

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

SIGLE ET NOM DU LABORATOIRE : UMR 1153 – CENTRE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE ET STATISTIQUES

NOM DE L'EQUIPE : ECSTRRA

DIRECTEUR DE THESE : JEROME LAMBERT

ADRESSE : HOPITAL SAINT LOUIS- 1, AVENUE CLAUDE VELLEFAUX 75010 PARIS FRANCE

TITRE DE LA THESE : NOUVELLES METHODES PERMETTANT D'EVALUER LA ROBUSTESSE DES BENEFICES EN SURVIE

CO-ENCADRANT EVENTUEL : SYLVIE CHEVRET

EQUIPE DU CO-ENCADRANT : ECSTRRA

LABORATOIRE : UMR1153

PRESENTATION DU SUJET

2 à 4 pages (références comprises), structurées comme suit :

1. le contexte scientifique du projet

L'intérêt d'un médicament repose sur la démonstration, dans le cadre d'un essai thérapeutique randomisé (ETR), d'un bénéfice estimé, en hématologie-oncologie, sur des critères de jugement le plus souvent censurés à droite, donc sur des données restreintes aux événements observés sur la période de l'étude, avec une proportion parfois non négligeable d'observations censurées, donc incomplètes.

Le choix d'un critère de survie n'est que rarement remis en question, bien que sa mesure repose sur une durée de suivi plus ou moins grande, de plus parfois dépendante des investigateurs (Huang 2022). Cependant, la robustesse des résultats des essais ayant un critère de jugement censuré à droite n'est pas clairement évaluée, même si on a montré que l'analyse trop précoce des données d'ETR peut conduire à une surestimation du bénéfice thérapeutique (Guyatt 2012), ce qui a été illustré récemment sur une analyse des essais des médicaments anti-PD1 en oncologie (Bomze 2020 ; Al-Showbaki 2022). Ainsi, la signification statistique pourrait dépendre, voire être inversée, parfois avec un petit nombre d'événements supplémentaires (Desnoyers 2021).

Au cours des dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés dans le développement de méthodes statistiquement rigoureuses pour mettre en œuvre des analyses de sensibilité quant aux hypothèses posées sur les mécanismes à l'origine de données manquantes (du fait de sorties d'étude) sur des critères de jugement continus et - dans une moindre mesure - binaires ou catégoriques, en utilisant l'imputation multiple fondée sur le groupe standard (EMA 2010). Ainsi, les données manquantes des malades du groupe expérimental peuvent être imputées

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
ÉPIDÉMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMÉDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

en supposant qu'elles sont identiques au groupe contrôle au moment de leur sortie d'étude. Cette méthode présente deux avantages : (a) elle évite de spécifier de nombreux paramètres décrivant la distribution des données des patients après leur sortie d'étude et (b) elle est ancrée dans les données, de sorte que la proportion d'information perdue en raison de données manquantes dans l'analyse principale est constante dans toutes les analyses de sensibilité (Aitkinson 2019).

Plus récemment, un indice de fragilité a été proposé, visant à quantifier la fiabilité des essais positifs en estimant le nombre d'événements qui transformeraient des résultats statistiquement significatifs en résultats non significatifs. Initialement proposé dans le cadre d'un critère binaire, cet indice comptabilise le nombre d'événements à ajouter (ou soustraire) au bras expérimental pour modifier la conclusion statistique du test de comparaison entre bras (Walsh 2014).

- Al-Showbaki L, Almugbel FA, Alqaisi HA, Amir E, Chen EX. Optimism Bias in the Design of Phase III Randomized Control Trials Evaluating PD-1/PD-L1 Targeting Monoclonal Antibodies. *Oncologist*. 2022 Jun 8;27(6):487-492. doi: 10.1093/oncolo/oyac031. PMID: 35278074; PMCID: PMC9177107.
- Atkinson A, Kenward MG, Clayton T, Carpenter JR. Reference-based sensitivity analysis for time-to-event data. *Pharm Stat*. 2019 Nov;18(6):645-658. doi: 10.1002/pst.1954. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31309730; PMCID: PMC6899641.
- Bomze D, Asher N, Hasan Ali O, Flatz L, Azoulay D, Markel G, Meirson T. Survival-Inferred Fragility Index of Phase 3 Clinical Trials Evaluating Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2017675. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17675. PMID: 33095247; PMCID: PMC7584930.
- Desnoyers A, Wilson BE, Nadler MB, Amir E. Fragility index of trials supporting approval of anti-cancer drugs in common solid tumours. *Cancer Treat Rev*. 2021 Mar;94:102167. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102167. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33652263.
- European medicines agency. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1. 2 July 2010.
- Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, Bassler D, Montori VM. Problems of stopping trials early. *BMJ*. 2012 Jun 15;344:e3863. doi: 10.1136/bmj.e3863. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:319. PMID: 22705814.
- Huang H, Tang Y, Yu Y, Yu A, Wu D, Fang H, Wang S, Sun C, Wang X, Fan Q, Fang Y, Tang Q, Jiang N, Du J, Miao H, Bai Y, Ma P, Xing S, Cui D, Miao S, Jiang Y, Zhu J, Zhu Q, Leng Y, Guo LW, Liao S, Shao Y, Song Y, Liu Z, Hong M, Luo S, Xu B, Lan G, Li N. The reliability and integrity of overall survival data based on follow-up records only and potential solutions to the challenges. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Nov 18;31:100624. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100624. PMID: 36426285; PMCID: PMC9678947.
- Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, Mrkobrada M, Levine O, Ribic C, Molnar AO, Dattani ND, Burke A, Guyatt G, Thabane L, Walter SD, Pogue J, Devereaux PJ. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *J Clin Epidemiol*. 2014 Jun;67(6):622-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.10.019. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24508144.

2. les questions posées

L'objectif est de vérifier si les conclusions en termes de bénéfice ou d'absence de bénéfice thérapeutique sont robustes aux hypothèses posées dans l'analyse statistique des critères de jugement censurés (notamment, un écart aux hypothèses de censure non informative, un écart au contrôle des risques d'erreur lié notamment à un nombre d'événements observé diminué par rapport à celui escompté)

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

- Nous proposons de comparer différents types de méthodes statistiques permettant d'analyser la robustesse des résultats d'ETR sur un critère censuré à droite en hématologie, en modifiant les méthodes proposées jusqu'à présent et les étendant aux situations de risques compétitifs
- Elles seront évaluées sur des données simulées, puis appliquées aux données de différents essais randomisés de phase III en onco-hématologie.

3. *les sources de données qui seront utilisées*

- Données de l'essai randomisé GRAAPHR2014 conduit chez 155 malades adultes avec leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec chromosome Philadelphia (données de l'analyse principale en cours de publication). Cet essai visait à démontrer la non-infériorité du nilotinib combiné au méthotrexate à la triple association nilotinib-méthotrexate-cytarabine.
- Données de l'essai CAALLB01 conduit chez 1636 enfants randomisés avec LAL, entre deux schémas d'asparaginase.

4. *les méthodes*

Deux grands types d'approches ont d'ores et déjà été proposées :

- Une approche par 'point de basculement' (ou '*tipping point*'), dans laquelle la valeur d'un paramètre est progressivement augmentée jusqu'à ce qu'un test statistique en faveur du bras expérimental ne soit plus significatif (ou inversement). Elle utilise souvent des modèles de mélange (Ratitch 2013) ou un modèle paramétrique exponentiel par morceaux (Lipkovich 2016).
- Une approche par 'indice de fragilité', a été étendue aux données de survie (dit « *Survival-inferred fragility index* », SIFI). Le SIFI est calculé par itération par la réaffectation itérative des meilleurs survivants (définis comme les patients ayant la plus longue durée de suivi, qu'ils aient eu un événement ou qu'ils aient été censurés) du groupe expérimental au groupe témoin jusqu'à ce que la signification positive (définie comme $P < 0,05$ obtenue avec un test log-rank bilatéral) soit perdue. L'indice SIFI négatif est calculé de la même manière, mais dans le sens inverse (par la réaffectation des meilleurs survivants du groupe témoin vers le groupe expérimental) (Bomze 2020).

Nous proposons d'évaluer ces méthodes et d'en proposer des extensions.

- Lipkovich I, Ratitch B, O'Kelly M. Sensitivity to censored-at-random assumption in the analysis of time-to-event endpoints. *Pharm Stat.* 2016 May;15(3):216-29. doi: 10.1002/pst.1738. Epub 2016 Mar 21. PMID: 26997353.
- Ratitch B, O'Kelly M, Tosiello R. Missing data in clinical trials: from clinical assumptions to statistical analysis using pattern mixture models. *Pharm Stat.* 2013 Nov-Dec;12(6):337-47. doi: 10.1002/pst.1549. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23292975.

5. *puissance de l'étude/nombre de sujets*

Hors sujet

Ecole Doctorale 393

Centre Biomédical des Cordeliers

15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris

<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

6. *le calendrier prévisionnel (présenté sous forme d'un échancier semestriel, doit être suffisamment précis pour constituer un document de référence sans pour autant traiter du détail. Le calendrier doit inclure la période de rédaction et celle d'examen par les rapporteurs)*

- Automne 2023 : Bibliographie sur les modèles à points de basculement d'une part et sur les indices de fragilité pour modèles de survie d'autre part.
- Hiver 2023 : Code des méthodes, avec conception d'une étude de simulation pour fournir et comparer les performances de ces approches
- Printemps 2024 : Résultats de l'étude de simulation, application à des données réelles, et première version du manuscrit
- Été 2024 : Finalisation du 1er manuscrit

- Automne 2024 : Extension aux modèles avec compétition
- Hiver 2024 : Codification des méthodes, conception d'une étude de simulation
- Printemps 2025 : Résultats de l'étude de simulation, application aux données réelles, et première version du manuscrit
- Eté 2025 : Finalisation du 2ème manuscrit

- Automne 2026 : Première version de la thèse de doctorat
- Été 2026 : Évaluation par les rapporteurs
- Hiver 2026 : Finalisation de la thèse de doctorat et soutenance

7. *le thème de chacun des articles prévus. Une proposition de sujet de thèse doit comporter au moins deux articles originaux.*

- 1) Sensitivity to noninformative censoring assumption in the analysis of time-to-failure endpoints in randomized clinical trials: Comparison of two main approaches
- 2) Extension of the survival-inferred fragility index in the analysis of time-to-failure endpoints of clinical trials in presence of competing risks

PREREQUIS, FORMATION :

MASTER 2 EN BIostatISTIQUES OU EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

CONTACT POUR CE SUJET : J LAMBERT
EMAIL : JEROME.LAMBERT@U-PARIS.FR
TELEPHONE : 33 +1 42 49 97 42

SPECIALITE DE LA THESE

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
<https://ed393.sorbonne-universite.fr/>

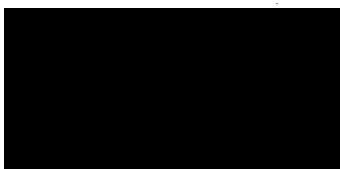
Contact : ed393@sorbonne-universite.fr / Téléphone : 01.44.27.24.35

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle

Responsable pour l'Université Paris Cité : Isabelle Boutron

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Santé publique - Epidémiologie | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie clinique | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie sociale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Epidémiologie génétique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Biostatistique et Biomathématiques | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Informatique médicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Imagerie biomédicale | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Bioinformatique | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Recherches sur les services de santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Economie de la santé | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique - Science des données | <input type="checkbox"/> |
| Santé publique – Prévention et promotion de la santé | <input type="checkbox"/> |

**SIGNATURE DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE
DE THESE****VISA DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE DU LABORATOIRE
(DEROGATION DE SIGNATURE NON ACCEPTEE)**AVIS FAVORABLE

SIGNATURE

