



HAL
open science

Impact du design d'étude sur la modélisation des données de taille tumorale et de survie globale, et sur la prédiction de survie

Raphaël Saporta

► **To cite this version:**

Raphaël Saporta. Impact du design d'étude sur la modélisation des données de taille tumorale et de survie globale, et sur la prédiction de survie. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03045572

HAL Id: dumas-03045572

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03045572v1>

Submitted on 8 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 04 Décembre 2020

PAR

M. Raphaël SAPORTA

Né le 26/08/1998 à GRASSE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

IMPACT DU DESIGN D'ETUDE SUR LA MODELISATION DES
DONNEES DE TAILLE TUMORALE ET DE SURVIE GLOBALE, ET
SUR LA PREDICTION DE SURVIE

JURY :

Président : Mme. Le Docteur Florence GATTACCECA

Membres : M. Le Docteur Adrien TESSIER

Mme. Le Docteur Nadège NEANT

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

A Mme Florence GATTACCECA, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, pour son accompagnement avant, pendant et après le Master 2 en Pharmacocinétique, son soutien et ses conseils.

A Mme Marylore CHENEL, directrice de la pharmacocinétique clinique et pharmacométrie chez Servier, pour m'avoir fait confiance et m'avoir donné l'opportunité d'effectuer deux stages au sein de l'équipe.

A Mr Glenn GAUDERAT, pour son encadrement, ses explications et sa patience lors de mon premier stage en modélisation.

A Mr Adrien TESSIER, pour m'avoir confié ce projet sans lequel cette thèse ne serait pas possible lors de mon deuxième stage au sein de l'équipe, pour m'avoir accompagné et conseillé tout au long de son avancée, et avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Mr Sylvain FOULIARD, Mr Vincent MADELAIN, Mme Christelle RODRIGUES, Mr Vincent CROIXMARIE, Mme Michelle DERET et tous les membres de l'équipe de pharmacocinétique pour leur accueil, leur bonne humeur et leurs conseils.

A Mme Nadège NEANT, pour m'avoir soutenu et motivé lors de mes débuts en pharmacocinétique, et pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Mme Emmanuelle SAMPOL-MANOS, Mme Caroline SOLAS, Mr Joseph CICCOLINI, et tous les membres du laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie de l'hôpital de la Timone pour m'avoir permis d'en apprendre plus sur la réalité du suivi thérapeutique et de la clinique lors de mon externat.

A mes parents, A ma famille, pour avoir cru en moi, pour leur soutien, pour leurs conseils, et pour leur accompagnement dans le chemin que j'ai parcouru jusqu'ici.

A Leslie, de me supporter, d'être toujours là pour moi, et pour tout ce qu'il nous reste à vivre.

A mes amis de la fac Nourdine, Arman, Julien, Anthéa, Valeria, Lorenzo, Bryan, Jérémy, le groupe 7, et tous ceux que je ne peux citer pour tous ces bons moments passés à la fac ou ailleurs, pour notre entraide durant toutes ces années d'études.

A tous mes amis, pour les fous rires, les soirées jeux, et bien d'autres moments passés ensemble.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Liste des abréviations	I
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	V
Introduction	1
<i>Partie I : Pathologie cancéreuse, développement clinique en oncologie et modélisation</i>	5
Cancer.....	6
1. Physiopathologie	6
2. Facteurs de risque et prévention.....	9
a. Facteurs internes	9
b. Facteurs externes.....	10
3. Traitements.....	14
a. Chirurgie.....	14
b. Chimiothérapie.....	14
c. Radiations	15
d. Immunothérapie	15
e. Thérapies ciblées	16
f. Hormonothérapie	16
g. Transplantation de cellules souches.....	16
Essais cliniques en oncologie.....	18
1. Processus de développement du médicament	18
2. Spécificités du développement clinique en oncologie	21
Modélisation de l'efficacité au cours des essais cliniques en oncologie.....	26
1. Modélisation de la taille tumorale.....	27
2. Modélisation des marqueurs.....	31
a. Marqueurs tumoraux.....	31
b. Biomarqueurs	32

3. Modélisation d'effet indésirables	32
4. Modélisation du Time To Event.....	34
5. Approche de prédiction de survie.....	39
Modélisation non-linéaire à effets mixtes	42
1. Approche de population	42
2. Modèles non linéaires à effets mixtes	43
3. Estimation.....	45
4. Simulation	46
<i>Partie II : Travail d'évaluation de l'impact du design d'étude sur la modélisation d'inhibition de la croissance tumorale, la modélisation de survie, et la prédiction de survie</i>	<i>48</i>
Matériels & Méthodes.....	49
1. Données / Design d'études cliniques	49
2. Simulation de taille tumorale et métriques.....	50
3. Simulation de survie globale	52
4. Réestimation des modèles TGI et d'OS	54
5. Evaluation du modèle.....	54
6. Prédiction de survie globale	55
Résultats	58
1. Simulation TGI-OS	58
2. Réestimation du modèle TGI	58
3. Réestimation du modèle d'OS.....	64
4. Prédiction de survie.....	66
Discussion	68
Conclusion.....	70
Bibliographie.....	I

Liste des abréviations

β : Relation entre la probabilité de survie et un paramètre

λ : Paramètre de résistance au traitement

Λ : Paramètre d'échelle (*scale*)

γ : Paramètre de forme (*shape*)

ε : Erreur résiduelle

δ : Taux d'élimination de *PSA*

θ : Paramètre de population

η_i : Différence entre la valeur du paramètre chez un individu et celle dans la population

ω : Ecart-type de la variabilité inter-individuelle

Amt_{50} : Concentration pour laquelle 50% de l'effet maximal est atteint

AUC : Aire sous la courbe concentration en fonction du temps

BASE : Taille tumorale estimée au jour 0 de l'étude

C : Cellules de la prostate et cancéreuses

C_e : Concentration du traitement dans un compartiment d'effet

Circ : Cellules matures circulantes

$(\frac{C_{irc_0}}{C_{irc}})^\gamma$: Mécanisme de feedback des cellules circulantes sur la prolifération

CMR : *Centre for Medicines Research*

CPNPC : Cancer pulmonaire non à petites cellules

CR : Réponse complète

CTS8 : Changement relatif de TS entre le jour 0 et la semaine 8

d : Taux d'élimination des cellules de la prostate

d_i : Nombre d'évènements à un temps t_i ,

DFS : Survie sans récurrence

DLT : Toxicité dose limitante

$e(t)$: Effet du traitement en fonction du temps

EBE : *Empirical Bayes Estimate*

E_{drug} : Effet du médicament

E_{max} : Effet maximum du traitement

$h(t)$: Fonction de risque

$h_0(t)$: Fonction de risque à la base (*baseline*)

IARC : *International Agency for Research on Cancer*

IMC : Indice de masse corporelle

K : Nombre de cycles de simulation réestimation par scénario

k_{circ} : Constante d'élimination naturelle des cellules circulantes

k_g : Taux de croissance tumorale

k_d : Taux de réduction de la TS lié au traitement

k_{de} : Taux de réduction de la TS lié au traitement ajusté à l'exposition

k_{prot} : Taux de prolifération

k_{tr} : Constante de transit

MTD : Dose maximale tolérée

MTT : Temps de transit moyen

n_i : Nombre de patients vivants juste avant un temps t_i

OFV : Valeur de la fonction objective

ORR : Taux de réponses objectives

OS : Survie globale

p : Sécrétion de *PSA* par C

P_{est} : Valeur réestimée du paramètre

P_{true} : Valeur du paramètre utilisée pour la simulation

PD : Pharmacodynamie

PFS : Survie sans progression

PK : Pharmacocinétique

PK/PD : Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

PPC : *Posterior Predictive Check*

PR : Réponse partielle

PR : Constante de croissance tumorale linéaire

PrD : Maladie progressive

Prol : Cellules prolifératives
PSA : Antigène prostate spécifique
QoL : Qualité de vie
r : Taux de prolifération des cellules de la prostate et cancéreuses en l'absence de traitement
R&D : Recherche et développement
RER : Erreur relative d'estimation
RMSE : *Root Mean Squared Error*
RRMSE : RMSE relatives
S(t) : Fonction de survie
SD : Ecart-type
SR : Constante de réduction de TS exponentielle
StD : Maladie stable
t : Temps
TGI : Inhibition de la croissance tumorale
Transit : Cellules en maturation
TS : Taille tumorale
TS₀ : Taille tumorale à la base (*baseline*)
TTE : *Time to event*
TTP : Temps avant progression
TTR : Temps avant récurrence
T_{turnover} : Constante de second-ordre du turnover tumoral

Liste des figures

Figure 1. Dissémination du cancer par voie sanguine.....	8
Figure 2. Pourcentage des nouveaux cancers par groupe d'âge, tous sites de cancer confondus. SEER 18 2007-2011, toutes ethnies et sexes.	10
Figure 3. Schéma du design 3+3	22
Figure 4. Structure de la modélisation en oncologie.....	27
Figure 5 Modèle de myélosuppression de Friberg et al	34
Figure 6. Courbes de Kaplan Meier pour les individus des 2 sexes avec p-value du log-rank test. Données issues du dataset lung du package survival sur R.....	37
Figure 7. Profil tumoral médian pour l'intégralité des études simulées pour le scénario 1	52
Figure 8. Représentation schématique du processus de simulation réestimation utilisé.....	57
Figure 9. Exemple de profils tumoraux et de survie simulés	58
Figure 10. RER des différents paramètres TGI réestimés pour les 500 études des 7 scénarios (hors λ)..	59
Figure 11. RER du θ et ω du paramètre λ réestimé pour les 500 études des 7 scénarios.....	60
Figure 12. RER du θ et ω du paramètre λ réestimé pour les 500 études de chaque scénario (scénario 5 exclu)	61
Figure 13. Shrinkage calculé à partir des variances pour les différents paramètres du modèle TGI pour 500 études de tous les scénarios	64
Figure 14. RER des différentes covariables du modèle OS réestimé pour les 500 études des 7 scénarios	65
Figure 15. PPC de l'étude de phase II utilisant les caractéristiques de la même étude de phase II pour les 7 scénarios.....	66
Figure 16. PPC de l'étude de phase III utilisant les caractéristiques de la même étude de phase III ou les caractéristiques tirées dans la distribution attendue pour les 7 scénarios	67

Liste des tableaux

Tableau 1. Design d'étude de phase II pour les différents scénarios évalués	50
Tableau 2. Valeurs des paramètres du modèle de simulation TGI d'étude de phase II	51
Tableau 3. Paramètres du modèle de simulation de l'OS.	53
Tableau 4. Biais relatifs et RRMSE calculés en % pour les différents paramètres du modèle TGI réestimé pour les 7 scénarios.	63
Tableau 5. Biais relatifs et RRMSE calculés en % pour les différents effets de covariable du modèle OS pour les 7 scénarios.	65

Introduction

Le développement d'un nouveau médicament est un processus difficile et peu efficient (1). Le coût estimé de la Recherche et Développement (R&D) pour la mise sur le marché d'une nouvelle molécule a augmenté au cours des dernières décennies (2). Ce coût est en partie lié au nombre de molécules en développement qui n'atteignent pas le marché. En effet, en moyenne sur 10 molécules en développement clinique, seule 1 sera mise sur le marché. L'échec de développement de nouvelles molécules survient à toutes les phases du développement, ce qui est à l'origine d'un taux d'attrition très élevé (3). Cela a un impact important sur la productivité de l'industrie pharmaceutique, que ce soit en termes de coût de la recherche ou du nombre de nouvelles entités chimiques, ce qui a des conséquences directes sur le coût final des médicaments.

L'oncologie est une aire thérapeutique où la probabilité qu'une nouvelle molécule arrive sur le marché est parmi les plus faibles avec un taux d'échec important des études, notamment en phase III où la probabilité de réussite d'une étude de phase III est de l'ordre de 46% en oncologie contre plus de 60% toutes aires thérapeutiques confondues (4). Selon les données récentes du consortium international du *Centre for Medicines Research* (CMR), la probabilité sur la période 2010-2017 qu'une nouvelle molécule en oncologie entrant en phase I, II ou III arrive sur le marché était de 9%, 23% et 59% respectivement (5).

L'inefficience de ce processus de développement montre le besoin d'approches permettant d'optimiser les critères pour la prise de décision aux étapes importantes du développement et le design des études cliniques. Dans l'éventualité où l'on pourrait prédire la réponse attendue en phase III pour une molécule en développement, il serait possible, lorsque la réponse prédite n'est pas satisfaisante, de stopper le développement avant la phase III ou d'optimiser le design de l'étude de phase III pour augmenter les probabilités de succès de l'étude. Ainsi, cela pourrait permettre de limiter les dépenses de R&D en n'effectuant pas certaines études dont les probabilités de succès sont trop faibles, voire limiter le taux d'attrition en permettant à certaines molécules d'arriver sur le marché via une étude de phase III optimisée.

La survie globale (*Overall Survival*, OS) est la durée entre le diagnostic d'une pathologie ou le début du traitement pour une pathologie et le décès du patient. En oncologie, l'OS à compter de l'attribution du traitement est un critère de jugement standard d'évaluation de l'effet de thérapies anticancéreuses dans les essais cliniques.

Claret et al. (6) ont développé une approche prédisant l'OS dans le cancer colorectal d'une étude de phase III comparant la capecitabine au fluorouracile. L'OS a été prédite pour la capecitabine à partir de données de réponses précoces (la taille tumorale (*Tumor Size*, TS)) de phase II de la capecitabine et de données historiques de TS et d'OS de phase III du fluorouracile.

Cette approche utilise un modèle d'inhibition de la croissance tumorale (*Tumor Growth Inhibition*, TGI) permettant de prédire l'évolution de la TS à partir de données tumorales précoces. Un modèle paramétrique de survie permet ensuite d'incorporer des métriques issues de la dynamique tumorale prédite (comme la TS au temps 0 et le changement de TS prédit entre le temps 0 et la semaine 7 de l'étude) en tant que prédicteurs de l'OS.

Depuis cette étude, l'approche a été approfondie. Par exemple, différentes métriques liées à la TS ont été étudiées (7,8), des approches utilisant un modèle joint estimant la TS et l'OS simultanément ont été développées (9,10), le modèle TGI utilisé a été simplifié pour ne pas tenir compte de l'exposition au traitement (8,11).

L'approche a été utilisée dans plusieurs indications, comme le cancer colorectal (6,8,12), le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) (13–16), le carcinome rénal (17), le cancer gastrique (11), le cancer du sein métastatique (18), le cancer ovarien (19). Ces différents travaux ont montré la robustesse de cette approche pour la prédiction de survie d'une future étude à partir de données précoces de TS et d'OS dans plusieurs indications.

Ce type d'approche constitue un outil intéressant dans le développement de nouveaux traitements, qui permettrait d'avoir des critères plus robustes pour la prise de décision concernant l'arrêt ou non du développement de la molécule et d'optimiser les études de phase III notamment afin d'augmenter leur probabilité de succès.

Bien que différentes métriques tumorales et de multiples covariables aient été explorées pour cette approche dans les études mentionnées précédemment, l'impact du design de l'étude utilisée pour développer l'approche (phase II notamment) n'a quant à lui que peu été évalué. Il peut cependant être informatif de savoir si, par exemple, l'étude de phase II que l'on souhaite utiliser pour prédire la survie dans une étude de phase III envisagée a un design qui permet correctement d'appliquer la méthode.

Ce travail a pour but d'évaluer l'impact du design d'étude sur la modélisation TGI, la modélisation de survie, et sur la capacité à prédire la survie.

Dans un premier axe, un état des lieux des connaissances sur la pathologie cancéreuse, le développement clinique en oncologie et la modélisation en oncologie sera dressé.

Une première partie détaillera les notions fondamentales sur la pathologie cancéreuse, en précisant l'état actuel de la prise en charge des divers cancers dans le monde, que ce soit en termes de prévention ou des thérapies disponibles.

Une deuxième partie concernera le développement clinique en oncologie, expliquant les différentes phases et études nécessaires lors du développement d'une nouvelle molécule et les spécificités du développement en oncologie.

Une troisième partie se focalisera sur la modélisation de l'efficacité au cours des essais cliniques en oncologie. Elle abordera notamment la modélisation TGI, la modélisation de survie, et détaillera l'utilisation de l'approche de prédiction de survie dans la bibliographie.

Les bases de la modélisation non linéaire à effet mixtes et des approches de population seront présentées dans une quatrième partie.

Dans un deuxième axe, le travail d'évaluation de l'impact du design d'étude sur la modélisation TGI, la modélisation de survie et la capacité à prédire la survie sera présenté. Ce travail a permis d'étudier par simulation / réestimation l'impact du design d'une étude de phase II sur :

- La précision de l'estimation du modèle TGI et des métriques utilisées pour prédire la survie.

- La précision de l'estimation de l'effet des covariables influençant l'OS.
- La capacité à prédire l'OS d'une étude de phase III indépendante.

***Partie I : Pathologie cancéreuse,
développement clinique en oncologie et
modélisation***

Cancer

1. Physiopathologie

Le terme « cancer » désigne un groupe de maladies similaires mais présentant néanmoins des différences marquées. Dans tous les types de cancer, des cellules anormales se multiplient et se propagent de manière anarchique.

Le cancer est une cause de mortalité majeure au niveau mondial. L'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) estime à 18.1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer en 2018, pour 9.6 millions de morts en 2018, et prédit en 2040 29.6 millions de nouveaux cas de cancer pour 16.4 millions de morts, tous cancers confondus (20).

Un cancer peut débuter n'importe où dans le corps, lorsque des dégâts s'accroissent dans une cellule. Une cellule dispose de plusieurs points de contrôle lors de son cycle cellulaire, lui permettant d'identifier et de corriger des erreurs survenues lors de ce cycle, ou de déclencher son autodestruction par apoptose si cela n'est pas possible. Cependant, des anomalies peuvent échapper à ces contrôles et s'accumuler division après division. En s'accumulant, ces anomalies peuvent aboutir à une cellule cancéreuse (21).

Les cellules cancéreuses possèdent plusieurs caractéristiques les différenciant des cellules saines (22–26) :

- Les cellules cancéreuses sont moins spécialisées que les cellules normales. Elles ne mûrissent pas vers un type de cellule spécifique. De ce fait, les cellules cancéreuses peuvent se diviser indéfiniment.
- Elles stimulent et maintiennent leur propre croissance, et ne nécessitent plus de signaux externes des facteurs de croissance.
- De plus, elles résistent aux signaux suppresseurs de croissance et peuvent de ce fait échapper aux systèmes régulant négativement la prolifération.
- Elles résistent également à la mort cellulaire. La mort cellulaire programmée par apoptose est normalement une barrière au développement de cancers.

- Elles peuvent échapper au système immunitaire, ayant lui aussi pour fonction de détruire les cellules cancéreuses pour compromettre la progression du cancer.
- Les cellules cancéreuses peuvent avoir une action sur leur micro-environnement proche et déclencher de l'angiogenèse, leur offrant une vascularisation leur donnant accès aux nutriments et à l'oxygène nécessaire à leur prolifération.
- Elles ont un métabolisme énergétique différent des cellules normales, semblant favoriser leur prolifération rapide.
- Elles ont une capacité d'invasion des tissus leur permettant de proliférer hors de leur tissu d'origine.

Ces cellules cancéreuses peuvent alors se multiplier de façon incontrôlée et cette accumulation de cellules cancéreuses formera une tumeur dite « solide » dans l'organe de départ de la maladie. Une exception à cela est les cancers du sang, comme les leucémies, qui ne forment généralement pas de tumeur solide (26).

Les tumeurs cancéreuses sont des tumeurs malignes, à différencier des tumeurs bénignes. Contrairement à une tumeur bénigne, une tumeur maligne possède la capacité de coloniser les tissus voisins. De plus, des cellules cancéreuses peuvent quitter la tumeur d'origine, puis coloniser d'autres organes en se disséminant par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Elles y fondent alors des métastases (27).

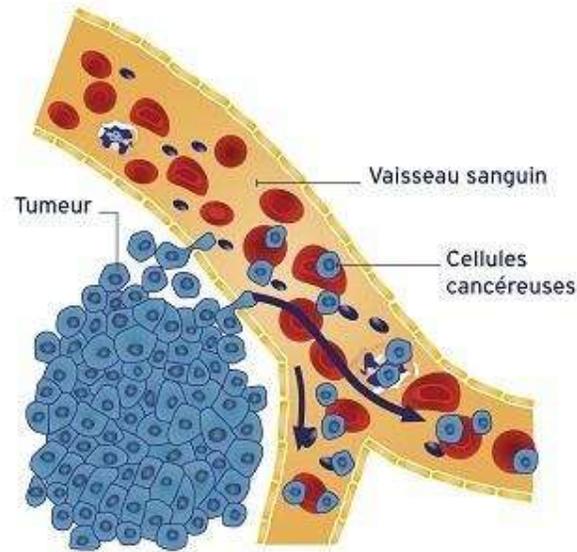


Figure 1. Dissémination du cancer par voie sanguine (27)

Les cancers sont parfois décrits par stades d'avancement de la maladie (21) :

- Le stade 1 correspond à une tumeur unique de petite taille.
- Le stade 2 correspond à une tumeur de volume plus important.
- Le stade 3 correspond à une tumeur envahissant les ganglions lymphatiques ou les tissus avoisinant.
- Le stade 4 correspond à la formation de métastases à distance du tissu d'origine.

Bien qu'avec la formation de métastases, le cancer puisse être présent dans plusieurs organes, la pathologie est définie par l'organe où le cancer s'est formé initialement (cancer du sein, cancer colorectal, cancer gastrique...). Chacun de ces types de cancer a des caractéristiques propres qui influent sur la progression du cancer et sur les thérapeutiques envisageables (28).

Chaque cancer est également unique pour un même organe. En effet, le cancer est une maladie génétique (29), et pour une même pathologie plusieurs mutations peuvent être à l'origine du cancer (30–32).

Les anomalies génétiques à l'origine du cancer peuvent être dues au hasard, ou liées à l'exposition à un facteur de risque (33).

2. Facteurs de risque et prévention

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), au moins un tiers de l'ensemble des cas de cancers sont évitables (34). En effet, l'exposition à un ou plusieurs facteurs de risque du cancer est une des causes de survenue de ces pathologies, et en limitant et prévenant l'exposition à ces facteurs de risque, des maladies pourraient être évitées.

Parmi les facteurs de risque du cancer, on retrouve des facteurs externes, qui sont liés à l'environnement ou au mode de vie, et des facteurs internes, liés directement à l'individu (35).

Un risque a été démontré pour de nombreux facteurs de risque (33,36), mais de nombreux facteurs dont le risque est possible sont étudiés (classification cancérogène possible, catégorie 2B du classement de l'IARC) (37).

a. Facteurs internes

Les facteurs de risque internes du cancer sont liés directement à l'individu. Ce sont notamment l'âge et l'hérédité.

L'âge joue un rôle important dans la survenue du cancer (38,39). Il en est même le facteur de risque principal selon le *National Cancer Institute* (40). La pathologie cancéreuse peut cependant survenir à tout âge et pour certains types, il est même plus fréquent chez les classes d'âge jeunes (comme le cancer de l'os survenant pour plus d'un quart des cas chez les individus de moins de 20 ans (40)). Pour la majorité des cancers, un âge plus avancé est associé à un risque de cancer plus élevé. Avec un âge plus avancé, les dommages cellulaires s'accumulent, et les mécanismes de réparation de ces dommages s'altèrent : le génome est plus instable et la réparation du génome est moins efficace, pouvant conduire à la survenue de cancer.

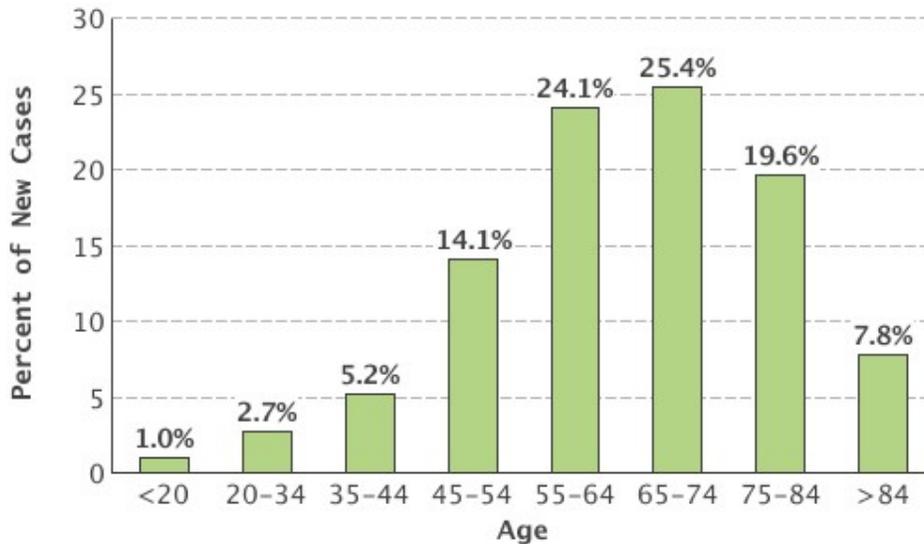


Figure 2. Pourcentage des nouveaux cancers par groupe d'âge, tous sites de cancer confondus. SEER 18 2007-2011, toutes ethnies et sexes. (40)

L'hérédité est également un facteur de risque du cancer. En effet, des individus peuvent être plus susceptibles de développer un cancer dès leur naissance, car ils sont déjà porteurs de mutations les prédisposant à développer un cancer (29,41–43). L'hérédité serait un facteur déterminant dans 5 à 10% des cancers (29,44). Des tests génétiques existent afin de repérer la présence de certaines de ces mutations. Ils peuvent être intéressants notamment lorsqu'un membre de la famille présente une de ces mutations.

b. Facteurs externes

Les facteurs de risque externes du cancer sont ceux liés à l'environnement ou au mode de vie. Cela concerne à la fois l'exposition à certaines substances et diverses habitudes. Contrairement aux facteurs internes que l'on ne peut pas contrôler, il est possible d'avoir une certaine forme de contrôle sur l'exposition à ces facteurs de risque externes et donc potentiellement éviter la survenue du cancer. C'est pourquoi la prévention est la stratégie la plus rentable pour lutter contre le cancer (34).

Des moyens de prévention sont mis en place pour les facteurs dont le risque est démontré (cancérogènes, catégorie 1 du classement de l'IARC).

Le tabac est le facteur de risque évitable le plus important de la mortalité par cancer dans le monde selon l’OMS, à l’origine de 22% des décès de cancer par an (34). Les produits à base de tabac contiennent des substances altérant l’ADN, d’où le risque de cancer lié à une quelconque consommation de tabac.

Fumer expose au risque de nombreux cancers, notamment des poumons, du larynx, de la bouche, de l’œsophage, de la gorge, du rein, de la vessie, du pancréas, de l’estomac et du col utérin (34,45,46). 70% des cancers pulmonaires pourraient être attribués au tabac.

De plus, le tabac présente un risque même chez les non-fumeurs par le biais du tabagisme passif ou environnemental.

La lutte contre le tabagisme est donc primordiale pour prévenir la survenue de cancers (47). L’OMS a mis en place un programme de lutte antitabac nommé MPOWER (48) qui synthétise les différentes recommandations en matière de lutte antitabac, à savoir :

- Surveiller la consommation de tabac et politiques de prévention.
- Protéger la population contre la fumée du tabac.
- Offrir une aide à ceux qui veulent renoncer au tabac.
- Mettre en garde contre les dangers du tabac.
- Faire respecter l’interdiction de la publicité en faveur du tabac.
- Augmenter les taxes sur les produits du tabac.

De plus, différentes initiatives ont été mises en places afin d’aider la population à arrêter de fumer, comme les plateformes Tabacstop de la fondation contre le cancer (49), tabac info service de Santé Publique France (50) ou bien *smokefree* de l’U.S. Department of Health and Human Services (51).

En France par exemple, dans le cadre du plan « Priorité Prévention » et du programme national de lutte contre le tabagisme, l’arrêt du tabac peut s’effectuer avec l’aide d’un professionnel de santé et depuis le 1^{er} janvier 2019, des traitements par substituts nicotiniques sont remboursés sur prescription à 65% par l’Assurance Maladie obligatoire (52).

L’alcool est également un facteur de risque de plusieurs cancers, bien que les mécanismes exacts aboutissant à ce risque n’aient pas été clairement définis : bouche, gorge, larynx,

œsophage, estomac, foie, sein (chez la femme), colorectal (53–55). Il serait responsable de 4% des nouveaux cas de cancer, et 12.5% des décès liés à l'alcool seraient causés par un cancer.

Le risque de cancer lié à l'alcool augmente avec la quantité d'alcool consommée. Un compromis pour prévenir le risque de cancer serait donc de modérer sa consommation d'alcool sous le seuil de 10 boissons alcoolisées par semaine (55).

Une attention particulière doit être portée aux personnes consommant de l'alcool et fumant du tabac, car les risques se multiplient. Le risque de développer un cancer est ainsi plus élevé que la simple addition des risques associés au tabac et à l'alcool (55,56).

L'OMS a publié une stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool (57). Des initiatives gouvernementales ou d'organisations sont également mises en place pour aider les personnes souhaitant limiter leur consommation d'alcool, comme Alcool info service en France (58) et les Alcooliques anonymes dans plusieurs régions du monde (59).

Parmi les facteurs de risque du cancer liés au mode de vie, on retrouve également l'alimentation, la sédentarité et l'obésité. Une alimentation déséquilibrée peut tout d'abord être à l'origine d'un surpoids ou d'obésité, mais certains aliments peuvent également contribuer directement à l'apparition de cancer. Ainsi, une alimentation riche en fruits et légumes pourrait avoir un effet protecteur, tandis qu'une consommation excessive de viande rouge et de charcuterie augmenterait le risque de cancer (34,60,61).

Il a également été montré qu'un manque d'activité physique (et un mode de vie sédentaire) constituait un facteur de risque de certains cancers et qu'à l'inverse une activité physique importante réduisait le risque de certains cancers (62,63). De plus, un manque d'activité physique peut également conduire au surpoids et à l'obésité.

Le surpoids et l'obésité constituent un facteur de risque du cancer. Ils correspondent à un IMC (Indice de Masse Corporelle, calculé à partir du poids et de la taille) supérieur à 25 pour le surpoids et à 30 pour l'obésité. Un lien a été établi entre l'obésité et les cancers de l'œsophage, du côlon et du rectum, du sein, de l'endomètre et du rein (64–66).

En conséquence, il y a un besoin de programmes nationaux sensibilisant la population sur leur mode de vie, car allier une bonne alimentation et une activité physique régulière permet de prévenir les risques de cancer et d'éviter l'obésité qui ajoute des risques additionnels de cancer.

C'est le cas par exemple en France avec le PNNS (Plan National Nutrition Santé) lancé en 2001 et l'initiative Manger Bouger (67).

Des agents infectieux peuvent également être à l'origine de cancers. Ils représentent selon l'OMS 22% des décès par cancer dans le monde en développement et 6% dans les pays industrialisés (34). Cela concerne notamment les virus de l'hépatite B et C pour le cancer du foie, le papillomavirus humain pour le cancer du col de l'utérus, et *Helicobacter Pylori* pour le cancer gastrique.

Pour prévenir ces cancers, il faut tout d'abord limiter le risque infectieux. Pour le papillomavirus et l'hépatite B, le meilleur moyen de protection est la vaccination (68,69). Aucun vaccin n'existe pour l'hépatite C, la prévention se fait donc par des mesures comme le port du préservatif lors des rapports sexuels à risque, et une limitation des risques de transmission sanguine (70). Des campagnes de dépistage sont également mises en place contre ces différentes infections et les cancers associés.

La pollution environnementale, par une pollution de l'air, de l'eau, du sol, explique 1 à 4% de l'ensemble des cancers selon l'OMS (34). Cela concerne à la fois une contamination de l'eau de boisson, de l'air ambiant que ce soit à l'extérieur ou à l'intérieur des habitations (la contamination de l'air intérieur par le charbon est responsable de près de 1.5% des décès par cancer pulmonaire), ou bien même des aliments par des substances cancérigènes présentes dans l'environnement. La prévention de ces risques passe par une limitation de l'émission de polluants, la surveillance de la qualité de l'air et de l'eau et des actions et mesures d'urgence locales si nécessaire (71).

Certains rayonnements sont également cancérigènes pour l'homme. Cela concerne les rayonnements ionisants, le radon présent dans le sol et les matériaux de construction à l'origine d'entre 3 et 14% des cancers pulmonaires, et des rayonnements UV notamment solaires à l'origine de tous types de cancers de la peau (34,72). Il faut alors limiter l'exposition à ces rayonnements, et dans le cas du rayonnement solaire utiliser des écrans solaires et vêtements protecteurs adaptés.

Enfin, des éléments cancérigènes (plus de 40) sont présents dans le milieu professionnel et peuvent être à l'origine de différents types de cancer professionnels (34). Il faut alors limiter l'exposition à ces éléments dans l'environnement professionnel pour préserver la santé des salariés.

3. Traitements

Plusieurs types de traitement sont disponibles pour un patient cancéreux. Le type de traitement dépend à la fois du type de cancer, de son avancement, ainsi que pour certains types de traitement des mutations présentes dans les cellules cancéreuses majoritaires du cancer. C'est pourquoi il est important de poser un diagnostic précis du cancer le plus tôt possible (73). Un seul type de traitement suffit parfois pour traiter la maladie, mais plusieurs types de traitements sont souvent associés.

a. Chirurgie

Un premier type de traitement disponible est la chirurgie. Elle est utilisée pour les tumeurs solides, notamment lorsque le cancer est localisé dans une partie spécifique du corps uniquement. Lors d'une chirurgie, on peut chercher soit à retirer complètement la tumeur, soit à retirer une partie seulement du cancer si la tumeur est trop large ou qu'il y a un risque trop élevé d'endommager un organe (74,75). Plusieurs moyens existent pour pratiquer la chirurgie, comme une chirurgie au scalpel, la cryochirurgie, le laser.

b. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un autre type de traitement du cancer. Elle peut être utilisée pour guérir, contrôler le cancer, ou comme traitement palliatif pour alléger les symptômes de la maladie. Une variété de molécules sont utilisées en chimiothérapie, que ce soit seules ou en combinaison. Les chimiothérapies ciblent le cycle cellulaire des cellules cancéreuses, mais ne se ressemblent pas toutes dans leur formule et n'ont pas toutes le même mécanisme d'action (76). Les chimiothérapies peuvent être données selon plusieurs voies d'administration et sont souvent

administrées selon des cycles avec des périodes de repos. Une surveillance du traitement est importante car ces traitements sont à l'origine de beaucoup d'effets indésirables (77).

c. Radiations

Les traitements par radiations sont courants pour traiter le cancer. Ils utilisent des rayonnements à fortes énergies comme des rayons x ou gamma pour endommager l'ADN des cellules cancéreuses, les empêchant donc de croître et menant à terme à leur mort (78). Les traitements par radiations sont généralement des traitements locaux, ciblés directement sur la partie du corps affectée par le cancer. Deux types de traitement par radiations existent : les traitements externes où les radiations viennent d'un appareillage ciblant les radiations sur une partie du corps, et les traitements internes où une source de radiation est administrée dans le corps, et va traverser le corps et être récoltée principalement par la tumeur (79). Un traitement par radiations peut cependant affecter les cellules saines proches de la tumeur et causer des effets indésirables pour le patient.

d. Immunothérapie

L'immunothérapie est une catégorie de traitements qui permet d'aider le système immunitaire à combattre le cancer. En effet, bien que le système immunitaire ait pour fonction de détruire les cellules cancéreuses, une des caractéristiques propres aux cellules cancéreuses est la capacité à échapper au système immunitaire (23). L'immunothérapie a donc pour fonction d'aider le système immunitaire à remédier à cet échappement. Parmi les différentes immunothérapies, on retrouve (80–82) :

- Inhibiteurs de checkpoints immunitaires : Ils inhibent une fonction normale du système immunitaire qui l'empêche d'avoir une action trop puissante et détruire des cellules saines.
- Thérapies CAR-T cells (83) : Ce sont des lymphocytes T extraits du sang du patient et modifiés en laboratoire pour qu'ils expriment le gène CAR. Après multiplication et réinjection au patient, ces cellules sont capables de reconnaître et détruire les cellules cancéreuses.
- Immunomodulateurs : Ils renforcent la réaction immunitaire contre le cancer.

- Anticorps Monoclonaux : Des anticorps développés en laboratoire, destinés à viser une cible spécifique des cellules cancéreuses.
- Vaccins thérapeutiques anticancéreux (84) : Souvent créés à partir de cellules ou parties de cellules cancéreuses, ces vaccins cherchent à inciter le système immunitaire à attaquer le cancer déjà existant de manière durable grâce au système mémoire du système immunitaire.

e. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées cherchent à attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses. Ce sont souvent des petites molécules ou des anticorps monoclonaux (85). Elles ciblent généralement des protéines spécifiques au cancer (liées aux mutations subies par leur ADN). Elles sont donc à la fois spécifiques à certains types de cancer (car les mutations ne sont pas les mêmes d'un organe à l'autre) mais peuvent aussi varier au sein d'un même type de cancer : c'est le cas par exemple pour la mutation des gènes KRAS dans le cancer colorectal (86) et du gène HER-2 dans le cancer du sein (87). Cela a mené au développement de diagnostics compagnons, destinés à vérifier à l'avance si une thérapie ciblée peut être efficace pour un patient donné (88).

f. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée dans les cancers du sein et de la prostate principalement. Elle est utilisée pour traiter le cancer ou en diminuer les symptômes. Une hormonothérapie aura pour action d'empêcher le corps de produire une hormone, d'empêcher l'hormone de s'attacher aux cellules cancéreuses, ou d'altérer l'hormone pour qu'elle ne fonctionne plus normalement (89,90).

g. Transplantation de cellules souches

Enfin, une transplantation de cellules souches, aussi connue sous le nom de greffe de moelle osseuse, est utilisée dans certains types de cancer. Ce type de thérapie est notamment indiqué dans les cancers touchant les cellules sanguines comme les leucémies, les myélomes, et les

lymphomes. La transplantation de cellules souches permet de remplacer les cellules qui ont été affectées par le cancer ou tuées par d'autres thérapies anticancéreuses (91).

Ces nouvelles cellules souches peuvent venir du patient lui-même si elles ont été récupérées avant d'être détruites. On appelle cela une greffe autologue, qui a l'avantage de nullifier le risque d'un rejet du greffon par l'organisme. Les nouvelles cellules souches peuvent également venir d'un donneur, idéalement dans la famille proche du patient (frère ou sœur par exemple), ou bien un donneur dans la population générale avec une certaine forme de compatibilité. On appelle alors cela une greffe allogénique. Le risque de rejet de greffe est bien plus important pour ce type de greffe. Un cas spécifique des greffes allogéniques est la greffe syngénique, dans le cas où le don de greffe provient du jumeau identique du patient. Dans ce cas spécifique, le risque de rejet de greffe est fortement réduit (92).

Essais cliniques en oncologie

1. Processus de développement du médicament

Le développement clinique d'un médicament est indispensable à la mise sur le marché du médicament. Il intervient dès lors que la recherche préclinique a permis d'écarter les principaux risques de toxicité pour l'homme.

Les essais cliniques sont des études impliquant la participation de personnes volontaires. Ce sont les études où les premières administrations du candidat médicament chez l'homme sont effectuées. Les participants à un essai clinique sont des volontaires, sains ou atteints d'affections spécifiques selon les essais, qui ont été dûment informés sur le déroulé, les modalités de l'essai, et ont donné leur consentement libre et éclairé de participation à l'étude.

Les essais cliniques suivent un protocole précis. L'objectif de l'étude, la ou les questions spécifiques auxquelles l'étude doit répondre sont clairement définies avant le début de l'étude. De plus, le design de l'étude est également établi. Il est notamment décidé (93,94) :

- Qui peut participer à l'étude (95) : ce sont les critères d'inclusion et d'exclusion. Ils posent des critères précis qui permettent d'encadrer les caractéristiques attendues des patients qui participeront à l'étude.
- Combien de personnes doivent participer à l'étude (96) : le nombre de patients dans l'étude doit permettre de répondre aux questions qui ont motivé l'étude avec un indice de confiance suffisamment élevé (une étude comportant un nombre insuffisant de volontaires pourrait ne pas donner une réponse assez robuste).
- La durée de l'étude (97) : la durée de l'étude doit être suffisante pour pouvoir observer les résultats recherchés.
- La présence d'un groupe contrôle, et d'autres moyens de limiter le biais de la recherche (98–100) : dans le cadre des essais comparatifs (d'un nouveau médicament au traitement référence par exemple), des biais peuvent exister et influencer les résultats de l'essai. Il est pour cela important d'avoir dans ces essais un groupe contrôle (qui

reçoit le traitement de référence ou un placebo) et des moyens de limiter ces biais. On peut notamment citer la randomisation (les patients sont assignés aléatoirement à l'un des groupes de traitement) et le double aveugle (les patients et les investigateurs ne savent pas qui reçoit quel traitement).

- Comment le médicament sera donné aux patients et à quel dosage.
- Quelles évaluations seront effectuées, quand, quelles données seront collectées.
- Comment les données seront révisées et analysées.

Un essai clinique doit être conforme à des consignes gouvernementales très strictes pour pouvoir être approuvé.

Les essais cliniques sont divisés en 4 phases distinctes et successives, donnant chacune lieu à au moins un essai clinique. Chaque étude a son ou ses propres critères de jugement ou endpoints. Chaque phase possède des modalités et objectifs distincts (93,101–105) :

La phase I est la première phase des essais cliniques, et représente la première administration du candidat médicament chez l'homme. Elles sont ainsi parfois mentionnées comme études « first-in-human ».

L'étude de phase I est généralement effectuée avec des volontaires sains, mais certaines études se font néanmoins avec des patients atteints de la pathologie que le candidat médicament vise à traiter. Le nombre de volontaires dans ces études est relativement faible, avec en général un nombre de volontaires compris entre 20 et 80.

L'étude de phase I est généralement relativement courte, durant environ 1 an, et se déroule souvent sur un seul site de test.

L'étude de phase I permet d'évaluer le comportement de la molécule testée dans l'organisme. Elle se focalise notamment sur la sécurité et la tolérance du médicament. Elle recherche la dose maximale tolérée (MTD) et les effets indésirables potentiels liés à l'utilisation de la molécule, la meilleure voie d'administration. Cette étude étudie également la pharmacocinétique (PK) de

la molécule (l'influence de l'apport alimentaire sur la PK de la molécule éventuellement). Dans certains cas, l'étude de phase I permet d'obtenir de premiers résultats sur l'efficacité de la molécule, notamment quand des patients atteints de la pathologie sont inclus dans l'étude.

Toutes ces informations sont importantes, car elles permettent notamment d'écarter les molécules qui seraient estimées trop dangereuses. Les résultats obtenus en phase I aident à concevoir l'étude de phase II.

La phase II survient après le succès de l'étude de phase I. Cette étude se fait avec des patients atteints de la pathologie que le candidat médicament cherche à traiter. Le nombre de patients dans ces études est plus élevé qu'en phase I, pouvant aller jusqu'à plusieurs centaines.

L'étude de phase II est plus longue que l'étude de phase I, elle dure en moyenne 2 ans, et se déroule généralement sur quelques sites de test.

La dose recommandée à l'issue de la phase I est administrée aux patients de l'étude de phase II. L'étude de phase II permet d'obtenir des résultats additionnels sur la sécurité du traitement, permettant notamment d'observer des effets indésirables à court terme de la molécule.

L'étude de phase II s'intéresse également à l'efficacité du traitement. Bien que le nombre de patients puisse être insuffisant pour prouver le bénéfice apporté par le candidat médicament, il est néanmoins possible d'observer un effet de la molécule chez ces patients atteints de la pathologie. Certains essais de phase II peuvent se faire contre placebo, avec randomisation et simple ou double aveugle.

A l'issue de l'essai clinique de phase II, la dose minimale efficace devrait être obtenue. Les informations obtenues en phase II permettent d'optimiser le protocole de l'étude de phase III.

La phase III prend place après le succès de l'étude de phase II. Cette étude se fait également avec des patients atteints de la pathologie que l'on cherche à traiter. Cette étude s'adresse à un grand nombre de patients, allant de plusieurs centaines à plusieurs milliers.

L'essai clinique de phase III est une étude longue, durant plusieurs années, et se déroulant sur une multitude de sites de test.

L'étude de phase III cherche à prouver la sécurité et l'efficacité du candidat médicament à plus long terme. Certains effets indésirables rares peuvent ne pas être survenus aux cours des études précédentes, mais être observés dans cette étude à plus grande échelle. L'étude de phase III permet une meilleure évaluation de la balance bénéfice/risque du traitement par la nouvelle molécule.

De plus, l'étude de phase III est un essai comparatif : elle cherche à prouver son efficacité par rapport au traitement de référence lorsque celui-ci existe, ou contre placebo s'il n'y a pas de traitement de référence dans l'indication. Les moyens d'éviter le biais sont donc primordiaux dans ces études : double aveugle, randomisation...

Dans le cas d'un succès de l'étude de phase III, le candidat médicament peut prétendre à la mise sur le marché.

La phase IV est réalisée une fois le médicament commercialisé. Elle peut durer quelques mois ou plusieurs années, et le nombre de patients dépend de l'objectif de l'étude, allant d'une taille d'étude de phase I sur un seul site, à autant de patients qu'une étude de phase III sur plusieurs sites.

La phase IV permet d'approfondir les connaissances sur ce nouveau médicament à plus grande échelle et plus long terme, et dans des populations de patients non-étudiées au cours des phases précédentes. Des études peuvent aussi permettre de rechercher de nouvelles indications, d'autres conditions d'administration...

2. Spécificités du développement clinique en oncologie

Le développement clinique en oncologie suit le processus de développement classique du médicament présenté précédemment. Cependant, quelques spécificités existent pour l'oncologie (106).

Tout d'abord, les études de phase I en oncologie se font sur des patients atteints de cancer et non pas des volontaires sains (93). Ce sont des patients atteints de toutes formes de cancers (tumeurs solides), qui ont souvent épuisé les options de traitement standard à leur disposition.

Dans ces études de phase I, les endpoints sont généralement l'évaluation des toxicités dose limitantes (DLT) et de la MTD (107).

Un design d'étude de phase I communément utilisé en oncologie est le design 3+3 (108). Ce modèle se base sur l'hypothèse que la toxicité augmente avec la dose. Dans ce design, les patients inclus à l'étude sont subdivisés en cohortes de 3 patients. La première cohorte reçoit une dose de la molécule testée estimée sûre par extrapolation des résultats d'études animales, puis les cohortes ultérieures recevront des doses augmentées selon des incréments fixés à l'avance. Si aucun des patients de la première cohorte n'a de DLT (définies à l'avance également), la cohorte suivante reçoit une dose plus élevée. Cependant, si un des 3 patients a une DLT, alors la cohorte suivante reçoit la même dose. L'escalade de dose continue jusqu'à ce que 2 patients sur une cohorte de 6 patients aient une DLT. On considère alors que la dose administrée est trop toxique, et la MTD devient la dose sous cette dose trop toxique.

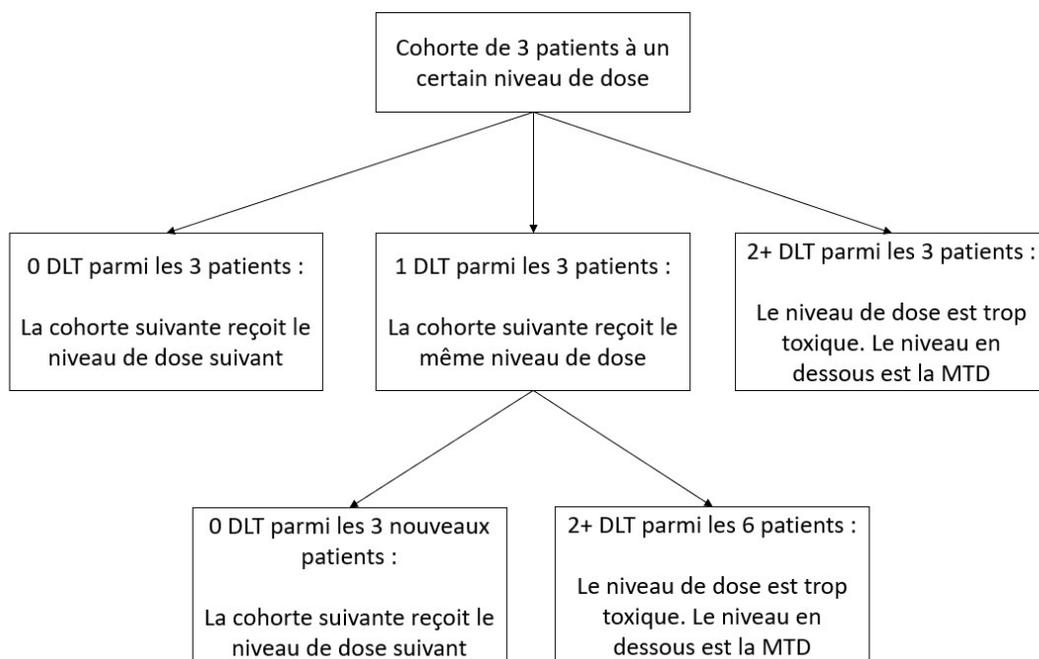


Figure 3. Schéma du design 3+3

D'autres designs sont cependant étudiés et nécessaires, car le design 3+3 est par exemple peu efficace en immuno-oncologie (109).

Des études de PK et de pharmacodynamie (PD), avec de la modélisation pharmacocinétique / pharmacodynamique (PK/PD) sont également effectuées lors de cette phase I. La modélisation sera expliquée dans une partie ultérieure.

Dans les études en oncologie, et particulièrement en phase II et III lorsqu'on cherche des signes d'efficacité, un suivi de la TS est effectué pour les patients. Ces patients sont atteints du cancer qui a été identifié comme indication pour le candidat médicament.

Différents endpoints d'efficacité sont utilisés en cancérologie. Les endpoints primaires doivent remplir plusieurs critères (110) :

- Être cliniquement pertinents.
- Être sensibles à l'effet du traitement.
- Être mesurables et interprétables.

Les endpoints sont soit centrés sur le patient, soit sur sa tumeur. Les endpoints principaux sont (106,110–124) :

La survie globale (OS) est le critère de jugement le plus répandu en oncologie. Cet endpoint capture le temps entre la randomisation et le décès. Il est universellement accepté et simple à mesurer, et peu sensible au biais de l'investigateur. Il peut cependant être difficile à utiliser en phase II car il requiert une population importante pour montrer une différence significative. L'OS regroupe toutes les causes de mort. Une variante de cet endpoint est la survie cancer-spécifique, qui n'inclut que les décès liés à la maladie et censure les autres causes de décès.

Il existe d'autres endpoints de « *time to event* », caractérisant le temps entre la randomisation et un évènement spécifique, notamment le temps avant progression (*time to progression*, TTP) et le temps avant récurrence (*time to recurrence*, TTR).

Le TTP caractérise le temps entre la randomisation et la progression radiologique de la pathologie. La progression est définie selon les guidelines RECIST (125). Les décès sans preuve de progression radiologiques sont censurés.

Le TTR caractérise le temps entre la randomisation et la récurrence du cancer. La preuve de récurrence doit elle aussi être conforme aux guidelines RECIST. La différence entre progression et récurrence est que dans le cas de la progression, on constate une dispersion ou une aggravation de la maladie, tandis que dans le cas de la récurrence on observe un retour de la maladie après une période prolongée où le cancer n'était plus détectable. Le TTR n'inclut pas non plus les décès sans preuve de récurrence.

La survie sans progression (*Progression-free survival*, PFS) et la survie sans récurrence (*Disease-free survival*, DFS) sont des endpoints composés de deux types de variables : le décès et le TTP ou le TTR respectivement. La PFS représente le temps entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, et la DFS représente le temps entre la randomisation et la récurrence de la maladie ou le décès.

Ces endpoints sont souvent préférés au TTP ou au TTR car ils sont plus corrélés à l'OS. Ils ont l'avantage d'être plus rapides à mesurer que l'OS : moins de patients sont requis et le temps de suivi peut être plus courts. De plus, ces endpoints sont moins influencés par les causes de décès non liées au cancer.

Cependant, ces endpoints sont plus sujets au biais que l'OS. De plus, la définition de la progression ou de la récurrence peut varier d'une étude à l'autre, ce qui rend difficile la comparaison des résultats de différentes études.

Le taux de réponses objectives (*Objective response rate*, ORR) est un autre endpoint important en oncologie. Il mesure le pourcentage de patients dont la TS est réduite d'un certain degré. La réponse au traitement est habituellement répartie en 4 catégories, qui peuvent elles-mêmes être des endpoints cliniques :

- Réponse complète (*Complete response*, CR) : disparition de toute preuve clinique de maladie.

- Réponse partielle (*Partial response*, PR) : réduction de la TS par rapport à la taille tumorale à la base (*baseline*) (50% pour les critères OMS, 30% pour les critères RECIST (124)).
- Maladie stable (*Stable disease*, StD) : critère de la PR ou de la PrD non remplis.
- Maladie progressive (*Progressive disease*, PrD) : 25% d'augmentation de la TS, pas de CR, PR ou StD, nouvelle(s) lésion(s), 25% de croissance d'une lésion pour les critères OMS. 20% d'augmentation de la TS par rapport à la plus petite mesure observée, pas de CR, PR ou StD, nouvelle(s) lésion(s) selon les critères RECIST.

La toxicité peut également être un endpoint d'études cliniques. Il est notamment intéressant pour les thérapies qui peuvent présenter beaucoup d'effets indésirables, ce qui est le cas de beaucoup de traitements anticancéreux. Ce critère est pertinent pour permettre d'évaluer la balance bénéfique/risque de la molécule, mais dépend d'une bonne notification de la toxicité par les patients.

Enfin, un endpoint qui est devenu de plus en plus important au cours des dernières années est la qualité de vie liée à la santé du patient (QoL, *Quality of life*). Ce critère est défini par le patient et tient compte à la fois de la santé physique, mentale, sociale, de la satisfaction du patient vis-à-vis du traitement, et du résultat obtenu avec le traitement (effet et/ou toxicité) : c'est un reflet direct de l'effet du traitement pour le patient. Plusieurs questionnaires validés de QoL existent, notamment le *European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire*, le *Functional Assessment of Cancer Therapy*, le *Rotterdam Symptom Checklist*, et le *Functional Living Index-Cancer* (118).

La QoL permet à la fois de mesurer le bénéfice pour le patient et d'avoir des études plus courtes. Cependant, il reste subjectif, difficile à standardiser, et à analyser d'une manière cliniquement pertinente.

Modélisation de l'efficacité au cours des essais cliniques en oncologie

La modélisation PK/PD est devenue au cours des dernières années un outil important dans le développement clinique, y compris en oncologie. Elle peut aider à la compréhension de la molécule, de relations dose-réponse, à la prise de décision lors du développement, au design d'études cliniques...

La modélisation PK de population a été introduite par Sheiner et al. en 1972 (126). L'utilisation de la modélisation, initialement réservée à la modélisation de données PK, a été étendue à l'inclusion d'une relation entre la concentration et la réponse, soit entre la PK et la PD (voir par exemple le travail de Stanski et Maitre en 1990 (127)).

En oncologie la modélisation est utilisée tout d'abord pour décrire la PK des traitements. Certaines métriques comme l'aire sous la courbe (AUC) peuvent être dérivées de la modélisation PK et utilisées dans des modèles PD, ou bien le profil de concentration en fonction du temps peut être utilisé directement dans un modèle PD.

Les modèles PK/PD de population les plus fréquemment utilisés en développement clinique en oncologie sont (128,129) :

- Les modèles de TS : Ils décrivent l'évolution de la TS en fonction du temps sous l'action de la molécule administrée.
- Les modèles de marqueurs de réponse indirecte : Les modèles de réponse indirecte peuvent décrire à la fois l'évolution de marqueurs tumoraux (comme l'antigène prostate spécifique pour le cancer de la prostate) ou l'évolution de biomarqueurs liés au traitement (comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire pour le traitement par sunitinib) en fonction du temps. Ils permettent de contribuer de façon indirecte à la description de l'effet du traitement sur le cancer.
- Les modèles d'effets indésirables : Ils décrivent l'évolution d'un effet indésirable lié au traitement en fonction du temps (par exemple la myélosuppression en chimiothérapie).

En utilisant ces modèles et en associant diverses métriques issues de la modélisation, il est possible de relier l'effet du traitement au résultat clinique observé. C'est notamment ce qui a été proposé par Claret et al. (6), en reliant l'évolution de la TS à l'OS qui est l'un des principaux endpoints cliniques en oncologie, et appliqué dans de nombreuses études. Les différentes métriques obtenues par cette modélisation PK/PD peuvent être utilisées comme prédicteurs de la survie dans un modèle de survie.

Une représentation de la structure globale de la modélisation en oncologie est proposée dans la Figure 4.

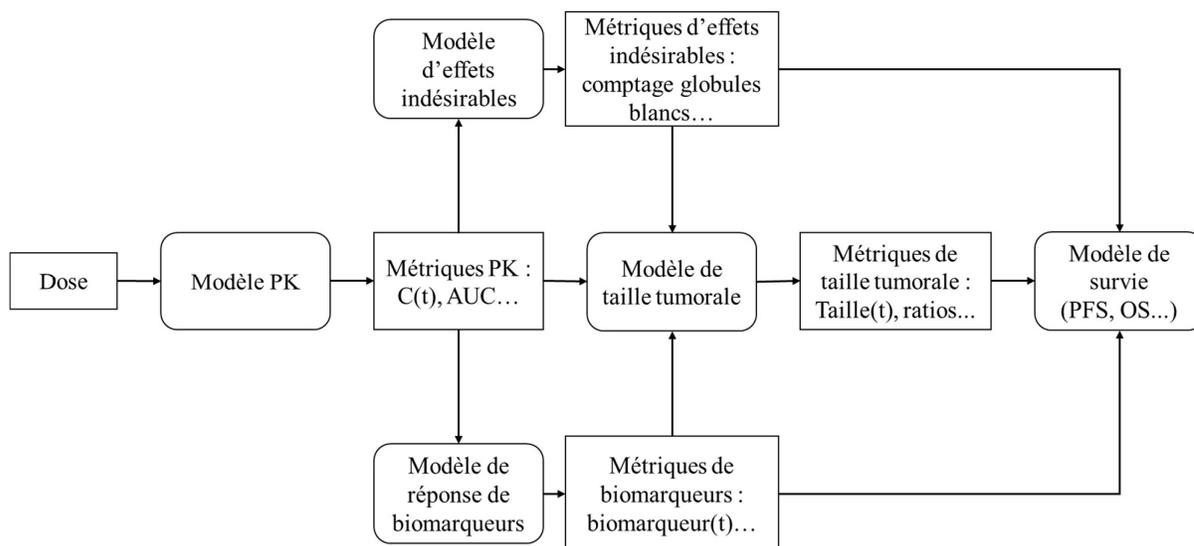


Figure 4. Structure de la modélisation en oncologie (128,129)

1. Modélisation de la taille tumorale

Comme vu précédemment, les critères RECIST (125) divisent la réponse en termes de changements de taille tumorale en catégories.

La modélisation de la taille tumorale permet quant à elle de décrire la taille tumorale comme une variable continue et d'en analyser les variations plus précisément qu'une division par catégories. Déjà répandue en pré-clinique avec le modèle de Simeoni (130), la modélisation de l'inhibition de la croissance tumorale par un traitement s'est répandue également au développement clinique au cours des dernières années. Plusieurs reviews se sont déjà

intéressées à la modélisation de la croissance tumorale au cours du développement clinique en oncologie (7,128,129,131–134).

La modélisation de la TS en oncologie clinique est généralement représentée par des équations différentielles, de telle sorte que :

$$\frac{dTS}{dt} = Croissance - Diminution_{traitement}$$

Où le changement de TS est dépendant à la fois de la croissance de la tumeur et de la réduction de la TS liée au traitement. Ce type d'équation peut tenir compte à la fois des limitations de croissance de la tumeur liées à son environnement (la tumeur ayant un espace limité pour croître par exemple) et de l'apparition de résistances au traitement (réduisant de ce fait l'effet du traitement).

Tham et al. (135) ont publié en 2008 un modèle décrivant la TS pour des patients atteints de CPNPC traités par gemcitabine + carboplatine. Le modèle utilisé, similaire à un modèle Gompertz, était écrit de la manière suivante :

$$\frac{dTS}{dt} = \left(TS_0 \times \frac{1}{T_{turnover}} \times Effet - \frac{1}{T_{turnover}} \times TS(t) \right) \times TS(t)$$

Où TS_0 est la taille tumorale à *baseline*, $T_{turnover}$ une constante de second-ordre du turnover tumoral, et où *Effet* représente l'effet décrit par un modèle Emax de la façon suivante :

$$Effet = \frac{Emax - Ce}{Amt_{50} + Ce}$$

Avec *Emax* l'effet maximum du traitement (fixé à 1 par Tham et al.), *Ce* la concentration du traitement dans un compartiment d'effet et Amt_{50} représentant la concentration à laquelle 50% de l'effet maximal est atteint.

Ce modèle, qui tient compte de l'exposition au traitement (dit « *exposure-driven* »), a hérité d'une caractéristique importante d'un modèle Gompertz : il approche d'une asymptote, ce qui implique dans ce cas que la taille tumorale ne peut excéder un maximum. Il n'a pas été possible dans cette étude d'estimer la croissance tumorale à la *baseline* (de ce fait assumée comme nulle) et ce modèle n'a pas pu décrire une croissance tumorale au-dessus de la *baseline*.

Wang et al. (13) ont modélisé en 2009 la TS dans 4 études de CPNPC. L'évolution de la TS a été définie selon une croissance linéaire et une réduction exponentielle selon l'équation suivante :

$$TS(t) = TS_0 \times e^{-S \times t} + PR \times t$$

Où TS_0 est la TS à *baseline*, S est la constante de réduction de TS exponentielle et PR est la constante de croissance tumorale linéaire.

Le modèle obtenu n'est cette fois-ci pas *exposure-driven*. Un modèle non *exposure-driven* est plus simple car il nécessite de poser moins d'hypothèses qu'un modèle *exposure-driven*. Il peut par exemple être difficile dans l'utilisation de thérapies combinées d'évaluer la contribution de chaque traitement à l'effet observé. Un modèle *exposure-driven* peut en revanche être utilisé plus simplement pour explorer des schémas posologiques ou des doses nouvelles.

Ce modèle a été appliqué à d'autres études, comme dans le CPNPC (14) et le carcinome rénal (136).

Un modèle similaire combinant une croissance linéaire et une réduction exponentielle a été utilisé par Stein et al. dans le carcinome rénal traité par everolimus (137), dans lequel le paramètre de réduction de la TS lié au traitement est dépendant de la dose journalière administrée.

Claret et al. (6) ont développé un modèle de TGI en 2009 pour la capecitabine dans le cancer colorectal. Il est décrit par les équations suivantes :

$$\frac{dT_S}{dt} = k_g \times TS(t) - k_d(t) \times Exposition \times TS(t)$$

Avec

$$TS(0) = TS_0$$

Et

$$k_d(t) = k_d(0) \times e^{-\lambda \times t}$$

Où TS_0 est la TS à *baseline*, k_g est le taux de croissance tumorale, k_d est le taux de réduction de la TS lié au traitement qui diminue exponentiellement avec le temps en fonction du paramètre de résistance λ . L'exposition correspond ici à la dose journalière.

Ce modèle *exposure-driven* a été appliqué par la suite à différentes pathologies cancéreuses, ainsi qu'à des bithérapies dans des études ultérieures (18,138–144).

Le modèle développé par Claret et al. a été simplifié ultérieurement (8), ce qui lui a permis de passer d'un modèle *exposure-driven* à un modèle non *exposure-driven*. Cette version simplifiée du modèle retire l'exposition des équations. Cependant, le paramètre k_d est désormais un taux de réduction de la TS lié au traitement ajusté à l'exposition, et le paramètre de résistance λ tient compte à la fois de l'apparition de résistance au traitement et du changement d'efficacité lié à un changement de dose éventuel. Ce modèle simplifié est représenté par l'équation suivante :

$$TS(t) = TS_0 \times \exp \left[k_g \times t - \frac{k_{de}}{\lambda} \times (1 - e^{-\lambda \times t}) \right] + \varepsilon$$

Où TS_0 est la TS à *baseline*, k_g est le taux de croissance tumorale, k_{de} est le taux de réduction de la TS lié au traitement ajusté à l'exposition, λ est le facteur de résistance au traitement tenant compte des modifications de dose et ε est une erreur résiduelle additive.

Ce modèle simplifié a notamment été utilisé dans le cancer colorectal (8) et gastrique (11).

Ribba et al. (145) ont également proposé un modèle de TS dans le gliome. Ce modèle se base sur l'hypothèse que des cellules prolifératives passent en quiescence. Les cellules prolifératives ont une croissance logistique dans ce modèle. Le traitement affecte l'ADN, menant à la destruction des cellules prolifératives, tandis que les cellules quiescentes peuvent soit mourir soit réparer les dommages subis et redevenir prolifératives.

Ce modèle a permis dans le cas de cette étude d'expliquer la réponse prolongée de la tumeur après l'arrêt du traitement.

2. Modélisation des marqueurs

La modélisation est également effectuée pour décrire l'évolution de différents marqueurs mesurables. Il est possible de modéliser des marqueurs tumoraux (qui peuvent permettre de décrire la charge tumorale plus précisément que la TS) ou des biomarqueurs caractérisant la réponse au traitement.

a. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont produits par le cancer ou par le corps en réponse au cancer. Des marqueurs tumoraux connus sont par exemple l'antigène prostate-spécifique dans le cancer de la prostate, la protéine-M dans le myélome, l'antigène du cancer 125 dans le cancer de l'ovaire et l'antigène carcinoembryonnaire dans le cancer colorectal.

Ces marqueurs sont mesurables directement dans le sang et sont une alternative pour décrire la charge tumorale, potentiellement plus précise que la mesure de la TS (moins subjectifs, moins coûteux, plus simples à effectuer) (128,129,133).

Des modèles existent pour modéliser l'évolution de ces facteurs tumoraux. Jonsson et al. ont utilisé un modèle dérivé du modèle TGI pour décrire l'évolution de la protéine-M dans le myélome (146).

Desmée et al. (9) ont développé un modèle joint reliant l'évolution de l'antigène prostate-spécifique et la survie dans le cancer de la prostate. Ce modèle décrit l'évolution des cellules de la prostate et de l'antigène prostate spécifique selon les équations suivantes :

$$\frac{dC}{dt} = r(1 - e(t)) \times C(t) - dC(t)$$

$$\frac{dPSA}{dt} = pC(t) - \delta PSA(t)$$

Où C représente les cellules de la prostate et cancéreuses, r le taux de prolifération de ces cellules en l'absence de traitement, d le taux d'élimination des cellules de la prostate, PSA l'antigène prostate spécifique, p la sécrétion de PSA par C , δ le taux d'élimination de PSA et $e(t)$ l'effet du traitement temps-dépendant. Dans ce modèle, il est considéré que le traitement

est efficace jusqu'à un certain temps, et que passé ce temps le cancer échappe au traitement et l'effet du traitement passe à 0.

b. Biomarqueurs

Les biomarqueurs sont des molécules biologiques trouvées dans le sang, d'autres fluides corporels ou des tissus, qui sont un signe d'un processus normal ou anormal, ou d'une pathologie. Un biomarqueur peut être utilisé pour décrire comment l'organisme répond à un traitement.

La modélisation PK/PD des biomarqueurs a essentiellement été effectuée pour le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et ses récepteurs (147–150).

Ces modèles se basent sur des modèles de réponse indirecte, où le biomarqueur a en l'absence de traitement une constante de production d'ordre zéro et une constante d'élimination d'ordre un, la *baseline* de biomarqueur correspondant au ratio de la production sur l'élimination. Le traitement a alors pour effet de stimuler ou inhiber la production ou l'élimination du biomarqueur (par un modèle Emax par exemple) (128).

3. Modélisation d'effet indésirables

Il est également possible de modéliser certains effets indésirables des traitements anticancéreux.

Un effet indésirable fréquent en chimiothérapie notamment est la myélosuppression. La myélosuppression est caractérisée par une production réduite des cellules sanguines dans la moelle osseuse, c'est un effet indésirable limitant pour beaucoup de chimiothérapies.

Un modèle de myélosuppression a été publié par Friberg et al. (151), et il a été appliqué dans de nombreuses autres études (152–158). Ce modèle se base en partie sur la physiologie. Il divise les cellules sanguines en différents compartiments :

- Un compartiment contenant les cellules souches et progénitrices.
- Trois compartiments de transit contenant les cellules en maturation.

- Un compartiment contenant les cellules sanguines circulantes observées.

Le modèle est représenté en Figure 5 et est décrit par les équations suivantes :

$$\frac{dProl}{dt} = k_{prol} \times Prol \times (1 - E_{drug}) \times \left(\frac{Circ_0}{Circ}\right)^\gamma - k_{tr} \times Prol$$

$$\frac{dTransit1}{dt} = k_{tr} \times Prol - k_{tr} \times Transit1$$

$$\frac{dTransit2}{dt} = k_{tr} \times Transit1 - k_{tr} \times Transit2$$

$$\frac{dTransit3}{dt} = k_{tr} \times Transit2 - k_{tr} \times Transit3$$

$$\frac{dCirc}{dt} = k_{tr} \times Transit3 - k_{circ} \times Circ$$

Où *Prol* représente les cellules prolifératives, k_{prol} est une constante représentant taux de division / prolifération, E_{drug} représente l'effet du médicament, $\left(\frac{Circ_0}{Circ}\right)^\gamma$ représente un mécanisme de feedback des cellules circulantes sur la prolifération, k_{tr} est la constante de transit permettant un délai entre l'effet et l'observation, *Transit* représentent les cellules en différents stades de maturation, et *Circ* représente les cellules matures circulantes. k_{circ} représente la constante d'élimination naturelle des cellules circulantes et a été assumé égal à k_{tr} . Le temps de transit moyen MTT est également estimé, il est égal au nombre de compartiments de transit +1 divisé par k_{tr} .

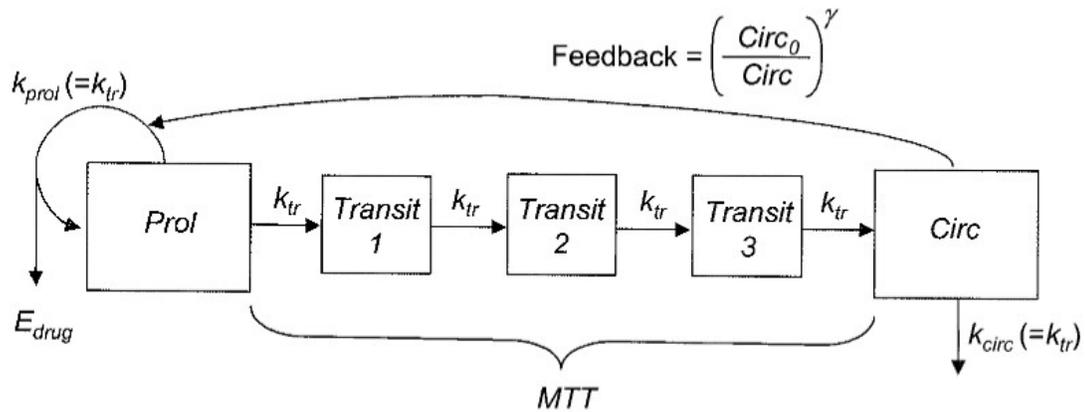


Figure 5 Modèle de myélosuppression de Friberg et al. (151)

4. Modélisation du Time To Event

Les modèles décrivant la TS, des marqueurs ou des effets indésirables permettent de dériver différentes métriques.

Ces métriques pourront être utilisées pour être reliés à certains endpoints cliniques, notamment en oncologie à la survenue d'évènements liés à la survie (OS, PFS...). C'est ce que l'on appelle de l'analyse du Time To Event (TTE).

L'analyse du TTE se fonde tout d'abord sur la notion d'évènement. Il est important de définir quels sont les évènements qui peuvent être analysés par un modèle de TTE.

Dans le cas de la modélisation en oncologie, les modèles TTE sont généralement appliqués à l'OS. Dans le cas d'un modèle TTE d'OS, le seul évènement possible sera le décès. Dans ce cas, l'évènement ne peut se produire qu'une fois, mais ce n'est pas le cas de tous les évènements. Dans certaines analyses du TTE il est possible que les évènements se produisent plusieurs fois (si on analyse la survenue d'effets indésirables par exemple), ce sont alors des analyses du TTE répétées.

Dans notre cas, la modélisation TTE étudiée est celle de l'OS, soit un évènement ne pouvant se produire qu'une seule fois : le décès.

La censure est très importante en TTE (159). En effet, ce type d'analyse s'intéresse à la survenue d'un évènement. Cependant, tous les individus participant à l'étude n'auront pas d'évènement, et ce pour plusieurs possibles raisons :

- L'étude a une durée limitée. L'évènement pour un patient donné peut ne pas se produire avant la fin de l'étude, auquel cas ce patient sera censuré à la fin de l'étude. L'évènement, en supposant qu'il allait se produire, se passera après la fin de l'étude. Cette censure est souvent appelée censure à droite.
- Le patient est perdu de vue durant le suivi de l'étude. Le patient peut être perdu de vue définitivement, ou simplement durant un certain temps. Par exemple, si un évènement se produit pour un patient entre le début de l'étude et le jour de la première visite de suivi. L'évènement se produit mais il peut être impossible de savoir quand l'évènement s'est précisément produit par rapport au début de l'étude. On parle alors de censure à gauche. Un autre exemple pourrait concerner cette même étude, mais cette fois pour un patient dont on sait que l'évènement s'est produit entre la première et la deuxième visite de suivi. Cette fois on sait que l'évènement s'est produit dans l'intervalle de temps entre la première et la deuxième visite de suivi mais pas à quelle date précise. On parle alors de censure par intervalle.
- Le patient subit un autre évènement rendant le suivi impossible.

La censure est importante car elle peut constituer une perte d'information, et il est important d'en tenir compte lors des analyses TTE.

Une notion majeure de la modélisation TTE est la compréhension de la notion de risque (ou *hazard*). Le risque est similaire à la notion de constante d'élimination en pharmacocinétique (160) : En pharmacocinétique, l'élimination d'une molécule dépend de la constante d'élimination et de la quantité de molécule présente ; En TTE d'OS, le nombre de décès dépend du risque et du nombre de personnes en vie.

Deux fonctions importantes peuvent être définies en analyse de survie (159–161):

- La fonction de survie $S(t)$ décrit la probabilité qu'un individu survive du temps 0 jusqu'au temps t . L'analyse de la fonction $S(t)$ à différents temps t peut être très informative sur les données de TTE.

- La fonction de risque $h(t)$ décrit la probabilité qu'un individu sous observation au temps t ait un évènement à ce temps. C'est un risque instantané au temps t pour un individu vivant au temps t .

Ces 2 fonctions sont opposées : la fonction de survie se concentre sur la non survenue de l'évènement, et la fonction de risque sur la survenue de l'évènement.

La probabilité de survie peut être analysée par la méthode Kaplan-Meier (162). Cette méthode considère que les évènements se produisent indépendamment les uns des autres. Ainsi la probabilité de survie à un temps t_i $S(t_i)$ est calculée à partir du temps t_{i-1} $S(t_{i-1})$ selon la formule suivante :

$$S(t_i) = S(t_{i-1}) \times \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

Avec d_i le nombre d'évènements au temps t_i , n_i le nombre de patients vivants juste avant t_i .

La courbe de Kaplan Meier, qui représente la probabilité de survie de Kaplan Meier en fonction du temps, est un standard de la représentation des données de survie.

Il est également possible de confronter plusieurs sous-populations entre elles (comparaison de la survie en fonction du sexe dans une étude par exemple) et d'effectuer une analyse non-paramétrique nommée log-rank test (163) qui teste l'hypothèse nulle qu'il n'y a aucune différence entre différentes populations en termes de probabilités d'évènement. Il se base, tout comme les courbes Kaplan Meier, sur les suppositions que la censure n'est pas liée au pronostic, que la probabilité de survie est semblable entre les individus recrutés tôt ou tard dans l'étude, et que les évènements se produisent bien au temps spécifié. Un exemple de courbe de Kaplan Meier avec log-rank test est donné en Figure 6.

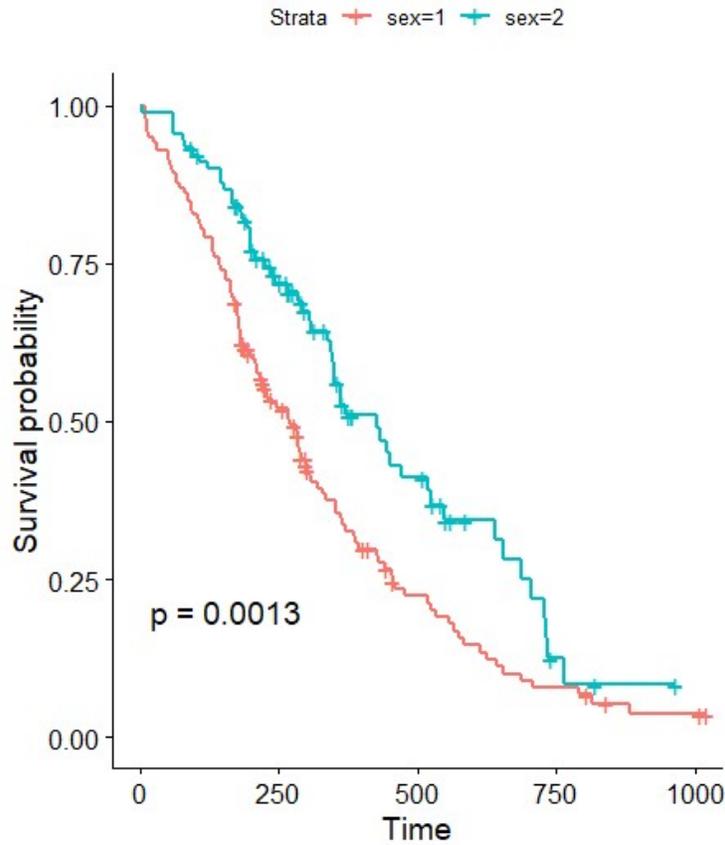


Figure 6. Courbes de Kaplan Meier pour les individus des 2 sexes avec p-value du log-rank test. Données issues du dataset lung du package survival sur R (164).

La forme générale de la fonction risque, proposée par Cox et al. (165,166) est la suivante :

$$h(t) = h_0(t) \times e^{b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+\dots+b_px_p}$$

Cette façon de modéliser le risque est connue sous le nom de « *Cox proportional hazards model* » (161,167–169). Elle considère que le risque à un temps t $h(t)$ est déterminé à partir d'un risque *baseline* à ce temps t $h_0(t)$, et d'un jeu de p covariables (x_1, x_2, \dots, x_p) dont l'impact est mesuré par des coefficients b respectifs à chaque covariable (b_1, b_2, \dots, b_p).

Ces covariables, utilisées comme prédicteurs de survie, peuvent être des métriques issues de modélisation, des caractéristiques des patients, des caractéristiques cliniques de la maladie...

Le modèle de Cox est considéré comme semi-paramétrique, car il ne fait aucune hypothèse sur la distribution de la *baseline* de la fonction risque $h_0(t)$.

Cependant, ce modèle se base sur une autre hypothèse. Elle est particulièrement importante lorsque l'on cherche à utiliser ce modèle pour comparer plusieurs traitements par exemple et obtenir un *hazard ratio* (169), qui est une estimation du ratio du risque entre les deux groupes de traitement. Cette hypothèse est celle des *proportional hazards* (170,171), c'est-à-dire que le ratio du risque entre deux individus est constant au cours du temps (les risques sont proportionnels). Il est donc important de vérifier cette hypothèse lorsqu'on cherche à utiliser ce modèle pour comparer des traitements.

En modélisation de survie, on peut enfin utiliser un modèle paramétrique de survie (160,167,168,170,172–177).

Un modèle paramétrique de survie, parfois appelé « *accelerated failure time model* », estime la distribution des temps de survie et donc celle de la *baseline* de la fonction risque $h_0(t)$. Différentes distributions des temps de survie peuvent être testées. On peut notamment citer :

- Distribution exponentielle : le risque est constant au cours du temps.

$$h(t) = \Lambda$$

- Distribution Gompertz : le risque augmente au cours du temps (Λ et $\gamma > 0$).

$$h(t) = e^{\Lambda + \gamma t}$$

- Distribution Weibull : Cette distribution utilise un paramètre d'échelle (*scale*) Λ et un paramètre de forme (*shape*) γ . Le risque augmente avec le temps si γ est supérieur à 1, est constant si γ est égal à 1, ou diminue avec le temps si γ est inférieur à 1.

$$h(t) = \Lambda \times \gamma \times t^{\gamma-1}$$

- D'autres distributions : log-normale, log-logistique...

Un modèle paramétrique de survie part donc de l'hypothèse que la bonne distribution des temps de survie a été choisie par rapport aux données observées.

Des covariables prédictives de la survie peuvent être ajoutées à un modèle paramétrique de la même façon que pour un modèle *Cox proportional hazards*. Dans ce cas, l'hypothèse additionnelle que l'effet des covariables sur la survie est constant au cours du temps doit également être faite.

5. Approche de prédiction de survie

L'approche de prédiction de survie, développée notamment par Bruno & Claret (6,178) se base sur une combinaison de modèles similaire à ce qui est présenté en Figure 4.

Cette approche cherche à répondre au besoin de nouvelles méthodes pour optimiser le processus de développement clinique en oncologie. Son objectif est de pouvoir améliorer la sélection des candidats médicaments et optimiser le design des études cliniques.

Dans la publication de 2009, Claret et al. (6) ont utilisé des données d'étude de phase II de la capecitabine dans le cancer colorectal, ainsi que des données historiques de phase III du fluorouracile pour développer un modèle TGI comme présenté précédemment. Ils ont ensuite développé un modèle de survie paramétrique (sur les données historiques de phase III du fluorouracile) qui incluait des prédicteurs significatifs du temps de survie : le changement de TS entre la *baseline* et la semaine 7, et la TS à *baseline*. Une étude de phase III indépendante de validation a été simulée, puis les résultats de la simulation ont été comparés aux résultats réels d'une vraie étude de phase III de la capecitabine.

En résumé, cette approche vise, à partir de résultats connus d'une étude de phase II par exemple, à décrire au mieux (via des modèles de TS, de marqueurs, d'effets indésirables...) les caractéristiques du patient et de sa pathologie, puis à déterminer quelles caractéristiques sont prédictives de la survie à l'aide d'un modèle de survie paramétrique.

Ce modèle (que cela se fasse en 2 étapes ou via un modèle joint) est ensuite utilisé pour décrire la survie (OS généralement), puis la prédire dans une étude de phase III à venir ou en cours par exemple. Dans le cas où l'étude est déjà complétée il est possible de comparer les résultats prédits aux résultats observés.

Ce type d'approche a été appliqué par la suite pour diverses pathologies dans la bibliographie. En voici quelques exemples publiés :

- Wang et al. (13) ont utilisé un modèle de TS pour évaluer la relation entre la TS et l'OS dans 4 études de CPNPC.
- Claret et al. (14) ont utilisé le modèle de Wang et al. pour prédire l'OS d'une étude de phase III du motesanib dans une population de patients asiatiques à partir des résultats d'une étude de phase III ayant échoué dans une population plus générale.
- Claret et al. (8) ont utilisé une version simplifiée du modèle TGI pour évaluer les métriques de TS pouvant être prédictives d'OS sur 2 études de phase III dans le cancer colorectal.
- Claret et al. (17) ont utilisé un modèle TGI pour établir un lien entre la TS et l'OS dans le carcinome rénal à partir de 10 études de phase II ou III.
- Desmée et al. (9) ont utilisé un modèle reliant la quantité de cellules prostatiques et d'antigène prostate-spécifique à l'OS par un modèle joint et en 2 étapes dans le cancer de la prostate.
- Han et al. (11) ont utilisé le modèle TGI simplifié pour prédire l'OS d'une étude de phase III potentielle dans le cancer gastrique.
- Zecchin et al. (19) ont utilisé le modèle TGI pour établir le lien entre la TS et l'OS dans le cancer ovarien.
- Tate et al. (18) ont utilisé un modèle TGI pour relier la dynamique tumorale à l'OS pour les associations paclitaxel/gemcitabine et docetaxel/gemcitabine dans 3 études de phase III dans le cancer du sein.
- Tardivon et al. (10) ont utilisé un modèle joint pour prédire la survie dans une étude de phase III à partir de données de TS d'une étude de phase II, dans le carcinome urothélial.

- Netterberg et al. (16) ont utilisé un modèle de TS pour prédire l'OS dans le CPNPC.

Dans ce type d'approche, plusieurs métriques sont utilisées pour prédire l'OS.

Cela peut être des caractéristiques intrinsèques au patient et à son état, comme la TS à *baseline*, ou le statut ECOG à l'inclusion, des marqueurs comme l'antigène prostate spécifique ou le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, ou bien des métriques dérivées du modèle TS. Parmi ces métriques du modèle TS, on peut notamment citer (7) :

- Un changement de TS au début de l'étude : cette métrique d'efficacité précoce mesure l'écart (relatif ou non) en TS entre le début de l'étude et généralement la fin du 2^{ème} cycle de traitement (6 à 8 semaines). Ce calcul peut se faire sur les données observées ou prédites par le modèle.
- Des paramètres du modèle de TS : paramètres individuels d'efficacité du traitement, de croissance de la tumeur...
- Le *Time to Tumor Growth* : cette métrique est dérivée des paramètres du modèle, et prédit le temps où le traitement va cesser de faire effet et la tumeur va recommencer à croître.

Modélisation non-linéaire à effets mixtes

La modélisation, comme décrite précédemment dans le cadre de la modélisation en oncologie, consiste à décrire des données PK et/ou PD par des modèles mathématiques et statistiques.

La modélisation est devenue une partie intégrante du développement clinique d'un médicament, à tous les stades du développement, et est reconnue par les instances réglementaires (179–181).

Un modèle est une représentation simplifiée d'un système. La simplification d'un modèle est liée à l'utilisation prévue pour ce modèle (182). Un modèle ne peut jamais être « vrai », il est plutôt jugé à sa capacité à être adapté à son objectif, à ce qu'il cherche à accomplir. Cette idée a été historiquement notamment soutenue par une citation de George Box (183) : “Essentially, all models are wrong, but some are useful.”.

Cela implique qu'un modèle doit être fidèle et crédible. Pour être fidèle, un modèle doit correspondre aux composantes les plus importantes de la réalité, et décrire les données correctement. Pour être crédible, les hypothèses posées pour la création du modèle doivent être justifiées, plausibles.

1. Approche de population

Dans ce travail, la modélisation qui est étudiée est une modélisation non-linéaire à effets mixtes, avec une approche de population.

L'approche de population en modélisation PK/PD est un outil pour décrire la relation entre les caractéristiques des individus et l'exposition (PK) à la molécule et les effets (PD) observés. En effet, il existe une variabilité inter-individuelle, que ce soit au niveau de l'exposition à une molécule ou sur la réponse de l'organisme à cette molécule. Cette variabilité inter-individuelle peut être liée à différents facteurs, comme l'âge, le poids, des facteurs génétiques...

Des méthodes historiquement utilisées pour estimer les paramètres d'une population étaient une approche « *naïve pooled* » où les données de tous les individus étaient regroupées et modélisées ensemble, ou bien une approche « *two-stage* » où les observations pour chaque individu étaient modélisées séparément, puis une corrélation entre les paramètres individuels était faite pour estimer les paramètres de population.

L'approche de population en « *one-stage* », introduite par Sheiner et al. en 1977 (184) règle une partie des problèmes inhérents aux approches utilisées précédemment. Avec une approche de population, les données de tous les individus sont modélisées simultanément, la moyenne et la variance dans la population sont estimées simultanément en incluant une modélisation possible des covariables à l'origine de la variabilité inter-individuelle, puis les paramètres individuels sont calculés dans la continuité de ce processus « *one-stage* ».

En effet, la notion d'approche de population n'exclut pas l'importance de l'individu : chaque individu contribue à la description de la variabilité et à l'explication de cette variabilité par l'analyse des covariables.

L'approche de population apporte plusieurs avantages, notamment (185,186) :

- Elle peut analyser des « *sparse data* » où l'on a que peu de données par individu.
- Elle permet d'identifier des sous-groupes qui n'auraient peut-être pas été identifiés autrement.
- Elle permet l'identification des covariables importantes pour expliquer la variabilité.
- Elle permet d'inclure et d'utiliser des connaissances antérieures sur le sujet.
- Elle permet d'explorer des scénarios éventuels non testés dans la réalité.

Cependant, l'approche de population reste une méthode complexe pour laquelle peu « d'experts » sont disponibles, qui demande beaucoup de temps pour un résultat qui peut varier d'une personne à l'autre (des analystes différents ne développeront pas le même modèle sur les mêmes données) (185,186).

2. Modèles non linéaires à effets mixtes

Les modèles utilisés sont des modèles non-linéaires à effets mixtes. Comme son nom l'indique, un modèle non-linéaire à effets mixtes utilise une régression non-linéaire, c'est-à-dire que sa fonction de régression $f(x, \theta)$ est non linéaire dans les paramètres du modèle θ .

Un modèle non-linéaire à effets mixtes fait appel à différents effets, à savoir des effets fixes et des effets aléatoires (182,186,187).

Les effets fixes sont des paramètres qui ont la même valeur pour tous les individus. Ce sont les paramètres typiques de la population, qui représentent la valeur moyenne d'un paramètre ou d'une relation entre des covariables et des paramètres dans la population.

Les effets aléatoires représentent la différence entre la valeur du paramètre pour un individu et la valeur de la population. Les variabilités généralement observées en analyse de population peuvent être séparées en différents types de variabilité :

- La variabilité inter-individuelle : Elle représente la variabilité observée entre les différents individus de la population.
- La variabilité résiduelle : Elle représente la variabilité inexpliquée dans les données après étude des autres sources de variabilité.
- La variabilité inter-occasion : Elle représente la variabilité observée au sein d'un individu d'une occasion (observation) à une autre.

Un modèle non-linéaire à effet mixte comprend plusieurs composantes (182,186,187) :

- Un modèle structurel, qui va décrire la réponse moyenne de la population. Le modèle structurel ne comprend en principe pas de covariables. Il peut cependant arriver qu'une covariable ait une influence importante et connue sur un paramètre du modèle et qu'elle soit incluse dans le modèle structurel dès le départ.
- Il peut contenir un sous-modèle de covariables, qui va décrire l'influence des différentes covariables sur les paramètres du modèle.
- Un modèle statistique, qui va décrire la variabilité autour du modèle structurel.

Les observations y_{ij} de l'individu i ($i=1, \dots, N$) à la mesure j ($j=1, \dots, n$) suivent une fonction non linéaire f (le modèle de structure), telle que :

$$y_{ij} = f(x_{ij}; \varphi_i) + g(x_{ij}; \varphi_i)\varepsilon_{ij}$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

Où y_{ij} est la j ème observation du i ème individu, f est la fonction du modèle de structure, g est la fonction du modèle d'erreur (souvent égale à f (erreur proportionnelle) ou à 1 (erreur additive)), x_{ij} sont les variables du design de la j ème observation du i ème individu, φ_i est le vecteur des paramètres du modèle pour le i ème individu, et ε_{ij} l'erreur résiduelle de variance σ^2 .

Les paramètres du modèle pour l'individu dépendent des covariables et des effets aléatoires de la façon suivante :

$$\varphi_i = A_i\mu + \eta_i$$

$$\eta_i \sim N(0, \Omega)$$

Où A_i est la matrice de covariables du i ème sujet, μ le vecteur des paramètres fixes de population, η_i le vecteur des effets aléatoires, et Ω la matrice variance-covariance des paramètres d'effets aléatoires.

3. Estimation

L'estimation est le processus qui permet au modèle d'aboutir aux « meilleures » valeurs de paramètres possibles. En modélisation, l'estimation s'appuie sur le critère du maximum de vraisemblance (182,186). Avec un jeu de données prédites et observées, il est considéré que les données prédites prennent une valeur dans un certain intervalle de valeurs possibles. La vraisemblance quantifie la déviation des données observées par rapport à cette distribution des valeurs prédites possibles.

Pour un modèle, la maximum likelihood est résumée en une valeur : la fonction objective ou « *objective function value* » (OFV). La valeur minimale de l'OFV au sein d'un modèle correspond aux valeurs de paramètres associées au « *best fit* » pour ce modèle. La valeur de l'OFV n'a pas de sens en elle-même mais elle permet de comparer différents modèles.

Afin d'effectuer l'estimation et trouver la valeur minimale de l'OFV, une régression non-linéaire doit être réalisée. En l'absence de solution algébrique, il est nécessaire de mettre en œuvre un algorithme itératif. Cet algorithme part de valeurs initiales des paramètres (choisies par l'utilisateur), puis cherche dans l'espace des paramètres un jeu de valeurs de paramètres aboutissant à une réduction de l'OFV. Le processus se répète, avec des méthodes de recherche variant d'un algorithme à l'autre (certains font une recherche aléatoire, d'autres selon des motifs particuliers...) jusqu'à remplir certaines conditions qui définissent l'arrêt de l'algorithme et l'atteinte des valeurs de paramètres « *best fit* ».

Il faut cependant tenir compte du fait que ces algorithmes effectuent une recherche « locale » des valeurs de paramètres, ce qui implique que le minimum d'OFV atteint par le modèle n'est pas nécessairement le minimum d'OFV « global » à l'échelle de toutes les valeurs possibles des paramètres. C'est pour cela que le point de départ (les « *initial estimates* ») des valeurs de paramètres est important.

4. Simulation

La simulation désigne le processus de simulation de nouvelles données à partir d'un modèle existant (182,186).

La simulation considère l'ensemble des composants du modèle et des données, interconnectés entre eux si nécessaires. Cela peut être les paramètres du modèle, les temps de mesure et les doses administrées par exemple. Chacun de ces éléments subira un traitement particulier au cours de la simulation, qui est défini à l'avance. Dans ce même exemple, on peut considérer que les temps de mesure et les doses seront fixes, mais que les paramètres du modèle varieront et seront liés entre eux.

En modélisation avec une approche de population, il a été vu qu'il y a des effets fixes et des effets aléatoires. La présence de ces effets aléatoires, qui permettent de décrire la variabilité observée sur les données réelles, implique qu'ils doivent être recréés fidèlement lors de la simulation.

Ainsi, si la simulation est répétée un certain nombre de fois, on s'attend à ne pas avoir le même résultat : les effets aléatoires font qu'on ne puisse pas observer les mêmes données systématiquement. Cela est logique par exemple dans le cas de la simulation d'un essai clinique,

où on ne s'attend pas à avoir la même population à chaque étude dans la réalité, et les mêmes résultats. Ces simulations sont alors dites stochastiques, souvent appelées simulations de Monte Carlo.

La simulation de Monte Carlo repose sur sa capacité à générer des nombres aléatoires, qui ne se répètent pas et sont indépendants les uns des autres. La simulation peut générer une distribution (normale, log-normale, ou n'importe quelle fonction de densité de probabilité) dont la moyenne et l'écart type sont issus de l'estimation, puis tirer des valeurs dans cette distribution pour générer les données simulées.

Les simulations stochastiques sont généralement répétées sur un nombre important de réplicats (plusieurs centaines à plusieurs milliers) afin d'augmenter la robustesse du procédé.

Partie II : Travail d'évaluation de l'impact du design d'étude sur la modélisation d'inhibition de la croissance tumorale, la modélisation de survie, et la prédiction de survie

Matériels & Méthodes

1. Données / Design d'études cliniques

Les données utilisées pour simuler les études cliniques se basent sur le travail de Tate et al.(18).

La simulation d'études de phase II a été faite selon différents designs d'étude afin de pouvoir en évaluer l'impact sur l'approche de prédiction de l'OS. Dans toutes les études de phase II simulées, une mesure de TS est effectuée à l'inclusion au jour 0 de l'étude (la mesure *baseline*), les patients reçoivent le traitement à évaluer une fois par jour pendant 126 jours à partir du 1^{er} jour de l'étude, puis le traitement est interrompu pour le reste de l'étude, avec un suivi de la TS allant jusqu'à 365 jours d'étude.

Trois aspects du design d'étude ont été modifiés : le nombre de patients inclus dans l'étude, le nombre de mesures de TS par patient et la durée de l'étude (il n'y a plus de suivi de la survie au-delà de la fin de l'étude, c'est une forme de censure à droite). Chacun de ces trois aspects a 3 variantes : un design pauvre (peu de patients, peu de mesures de TS, étude courte), un design proche des designs habituellement observés (plus de patients, plus de mesures de TS, étude plus longue), ainsi qu'un design plus riche (beaucoup de patients, beaucoup de mesures de TS, étude longue).

En faisant varier un à un chacun de ces aspects par rapport au design standard, on obtient 7 scénarios d'études de phase II : 1 scénario du design standard et 6 scénarios faisant varier l'un des aspects vers un design plus pauvre ou plus riche. 500 études ont été simulées pour chaque scénario. Les scénarios d'études de phase II sont résumés dans le Tableau 1.

La simulation d'étude de phase III a été effectuée indépendamment selon un design unique. Chaque étude de phase III simulée inclut 500 patients, traités 1 fois par jour pendant 126 jours. La taille tumorale est mesurée à 5 visites (J0, J56, J126, J238, J365) et la durée de l'étude est de 5 ans. 500 études de phase III ont été simulées : les mêmes études de phase III simulées ont été utilisées pour tous les scénarios.

Scénario Design	1 (standard)	2	3	4	5	6	7
Traitement	1x/jour 126J	1x/jour 126J	1x/jour 126J	1x/jour 126J	1x/jour 126J	1x/jour 126J	1x/jour 126J
Nombre de patients	150	300	50	150	150	150	150
Nombre de mesures de taille tumorale	5 (J0, J56, J126, J238, J365)	5 (J0, J56, J126, J238, J365)	5 (J0, J56, J126, J238, J365)	1 / 7 jours (J0, J7, J14...)	3 (J0, J126, J365)	5 (J0, J56, J126, J238, J365)	5 (J0, J56, J126, J238, J365)
Durée de l'étude	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	5 ans	2 ans

Tableau 1. Design d'étude de phase II pour les différents scénarios évalués

Le nombre de mesures de taille tumorale pour les différents scénarios a été choisi après analyse d'optimal design avec le package PopED sur R (188,189). L'optimal design permet de prédire l'incertitude sur l'estimation des paramètres d'un modèle en fonction du design donné. Ainsi, l'incertitude prédite pour les paramètres du modèle TGI était bien plus élevée avec seulement 3 mesures de TS (scénario 5).

2. Simulation de taille tumorale et métriques

Le modèle utilisé pour simuler la TS est le même que celui utilisé par Tate et al. (18). Il correspond au modèle utilisé par Claret et al. (6). Ce modèle décrit la TS en fonction du temps, en prenant en compte l'effet du traitement, l'exposition au traitement, la croissance naturelle de la tumeur et l'apparition de résistance au traitement. Il est décrit par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dT_S}{dt} = k_g \times TS(t) - k_d \times Exposition \times TS(t) \times e^{-\lambda \times t}$$

Avec

$$TS_0 = BASE$$

Où TS est la taille tumorale, k_g est le taux de croissance tumorale, k_d est le taux de réduction de la tumeur lié au traitement, λ est le facteur de résistance au traitement temps-dépendant et BASE est la taille tumorale estimée au jour 0 de l'étude. L'Exposition est une mesure de la présence du traitement dans l'organisme (ici l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps AUC).

La valeur des paramètres utilisée pour la simulation est similaire à celle estimée par Tate et al. (18) pour le Docetaxel, à l'exception de l'erreur résiduelle ε modélisée ici de manière proportionnelle (afin de ne pas simuler de valeurs négatives de TS). Les valeurs des paramètres de population θ (effets fixes) et ω (écart-type des effets aléatoires pour la variabilité inter-individuelle, modélisés de façon exponentielle) sont indiquées dans le Tableau 2.

Paramètre	Valeur du θ	Valeur de ω^2
BASE (cm)	5.81	0.56
k_g (/j)	0.000918	1
k_d ($\mu\text{mol/L} \cdot \text{j}$)	0.00000325	0.3091
λ (/j)	0.0076	0.2314
$\varepsilon_{\text{proportionnelle}}^2$	Valeur de ε 0.2	

Tableau 2. Valeurs des paramètres du modèle de simulation TGI d'étude de phase II

Pour tous les individus, l'exposition journalière a été fixée à une AUC de 3140h $\mu\text{g/l}$ (AUC prédite typique d'une femme de 50 ans, avec une surface corporelle de 1.63m² recevant une perfusion de 75mg/m² de Docetaxel sur 1h selon Tate et al. (18)). Cela implique l'absence de variabilité pharmacocinétique pour tous les individus simulés. Il a été choisi d'utiliser l'AUC pour simplifier la méthodologie et réduire la complexité du modèle (écriture, temps de calcul, instabilité). L'approche de prédiction de survie a déjà été utilisée par une approche K-PD utilisant uniquement la dose (6) et a déjà été rendue indépendante de l'exposition (8,11).

Pour chaque scénario, la dynamique tumorale a été simulée pour 500 études de phase II. De plus, 500 études de phase III ont été simulées une fois. Les simulations ont été effectuées en utilisant le logiciel NONMEM 7.4 et PsN version 4.8.0 (outil SSE, « *Stochastic Simulation and Estimation* »).

Pour chaque individu simulé, des métriques tumorales ont été dérivées afin de les utiliser comme prédicteurs de survie. Ces métriques sont des métriques habituellement testées pour

cette approche, et sont celles qui ont été identifiées significatives par Tate et al. (18). Ces métriques sont :

- La valeur estimée de taille tumorale au jour 0 de l'étude BASE.
- le changement relatif de TS entre le jour 0 et la semaine 8 (*Change in Tumor Size week 8*, CTS8). Un changement précoce en TS a été utilisé pour prédire la survie dans différentes études (6,8,13).

Le choix de la semaine 8 effectué par Tate et al. (18). est en accord avec les guidelines RECIST (125) et son impact sur l'OS dans le cancer du sein métastatique a déjà été observé (190).

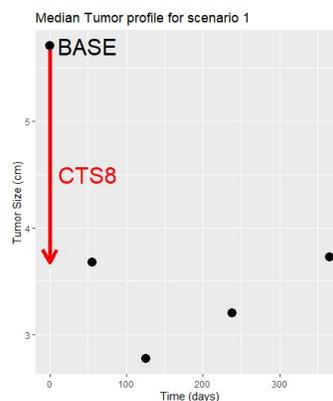


Figure 7. Profil tumoral médian pour l'intégralité des études simulées pour le scénario 1.

Les métriques BASE et CTS8 sont représentées.

3. Simulation de survie globale

Après avoir simulé le profil de TS, l'OS a été simulée. Pour chaque étude, les métriques individuelles BASE et CTS8 simulées par le modèle TGI ont été obtenues pour tous les patients.

En plus de ces deux métriques, une covariable liée à l'état du patient identifiée significative par Tate et al. (18) a été simulée : le statut de performance ECOG. Ce statut, devenu un standard dans les essais cliniques en oncologie permet de mesurer l'impact de la pathologie du patient sur sa capacité à mener des activités courantes de la vie quotidienne. Il peut prendre des grades de 0/1/2/3/4/5 de gravité croissante (191).

Dans le cadre des études simulées, il a été considéré que seuls les patients au statut 0 (patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction), 1 (patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoire, et capable d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. travaux ménagers légers ou tâches administratives) et 2 (patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités, debout plus de 50% de la journée) pouvaient être inclus dans les études. Pour chaque patient, l'ECOG a été simulé avec des probabilités respectives de 75%, 21% et 4% pour les statuts 0, 1 et 2.

Les 3 covariables prédictives de la survie (BASE, CTS8, ECOG) ont été utilisées pour simuler l'OS par un modèle paramétrique grâce au package survsim sur R (192). Pour chaque étude, l'OS a été simulée selon une distribution Weibull et les paramètres estimés par Tate et al. (18), indiqués dans le Tableau 3. La fonction de risque (*hazard*) du modèle OS est représentée par la formule suivante :

$$h(t) = \gamma \times t^{\gamma-1} \times e^{\beta_0 + \beta_1 \times ECOG + \beta_2 \times BASE + \beta_3 \times CTS8}$$

Avec γ le paramètre de forme (*shape*), β_0 , β_1 , β_2 et β_3 représentant l'intercept (logarithme du paramètre d'échelle Λ) et la relation entre la probabilité de survie et le paramètre ECOG, BASE et CTS8 respectivement.

Paramètre	Valeur
Λ (<i>Scale parameter</i>)	0.01067341
γ (<i>Shape parameter</i>)	1.29
β_1 (ECOG)	0.409
β_2 (BASE)	0.0076
β_3 (CTS8)	0.97

Tableau 3. Paramètres du modèle de simulation de l'OS.

Pour chaque étude, aucune censure n'a été simulée durant l'étude (on considère que l'intégralité des patients inclus à l'étude sont suivis jusqu'à l'évènement ou la fin de l'étude). Tous les patients toujours vivants à la fin de l'étude sont censurés (censure à droite).

Une fois l'OS simulée pour tous les patients de l'étude, les données de TS simulées après l'évènement d'OS ont été retirées des données simulées (l'évènement étant le décès, il n'y a plus de mesure de TS possible post-évènement et ces données ne doivent pas être utilisés pour l'estimation des paramètres du modèle TGI).

4. Réestimation des modèles TGI et d'OS

Une fois l'OS simulée et la TS simulée réduite des données post-événement, la réestimation a été effectuée sur les données simulées. Premièrement, la TS a été réestimée sur NONMEM 7.4 avec un algorithme FOCE avec interaction, en utilisant le même modèle que la simulation sur les données des TS simulées réduites. Une fois la TS réestimée, les métriques tumorales CTS8 et BASE ont été extraites pour chaque patient.

L'OS a ensuite été réestimée sur les données de survie simulées à partir des métriques BASE et CTS8 issues de la réestimation tumorale et de l'ECOG simulé. La réestimation utilise un modèle paramétrique avec pour covariables BASE, CTS8 et ECOG. L'estimation du modèle paramétrique a été faite en utilisant la fonction `survreg` du package `survival` sur R (164).

5. Evaluation du modèle

Afin d'évaluer l'estimation du modèle TGI et OS, plusieurs calculs utilisés dans des travaux de simulation réestimation ont été effectués pour les différents paramètres.

Concernant le modèle TGI, l'erreur relative d'estimation (RER) a été calculée pour chaque cycle de simulation réestimation pour les θ et ω de chaque paramètre ainsi que pour l'erreur résiduelle ε . La RER permet d'obtenir une indication sur le biais et l'imprécision d'estimation du modèle. Elle est calculée comme suit par paramètre et cycle de simulation réestimation :

$$RER(P) = \left(\frac{P_{est} - P_{true}}{P_{true}} \right) \times 100$$

Avec P_{est} la valeur réestimée du paramètre et P_{true} la valeur du paramètre utilisée pour la simulation.

Les biais relatifs et les RMSE (*Root Mean Squared Error*) relatives ou RRMSE ont également été calculés pour les mêmes paramètres par scénario à partir des RER. Le biais relatif décrit la déviation de la moyenne des paramètres estimés par rapport à leur vraie valeur. Les RRMSE tiennent compte à la fois du biais et de la variabilité de l'estimation. Ils ont été calculés selon les formules suivantes :

$$\text{Biais relatif } (P) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K RER_k(P)$$

$$\text{RRMSE}(P) = \sqrt{\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K RER_k(P)^2}$$

Avec K correspondant au nombre de cycles de simulation réestimation pour le scénario (dans ce cas 500 études par scénario).

De plus, le eta-shrinkage a été calculé pour les différents paramètres du modèle TGI. Il permet d'évaluer si la quantité d'information apportée par les observations de chaque individu est suffisante pour supporter l'estimation des paramètres pour cet individu par une approche Bayésienne. Dans le cas où le design n'est pas suffisamment informatif, les estimations individuelles (ou EBE, *Empirical Bayes Estimates*) tendent vers la valeur de population. Le shrinkage a été calculé à partir de la variance des η individuels estimés (l'écart type SD au carré) selon la formule suivante (193) :

$$\text{Shrinkage}(P) = 1 - \frac{SD(\eta)^2}{\omega}$$

Dans le cas de design peu informatif, les η individuels tendent vers la moyenne des η dans la population, soit 0. Le shrinkage augmente et tend vers 1 pour les designs épars.

Concernant le modèle OS, les RER, biais relatifs et RRMSE ont été calculés comme indiqué pour le modèle TGI pour les effets de covariable estimés par le modèle paramétrique.

6. Prédiction de survie globale

La capacité du modèle TGI-OS réestimé à prédire la survie a été évaluée par *Posterior Predictive Check* (PPC). Pour chaque modèle développé à partir d'une étude de phase II simulée, de nouvelles données (1000 répliqués) sont générées selon des caractéristiques définies et l'ensemble des OS simulées sur ces nouvelles données peuvent être comparées à celles observées sur l'étude à prédire. Il a été évalué la capacité du modèle à :

1. Prédire la survie de l'étude de phase II ayant servi à développer le modèle.
2. Prédire la survie de l'étude de phase III indépendante.

Afin de prédire la survie de l'étude de phase II ayant servi à développer le modèle, la distribution de l'OS a été simulée 1000 fois pour les patients de l'étude de phase II à partir des caractéristiques de cette même étude et du modèle paramétrique d'OS réestimé. La prédiction de l'étude de phase III indépendante a été faite selon deux hypothèses :

- La population de l'étude de phase III est connue. Ce serait le cas par exemple quand on cherche à prédire la survie d'une étude de phase III qui a débuté, à partir de données précoces. Dans ce cas, la distribution de l'OS a été simulée 1000 fois pour les patients de l'étude de phase III à partir des caractéristiques de l'étude de phase III.
- La population de l'étude de phase III n'est pas connue. Ce serait le cas si l'étude de phase II est terminée et que l'on envisage d'effectuer une étude de phase III. Dans ce cas, les caractéristiques CTS8, BASE et ECOG ont été tirées aléatoirement pour les 500 patients dans leur distribution attendue en phase III : l'ECOG a été tiré avec les mêmes probabilités que pour la simulation des phases II et III ; la valeur de BASE a été tirée dans la distribution normale ayant la moyenne et l'écart-type utilisés pour la simulation ; la valeur de CTS8 a été tirée dans la distribution normale ayant une moyenne et écart-type estimés à partir des CTS8 simulés dans les études de phase II de tous les scénarios confondus. La distribution de l'OS a été simulée 1000 fois à partir des caractéristiques tirées pour les 500 patients.

Les simulations ont été effectuées avec le package `survParamSim` sur R (194). Les distributions de l'OS ainsi simulées avec des intervalles de prédiction à 95, 90, 80 et 50% (représentant des prédictions de plus en plus restreintes) ont été comparées à la survie observée dans l'étude (de phase II ou III). Les intervalles de prédiction au niveau de la médiane de survie ont été comparés à la médiane de survie observée. Cette comparaison n'a pas été faite pour les études pour lesquelles la médiane de survie n'a pas été atteinte.

Un résumé du processus de simulation réestimation est présenté en Figure 8.

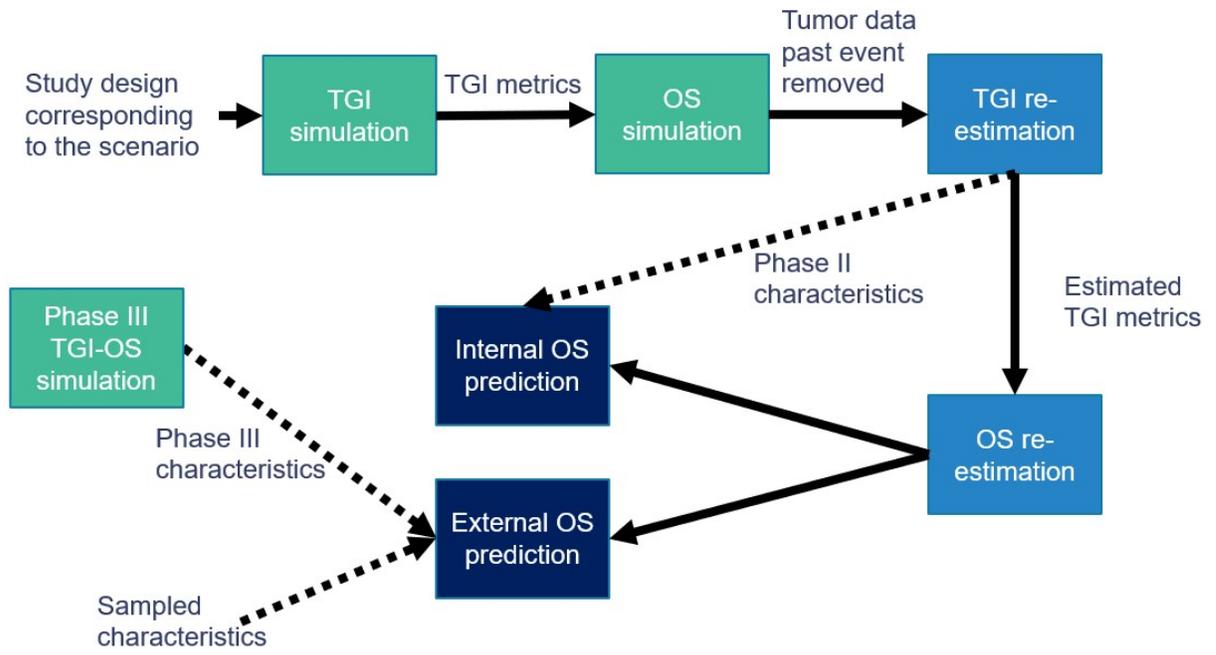


Figure 8. Représentation schématique du processus de simulation réestimation utilisé.

Résultats

1. Simulation TGI-OS

Une représentation d'exemples de profils tumoraux et de survie simulés est présentée en Figure 9.

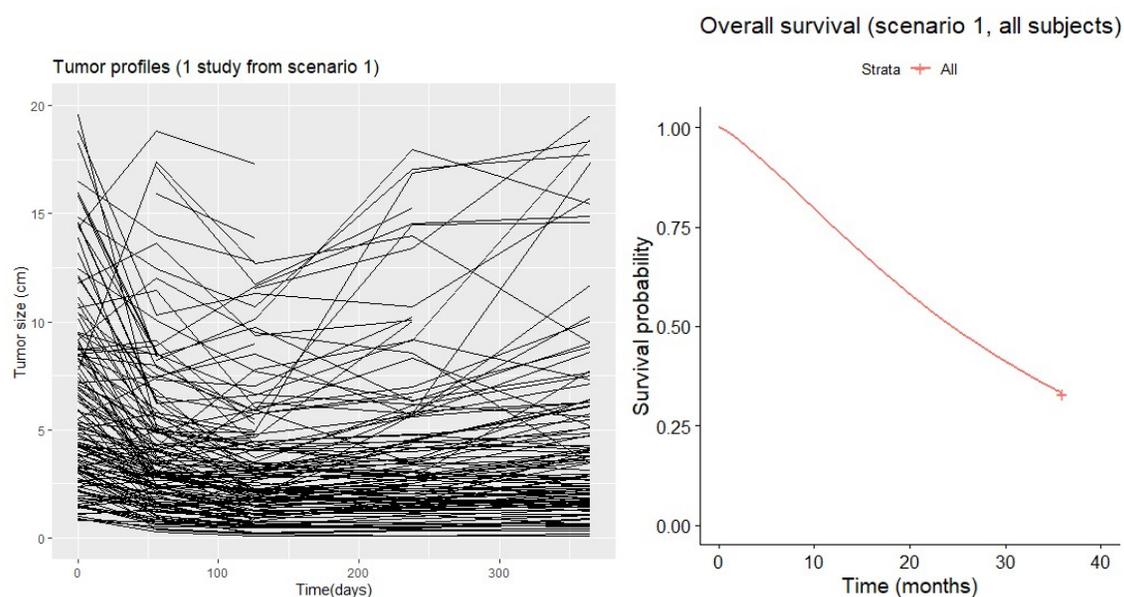


Figure 9. Exemple de profils tumoraux et de survie simulés

Gauche : Profils tumoraux (réduits des données post-événement) simulés pour une étude du scénario 1 (150 patients, mesures de TS à J0, J56, J126, J238, J365).
Droite : Courbe de survie de l'intégralité des patients des 500 études simulées pour le scénario 1 (75000 patients, suivi sur 3 ans).

2. Réestimation du modèle TGI

Les estimations des paramètres du modèle TGI basées sur les profils tumoraux simulés sont comparées aux valeurs utilisées pour les simulations. Les RER calculées pour les θ et les ω (hormis λ) et Σ sont représentées en Figure 10, et celles calculées pour le θ et ω du paramètre λ en Figure 11. Une représentation de la Figure 11 excluant le scénario 5 est en Figure 12.

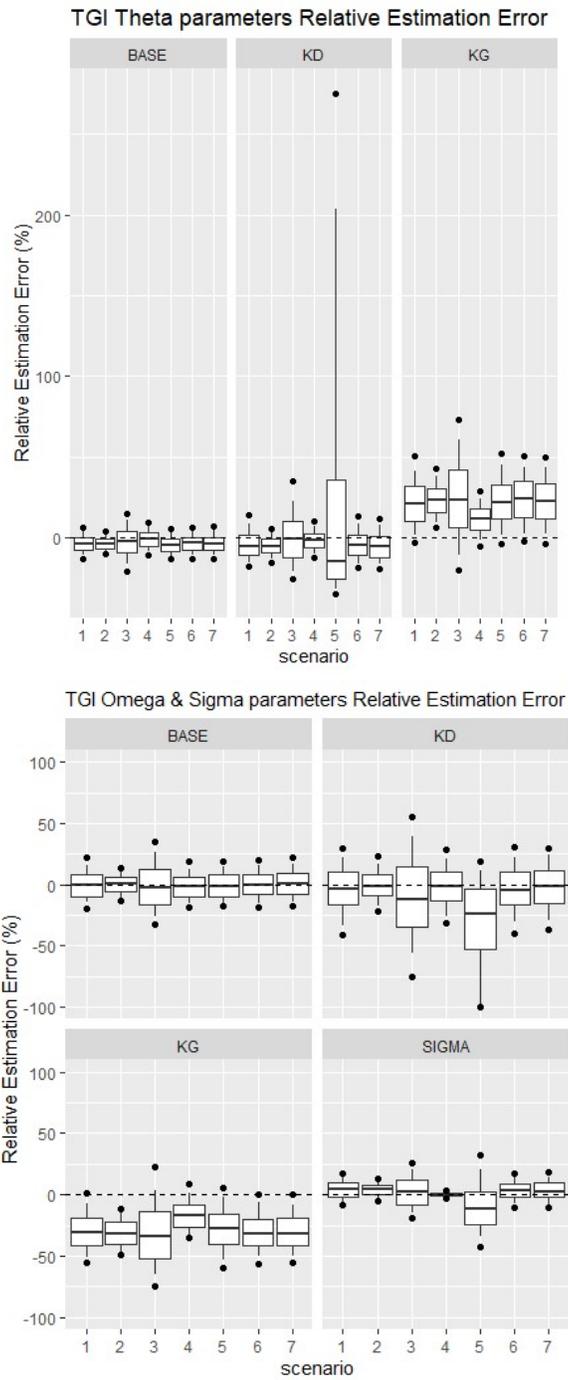


Figure 10. RER des différents paramètres TGI réestimés pour les 500 études des 7 scénarios (hors λ).

La ligne centrale des boîtes représente la médiane ; les extrémités des boîtes les 25 et 75èmes percentiles ; les moustaches les 10 et 90èmes percentiles ; les points les 5 et 95èmes percentiles. La ligne pointillée est le 0.

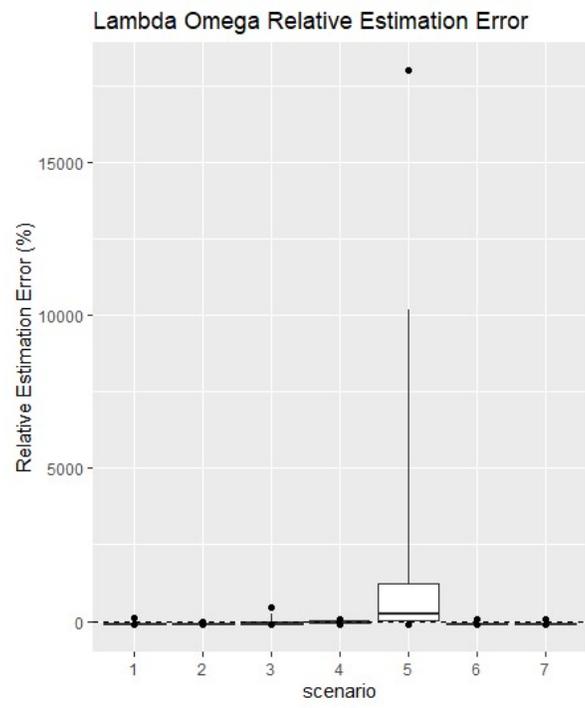
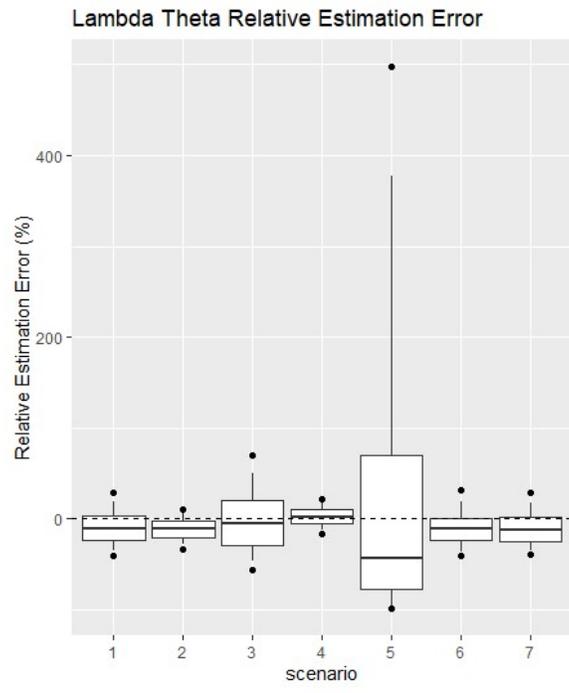


Figure 11. RER du θ et ω du paramètre λ réestimé pour les 500 études des 7 scénarios.
 La ligne centrale des boîtes représente la médiane ; les extrémités des boîtes les 25 et 75èmes percentiles ; les moustaches les 10 et 90èmes percentiles ; les points les 5 et 95èmes percentiles. La ligne pointillée est le 0.

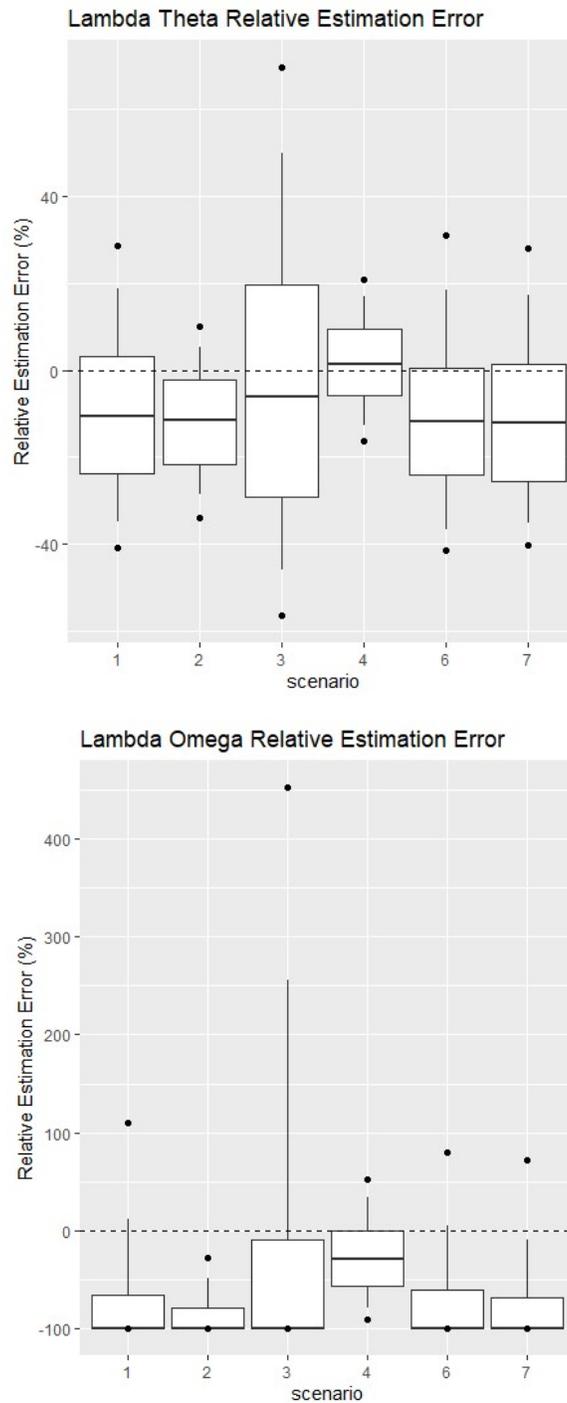


Figure 12. RER du θ et ω du paramètre λ réestimé pour les 500 études de chaque scénario (scénario 5 exclu).

La ligne centrale des boîtes représente la médiane ; les extrémités des boîtes les 25 et 75èmes percentiles ; les moustaches les 10 et 90èmes percentiles ; les points les 5 et 95èmes percentiles. La ligne pointillée est le 0.

On observe une bonne estimation du paramètre BASE (θ et ω) pour tous les scénarios avec des RER proches de 0. Le paramètre k_d (θ et ω) est globalement bien estimé pour la plupart des scénarios. Le θk_g est surestimé dans la plupart des études pour tous les scénarios, tandis que ωk_g est sous-estimé. Le $\theta \lambda$ est globalement bien estimé tandis que $\omega \lambda$ est fortement sous-estimé pour la plupart des scénarios avec une estimation qui tend vers 0. ε est globalement bien estimé pour tous les scénarios.

En comparant les scénarios, on observe que les RER sont globalement moins dispersées pour les scénarios 2 (plus de patients) et 4 (plus de mesures de TS), tandis qu'elles sont plus dispersées pour les scénarios 3 (moins de patients) et 5 (moins de mesures de TS), notamment sur λ et k_d pour le scénario 3. La médiane des RER est globalement plus centrée sur 0 pour le scénario 4, tandis que les erreurs sont plus grandes pour le scénario 5.

Les biais relatifs et RRMSE calculés pour les différents paramètres du modèle TGI sont montrés dans le Tableau 4. On observe des biais relatifs faibles inférieurs à +/- 10% sur θ BASE, k_d , λ et ω BASE, k_d et ε pour la majorité des scénarios. On observe à nouveau un biais de l'ordre de +20% sur θk_g et de -30% sur ωk_g pour la plupart des scénarios.

On observe pour $\omega \lambda$ un biais relatif négatif important pour tous les scénarios, excepté pour les scénarios 3 et 5 présentant un biais relatif positif très élevé.

On observe également pour le scénario 5 un biais relatif plus élevé pour θk_d et λ , tandis que les biais relatifs sont globalement plus faibles pour le scénario 4.

On observe sur les RRMSE qu'elles sont faibles sur θ BASE, k_d , ω BASE et ε , et plus élevées sur les autres paramètres, notamment $\omega \lambda$ pour lequel elles sont très élevées pour la majorité des scénarios. On observe également une tendance similaire que sur les calculs précédents concernant les scénarios 3 et 5 associés à des RRMSE globalement plus élevées, et le scénario 4 associé à des RRMSE plus faibles.

Paramètre \ Scenario		Scenario						
		1	2	3	4	5	6	7
Biais relatif (%)	θ BASE	-3.7518	-3.8358	-2.8139	-1.1488	-4.6165	-3.5736	-3.8190
	θ k_g	21.608	22.998	24.181	11.211	22.883	23.715	22.503
	θ k_d	-4.3018	-5.3547	0.1118	-1.6515	31.551	-4.4923	-4.8640
	θ λ	-9.2102	-11.674	-1.1002	1.8251	41.502	-10.230	-10.414
	ω BASE	-0.2580	-0.1867	-1.0913	-1.5114	-0.7067	0.0000	0.8500
	ω k_g	-29.558	-31.094	-31.104	-16.30	-27.455	-30.093	-29.920
	ω k_d	-4.3509	-0.6028	-9.9893	-1.4737	-30.995	-4.4778	-2.2709
	ω λ	-64.759	-82.781	62.680	-24.771	2439.4	-64.337	-67.912
	Σ	4.3430	4.3761	2.3847	0.2330	-9.3849	3.5497	3.2858
RRMSE (%)	θ BASE	6.9911	5.8464	11.011	6.1694	7.4477	7.0496	7.1382
	θ k_g	27.000	25.623	36.655	15.201	28.523	28.897	27.855
	θ k_d	10.861	8.3390	18.833	7.0093	107.85	10.813	11.179
	θ λ	23.043	17.984	40.478	11.555	200.94	24.137	23.431
	ω BASE	12.631	8.2739	21.208	11.605	11.426	12.118	12.343
	ω k_g	34.447	33.346	43.0564	21.540	33.948	34.610	34.289
	ω k_d	22.538	13.823	39.979	17.713	48.883	22.482	22.088
	ω λ	97.394	89.567	1049.8	51.119	6271.5	100.30	99.396
	Σ	9.3975	7.1470	14.115	1.9404	23.821	8.9898	9.3195

Tableau 4. Biais relatifs et RRMSE calculés en % pour les différents paramètres du modèle TGI réestimé pour les 7 scénarios.

Le shrinkage calculé est présenté dans la Figure 13. On observe un shrinkage faible, de moins de 10% et très peu dispersé pour le paramètre BASE pour tous les scénarios. Il est cependant plus élevé pour les autres paramètres : Il est de l'ordre de 35% pour k_d , 50% pour k_g et 100% pour λ . Comme observé sur d'autres calculs, les scénarios 3 et 5 sont associés à plus de dispersion du shrinkage et les scénarios 2 et 4 à une dispersion plus faible. Les shrinkages sont plus faibles pour tous les paramètres avec le scénario 4, et plus élevés avec le scénario 5 hormis pour λ dont le shrinkage médian est proche de celui observé pour le scénario 4.

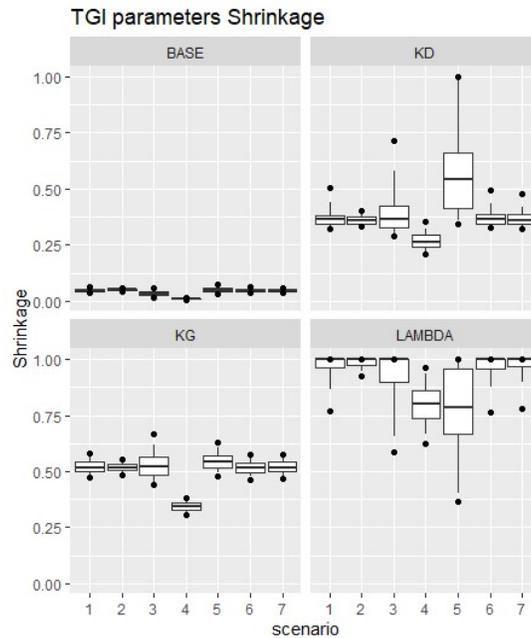


Figure 13. Shrinkage calculé à partir des variances pour les différents paramètres du modèle TGI pour 500 études de tous les scénarios.

La ligne centrale des boîtes représente la médiane ; les extrémités des boîtes les 25 et 75èmes percentiles ; les moustaches les 10 et 90èmes percentiles ; les points les 5 et 95èmes percentiles.

3. Réestimation du modèle d'OS

La réestimation de l'OS a été faite à partir des données de survie simulées et des métriques tumorales réestimées. Les RER calculées pour les effets des covariables du modèle OS sont présentées en Figure 14. On y observe que les RER sont relativement faibles en termes de médianes pour tous les scénarios et paramètres, mais fortement dispersées. La dispersion semble plus élevée pour les scénarios 3 et 7, mais plus faible pour les scénarios 2 et 6.

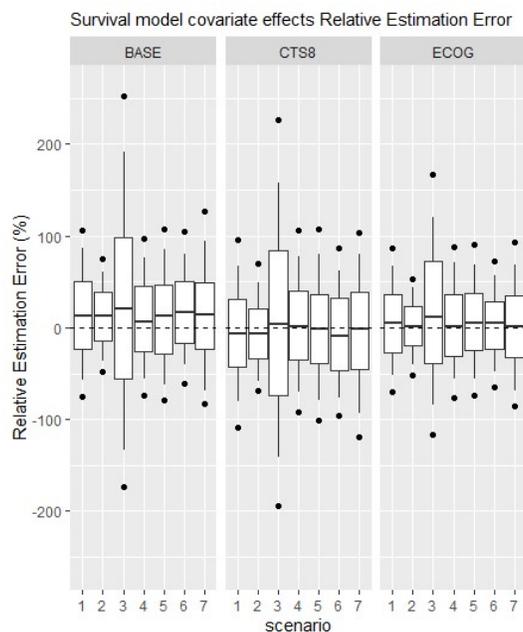


Figure 14. RER des différentes covariables du modèle OS réestimé pour les 500 études des 7 scénarios.

La ligne centrale des boîtes représente la médiane ; les extrémités des boîtes les 25 et 75èmes percentiles ; les moustaches les 10 et 90èmes percentiles ; les points les 5 et 95èmes percentiles. La ligne pointillée est le 0.

Les biais relatifs et RRMSE calculés sont présentés dans le Tableau 5. On observe des biais relativement faibles pour tous les paramètres et scénarios, hormis le scénario 3. Les RRMSE sont élevées pour tous les paramètres et scénarios, particulièrement pour le scénario 3.

Scenario		Paramètre						
		1	2	3	4	5	6	7
Biais relatif (%)	ECOG	5.0675	1.4119	16.187	3.9825	6.0215	3.6135	0.8034
	CTS8	-7.1554	-5.5112	5.9415	3.4196	0.4151	-6.5822	-4.3880
	BASE	13.826	13.208	26.193	9.8065	10.253	18.042	13.762
RRMSE (%)	ECOG	47.014	32.260	91.915	49.661	50.727	41.717	51.820
	CTS8	61.519	43.156	128.41	60.940	62.938	57.519	69.141
	BASE	57.757	39.946	132.33	53.112	58.368	54.713	66.140

Tableau 5. Biais relatifs et RRMSE calculés en % pour les différents effets de covariable du modèle OS pour les 7 scénarios.

4. Prédiction de survie

Les PPC ont été effectués pour l'étude de phase II avec les caractéristiques de phase II. Cette analyse a été effectuée pour toutes les études de phase II pour lesquelles la médiane de survie a été atteinte (soit toutes les études hormis 1.2% des études du scénario 3 et 67.6% des études du scénario 7). Les résultats sont présentés en Figure 15.

Ainsi, la médiane de survie observée dans l'étude de phase II est présente dans 100% des cas pour tous les scénarios dans l'intervalle de prédiction à 95 et 90%. Ce taux diminue avec un intervalle de prédiction à 80% mais reste au-delà des 95% de réussite. Avec un intervalle de prédiction à 50%, le taux est encore diminué pour tous les scénarios. Il est plus élevé pour le scénario 3 que pour le scénario 2, et plus élevé pour le scénario 7 que pour le scénario 6 (Le nombre d'études analysées est cependant plus faible pour les scénarios 3 et 7).

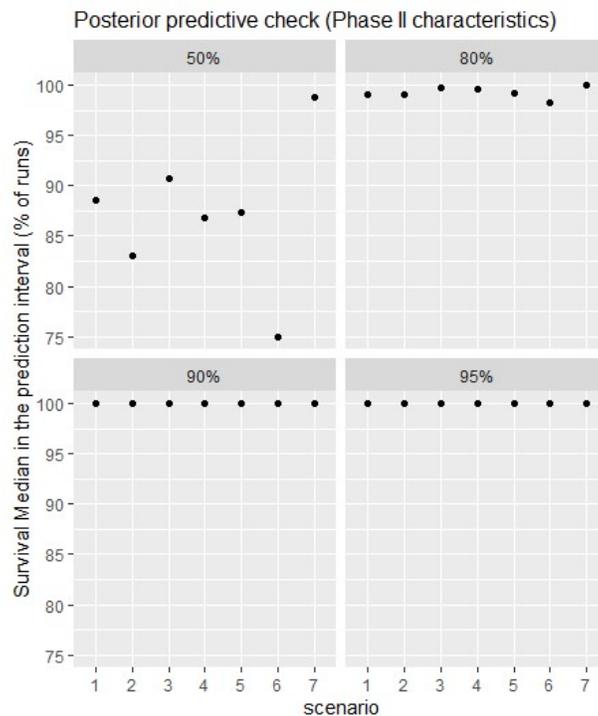


Figure 15. PPC de l'étude de phase II utilisant les caractéristiques de la même étude de phase II pour les 7 scénarios.

Chaque panneau présente pour chaque scénario le pourcentage des études de phase II dont la médiane de survie est incluse dans un intervalle de prédiction à 50, 80, 90 ou 95% obtenu avec les caractéristiques de la même étude de phase II.

Les PPC ont également été effectués pour l'étude de Phase III avec les caractéristiques de la même étude et avec les caractéristiques tirées dans la distribution attendue des paramètres en phase III. Les résultats sont présentés en Figure 16. En utilisant les caractéristiques de phase III, les taux de succès sont inférieurs à ceux observés pour l'étude de phase II avec les caractéristiques de phase II. Ils diminuent pour les intervalles de prédiction plus réduits et sont proches d'un scénario à l'autre. En utilisant les caractéristiques tirées, les taux sont plus faibles, et l'on observe une plus grande différence entre les scénarios. La tendance observée est similaire à celle observée pour le PPC de l'étude de phase II avec l'intervalle de prédiction à 50% : les scénarios 2 et 6 ont un taux de succès plus faible tandis que les scénarios 3 et 7 ont un taux de succès plus élevé.

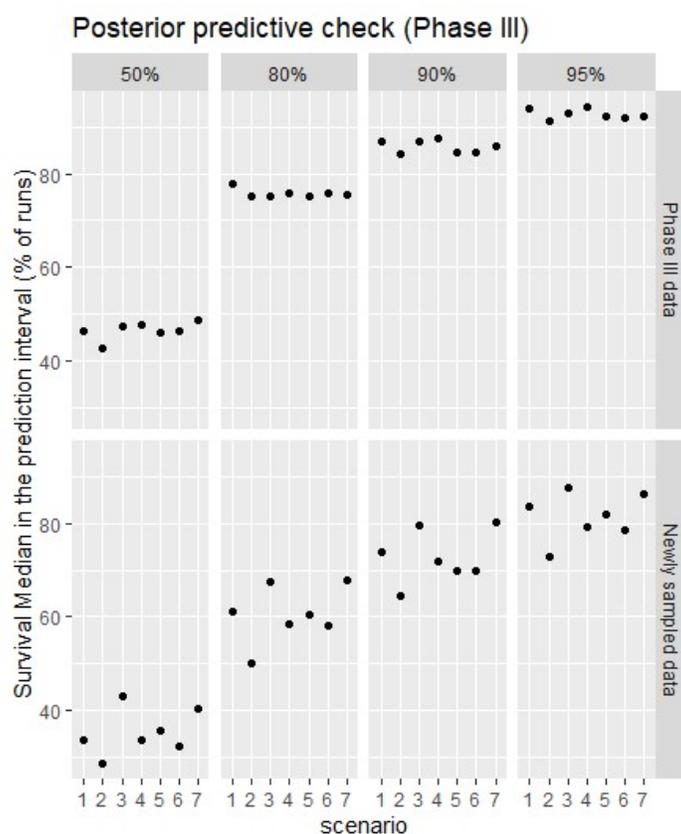


Figure 16. PPC de l'étude de phase III utilisant les caractéristiques de la même étude de phase III ou les caractéristiques tirées dans la distribution attendue pour les 7 scénarios.

Chaque panneau présente pour chaque scénario le pourcentage des études de phase III dont la médiane de survie est incluse dans un intervalle de prédiction à 50, 80, 90 ou 95% obtenu avec les caractéristiques de la même étude de phase ou III (panneaux du haut) ou les caractéristiques tirées dans les distributions attendues des paramètres (panneaux du bas).

Discussion

La réestimation TGI a révélé de bonnes estimations pour BASE notamment, sûrement dues au fait qu'une mesure de TS au temps 0 est présente dans tous les scénarios, mais également des biais systématiques pour tous les scénarios.

Le modèle utilisé a montré une surestimation de la croissance tumorale et des problèmes d'estimation de la résistance au traitement. Un design où le traitement ne commence pas dès le début de l'étude et avec une durée de traitement plus longue pourrait potentiellement corriger ces problèmes d'estimation.

Comme attendu, des différences entre les différents scénarios ont été observées sur la réestimation TGI : Le nombre de patients dans l'étude influe sur la dispersion des estimations : au plus il y a de patients, au moins les estimations sont dispersées.

Le nombre de mesures de TS par patient influe sur la justesse des estimations et la dispersion : plus de mesures sont associées à une meilleure estimation et moins de dispersion.

Cependant, ces différences observées au niveau de la réestimation du modèle TGI n'ont que peu d'impact sur l'estimation des effets du modèle d'OS qui sont bien estimés en médianes, mais avec une forte dispersion.

Un impact était notamment attendu sur l'estimation de l'effet de CTS8, qui aurait pu être moins correctement estimé du fait d'une mauvaise estimation du modèle TGI.

Le nombre de patients a cependant un impact similaire à celui observé sur le modèle TGI, avec une plus grande dispersion de l'estimation des effets quand le nombre de patients est réduit, et le même effet est observable dans une moindre mesure avec la durée de l'étude.

Le modèle TGI-OS développé a montré un très bon taux de réussite lorsqu'il s'agit de prédire l'OS de l'étude ayant servi à construire le modèle (validation interne). Peu de différences inter-scénarios y sont observables sur les intervalles de prédictions élevés.

Les taux de réussite sont sensiblement plus faibles lorsqu'il s'agit de prédire l'OS de l'étude de phase III avec les caractéristiques de cette étude, et encore plus faibles avec les données tirées aléatoirement dans la distribution attendue pour les paramètres.

Des différences inter-scénarios sont surtout observables en utilisant les données tirées aléatoirement dans la distribution attendue pour les paramètres, mais les effets observés sont contraires aux attentes : les scénarios ayant des données moins riches montrent de meilleurs résultats.

Étant donné les résultats obtenus concernant la modélisation TGI-OS, il était attendu une meilleure performance des scénarios aux données riches ou une équivalence des différents scénarios du fait de la faible différence de l'estimation des effets sur l'OS entre les scénarios.

Cela peut être mitigé pour le scénario 7 notamment par la forte proportion d'études ayant été exclues de cette analyse.

Il serait nécessaire d'étudier un moyen plus précis d'évaluer la capacité du modèle à prédire l'OS sur l'intégralité du profil et non pas sur la simple médiane de survie : bien que la médiane de survie soit un résultat intéressant à étudier, il pourrait être plus précis d'étudier l'OS prédite sur l'intégralité de la durée de l'étude, ainsi que de regarder la position du profil d'OS réel dans l'intervalle de prédiction du modèle.

Conclusion

Ce travail de simulation-réestimation a permis d'évaluer l'impact du design d'étude de phase II, représenté par les 7 scénarios, sur différents aspects de la modélisation et de l'utilisation de l'approche de prédiction de survie. En simulant la TS et l'OS de 500 études de phase II selon différents designs et de 500 études de phase III, il a été possible d'effectuer différents diagnostics sur la modélisation TGI et OS, ainsi que sur la capacité du modèle TGI-OS développé à prédire la survie de l'étude ayant servi à développer le modèle et d'une étude de phase III indépendante.

Il a été observé concernant la simulation TGI que le nombre de patients et surtout le nombre de mesures de TS avait un impact sur la capacité à estimer correctement les paramètres du modèle. Avec les designs utilisés, il a été constaté une sous-estimation quasi-systématique de la croissance tumorale et des difficultés à estimer la résistance au traitement et sa variabilité.

Cependant, l'impact de ces biais dans l'estimation TGI a eu un impact modéré sur l'estimation OS, notamment sur l'estimation de l'effet de la métrique CTS8 sur l'OS qui ne présente pas de forte différence en biais entre les scénarios.

Quel que soit le scénario, la capacité du modèle à prédire l'OS de l'étude ayant servi à développer le modèle a montré des résultats satisfaisants. Pour prédire les résultats de l'étude de phase III, le design d'étude n'a montré que peu d'impact lorsqu'il s'agit d'utiliser les vraies caractéristiques de l'étude de phase III, mais un impact contraire aux attentes avec les données tirées dans la distribution attendue des paramètres. Cela semble néanmoins indiquer que les hypothèses effectuées sur la distribution des paramètres lorsque l'étude de phase III n'a pas débuté ont une grande importance et peuvent compromettre l'utilisation effective de l'approche.

Il serait cependant intéressant d'évaluer la capacité à prédire l'OS au-delà de la médiane de survie, à l'échelle de la prédiction de tout le profil d'OS attendu, et d'étudier la capacité à prédire une étude de phase III qui utiliserait des dosages, des schémas de posologie ou des caractéristiques de population très différents de ceux de l'étude de phase II ayant servi à développer le modèle.

Ce travail a permis d'approfondir l'étude du fonctionnement de cette approche et pourra être utile à l'application de cette approche en développement et en clinique dans le futur.

Bibliographie

1. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):428-38.
2. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016;47:20-33.
3. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(8):711-5.
4. Zhou S. Pharmaceutical Probability of Success. :42.
5. Dowden H, Munro J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(7):495-6.
6. Claret L, Girard P, Hoff PM, Van Cutsem E, Zuideveld KP, Jorga K, et al. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(25):4103-8.
7. Bruno R, Mercier F, Claret L. Evaluation of tumor size response metrics to predict survival in oncology clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):386-93.
8. Claret L, Gupta M, Han K, Joshi A, Sarapa N, He J, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(17):2110-4.
9. Desmée S, Mentré F, Veyrat-Follet C, Guedj J. Nonlinear Mixed-effect Models for Prostate-specific Antigen Kinetics and Link with Survival in the Context of Metastatic Prostate Cancer: A Comparison by Simulation of Two-stage and Joint Approaches. *AAPS J.* 2015;17(3):691-9.
10. Tardivon C, Desmée S, Kerioui M, Bruno R, Wu B, Mentré F, et al. Association Between Tumor Size Kinetics and Survival in Patients With Urothelial Carcinoma Treated With Atezolizumab: Implication for Patient Follow-Up. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(4):810-20.
11. Han K, Claret L, Piao Y, Hegde P, Joshi A, Powell JR, et al. Simulations to Predict Clinical Trial Outcome of Bevacizumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy Alone in Patients With First-Line Gastric Cancer and Elevated Plasma VEGF-A. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2016;5(7):352-8.
12. Claret L, Pentafragka C, Karovic S, Zhao B, Schwartz LH, Maitland ML, et al. Comparison of tumor size assessments in tumor growth inhibition-overall survival models with second-line colorectal cancer data from the VELOUR study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(1):49-54.
13. Wang Y, Sung C, Dartois C, Ramchandani R, Booth BP, Rock E, et al. Elucidation of relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer patients can aid

- early decision making in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(2):167-74.
14. Claret L, Lu J-F, Bruno R, Hsu C-P, Hei Y-J, Sun Y-N. Simulations using a drug-disease modeling framework and phase II data predict phase III survival outcome in first-line non-small-cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(5):631-4.
 15. Claret L, Bruno R, Lu J-F, Sun Y-N, Hsu C-P. Exploratory modeling and simulation to support development of motesanib in Asian patients with non-small cell lung cancer based on MONET1 study results. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):446-51.
 16. Netterberg I, Bruno R, Chen Y-C, Winter H, Li C-C, Jin JY, et al. Tumor Time-Course Predicts Overall Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Atezolizumab: Dependency on Follow-Up Time. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2020;9(2):115-23.
 17. Claret L, Mercier F, Houk BE, Milligan PA, Bruno R. Modeling and simulations relating overall survival to tumor growth inhibition in renal cell carcinoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(3):567-73.
 18. Tate SC, Andre V, Enas N, Ribba B, Gueorguieva I. Early change in tumour size predicts overall survival in patients with first-line metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;66:95-103.
 19. Zecchin C, Gueorguieva I, Enas NH, Friberg LE. Models for change in tumour size, appearance of new lesions and survival probability in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):717-27.
 20. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
 21. Qu'est-ce qu'un cancer ? - Comprendre, prévenir, dépister [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer>
 22. Cooper GM. The Development and Causes of Cancer. *Cell Mol Approach* 2nd Ed [Internet]. 2000 [cité 24 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
 23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
 24. Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res.* 2017;7(5):1016-36.
 25. Zhang Y, Yang J-M. Altered energy metabolism in cancer. *Cancer Biol Ther.* 2013;14(2):81-9.
 26. What Is Cancer? - National Cancer Institute [Internet]. 2007 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

27. Qu'est-ce que le cancer? | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/quest-ce-que-le-cancer>
28. What Is Cancer? [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
29. The Genetics of Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>
30. Akavia UD, Litvin O, Kim J, Sanchez-Garcia F, Kotliar D, Causton HC, et al. An integrated approach to uncover drivers of cancer. *Cell*. 2010;143(6):1005-17.
31. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature*. 2010;463(7278):191-6.
32. Zhang J, Zhang S. Discovery of cancer common and specific driver gene sets. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(10):e86.
33. Risk Factors for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
34. OMS | Prévention du cancer [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/cancer/prevention/fr/>
35. Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
36. Substances cancérogènes : risques démontrés [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/risques-d-montr-s>
37. Risques de cancer possibles | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/risques-de-cancer-possibles>
38. Smetana K, Lacina L, Szabo P, Dvořánková B, Brož P, Šedo A. Ageing as an Important Risk Factor for Cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5009-17.
39. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol CB*. 2012;22(17):R741-752.
40. Risk Factors: Age - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
41. Stein QP, Flanagan JD. Genetic and familial factors influencing breast, colon, prostate and lung cancers. *S D Med J S D State Med Assoc*. 2010;Spec No:16-22.
42. Genetic susceptibility to cancer: ICRP Publication 79. *Ann ICRP*. 1998;28(1):1-157.
43. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2143-53.

44. Le risque d'un cancer héréditaire | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/facteurs-de-risque/facteurs-de-risque-hereditaires>
45. Risk Factors: Tobacco - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco>
46. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016;48(3):889-902.
47. CHEN S-C. Tobacco Control in Cancer Care. *J Nurs Res*. 2019;27(5):e39.
48. OMS | Brochures et autres ressources du programme MPOWER [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/tobacco/mpower/publications/fr/>
49. Tabacstop [Internet]. Tabacstop. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tabacstop.be/>
50. Bienvenue dans une vie sans tabac [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tabac-info-service.fr/>
51. Home | Smokefree [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://smokefree.gov/>
52. La prise en charge du sevrage tabagique [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-et-dispositifs/prise-en-charge-sevrage-tabagique>
53. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):149-56.
54. Cao Y, Giovannucci EL. Alcohol as a Risk Factor for Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(3):325-31.
55. Alcool et cancer : boire avec modération [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/risque-d-montr/alcool-et-cancer-boire-avec-mod-ration>
56. Alcohol and Cancer Risk Fact Sheet - National Cancer Institute [Internet]. 2018 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet>
57. OMS | Stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/publications/list/alcohol_strategy_2010/fr/
58. Alcool Info Service [Internet]. Alcool Info Service. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.alcool-info-service.fr>
59. Alcoholics Anonymous [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.aa.org/>
60. Limiter la viande rouge et les charcuteries réduit le risque de cancer colorectal | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le->

cancer/risque-non-demontre/alimentation-et-cancer/alimentation-et-prevention-du-cancer-mythes-et

61. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*. 2014;77(3):202-8.
62. Physical Activity and Cancer Fact Sheet - National Cancer Institute [Internet]. 2020 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/physical-activity-fact-sheet>
63. Activité physique & cancer : bougez pour réduire les risques [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/facteurs-de-risque/bougez-pour-r-duire-les-risques>
64. Lauby-Secretan B, Dossus L, Marant-Micallef C, His M. [Obesity and Cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(7-8):635-46.
65. Obesity and Cancer Fact Sheet - National Cancer Institute [Internet]. 2017 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>
66. Éviter le surpoids & l'obésité pour éviter le cancer [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/facteurs-de-risque/evitez-le-surpoids>
67. Accueil | Manger Bouger [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/>
68. Questions-Réponses sur l'infection à papillomavirus humains (HPV), cause de cancer du col de l'utérus, et le dépistage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146343/fr/questions-reponses-sur-l-infection-a-papillomavirus-humains-hpv-cause-de-cancer-du-col-de-l-uterus-et-le-depistage
69. Hépatite B [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
70. Hépatite C : symptômes, diagnostic et traitements [Internet]. Hépatites Info Service. 2018 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.hepatites-info-service.org/hepatite-c/>
71. Politiques publiques pour réduire la pollution de l'air [Internet]. Ministère de la Transition écologique. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques-reduire-pollution-lair>
72. Risk Factors: Radiation - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation>
73. OMS | Traitement du cancer [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/cancer/treatment/fr/>

74. A Guide to Cancer Surgery | American Cancer Society [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/surgery.html>
75. Surgery for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>
76. Chemotherapy | American Cancer Society [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy.html>
77. Chemotherapy to Treat Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
78. Radiation Therapy | American Cancer Society [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation.html>
79. Radiation Therapy for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>
80. Immunotherapy [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy.html>
81. Immunotherapy for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
82. Morrissey KM, Yuraszeck TM, Li C-C, Zhang Y, Kasichayanula S. Immunotherapy and Novel Combinations in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Opportunities. *Clin Transl Sci.* 2016;9(2):89-104.
83. Feinberg BA, Fillman J, Simoncini J, Nabhan C. CAR-T cells: the next era in immunoncology. *Am J Manag Care.* 2017;23(2 Spec No.):SP48-52.
84. Pazdur MP, Jones JL. Vaccines: an innovative approach to treating cancer. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc.* 2007;30(3):173-8.
85. Targeted Therapy for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2014 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
86. Wicki A, Herrmann R, Christofori G. Kras in metastatic colorectal cancer. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13112.
87. Oh D-Y, Bang Y-J. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(1):33-48.
88. Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B. The role of companion diagnostics in the development and use of mutation-targeted cancer therapies. *Nat Biotechnol.* 2006;24(8):985-95.

89. Hormone Therapy | Hormone Treatment for Cancer | Endocrine Therapy [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/hormone-therapy.html>
90. Hormone Therapy for Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>
91. Stem Cell Transplants in Cancer Treatment - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/stem-cell-transplant>
92. Stem Cell or Bone Marrow Transplant [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/stem-cell-transplant.html>
93. Commissioner O of the. Step 3: Clinical Research. FDA [Internet]. 18 avr 2019 [cité 9 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
94. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing Clinical Research. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 611 p.
95. Patino CM, Ferreira JC. Inclusion and exclusion criteria in research studies: definitions and why they matter. J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2018;44(2):84.
96. Kelly PJ, Webster AC, Craig JC. How many patients do we need for a clinical trial? Demystifying sample size calculations. Nephrol Carlton Vic. 2010;15(8):725-31.
97. Brill V. Chapter Three - The Perfect Clinical Trial. In: Calcutt NA, Fernyhough P, éditeurs. International Review of Neurobiology [Internet]. Academic Press; 2016 [cité 9 oct 2020]. p. 27-41. (Controversies In Diabetic Neuropathy; vol. 127). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774216300113>
98. Pandis N. Sources of bias in clinical trials. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. 2011;140(4):595-6.
99. Budsberg SC. The randomized clinical trial. Vet Surg VS. 1991;20(5):326-8.
100. Boussageon R, Gueyffier F, Moreau A, Gansel Y, Boussageon V. [Some reflexions about double blind]. L'Encephale. 2008;34(4):347-51.
101. Rich K. An overview of clinical trials. J Vasc Nurs Off Publ Soc Peripher Vasc Nurs. 2004;22(1):32-4.
102. Brody T. Clinical Trials: Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines. Academic Press; 2016. 897 p.
103. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le développement du médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur:

<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>

104. Les différentes phases des essais cliniques [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: /article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques
105. E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials. 2006;30.
106. Ananthakrishnan R, Menon S. Design of oncology clinical trials: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):144-53.
107. Braun TM. The current design of oncology phase I clinical trials: progressing from algorithms to statistical models. *Chin Clin Oncol*. 2014;3(1):2.
108. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):708-20.
109. Baik CS, Rubin EH, Forde PM, Mehnert JM, Collyar D, Butler MO, et al. Immunoncology Clinical Trial Design: Limitations, Challenges, and Opportunities. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017;23(17):4992-5002.
110. Roever L. Endpoints in Clinical Trials: Advantages and Limitations. *Evid Based Med Pract*. 2015;2(1):1-2.
111. Le Saux O, Falandry C, Gan HK, You B, Freyer G, Péron J. Changes in the use of end points in clinical trials for elderly cancer patients over time. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(10):2606-11.
112. West H, Dahlberg S. Clinical Trials, End Points, and Statistics-Measuring and Comparing Cancer Treatments in Practice. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1798.
113. Liang F, Guo X, Zhang S, Xue H, Chen Q, Hu X. Comparison of primary endpoints between publications, registries, and protocols of phase III cancer clinical trials. *Oncotarget*. 2017;8(57):97648-56.
114. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(16):1935-44.
115. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(7):1148-59.
116. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):698-711.
117. Wei EX, Kirsner RS, Eaglstein WH. End points in dermatologic clinical trials: A review for clinicians. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):203-9.

118. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg.* 2014;151(1):17-22.
119. Hoos A. Evolution of end points for cancer immunotherapy trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012;23 Suppl 8:viii47-52.
120. Martell RE, Sermer D, Getz K, Kaitin KI. Oncology drug development and approval of systemic anticancer therapy by the U.S. Food and Drug Administration. *The Oncologist.* 2013;18(1):104-11.
121. Vaz-Carneiro A, Luz R, Borges M, Costa J. [Primary and secondary outcomes in oncology clinical trials: definitions and uses]. *Acta Med Port.* 2014;27(4):498-502.
122. Shea MB, Roberts SA, Walrath JC, Allen JD, Sigal EV. Use of multiple endpoints and approval paths depicts a decade of FDA oncology drug approvals. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2013;19(14):3722-31.
123. Kilickap S, Demirci U, Karadurmus N, Dogan M, Akinci B, Sendur MAN. Endpoints in oncology clinical trials. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2018;23(7):1-6.
124. Aykan NF, Özatlı T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol.* 2020;11(2):53-73.
125. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2009;45(2):228-47.
126. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res Int J.* 1972;5(5):411-59.
127. Stanski DR, Maitre PO. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. *Anesthesiology.* 1990;72(3):412-22.
128. Bender BC, Schindler E, Friberg LE. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in oncology: a tool for predicting clinical response. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(1):56-71.
129. Park K. A Review of Modeling Approaches to Predict Drug Response in Clinical Oncology. *Yonsei Med J.* 2017;58(1):1-8.
130. Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Croci V, Pesenti E, et al. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer Res.* 2004;64(3):1094-101.
131. Bonate PL. Modeling Tumor Growth in Oncology. In: Bonate PL, Howard DR, éditeurs. *Pharmacokinetics in Drug Development: Advances and Applications, Volume 3* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2011 [cité 14 oct 2020]. p. 1-19. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7937-7_1

132. Bernard A, Kimko H, Mital D, Poggesi I. Mathematical modeling of tumor growth and tumor growth inhibition in oncology drug development. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(9):1057-69.
133. Mould D, Walz A-C, Lave T, Gibbs J, Frame B. Developing Exposure/Response Models for Anticancer Drug Treatment: Special Considerations. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* [Internet]. janv 2015 [cité 12 oct 2020];4(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369756/>
134. Ribba B, Holford NH, Magni P, Trocóniz I, Gueorguieva I, Girard P, et al. A Review of Mixed-Effects Models of Tumor Growth and Effects of Anticancer Drug Treatment Used in Population Analysis. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2014;3(5):e113.
135. Tham L-S, Wang L, Soo RA, Lee S-C, Lee H-S, Yong W-P, et al. A Pharmacodynamic Model for the Time Course of Tumor Shrinkage by Gemcitabine + Carboplatin in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2008;14(13):4213-8.
136. Maitland ML, Wu K, Sharma MR, Jin Y, Kang SP, Stadler WM, et al. Estimation of Renal Cell Carcinoma Treatment Effects From Disease Progression Modeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(4):345-51.
137. Stein A, Wang W, Carter AA, Chiparus O, Hollaender N, Kim H, et al. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial. *BMC Cancer.* 2012;12(1):311.
138. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66(2):357-71.
139. Lu J-F, Claret L, Sutjandra L, Kuchimanchi M, Melara R, Bruno R, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for the time course of tumor shrinkage by motesanib in thyroid cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66(6):1151-8.
140. Frances N, Claret L, Bruno R, Iliadis A. Tumor growth modeling from clinical trials reveals synergistic anticancer effect of the capecitabine and docetaxel combination in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(6):1413-9.
141. Zhang, J. & Koch, K. Population analysis of tumor growth inhibition and progression-free survival following lapatinib treatment in patients with advanced/metastatic breast cancer [abstr 2390]. <<http://www.page-meeting.org/?abstract=2390>> (2012) [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.page-meeting.org/?abstract=2390>
142. Stein A, Glockzin G, Wienke A, Arnold D, Edelmann T, Hildebrandt B, et al. Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. *BMC Cancer.* 2012;12:356.
143. Chanu, P. et al. PK/PD relationship of the monoclonal anti-BAFF antibody tabalumab in combination with bortezomib in patients with previously treated multiple myeloma: comparison of serum M-protein and serum free light chains as predictor of progression free

- survival (abstr 2732). <<http://www.page-meeting.org/?abstract=2732>> (2013) [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.page-meeting.org/?abstract=2732>
144. Girard, P., Kovar, A., Brockhaus, B., Zuehlsdorf, M., Schlichting, M. & Munafo, A. Tumor size model and survival analysis of cetuximab and various cytotoxics in patients treated for metastatic colorectal cancer (abstr 2902). <<http://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=2902>> (2013) [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=2902>
 145. Ribba B, Kaloshi G, Peyre M, Ricard D, Calvez V, Tod M, et al. A Tumor Growth Inhibition Model for Low-Grade Glioma Treated with Chemotherapy or Radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):5071-80.
 146. Jonsson F, Ou Y, Claret L, Siegel D, Jagannath S, Vij R, et al. A Tumor Growth Inhibition Model Based on M-Protein Levels in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Following Single-Agent Carfilzomib Use. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2015;4(12):711.
 147. Hansson EK. Pharmacometric Models for Biomarkers, Side Effects and Efficacy in Anticancer Drug Therapy. 2012 [cité 15 oct 2020]; Disponible sur: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-170738>
 148. Hansson EK, Amantea MA, Westwood P, Milligan PA, Houk BE, French J, et al. PKPD Modeling of VEGF, sVEGFR-2, sVEGFR-3, and sKIT as Predictors of Tumor Dynamics and Overall Survival Following Sunitinib Treatment in GIST. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2013;2(11):e84.
 149. Lindauer A, Di Gion P, Kanefendt F, Tomalik-Scharte D, Kinzig M, Rodamer M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of biomarker response to sunitinib in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(5):601-8.
 150. Kanefendt F, Lindauer A, Kinzig M, Scheulen M, Strumberg D, Fischer R, Sorgel F, Mross K, Jaehde U. Modeling sunitinib and biomarker response as potential predictors of time to progression in patients with metastatic colorectal cancer. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe (PAGE). June 5, 2012; Venice, Italy.
 151. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002;20(24):4713-21.
 152. Bender BC, Schaedeli-Stark F, Koch R, Joshi A, Chu Y-W, Rugo H, et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of thrombocytopenia characterizing the effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) on platelet counts in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(4):591-601.
 153. Gupta P, Friberg LE, Karlsson MO, Krishnaswami S, French J. A semi-mechanistic model of CP-690,550-induced reduction in neutrophil counts in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(6):679-87.

154. Quartino AL, Friberg LE, Karlsson MO. A simultaneous analysis of the time-course of leukocytes and neutrophils following docetaxel administration using a semi-mechanistic myelosuppression model. *Invest New Drugs*. 2012;30(2):833-45.
155. Latz JE, Rusthoven JJ, Karlsson MO, Ghosh A, Johnson RD. Clinical application of a semimechanistic-physiologic population PK/PD model for neutropenia following pemetrexed therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57(4):427-35.
156. Joerger M, Huitema ADR, Richel DJ, Dittrich C, Pavlidis N, Briasoulis E, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer patients: a study by the European organization for research and treatment of cancer-pharmacology and molecular mechanisms group and new drug development group. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007;13(21):6410-8.
157. van Kesteren C, Zandvliet AS, Karlsson MO, Mathôt RAA, Punt CJA, Armand J-P, et al. Semi-physiological model describing the hematological toxicity of the anti-cancer agent indisulam. *Invest New Drugs*. 2005;23(3):225-34.
158. Hansson EK, Friberg LE. The shape of the myelosuppression time profile is related to the probability of developing neutropenic fever in patients with docetaxel-induced grade IV neutropenia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):881-90.
159. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89(2):232-8.
160. Holford N. A Time to Event Tutorial for Pharmacometricians. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2013;2(5):e43.
161. Zhang Z. Semi-parametric regression model for survival data: graphical visualization with R. *Ann Transl Med*. 2016;4(23):461.
162. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-81.
163. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ*. 2004;328(7447):1073.
164. Therneau T (2020). A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.2-3, URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
165. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1972;34(2):187-220.
166. Enderlein G. Cox, D. R.; Oakes, D.: Analysis of Survival Data. Chapman and Hall, London – New York 1984, 201 S., £ 12,-. *Biom J*. 1987;29(1):114-114.
167. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis--an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer*. 2003;89(3):431-6.
168. Lee ET, Go OT. Survival analysis in public health research. *Annu Rev Public Health*. 1997;18:105-34.

169. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard Ratio in Clinical Trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(8):2787-92.
170. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis Part III: multivariate data analysis -- choosing a model and assessing its adequacy and fit. *Br J Cancer.* 2003;89(4):605-11.
171. Rulli E, Ghilotti F, Biagioli E, Porcu L, Marabese M, D'Incalci M, et al. Assessment of proportional hazard assumption in aggregate data: a systematic review on statistical methodology in clinical trials using time-to-event endpoint. *Br J Cancer.* 2018;119(12):1456-63.
172. Deresa NW, Van Keilegom I. Flexible parametric model for survival data subject to dependent censoring. *Biom J.* 2020;62(1):136-56.
173. Zhang Z. Parametric regression model for survival data: Weibull regression model as an example. *Ann Transl Med.* 2016;4(24):484.
174. Kumar M, Sonker PKr, Saroj A, Jain A, Bhattacharjee A, Saroj RKr. Parametric survival analysis using R: Illustration with lung cancer data. *CANCER Rep [Internet].* août 2020 [cité 22 sept 2020];3(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cnr2.1210>
175. Baghestani AR, Moghaddam SS, Majd HA, Akbari ME, Nafissi N, Gohari K. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer using Weibull Parametric Model. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;16(18):8567-71.
176. ZARE A, HOSSEINI M, MAHMOODI M, MOHAMMAD K, ZERAATI H, HOLAKOUIE NAIENI K. A Comparison between Accelerated Failure-time and Cox Proportional Hazard Models in Analyzing the Survival of Gastric Cancer Patients. *Iran J Public Health.* 2015;44(8):1095-102.
177. Rodriguez G. Parametric Survival Models. [cité 16 oct 2020]; Disponible sur: <https://data.princeton.edu/pop509/ParametricSurvival.pdf>
178. Bruno R, Claret L. On the use of change in tumor size to predict survival in clinical oncology studies: toward a new paradigm to design and evaluate phase II studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(2):136-8.
179. Research C for DE and. End-of-Phase 2A Meetings [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/end-phase-2a-meetings>
180. Research C for DE and. Population Pharmacokinetics [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/population-pharmacokinetics>
181. Research C for DE and. Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications [Internet]. U.S. Food and Drug Administration.

- FDA; 2020 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-relationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications>
182. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2012;1:e6.
 183. Box GEP, Draper NR. Empirical model-building and response surface. USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1986.
 184. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977;5(5):445-79.
 185. Tett SE, Holford NHG, McLachlan AJ. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Underutilized Resource. *Drug Inf J DIJ Drug Inf Assoc*. 1998;32(3):693-710.
 186. Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation [Internet]. 2^e éd. Springer US; 2011 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9781441994844>
 187. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2013;2:e38.
 188. Foracchia M, Hooker A, Vicini P, Ruggeri A. POPED, a software for optimal experiment design in population kinetics. *Comput Methods Programs Biomed*. 2004;74(1):29-46.
 189. Nyberg J, Ueckert S, Strömberg EA, Hennig S, Karlsson MO, Hooker AC. PopED: An extended, parallelized, nonlinear mixed effects models optimal design tool. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012;108(2):789–805.
 190. Suzuki C, Blomqvist L, Hatschek T, Carlsson L, Einbeigi Z, Linderholm B, et al. Impact of the first tumor response at eight weeks on overall survival in metastatic breast cancer patients treated with first-line combination chemotherapy. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2013;30(1):415.
 191. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
 192. David Moriña, Albert Navarro (2014). The R Package survsim for the Simulation of Simple and Complex Survival Data. *Journal of Statistical Software*, 59(2), 1-20. URL <http://www.jstatsoft.org/v59/i02/>.
 193. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J*. 2009;11(3):558-69.

194. Kenta Yoshida and Laurent Claret (2020). survParamSim: Parametric Survival Simulation with Parameter Uncertainty. R package version 0.1.2. <https://CRAN.R-project.org/package=survParamSim>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.