

SMAC 2023

Nouveaux critères d'enregistrement en oncologie

Comment arriver à un enregistrement dans une sous population ?

Discussion

Jean Marie BOHER

Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Marseille

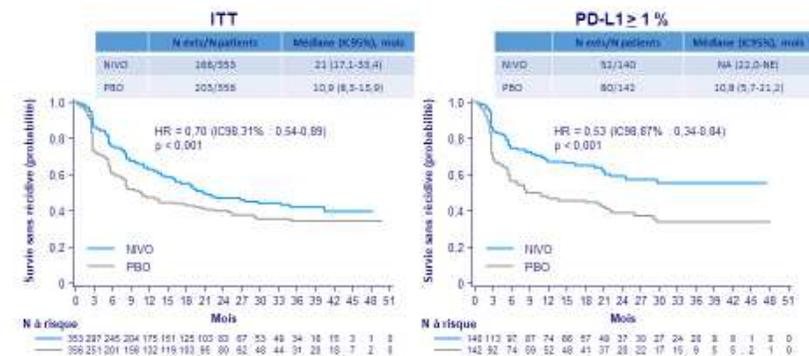


□ Point de vue du médecin

Forte suspicion

d'un effet différencié
dans les traitements
par immunothérapie

CheckMate 274 : TVIM à haut risque



- Bénéfice sur la survie sans métastase (HR = 0,74, IC : [0,58-0,93] analyse ITT)
- Résultats de SG en attente

ASCO GI/ 2021, Bojorin et al; abstr 391.



□ Définitions des sous groupes

Sous-groupes prédéfinis à l'avance dans le protocole

CheckMate 274 : TVIM à haut risque

- TVIM ypT2-ypT4a ou ypN+ MUC traitée par une CT néoadjuvante à base de platine
- TVIM pT3-pT4a ou pN+ sans CT néoadjuvante antérieure à base de platine et non éligibles/étus d'une CT adjuvante
- Chirurgie au cours des 120 jours précédents
- Pas de récidive dans les 4 semaines précédant le traitement

Suivi minimum : 5,9 mois
Suivi médian dans la population en ITT : 20,9 mois (NIVO) et 19,5 mois (PBO)

Critère principal :

- Survie sans récidive : population entière en ITT et population PD-L1 > 1 %

Stratification

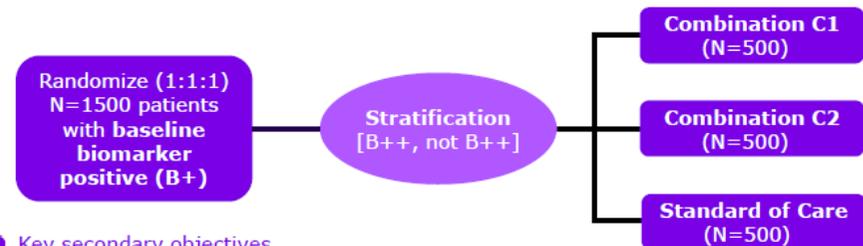
- Statut PD-L1 (< 1 % vs ≥ 1 %)
- CT néoadjuvante à base de cisplatine (oui/non)
- Atteinte ganglionnaire



1 STUDY BACKGROUND

Study design: multicenter international randomized controlled phase 3 study in biomarker stratified population

- Primary objectives: To demonstrate an improvement in PFS or OS with C1 vs SOC in B++



- Key secondary objectives

- To demonstrate an improvement in PFS or OS with C1 versus SOC in B+
- To demonstrate an improvement in PFS or OS with C2 versus SOC in B++
- To demonstrate an improvement in PFS or OS with C2 versus SOC in B+

sanofi

Sequential graphical approach

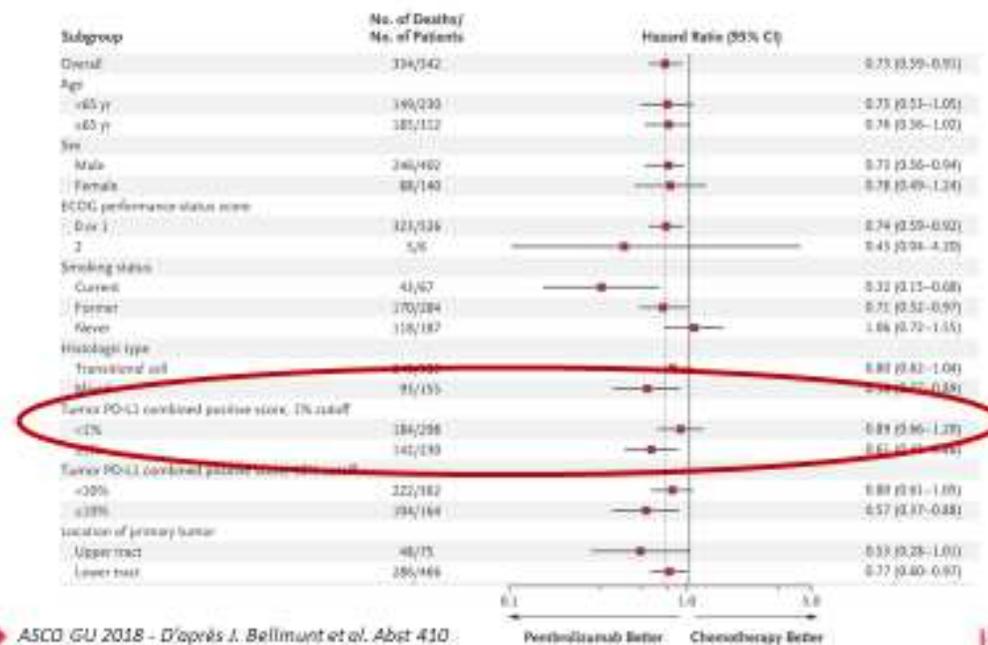
5

□ Définitions des sous groupes

Sélectionner une liste de variables prédéfinis

CheckMate 274

Qui sont-ils?



□ Définitions des sous groupes

Algorithme de type « data-driven »

Difficultés :

- Sur-apprentissage (reproductibilité)
- Contrôle stricts des erreurs de type I et II

Application de la méthode
SIDES pour identifier des
sous-groupes dans un essai
clinique en oncologie

Pierre Bunouf
Toulouse - 17 Mars 2023

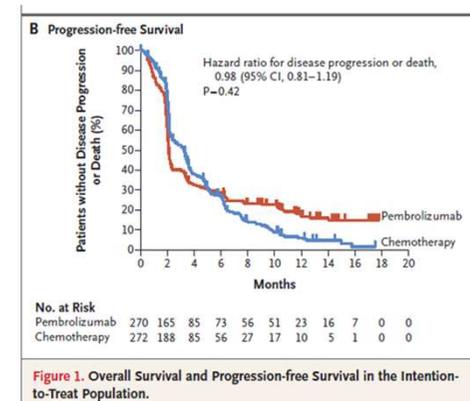


□ D'autres difficultés

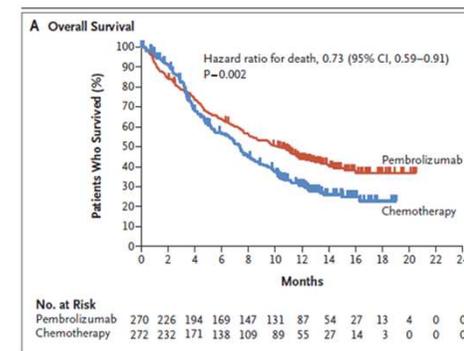
Hétérogénéité des résultats
observés sur les critères
(SSP et SG)

Quel(s) critère(s) ?
SSP, SG ou les deux

Keynote – 045 Survie sans progression

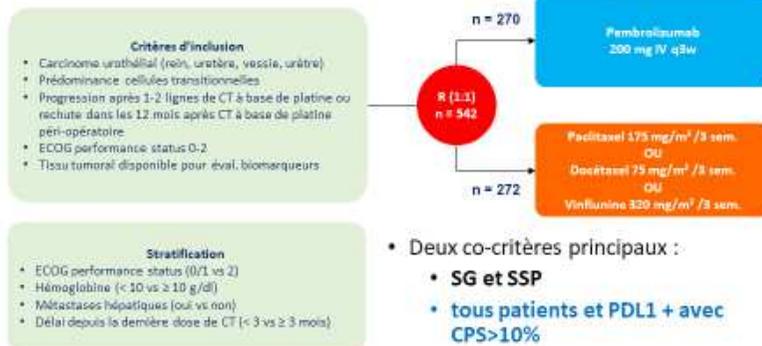


Keynote – 045 Survie globale



❑ Quels critères ?

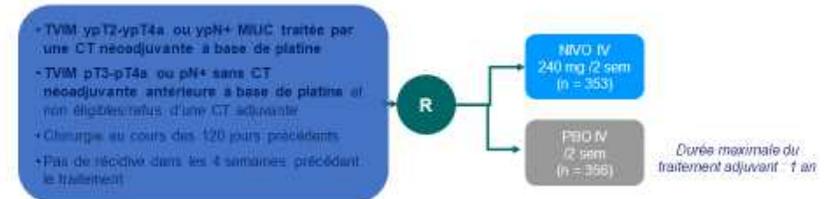
KEYNOTE-045 Traitement de 2ème ligne



ASCO GU 2018 - D'après J. Bellmunt et al. Abstr 410

$$\text{CPS} = \frac{\# \text{ PD-L1-staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total \# viable tumor cells}} \times 100$$

CheckMate 274 : TVIM à haut risque



Suivi minimum : 5,9 mois
 Suivi médian dans la population en ITT : 20,9 mois (MVO) et 19,5 mois (PBO)

Critère principal :

- **Survie sans récurrence**
- **Population entière en ITT et population PD-L1 > 1 %**

Stratification

- Statut PD-L1 (< 1 % vs ≥ 1 %)
- CT néoadjuvante à base de cisplatine (oui/non)
- Atteinte ganglionnaire

ASCO GU 2021. Bojorin et al. abstr 391

□ D'autres difficultés

➤ Incertitude sur les effets observés

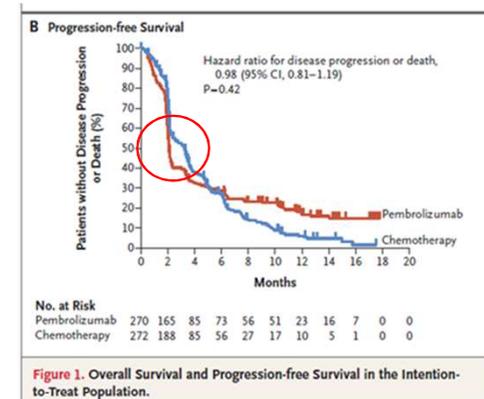
- risques proportionnels
- effet retard
- courbes qui se croisent

Cela pose la question du modèle d'analyse principal

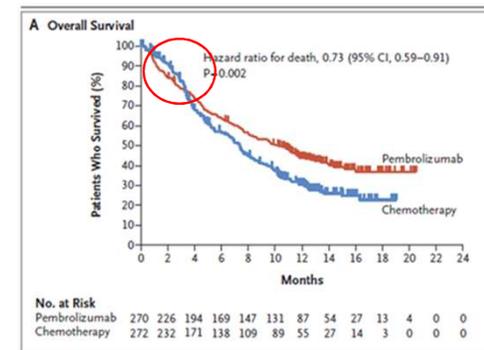
Analyse classique (logrank, Cox)

Test de logrank pondéré, RMST, Max combo test

Keynote – 045 Survie sans progression



Keynote – 045 Survie globale



Keynote – 45
 Survie sans progression

Study Data	Log-rank tests			RMST tests	
	$W(t) = 1$	$W(t) = \hat{S}(t-)$	$W(t) = 1 - \hat{S}(t-)$	Diff	Ratio
Keynote-045 All patients (N=542)	0.917	0.006	< .001	0.077	0.071



□ Conclusions

Enjeu: démontrer l'efficacité dans un ou plusieurs sous-groupes, de préférence dans une seule étude

Pistes d'améliorations

Planifier des analyses intermédiaires

Sélectionner une liste de variables (une ou plusieurs)

Appliquer des méthodes séquentielles ou adaptatives pures pour modifier

- le(s) critère(s) : SSR -> SG

- le modèle d'analyse : maxcombo -> logrank classique

- Exclure un sous groupe (enrichment design)

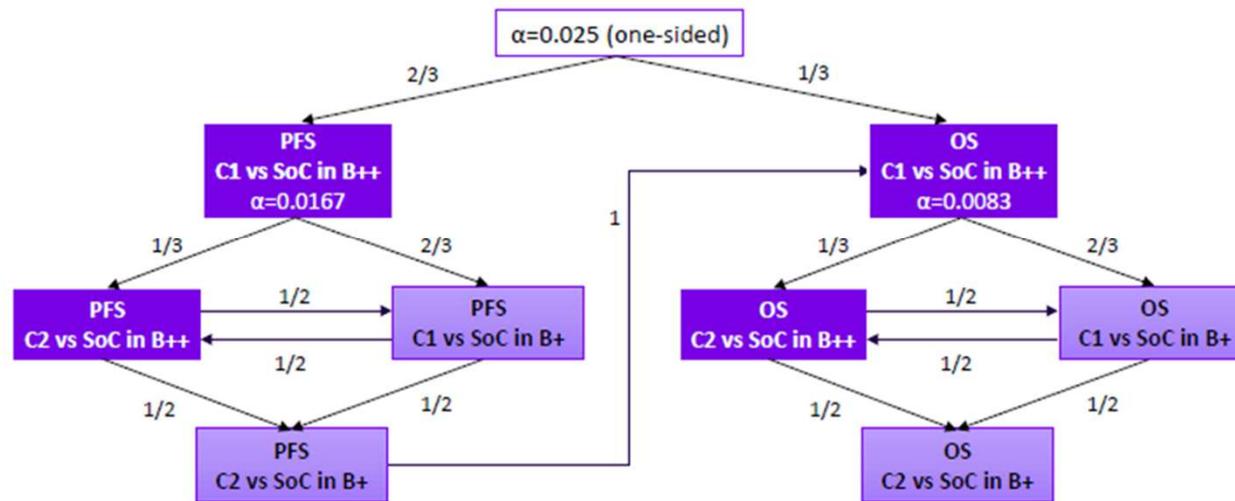
tout en contrôlant les risques d'erreurs





2 STATISTICAL METHODS

Graphical procedure (1)



sanofi

Sequential graphical approach

(1) Bretz 2009

Exemple: IMpassion031

- Cancer du sein triple-négatif précoce
- Chimiothérapie + atezolizumab 840 mg i.v. ou placebo
- Co-objectifs principaux: réponse complète anapath dans l'ensemble de la population (F) ou dans le sous-groupe PD-L1+ (S)
- *Adaptive enrichment design*, hypothèses nulle dual-composite



α_1 et α_2 fixés pour contrôler le risque d'erreur de 1^{ère} espèce global à 0.025 en utilisant un test de combinaison

Published in: Anih Nguyen Duc, Dominik Heinzmann, Claude Berge, Marcel Wolbers; *Pharmaceutical Statistics* 2021;20:202–211.

Mittendorf et al. *Lancet*. 2020;396:1090-1100.

Remerciements

☐ Club SMAC (Olivier CLAVERIE, Thomas FILLERON)

☐ Les intervenants

