

SESSION DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE

Cas pratiques de nouveaux designs de Phases Précoces en oncologie adulte et pédiatrique

Modérateurs : David Pérol et Xavier Paoletti

Avec la participation de : Xavier Paoletti, Lucie Biard

Méthodes pour les essais phases précoces en pédiatrie

Pr Xavier Paoletti

Directeur de la recherche clinique

Institut Curie

INSERM U900 Statistical Methods Applied to Personalized Medicine

Université de Versailles St Quentin – Paris Saclay

Adultes, enfants: même toxicité / activité différente

- Agents développés chez l'enfant après l'adulte
 - ➔ En phase I pédiatrique: des traitements actifs à des doses connues
- Pour >80% des thérapies ciblés
 - MTD chez les enfants = MTD chez les adultes
 - Même profils de tox
- Mais une activité différente
 - Pas les mêmes cancers

Phase I pédiatriques: Dose finding studies? **Non**

Dose validation studies

- Co- objectif primaire: Activité et toxicité
- Une recherche de dose resserrée

d_{-1}	d_1	(d_2)
80%	MTD adulte	120%

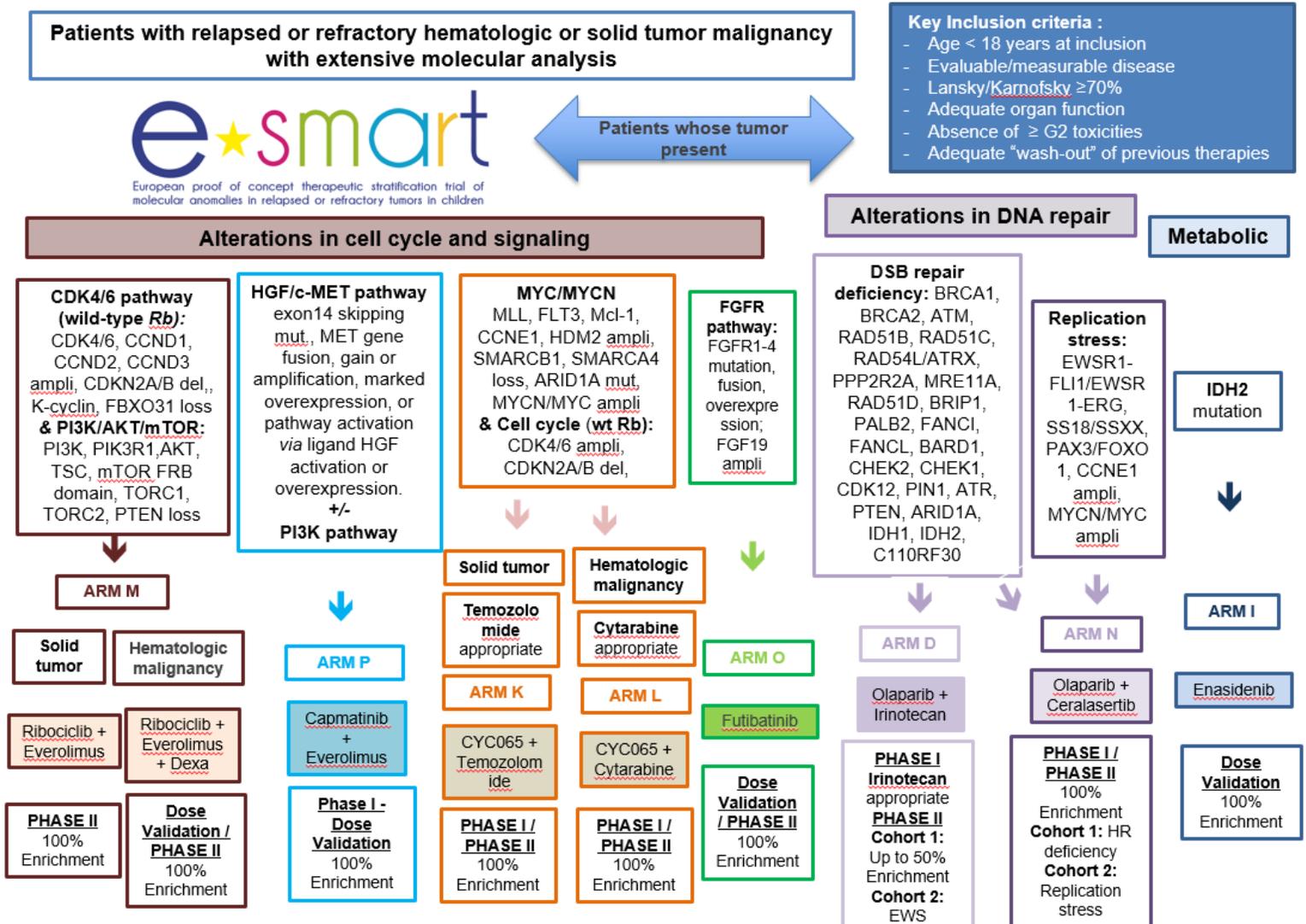
- Une inclusion élargie (tous les enfants peuvent en bénéficier)
- Une étude intransigeante de l'activité

Un essai de phase I: Un essai pour le soin

Profil moléculaire: pour le bénéfice de tous

- Altérations moléculaires: des faibles prévalences
 - ➔ Proposer plusieurs molécules ciblées
 - ➔ Plateforme d'essais
- Thérapies cibles et altérations: des facteurs prédictifs à démontrer
 - Inclure des patients avec des tumeurs
 - exprimant et n'exprimant pas la cible
- Esmart: un essai panier, une analyse bayésienne

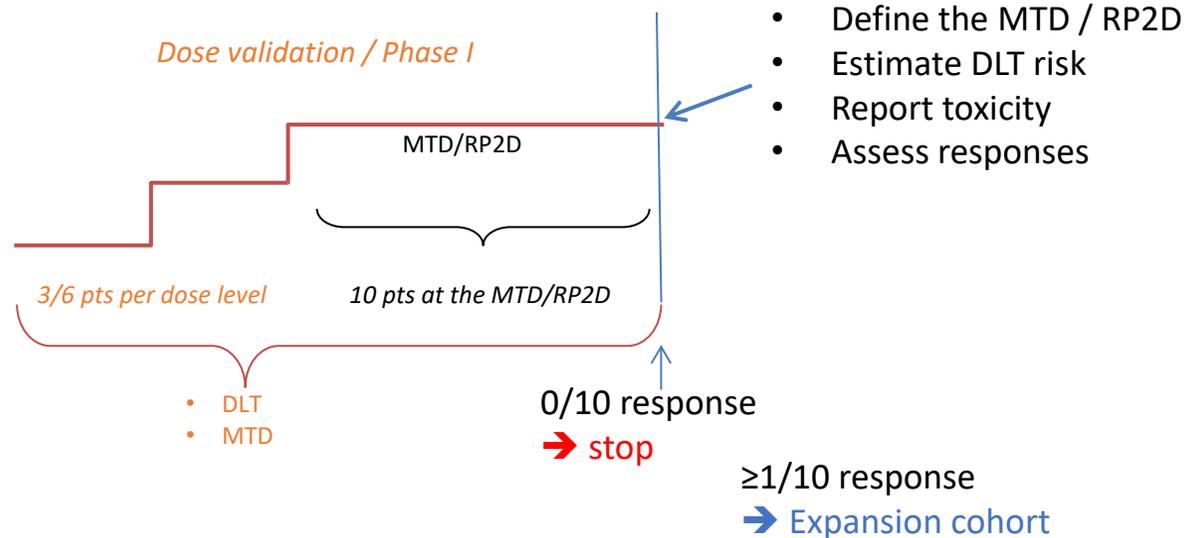
The ESMART trial: a large basket trial (PI B. Geoerger, coordinator G. Vassal GR)



The ESMART Trial

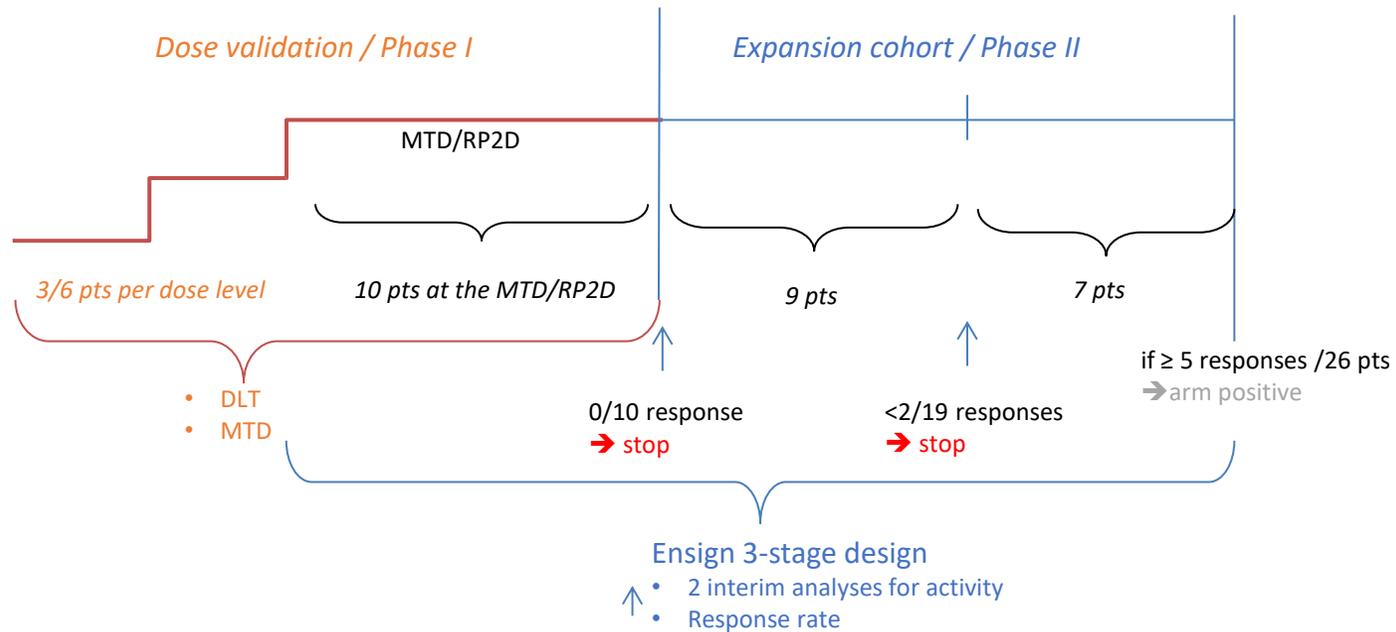
STATISTICAL DESIGN

- Etude de la **toxicité** (DLT, MTD, RP2D) et **activité**
- Dans la **même** population pré-définie



The ESMART Trial

STATISTICAL DESIGN



Plateformes: Un accélérateur

- Réduire le nombre de patients? Non
- Lancer rapidement de nouveaux bras? Oui
- Améliorer la recherche de transfert? Oui*
- Améliorer l'organisation et la solidité de la recherche
- Accroître la visibilité de la recherche clinique pédiatrique

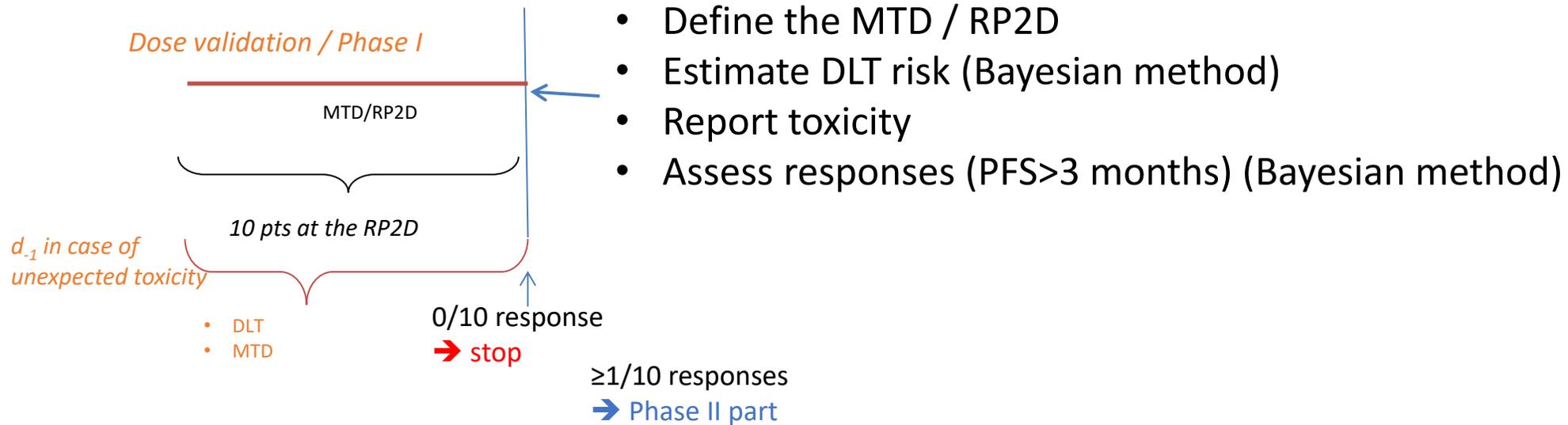
Un outil pour la recherche clinique

Phase I/II: Evaluer l'activité de l'ASI-DNA (PI: Pr F Doz, Curie)

- ASI-DNA: un radio sensibilisant pour la réirradiation
- Gliomes de haut grade en récurrence après irradiation
 - Un pronostic dramatique
 - RT aux bénéfices limités
 - Une évaluation de la réponse délicate: RANO
- Quel plan d'expérience?
 - Dose validation: Pas d'escalade de dose
 - Dose expansion: Evaluation de l'activité (PFS)

Randomisation?

ASI-DNA – Phase I



Equipoise et soin

Un design adaptatif:

Selon les résultats de la partie I:

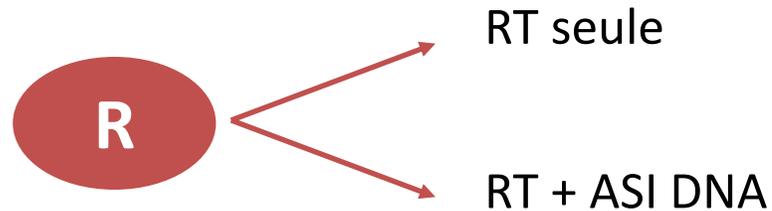
- 3 cas de figure

1. **Pas** d'activité : $\Pr(\text{no activity}) > 80\%$

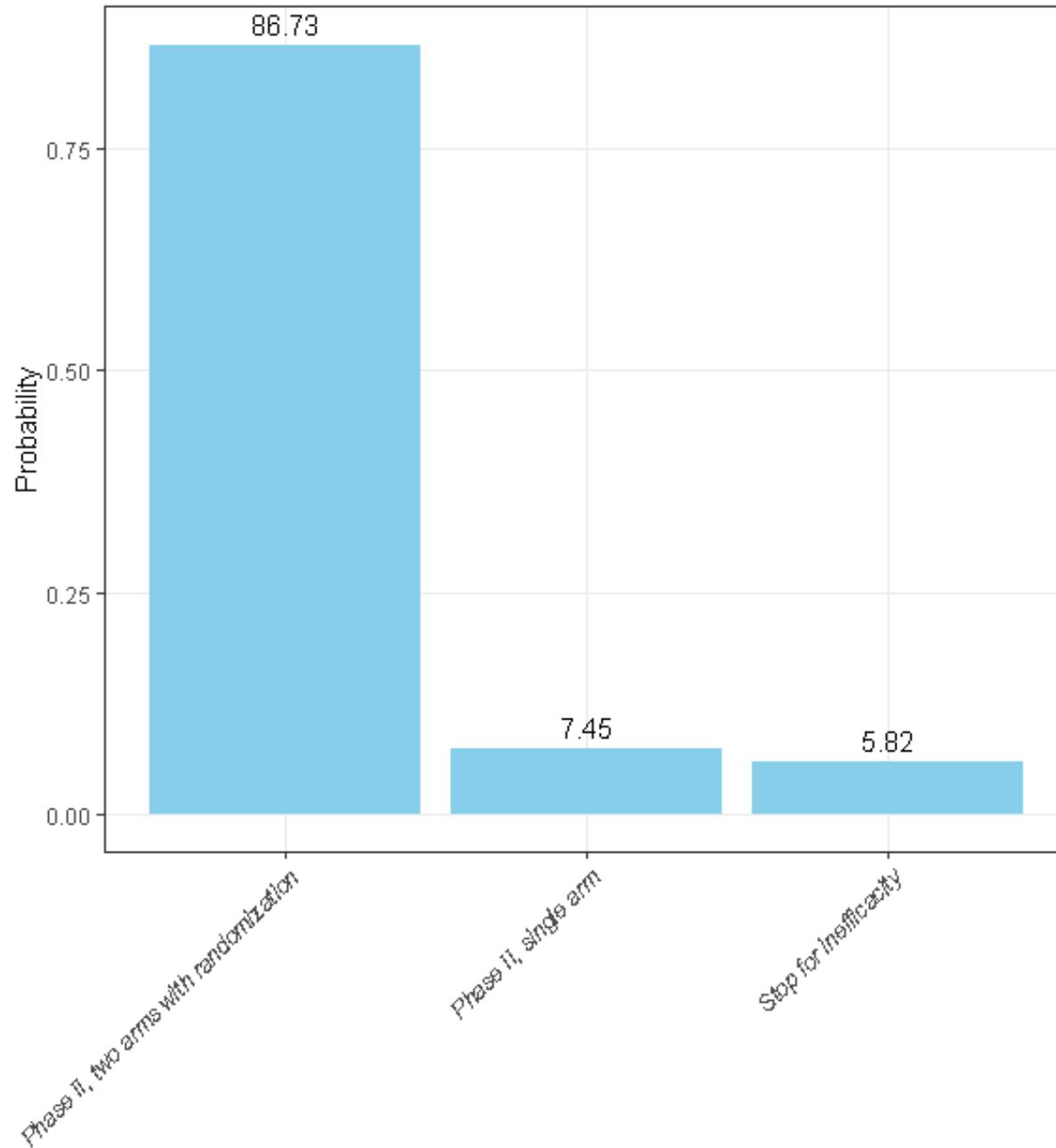


2. **Activité élevée** : $\Pr(\text{activity} > xx\%) > 80\%$ → **Single arm trial (+20 patients)**

3. **Activité intermédiaire** →



$\Pr(\text{RT} + \text{ASI-DNA} > \text{RT})?$



Phase I pédiatriques

- Un essai clinique: un soin pour les patients
- Essais plateformes: une nécessité
- Randomisons **dès que possible**
quand c'est nécessaire

Un grand merci au Dr Birgit Geoerger



SESSION DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE

Cas pratiques de nouveaux designs de Phases Précoces en cancérologie adulte et pédiatrique

Modérateurs : David Pérol et Xavier Paoletti

Avec la participation de : Xavier Paoletti, Lucie Biard



RENCONTRE 2024
Phases Précoces
en Cancérologie

Nouveaux designs de phases précoces en cancérologie

Cas pratique chez l'adulte

Dr Lucie Biard MD PhD

Université Paris Cité

AP-HP Hôpital Saint Louis

Service de Biostatistique et Information Médicale, Unité de Recherche Clinique

INSERM UMR1153 Equipe ECSTRRA

Paris, France

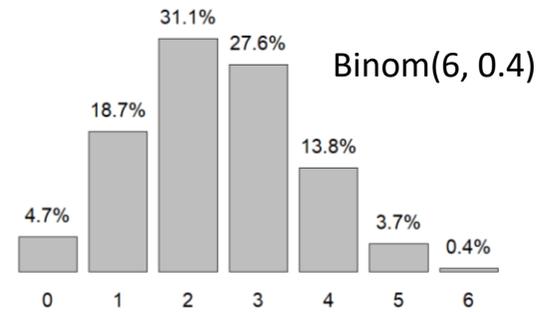


- Avec une pièce truquée telle que 40% pile, ***Pariez-vous 50€ pour ≥ 2 piles sur 6 lancers ?***



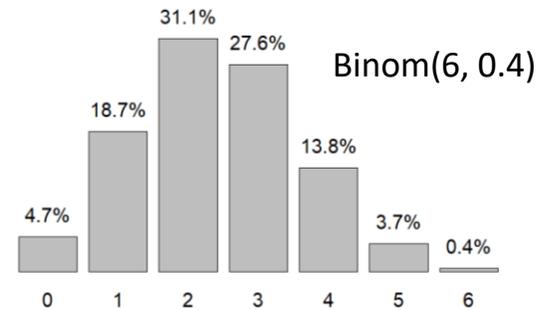
- Avec une pièce truquée telle que 40% pile, **Pariez-vous 50€ pour ≥ 2 piles sur 6 lancers ?**

→ **Prob(+50€) = 76,7%**



- Avec une pièce truquée telle que 40% pile, **Pariez-vous 50€ pour ≥ 2 piles sur 6 lancers ?**

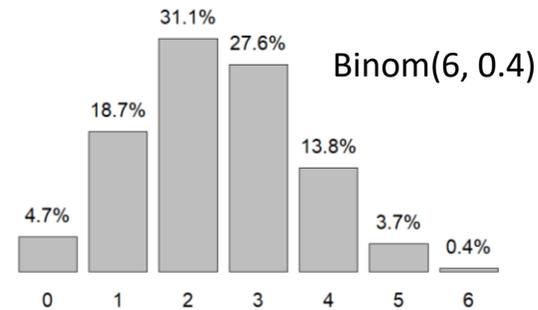
→ **Prob(+50€) = 76,7%**



- Si la pièce est truquée telle que 25% pile, **Pariez-vous 50€ pour < 2 piles sur 6 lancers ?**

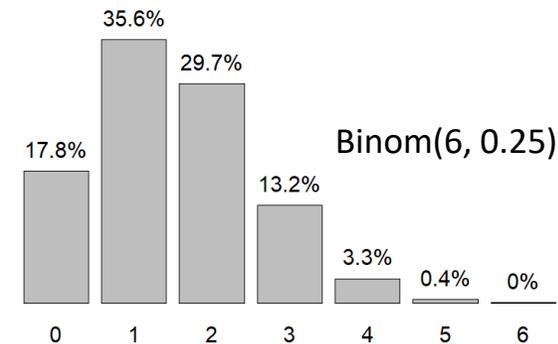
- Avec une pièce truquée telle que 40% pile, **Pariez-vous 50€ pour ≥ 2 piles sur 6 lancers ?**

→ **Prob(+50€) = 76,7%**



- Si la pièce est truquée telle que 25% pile, **Pariez-vous 50€ pour < 2 piles sur 6 lancers ?**

→ **Prob(+50€) = 53,4%**



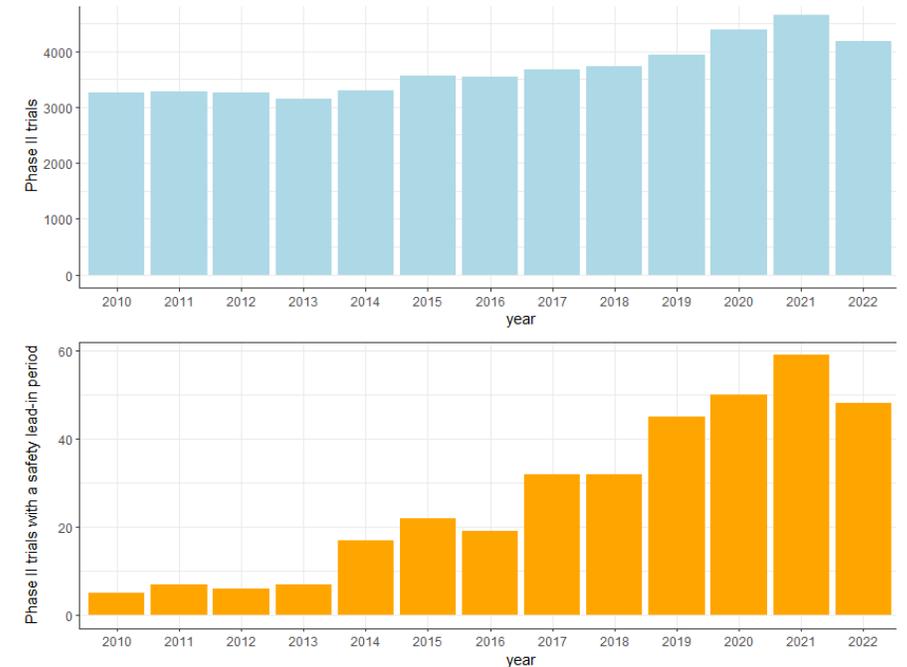
Monitoring de la toxicité en phase II

- Démarche d'optimisation de dose en phase II
 - Repositionnement, combinaisons
- Schéma de phase II avec règle(s) d'arrêt pour toxicité planifiée(s)
- Approche concomittante : co-critères efficacité et toxicité
 - Approche séquentielle: *Safety lead-in (SLI)* puis évaluation de l'efficacité

Paller CJ et al. Clin Cancer Res. 2014

Schéma de phase II avec *safety lead-in (SLI)*

- Objectif = « vérifier la tolérance » d'1 dose (ou 2-3 paliers)
- *eg*, Désescalade par cohorte de 6 patients sur règle empirique (≥ 2 toxicités sur 6 patients)
- Suivi d'un schéma de phase II (simple bras ou randomisé, etc)
- Possibilité de *roll-over* des patients SLI dans le schéma de phase 2



Clinicaltrials.gov: Essais déclarés Phase II et Phase II avec *safety lead-in* 2010-2022

Ji L, Alonzo TA. Clin Trials. 2023; Simon R. Control Clin Trials. 1989;10(1):1-10

SLI : une approche risquée

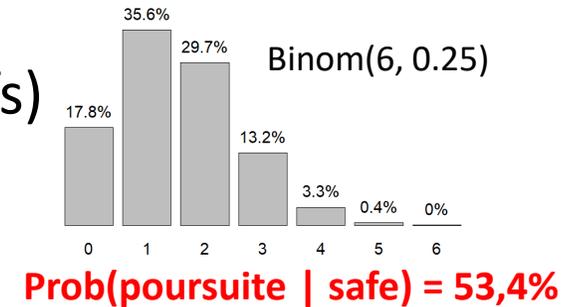


- Le SLI ajoute une règle de décision sur 6 patients (ou 12, etc)
- Avec 1 ou >1 paliers de dose
 - Augmentation des risques d’erreur (faux positifs, faux positifs)
 - En cas de drogue non toxique, risque de s’arrêter à tort
 - En cas de drogue toxique, risque de continuer à tort

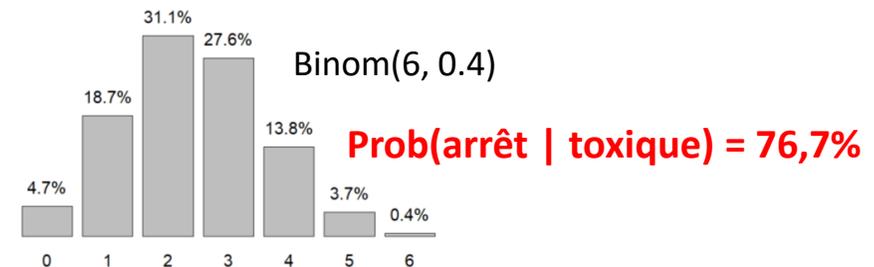
SLI : une approche risquée



- Le SLI ajoute une règle de décision sur 6 patients (ou 12, etc)
- Avec 1 ou >1 paliers de dose
 - Augmentation des risques d'erreur (faux positifs, faux positifs)
 - En cas de drogue non toxique, risque de s'arrêter à tort
 - En cas de drogue toxique, risque de continuer à tort



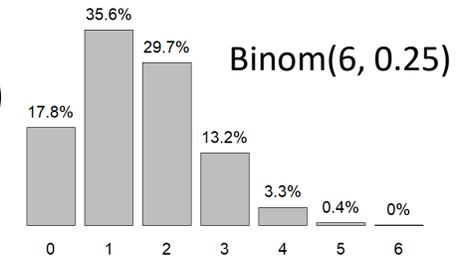
- *It is not safe!*



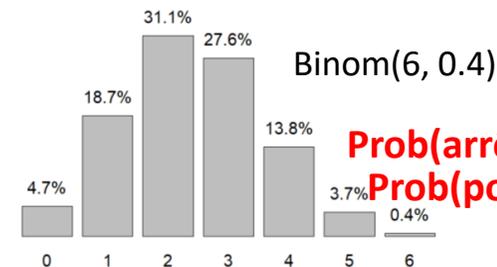
SLI : une approche risquée



- Le SLI ajoute une règle de décision sur 6 patients (ou 12, etc)
- Avec 1 ou >1 paliers de dose
 - Augmentation des risques d'erreur (faux positifs, faux positifs)
 - En cas de drogue non toxique, risque de s'arrêter à tort
 - En cas de drogue toxique, risque de continuer à tort



Prob(poursuite | safe) = 53,4%
Prob(arrêt | safe) = 46,6%



Prob(arrêt | toxique) = 76,7%
Prob(poursuite | toxique) = 23,3%

- *It is not safe!*

Alors comment faire ?

- Approche concomitante : Planification de la phase II en intégrant les erreurs possibles sur la tolérance
- **Schémas de phase II avec co-critères principaux : efficacité + toxicité**
 - Monitoring continu de la toxicité en *add-on* du schéma usuel d'évaluation de l'efficacité
 - Analyses efficacité et toxicité (schémas simple bras en 2 étapes, randomisés)

Thall PF et al. J Clin Oncol. 1996 ; Ivanova A et al. Biometrics. 2005; Bryant J, Day R. Biometrics 1995; Zhou H et al. Stat Med. 2017; Lin R, et al. J Natl Cancer Inst. 2020; Zhao Y et al. Stat Biopharm Res, 2022;14: 423-432 Mulier G et al. Stat Biopharm Res. 2024

Cas pratique

- Essai de phase II simple bras, multicentrique, pour l'évaluation d'un inhibiteur MET + anti PD1 (12 mois) dans l'adénocarcinome oesogastrique avancé (financement AAP INCa CLIP² 2019, NCT05135845)
- Critères:
 - *Objective Response Rate* (ORR) à 6 mois
 - Toxicité inacceptable dans 42 jours (2 cycles de traitement)
- Rythme d'inclusion planifié : 5 patients / mois
- 2 cohortes : mutation MET-, MET+ (ratio 9:1)

Cas pratique - Planification

- Contraintes :
 - 1 analyse intermédiaire avec règle de futilité
 - Monitoring de la toxicité plus fréquent nécessaire
 - Rythme inclusion (5/mois) vs fenêtre d'efficacité (M6)

Muller et al.
BMC Medical Research Methodology (2024) 24:154
<https://doi.org/10.1186/s12874-024-02278-3>

BMC Medical Research
Methodology

RESEARCH

Open Access

Bayesian sequential monitoring strategies for trials of digestive cancer therapeutics



Guillaume Mullier^{1,2*}, Ruitao Lin³, Thomas Aparicio^{4,5} and Lucie Biard^{1,2}

Cas pratique - Planification

- Contraintes :
 - 1 analyse intermédiaire avec règle de futilité
 - Monitoring de la toxicité plus fréquent nécessaire
 - Rythme inclusion (5/mois) vs fenêtre d'efficacité (M6)

- Essai planifié avec le schéma « time-to-event » Bayesian Optimal Phase II (TOP design) pour l'efficacité + monitoring bayésien de la toxicité
- Optimisation des règles de décisions par simulations
 - Règle de décision tabulées dans le protocole au départ

Mulier et al.
BMC Medical Research Methodology (2024) 24:154
<https://doi.org/10.1186/s12874-024-02278-3>

BMC Medical Research
Methodology

RESEARCH

Open Access

Bayesian sequential monitoring strategies for trials of digestive cancer therapeutics

Guillaume Mulier^{1,2*}, Ruitao Lin³, Thomas Aparicio^{4,5} and Lucie Biard^{1,2}



Lin R, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2020; Ivanova A et al. *Clin Investig.* 2015; Mulier G et al. *BMC Med Res Methodol.* 2024

Cas pratique - Planification

- MET- : total max n=81 patients
 - avec AI à n=30, règle de futilité
- MET+ : total n=9 patients
 - Description ORR
- Monitoring de toxicité sur MET- et MET+ : arrêt si $\text{Prob}(\pi_{tox} > 0,25 \mid \text{données}) > 95\%$

Number of included patients	5	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90
Stop the trial if unacceptable toxicity in $\geq n$ patients	3	5	7	9	12	15	18	21	24	27	30

- Issue : Essai interrompu pour toxicité avant AI efficacité (décision promoteur, sur avis DSMB)

Conclusion

- L'approche *safety lead-in* + phase II augmente les risques d'erreur
 - Sélectionner un traitement/dose toxique
 - Exclure un traitement prometteur
- L'évaluation formelle de la toxicité en phase II nécessite une planification en tant que co-critère principal
 - Minimise les risques d'erreur
 - Nécessite ressources pour monitoring en temps réel si analyse fréquentes
 - De nombreux schémas existent avec options, flexibilité pour la planification

Références

- Paller CJ, Bradbury PA, Ivy SP, Seymour L, LoRusso PM, Baker L, et al. Design of Phase I Combination Trials: Recommendations of the Clinical Trial Design Task Force of the NCI Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res.* 2014 Aug 13;20(16):4210–7
- Ji L, Alonzo TA. Comparison of design methods for a safety run-in phase of a phase II clinical trial. *Clin Trials.* 2023 Jan 11;20(2):181
- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials.* 1989 Mar;10(1):1-10
- Thall PF, Simon RM, Estey EH. New statistical strategy for monitoring safety and efficacy in single-arm clinical trials. *J Clin Oncol.* 1996 Jan;14(1):296–303
- Ivanova A, Qaqish BF, Schell MJ. Continuous toxicity monitoring in phase II trials in oncology. *Biometrics.* 2005 Jun;61(2):540-5
- Bryant J, Day R. Incorporating toxicity considerations into the design of two-stage phase II clinical trials. *Biometrics.* 1995 Dec;51(4):1372–83.
- Zhou H, Lee JJ, Yuan Y. BOP2: Bayesian optimal design for phase II clinical trials with simple and complex endpoints. *Stat Med.* 2017;36(21):3302–14
- Mulier G, Chevret S, Lin R, Biard L. Bayesian Optimal Designs for Multi-Arm Multi-Stage Phase II Randomized Clinical Trials with Multiple Endpoints. *Stat Biopharm Res.* 2024;16(3):315-325
- Zhao, Y., Yang, B., Lee, J. J., Wang, L., & Yuan, Y.. Bayesian Optimal Phase II Design for Randomized Clinical Trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research,* 2022;14: 423-432
- Lin R, Coleman RL, Yuan Y. TOP: Time-to-Event Bayesian Optimal Phase II Trial Design for Cancer Immunotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Jan 1;112(1):38-45.
- Ivanova A, Song G, Moschos OM& S. Monitoring rules for toxicity in Phase II oncology trials. *Clin Investig.* 2015;5(4):373–81
- Mulier G, Lin R, Aparicio T, Biard L. Bayesian sequential monitoring strategies for trials of digestive cancer therapeutics. *BMC Med Res Methodol.* 2024 Jul 19;24(1):154.