

SOLENE DESMEE

MODELISATION CONJOINTE DE DONNEES LONGITUDINALES NON-LINEAIRES ET DE DONNEES DE SURVIE : APPLICATION AU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE

Thèse dirigée par le Professeur France MENTRE

Résumé

L'évaluation de traitements pour le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (CPmHR) repose sur le temps de décès. L'antigène spécifique de la prostate (PSA), supposé lié à la survie, est régulièrement mesuré. La modélisation conjointe qui consiste en l'analyse simultanée de l'évolution du biomarqueur et de la survie est alors particulièrement adaptée, mais souvent limitée à un processus longitudinal linéaire. L'objectif principal de cette thèse est d'étudier la modélisation conjointe quand la cinétique du biomarqueur est décrite par un modèle non-linéaire à effets mixtes (MNLEM). Tout d'abord, nous avons montré par simulations que l'algorithme SAEM de Monolix estimait sans biais les paramètres d'un modèle conjoint non-linéaire, avec un risque de première espèce et une puissance à détecter un lien entre les deux processus satisfaisants. Puis, nous avons développé un modèle conjoint mécanistique pour caractériser le lien entre la cinétique du PSA et la survie chez des patients ayant un CPmHR et traités par docetaxel. Le modèle structurel du MNLEM a été défini par un système d'équations différentielles (ODEs) décrivant le mécanisme de production du PSA par des cellules sensibles au docetaxel et des cellules résistantes. La sélection et l'évaluation du modèle ont été détaillées. Le modèle conjoint final souligne le rôle prépondérant sur la survie des cellules résistantes, non-observées. Enfin, nous avons étendu des outils développés dans le contexte linéaire pour faire de la prédiction individuelle dynamique en utilisant un modèle conjoint non-linéaire. Une méthode bayésienne a été mise en place pour fournir la distribution des paramètres individuels. Les performances prédictives du modèle ont pu être évaluées à l'aide de métriques de discrimination et de calibration dépendant du temps. Ces travaux ouvrent la voie au développement de modèles conjoints mécanistiques, qui permettent de tenir compte de l'influence de plusieurs biomarqueurs sur la survie, au moyen d'ODEs, afin d'améliorer l'évaluation thérapeutique et la prédiction.

***Mots-clés :** Modélisation conjointe, Modèle non-linéaire à effets mixtes, Modèle mécanistique, Analyse de survie, Cancer de la prostate métastatique, PSA, Prédiction individuelle dynamique, Algorithme SAEM*

**JOINT MODELLING FOR NONLINEAR LONGITUDINAL DATA AND SURVIVAL DATA:
APPLICATION TO METASTATIC PROSTATE CANCER**

Abstract

Treatment evaluation for metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) relies on time-to-death. Prostate-specific antigen (PSA), assumed to be linked to survival, is frequently measured. Joint modelling which consists in the simultaneous analysis of biomarker's evolution and survival is particularly adapted, but often limited to linear longitudinal process. The main objective of this PhD is to study joint modelling when biomarker kinetics is described by a nonlinear mixed-effects model (NLMEM). First, we established by simulations that the SAEM algorithm of Monolix provided unbiased parameter estimations of a nonlinear joint model, with satisfying type 1 error and power to detect a link between the two processes. Then, we developed a mechanistic joint model to characterize the relationship between PSA kinetics and survival in mCRPC patients treated by docetaxel. The structural model of the NLMEM was defined by a system of differential equations (ODEs) describing the mechanism of PSA production by docetaxel-sensitive and -resistant cells. Model selection and

evaluation were detailed. The final joint model showed the predominant role of the non-observed resistant cells on survival. Lastly, we expanded tools developed in a linear context for individual dynamic prediction using nonlinear joint model. A Bayesian method provided the distribution of individual parameters. Predictive performances of the model were assessed using time-dependent discrimination and calibration metrics. These works open the way for the development of mechanistic joint models, which enable to account for the impact of several biomarkers on survival through ODEs, in order to improve therapeutic evaluation and prediction.

Key-words: *Joint modelling, Nonlinear mixed-effects model, Mechanistic model, Survival analysis, Metastatic prostate cancer, PSA, Individual dynamic predictions, SAEM algorithm*