

Calcul de la probabilité de succès d'un essai de phase 3 en oncologie utilisant la modélisation conjointe non-linéaire de données longitudinales et de survie

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 analysée par des modèles non-linéaires plus mécanistiques [2]. Ces modèles permettent notamment de mieux prédire l'évolution du biomarqueur et le risque d'évènement (décès ou progression) selon le traitement reçu ou dans une population de patients différente. Dans un précédent travail, nous avons proposé une approche utilisant un modèle conjoint développé sur des données de phases précoces pour estimer le hazard ratio (HR) de la phase 3 dans le contexte d'analyses intermédiaires [3].

Une perspective naturelle de ce travail est de se placer encore plus en amont du développement clinique, au moment de la conception de l'étude de phase 3, afin d'utiliser l'information collectée dans les phases précoces pour quantifier les chances que l'étude de phase 3 soit positive, en calculant une probabilité de succès [4].

Objectif du stage

Peut-on anticiper l'échec/le succès d'une phase 3 en utilisant un modèle conjoint non-linéaire développé sur les données disponibles au moment de la conception de l'étude ?

En particulier, dans le contexte du cancer du sein avancé, on se demande si l'échec de l'essai AMEERA-3 évaluant l'effet de l'amcenestrant comparé à un traitement standard sur la survie sans progression (PFS : progression-free survival) [5] aurait pu être prédit sur la base des résultats des études précédentes.

Méthodes

Après s'être approprié les différents concepts (développement clinique, modélisation conjointe, calcul de probabilité de succès...), l'étudiant-e devra concevoir et implémenter un plan de simulations afin de répondre à l'objectif du stage. Le modèle conjoint non-linéaire développé par Cérou et al. [6] liant l'évolution des tailles de tumeurs et la PFS sur des données d'études précoces, sera utilisé pour simuler les données du bras amcenestrant dans des essais de phase 3. En l'absence de modèle conjoint développé pour le bras de référence, plusieurs stratégies seront envisagées quant à l'utilisation de données historiques. On simulera des essais de la taille préconisée par un calcul classique de la taille d'échantillon. Le critère de jugement principal en routine est le HR de la PFS, mais nous pourrions également considérer la comparaison des médianes de PFS ou des différences de RMST (Restricted Mean Survival Time) [7].

La simulation de données sera réalisée avec le logiciel R (package RsSimulx).

Références

- [1] Rizopoulos, D. (2012). *Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in R*. CRC press.
- [2] Kerioui M, Bertrand J, Bruno R, Mercier F, Guedj J, Desmée S. (2022). Modelling the association between biomarkers and clinical outcome: An introduction to nonlinear joint models. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88:1452–63.
- [3] Pitoy A, Cerou M, Veyrat-Follet C, Thai H-T, Semiond D, Desmée S, Bertrand J. Joint modelling of biomarker profiles and time-to-event data to support earlier decision-making in phase 3 oncology clinical trials: Simulation study and application to multiple myeloma (*submitted*).
- [4] Cetinyurek Yavuz, A., Fayyad, M. B. N., Jiang, C., Brion Bouvier, F., Beji, C., Zebachi, S., ... & Rodwell, L. (2025). On the concepts, methods, and use of "probability of success" for drug development decision-making: a scoping review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 117(4), 967-977.

[5] Tolaney, S. M., Chan, A., Petrakova, K., Delalogue, S., Campone, M., Iwata, H., ... & Im, S. A. (2023). AMEERA-3: randomized phase II study of amcenestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine monotherapy in estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 41(24), 4014-4024.

[6] Cerou, M., Thai, H. T., Deyme, L., Fliscounakis-Huynh, S., Comets, E., Cohen, P., ... & Veyrat-Follet, C. (2024). Joint modeling of tumor dynamics and progression-free survival in advanced breast cancer: Leveraging data from amcenestrant early phase I-II trials. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 13(6), 941-953.

[7] Hasegawa T, Misawa S, Nakagawa S, et al. Restricted mean survival time as a summary measure of time-to-event outcome. *Pharmaceutical Statistics*, 2020; 19: 436-453.

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
- Compétences en statistiques bayésiennes appréciées
- Capacités rédactionnelle et de communication (en anglais)
- Capacité à travailler dans un environnement multidisciplinaire

Environnement de travail

Encadrantes : Dr Solène DESMEE (INSERM UMR 1246 – SPHERE Université de Tours) et Dr Hoai-Thu Thai (Sanofi R&D – Département Quantitative Pharmacology) avec la collaboration du Dr Julie Bertrand (UMR1137 INSERM Université de Paris IAME – équipe MOCLID)

Selon la préférence du candidat, le stage pourra avoir lieu sur le site Sanofi de Gentilly, ou à Tours à l'hôpital Bretonneau. Dans les 2 cas, des réunions en visio auront lieu très régulièrement (au moins une à 2 fois par semaine).

Des trajets ponctuels entre les sites (hôpital Bretonneau de Tours, Gentilly, hôpital Bichat de Paris 18^e) pourront être envisagés.

Durée

6 mois à partir de début 2026

Perspectives

Possibilité de poursuivre en thèse CIFRE financée par Sanofi

Contacts

Merci d'envoyer votre candidature à :

Solène DESMEE
solene.desmee@univ-tours.fr