

## Innovations méthodologiques pour les essais cliniques de recherche de dose en oncologie : Evaluation par simulations

Adélaïde Doussau de Bazignan

Institut Curie, Inserm U900, Paris / Inserm U897 Epidémiologie Biostatistique Bordeaux

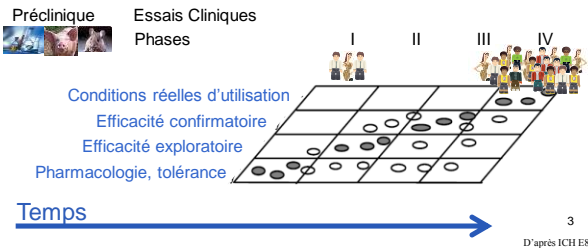
Séminaire Cancéropôle GSO, Toulouse, Avril 2015



### Introduction (1) : Essais cliniques de phase I

- Phase I
  - Débute lors 1<sup>ère</sup> administration chez l'homme
  - Après expérimentation *in vitro* et animale

#### ■ Plan de développement



### Introduction (3) : Essais cliniques de phase I / Cancer

- Critère de jugement principal
  - Toxicité dose limitante (TDL)
    - 1<sup>er</sup> cycle de traitement
    - Toxicités
      - liées au traitement (imputabilité possible, probable, certaine)
      - Graves (grade 3 ou +, NCI-CTC-AR)
      - non contrôlables (traitement symptomatique)

5

## Plan

### Introduction

- Essais de phase I
- Schémas des essais de recherche de dose en oncologie

1. Evaluation de schémas visant à limiter la suspension des inclusions dans les essais de phase I - oncopédiatrie

(2. Optimisation des performances d'un schéma de recherche de doses *via* utilisation des données répétées de toxicité)

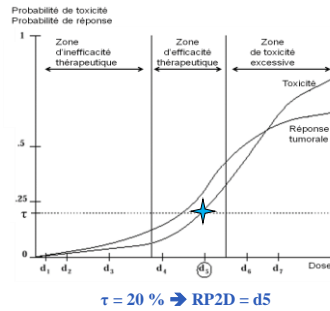
### Conclusion

2

### Introduction (2) : Essais cliniques de phase I / Cancer

Traitements des cancers : chimiothérapies cytotoxiques

→ hypothèse « *the more the better* »



#### Objectif

- identifier la dose maximale tolérée (DMT) = Dose la plus proche du taux de toxicité maximal tolérable  $\tau$  (20-25 %)
- Dose recommandée pour essais phase II (RP2D)

4

### Introduction (4) : principe des schémas de recherche de dose / cancer

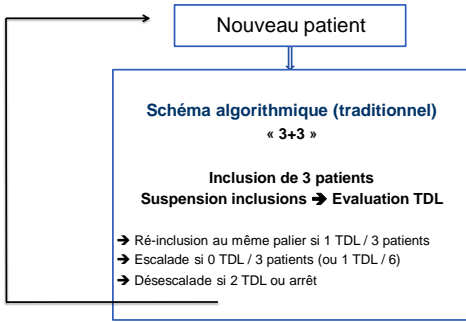
- Plan d'expérience
  - Dose de départ basse
  - Aspect séquentiel / adaptatif
    - attente évaluation pour escalader / inclure
  - Taille échantillon restreinte
    - 20-30 patients
      - » malades en échec thérapeutique
    - Aspects éthiques
- Schémas d'étude : attribution des doses
  - Schémas algorithmiques
    - « 3+3 »
  - Schémas guidés par un modèle statistique de la relation dose-toxicité
    - Continual Reassessment Method (CRM) Thall PF et al, Stat Med, 1999
    - O'Quigley et al, Biometrics, 1996

Storer, Biometrics, 1989

Thall PF et al, Stat Med, 1999  
O'Quigley et al, Biometrics, 1996

6

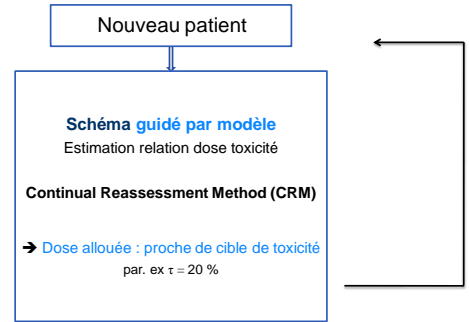
Introduction (5) : principe des schémas de recherche de dose



Storer, Biometrics, 1989

7

Introduction (6) : principe des schémas de recherche de dose



Thall PF et al, Stat Med, 1999  
O'Quigley et al. Biometrics, 1996

8

Continual reassessment method (CRM)

- Objectif : identifier la dose la plus proche de la cible de toxicité  $\tau$
- Critère de jugement
  - $Y_{it}$  = TDL au cycle 1
- Attribution des doses
  - basée sur modélisation relation dose-toxicité
  - estimation séquentielle
  - par ex. modèle logistique

$\text{logit}(P(Y_{it} = 1)) = \alpha + \beta_c \times (\text{dose}_i) \implies 1 \text{ paramètre à estimer : } \alpha$

$$p(\text{TDL} | \text{dose}) = \frac{e^{\hat{\alpha} + \hat{\beta}_c \times (\text{dose})}}{1 + e^{\hat{\alpha} + \hat{\beta}_c \times (\text{dose})}} \implies \text{Attribution dose avec probabilité de TDL la plus proche de } \tau$$

1. Evaluation de schémas visant à limiter la suspension des inclusions dans les essais de phase I « 3+3 » - oncopédiatrie

[Doussau A, Asselain B, Le Deley MC, Geoerger B, Doz F, Vassal G, Paoletti X. Dose-finding designs in pediatric phase I clinical trials: Comparison by simulations in a realistic timeline framework. Contemporary Clinical Trials 2012](#)

2. Optimisation des performances d'un schéma de recherche de doses via utilisation des données répétées de toxicité

9

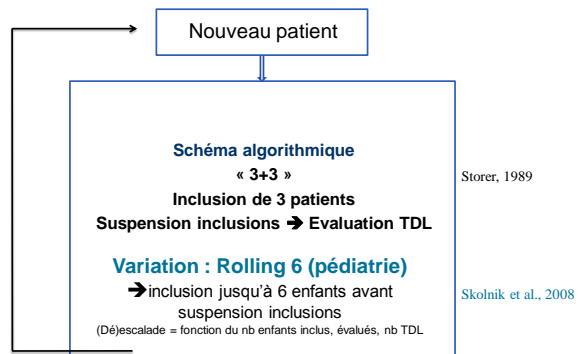
10

Essai de recherche de dose en oncopédiatrie

- Contexte spécifique Smith et al., JCO 1998; Lee et al., JCO 2008
  - Profil de toxicité connu adultes
  - Maladie rare / peu de traitements disponibles
- Exemple : essai radiothérapie + erlotinib (inhibiteur tyrosine kinase)
  - Enfants, glioblastome
  - CRM
    - $\rightarrow$  dose avec 20 % de TDL (6 semaines)
    - Adaptée pour inclusions
  - 20 enfants inclus / 3 doses (75 - 125 mg/m<sup>2</sup>)  
 Probabilité TDL (125 mg/m<sup>2</sup>) = 16 % (IC 95 % : 4 % - 45 %)
 Geoerger B et al. Neuro Oncol. 2011  
Promoteur Institut Gustave Roussy
- Suspension inclusions « 3+3 » problématique Skolnik et al., JCO 2008
  - $\rightarrow$  Rolling 6

11

Rolling 6



Storer, 1989

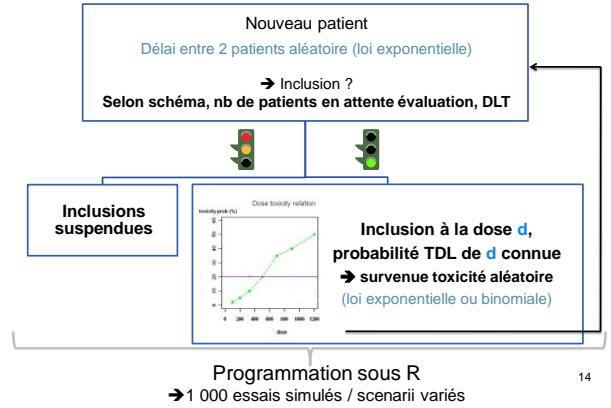
Skolnik et al., 2008

12

## Partie 1 : Comparaison de schémas adaptés à l'oncopédiatrie

- Evaluation des schémas de recherche de dose
  - Limite des réanalyses algorithmiques → Simulations
  - Scénarios plausibles
- Objectif : comparer 3 schémas
  - CRM modifiée
  - Schémas algorithmiques
    - Rolling 6 (R6)
    - « 3+3 »
  - Oncopédiatrie - Cadre temporel
- Critères d'évaluation
  - Suspension inclusions (N)
  - Recommandation correcte vraie dose cible en fin essai (%)
  - Distribution des doses attribuées (N)
  - Durée essais (mois)

## Méthodes : Evaluation par simulation d'essais adaptatifs



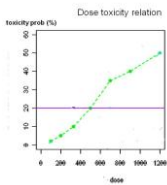
13

14

**Situation centrale**  
Probabilité de toxicité cible  $\tau = 20\%$

Niveau de dose	
	1 <sup>er</sup> 2 <sup>nd</sup> 3 <sup>ème</sup> 4 <sup>ème</sup> 5 <sup>ème</sup> 6 <sup>ème</sup> 7 <sup>ème</sup>
Probabilité de toxicité (%)	2 5 10 20 35 40 50

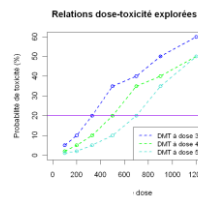
DMT réelle = 4<sup>ème</sup> dose  
Inclusion : l = 10 j (1 patient tous les 10 jours en moyenne, soit ~ 3 pts / mois)  
Durée cycle : C = 21 jours  
Ratio l/C = 0,5 (arrivée moyenne de 2 patients/cycle)



**Situation centrale**  
Probabilité de toxicité cible  $\tau = 20\%$

Niveau de dose	
	1 <sup>er</sup> 2 <sup>nd</sup> 3 <sup>ème</sup> 4 <sup>ème</sup> 5 <sup>ème</sup> 6 <sup>ème</sup> 7 <sup>ème</sup>
Probabilité de toxicité (%)	2 5 10 20 35 40 50

DMT réelle = 4<sup>ème</sup> dose  
Inclusion : l = 10 j (1 patient tous les 10 jours en moyenne, soit ~ 3 pts / mois)  
Durée cycle : C = 21 jours  
Ratio l/C = 0,5 (arrivée moyenne de 2 patients/cycle)

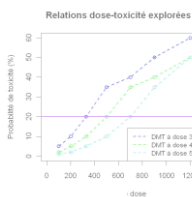


**Situation centrale**  
Probabilité de toxicité cible  $\tau = 20\%$

Niveau de dose	
	1 <sup>er</sup> 2 <sup>nd</sup> 3 <sup>ème</sup> 4 <sup>ème</sup> 5 <sup>ème</sup> 6 <sup>ème</sup> 7 <sup>ème</sup>
Probabilité de toxicité (%)	2 5 10 20 35 40 50

DMT réelle = 4<sup>ème</sup> dose  
Inclusion : l = 10 j (1 patient tous les 10 jours en moyenne, soit ~ 3 pts / mois)  
Durée cycle : C = 21 jours  
Ratio l/C = 0,5 (arrivée moyenne de 2 patients/cycle)

**Rythme d'inclusion (I)**  
De 1 pt tous les 5 j (6 pts par mois) à 1 pt tous les 84 jours (1 pt / 3 mois)



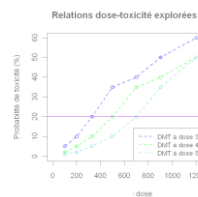
**Situation centrale**  
Probabilité de toxicité cible  $\tau = 20\%$

Niveau de dose	
	1 <sup>er</sup> 2 <sup>nd</sup> 3 <sup>ème</sup> 4 <sup>ème</sup> 5 <sup>ème</sup> 6 <sup>ème</sup> 7 <sup>ème</sup>
Probabilité de toxicité (%)	2 5 10 20 35 40 50

DMT réelle = 4<sup>ème</sup> dose  
Inclusion : l = 10 j (1 patient tous les 10 jours en moyenne, soit ~ 3 pts / mois)  
Durée cycle : C = 21 jours  
Ratio l/C = 0,5 (arrivée moyenne de 2 patients/cycle)

**Rythme d'inclusion (I)**  
De 1 pt tous les 5 j (6 pts par mois) à 1 pt tous les 84 jours (1 pt / 3 mois)

**Durée du cycle (C)**  
De 3 semaines à 8 semaines



18

## Résultats

- Identification correcte DMT
  - 45 % avec CRM vs. 38 % avec R6 ou « 3+3 »
- Effectifs et durée (médianes)
  - Durée étude peu affectée
  - Nb patients inclus similaire
    - 23 patients avec CRM vs. 25 avec R6
  - Nb patients refusés à l'inclusion
    - Si délai arrivée entre 2 patients < durée cycle
    - 4 patients avec CRM = 4 avec R6 vs. 11 avec « 3+3 »
    - (pour arrivée 2 patients / cycle traitement)
  - Patients + concentrés à la dose cible avec CRM
    - 8 patients avec CRM : vs. 6 avec R6

19

## Conclusion - phase I oncopédiatrie

- CRM et Rolling 6 évitent suspension inclusions
- CRM > Rolling 6
  - Identification correcte cible
  - Patients inclus à la dose cible
  - Peu d'impact sur durée
- Schémas guidés par modèle statistique sont à préférer aux schémas algorithmiques
  - CRM adaptée > Rolling 6 dans contexte pédiatrique
- 1<sup>ère</sup> étude comparant Rolling 6 à CRM
  - Simulations, contexte temporel
  - Conclusions cohérentes / littérature
  - (Onar-Thomas et al., Contemp Clin Trials 2010, Zhao et al., Clin trials 2011)

20

## 2. Optimisation des performances d'un schéma de recherche de doses via utilisation des données répétées de toxicité

### 2.1 Modèle mixte à cotes proportionnelles

- Evaluation par simulations

Doussau A, Thiébaud R, Paoletti X.

*Dose-finding design using mixed effect proportional odds model for longitudinal graded toxicity data in phase I oncology clinical trials.*

*Statistics in Medicine* 2013

- Application sur données d'essais cliniques

Doussau A, Thiébaud R, Geoerger B, Le Deley MC, Schöffski P, Floquet A, Mathoulin-Pélissier S, Rizzo E, Fumoleau P, Le Tourneau C, Paoletti X.

*A new approach to integrate toxicity grade and later treatment cycles in the analysis and reporting of phase I dose-finding trials*

*Annal of Oncology* 2014

### 2.2 Simplification du modèle

21

## Conclusion (1)

- Performances restent modestes
  - < 75 % identification cible (avec POMM)
  - Schémas d'étude et plan de développement à améliorer
    - Modélisation conjointe toxicité et efficacité
    - Volontaires sains si possible (augmenter taille étude)
    - Randomisation de plusieurs doses
- Aspect translationnel
  - Comment favoriser implémentation des méthodes optimales?
  - Groupe EORTC DLT-TARGETT\*
    - Utilisation des données au delà du cycle 1 (Congrès ESMO/ECCO 2013)
    - Dissémination
      - investigateurs, méthodologistes, promoteurs, agences réglementaires

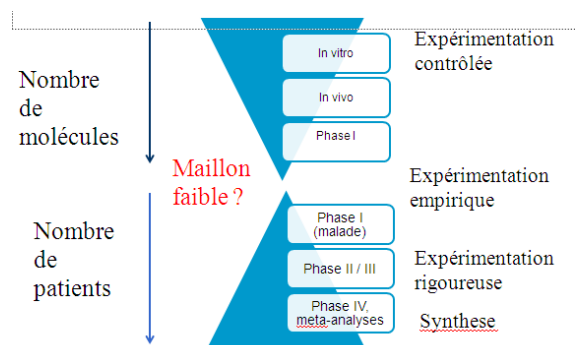
\*Toxicity Assessment Recommendation Group for Early Trials of Targeted therapies

22

## Conclusion (2): études par simulations

- Mise en œuvre
  - Plan d'expérience
  - Programmation
  - Rigueur
  - Données réelles / interaction investigateurs
- Spécificités
  - Essais de recherche de doses Cancer
    - Petits effectifs, hypothèses basées sur relation dose-toxicité
  - Type de critère de jugement spécifiques
    - % essais identifiant la cible / Biais, MSE, puissance...

23



24

## Remerciements

Canceropole GSO

Xavier Paoletti et Rodolphe Thiébaud

Emmanuel Barillot, Bernard Asselain (INSERM U900, Institut Curie)

Daniel Commenges (INSERM U897)

Roger Salamon, Geneviève Chêne (Université et CHU de Bordeaux)

Simone Mathoulin-Pélissier (Institut Bergonié)



Investigateurs et Promoteurs : EORTC, IGR, Bergonié

L Colette, A Floquet, P Fumoleau, B Geogerger, C Le Tourneau, MC Ledeleý,  
A Ravaud, P Schöffski



Institut National du Cancer (INCa)

Projet Optidose, appel d'offre « recherche en santé publique et épidémiologie » 2010

Division Biostatistique/Bioinformatique du Labex Vaccine Research Institute

Ecole doctorale Santé Publique ED 420 (Directeur Jean Bouyer)

