

Résumé

La mise sur le marché d'un nouveau médicament reste un processus long avec un risque d'attrition élevé, exacerbant notre besoin d'approches permettant une évaluation rapide et efficace. Le développement de médicaments s'appuyant sur des modèles (MIDD) est une solution impliquant des modèles mathématiques utilisant l'ensemble des données recueillies pour évaluer de manière quantitative l'activité du médicament cible et *in fine* optimiser les prises de décision. En oncologie, les agences réglementaires s'appuient notamment sur la survie sans progression (PFS), afin d'accélérer l'évaluation du bénéfice clinique des médicaments. La PFS étant partiellement liée à la dynamique tumorale, la modélisation conjointe non-linéaire apparaît comme un outil de MIDD intéressant pour analyser les données de trajectoires tumorales et de PFS et optimiser les prises de décision. Cette thèse se concentre sur le développement clinique de l'isatuximab pour traiter le myélome multiple. En utilisant les données des essais de phases précoces, nous avons construit un modèle conjoint non-linéaire de la protéine M sérique et de la PFS. Subséquemment, nous avons développé une approche basée sur la modélisation conjointe pour anticiper les hazard ratios d'essais de phase 3 dans le contexte d'analyses intermédiaires. Ce travail met en évidence le potentiel de la modélisation conjointe pour guider la prise de décision au cours du développement clinique. Cette approche nécessite que les modèles soient suffisamment bien spécifiés. En conséquence, nous recommandons leur construction systématique dès les phases précoces du développement.

Mots-clés : Modèle conjoint non-linéaire, essai clinique, analyse intermédiaire, MIDD, oncologie

Abstract

Contribution of joint modelling of longitudinal and survival data for therapeutic evaluation in oncology: Application to Multiple Myeloma

Bringing a new drug into the market remains a time-consuming process with a high attrition risk, highlighting the need for approaches that enable rapid and efficient evaluation. Model-Informed Drug Development (MIDD) has emerged as a promising strategy, involving mathematical models leveraging data from drug development studies to quantitatively assess drug activity in order to support decision-making throughout the drug development process. In oncology, with improved therapies, traditional endpoints such as overall survival (OS) now require much longer time to evaluate. Therefore, regulatory agencies increasingly relying on progression-free survival (PFS) to accelerate the evaluation of the clinical benefit of drugs. Since PFS is partly linked to tumor dynamics, joint modeling could be a valuable tool within the MIDD framework to analyze such data and support drug development decisions. This thesis focuses on the clinical development of the monoclonal antibody isatuximab for relapsed and refractory multiple myeloma patients. Using data from early-phase trials, we constructed a non-linear joint model of serum M-protein and PFS, demonstrating its potential to support dose selection for a future phase 3 trial. Furthermore, we developed a joint modeling-based approach to early predict hazard ratios in phase 3 trials in the context of interim analyses. This work encourages the development of joint models from early-phase studies and highlight the importance of model specification to efficiently guide decision-making at different stages of clinical development.

Keywords: *Nonlinear joint model, clinical trial, interim analysis, MIDD, oncology.*