

## Proposition de Stage de M2 en Statistique

Intitulé du stage : Approches par modélisation pour la planification de protocoles séquentiels ou adaptatifs dans les études de bioéquivalence avec échantillonnage épars

Laboratoire : ULR 2694 Metrics, Lille

Encadrement : Dr Florence Loingeville (MCU en statistique, Univ. Lille, ULR 2694 Metrics),  
Dr Julie Bertrand (Chargée de recherche INSERM, IAME BIPID, Université Paris Cité)

Durée : 6 mois (début dès que possible)

### Contexte

Pour analyser les études de bioéquivalence (BE) pharmacocinétique (PK) d'un traitement test (TEST) par rapport à un traitement de référence (REF), l'approche recommandée est d'effectuer deux tests unilatéraux (TOST) sur les logarithmes des estimations individuelles de  $i$ / l'aire sous la courbe des concentrations du médicament en fonction du temps (AUC) et  $ii$ / la concentration maximale ( $C_{max}$ ). Ces estimations sont obtenues par analyse non compartimentale (NCA) des concentrations recueillies dans une étude planifiée suivant un plan croisé.

Les autorités réglementaires recommandent généralement de recueillir entre 12 et 18 concentrations, avec au moins 3 après le pic. Cependant, respecter ces recommandations pour les études de BE dans certaines populations, comme les patients cancéreux ou pédiatriques, peut être difficile voire contraire à l'éthique. Mais sur un nombre moindre de concentrations, les estimations de l'AUC et de la  $C_{max}$  basées sur la NCA manquent de robustesse, rendant les approches de population, basée sur une modélisation, particulièrement pertinentes. C'est pourquoi Dubois et al ont initialement introduit une approche de bioéquivalence basée sur une modélisation (MBBE) des profils de concentrations, utilisant des modèles non linéaires à effets mixtes, comme alternative à la NCA-BE [1].

Notre équipe a par la suite proposé une alternative au TOST pour l'évaluation par modélisation de la BE de médicaments hautement variables ; le Bioequivalence optimal test (BOT) [2]. Nous avons aussi travaillé sur des approches alternatives pour le calcul des erreurs d'estimations (SEs) utilisées dans le TOST et le BOT [3]. Enfin, notre équipe a montré que la mauvaise spécification du modèle en MBBE peut entraîner une augmentation des erreurs de type I pour des études en bras parallèles [5] et pour répondre à cette problématique, nous avons évalué la sélection ou le moyennage de modèles [6]. D'autres groupes académiques ont mis en avant la méthode d'échantillonnage par importance et rééchantillonnage (SIR) pour le calcul des SEs [7] et la sélection de modèles par bootstrap [8] dans ce contexte. Ces méthodes sont mises en œuvre dans un package R [9].

Lors de la planification des études de bioéquivalence, l'estimation de la taille de l'échantillon nécessite des hypothèses sur la variabilité entre et au sein des sujets. Lorsqu'il y a peu d'informations préalables pour soutenir ces hypothèses, il peut être bénéfique de planifier les études de BE en 2 étapes, suivant un protocole séquentiel (TSS) ou adaptatif (TSA). Alors que pour les protocoles TSS, la taille de la deuxième étape est fixe, les protocoles TSA nécessitent une étape de réestimation de la taille de l'échantillon, basée sur les niveaux de signification et les exigences

de puissance, conditionnelle aux résultats de la première étape. Une approche NCA-BE pour les protocoles TSS et TSA [10] a été étendue à MBBE et évaluée sur des études avec un échantillonnage riche [11].

## Objectif

L'objectif de ce stage est d'étendre et d'évaluer l'approche MBBE en 2 étapes avec les protocoles TSS et TSA à des études avec un échantillonnage épars. Une telle approche faciliterait le développement de médicaments génériques dans des contextes de recrutement difficiles tels que l'oncologie.

Dans les études avec échantillonnage riche, la taille totale de l'échantillon pour un protocole à une étape (OS) est déterminée à partir de la formule générale exprimant la puissance du TOST [12]. Dans cette formule, la SE de l'effet du traitement sur l'AUC ou le Cmax, notée  $SE(\beta^{Tr})$ , est obtenue en utilisant la matrice d'information de Fisher attendue, avec une approximation asymptotique qui pourrait ne pas être valable lorsque l'échantillonnage est épars [1].

Pour les études avec protocole TSS et TSA, la taille de l'échantillon à la première étape est fixée à la moitié de la taille de l'échantillon OS. Pour le protocole TSA, si l'étude doit se poursuivre au-delà de l'étape 1, la taille de l'échantillon de l'étape 2 est déterminée en fonction des données accumulées.

Nous mettrons en œuvre et évaluerons des approches non-asymptotiques pour calculer les tailles d'échantillon à l'étape de planification et au-delà de l'étape 1. Pour ce faire,  $SE(\beta^{Tr})$  utilisé aux deux étapes sera corrigée comme proposé dans [3, 8] en utilisant :

- 1) un terme de correction tenant compte du nombre de paramètres du modèle PK [3],
- 2) la distribution a posteriori de  $\beta^{Tr}$  obtenue par Monte Carlo Hamiltonien (HMC) implémenté dans le langage Stan,
- 3) la méthode SIR,
- 4) un bootstrap non paramétrique (rééchantillonnage de cas).

Ces solutions seront évaluées par des simulations d'essais cliniques utilisant une étude de cas d'un médicament anticancéreux à haute variabilité indiqué pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Les critères d'évaluation comprendront la taille finale de l'échantillon nécessaire, le taux d'erreur de type I (la proportion de jeux de données pour lesquels l'hypothèse nulle de non BE ( $H_0$ ) est rejetée en simulant sous  $H_0$ ), et la puissance (la proportion de jeux de données pour lesquels  $H_0$  est rejetée en simulant sous l'hypothèse alternative de BE).

## Profil recherché

- Formation : Étudiant.e en Master 2 ou dernière année d'école d'ingénieur en statistique, data science ou dans un domaine connexe.
- Compétences : statistique, programmation R, pharmacocinétique (souhaitable), anglais scientifique lu et écrit.

## Lieu du stage

Le stage aura lieu au sein des locaux de l'unité de recherche Metrics, à Lille (Faculté de Médecine (Pôle Recherche) 1 place de Verdun - 59045 Lille).

## Contact

Merci d'envoyer CV et lettre de motivation à Florence Loingeville ([florence.loingeville@univ-lille.fr](mailto:florence.loingeville@univ-lille.fr)).

## Références

- [1] Dubois, A., Lavielle, M., Gsteiger, S., Pigeolet, E., & Mentré, F. (2011). Model-based analyses of bioequivalence crossover trials using the stochastic approximation expectation maximisation algorithm. *Statistics in medicine*, 30(21), 2582-2600.
- [2] Möllenhoff, K., Loingeville, F., Bertrand, J., Nguyen, T. T., Sharan, S., Zhao, L., Fang, L., Sun, G., Grosser, S., Mentré, F., & Dette, H. (2022). Efficient model-based bioequivalence testing. *Biostatistics*, 23(1), 314-327.
- [3] Loingeville, F., Bertrand, J., Nguyen, T. T., Sharan, S., Feng, K., Sun, W., Han, J., Grosser, S., Zhao, L., Fang, L., Dette, H., & Mentré, F. (2020). New model-based bioequivalence statistical approaches for pharmacokinetic studies with sparse sampling. *The AAPS journal*, 22, 1-8.
- [4] Tardivon, C., Loingeville, F., Donnelly, M., Feng, K., Sun, W., Sun, G., Grosser, S., Zhao, L., Mentré, F., & Bertrand, J. (2023). Evaluation of model-based bioequivalence approach for single sample pharmacokinetic studies. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 12(7), 904-915.
- [5] Guhl, M., Mercier, F., Hofmann, C., Sharan, S., Donnelly, M., Feng, K., Sun, G., Grosser, S., Zhao, L., Fang, L., Mentré, F., Comets, E., & Bertrand, J. (2022). Impact of model misspecification on model-based tests in PK studies with parallel design: real case and simulation studies. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 49(5), 557-577.
- [6] Philipp, M., Tessier, A., Donnelly, M., Fang, L., Feng, K., Zhao, L., Grosser, S., Sun, G., Mentré, F., & Bertrand, J. (2024). Model-based bioequivalence approach for sparse pharmacokinetic bioequivalence studies: Model selection or model averaging?. *Statistics in Medicine*.
- [7] Bjugård Nyberg, H., Chen, X., Donnelly, M., Fang, L., Zhao, L., Karlsson, M. O., & Hooker, A. C. (2023). Evaluation of model-integrated evidence approaches for pharmacokinetic bioequivalence studies using model averaging methods. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*.
- [8] Chen, X., Nyberg, H. B., Donnelly, M., Zhao, L., Fang, L., Karlsson, M. O., & Hooker, A. C. (2024). Development and comparison of model-integrated evidence approaches for bioequivalence studies with pharmacokinetic end points. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 13(10), 1734-1747.
- [9] Sale, M., Craig, J., & Tomashevskiy, M. (2024) mbbe: Model Based Bio-Equivalence. <https://cran.r-project.org/web/packages/mbbe/index.html>
- [10] Maurer, W., Jones, B., & Chen, Y. (2018). Controlling the type I error rate in two-stage sequential adaptive designs when testing for average bioequivalence. *Statistics in medicine*, 37(10), 1587-1607.
- [11] Rakez, M., Bertrand, J., Loingeville, F., Nguyen, T. T., Mentré, F., Babiskin, A., Guoying, S., Zhao, L. & Fang, L. (2019) Model-based approach for group sequential and adaptive designs in parallel and cross-over bioequivalence studies. Page meeting.
- [12] Hauschke, D., Steinijans, V. W., Diletti, E., & Burke, M. (1992). Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 20, 557-561.