

TITRE DU PROJET : Construction d'un bras contrôle synthétique dans les essais cliniques : défis méthodologiques et preuve de concept à partir de données rétrospectives d'essais et de registres dans les cancers digestifs

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :
Nom : JOOSTE
Prénom : Valérie

Co-directeur de thèse éventuel :
Nom : BOUSSARI
Prénom : Olayidé

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- **nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)**
Center for Translational and Molecular Medicine, UMR INSERM 1231, Equipe EPICAD

- **localisation**
7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP87900, 21079 Dijon cedex

- **nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu**
JOOSTE Valérie (directrice) et BOUSSARI Olayidé (co-directeur)

- **adresse courriel du contact scientifique**
valerie.jooste@u-bourgogne.fr ; olayide.boussari@u-bourgogne.fr

- **description du projet (2 pages maximum)**

Contexte et rationnel :

Les essais cliniques randomisés, qui fournissent le plus haut niveau de preuve scientifique permettant des recommandations de grade A, sont de plus en plus difficile à mettre en œuvre en oncologie. Outre leur coût et leur durée de réalisation, de plus en plus de patients sont réticents à la randomisation du fait du risque d'appartenir au bras standard sans accès aux molécules dites « innovantes ». Enfin, le démantèlement moléculaire des cancers conduit à des prises en charge différentes pour des cancers considérés auparavant comme une entité unique. Dans ce contexte, les essais mono-bras sont alors utilisés, mais ils sont inadéquats pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement. Pour contourner ces difficultés, les bras de contrôle externes ou synthétiques (BCE) sont proposés, utilisant des sources de données externes pour constituer le bras témoin. La FDA a émis des recommandations récentes dans ce sens et sur le plan national un article de la Haute Autorité de Santé a été publié pour suggérer un cadre pour la conduite d'essais incorporant un BCE. Parmi les sources potentielles de données externes, figurent les essais déjà terminés et les registres de cancer sur base de population.

A partir d'essais à contrôle externe émulsés, cette thèse proposera un cadre méthodologique d'utilisation des données de registre et ou des données d'anciens essais pour la construction du BCE.

Objectifs :

1. Explorer les approches permettant de rétablir l'équilibre avec les données externes afin de limiter les biais.
2. Quantifier le biais dans l'estimation de l'effet traitement lorsqu'on utilise un bras contrôle externe.
3. Développer une métrique permettant de tester la significativité du biais quantifié au 2).
4. Développer un algorithme de randomisation dans le cas d'un bras contrôle externe hybride.
5. Implémenter dans le logiciel R l'outil développé au 3) afin de le rendre accessible à la communauté scientifique.

Les sources de données :

- Les données d'essais randomisés proviendront des bases de données de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).
- Les données de vie réelle proviendront des bases de données du Registre Bourguignon des Cancers Digestifs.

Approches d'analyse statistique :

i) Pour l'émulation des essais avec bras contrôle externe, nous procéderons comme suit :

Caractérisation des populations essais et registre adaptées à l'étude : inventaire des variables disponibles et comparaison des caractéristiques des populations incluses dans chaque essai et dans le registre suivant la méthodologie proposée par Thorlund et al. (2020).

Equilibre entre bras de traitement : Le déséquilibre entre les bras en termes de caractéristiques initiales observées sera corrigé en utilisant le score de propension dans un premier temps et les différentes formes de cette approche seront explorées (appariement, ajustement ou pondération). Nous explorerons des approches alternatives à savoir les méthodes bayésiennes de type « dynamic borrowing » ainsi que des méthodes de machine learning telles que le « G-computation » ou le « Doubly Debiased Machine Learning ». Les résultats des différentes approches seront comparés afin de retenir la plus performante.

Estimation du critère de jugement et quantification de l'Effet non attribuable au traitement : Nous considérerons comme critère de jugement la survie globale qui est souvent retrouvée dans les essais comparatifs et qui est facilement estimable à partir des données populationnelles. Nous comparerons le bras contrôle de l'essai randomisé originel au bras contrôle externe de l'essai émulsé. Nous proposerons une approche pour tester la significativité de la différence entre les 2 courbes de survie obtenues avec comme hypothèse nulle que cette différence n'est pas égale à zéro, l'hypothèse alternative étant par conséquent que cette différence est nulle. La puissance du test sera calculée a posteriori. De façon analogue, la différence d'effet entre les bras de l'essai émulsé sera quantifiée et comparée aux résultats publiés des essais. Il sera ainsi possible de juger de la pertinence et des limites de l'utilisation d'un bras contrôle externe dans les essais.

Une analyse de sensibilité sera effectuée en imputant les données manquantes : Bien que les données manquantes soient rares dans les bases utilisées (essais randomisés et registre), une analyse de sensibilité comparera les estimations obtenues après analyse des cas complets et après

imputation par méthode d'imputation multiple dans une approche non paramétrique de type forêts aléatoires.

Validation : Afin de valider la méthodologie et la quantification de l'Effet non attribuable au traitement, nous aurons la possibilité d'utiliser des données de plusieurs essais pour constituer à la fois des sets d'analyse et de validation.

ii) Développement d'un algorithme de randomisation :

Dans le cas d'un essai avec bras contrôle externe hybride (mélange dans le bras contrôle de patients issus de sources externes et de patients recrutés de façon prospective) nous développerons un algorithme pour randomiser les patients comme dans le cas des essais randomisés classiques. Ceci permettra de garder le bénéfice de la randomisation pour ce type de d'essais, nous affranchissant ainsi de la nécessité de passer par des méthodes statistiques de correction de déséquilibre entre bras. Notre méthode s'inspirera de l'algorithme de randomisation dynamique par minimisation proposé par Han et al. (2009) et intégrera, de façon graduelle durant le recrutement, les patients issus de sources externes de sorte à tenir compte au fur et à mesure de leurs caractéristiques dans le calcul de la métrique de minimisation.

Résultats attendus :

Le biais lié à l'absence de randomisation sera identifié et caractérisé. Une méthodologie de référence sera proposée pour quantifier et contrôler l'*Effet non attribuable au traitement* ce qui permettra à terme d'améliorer le niveau de preuve des conclusions des essais non randomisés.

Une librairie (développée sous le logiciel R) sera mise à disposition de la communauté scientifique et permettra de randomiser les patients dans un essai avec bras contrôle externe hybride. Il sera ainsi possible de garder le bénéfice de la randomisation comme dans le cadre des essais classiques.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat) :

bourse MRT

- connaissances et compétences requises

La thèse se déroulera dans un cadre qui réunira autour du candidat plusieurs compétences pour lui permettre de mener dans de bonnes conditions son projet :

Le Registre Bourguignon des Cancers Digestifs et le Centre de Randomisation Gestion Analyse de la FFCD font partie de l'équipe EPICAD au sein du Centre for Translational and Molecular Medicine (UMR INSERM 1231).

Le Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, créé en 1976, est un registre spécialisé. A ce titre, une enquête individuelle est menée dans les dossiers médicaux de tous les cas de cancer digestif diagnostiqué chez des personnes résidant en Côte d'Or ou Saône et Loire. Les variables cliniques, démographiques et de suivi nécessaire aux études « Haute Résolution » sont collectées et enregistrées dans une base de données pérenne.

La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) est un groupe coopérateur académique national dont une des missions est la mise en œuvre d'essais thérapeutiques. Le savoir-faire de cette activité repose sur la conception d'études cliniques par les groupes thématiques qui associe l'expertise des cliniciens membre du conseil scientifique, et des biostatisticiens. Les essais de phase II randomisés et de phase III sont fréquemment menés en coopération avec les autres groupes français (Unicancer-GI, Gercor) dans le cadre du partenariat de recherche en oncologie digestive (PRODIGE).

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Résumé : Les essais cliniques randomisés, qui fournissent le plus haut niveau de preuve scientifique, sont de plus en plus difficile à mettre en œuvre, en particulier pour les cancers rares. Le démembrement moléculaire des cancers conduit à des prises en charge différentes pour des cancers considérés auparavant comme une entité unique. Par exemple, le cancer colorectal est devenu un conglomérat de pathologies rares selon le statut mutationnel de différents facteurs moléculaires. L'absence de randomisation empêche toutefois l'élimination des différences entre bras non liées au traitement, ce qui entraîne un biais dans l'estimation de l'effet du traitement expérimental. Ce projet de thèse propose de développer un cadre méthodologique d'utilisation des données de vie réelle ou d'anciens essais dans la construction et la mise en œuvre d'essais avec bras contrôle externe. Les objectifs seront :

1. Explorer les approches permettant de rétablir l'équilibre avec les données externes afin de limiter les biais.
2. Quantifier le biais dans l'estimation de l'effet traitement lorsqu'on utilise un bras contrôle externe
3. Développer une métrique permettant de tester la significativité du biais quantifié au 2).
4. Développer un algorithme de randomisation dans le cas d'un bras contrôle externe hybride.
5. Implémenter dans le logiciel R l'outil développé au 3) afin de le rendre accessible à la communauté scientifique

Abstract: Randomized clinical trials, which provide the highest level of scientific evidence, are increasingly difficult to implement, especially for rare cancers. The molecular dismemberment of cancers is leading to different management approaches for cancers previously considered as a single entity. For example, colorectal cancer has become a conglomerate of rare pathologies, depending on the mutational status of different molecular factors.

The absence of randomization, however, prevents the elimination of non-treatment-related differences between arms, leading to a bias in the estimation of the experimental treatment effect.

This PhD project proposes to develop a methodological framework for using data from real-life or previous trial in the construction and implementation of trials with external control arms. The objectives will be:

1. Explore approaches to restore balance with external data in order to limit bias.
2. Quantify the bias in treatment effect estimation when using an external control arm.
3. Develop a metric to test the significance of the bias quantified in 2).
4. Develop a randomization algorithm for developing a hybrid external control arm.
5. Implement in R software the tool developed in 3) to make it accessible to the scientific community.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Santé, médecine humaine, vétérinaire
Sciences de la donnée (stockage, sécurité, mesure, analyse)

Mots clés :

essais cliniques, données de vie réelle, bras de contrôle synthétique, cancers digestifs, randomisation.