients: A scoping review. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(2):528-47.
60. McIntyre K. Gender and survival in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):692-7.
61. Swezey NB, Ratjen F. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(4):309-17.
62. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(1):129-40.
63. Bulitta JB, Jiao Y, Drescher SK, Oliver A, Louie A, Moya B, et al. Four Decades of β -Lactam Antibiotic Pharmacokinetics in Cystic Fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(2):143-56.
64. Touw DJ, Vinks AA, Mouton JW, Horrevorts AM. Pharmacokinetic optimisation of antibacterial treatment in patients with cystic fibrosis. Current practice and suggestions for future directions. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(6):437-59.

65. Murray TS, Stanley G, Koff JL. Novel Approaches to Multidrug-Resistant Infections in Cystic Fibrosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2024;38(1):149-62.
66. Bloomfield C, Staatz CE, Unwin S, Hennig S. Assessing Predictive Performance of Published Population Pharmacokinetic Models of Intravenous Tobramycin in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3407-14.
67. Sassen SDT, Mathôt RAA, Pieters R, de Haas V, Kaspers GJL, van den Bos C, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ciprofloxacin Prophylaxis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):e281-e8.
68. Meesters K, Michelet R, Mael R, Raes A, Van Boclaer J, Vande Walle J, et al. Results of a Multicenter Population Pharmacokinetic Study of Ciprofloxacin in Children with Complicated Urinary Tract Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9).
69. Reyhanoglu G, Reddivari AKR. Tobramycin. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Anil Kumar Reddy Reddivari declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
70. Moellering RC, Jr. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 1984;14 Suppl D:43-52.

Supplementary material

Figure S1. Literature search results based on PRISMA principles

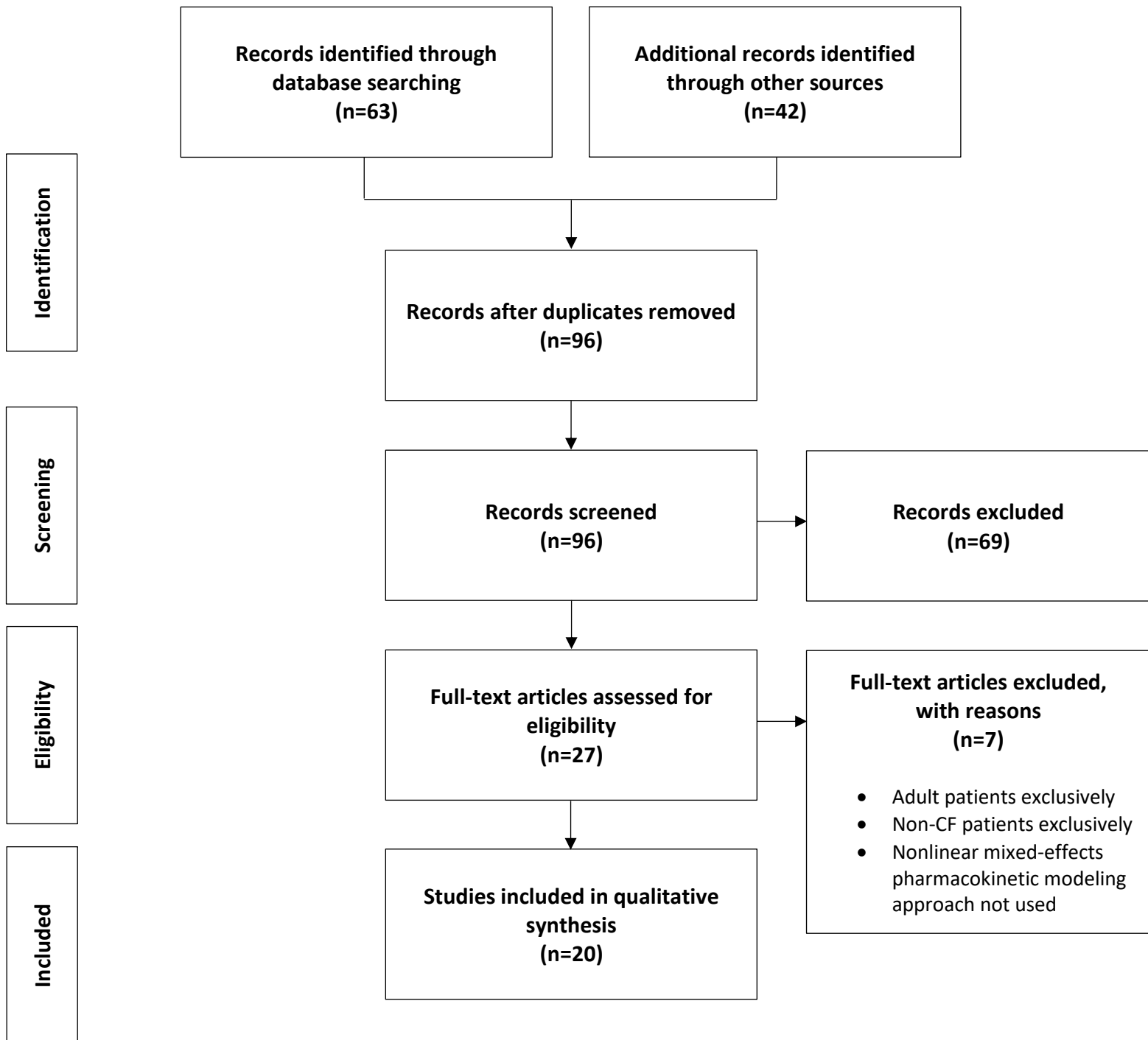


Table S1. Antibiotic treatment guidelines for *S. aureus*, MRSA and *P. aeruginosa* infections in pediatric CF patients*

	Cystic Fibrosis Canada	Cystic Fibrosis Foundation	Cystic Fibrosis Trust	European Cystic Fibrosis Society
<i>S. aureus</i>	amoxicillin-clavulanic acid, cefazolin, cefprozil, cefuroxime, cephaxelin, cloxacillin	amoxicillin-clavulanic acid, dicloxacillin, nafcillin and oxacillin, piperacillin-tazobactam, cephalexin, cefdinir, cefuroxime, cefazolin, meropenem, imipenem-cilastatin, doripenem, meropenem-vaborbactam, ertapenem, sulfamethoxazole-trimethoprim, tetracycline, doxycycline, minocycline, tigecycline, vancomycin , clindamycin, linezolid	flucloxacillin, vancomycin , teicoplanin, linezolid	flucloxacillin, dicloxacillin, fusidic acid, clindamycin, rifampicin, vancomycin , teicoplanin, linezolid, cotrimoxazole (trimetoprim compound), amoxicillin-clavulanic acid, cefuroxime-axetil
MRSA	doxycycline, linezolid, sulfamethoxazole-trimethoprim, tigecycline, vancomycin	sulfamethoxazole-trimethoprim, vancomycin , linezolid, ceftaroline, doxycycline-minocycline, doxycycline-tigecycline, ciprofloxacin , levofloxacin, rifampin (in combination with other active agent), clindamycin, mupirocin	vancomycin , teicoplanin and linezolid, combination of rifampicin and fusidic acid	combination of antibiotics, particularly those used against <i>S. aureus</i> examples: rifampicin with either fusidic acid or clindamycin
<i>P. aeruginosa</i>	aztreonam, cefepime, ceftazidime , ceftazidime-avibactam, ciprofloxacin , colistin, imipenem-cilastatin, meropenem, piperacillin-tazobactam, tobramycin	piperacillin-tazobactam, ceftazidime , ceftazidime-avibactam, cefepime, ceftolozane-tazobactam, tobramycin , amikacin , gentamicin, azithromycin, ciprofloxacin , levofloxacin, meropenem, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin, doripenem, aztreonam, colistimethate-colistin	combination of two antibiotics, usually a beta-lactam with either tobramycin or colistin ceftazidime , tobramycin , meropenem, colistin, ticarcillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam, aztreonam, fosfomicin, imipenem-cilastatin, amikacin	highlights the benefit of using a combination of two or more antibiotics tobramycin , aztreonam, colistin

*Antibiotics in bold characters are among the identified drugs in the literature search.

Chapitre 3. Article #2

L'article présenté dans cette section a été accepté pour publication dans le *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* le 7 août 2024. L'objectif principal était d'évaluer la performance prédictive de modèles popPK de vancomycine chez les patients pédiatriques FK à partir de bases de données provenant d'une étude rétrospective effectuée dans deux centres du Québec.

Voici la description de la contribution des auteurs au manuscrit. Mathieu Blouin, Marie-Élaine Métras et Amélie Marsot ont contribué à la conception de l'étude. Mathieu Blouin a collecté les données. Marie-Élaine Métras, Marie-Christine Boulanger, Karine Cloutier, Marie-Hélène Dubé et Julie Autmizguine ont fourni les données cliniques. J'ai effectué les analyses statistiques et pharmacocinétiques. Marie-Élaine Métras, Amélie Marsot et moi-même avons préparé le manuscrit. Tous les auteurs ont examiné et approuvé la version finale du manuscrit. Amélie Marsot a supervisé le travail.

Vancomycin in pediatric patients with cystic fibrosis: Dose optimization using population pharmacokinetic approach

Aysenur Yaliniz^{1,2}, Mathieu Blouin^{1,2}, Marie-Élaine Métras^{2,3}, Marie-Christine Boulanger^{4,5}, Karine Cloutier^{4,5}, Marie-Hélène Dubé^{4,5}, Julie Autmizguine^{6,7,8}, Amélie Marsot^{1,2,8}

1. STP2 Laboratory, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada
2. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada
3. Department of Pharmacy, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada
4. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Quebec, Canada
5. Department of Pharmacy, CHU de Québec-Université Laval, Quebec, Canada
6. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada
7. Clinical Pharmacology Unit, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada
8. Research center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada

Corresponding author: Aysenur Yaliniz (aysenur.yaliniz@umontreal.ca)

STP2 Laboratory, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal
2940 chemin de Polytechnique, Montreal H3T 1J4 QC Canada

Author's contribution: MB, MEM and AM contributed to the study conception. MB collected the data. MEM, MCB, KC, MHD and JA provided the clinical data. AY analyzed the data. AY, MEM and AM prepared the manuscript draft. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript. AM supervised the work.

Funding information: This project was funded by the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. Aysenur Yaliniz received scholarships from the Faculty of Pharmacy of Université de Montréal and the Réseau de recherche en Santé Respiratoire du Québec (RSRQ), and Amélie Marsot received salary support from the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS).

Conflict of interest: Aysenur Yaliniz, Mathieu Blouin, Marie-Élaine Métras, Marie-Christine Boulanger, Karine Cloutier, Marie-Hélène Dubé, Julie Autmizguine and Amélie Marsot declare no conflict of interest.

Ethics approval: All procedures in this study were in accordance with the 1964 Helsinki declaration (and its amendments). The study was approved by the academic ethic committee of Université de Montréal on March 2, 2021 (CERC-21-033-R). The multicentric research protocol was previously approved (MP-21-2021-3329) by the Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine's

ethics committees on June 8, 2022 and certified via an institutional feasibility review (MEO-21-2023-6385) by the Centre Mère-Enfant-Soleil du CHU de Québec-Université Laval.

Preliminary results were presented at five scientific meetings from December 2022 to January 2024. Four of these meetings were held locally in Quebec, Canada, while one took place internationally in Oslo, Norway. The latter was the 21st edition of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology's congress and the presentation was titled: Use of vancomycin population pharmacokinetic model in pediatric patients with cystic fibrosis: impact of data on the predictive performance.

Consent to participate: Authorization to access patient records has been obtained from the Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine and Centre Mère-Enfant-Soleil du CHU de Québec-Université Laval. Since the data were collected retrospectively and anonymously, individual informed consent from the participants was not required.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and material: Data cannot be publicly shared due to study participants privacy.

Code availability: Available on request from the corresponding author.

Keywords: children, bacterial respiratory infections, antibiotics, population pharmacokinetic modeling, external evaluation.

Running head: Vancomycin in pediatric patients with cystic fibrosis

Acknowledgements: AY would like to thank Mehdi El Hassani for his editing help and who generously provided knowledge and feedback. AY would also like to thank Camille Gaudreault and Isabelle Viel-Thériault for their valuable contributions to the project.

Key points

- A disparity in the predictive performance of the re-estimated models has been observed depending on how the data were analyzed: considering either each patient or each treatment course (occasion) as an individual.
- Bayesian estimation using either one or two samples demonstrated relevant predictive performance.
- This study suggests starting dosages of vancomycin for pediatric cystic fibrosis patients following the revised guidelines for vancomycin therapeutic drug monitoring.

3.1 Abstract

Background: An increase in *Staphylococcus aureus* infections has been reported in pediatric patients with cystic fibrosis (CF) over the last few years. The mentioned pathogen is commonly treated with vancomycin, an antibiotic for which therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended. Updated guidelines were recently published regarding new targets of exposure for the TDM of vancomycin through a Bayesian approach, using population pharmacokinetic (popPK) models.

Objectives: This study aims to assess the predictive performance of vancomycin popPK models in pediatric patients with CF and recommend optimal initial dosing regimens based on simulations.

Methods: Patient data were collected from two centers in Canada and a literature review was conducted to identify all published vancomycin popPK models for pediatric CF patients. External evaluation and simulations were performed according to patient and occasion of treatment.

Results: A total of 53 vancomycin concentrations were collected from six pediatric CF patients. Only two popPK models of vancomycin for pediatric CF patients were identified through the literature review. The external evaluation results for both centers combined revealed a population bias of 28.1% and an imprecision of 33.7%. A re-estimation of parameters was performed to improve predictive performance. The optimal initial dosing regimen was 15 mg/kg/dose administered every six hours according to the per occasion remodel.

Conclusion: The predictive performance and identified optimal initial dosing regimens associated with the model were different depending on the data used, showing external evaluation's importance before implementing a model in clinical practice.

3.2 Introduction

When cystic fibrosis (CF) was first described in 1938, life expectancy was only a few months and most patients died during infancy [1]. Yet, with improved understanding of the disease and subsequent development and optimization of treatments, the estimated median survival age has increased for Canadian CF patients, reaching 44.3 years in 2006 and 57.3 years in 2021 [2, 3]. Despite these advances, CF remains incurable and the worldwide estimated diagnosed prevalence of the disease exceeds 100,000 individuals [4]. The disease stems from one of 2000 potential mutations in the gene encoding for the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein [1]. CF affects multiple organs including the lungs, gastrointestinal system and reproductive system. As per the Canadian 2021 Annual Data Report, the most severe pathological effects of CF are notably observed in the lungs [3]. Function failure of CFTR protein causes thick mucus accumulation, which leads to obstructed airways, fostering bacterial infections and causing local airway inflammation. The ongoing cycle of infections and inflammations harms the pulmonary system, potentially resulting in bronchiectasis, respiratory failure, lung disease and acute pulmonary exacerbations. These complications are the leading cause of mortality in CF patients [1, 5], and antibiotic therapy has been proven to prevent them effectively by averting bacterial infections, eliminating pathogens and managing inflammation [6].

Staphylococcus aureus and *Pseudomonas aeruginosa* are the most prevalent pulmonary pathogens in Canadian CF patients [3]. Approximately 60% of patients, primarily children, were infected with *S. aureus*, and those aged over 6 years demonstrated the highest prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Conversely, *P. aeruginosa* was found predominantly among adults, in nearly 40% of patients [3]. Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used against Gram-positive bacteria, notably MRSA for which it is the first-line treatment as per the Infectious Disease Society of America (IDSA) [7]. Despite over 60 years of experience, vancomycin still elicits significant interest among researchers [8]. Its narrow therapeutic index and high interindividual pharmacokinetic variability make the

optimization of its dosage crucial [9, 10]. Subtherapeutic vancomycin levels can result in treatment ineffectiveness and antimicrobial resistance [8], whereas supratherapeutic concentrations may induce toxicity, notably nephrotoxicity and ototoxicity [11]. Therapeutic drug monitoring (TDM) is essential to achieve the optimal vancomycin dosage, especially in pediatric CF patients [8, 9, 12, 13].

Previous vancomycin TDM guidelines recommended targeting a trough concentration (C_{trough}) between 10-15 mg/L or 15-20 mg/L, based on the infection's severity and the suspected bacteria [14]. However, due to an increased incidence of nephrotoxicity with limited clinical benefits, these guidelines were updated in 2020 [15]. They now suggest aiming a ratio of area under the curve over 24 hours to minimum inhibitory concentration (AUC₂₄/MIC) between 400 and 600 mg•h/L, assuming a MIC of 1 mg/L, preferably through the Bayesian method, which entails relying on population pharmacokinetic (popPK) models [15]. The recommendations are specifically for serious MRSA infections and warrant caution when applied to other pathogens and non-invasive MRSA infections [15]. An extrapolation was also required for pediatric patients due to insufficient data to validate the suggested target [16]. Using the Bayesian approach offers advantages for dosage optimization. This method allows to take into account different covariates, like demographic or biological characteristics of the studied population, in a popPK model's equations of pharmacokinetic parameters [15]. Additionally, a popPK model-based approach can be employed with only one concentration to calculate the AUC₂₄, a crucial advantage in dosing pediatric patients where each additional sampling needs careful consideration [17, 18]. Furthermore, reaching steady-state (typically before the fourth or fifth dose) for sample collection isn't required [15]. Thus, obtaining the concentration within the initial 24 to 48 hours of treatment will allow faster optimization of dosage [15]. The Bayesian approach, an a posteriori evaluation method, combines a popPK model with a patient's characteristics and its TDM data. Consequently, it cannot determine an optimal initial dose due to the absence of concentration data upon administration. Therefore, to predict the optimal initial dose, one must rely solely on a priori data, which consist of the

popPK model that takes into account patient's covariates [19]. A pharmacokinetic model is selected based on the patient population it represents. Choosing a model that aligns with the study population is crucial, and this can be achieved by considering age and other pertinent demographic and clinical factors [20]. However, assumption that the model-building and studied populations are identical remains unrealistic [19]. Therefore, assessing popPK models' predictive performance in the target population is crucial before their clinical use. External evaluation, considered the most relevant method to assess predictability and transferability across clinical centers [20], remains unperformed in over 90% of pharmacokinetic models [21].

This study aims to assess the predictive performance of vancomycin popPK models in pediatric CF patients and select a model suitable for future clinical use.

3.3 Methods

3.3.1 Literature review

A literature review was conducted to identify all the published vancomycin popPK models for pediatric CF patients. We consulted two previously published literature reviews [9, 22], which evaluated pediatric popPK models, to identify those including CF patients. Additionally, we searched for more recently published models through the Pubmed database, from January 1, 2020 to July 25, 2024. The following terms were used for the search: “vancomycin AND pharmacokinetic” OR “vancomycin AND pharmacokinetic AND population” OR “vancomycin AND pharmacokinetic AND model(ling)” OR “vancomycin AND pharmacokinetic AND nonlinear mixed effect model” OR “vancomycin AND pharmacokinetic AND (NONMEM OR WinNonMix OR ADAPT OR P-PHARM OR NLMIXED)”. The search was restricted to studies in English. Studies were retained if they included a popPK model of vancomycin in CF pediatric patients.

3.3.2 Patients and data

Data were retrospectively collected from two centers in Quebec, Canada: Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) and Centre Mère-Enfant-Soleil du CHU de Québec-Université Laval (CMES). Children <18 years old, diagnosed with CF, who received intravenous vancomycin treatment for ≥ 48 h and for whom at least one sample was collected were included in the study. Blood concentrations were measured using a chemiluminescent microparticle immunoassay on the ARCHITECT iVancomycin (Abbott Core Laboratory, Abbott Park, IL) at CHUSJ and by particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay on the Dimension Vista[®] (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, DE, USA) at CMES. The lower limit of quantification for blood levels of vancomycin were 3 mg/L and 0.8 mg/L for CHUSJ and CMES respectively. Data were collected from January 1, 2019 to December 31, 2020 for CHUSJ and from April 22, 2018 to May 31, 2022 for CMES. The study was approved by the academic ethic committee of Université de Montréal (CERC-21-033-R). The multicentric research protocol was previously approved (MP-21-2021-3329) by the CHUSJ's ethics committees and certified via an institutional feasibility review (MEO-21-2023-6385) by the CMES. Demographic, biological and clinical data were collected in their respective databases and are detailed in Supplementary material Appendix 1. Descriptive statistical analyses were done with the data of each center separately and both combined. Measures such as the mean, median and interquartile range (IQR) were calculated for the available data.

3.3.3 External evaluation

The identified popPK models' predictive performance was assessed in the external dataset. The equations and parameters were retrieved from each publication and compiled in the control file to transcribe the models. Vancomycin concentrations were predicted by fixing the model parameters to the final published estimates,

without additional fitting of the model to the data (MAXEVAL=0 in the \$ESTIMATION block).

Firstly, population-predicted (PRED) and individual-predicted (IPRED) concentrations were compared to the observed concentrations by generating diagnostic plots for data visualization and by calculating the prediction error (PE%) using the Equation 1.

$$\text{Equation 1: } PE\% = \left(\frac{((I)PRED - \text{Observed concentrations})}{\text{Observed concentrations}} \right) \times 100$$

Afterwards, bias (MDPE%) and imprecision (MDAPE%) were assessed according to the Equation 2 and Equation 3.

$$\text{Equation 2: } MDPE\% = \text{Median}((I)PE)$$

$$\text{Equation 3: } MDAPE\% = \text{Median}(|(I)PE|)$$

For the predictive performance to be considered acceptable, the model's bias must be within $\pm 20\%$ and its imprecision must be $\leq 30\%$ [23]. If one of the obtained MPDE% or MDAPE% values was not within the established ranges for a model, a re-estimation of its parameters would be done (MAXEVAL=9999 in the \$ESTIMATION block), therefore the MDPE% and MDAPE% would be calculated with the newly generated PRED and IPRED concentrations. External evaluation was conducted across two scenarios: in a combined dataset of patient characteristics from both centers, considering (A) each patient as an individual and (B) each treatment course (occasion) as an individual.

Subsequently, the Normalized Prediction Distribution Errors (NPDE) analysis, a simulation-based evaluation tool, was performed. Its objective is to determine if the evaluated model correctly describes the external dataset, therefore if the simulated concentrations correspond to the observed concentrations [24]. Monte Carlo

simulations (n=1000) were performed beforehand to obtain the predictive distribution of errors. If the null hypothesis (H_0), as defined as a $N(0,1)$ distribution of NPDE, is not rejected, the model identified in the literature was deemed to predict the data adequately. Statistical test results and graphs were obtained from the analysis. For each assessed model, the NPDE's distribution was visualized through plotted diagnostic graphs.

3.3.4 Bayesian forecasting

The predictive performance of validated popPK models was also assessed through maximum a posteriori (MAP) Bayesian estimation. Indeed, we evaluated how prior observations influenced the models' ability to predict subsequent vancomycin concentrations. Population pharmacokinetic parameters were set to values derived from validated models, while individual pharmacokinetic parameters were estimated using one or two observed prior concentration. Similarly to the previous external evaluation, IPRED concentrations were compared to observed concentrations by calculating the corresponding individual PE%. Afterwards, MDPE% and MDAPE% were calculated to assess Bayesian forecasting's accuracy and precision, respectively.

3.3.5 Monte Carlo simulations

Monte Carlo simulations (n=1000) were conducted using the best performing models with a virtual CF pediatric patient. Its characteristics correspond to the average patient of the combined dataset. Different dosing regimens were tested to compare the drug exposure in each case and consisted of loading doses ranging from 15 to 30 mg/kg/dose, and maintenance doses ranging from 10 to 30 mg/kg/dose, divided into 6- or 8-hour intervals. The treatment's duration was fixed to 72 hours, therefore the number of administered doses were 13 and 10 for the 6- and 8-hour intervals, respectively. In the simulations, the Ctrough was drawn at 24h, thus before the 5th and 4th dose for the 6- and 8-hour interval, respectively. The AUC24 was estimated

by a ratio of the daily dose administered over the estimated clearance of the simulated patient ($AUC_{24}=D_{24}/CL$). The vancomycin infusion duration was fixed to 60 minutes.

Analyses were conducted with the AUC_{24} and Ctrough values obtained from the simulations. First, the median value was calculated for both variables. Then, calculations were made to determine the proportions of simulated patients falling into different categories of AUC_{24}/MIC ($mg \cdot h/L$) ratio: <400 , between 400 and 600, >400 and >600 , and of Ctrough (mg/L): <10 , between 10 and 15, between 15 and 20 and >20 . Targets were selected to determine the optimal dosing regimen for standard treatment, for which the risk-benefit ratio is considered, and aggressive treatment, for which efficacy is the priority. For the standard treatment, the optimal regimen was selected based on the highest fraction of simulated patients attaining an AUC_{24}/MIC ratio within the range of 400 to 600 $mg \cdot h/L$. As for the aggressive treatment, the optimal regimen was identified as the one where more than 90% of simulated patients attained an AUC_{24}/MIC ratio greater than 400 $mg \cdot h/L$ and simultaneously had the lowest maintenance dose.

3.3.6 Software

All pharmacokinetic analyses were performed using the nonlinear mixed-effects modeling software: NONMEM[®] (v7.5, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). Statistical analyses and data visualization were performed using RStudio[®] (v4.1.2) and Microsoft[®] Excel (v16.54).

3.4 Results

3.4.1 Literature review

Only two popPK models of vancomycin for pediatric CF patients [17, 25] were identified through published literature reviews [9, 22]. Regarding the update

conducted through the Pubmed database, out of 872 results, only both studies [17, 25] previously identified in the Chung et al. review [22] met the eligibility criteria for our study. However, one of the models [17] was developed in Pmetrics, using the nonparametric adaptive grid algorithm. As mentioned previously, the authors of this article used NONMEM® for the external evaluation, which employs parametric methods, making it impossible to assess this model. Additionally, the model's clearance equation includes glomerular filtration rate as a covariate, but the data required for its calculation are lacking in the CHUSJ and CMES retrospective databases. The remaining entries were mostly excluded due to the absence of pediatric CF patients or the absence of a described popPK model in the respective studies. Therefore, the remaining steps were only done based on Stockmann's [25] one-compartment first-order elimination model. For both pharmacokinetic parameters, clearance (CL) and volume of distribution (Vd), weight was the only covariate retained in the final model. The equations of the model are presented in Table S1. Serum vancomycin concentrations were measured using a fluorescence polarization immunoassay (Abbott AxSYM, Abbott Park, IL), and the lower limit of quantification was 2.0 mg/L.

3.4.2 Patients and data

During the study period, data from a total of six pediatric CF patients were collected from both centers. From these patients, there were 10 unique hospitalizations (occasions). A total of 53 vancomycin concentrations were collected, out of which 37 were troughs (up to 1h before the next administration) and 13 were peaks (up to 2h after the end of the infusion). Concentrations ranged from 3.7 to 29.0 mg/L for troughs and from 22.6 to 33.0 mg/L for peaks. When data from both centers are combined, the median [IQR] values of age and weight are 12 [8-15] years and 32.4 [27.0-44.0] kg, respectively. The mean (SD) administered vancomycin dose is 16.2 ± 3.1 mg/kg. Vancomycin's infusion duration is between 1 and 2 hours. Additional demographic values are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of the pediatric CF patients

Variable	Stockmann (61)	Present study (Combined dataset ^a)
Number of patients (M/F)	67 (27/40)	6 (2/4)
Age (years) ^b	14 [8-17]	12 [8-15]
Weight (kg) ^b	41.2 [25.5-56.8]	32.4 [27.0-44.0]
Height (cm) ^b	150.0 [118.5-159.5]	134.7 ^c
Number of samples	486	53
Number of occasions	227	10
Number of samples per occasion ^d	-	3 [2-16]
Vancomycin dose (mg/kg/dose) ^e	17.4 ± 4.4	16.2 ± 3.1
Serum creatinine (µmol/L) ^b	-	47.1 [45.3-49.4]

^a Data from both centers were combined in one database.

^b Data are expressed as median [interquartile range].

^c Data for height was only available for 3 out of 6 patients.

^d Data are expressed as median [range].

^e Data are expressed as mean ± standard deviation.

3.4.3 External evaluation

(A) Combined dataset, each patient considered one individual

A population bias of 28.1% and imprecision of 33.7% were obtained for the per patient model (PP-model). As these values were outside the acceptable range, a re-estimation was performed, yielding improved values of -5.5% for bias and 25.6% for imprecision. The diagnostic plots assessing the PP-model's and per patient remodel's (PP-remodel) fit between PRED and observed concentrations are presented in Figure 1a-b, and in Figure S1a-b for IPRED concentrations. NPDE graphs for the PP-remodel are presented in Figure 2a, with corresponding statistical test results in Table S2. The mean and variance did not significantly differ from 0 and 1, respectively, indicating a normal distribution for NPDE.

(B) Combined dataset, each treatment course (occasion) considered one individual

The obtained population bias and imprecision values remained consistent with the previous model at 28.1% and 33.7%, respectively, for the per occasion model (PO-model). Since these values fell outside the accepted ranges, a re-estimation was conducted, resulting in lowered bias and imprecision values of -6.2% and 19.8%, respectively. All population and individual bias and imprecision values calculated for both centers combined are presented in Table 2. The diagnostic plots for the PO-model and per occasion remodel (PO-remodel) are presented in Figure 1a-c for PRED concentrations and Figure S1c-d for IPRED concentrations. The relation between PRED and observed concentrations for the COMBINED dataset before re-estimation is identical for per patient and per occasion models. Therefore, the generated diagnostic plots were identical for both (presented in Figure 1a). The NPDE graphs are presented in Figure 2b and the statistical test results in Table S2. The mean and variance did not significantly differ from 0 and 1, respectively, indicating a normal distribution for NPDE.

Table 2. Bias and imprecision values for both centers combined

	Population				Individual			
	Stockmann's model		Remodel		Stockmann's model		Remodel	
	Bias (%)	Imprecision (%)	Bias (%)	Imprecision (%)	Bias (%)	Imprecision (%)	Bias (%)	Imprecision (%)
COMBINED per patient ^a	28.1	33.7	-5.5	25.6	8.5	15.8	5.7	21.0
COMBINED per occasion ^a			-6.2	19.8	6.1	13.3	-1.7	10.5

^a Data from both centers were combined in one database.

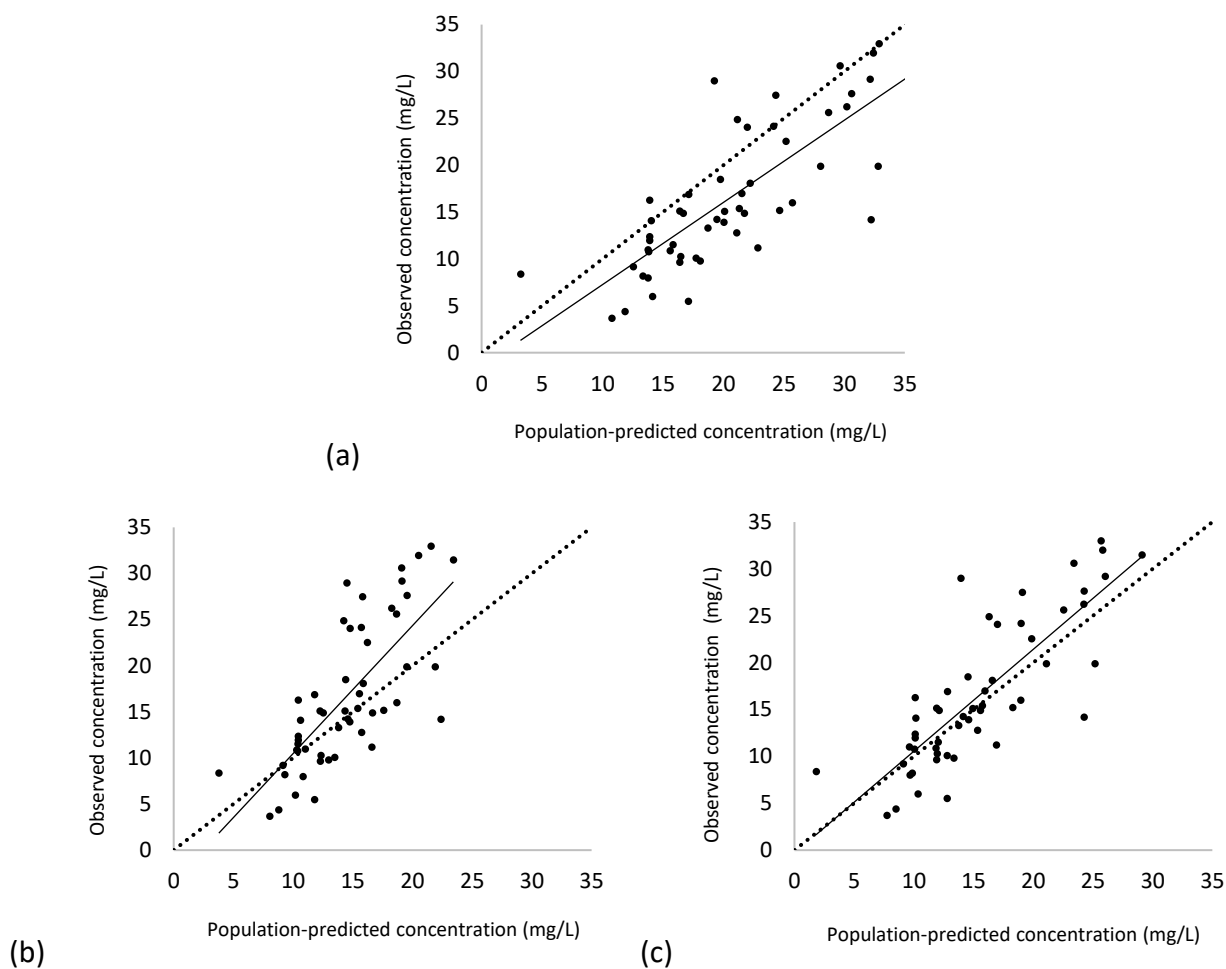
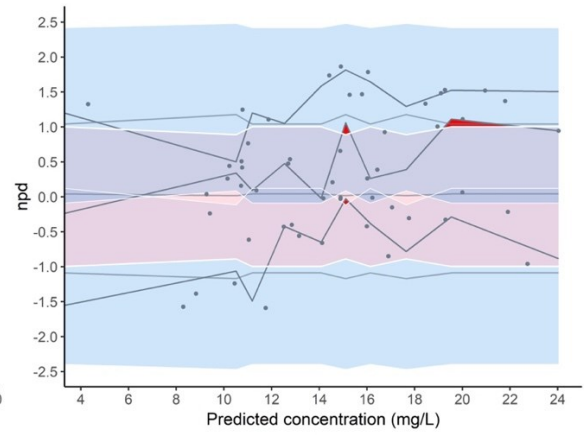
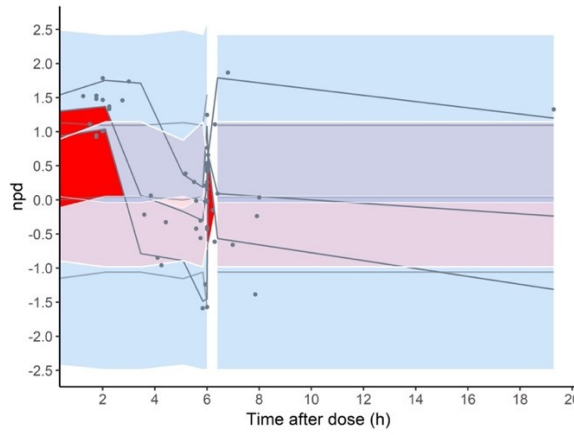
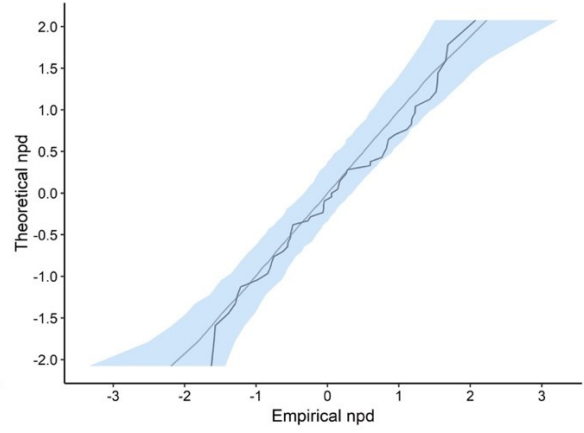
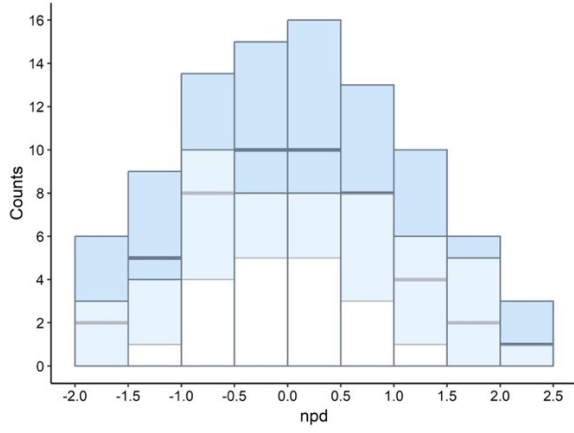
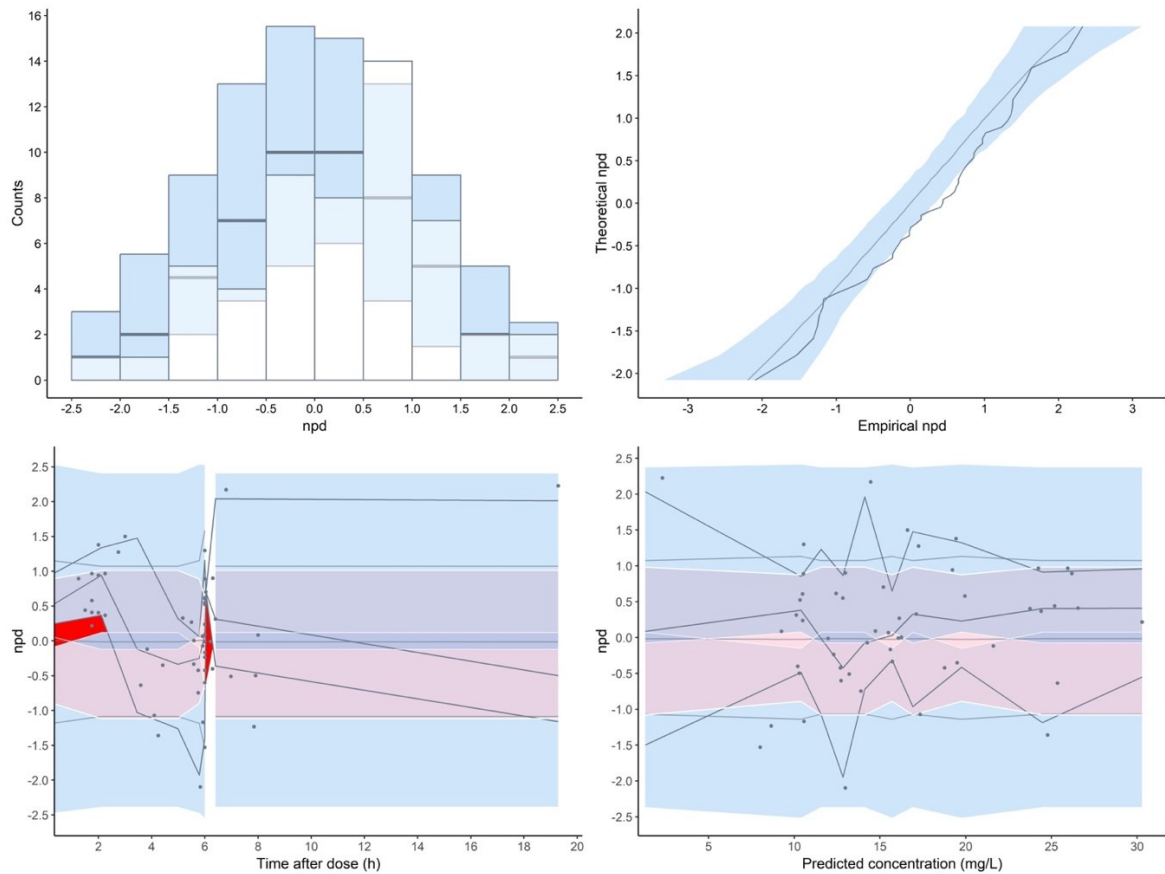


Figure 1. Diagnostic plots of the relation between PRED and observed concentrations for the (a) COMBINED per patient and per occasion models, (b) COMBINED PP-remodel, (c) COMBINED PO-remodel. Dashed black lines represent lines of identity and solid black lines represent regression lines.

PRED population-predicted, *PP-remodel* per patient remodel, *PO-remodel* per occasion remodel.



(a)



(b)

Figure 2. NPDE plots of the COMBINED (a) PP-remodel and (b) PO-remodel

Top row includes a histogram presenting the density of the NPDE distribution (left) and a quantile–quantile graph of standard normal distribution (right). Bottom row includes a scatter plot of NPDE to time after dose (left) and to population-prediction concentration (right). The colored areas represent simulated percentiles: the median in pink and the 2.5th-97.5th in blue. The black lines represent the percentiles of the observed data and the blue dots the observed concentrations. The deviations of the observed percentiles from the simulated ones are presented in red areas.

NPDE Normalized Prediction Distribution Errors, PP-remodel per patient remodel, PO-remodel per occasion remodel.

3.4.4 Bayesian forecasting

The individual predictive performance of both PP and PO remodels was assessed through MAP Bayesian estimation. With one prior observation, both remodels had

identical bias and imprecision values, -14.5% and 14.5%, respectively. With two prior observations, the bias for the PP and PO remodels were 3.8% and 7.9%, respectively, and both had an imprecision of 21.6%.

3.4.5 Monte Carlo simulations

The calculated values from simulation results and identified optimal dosing regimens (6- and 8-hour intervals) for standard treatment are outlined in Table 3. Similarly, those for aggressive treatment are detailed in Table S3.

Table 3. Optimal 6- and 8-hour interval dosing regimens based on simulations

		COMBINED per occasion ^a		COMBINED per patient ^a	
Loading and maintenance doses (mg/kg/dose)		15	20	18	23
Dosing interval (h)		6	8	6	8
Median AUC ₂₄ /MIC (mg·h/L)		483.0	488.1	507.7	487.5
Proportion (%) of simulated patients attaining the AUC ₂₄ /MIC (mg·h/L) target	> 400	79.4	79.3	88.4	83.0
	[400-600]	60.6	60.9	67.5	66.4
	> 600	18.8	18.4	20.9	16.6
Median C _{trough} (mg/L)		12.3	9.8	13.7	12.1
Proportion (%) of simulated patients attaining the C _{trough} (mg/L) target	[10-15[39.8	32.7	33.5	38.2
	[15-20]	18.5	12.3	24.7	20.2
	> 20	10.4	3.5	18.4	8.3

AUC₂₄/MIC ratio of area under the curve over 24 hours to minimum inhibitory concentration, C_{trough} trough concentration.

^a The simulations were done with the remodels and data from both centers were combined in one database.

3.5 Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study assessing simulated dosing regimens of vancomycin in pediatric CF patients. Numerous studies assessed vancomycin's

pharmacokinetic in adult and pediatric subpopulations over the years [9, 22, 26]. Various pediatric populations receiving vancomycin treatment have been studied, including cancer patients [27, 28], obese patients [29] and patients with renal insufficiency [30]. However, despite the increase in popPK models development for antibiotics like vancomycin, external evaluation for these models remain scarce [21]. Notwithstanding vancomycin's extensive use and study across various pediatric populations over decades, only two vancomycin popPK models were identified in the literature for pediatric CF patients [17, 25]. This study assesses the predictive performance of only one of those, due to software differences and lack of data.

Stockmann et al. developed a one-compartment model with first-order elimination based on a pediatric population from two American CF care centers [25]. The influence of potential characteristics (age, weight, height, sex, serum creatinine) on vancomycin's pharmacokinetic was assessed through a covariate analysis, and the final model only retained weight as a significant covariate. Stockmann's model is currently one of only two popPK models including pediatric CF patients. Depending on whether the model is re-estimated or not, and on how our combined dataset was built, the prediction-based diagnostics were different. Indeed, the results were acceptable for the individual prediction, but not for the population prediction. In our study, the a priori evaluation is crucial because our main objective is to forecast an optimal initial treatment dose for clinical use. Consequently, a re-estimation was done for both COMBINED per patient and per occasion models. The results from the external evaluation in our dataset shows the non-transferability of Stockmann's model to our population, despite the similarity between both populations.

Poor predictive performance after external evaluation is often reported in the literature [31-33]. In a review of published external evaluation studies of antibiotics, over 75% of reported models were not considered acceptable by the authors [21]. According to Cheng et al., out of 136 models of vancomycin, only 24 had an acceptable predictive performance

after external evaluation [21]. Despite a model showing lower predictive performance when applied to external patients, adjusting an existing model remains a more favorable option than developing one anew [34].

The poor predictive performance in the external evaluation might stem from various reasons. Firstly, the pharmacokinetic parameters values were different between models. Stockmann's model estimated CL at 0.0796 L/h/kg and Vd at 0.630 L/kg [25], falling within the reported ranges for the global pediatric population [9]. Regarding the CL values in both COMBINED remodels, 0.117 L/h/kg per patient and 0.103 L/h/kg per occasion, they closely align with or slightly surpass the previous values. However, significantly increased Vd values within the studied population could explain the need for re-estimation to validate the model. Vd were reported as 1.247 L/kg and 0.719 L/kg for the COMBINED per patient and per occasion remodels, respectively. Patient characteristic differences between our study and Stockmann's could potentially explain the observed variation, yet available variable data did not significantly differ between the populations. We could speculate that the condition among the patients from both studies differs, and ours might be sicker, potentially explaining the higher Vd [35].

Secondly, the lack of included covariates in the model's equations might explain the unsatisfactory results of predictability, despite population similarities. As per recent reviews of vancomycin popPK models in pediatric groups [9, 22], notable covariates in these models included body weight, age and renal function for CL, and body weight, fat-free mass and age for Vd. Stockmann's model solely incorporates weight as a covariate for both pharmacokinetic parameters. Adding other significant covariates to the model could enhance predictive performance, validating it without necessitating re-estimation.

Third, the different analytical methods used to measure vancomycin concentrations could also explain the poor predictive performance observed with Stockmann's model. Indeed, CHUSJ, CMES and Stockmann's study measured drug levels with chemiluminescent

microparticle immunoassay, particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay and fluorescence polarization immunoassay, respectively. Despite their similar lower limits of quantification and the use of immunoassays, a difference in predictive performance between various analytical methods has been reported in the literature [36] and could therefore explain the challenging transferability of Stockmann's model to the external dataset used in this study.

The external evaluation has also been done considering each occasion as an individual due to (1) small sample size, (2) patients with multiple treatment courses and (3) available concentrations per treatment course. A disparity was observed in the predictive performance of the COMBINED remodels. Bias and imprecision notably decreased in the PO-remodel, especially in individual predictions: -1.7% and 10.5% for the PO-remodel; 5.7% and 21.0% for the PP-remodel. The result variance can be explained by the time gap between two distinct treatments received by the same patient [15]. Indeed, rather than using the mean weight obtained from two distinct treatments as done in the PP-remodel, the PO-remodel considers the temporal variation in weight. We might hypothesize that this leads to a more accurate estimation of the patient's pharmacokinetic parameters, since weight is the only significant covariate incorporated in the model's equations of CL and Vd.

MAP Bayesian prediction was assessed for both COMBINED remodels. As mentioned previously, this approach allows dose optimization based on prior observations, before reaching steady-state. The results obtained from Bayesian forecasting indicated enhanced accuracy in individual predictions, attributed to a decrease in bias when incorporating two prior observations rather than one. Indeed, bias diminished from -14.5% to 3.8% for the PP-remodel and from -14.5% to 7.9% for the PO-remodel. The extent of imprecision remained fairly similar regardless of whether one or two previous concentrations were used for prediction. It is important to note the exclusion of patients and occasions during the analyses conducted using two prior observations. One patient and three occasions

were withdrawn from the PP and PO remodels analyses, respectively, due to the availability of only two samples for each in the database.

Both COMBINED remodels being valid according to our pre-established ranges of bias and imprecision, the simulations were done as planned. Based on the simulations, the optimal 6-hour interval dosing regimens were: 18 and 15 mg/kg/dose for the COMBINED per patient and per occasion remodels, respectively. The discrepancy between both doses can be explained by an overestimation of the V_d for the PP-remodel, increasing the needed dose to attain the target. According to the Antibiotic Dosing Guideline for Cystic Fibrosis, the recommended vancomycin dosage for pediatric patients is 15 mg/kg/dose every 6 hours [37]. This aligns with the dosing regimen suggested by the PO-remodel. Currently, a dosing regimen of 45 to 60 mg/kg/day (6- or 8-hour interval) is used for vancomycin in the pediatric population [15]. However, many studies suggest giving higher doses to pediatric patients, especially to younger [12, 15, 16] and CF patients [38, 39], because of their increased CL and larger V_d . Studies showed that depending on patient's covariates, an increased dosage between 60-80 mg/kg/day should be considered for pediatric patients [15, 40]. Nevertheless, it's crucial to consider that these dosing regimens aim for AUC₂₄/MIC ratio values recommended for pediatric populations based solely on extrapolated adult data. In pediatric patients, similar to adults, nephrotoxicity (acute kidney injury) can occur, especially with higher vancomycin doses leading to increased exposure [15, 41]. In this study, optimal dosing regimens were selected based on the updated guidelines. However, although C_{trough} is a surrogate marker for the AUC₂₄/MIC ratio, it is still commonly used in clinical practice [15]. Additionally, research to determine the superiority of AUC₂₄/MIC over C_{trough} as a predictor of efficacy is still ongoing in the pediatric population [16], which rationalizes the evaluation of this measure in our analyses.

This study has a few limitations. A total of six patients were recruited from both centers, constituting a small sample size to assess the models' predictive performance. Still, a

significant number of concentrations were obtained from these patients. Furthermore, the literature review revealed only two vancomycin popPK models in pediatric CF patients, restricting external evaluation to a single model for the studied population due to software differences and lack of data. Lastly, the study's retrospective design constrained the quality of data collection and TDM concentrations.

3.6 Conclusion

Our study underscores the significance of externally evaluating popPK models before integrating them into clinical practice. Such evaluation enables us to assess the validity of applying published models to diverse populations from various centers [21], and may aid in identifying factors causing improved or diminished predictive performance [10].

This study is the first to suggest starting dosages of vancomycin for pediatric CF patients following the revised guidelines for vancomycin TDM, which advocate for the utilization of popPK models and Bayesian method. However, the suggested dosages are based on data analyses from only six patients. Therefore, further vancomycin popPK studies involving larger pediatric CF populations and additional external validation are required. Furthermore, research is necessary to confirm the recommended doses' effectiveness in clinical practice and to ascertain the applicability of the finalized model for Bayesian-based dose adjustments.

References

1. Myer H, Chupita S, Jnah A. Cystic Fibrosis: Back to the Basics. *Neonatal Netw.* 2023;42(1):23-30.
2. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *Jama.* 2023;329(21):1859-71.
3. Canada CF. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2021 Annual Data Report. Toronto, Canada; 2023.
4. Kim J, Lyman B, Savant AP. Cystic fibrosis year in review 2022. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(11):3013-22.
5. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care.* 2020;65(2):233-51.
6. Ciuca IM, Dediu M, Popin D, Pop LL, Tamas LA, Pilut CN, et al. Antibiotherapy in Children with Cystic Fibrosis-An Extensive Review. *Children (Basel).* 2022;9(8).
7. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs.* 2017;77(11):1143-54.
8. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(4):292-301.
9. Aljutayli A, El-Haffaf I, Marsot A, Nekka F. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part II: In Pediatric Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(1):47-70.
10. Wei S, Chen J, Zhao Z, Mei S. External validation of population pharmacokinetic models of vancomycin in postoperative neurosurgical patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(8):1031-42.
11. Epps QJ, Epps KL, Young DC, Zobell JT. State of the art in cystic fibrosis pharmacology-Optimization of antimicrobials in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiotics. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(1):33-57.
12. McDade EJ, Hewlett JL, Moonnumakal SP, Baker CJ. Evaluation of Vancomycin Dosing in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(2):155-61.
13. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(4):e00420.

14. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82-98.
15. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64.
16. Jorgensen SCJ, Dersch-Mills D, Timberlake K, Stewart JJ, Gin A, Dresser LD, et al. AUCs and 123s: a critical appraisal of vancomycin therapeutic drug monitoring in paediatrics. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(9):2237-51.
17. Stockmann C, Olson J, Rashid J, Lubsch L, Young DC, Hersh AL, et al. An Evaluation of Vancomycin Area Under the Curve Estimation Methods for Children Treated for Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(2):198-205.
18. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):395-404.
19. Keizer RJ, Ter Heine R, Frymoyer A, Lesko LJ, Mangat R, Goswami S. Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(12):785-7.
20. El Hassani M, Marsot A. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Precision Dosing: Current State and Knowledge Gaps. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(4):533-40.
21. Cheng Y, Wang CY, Li ZR, Pan Y, Liu MB, Jiao Z. Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(1):53-68.
22. Chung E, Sen J, Patel P, Seto W. Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Paediatric Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(8):985-1001.

23. Hara M, Masui K, Eleveld DJ, Struys M, Uchida O. Predictive performance of eleven pharmacokinetic models for propofol infusion in children for long-duration anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):415-23.
24. Nguyen TH, Mouksassi MS, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC, et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(2):87-109.
25. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Lubsch L, Young DC, Olson J, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1288-96.
26. Aljutayli A, Marsot A, Nekka F. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part I: In Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):671-98.
27. Guilhaumou R, Marsot A, Dupouey J, Galambrun C, Boulamery A, Coze C, et al. Pediatric Patients With Solid or Hematological Tumor Disease: Vancomycin Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):559-66.
28. Abdel Hadi O, Al Omar S, Nazer LH, Mubarak S, Le J. Vancomycin pharmacokinetics and predicted dosage requirements in pediatric cancer patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(3):448-53.
29. Le J, Capparelli EV, Wahid U, Wu YS, Romanowski GL, Tran TM, et al. Bayesian Estimation of Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Children: Matched Case-Control Study. *Clin Ther*. 2015;37(6):1340-51.
30. Le J, Vaida F, Nguyen E, Adler-Shohet FC, Romanowski G, Kim J, et al. Population-Based Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Children with Renal Insufficiency. *J Pharmacol Clin Toxicol*. 2014;2(1):1017-26.
31. Duong A, Simard C, Williamson D, Marsot A. Tobramycin a Priori Dosing Regimens Based on PopPK Model Simulations in Critically Ill Patients: Are They Transferable? *Ther Drug Monit*. 2023;45(5):616-22.
32. Chen N, Guo J, Xie J, Xu M, Hao X, Ma K, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B: a systematic review. *Ann Transl Med*. 2022;10(4):231.

33. Huang W, Zheng Y, Huang H, Cheng Y, Liu M, Chaphekar N, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models for voriconazole in Chinese adult patients with hematological malignancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(9):1447-57.
34. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98(9):691-8.
35. Akunne OO, Mugabo P, Argent AC. Pharmacokinetics of Vancomycin in Critically Ill Children: A Systematic Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022;47(1):31-48.
36. Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, Zhang D, Allegaert K, Capparelli EV, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Neonates: The transferability of published models to different clinical settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1068-80.
37. Canada CF. Antibiotic Dosing Guideline for Cystic Fibrosis. August 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/Antibiotic%20Dosing%20Guideline%20Aug%202021.pdf>. Date accessed: 29 Nov 2023.
38. Imburgia TA, Seagren RM, Christensen H, Lasarev MR, Bogenschutz MC. Review of Tobramycin Dosing in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2023;28(1):63-70.
39. Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(11):1047-61.
40. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e155-63.
41. Le J, Ny P, Capparelli E, Lane J, Ngu B, Muus R, et al. Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e109-16.

Supplementary material

Appendix 1. List of collected demographic, biological and clinical data

- Admission date
- Sex
- Weight at the time of treatment
- Birth weight (only for patients under 1 year old)
- Height
- Gestational age
- Postmenstrual age
- Postnatal age
- Admission diagnosis
- Care unit at the time of treatment
- Initiation of vancomycin treatment (date and time of start, dose and duration of treatment)
- Vancomycin treatment (date and time of administrations, doses and duration of administrations)
- Concomitantly administered antibiotic(s) and nephrotoxic agents
 - Antimicrobials
 - Antiviral agents
 - Aminoglycosides
 - Amphotericin B
 - Colistin
 - Sulfamethoxazole-Trimethoprim
 - Piperacillin-Tazobactam
 - Chemotherapies
 - Platinum-based drugs
 - Ifosfamide
 - Mitomycin
 - Gemcitabine
 - Methotrexate
 - Interleukin-12 in high doses
 - Antiangiogenic agents
 - Immunosuppressants
 - Cyclosporine
 - Tacrolimus
 - Sirolimus/everolimus
 - Analgesics
 - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
 - Selective COX-2 inhibitors
 - Others
 - Angiotensin converting enzyme inhibitors

- Angiotensin II receptor blockers
 - Diuretics
 - IV bisphosphonates
- Vancomycin peak and trough concentrations (with date and time of the samples)
 - Serum creatinine at the time of treatment
 - Clinical efficacy of the treatment: absence of signs or symptoms of infection without additional antibiotics being used or substitution with another agent with a similar spectrum, nor the resumption of antibiotics within 48 hours after completing the antibiotic regimen.
 - Toxicity of the treatment: proportion of renal impairment, between the first dose of administered vancomycin and 48 hours after the last dose of administered vancomycin, with an increase in serum creatinine of at least 50% compared to the baseline value in the last 7 days.
 - Microbiology results: infectious pathogens and MICs identified

Table S1. Models' PK parameters equations and variabilities

Model	Equations	IIV		RUV	
		CL (%)	V _d (%)	Proportional error (%)	Additive error (mg/L)
Stockmann's model (61)	CL= 5.57 • (Weight/70) ^{0.75} V _d = 44.1 • (Weight/70)	26.9	39.9	0.08	12.3
COMBINED ^a per patient remodel	CL= 8.22 • (Weight/70) ^{0.75} V _d = 87.3 • (Weight/70)	20.9	-	31.1	-
COMBINED ^a per occasion remodel	CL= 7.24 • (Weight/70) ^{0.75} V _d = 50.3 • (Weight/70)	23.5	-	19.6	-

IIV inter-individual variability, RUV residual unexplained variability, CL clearance, V_d volume of distribution

^a Data from both centers were combined in one database.

Table S2. Statistical test results of the NPDE analyses

Model	Mean (Standard error)	Variance (Standard error)	Skewness	Kurtosis	p-value			
					t-test	Fisher test	Shapiro-Wilk test	Global test
COMBINED per patient remodel ^a	0.1199 (0.14)	0.9694 (0.19)	0.02738	-0.9782	1	1	0.579	0.579
COMBINED per occasion remodel ^a	0.2801 (0.13)	0.9388 (0.18)	-0.2756	-0.3581	0.121	1	1	0.121

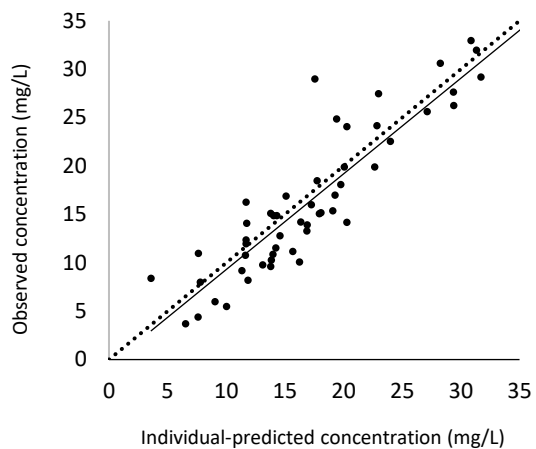
^a The analyses were done with the re-estimated models and data from both centers were combined in one database

Table S3. Optimal 6- and 8-hour interval dosing regimens for an aggressive treatment

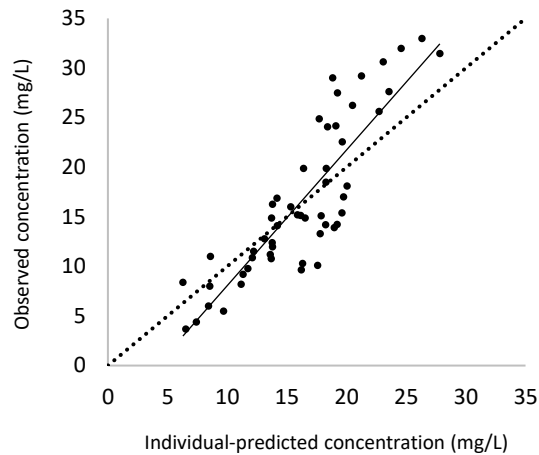
		COMBINED per occasion ^a		COMBINED per patient ^a	
Loading and maintenance doses (mg/kg/dose)		17	23	19	25
Dosing interval (h)		6	8	6	8
Median AUC ₂₄ /MIC (mg•h/L)		547.4	561.3	535.9	529.9
Proportion (%) of simulated patients attaining the AUC ₂₄ /MIC (mg•h/L) target	> 400	91.6	91.9	93.4	90.9
	[400-600]	56.5	52.4	64.2	62.6
	> 600	35.1	39.5	29.2	28.3
Median C _{trough} (mg/L)		13.9	11.3	14.5	13.1
Proportion (%) of simulated patients attaining the C _{trough} (mg/L) target	[10-15[36.3	36.3	32.7	34.2
	[15-20]	23.5	17.7	24.8	25.1
	> 20	17.7	7.3	22.7	13.0

AUC₂₄/MIC ratio of area under the curve over 24 hours to minimum inhibitory concentration, C_{trough} trough concentration.

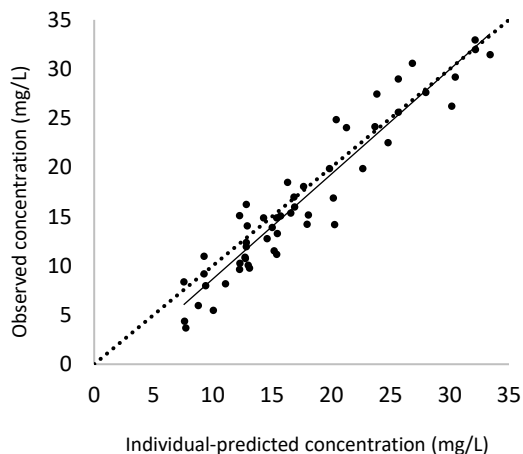
^a The simulations were done with the remodels and data from both centers were combined in one database.



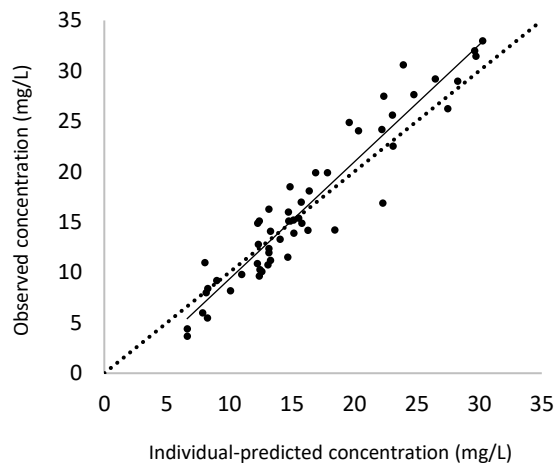
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure S1. Diagnostic plots of the relation between IPRED and observed concentrations for the (a) COMBINED per patient model, (b) COMBINED per patient remodel, (c) COMBINED per occasion model, (d) COMBINED per occasion remodel. Dashed black lines represent lines of identity and solid black lines represent regression lines.

Chapitre 4. Discussion générale

La FK est une maladie génétique mortelle affectant plus de 100 000 individus dans le monde. (4, 9, 10) Les complications pulmonaires tels que les EPA sont un facteur prédictif de la morbidité et mortalité des patients FK. (13, 31) Ces complications émanent entre autres d'un cycle chronique vicieux d'infections bactériennes et d'inflammation dans les voies respiratoires. (31) Les traitements anti-infectieux, particulièrement les antibiotiques, sont considérés le *standard of care* pour prévenir et traiter les problèmes respiratoires. (5, 14, 32) Cependant, en raison de l'environnement polymicrobien pulmonaire et de l'altération des paramètres PK, particulièrement chez les patients pédiatriques, il est parfois difficile de faire un choix d'antibiotique et de son dosage en pratique clinique. (14, 31, 44-47) Pour optimiser les schémas posologiques administrés et par conséquent, diminuer les risques de concentrations sous- ou supra-thérapeutiques d'antibiotiques (44, 46), l'utilisation de l'approche de modélisation PK populationnelle est communément suggérée dans la littérature. (45, 50) Les modèles popPK permettent de tenir compte des covariables significatives chez une certaine population, puis des variabilités inter-individuelle, intra-individuelle et inter-occasion. (54, 56) Cela permet une estimation plus précise des paramètres PK, habituellement la CL et le VD, de chaque patient et par conséquent, d'un traitement plus personnalisé et individualisé.

Dans le cadre de ce mémoire, le projet de recherche global souligne l'apport de la modélisation PK populationnelle dans l'optimisation des schémas posologiques d'antibiotiques, particulièrement la vancomycine, chez les patients pédiatriques FK. À travers cette optimisation, une meilleure prise en charge de cette population est possible, ainsi qu'une amélioration des atteintes thérapeutiques.

Les premiers travaux décrivent une revue de la littérature effectuée afin d'identifier les modèles popPK d'anti-infectieux chez les patients pédiatriques atteints de FK. Cette revue permet de résumer le nombre de modèles disponibles dans la littérature pour cette sous-population pédiatrique, ainsi que le nombre de molécules qui a été analysé. Les caractéristiques des patients, les protocoles des études, le développement des modèles, ainsi que les équations et variabilités

des paramètres PK ont été présentés dans l'article pour toutes les études. Cela permet aux lecteurs d'avoir une vision globale de l'information disponible sur la PK des anti-infectieux, particulièrement les antibiotiques, chez la FK pédiatrique. Contrairement à d'autres sous-populations adulte et pédiatrique, un nombre faible (n=7) d'antibiotiques a été décrit à travers des modèles popPK pour les patients pédiatriques FK. Parmi ceux-ci, seulement cinq font partis des recommandations d'antibiothérapie en FK. Les tailles d'échantillon de population variaient significativement d'une étude à l'autre, allant de 1 à 351 patients pédiatriques FK. À l'exception de trois études, le nombre total de patient était relativement important pour toutes les études. Cependant, plusieurs études n'incluaient qu'un nombre limité de patients pédiatriques FK, ce qui pourrait rendre les estimations des paramètres PK et les covariables incluses dans le modèle moins représentatif de la population étudiée. En effet, certaines populations à l'étude incluaient des patients adultes FK (8/20) ou des patients pédiatriques atteints de maladies autres que la FK (2/20). Les schémas posologiques standards présentés à travers les études identifiées correspondaient aux recommandations des lignes directrices et de la littérature pour les antibiotiques en question. Les covariables les plus retenues pour estimer les paramètres PK étaient des mesures de la composition corporelle des patients (ex : poids, taille). L'importance de celles-ci est rapportée dans la littérature et elles sont associées à divers changements pathophysiologiques observés chez les patients pédiatriques FK. Les mesures de la fonction rénale (ex : créatinine sérique, clairance à la créatinine) des patients étaient la seconde covariable la plus retenue, particulièrement pour les antibiotiques dont la principale voie d'élimination est rénale. Finalement, les valeurs de la CL et du VD de deux molécules (tobramycine, ciprofloxacine) ont été comparées à d'autres sous-populations pédiatriques. En raison du manque d'uniformité entre les études, aucune conclusion n'a été faite concernant les différences observées entre les valeurs des paramètres PK.

Les travaux suivants décrivent l'évaluation externe d'un modèle popPK de vancomycine développé à partir d'une population pédiatrique FK aux États-Unis. (61) Malgré le nombre élevé de modèles popPK de vancomycine dans la littérature, seulement deux ont été développés pour la FK pédiatrique. (61, 62) Un seul d'entre eux a été évalué selon nos critères

d'inclusion/exclusion. (61) Les résultats de l'évaluation externe dans l'ensemble de données de deux centres québécois ont démontré que le modèle n'était pas transférable à la population externe, malgré la similarité entre les deux populations. Les causes hypothétiques proposées étaient le fait que les patients étaient plus malades chez la population externe, expliquant un VD plus élevé observé chez ceux-ci. Ensuite, l'absence de certaines covariables dans les équations du modèle évalué pourrait expliquer les performances de prédiction insatisfaisantes. En effet, le modèle utilisé pour cette évaluation externe n'inclut que le poids comme covariable dans le calcul des paramètres PK (CL et VD). Cependant, dans les modèles popPK de vancomycine récemment développés chez des sous-populations pédiatriques, les covariables fréquemment rapportées sont le poids corporel, l'âge et la fonction rénale pour la CL, ainsi que le poids corporel, la masse maigre et l'âge pour le VD. (34, 63) L'ajout de covariables significatives supplémentaires au modèle pourrait donc améliorer la précision de l'estimation des paramètres PK et, par conséquent, sa performance de prédiction. Puis, la différence des méthodes analytiques utilisées à travers les deux centres québécois (population externe) et les centres américains (population-modèle) pourraient aussi expliquer la non-transférabilité du modèle. (64) La littérature rapporte souvent des études où la performance de prédiction de modèle popPK dans une population externe est mauvaise. Dans ce cas-ci, une ré-estimation des paramètres PK a permis au modèle de prédire de manière satisfaisante les concentrations observées chez la population externe. Des simulations ont donc été effectuées, conduisant à la recommandation d'un dosage initial de 15 mg/kg, administré aux 6h, conformément aux recommandations de Fibrose Kystique Canada. (65)

Pour résumer, ce projet de recherche a permis de souligner le manque important de modèles popPK d'antibiotiques chez les patients pédiatriques FK. Malgré l'utilisation fréquente de ces médicaments lors d'EPA chez cette population, les schémas posologiques administrés ne sont pas encore adaptés à leurs changements pathophysiologiques. Le développement de modèles popPK prenant en compte les variabilités ainsi que les covariables significatives permettrait d'estimer de manière plus précise les paramètres PK des patients, particulièrement la CL et le VD. Subséquemment, cette approche faciliterait l'individualisation des traitements à chaque patient en leur offrant le dosage optimal selon leurs caractéristiques. Cependant, seulement 20 modèles

popPK d'anti-infectieux sont disponibles pour la pédiatrie FK dans la littérature. Parmi ceux-ci, le profil PK de sept antibiotiques a été décrit, dont uniquement cinq font parties des recommandations d'antibiothérapie. De plus, la moitié des modèles incluait des patients adultes FK ou des patients pédiatriques atteints de maladies différentes. Étant donné le faible nombre de patients pédiatriques FK inclus dans certaines études, les estimations des paramètres PK ainsi que les covariables incluses dans le modèle pourraient être moins représentatives de la population étudiée. Par conséquent, une évaluation du profil PK d'antibiotiques faisant parties des recommandations d'antibiothérapie à travers des modèles serait nécessaire exclusivement chez des populations pédiatriques FK.

Par exemple, parmi l'ensemble des modèles, seulement deux ont été développés pour une population pédiatrique FK recevant de la vancomycine. (61, 62) Cet antibiotique est recommandé par les lignes directrices de plusieurs pays et est couramment utilisé contre l'agent pathogène pulmonaire le plus prévalent chez les patients pédiatriques FK : le *S. aureus*. (33, 38, 65, 66) Comme mentionné précédemment, la vancomycine est considérée le traitement de 1^{re} ligne contre le MRSA selon l'*Infectious Disease Society of America*. (33) Le MRSA est un sous-type du pathogène *S. aureus* résistant à de nombreux antibiotiques utilisés en routine clinique, dont des bêta-lactames tels que la ceftazidime et le méropénem. (67, 68) La prévalence du MRSA a significativement augmenté durant les dernières décennies, particulièrement aux États-Unis. (68, 69) Selon la littérature, les infections à MRSA seraient associées à une détérioration accélérée de la fonction pulmonaire, entraînant des taux de mortalité plus élevés chez les patients FK positifs au MRSA comparativement à ceux négatifs au pathogène. (38, 68, 70, 71) Malgré une utilisation fréquente de la vancomycine pour traiter les infections à MRSA, la littérature rapporte un taux élevé d'échec du traitement, indiquant que les cibles thérapeutiques ne sont souvent pas atteintes en routine clinique. (38, 68) Par conséquent, le développement de modèles popPK permettant de déterminer les schémas posologiques optimaux pour chaque patient pédiatrique FK serait un atout important pour le traitement par vancomycine en routine clinique. Cette approche personnalisée augmenterait la proportion des patients atteignant les concentrations thérapeutiques cibles, et par conséquent, le taux d'efficacité des traitements.

Chapitre 5. Conclusion

L'avènement des modulateurs de CFTR dans les dernières années a significativement changé la prise en charge des patients FK. En effet, ces traitements semblent être associés à une réduction de l'incidence et/ou de la gravité des infections bactériennes et pourraient diminuer la présence de nouveaux pathogènes pulmonaires. (44, 46, 72) Cela pourrait entraîner une réduction du nombre de complications pulmonaires telles que les EPA et par conséquent, une diminution potentielle de l'utilisation des antibiotiques. Cependant, les effets à long terme de ces thérapies ciblées sur les infections et inflammation pulmonaires ne sont pas encore élucidés. (44) De plus, bien que la majorité des patients FK soient éligibles pour recevoir le traitement par modulateurs CFTR, certains ne présentent pas les mutations génétiques ciblées, ne tolèrent pas le traitement ou ne sont pas dans l'intervalle d'âge acceptable, notamment une partie de la FK pédiatrique. (19, 29) Dans les années à venir, il sera donc essentiel de poursuivre la recherche sur l'impact de ces modulateurs sur les infections bactériennes et les complications pulmonaires. De plus, étant donné l'action thérapeutique des modulateurs CFTR sur le gène dysfonctionnel des patients FK, la littérature rapporte une possibilité d'altération du profil PK de certains antibiotiques chez les patients FK recevant le traitement CFTR (pré- vs post-CFTR). (73) Les paramètres PK chez la population pédiatrique FK, tels que la CL et le VD, pourraient se rapprocher davantage de ceux rapportés chez la population pédiatrique non-FK. Il sera donc important d'étudier l'impact de ses traitements sur la PK des antibiotiques et par conséquent, sur les dosages à administrer. Les travaux présentés à travers ce mémoire ont justement mis en évidence la pertinence du développement de modèles popPK en pédiatrie FK. Ceux-ci permettent d'évaluer les profils PK altérés par la maladie ou le traitement par modulateurs, puis d'optimiser les schémas posologiques d'antibiotiques utilisés en routine clinique à travers une personnalisation du traitement. Cela permettra entre autres de minimiser les extrapolations effectuées à partir de données recueillies auprès de patients adultes FK ou de patients pédiatriques issus d'autres sous-populations. De plus, l'importance de l'évaluation externe des modèles popPK avant leur implantation en pratique clinique a aussi été mise en évidence. La transférabilité et l'applicabilité de ces modèles à des populations différentes doivent être analysées avant leur mise en place et leur utilisation. Le développement des modèles popPK, ainsi que l'évaluation externe de ceux-ci,

permettront d'obtenir des estimations des paramètres PK plus précises et une meilleure compréhension des sources de variabilité dans cette population. À partir de simulations effectuées avec les modèles performants, des recommandations de dose initiale optimale seront disponibles plus facilement et rapidement. Cela amènera la mise en place des traitements personnalisés à chaque patient.

Références bibliographiques

1. Navarro S. [Historical compilation of cystic fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(1):36-42.
2. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S3-s22.
3. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:212-25.
4. Myer H, Chupita S, Jnah A. Cystic Fibrosis: Back to the Basics. *Neonatal Netw*. 2023;42(1):23-30.
5. Grasmann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1693-707.
6. Scanio MJC, Searle XB, Liu B, Koenig JR, Altenbach RJ, Gfesser GA, et al. Discovery and SAR of 4-aminopyrrolidine-2-carboxylic acid correctors of CFTR for the treatment of cystic fibrosis. *Bioorg Med Chem Lett*. 2022;72:128843.
7. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893-9.
8. Endres TM, Konstan MW. What Is Cystic Fibrosis? *Jama*. 2022;327(2):191.
9. Burgel PR, Burnet E, Regard L, Martin C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: The Implications for Adult Care. *Chest*. 2023;163(1):89-99.
10. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):456-62.
11. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11(6).
12. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *Jama*. 2023;329(21):1859-71.
13. Fonseca C, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. *Pharmacol Res*. 2020;162:105267.
14. Lloyd EC, Cogen JD, Maples H, Bell SC, Saiman L. Antimicrobial Stewardship in Cystic Fibrosis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022;11(Supplement_2):S53-s61.
15. Simmonds NJ. Introducing the Adult Cystic Fibrosis Series: An Exciting Time of Change, But New Challenges Lie Ahead. *Chest*. 2021;159(1):3-4.
16. Bass R, Brownell JN, Stallings VA. The Impact of Highly Effective CFTR Modulators on Growth and Nutrition Status. *Nutrients*. 2021;13(9).
17. Murphy JL, Wootton SA. Nutritional management in cystic fibrosis--an alternative perspective in gastrointestinal function. *Disabil Rehabil*. 1998;20(6-7):226-34.
18. Canada CF. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2021 Annual Data Report. Toronto, Canada; 2023.
19. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021;42(2):55-67.
20. Patel D, Shan A, Mathews S, Sathe M. Understanding Cystic Fibrosis Comorbidities and Their Impact on Nutritional Management. *Nutrients*. 2022;14(5).
21. Beauvillard D, Perrin A, Drapier H, Ravel C, Fréour T, Férec C, et al. [Congenital bilateral absence of vas deferens: From diagnosis to assisted reproductive techniques - the experience of three centers]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43(5):367-74.
22. Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(3):236-40.

23. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, Cohen-Cyberknoh M. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2021;160(6):2051-60.
24. Jarzabek K, Zbucka M, Pepiński W, Szamatowicz J, Domitrz J, Janica J, et al. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reprod Biol*. 2004;4(2):119-29.
25. Canada CF. Fertility. Toronto, 2024.
26. Guta MT, Tekalign T, Awoke N, Fite RO, Dendir G, Lenjebo TL. Global Burden of Anxiety and Depression among Cystic Fibrosis Patient: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chronic Dis*. 2021;2021:6708865.
27. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014;69(12):1090-7.
28. Foundation CF. 2022 Patient Registry Annual Data Report. 2023.
29. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413-26.
30. Purkayastha D, Agtarap K, Wong K, Pereira O, Co J, Pakhale S, et al. Drug-drug interactions with CFTR modulator therapy in cystic fibrosis: Focus on Trikafta®/Kaftrio®. *J Cyst Fibros*. 2023;22(3):478-83.
31. Milinic T, McElvaney OJ, Goss CH. Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):225-41.
32. Caverly LJ, VanDevanter DR. The Elusive Role of Airway Infection in Cystic Fibrosis Exacerbation. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022;11(Supplement_2):S40-s5.
33. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*. 2017;77(11):1143-54.
34. Aljutayli A, El-Haffaf I, Marsot A, Nekka F. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part II: In Pediatric Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(1):47-70.
35. Wei S, Chen J, Zhao Z, Mei S. External validation of population pharmacokinetic models of vancomycin in postoperative neurosurgical patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(8):1031-42.
36. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(4):292-301.
37. Epps QJ, Epps KL, Young DC, Zobell JT. State of the art in cystic fibrosis pharmacology-Optimization of antimicrobials in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiotics. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(1):33-57.
38. McDade EJ, Hewlett JL, Moonnumakal SP, Baker CJ. Evaluation of Vancomycin Dosing in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(2):155-61.
39. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(4):e00420.
40. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(1):82-98.

41. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64.
42. Jorgensen SCJ, Dersch-Mills D, Timberlake K, Stewart JJ, Gin A, Dresser LD, et al. AUCs and 123s: a critical appraisal of vancomycin therapeutic drug monitoring in paediatrics. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(9):2237-51.
43. Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(19):1472-80.
44. Akkerman-Nijland AM, Akkerman OW, Grasmeijer F, Hagedoorn P, Frijlink HW, Rottier BL, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(1):53-68.
45. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. Executive summary. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):525-37.
46. Murray TS, Stanley G, Koff JL. Novel Approaches to Multidrug-Resistant Infections in Cystic Fibrosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2024;38(1):149-62.
47. Zobell JT, Waters CD, Young DC, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CM, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. cephalosporins and penicillins. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(2):107-22.
48. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci*. 1998;20(4):149-60.
49. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet*. 1987;13(4):228-53.
50. Bulitta JB, Jiao Y, Drescher SK, Oliver A, Louie A, Moya B, et al. Four Decades of β -Lactam Antibiotic Pharmacokinetics in Cystic Fibrosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(2):143-56.
51. Ahmad AM. Recent advances in pharmacokinetic modeling. *Biopharm Drug Dispos*. 2007;28(3):135-43.
52. Fan J, de Lannoy IA. Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol*. 2014;87(1):93-120.
53. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2012;1(9):e6.
54. Cheng Y, Wang CY, Li ZR, Pan Y, Liu MB, Jiao Z. Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(1):53-68.
55. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2(4):e38.
56. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann Pharmacother*. 2004;38(10):1702-6.
57. El Hassani M, Simard C, Pilote S, Cloutier I, Soufsaf S, Marsot A. Consideration of height-based tobramycin dosing regimens for the treatment of adult cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(5):2246-55.

58. Fiedler-Kelly JSOaJ. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2014.
59. Baklouti S, Comets E, Gandia P, Concordet D. Multivariate Exact Discrepancy: A New Tool for PK/PD Model Evaluation. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(11):1599-609.
60. Wang DD, Zhang S. Standardized visual predictive check versus visual predictive check for model evaluation. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(1):39-54.
61. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Lubsch L, Young DC, Olson J, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1288-96.
62. Stockmann C, Olson J, Rashid J, Lubsch L, Young DC, Hersh AL, et al. An Evaluation of Vancomycin Area Under the Curve Estimation Methods for Children Treated for Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(2):198-205.
63. Chung E, Sen J, Patel P, Seto W. Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Paediatric Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(8):985-1001.
64. Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, Zhang D, Allegaert K, Capparelli EV, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Neonates: The transferability of published models to different clinical settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1068-80.
65. Canada CF. Antibiotic Dosing Guideline for Cystic Fibrosis. Toronto (Ontario), 2021.
66. Trust UCF. Antibiotic treatment for cystic fibrosis - Third edition. 2009.
67. Lo DK, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):Cd009650.
68. Sheykhsharan E, Abbasi A, Memar MY, Ghotaslou R, Baghi HB, Mazraeh FN, et al. The role of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis pathogenesis and clinico-microbiological interactions. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024;109(3):116294.
69. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros*. 2012;11(6):461-79.
70. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *Jama*. 2010;303(23):2386-92.
71. Jennings MT, Dasenbrook EC, Lechtzin N, Boyle MP, Merlo CA. Risk factors for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(6):681-6.
72. Caverly LJ, Riquelme SA, Hisert KB. The Impact of Highly Effective Modulator Therapy on Cystic Fibrosis Microbiology and Inflammation. *Clin Chest Med*. 2022;43(4):647-65.
73. Albright JC, Houck AP, Pettit RS. Effects of CFTR modulators on pharmacokinetics of tobramycin during acute pulmonary exacerbations in the pediatric cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2662-6.