

# Schéma des Essais de phase I en cancérologie

Thomas Filleron

Institut Claudius Regaud, IUCT-O ,Toulouse

# Les essais de phase I en cancérologie

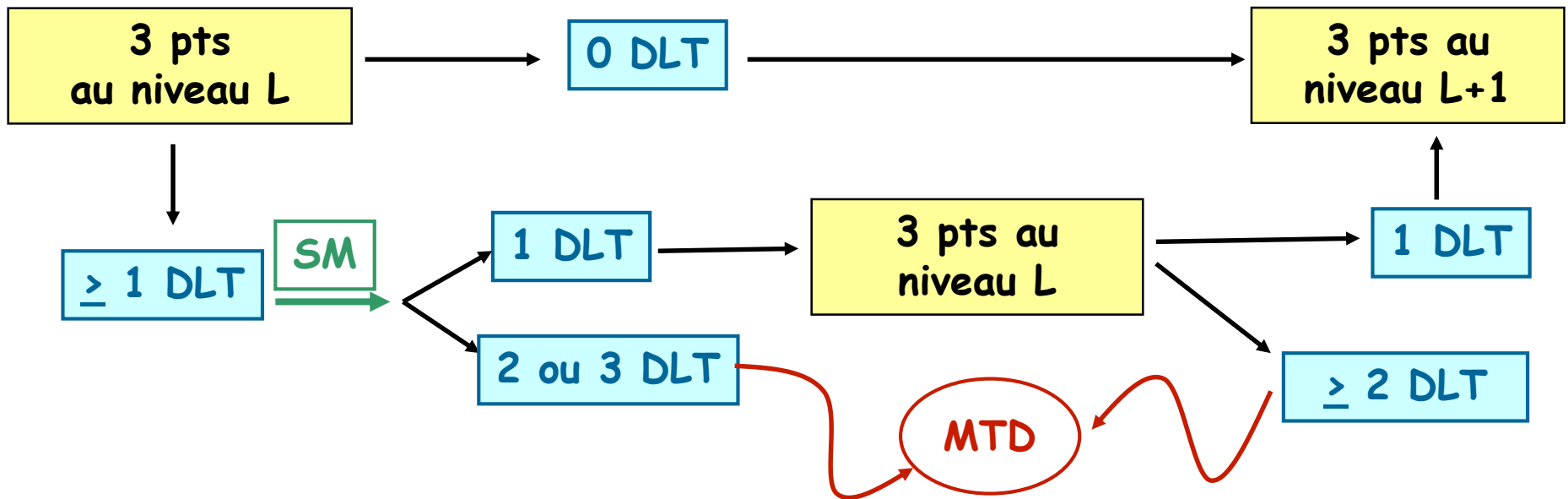
- Contexte : K niveaux de dose croissants ( $d_1, \dots, d_K$ )
- Objectif Principal:
  - Identifier la dose « optimale » d'un nouveau traitement qui fera l'objet des recherches ultérieures (phase II et peut-être phase III) sous l'hypothèse que la dose optimale est la dose maximale tolérée (DMT)
- Contraintes:
  - Escalade de dose:
    - + Un palier de dose est administré si le précédent est jugé sûr
    - + Rapide si pas de toxicité
    - + Lente si apparition de toxicité
  - Ne pas sous-traiter les malades (pas de bénéfice escompté)
  - Ne pas sur-traiter les malades (risque de tox.)

# Définitions

- « Toxicité Limitant la Dose » (DLT)
  - survenue ou non d'une toxicité jugée sévère et rédhibitoire pour la poursuite du traitement sur une période d'observation donnée
- Dose Maximale Tolérée (MTD):
  - USA: Dose la plus haute à laquelle on observe une fréquence de DLT acceptable
  - Europe + Japon : Plus basse dose à laquelle on observe une fréquence inacceptable de DLT
- Dose Recommandée pour la phase II (RP2D)
  - USA: MTD
  - Europe + Japon: MTD -1

# Escalade de dose basée sur un algorithme

- Méthode Standard: « 3+ 3 » (Target 20%)



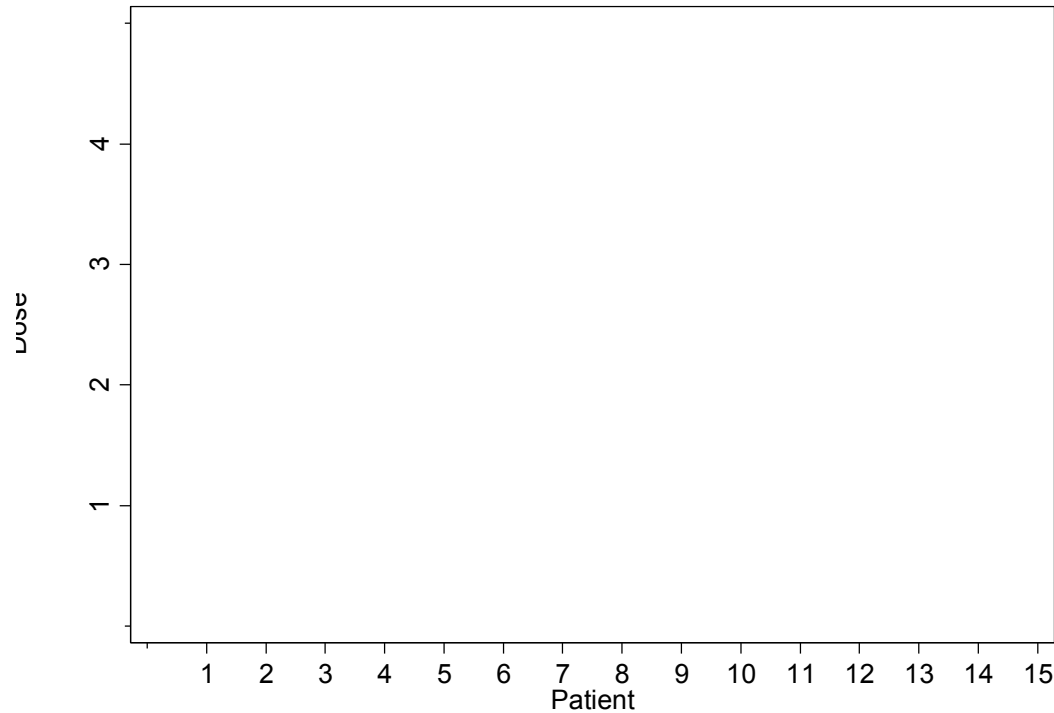
La dose maximale tolérée est considérée comme étant la plus haute dose ou 0 ou 1 patient sur 6 présentent une DLT

# Exemple pratique: méthode standard 3+3

- 4 paliers de dose: d1, d2, d3, d4

● No DLT

● DLT

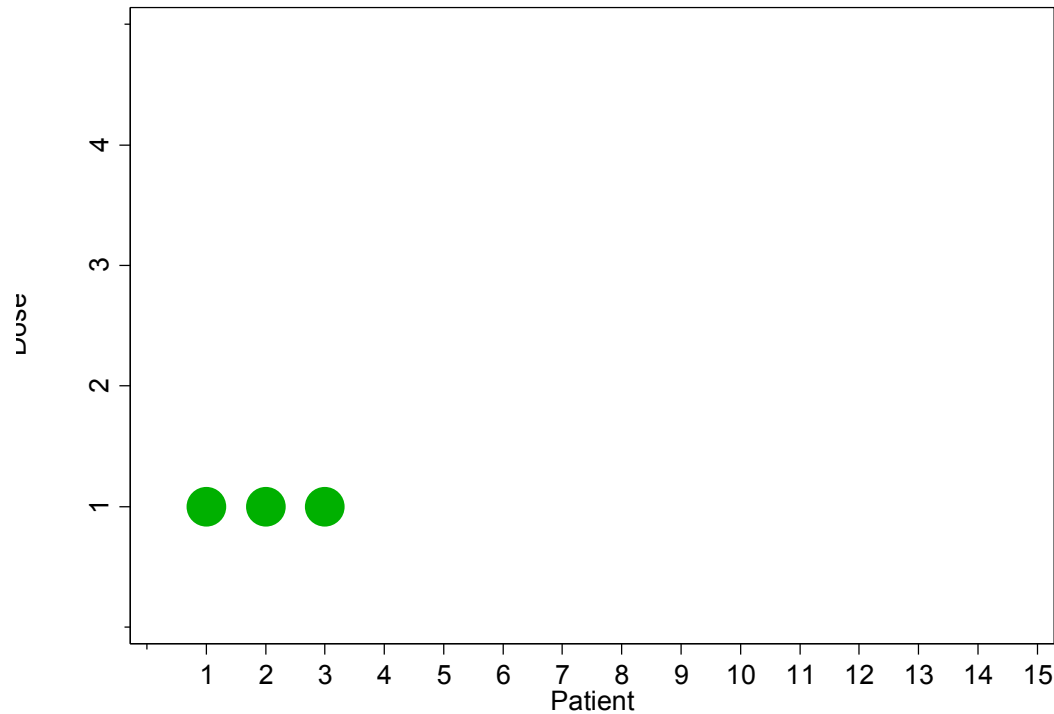


# Exemple pratique: méthode standard 3+3

- 4 paliers de dose: d1, d2, d3, d4

● No DLT

● DLT

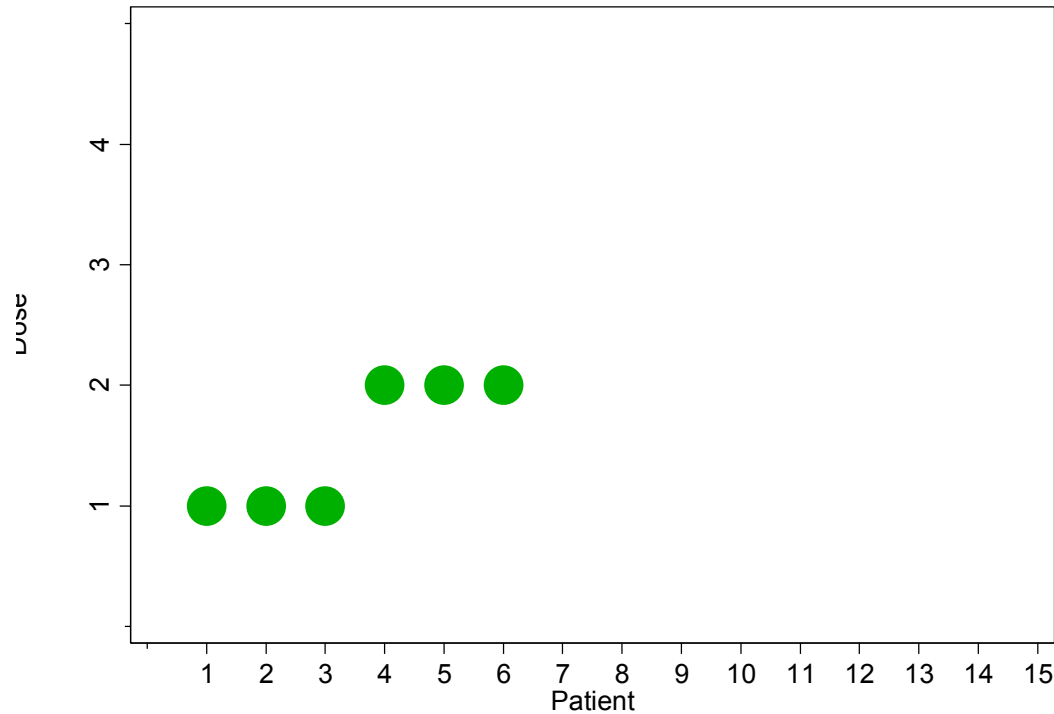


# Exemple pratique: méthode standard 3+3

- 4 paliers de dose: d1, d2, d3, d4

● No DLT

● DLT

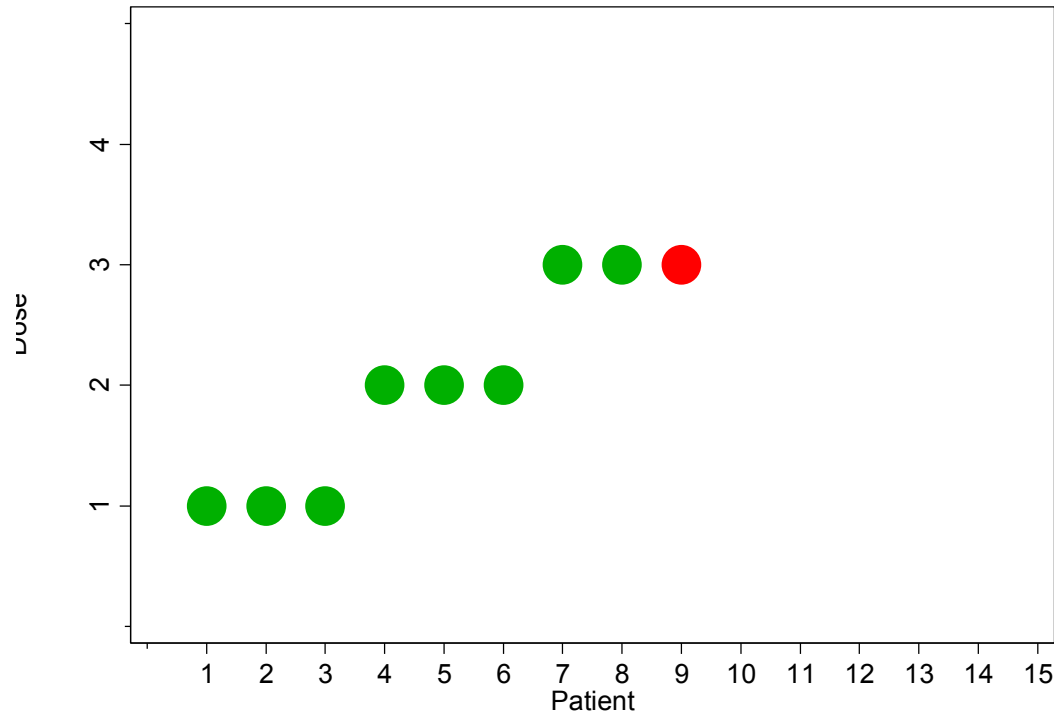


# Exemple pratique: méthode standard 3+3

- 4 paliers de dose: d1, d2, d3, d4

● No DLT

● DLT



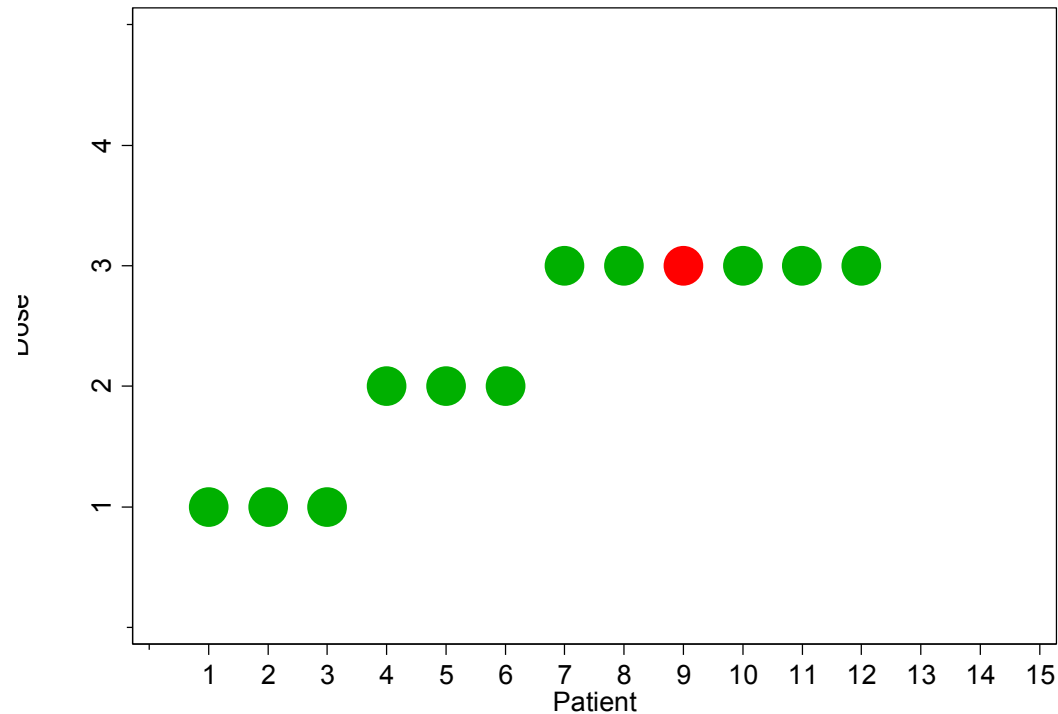


# Exemple pratique: méthode standard 3+3

- 4 paliers de dose: d1, d2, d3, d4

● No DLT

● DLT

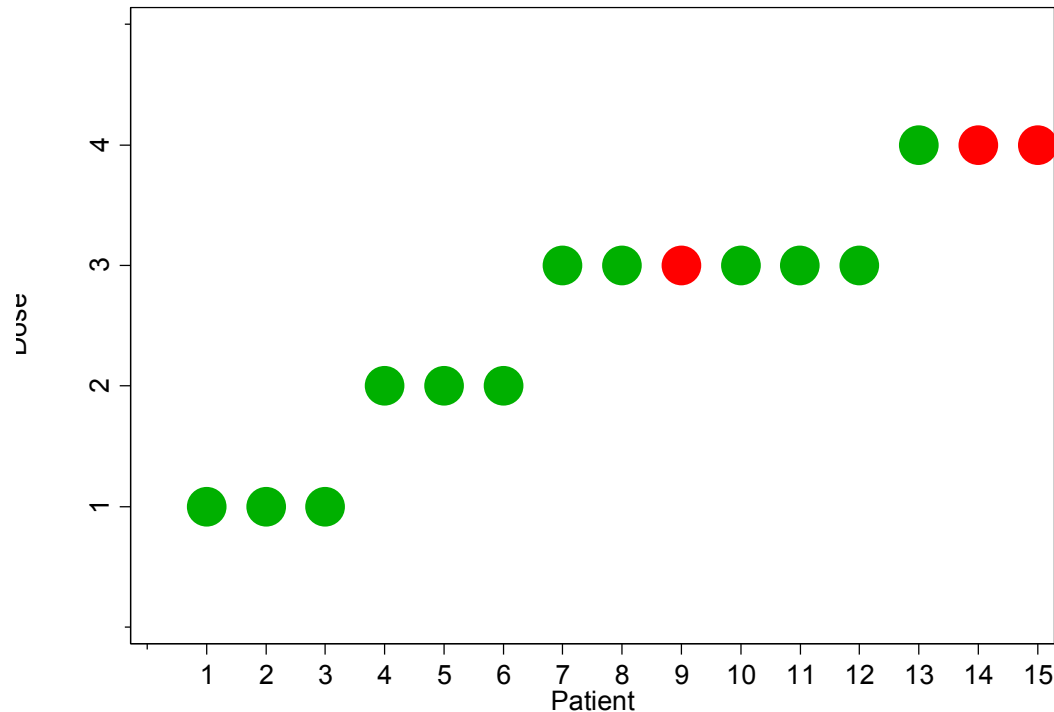


# Exemple pratique: méthode standard 3+3

- 4 paliers de dose: d1, d2, d3, d4

● No DLT

● DLT



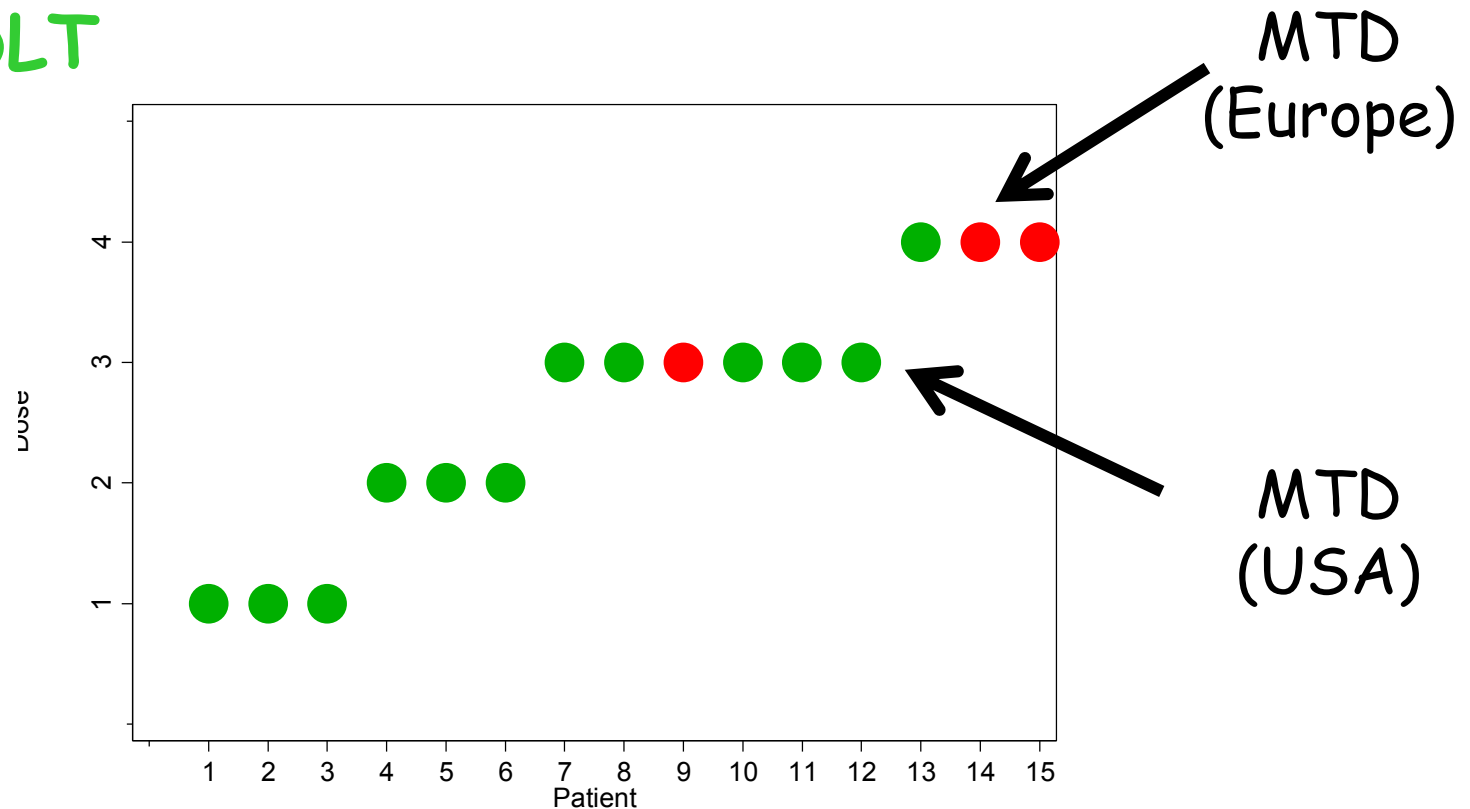
Quelle est la MTD ?

# Exemple pratique: méthode standard 3+3

- 4 paliers de dose: d1, d2, d3, d4

● No DLT

● DLT



Quelle est la MTD ?

# Escalade de dose basée sur un algorithme

Que peut-on apprendre de 3 ou 6 pts à palier de dose?

- Quelle est la précision de l'estimation de la probabilité de toxicité?

Nb patients	Nb DLT	%	95%CI*
3	0	0	[ 0 ; 70.7]
3	1	33.3	[ 0.9; 90.6]
3	2	66.6	[ 9.4; 99.1]
3	3	100	[29.2; 100]
6	1	16.6	[ 0.4; 64.1]
6	2	33.3	[ 4.3; 77.7]
6	3	50.0	[11.8; 88.2]
6	4	66.6	[22.3; 95.7]

\* 95%CI loi binomiale exacte

# Escalade de dose basée sur un algorithme

- **Avantages**

- Simple; non recours à un statisticien ou pharmacologue
- Éthique; 3 pts / palier
- Obtention de données PK et de variabilité inter-patient

- ***Inconvénients***

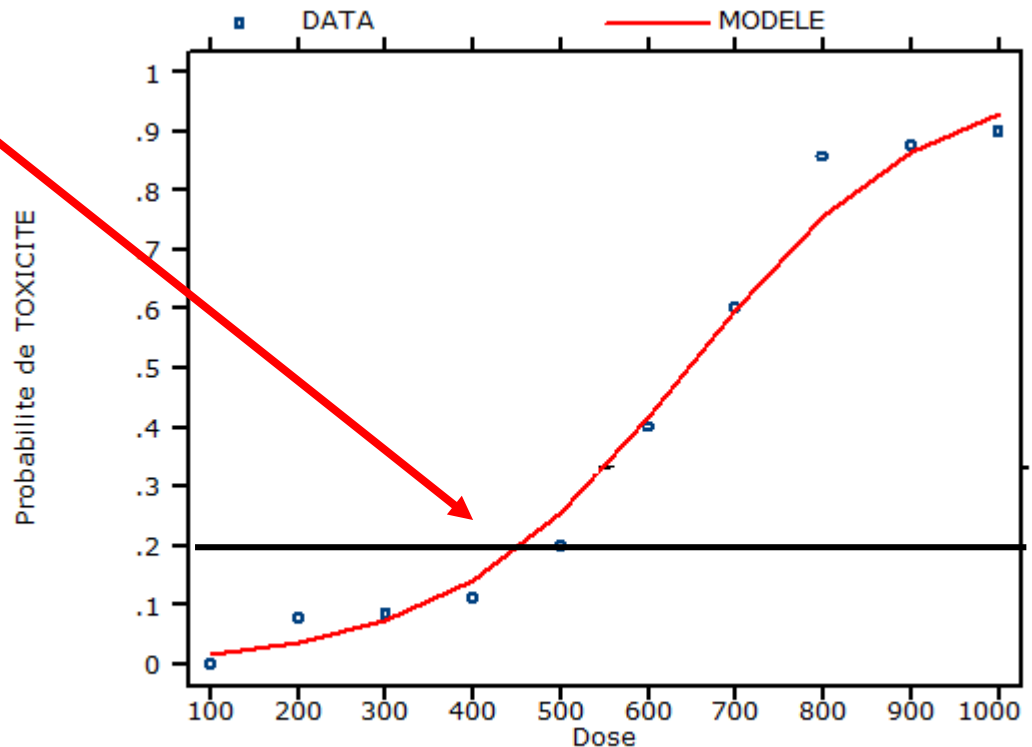
- Proportion importante de pts traités à des doses infra-thérapeutiques
- Précision dans l'estimation de la probabilité de toxicité
- Pas d'hypothèse sur la relation dose toxicité
- Durée de l'étude

# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Objectif:

Trouver la Dose (Dose Maximale Tolérée=DMT ou MTD) qui produit 20% de Toxicités Limitantes (DLT)

*La forme de la courbe n'est pas connue d'avance*



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

- **CRM: Continual Reassessment Method**
- *Dans les essais de phase I avec une seule drogue*, le choix du palier de dose pour chaque patient est déterminé par cette méthode d'évaluation continue prédictive à la place d'une méthode standard, où le schéma d'escalade est déterminé dès le départ.
- **Avantages:**
  - Economiser les ressources
    - moins de patients traités à des doses non optimales
  - Recommander DMT plus fréquemment
  - Commencer des études de phase II plus rapidement.

# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

- Utiliser toutes les données disponibles pour tracer une courbe Dose - Toxicité
- Estimer la probabilité de voir une DLT à chaque dose
- Traiter le patient suivant à la dose la plus proche de la cible de toxicité

=> On recommence jusqu'à obtenir une dose à administrer stable

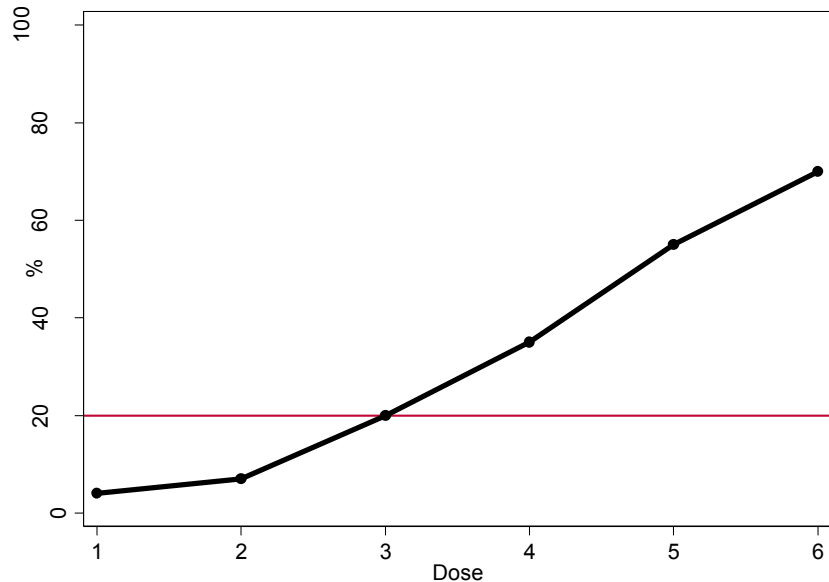


# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

- Méthode Bayésienne: Hypothèse à priori
- Exemple: 6 paliers de dose

	d1	d2	d3	d4	d5	d6
Proba à priori	0.04	0.07	0.20	0.35	0.55	0.70

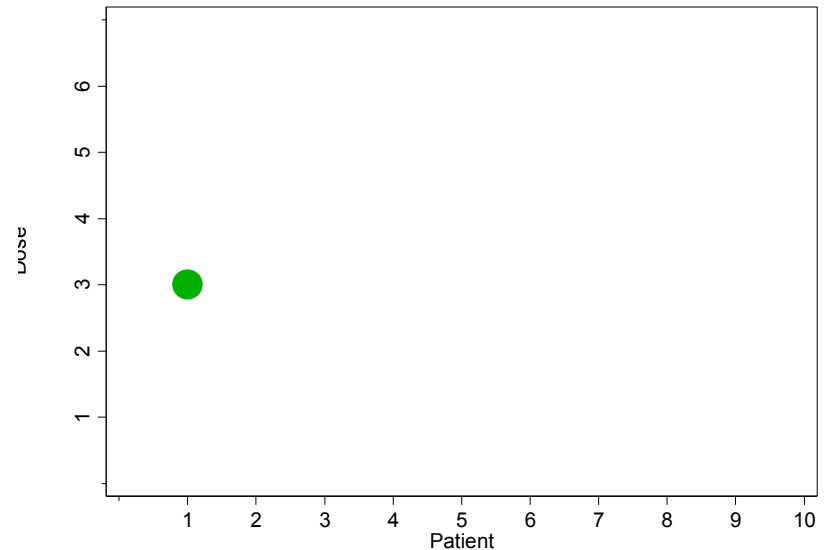
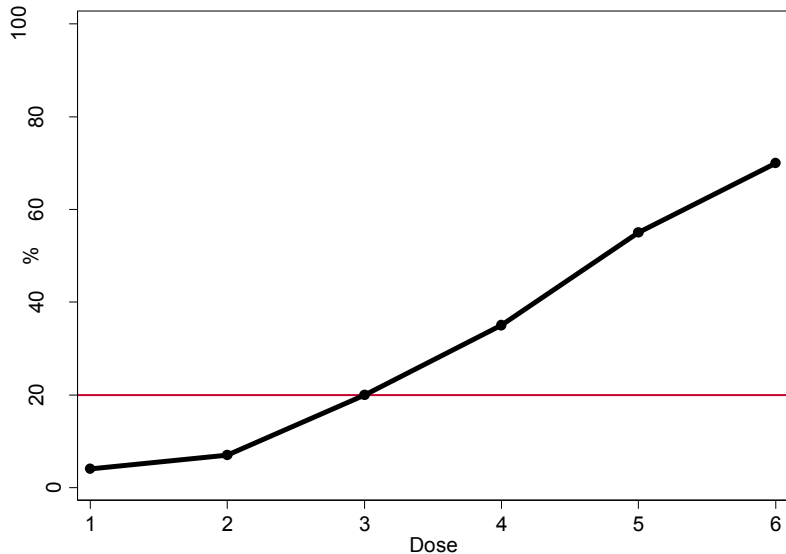


# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

- Méthode Bayésienne: Hypothèse à priori
- Exemple: 6 paliers de dose

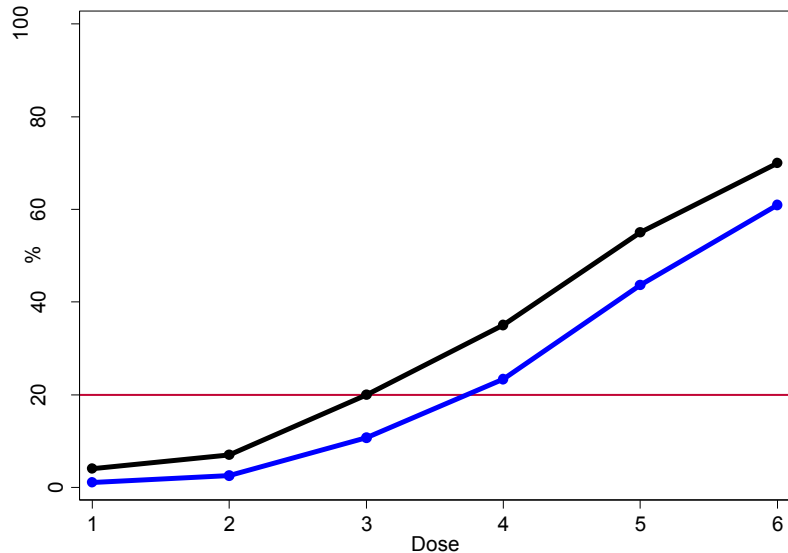
	d1	d2	d3	d4	d5	d6
Proba à priori	0.04	0.07	0.20	0.35	0.55	0.70



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

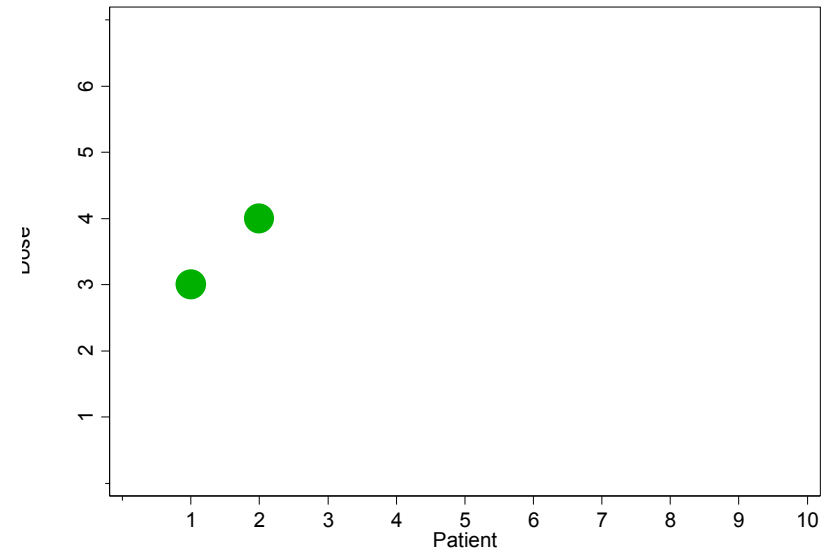
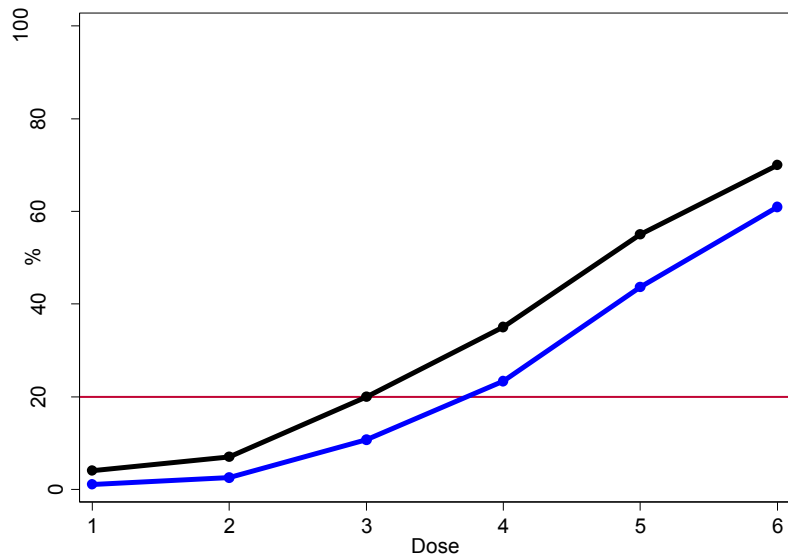
- A quel palier inclure le 2 ième patient?



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

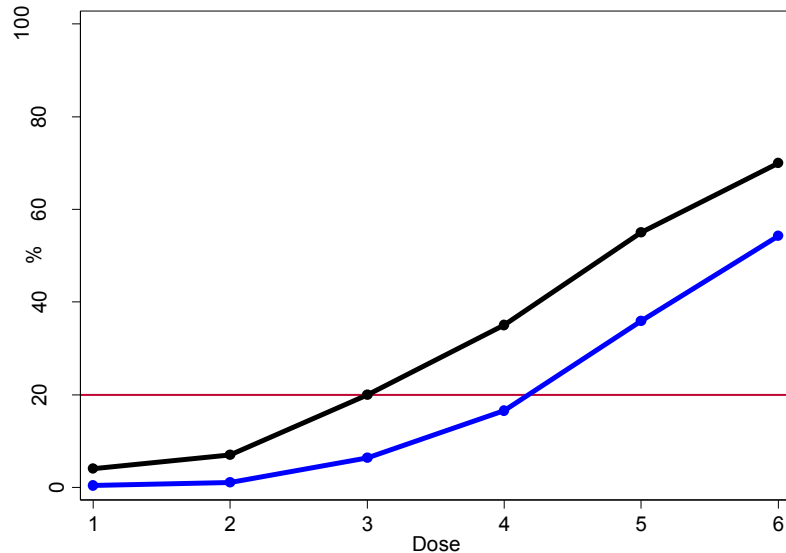
- A quel palier inclure le 2 ième patient? d4



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

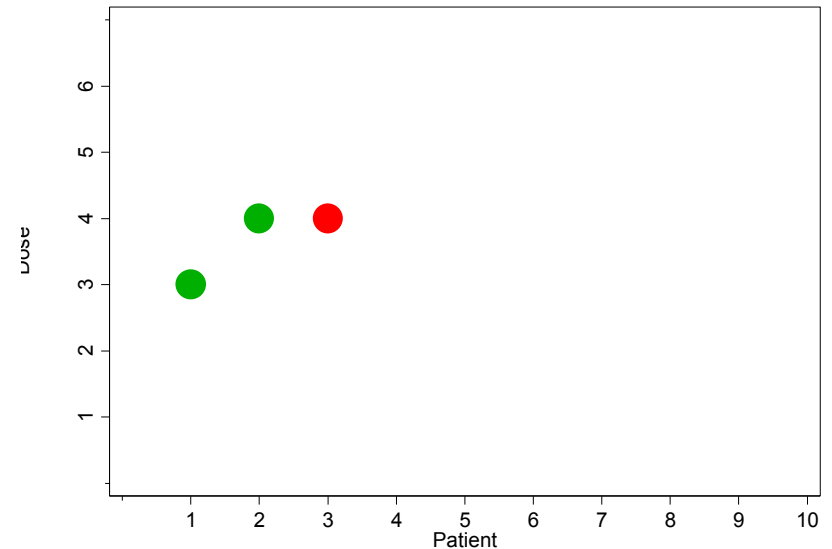
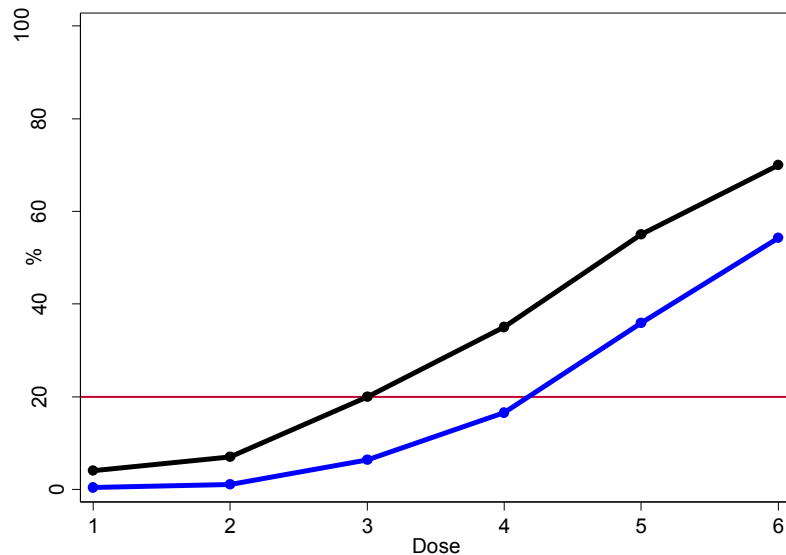
- A quel palier inclure le 3 ième patient?



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

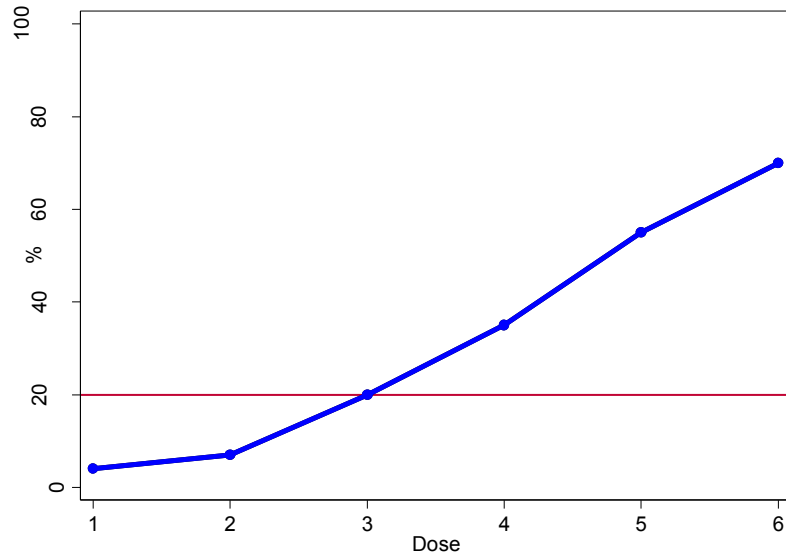
- A quel palier inclure le 3 ième patient? d4



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

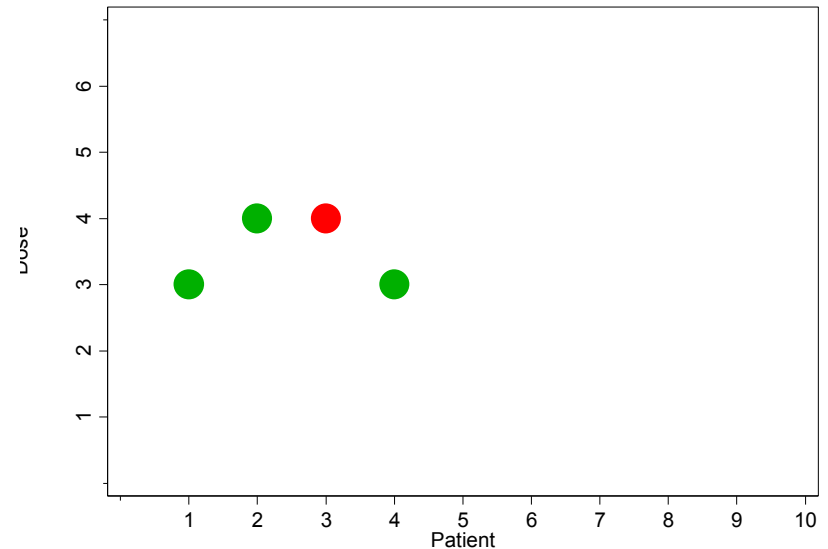
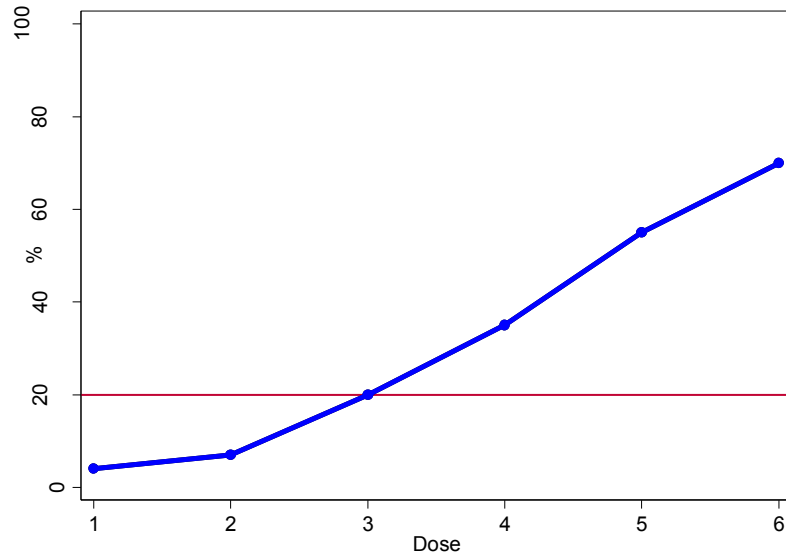
- A quel palier inclure le 4 ième patient?



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

- A quel palier inclure le 4 ième patient? d3

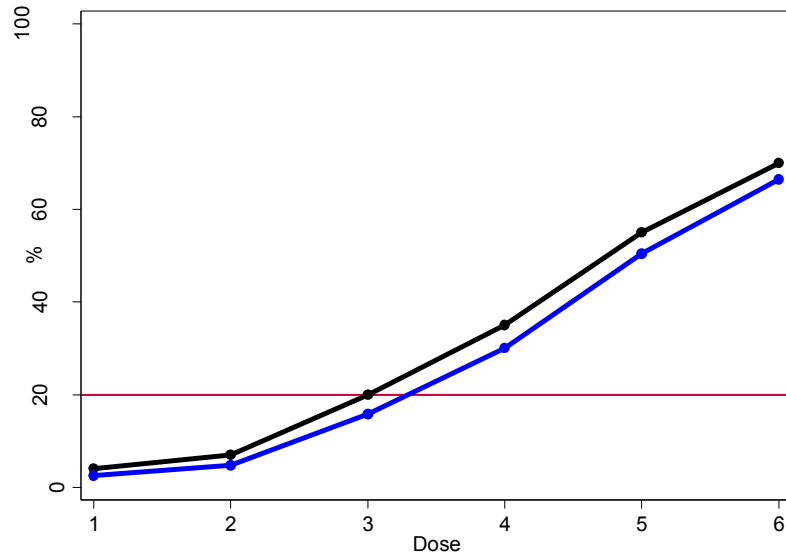




# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

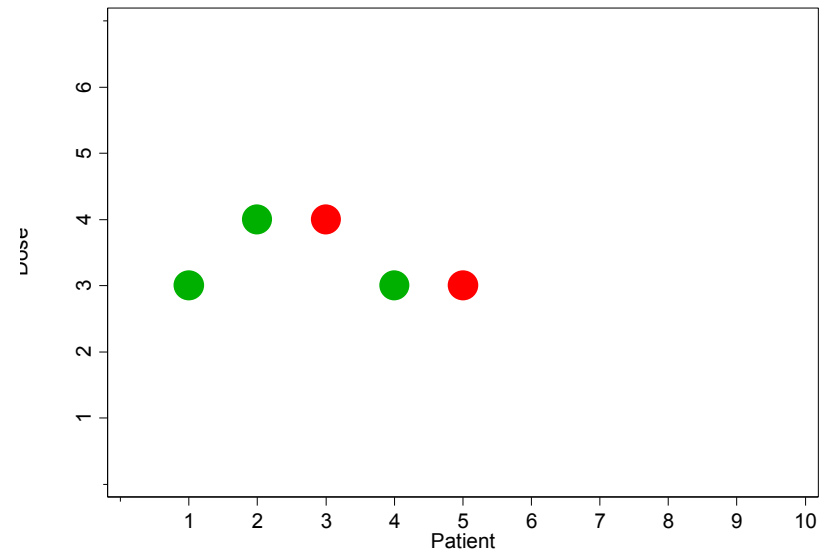
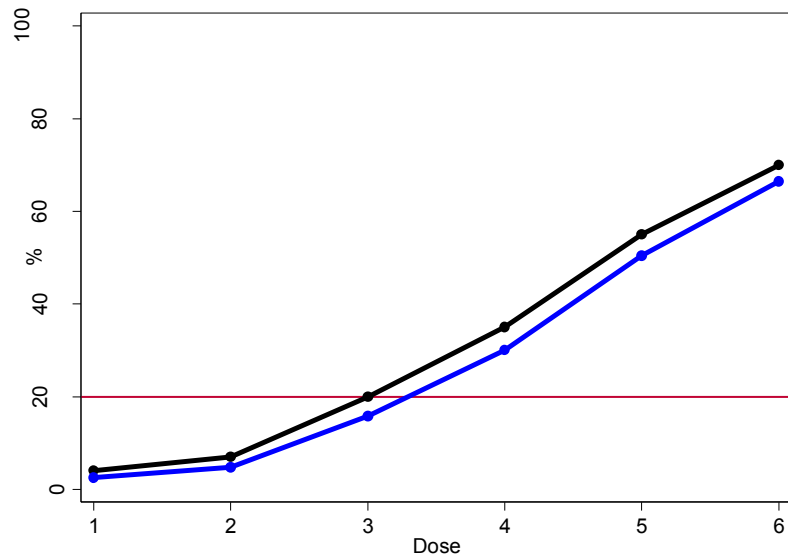
- A quel palier inclure le 5 ième patient?



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

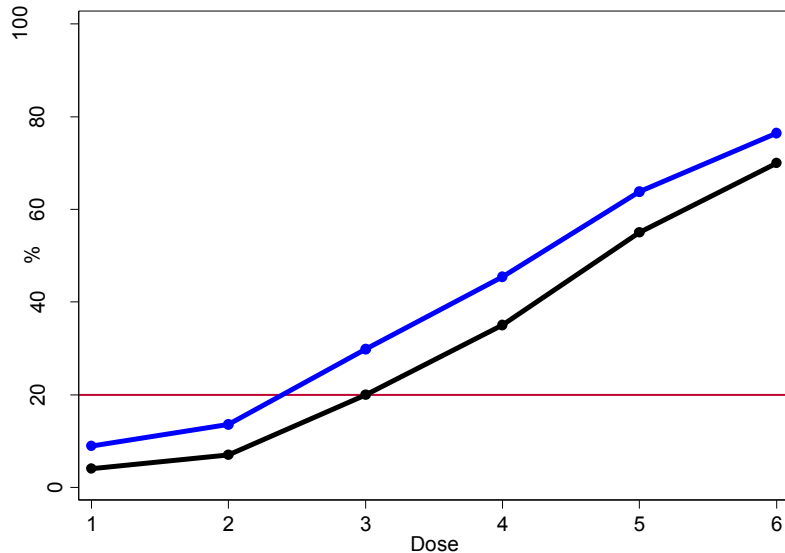
- A quel palier inclure le 5 ième patient? d3



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

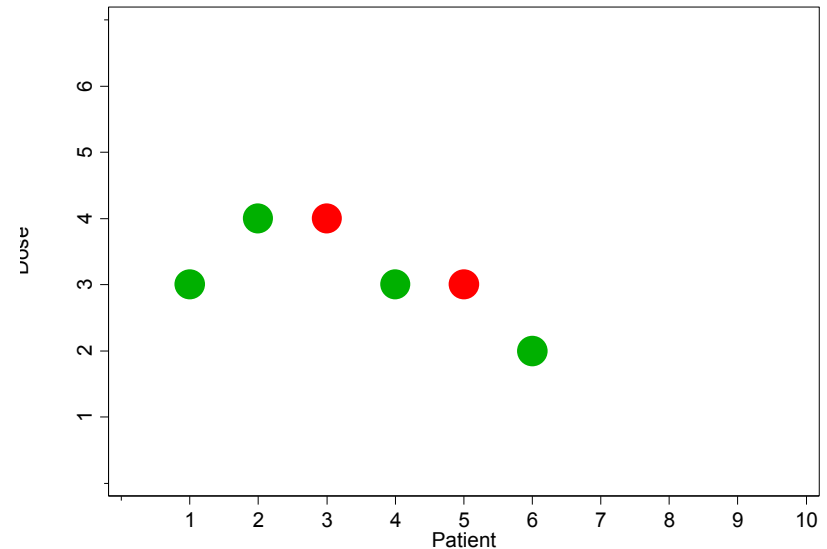
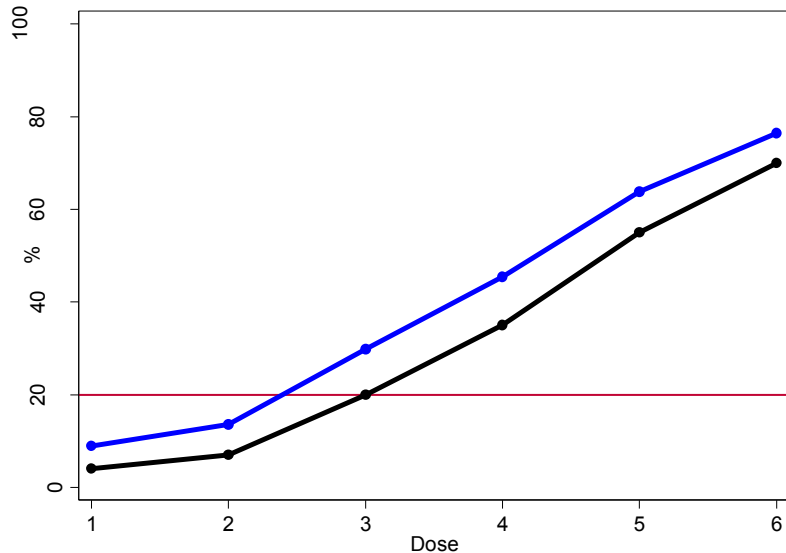
- A quel palier inclure le 6 ième patient?



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

## Méthode CRM (1990)

- A quel palier inclure le 6 ième patient? d2



# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

- Règle d'arrêt
  - 6 (ou 9) patients traités à la même dose
  - Précision (intervalle de confiance )
  - Probabilité élevée de prédire la même dose chez les X prochains patients
- Autre méthodes
  - CRM méthode basée sur Maximum de vraisemblance
    - => méthode 3+3 => modèle à partir de la 1<sup>er</sup> DLT
  - TITE-CRM: TIme To Event CRM
    - => adaptation de la CRM pour laquelle les observations sont pondérées en fonction de la durée du suivi.
  - EWOC: Escalade with overdose control

# Escalade de dose guidée par un modèle mathématique

- **Avantages**

- Utilise toute l'information dont on dispose (pré-clinique, autres études)
- Chaque patient bénéficie des informations obtenues avec les précédents patients
- Moins de patients non traités
- Obtention de la DMT avec son intervalle de confiance

- ***Inconvénients***

- Nécessité du recours à un statisticien!
- Nécessite un travail de simulations et de fixer le modèle (Relation dose toxicité)

# Phase I évaluant une thérapie ciblée

- Pour les cytotoxiques :
  - Hypothèse fondamentale: plus la dose est élevée, plus les chances de succès sont grandes
- Pour les cytostatiques : Quelle est la dose optimale?
  - Pas forcément de corrélation entre la dose et l'efficacité  
Dose optimale  $\neq$  Dose Maximale Tolérée
  - ~25% des phase I publiées (simple agent) n'identifient pas de MTD car pas de DLT
- **Toxicité n'est plus le seul critère de jugement!**
- Nécessité de prendre en compte l'activité

Dose-Finding Based on Efficacy–Toxicity Trade-Offs (Thall, Biometrics 2004)

An adaptive phase I design for identifying a biologically optimal dose for dual agent drug combinations (Mandrekar, stat med 2007)

Utility-Based Optimization of Combination Therapy Using Ordinal Toxicity and Efficacy in Phase I/II Trials (Houede, Biometrics 2010)<sup>31</sup>

# Phase I évaluant une thérapie ciblée

## Durée d'évaluation de la MTD

Phase I Trials of Molecularly Targeted Agents: Should We Pay More Attention to Late Toxicities? (Postel, Vinay JCO 2011)

- Postel-Vinay S et al. Towards new methods for the determination of dose limiting toxicities and the assessment of the recommended dose for further studies of molecularly targeted agents - Dose-Limiting Toxicity and Toxicity Assessment Recommendation Group for Early Trials of Targeted therapies, an European organisation for Research and Treatment of Cancer-led study



Defining dose-limiting toxicity for phase 1 trials of molecularly targeted agents: Results of a DLT-TARGETT international survey (Paoletti, EJC 2014)



# Phase I évaluant une thérapie ciblée

## Durée d'évaluation de la MTD

Phase I Trials of Molecularly Targeted Agents: Should We Pay More Attention to Late Toxicities? (Postel, Vinay JCO 2011)

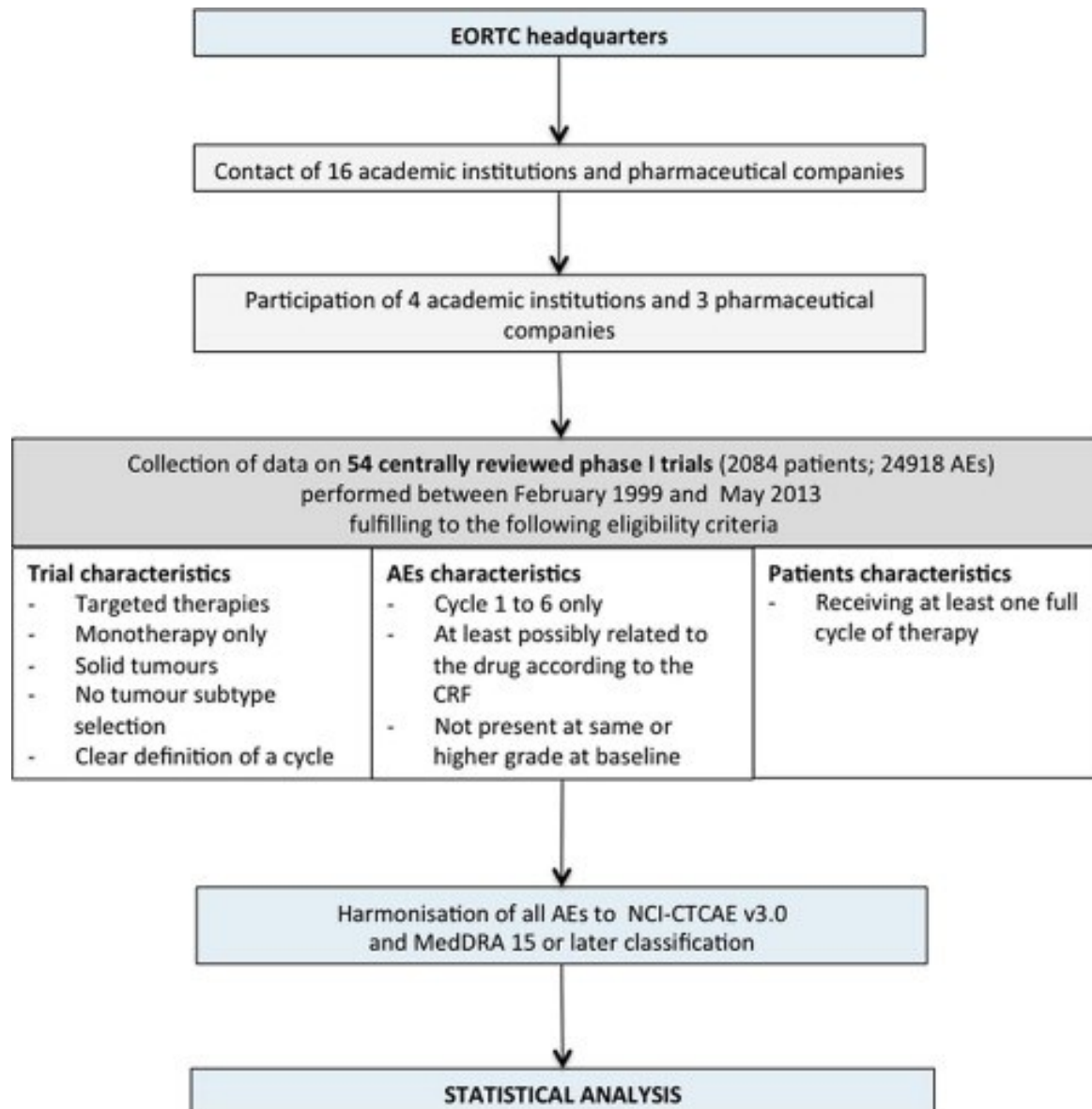
- Postel-Vinay S et al. Towards new methods for the determination of dose limiting toxicities and the assessment of the recommended dose for further studies of molecularly targeted agents - Dose-Limiting Toxicity and Toxicity Assessment Recommendation Group for Early Trials of Targeted therapies, an European organisation for Research and Treatment of Cancer-led study



Defining dose-limiting toxicity for phase 1 trials of molecularly targeted agents: Results of a DLT-TARGETT international survey (Paoletti, EJC 2014)

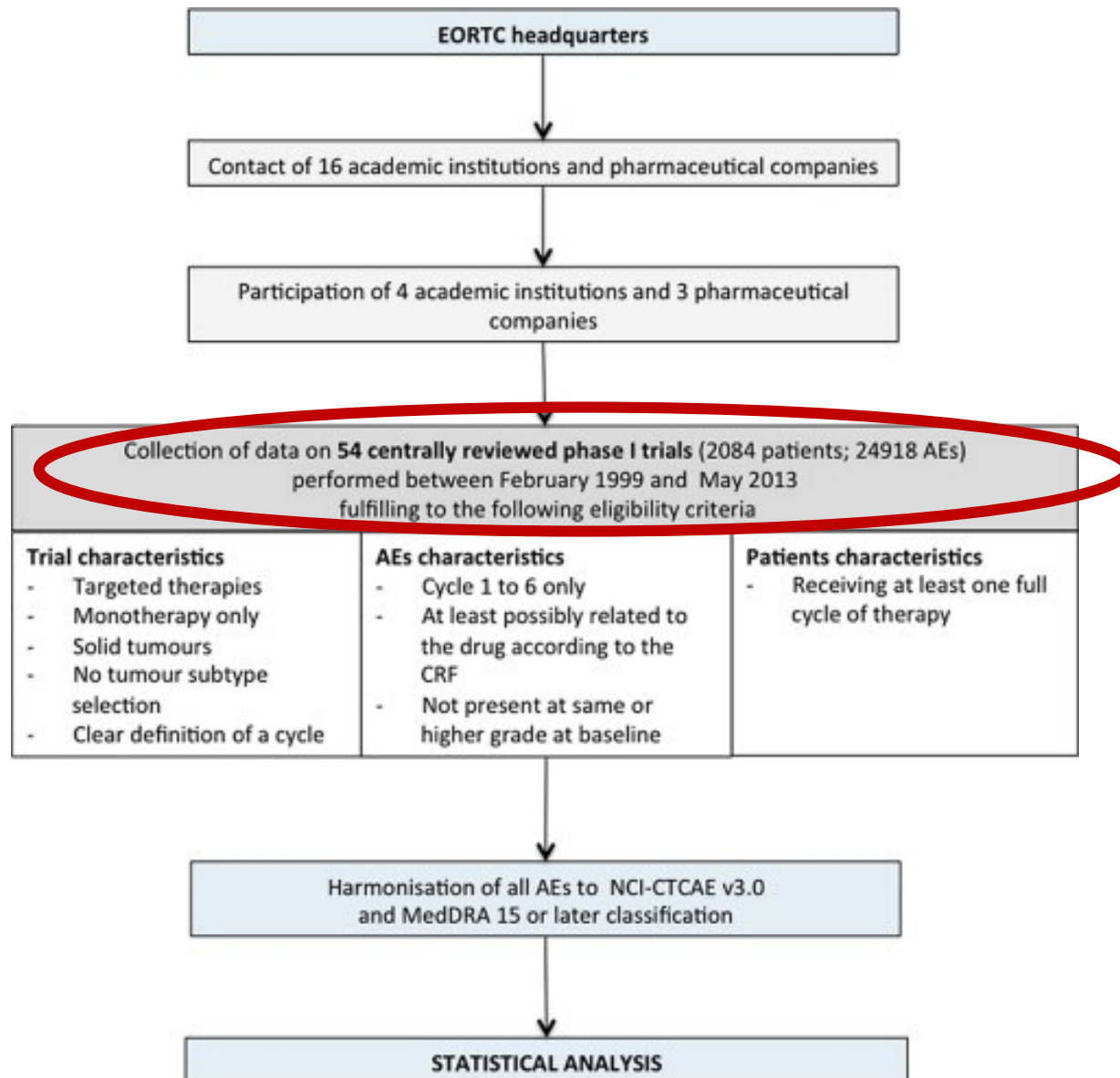
# Phase I évaluant une thérapie ciblée

## Durée d'évaluation de la MTD



# Phase I évaluant une thérapie ciblée

## Durée d'évaluation de la MTD



# Phase I évaluant une thérapie ciblée

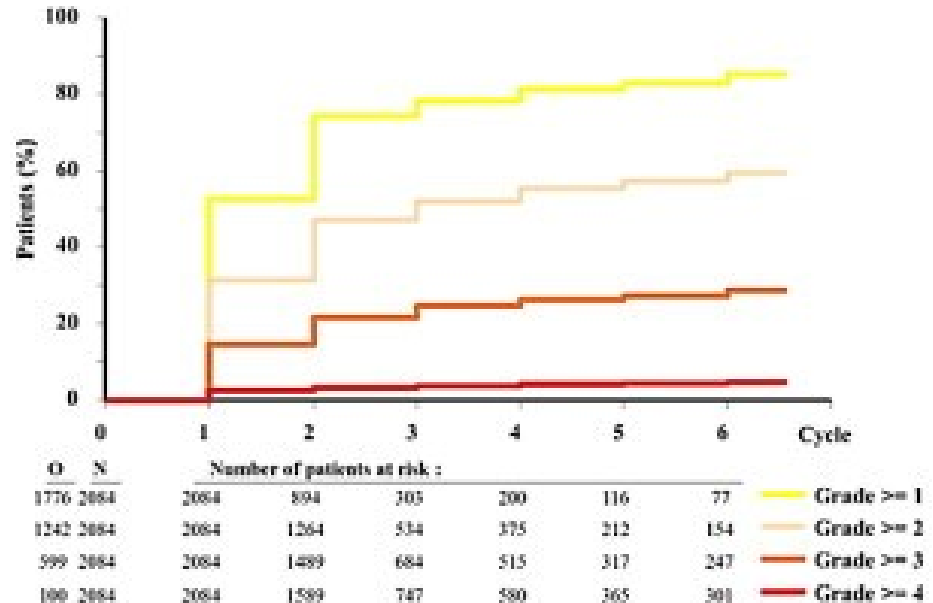
## Durée d'évaluation de la MTD

Répartition des toxicités par cycle

	C1	After C1	Total
G1	5580	10883	16463
G2	2396	4136	6532
G3	745	991	1736
G4/5	191	96	187
Total	8812	16106	24 918

Temps jusqu'à l'apparition du premier AE / Grade

**A**



# Phase I évaluant une thérapie ciblée

## Durée d'évaluation de la MTD

Nombre de patients présentant leurs 1ers épisodes de  
G1 G2 ou G3-5 par cycles

First Grade N (%)	Cycle						Total
	1	2	3	4	5	6	
≥ 1	1098 (52.7)	447 (27.9)	86 (11.4)	64 (10.9)	34 (9.2)	47 (15.3)	1776
≥ 2	659 (31.6)	323 (20.1)	104 (13.7)	69 (11.8)	38 (10.3)	49 (16.0)	1242
≥ 3	301 (14.4)	150 (9.3)	64 (8.4)	34 (5.8)	20 (5.4)	30 (9.8)	599
<b>Evaluable pts</b>	<b>2084</b>	<b>1605</b>	<b>757</b>	<b>587</b>	<b>369</b>	<b>306</b>	

# Phase I évaluant une thérapie ciblée

## Durée d'évaluation de la MTD

- Escalade de dose définition des DLT
  - augmentation de la dose doit être basée sur les données C1
  - informations disponibles , notamment DLT observées en C1 et après C1 si dispo.
  - Prendre en compte les toxicités => diminution de la dose intensité relative
- Données de toxicité
  - Toutes les données de toxicités doivent être présentées avec leurs cycles d'apparition. Y compris si elles n'apparaissent pas pendant la période de DLT
  - Importance de présenter l'imputabilité des effets indésirables, les diminutions de dose, les reports....
- Dose Recommandée pour la phase II (RP2D)
  - Les cohortes d'expansions devraient se centrer sur la définition de la RP2D
  - Prendre en compte toutes les infos au C1 et après C1 y compris les 38 G2, la dose intensité relative

# Phase I évaluant une thérapie ciblée

## Durée d'évaluation de la MTD

- Escalade de dose définition des DLT
  - augmentation de la dose doit être basée sur les données C1
  - informations disponibles , notamment DLT observées en C1 et après C1 si dispo
  - Prendre en compte les toxicités => diminution de la dose intensité relative

**Dose-finding design using mixed-effect proportional odds model for longitudinal graded toxicity data in phase I oncology clinical trials** (Doussau, Stat Med 2013)

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

(Doussau, Annals of oncology 2015)

# Phase I évaluant une association

- Objectif des combinaisons:
  - Augmenter l'activité anti-tumorale
  - => Augmentation de la toxicité
- Questions:
  - Les profils de toxicités des molécules sont similaires ?
  - L'efficacité des molécules est additive complémentaire ou synergique ?
- Exemples: 2 molécules A et B
  - Cas 1: Escalade sur une seule molécule
  - Cas 2: Escalade sur les deux molécules



# Phase I évaluant une association

- Cas 1: Escalade sur une seule molécule

- Molécule A: dose Fixe

- Molécule B: 5 niveaux de dose

} Possibilité d'ordonner les combinaisons

P1	P2	P3	P4	P5
A,B1	A,B2	A,B3	A,B4	A,B4

=> escalade de dose classique  
3+3 standard, CRM, CRML...

# Phase I évaluant une association

- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses

# Phase I évaluant une association

- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses } => 20 combinaisons possibles

# Phase I évaluant une association

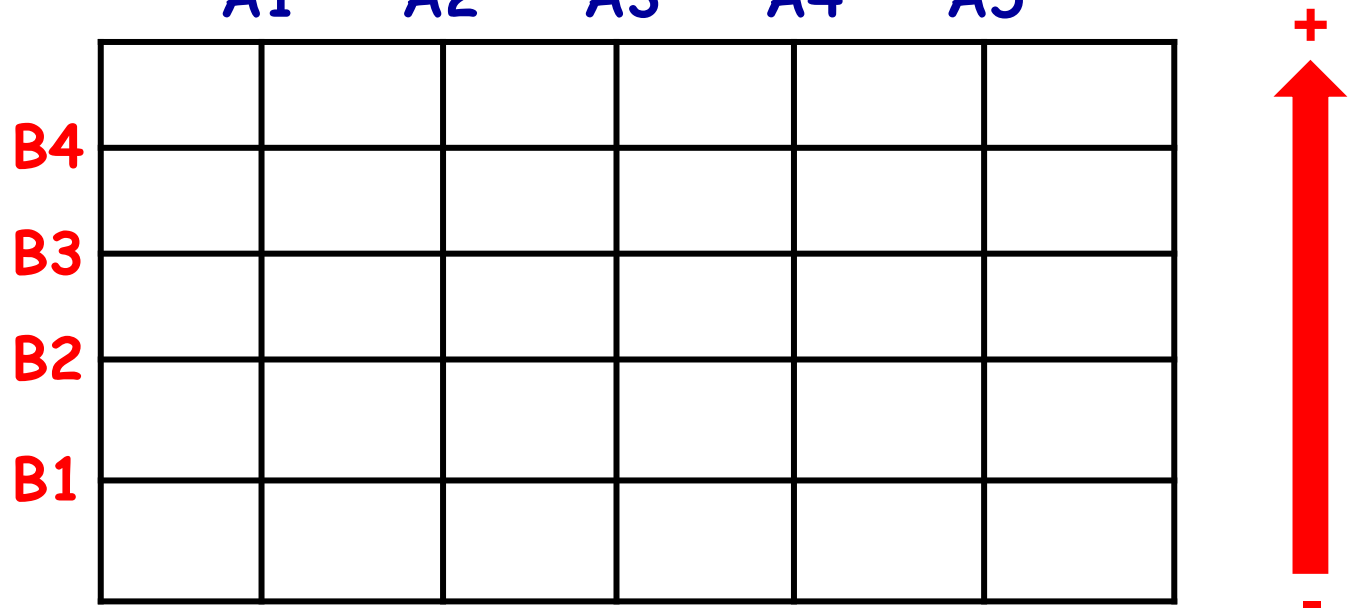
- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses

} => 20 combinaisons possibles

Molécule A



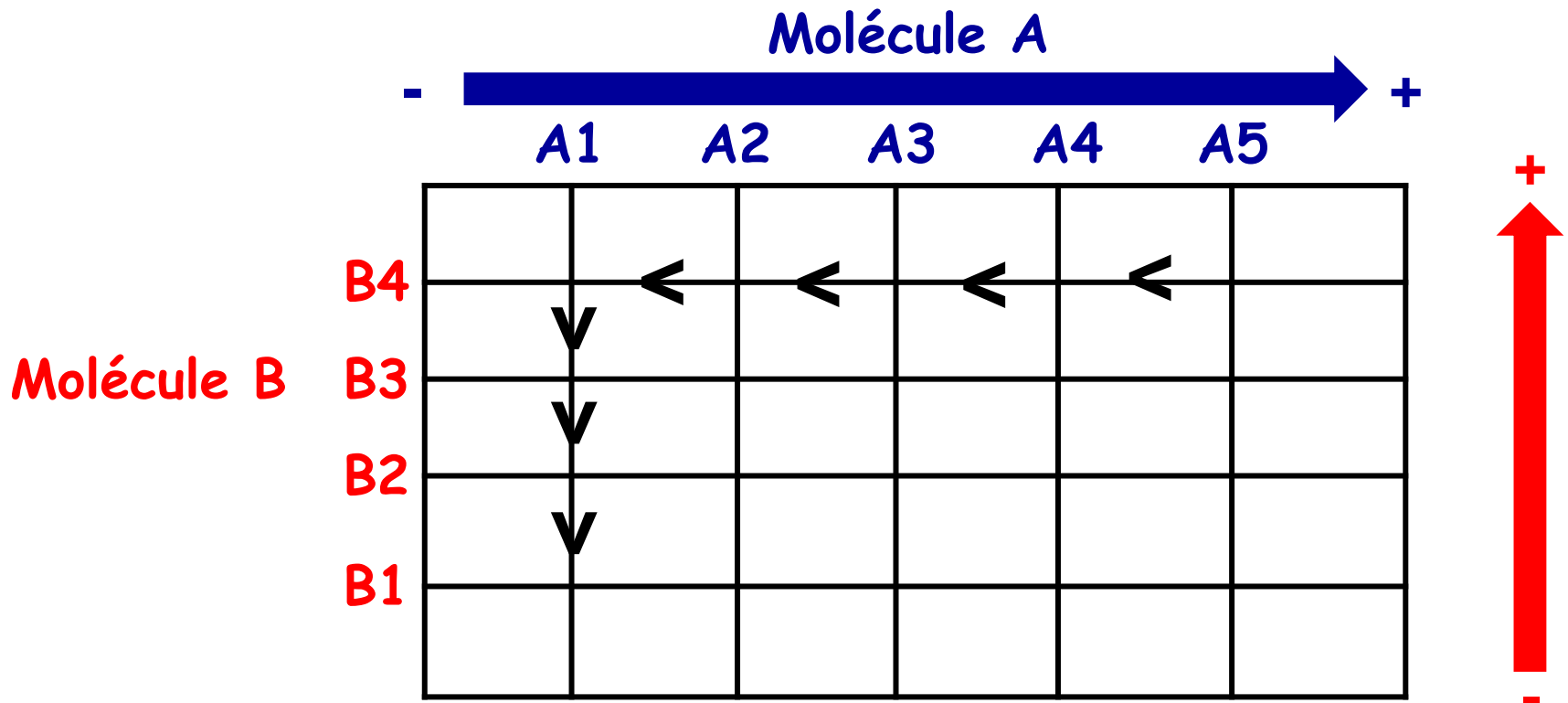
Molécule B



Comment procéder pour la recherche de la MTD ?<sub>44</sub>

# Phase I évaluant une association

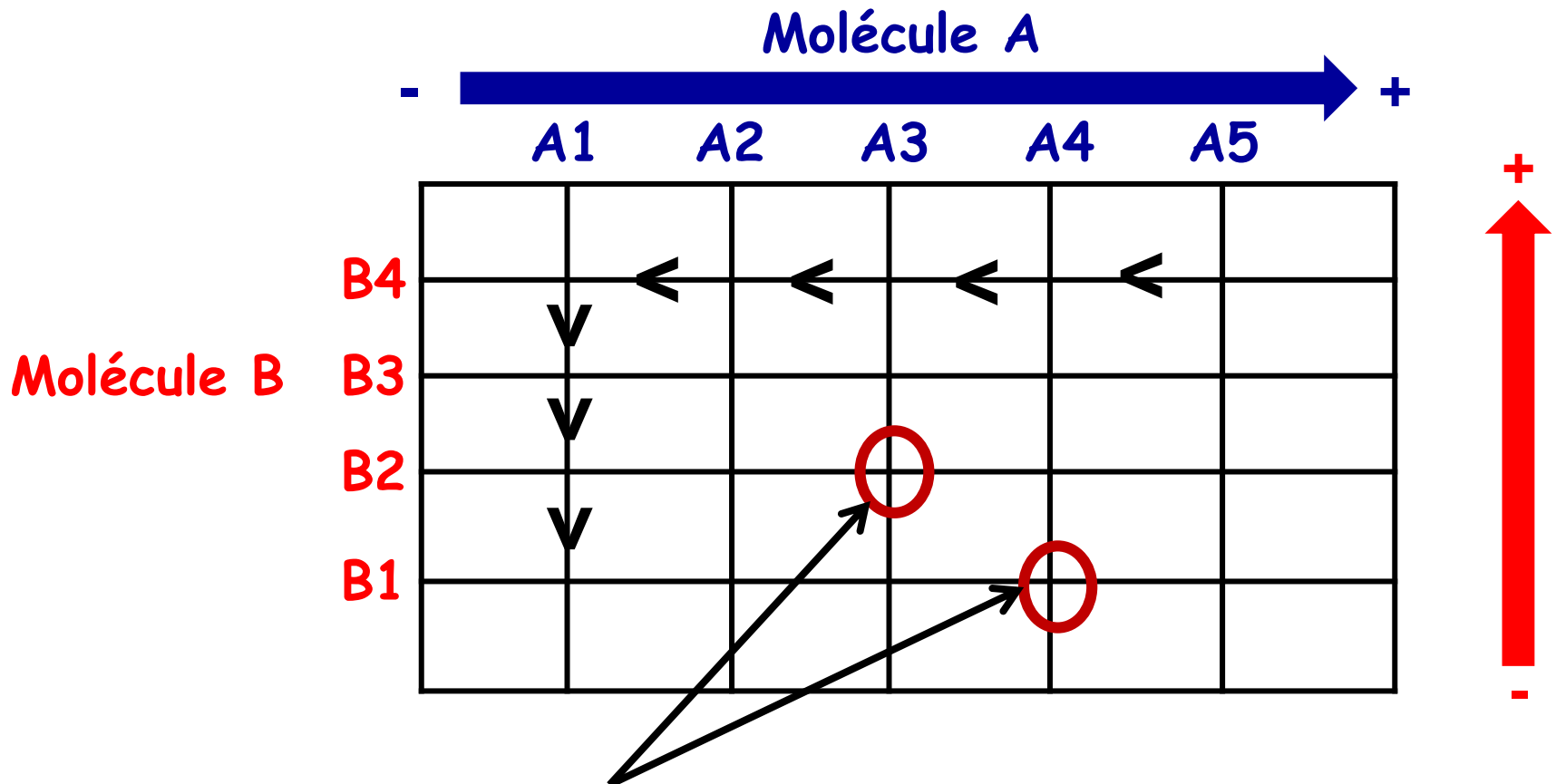
- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses



Comment ordonner les combinaisons ?

# Phase I évaluant une association

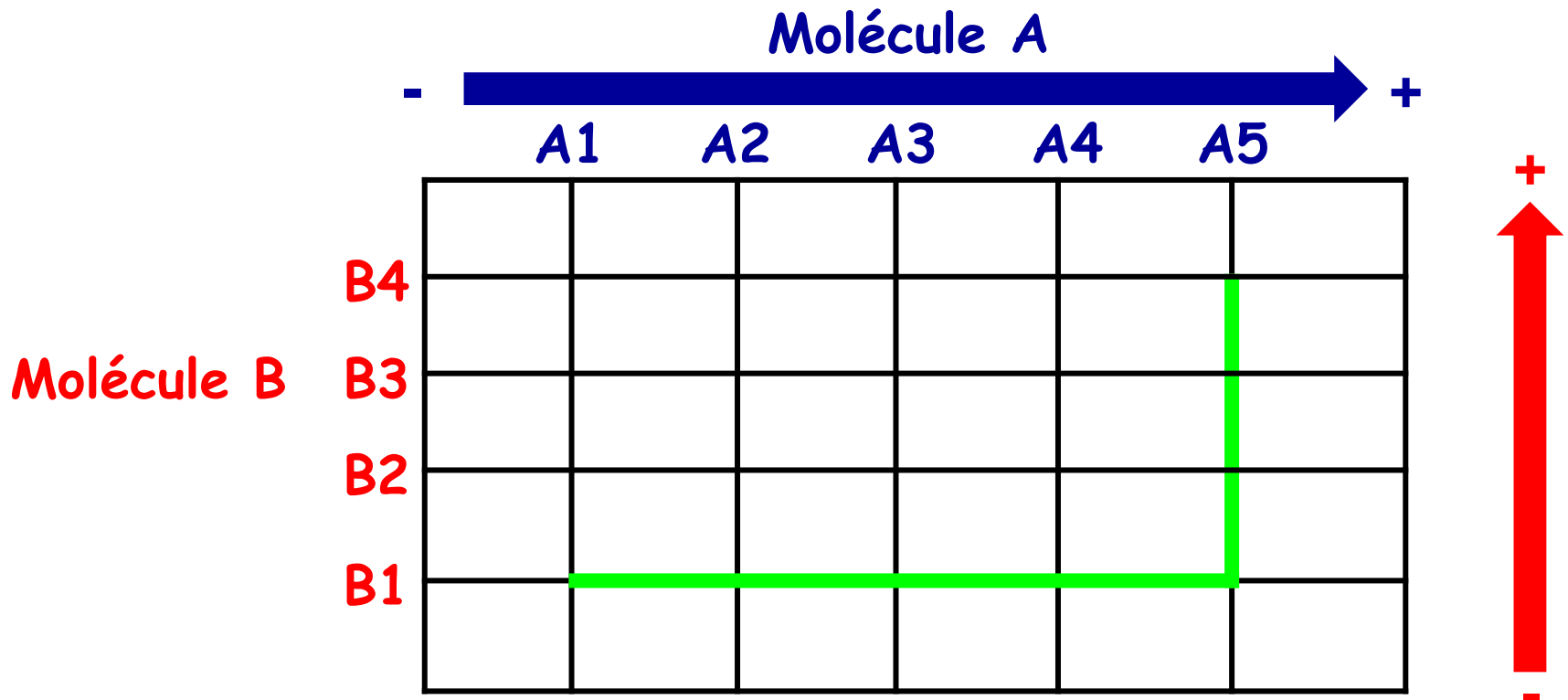
- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses



Quelle combinaison est la plus toxique?

# Phase I évaluant une association

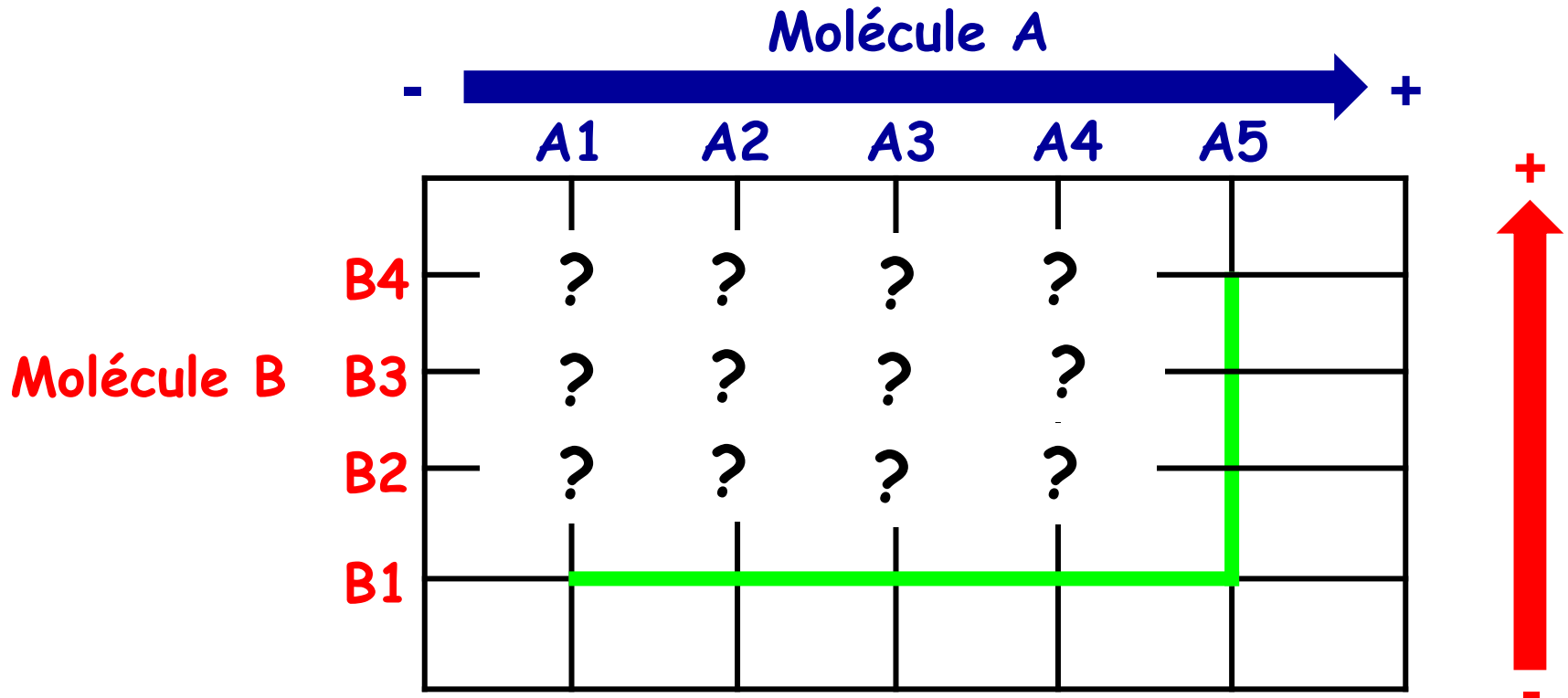
- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses



Chemin prédéfini => Escalade de dose classique  
**Chemin 1**

# Phase I évaluant une association

- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses

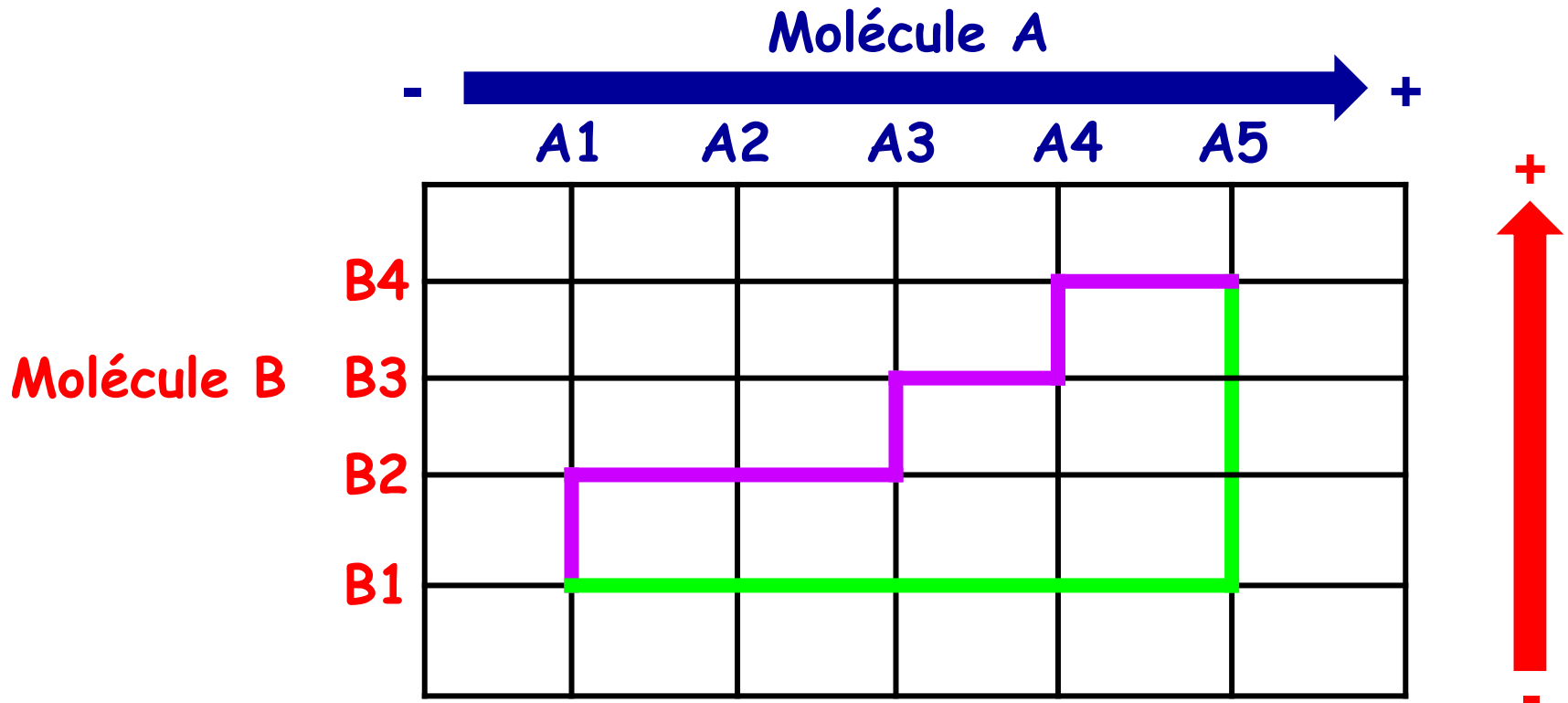


Plusieurs combinaisons ne sont pas évaluées!!



# Phase I évaluant une association

- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses

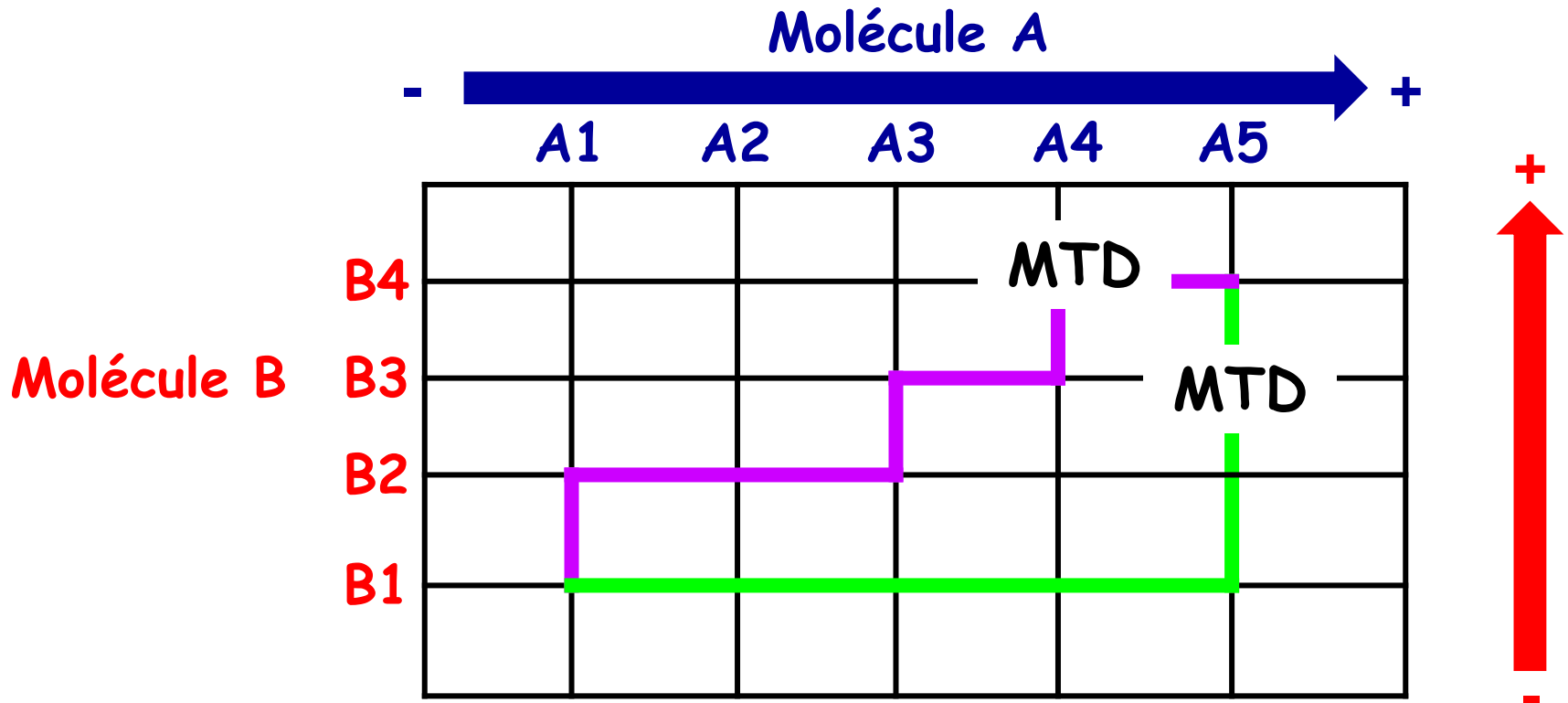


Chemin prédéfini => Escalade de dose classique

Chemin 1 / Chemin 2

# Phase I évaluant une association

- Cas 2: Escalade sur les deux molécules
  - Molécule A: 5 doses
  - Molécule B: 4 doses



A toxicité identique, efficacité identique ?  
Quelle combinaison choisir?

# En résumé, **Statistical controversies in clinical research: requiem for the 3 + 3 design for phase I trials**

X. Paoletti<sup>1,2\*</sup>, M. Ezzalfani<sup>3</sup> & C. Le Tourneau<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Biostatistics and Epidemiology Department, Gustave Roussy, Villejuif; <sup>2</sup>INSERM U1018, CESP, Paris-Sud University, Villejuif; <sup>3</sup>INSERM/Institut Curie/Mines ParisTech U900, Paris; <sup>4</sup>Department of Medical Oncology, Clinical Trial Unit, Institut Curie, Paris & Saint-Cloud, France

- Méthode Standard: 3+3
  - Adapter dans le cas des cytotoxiques
  - Peu adaptée pour les essais de phase I actuel (Thérapie ciblée, association,...)
- Nouvelles méthodes statistiques adaptées au actuel
  - Nécessite une collaboration étroite entre clinicien et méthodologiste



« Appeler un statisticien après que l'expérience est terminée, c'est comme lui demander de faire une autopsie; il pourra seulement déterminer la cause de l'échec de l'expérience »

Sir Ronald Fisher  
1890-1962