

Offre de stage M2 : Évaluation d'approches de bioéquivalence par modélisation pour le développement de génériques de médicaments injectables à libération prolongée

Durée : 6 mois (à partir de Janvier 2026)

Lieu : Unité Libre de Recherche Metrics, Université de Lille, 1 Place de Verdun, 59 000 Lille

Encadrement : Dr Florence Loingeville (MCU en statistique, Univ. Lille, ULR 2694 Metrics),
Dr Julie Bertrand (Chargée de recherche INSERM, IAME Moclid, Paris),
Dr Sixtine Gilliot (MCU-PH, Univ. Lille, ULR 7365 Grita).

Contexte

Garantir l'accès à des génériques sûrs et abordables reste un défi majeur, notamment pour les **formes injectables à libération prolongée (LAI)**. Ces médicaments présentent des profils pharmacocinétiques (PK) très particuliers : absorption étalée sur plusieurs semaines, phénomènes de dépôt au site d'injection, variabilité interindividuelle élevée et contraintes cliniques fortes. Dans ce contexte, les **essais de bioéquivalence (BE)** sont difficiles à concevoir et à réaliser.

L'approche classique, fondée sur l'analyse non compartimentale (NCA), suppose des profils denses et bien caractérisés pour estimer des paramètres comme l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (AUC) ou la concentration maximale (C_{max}). Or, pour les LAI, les prélèvements doivent être espacés, parfois sur plusieurs mois, ce qui rend l'estimation des paramètres incertaine et coûteuse. L'approche NCA est donc souvent inadaptée, et peut conduire à des essais longs, lourds et peu informatifs.

Pour répondre à ces limites, l'approche **Model-Based BioEquivalence (MBBE)** a été proposée en 2011¹, et développée depuis. Basée sur des **modèles pharmacocinétiques de population** (non linéaires à effets mixtes), elle permet d'exploiter des données peu denses, de séparer les différentes sources de variabilité, et de propager l'incertitude liée au modèle dans la décision de BE. La FDA a d'ailleurs recommandé son utilisation depuis 2022 pour l'évaluation de la BE des LAI, reconnaissant son intérêt pour réduire les contraintes de prélèvements et améliorer la robustesse des conclusions².

Deux stratégies MBBE sont actuellement proposées :

- **Approche paramétrique (équipe Moclid, Paris)** : Cette stratégie repose sur l'ajustement d'un modèle PK non linéaire à effets mixtes commun aux deux formulations, permettant d'estimer les paramètres d'intérêt ainsi que leur incertitude³. La décision de bioéquivalence est ensuite fondée sur le test **Two One-Sided Tests (TOST)**, appliqué aux effets du traitement sur les métriques clés (AUC, C_{max}). Cette approche offre un cadre statistique robuste et assure le contrôle de l'erreur de type I. Elle présente néanmoins deux limites : elle suppose la normalité des effets du traitement, ce qui peut être une approximation discutable dans des modèles complexes, et elle requiert des solutions analytiques pour AUC et C_{max}, parfois indisponibles lorsque la structure du modèle est complexe.
- **Approche par simulation (département de pharmacie, Uppsala)** : elle consiste à simuler une large population à partir du modèle PK ajusté, permettant ainsi d'estimer la distribution empirique des ratios de moyennes géométriques (GMR). La décision de BE est alors fondée sur cette distribution, sans hypothèse paramétrique stricte⁴. Cette approche est plus

robuste aux écarts de normalité et flexible pour des profils complexes, mais elle est plus coûteuse computationnellement et dépend fortement des simulations.

Objectifs du stage

L'objectif du stage est de comparer ces deux stratégies MBBE pour l'évaluation de la BE des LAI, à partir d'essais simulés.

Le travail comprendra :

- une revue systématique des données publiées pour un médicament LAI choisi,
- la simulation d'essais de BE réalistes pour ce médicament, selon différents scénarios (densité d'échantillonnage, variabilité, GMR),
- l'application et la comparaison des deux approches MBBE (paramétrique vs simulation).

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), la puissance (la proportion de jeux de données pour lesquels H_0 est rejetée en simulant sous l'hypothèse alternative de BE), ainsi que les temps de calcul et la faisabilité pratique dans le cadre d'essais cliniques.

Références

1. Dubois, A. et al. Stat Med 30, 2582–2600 (2011).
2. FDA. Statistical Approaches to Establish Bioequivalence, 2022.
3. Loingeville, F. et al. AAPS J 22, 141 (2020).
4. Chen et al. CPT PSP, 2024

Profil recherché

- Formation : Étudiant.e en dernière année d'école d'ingénieur (ou M2) en statistique, data science ou dans un domaine connexe.

- Compétences : statistique, programmation R, pharmacocinétique (souhaitable), anglais scientifique lu et écrit.

Perspectives

Poursuite en thèse souhaitée.

Rémunération

4,35€ net/heure (soit environ 610 €/mois)

Contact

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