

Apport de la modélisation conjointe de données longitudinales et de survie dans l'évaluation thérapeutique en oncologie

Contexte

L'évaluation thérapeutique en oncologie s'appuie de plus en plus sur la modélisation conjointe de l'évolution de biomarqueurs et de données de survie. A l'origine principalement décrite par des modèles linéaires [1], l'évolution des biomarqueurs est désormais de plus en plus analysée par des modèles non-linéaires plus mécanistiques [2]. Ces modèles longitudinaux permettent notamment de mieux prédire l'évolution du biomarqueur en réponse à un changement de traitement ou dans une population de patients différente. De plus, en oncologie, le critère principal est de plus en plus souvent la survie sans progression, c'est-à-dire que l'évènement considéré est la progression de la maladie (augmentation de la taille de la tumeur ou apparition d'une nouvelle lésion) ou le décès, quel que soit l'évènement se produisant en premier.

Ainsi, l'extension des prédictions dynamiques individuelles proposées par Rizopoulos [1] aux modèles conjoints non linéaires [3, 4] a montré l'intérêt de cette approche pour identifier plus précocement les patients plus à risques dans un essai clinique en oncologie [5]. Il reste cependant à démontrer le bénéfice de la modélisation conjointe pour aider à la décision au cours du développement d'un traitement, par exemple sur la durée des essais de phase III lorsqu'un modèle conjoint a été développé en phase II.

Objectif du stage

Etudier l'apport de la modélisation conjointe de l'évolution d'un biomarqueur et de la survie dans le développement thérapeutique en oncologie, en particulier dans la prise de décision lors d'une phase III : Comment évolue la puissance statistique à détecter un effet du traitement sur la survie sans progression au cours d'un essai ?

Méthode

Une étude de simulation, inspirée des données de l'essai ICARIA [6], sera réalisée pour comparer les performances d'une approche par modélisation conjointe (modèle issu d'une étude préliminaire de phase Ib [7][8]) versus l'approche de routine reposant sur un modèle de Cox dans la prise de décision lors d'un essai de phase III. Des essais cliniques de différentes tailles, effets du traitement, et forces du lien entre biomarqueur et survie seront simulés puis analysés avec le modèle simulé (vrai modèle) et un (ou plusieurs) modèle(s) mal spécifié(s). Les deux approches seront comparées pour différents temps de suivi jusqu'auxquels on dispose des données (landmarks), en terme de puissance de détection de l'effet traitement sur la survie des patients. La simulation des données et l'estimation des paramètres du modèle de Cox seront réalisées avec le logiciel R, tandis que l'estimation des paramètres du modèle conjoint non-linéaire sera réalisée avec l'algorithme SAEM [9] implémenté dans le logiciel Monolix. Enfin, ces méthodes pourront être appliquées sur des vraies données de phase II afin de prédire la survie sans progression de la phase III chez des patients présentant un myélome multiple.

Références

- [1] Rizopoulos, D. (2012). *Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in R*. CRC press.
- [2] Desmée, S., Mentré, F., Veyrat-Follet, C., Sébastien, B., & Guedj, J. (2017). Using the SAEM algorithm for mechanistic joint models characterizing the relationship between nonlinear PSA kinetics and survival in prostate cancer patients. *Biometrics*, 73(1), 305-312.
- [3] Desmée, S., Mentré, F., Veyrat-Follet, C., Sébastien, B., & Guedj, J. (2017). Nonlinear joint models for individual dynamic prediction of risk of death using Hamiltonian Monte Carlo: application to metastatic prostate cancer. *BMC Medical Research Methodology*, 17(1), 1-12.
- [4] Riglet, F., Mentré, F., Veyrat-Follet, C., & Bertrand, J. (2020). Bayesian Individual Dynamic Predictions with Uncertainty of Longitudinal Biomarkers and Risks of Survival Events in a Joint Modelling Framework: a Comparison Between Stan, Monolix, and NONMEM. *The AAPS Journal*, 22(2), 1-11.

- [5] Tardivon, C., Desmée, S., Kerioui, M., Bruno, R., Wu, B., Mentré, F., ... & Guedj, J. (2019). Association Between Tumor Size Kinetics and Survival in Patients With Urothelial Carcinoma Treated With Atezolizumab: Implication for Patient Follow-Up. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 106(4), 810-820.
- [6] Attal, M. *et al.* on behalf of the ICARIA-MM study group (2019). Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 394, 2096-1107.
- [7] Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S.Z., *et al.* (2019). A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 134(2), 123-133.
- [8] San Miguel, J., Weisel, K., Moreau, P. *et al.* (2013). Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 14, 1055-66.
- [9] Delyon, B., Lavielle, M., & Moulines, E. (1999). Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Annals of statistics*, 94-128.

Profil recherché

- Bac +5 en statistique ou biostatistique (ENSAI, ISUP, M2...)
- Connaissance des modèles à effets mixtes (non-linéaires), des modèles de survie et éventuellement des modèles conjoints
- Connaissance de la méthodologie des essais cliniques et des études de simulation
- Aptitude de programmation avec le logiciel R et si possible le logiciel Monolix
- Capacités rédactionnelle et de communication (en anglais)

Environnement de travail

Encadrants : Dr Solène DESMEE avec la collaboration du Dr Julie Bertrand

En collaboration avec Vincent Thuillier (Sanofi – Chilly-Mazarin (91))

Le stage aura lieu au sein de l'équipe SPHERE à l'hôpital Bretonneau de Tours (37). Il pourra avoir lieu au sein de l'équipe BIPID à l'hôpital Bichat (Paris 18^e) en fonction du candidat. Des trajets ponctuels entre les 2 sites seront à prévoir.

Durée

6 mois à partir de début 2021

Contacts

Merci d'envoyer votre candidature à :

Julie BERTRAND (UMR1137 INSERM Université de Paris IAME – équipe BIPID)

julie.bertrand@inserm.fr

Solène DESMEE (INSERM UMR 1246 – SPHERE Université de Tours)

solene.desmee@univ-tours.fr