



Essais cliniques dans les pathologies rares : quoi de neuf docteur?

Dr Marie-Cécile Le Deley

Service de Biostatistique et d'Epidémiologie

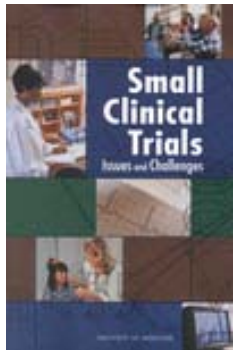
Institut de cancérologie Gustave-Roussy

Université Paris-Sud 11

26/05/2010

Pathologies rares

- Les sarcomes, les tumeurs neuroendocrines...
La majorité des cancers de l'enfant...
- Tumeurs fréquentes de l'adulte quand évaluation d'une thérapie ciblée destinée au petit sous-groupe des patients exprimant un biomarqueur donné
- Non limité à l'oncologie



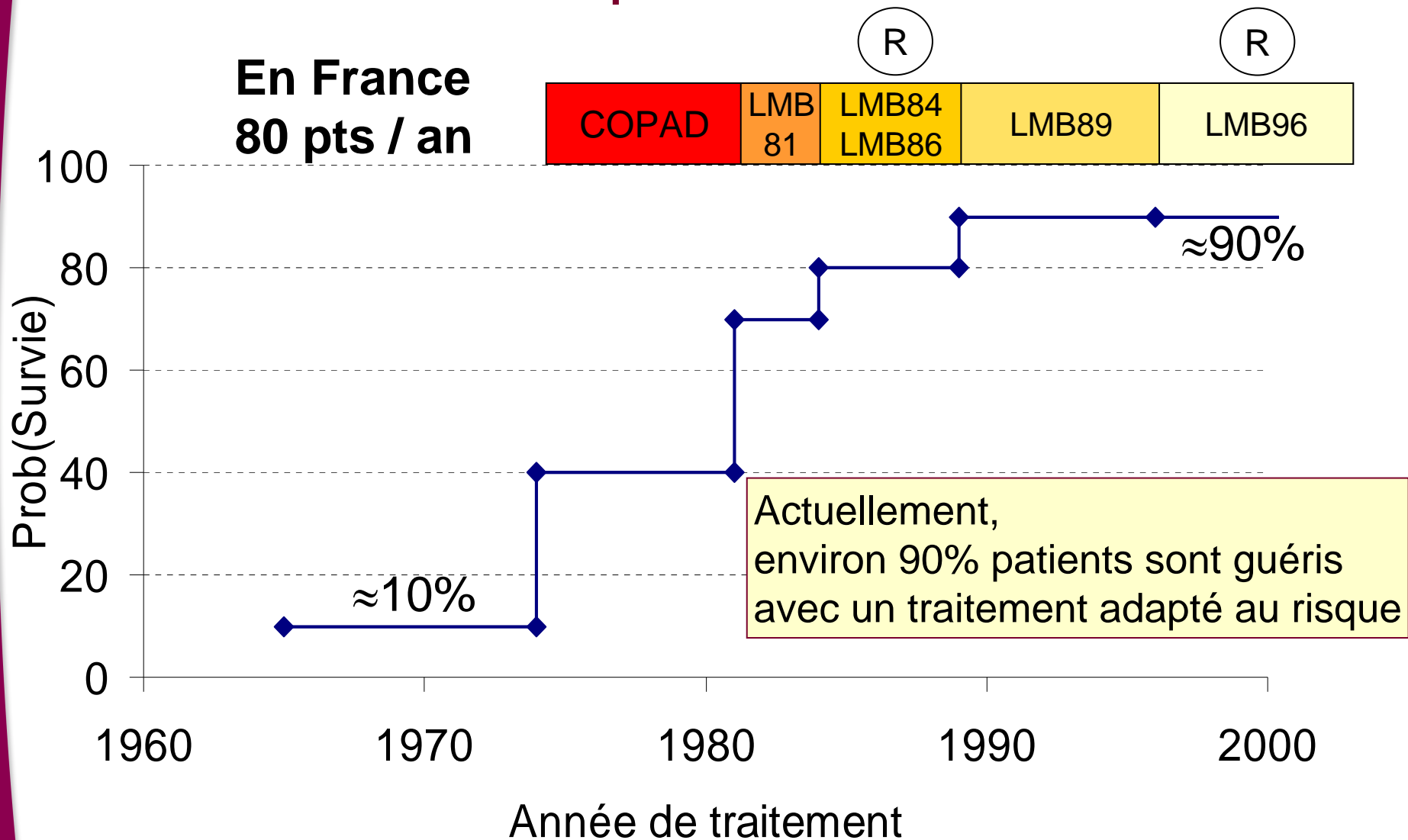
**Small Clinical Trials:
Issues and Challenges**
Institute of Medicine,
National Academy press, 2001

“Support for this project was provided by the
National **A**eronautics and **S**pace **A**dmistration”



Les lymphomes de Burkitt

Une histoire exemplaire



Les lymphomes de Burkitt

Une histoire exemplaire

Certes, un cancer très chimio-sensible

Exemplaire, car progrès réalisés grâce à

- Une réelle stratégie d'évaluation thérapeutique
- Une analyse approfondie de toute expérience acquise
 - Rechutes précoces
 - => Réduction de la durée du traitement (essai randomisé LMB84)
 - Analyse de la toxicité du traitement
 - => Amélioration des soins de support
 - Réduction de la lourdeur du traitement (essai randomisé LMB96)
 - Analyses de facteurs pronostiques et évaluation de la balance bénéfice-risque
 - => Traitement adapté au risque
- Des essais randomisés et des comparaisons historiques
- Une collaboration étroite entre cliniciens et statisticiens

Essais cliniques dans les pathologies rares, quoi de neuf ?

- Quelques remarques, en vrac...
- Bien que difficiles à conduire dans les pathologies rares, les essais randomisés sont encore d'actualité
- Pas de miracle quand peu d'information disponible
- Intérêt et limites de l'approche Bayésienne
- Stratégie d'évaluation thérapeutique
 - Nouveaux traitements candidats aujourd'hui et dans les années à venir ? Quelles priorités ?
 - Designs innovants
 - Nécessité d'évaluer les risques d'erreur

Quoi de neuf ? En vrac...

- Essais de petite taille et biais de publication
 - => Résultat « non significatif » fréquent
 - => Plus difficile à publier si « NS »
 - => Le biais de publication est un risque majeur

Registres d'essais limitent le biais de publication

- **Collaborations internationales rendent possibles la mise en place d'essais ambitieux, MAIS...**
 - Difficulté de consensus des différents groupes collaboratifs
 - Poids de la réglementation
 - Rapport investissement / reconnaissance des efforts des différents participants...pas toujours « rentable » !
- => Chemin difficile

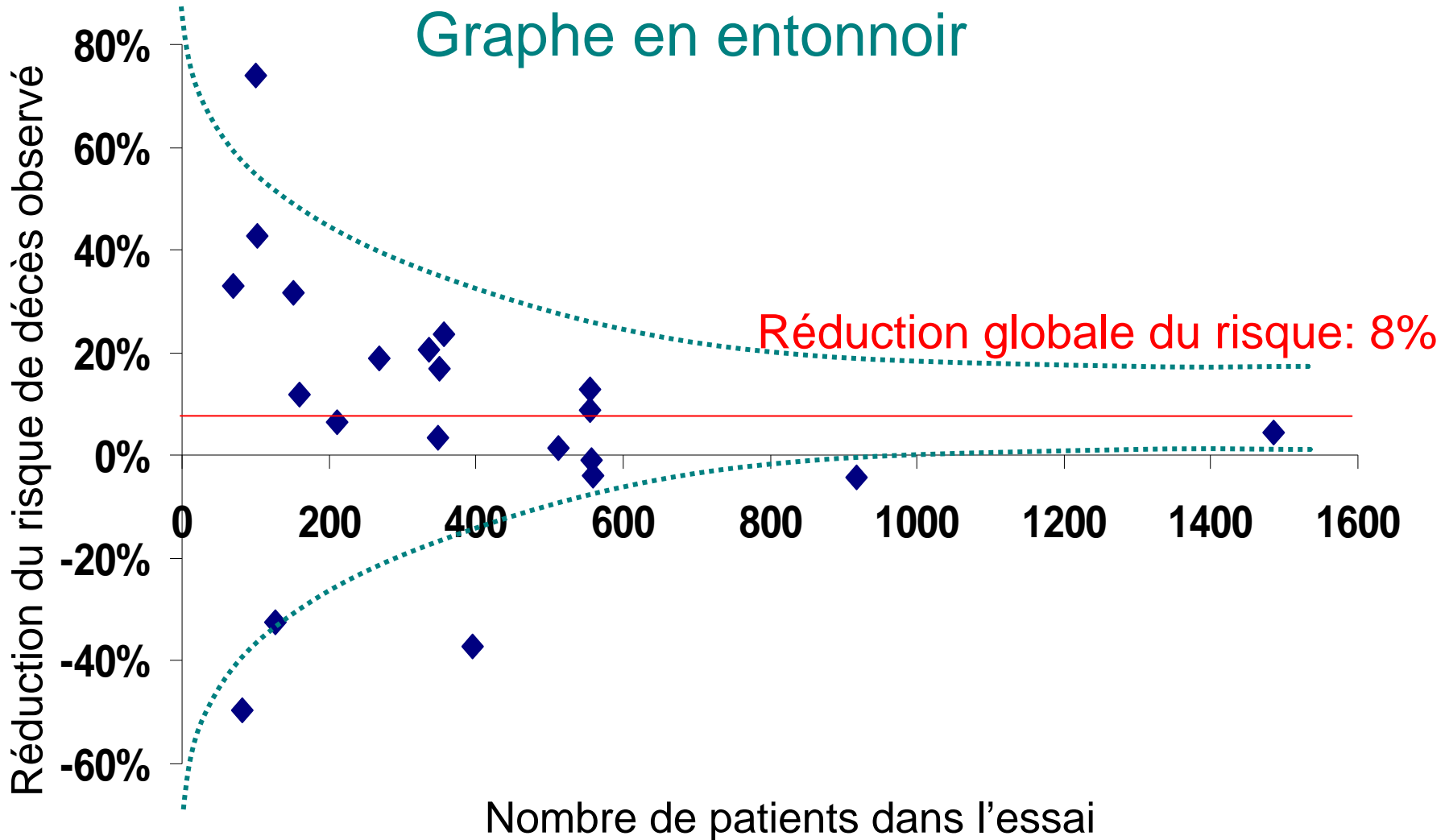
Les essais randomisés sont encore d'actualité

- Pression forte pour des **études à un bras**, même dans l'évaluation de nouveaux traitements ou dans des stratégies de désescalade
- **Le risque de biais inhérent aux comparaisons historiques** doit encore et encore être rappelé.
 - Exhaustivité du recrutement souvent mise en avant. C'est le plus souvent un leurre ! Refus possible du nouveau traitement.
 - Ajustement sur des variables pronostiques, modèles de prédiction individuelle...
Suppose existence d'un modèle pronostique validé, avec des facteurs pronostiques stables dans le temps. Rarement le cas.
- **Seul un essai randomisé bien conduit permet d'apporter une estimation non biaisée quant à l'effet d'un traitement**

Pas de miracle...

- **Peu de patients**
 - => peu de données**
 - => grande incertitude**

Taille de l'échantillon et effet du hasard illustré dans les méta-analyses



Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis, Bourhis, Lancet 2006

Pas de miracle...

- **Peu de patients**
 - => peu de données
 - => grande incertitude
- **Comment augmenter le nombre de patients ?**
 - Ne pas restreindre les critères d'éligibilité
 - Elargir les collaborations => essais internationaux
Stratégie Meta-Analyse prospective (Valsecchi, Ann Oncol, 1996)
 - Faciliter le recrutement
 - Dimension temporelle => allonger durée de recrutement
- **Choix du (des) critère(s) de jugement ?**
- **Optimisation du design ?**

Approche fréquentiste / Approche Bayésienne

Comprendre l'intérêt et les limites
de l'une et l'autre approches

Outils complémentaires pour appréhender l'incertitude

Approche fréquentiste classique

Basée sur tests d'hypothèse

H0: Pas de différence entre les traitements

P-value = p (données observées ou plus extrêmes | H0)

Estimation de l'effet traitement (d, HR, RR)
avec son intervalle de confiance à $(1 - \alpha)$ %.

Critiques : trop d'emphasis sur la p-value, cut-off $p < 0.05$ et choix de l'IC95% arbitraires

Quand échantillon de taille limitée

- Intervalle de confiance large
- Test fréquemment « *non significatif* »
(terme à bannir si l'on ne prend pas en compte simultanément la puissance / la taille de l'étude)

Interprétation souvent incorrecte de l'intervalle de confiance

Approche alternative pour l'estimation de l'effet traitement ?

Intervalle de confiance

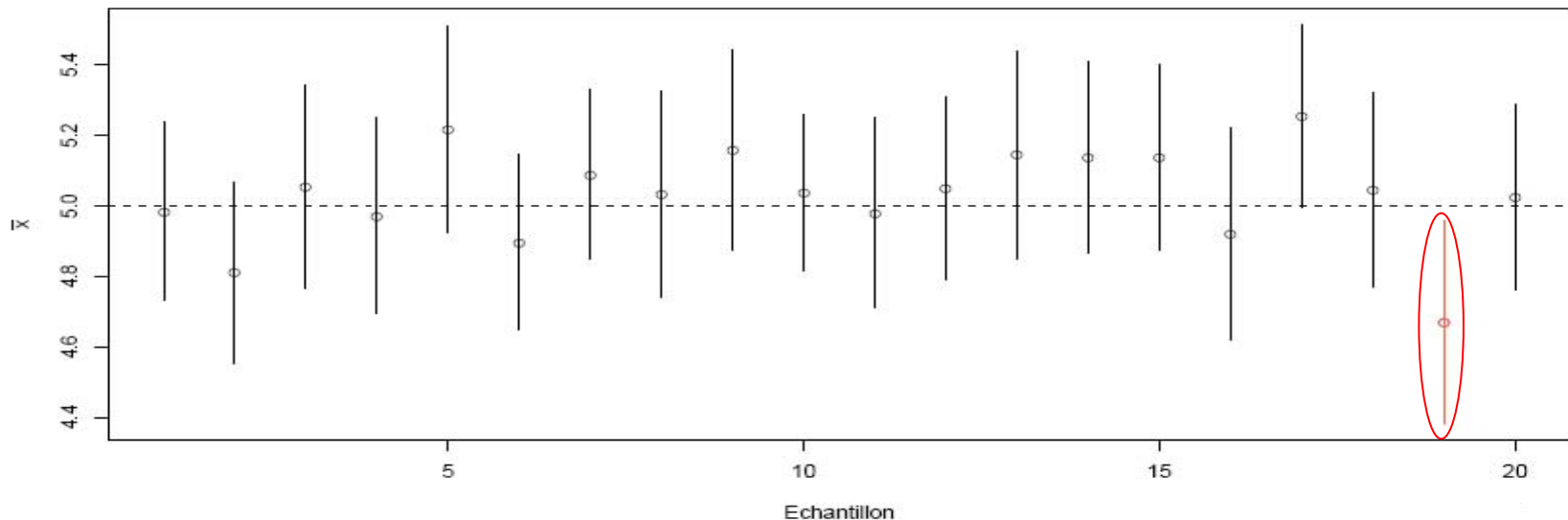
Introduits par Neyman :

Distribution normale, de moyenne μ , de variance σ^2 , alors
95 % des observations $\in [\mu \pm 1,96.\sigma]$

Sur 95 % des échantillons, l'intervalle $[\bar{x} \pm 1,96.s]$
contient la moyenne μ (inconnue) de la population.

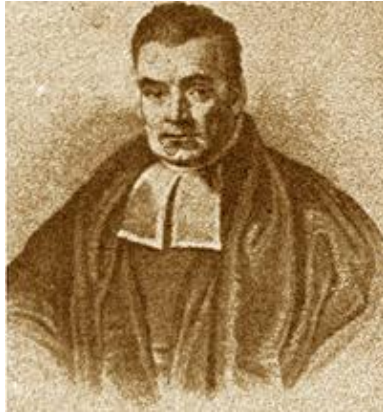
L'intervalle est un ***intervalle de confiance***.

En moyenne, sur 20 échantillons, 1 des IC95 %
ne contiendra pas la moyenne de la population



Approche Bayésienne

Pas vraiment une nouvelle approche



Révérénd Thomas Bayes
1702 - 1761

$$p(B | A) = \frac{p(A | B) \times p(B)}{p(A)}$$

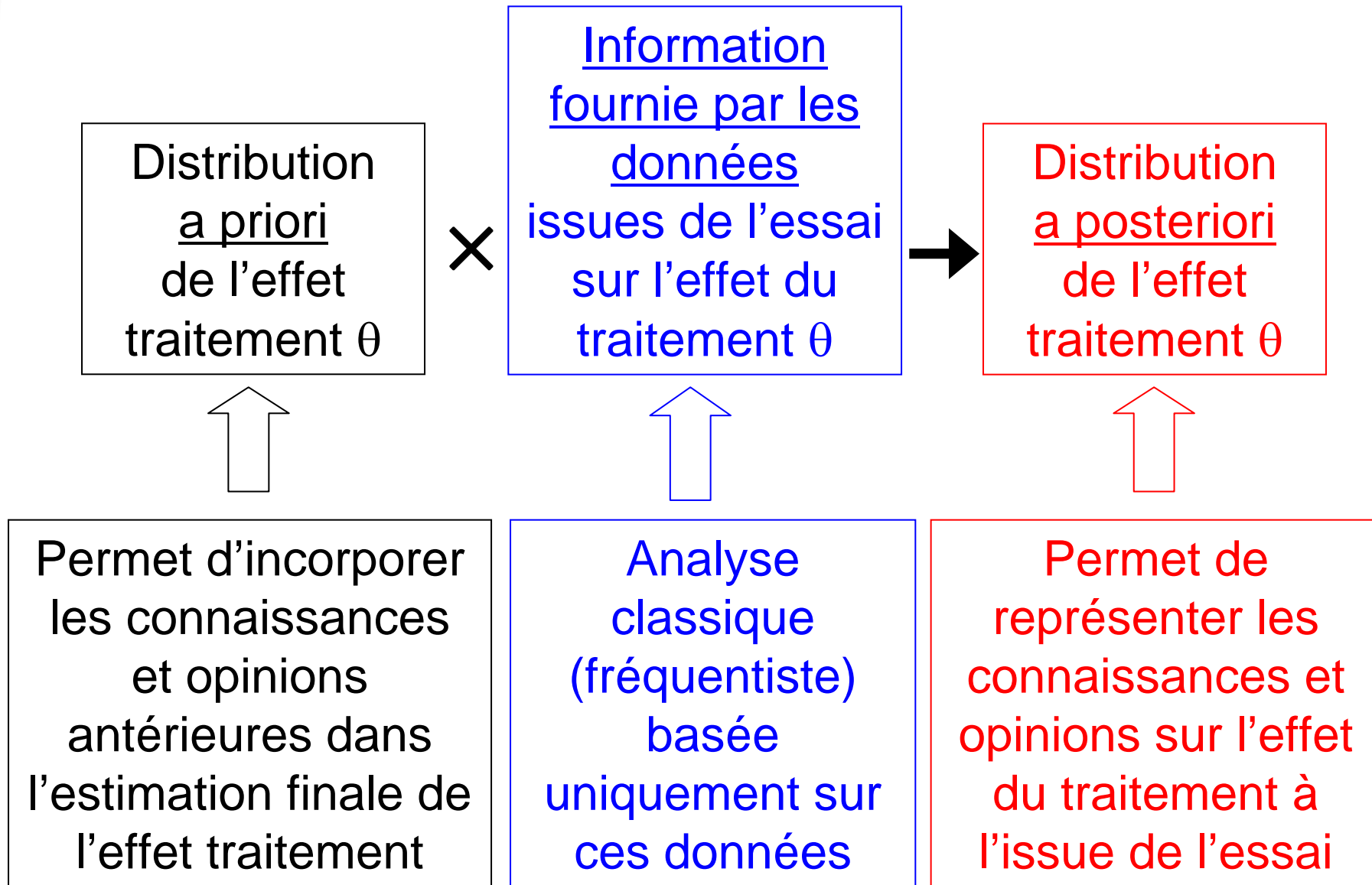
Mais longtemps ignorée des statisticiens

Encore peu utilisée dans les essais cliniques

Edito de Gönen, Clinical trials, 2009,

“Bayesian clinical trials: no more excuses”

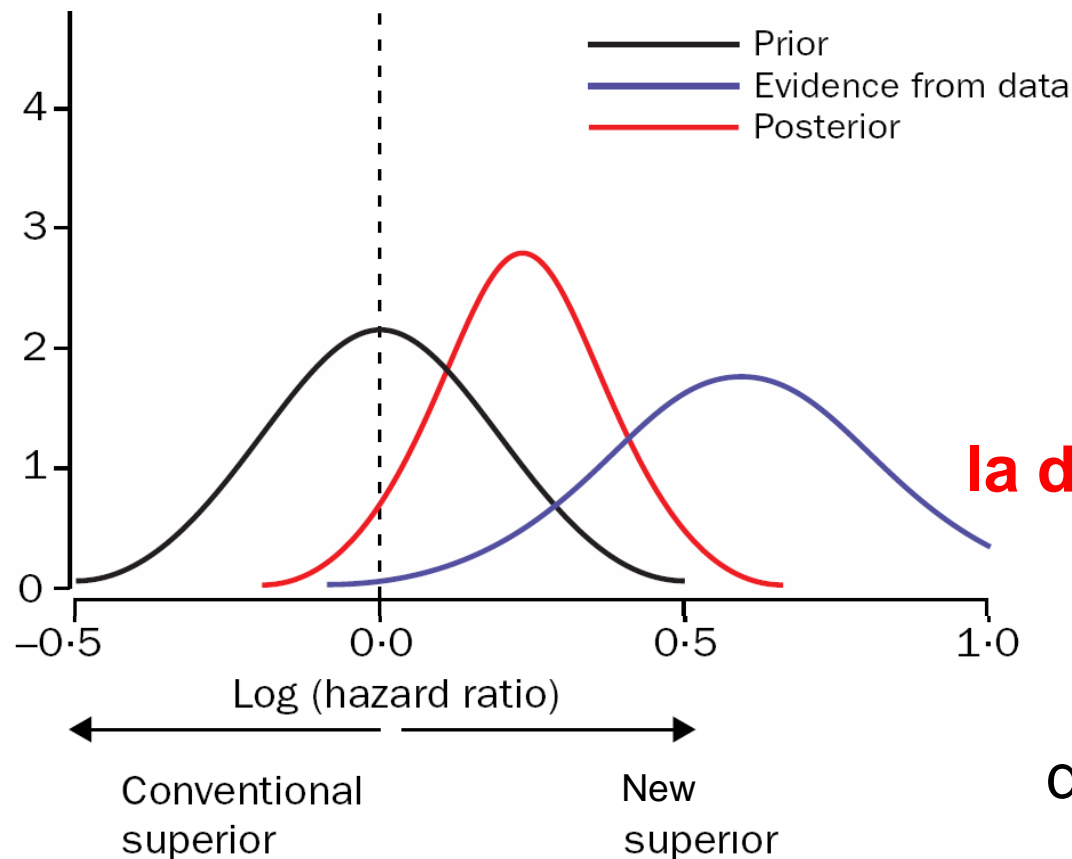
Approche Bayésienne



Approche Bayésienne

$$p(\theta | y) \propto p(y | \theta) \times p(\theta)$$

Quantification de l'information disponible sur le critère d'intérêt avant l'essai sous la forme d'une **distribution a priori** et combinaison avec les **données de l'essai** pour construire **la distribution a posteriori** du paramètre d'intérêt.



(Parmar, Lancet, 2001)

Les conclusions et décisions reposent sur la distribution a posteriori.

Approche Bayésienne

L'estimation Bayésienne fournit une **distribution de probabilité a posteriori $P(\theta|y)$** . Elle peut servir :

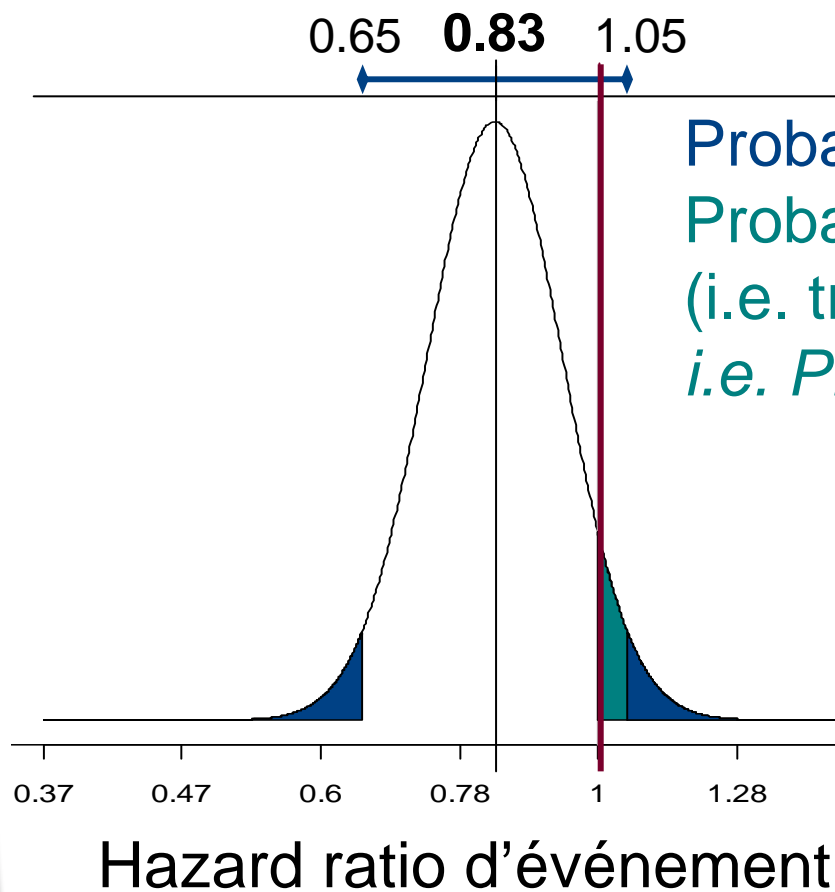
- En tant que telle, pour représenter graphiquement les connaissances sur θ à l'issue de l'analyse,
- Pour fournir une estimation ponctuelle de θ (moyenne, médiane ou mode de $P(\theta|y)$),
- Pour fournir un **Intervalle de Crédibilité**, tel que θ soit dans l'intervalle $[a;b]$ avec une probabilité $(1 - \alpha) \%$,
- Pour donner directement des estimations de probabilité : $P(\theta < 0)$,
ou $P(\theta < -0.2)$ par exemple.
Intérêt dans processus de décision +++

Intervalle de confiance / Intervalle de crédibilité

- La distribution a posteriori du paramètre sera proche de la vraisemblance si la distribution a priori est non-informative (vague)
- Intervalle de crédibilité \approx Intervalle de confiance
- L'estimation Bayésienne peut donc être considérée, pragmatiquement, comme une méthode d'estimation parmi d'autres, compatible avec la statistique classique
- Information plus riche

Exemple: Tumeurs d'Ewing EICESS92

Essai comparant EVAIA vs VAIA (E = Etoposide), 500 pts
 $HR_{event} = 0.83$ (i.e; 17% réduction de risque), $IC_{95\%}$, 0.65 à 1.05
 Bénéfice "non statistiquement significatif" $p=.12$.



Paulussen, JCO, 2008

Probabilité que $HR > 1.05 = 2.5\%$
 Probabilité que $HR > 1 = 6\%$
 (i.e. traitement délétère)
i.e. Probabilité que $HR < 1 = 94\%$

Des résultats imprécis sont préférables à l'absence de résultat, à la condition que les statistiques ne soient pas utilisées pour dichotomiser les résultats en positifs / négatifs

Choix de la distribution a priori

Etape cruciale dans l'approche Bayésienne

- A priori vague, **non informatif**
=> probabilité a posteriori dominée par les données de l'essai
- **Informatif** => pèse dans la distribution a posteriori
- **Comment construire la distribution a priori ?**
 - Information extérieure à l'essai
 - Opinion d'experts

Comment construire la distribution a priori à partir de l'information extérieure à l'essai ?

Tan, BMJ, 2003, Strategy for randomised clinical trials in rare cancers

- Recherche bibliographique
- Les données des études en rapport sont évaluées et pondérées en prenant en compte
 - Leur pertinence par rapport à la question posée (PS)
 - Leur validité (VS)
 - Leur précision (si critère survie => nombre de décès, D)
- Scores
- Poids de chaque étude $d = D * PS * VS$
- Distribution a priori

Construction de la distribution a priori à partir des données extérieures

Score de pertinence (PS)

Table 1 Proposed scales and scores for assessing the three components of pertinence of study relevant to small randomised controlled trial under design

Cancer	Treatment	Endpoint	Component score
Same disease and stage	Same as proposed standard and experimental treatments	Overall survival	1
Same disease, different stage or type of patient	Same standard treatment, similar experimental treatment (eg different dose)	PFS, DFS, or EFS; adjustment factor available	0.9
Different site, same biology/histology	Similar standard and experimental treatments	PFS, DFS, or EFS; adjustment factor unavailable	0.8
Same site, different biology/histology		Response rate validated as a surrogate endpoint	0.5
Different site, some similarity	Some similarity in standard or experimental treatment, or both	Response rate not validated as surrogate end point	0.3
Different disease	Unrelated treatments	Unrelated end points	0

DFS=disease-free survival, PFS=progression-free survival, EFS=event-free survival.

Tan, BMJ
2003

Construction de la distribution a priori à partir des données extérieures

Score de validité (VS)

Table 2 Proposed scores for assessing the validity of study relevant to small randomised controlled trial under design

Design	Validity score
Randomised controlled trial:	
No major flaws	1
Questionable quality	0.8
Major flaws	0.6
Non-randomised trial:	
Prospective controlled	0.4
Single arm study:	
With prespecified historical controls	0.3
No historical controls	0.2
Case study:	
Series	0.1
Single report	0.05

Tan, BMJ
2003

Approche Bayésienne, applications (1)

- **Essai dans UCNT : Evaluation de la chimio (CRT vs RT)**
Information 9 études antérieures
résumées selon méthodologie proposée en 2003
Tan, Contemporary Clinical Trials, 2007,
Can external and subjective information ever be used
to reduce the size of randomised controlled trials?
- **Essai de non-infériorité IgIV versus plasmaphérèse dans les syndromes de Guillain-Barré de l'enfant**
Deux essais adultes => HR = 0.91 (IC95% 0.75 – 1.1)
Pour éviter biais en faveur d'IgIV, distribution a priori
recentrée sur 1
Pour refléter l'incertitude quant à l'applicabilité des résultats
de l'adulte aux enfants, quantité d'information réduite par 2
Goodman, Clinical Trials, 2005, A Bayesian approach to randomized
controlled trials in children utilizing information from adults

Approche Bayésienne, applications (2)

- **Essais en réanimation pédiatrique**

Schoenfeld, Clinical Trials, 2009,

Bayesian design using adult data to augment pediatric trials

Proposition méthodologique autour de plusieurs essais.

Modèle hiérarchique

Paramètre ν qui capture la similitude de l'effet du traitement chez l'adulte et chez l'enfant.

- Si $\nu = 0$ alors 1 adulte = 1 enfant,
 - Si $\nu = \infty$ alors aucune information adulte ne sert
- L'exploitation des données de l'adulte permet d'augmenter de façon substantielle la puissance de l'essai réalisé chez l'enfant (ou de réduire le nombre de sujets nécessaire)
- **Généralisation aux situations où l'on souhaite étendre les résultats d'une étude à de nouvelles populations**

Prise en compte des opinions d'experts dans la distribution a priori

- La distribution a priori peut / doit également considérer des opinions d'experts, variant d'une opinion sceptique à une opinion enthousiaste (Hiance, J Clin Epid, 2009)
- Plusieurs distributions a priori peuvent / doivent être considérées
- Intéressant pour formaliser la prise de décision

Approche Bayésienne, à quel moment dans la vie de l'essai ?

- **Dans le design de l'essai**

=> La prise en compte d'une information externe pertinente permet une réduction du nombre de sujets

Whitehead: l'approche Bayésienne revient à introduire des pseudo-patients

- **Dans la surveillance de l'essai**

=> Les données sont-elles assez fortes pour convaincre les septiques et les enthousiastes

(Parmar, Lancet, 2001)

- **Dans l'analyse des résultats
ou plutôt dans la discussion des résultats.**

Attention au double-comptage,

le lecteur intégrant naturellement les résultats de l'essai dans le contexte de sa propre expérience.

Stratégie d'évaluation thérapeutique

- **Définir des priorités**

Quels sont les nouveaux traitements candidats et quels devraient être les nouveaux traitements à évaluer dans les années à venir ?

- **Stratégie très différente selon le contexte**

Beaucoup de nouveaux traitements à évaluer
ou
Une question unique essentielle ?

- **Optimisation du design ?**

Prévoir des règles d'arrêt pour futilité ?

Design autre que 2 groupes parallèles équilibrés 1:1 ?

Arrêt précoce pour futilité

- Beaucoup de controverses dans la communauté scientifique

Pour

- Epargner ressources (argent, patients) pour des traitements potentiellement plus intéressants.
- Approche efficace si l'on considère le contexte global et les buts à long terme et non le contexte de l'essai actuel seulement.

Contre

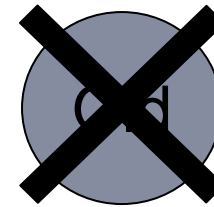
- Un petit bénéfice peut être contributif.
- Des résultats "négatifs" sont peu convaincants si obtenus sur un petit effectif.
 - Dans les pathologies rares, tout faire pour fournir des résultats réellement informatifs pour la postérité.

- **Pertinence de cette approche à discuter dans le contexte**
 - Autre question en attente ?
 - Vitesse de recrutement ? L'objectif initial de l'essai risque-t-il de devenir obsolète au moment de l'analyse?

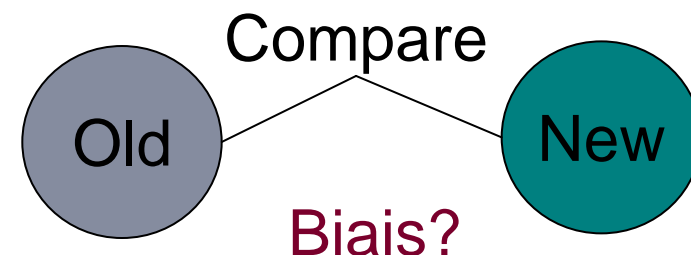
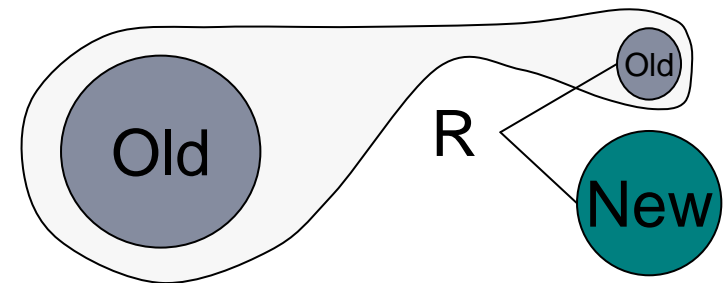
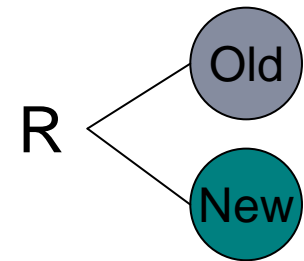
Essai à 2 bras avec déséquilibre entre les groupes

- Essai randomisé sur 2 groupes parallèles équilibrés
- Proposition
 - On a plus à apprendre du traitement expérimental que du traitement standard
 - Randomisation 2:1
 - Perte modérée en puissance
 - Possibilité de combiner information issue de données historiques pour le bras contrôle (approche Bayésienne)
- Essai à un bras, avec comparaison historique

Avant



Maintenant



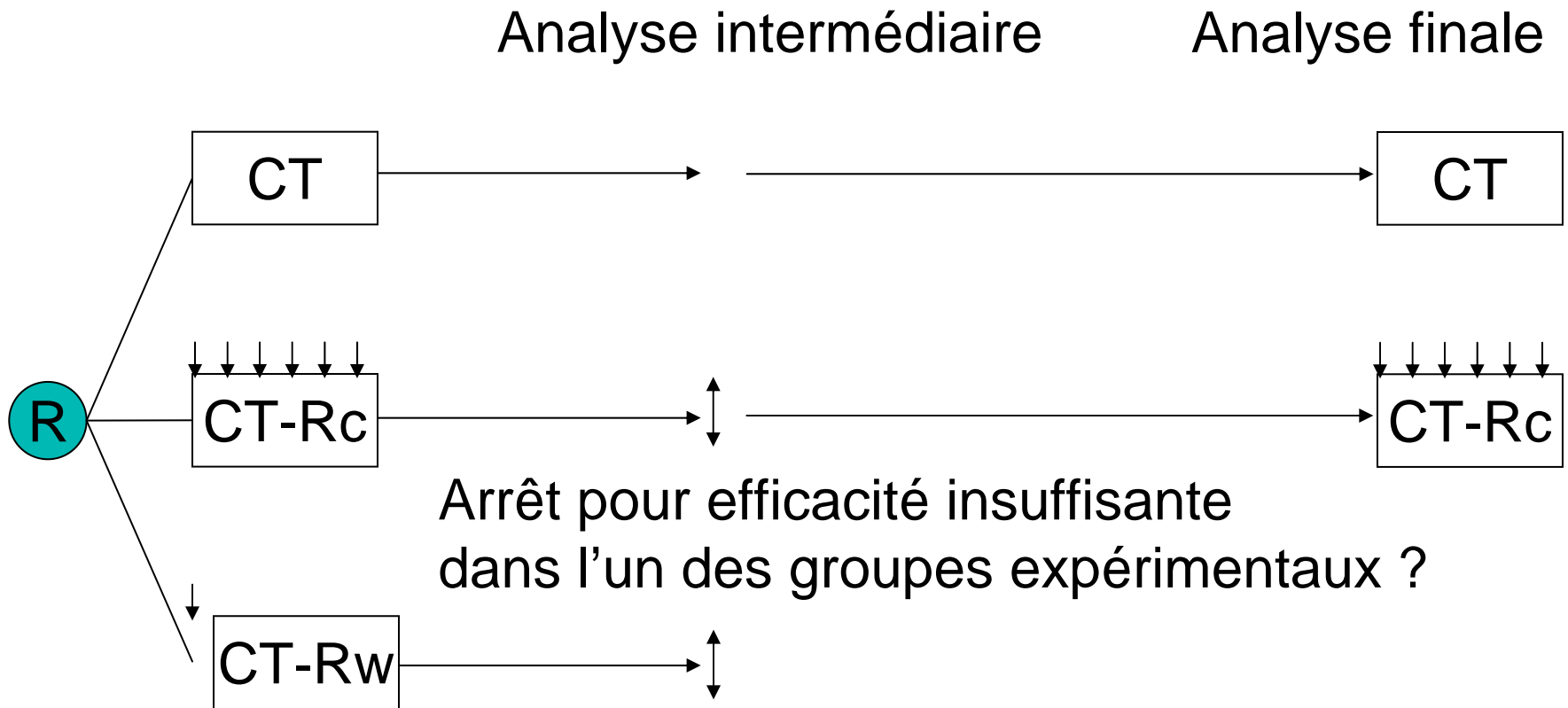
Designs autres que 2 groupes parallèles

- **Plan factoriel**
 - Intéressant s'il permet de répondre à 2 questions sur un seul échantillon
 - Hypothèse sous-jacente :
absence d'interaction des deux effets traitements évalués
- **Multi-Arm Multi-Stage MAMS** (Royston, Stat in Med, 2003)
 - Randomisation de plus de 2 groupes parallèles au départ
 - Plusieurs étapes pour abandonner tôt des drogues inefficaces (manque d'efficacité)
 - Permet de concentrer ses efforts et ressources sur les traitements prometteurs
 - Cas particulier des essais de phase 2/3 seamless
 - Proposition du MRC dans les ostéosarcomes (8 bras)
- **Design sur mesure...**

Designs autres que 2 groupes parallèles

Design sur mesure, exemple :

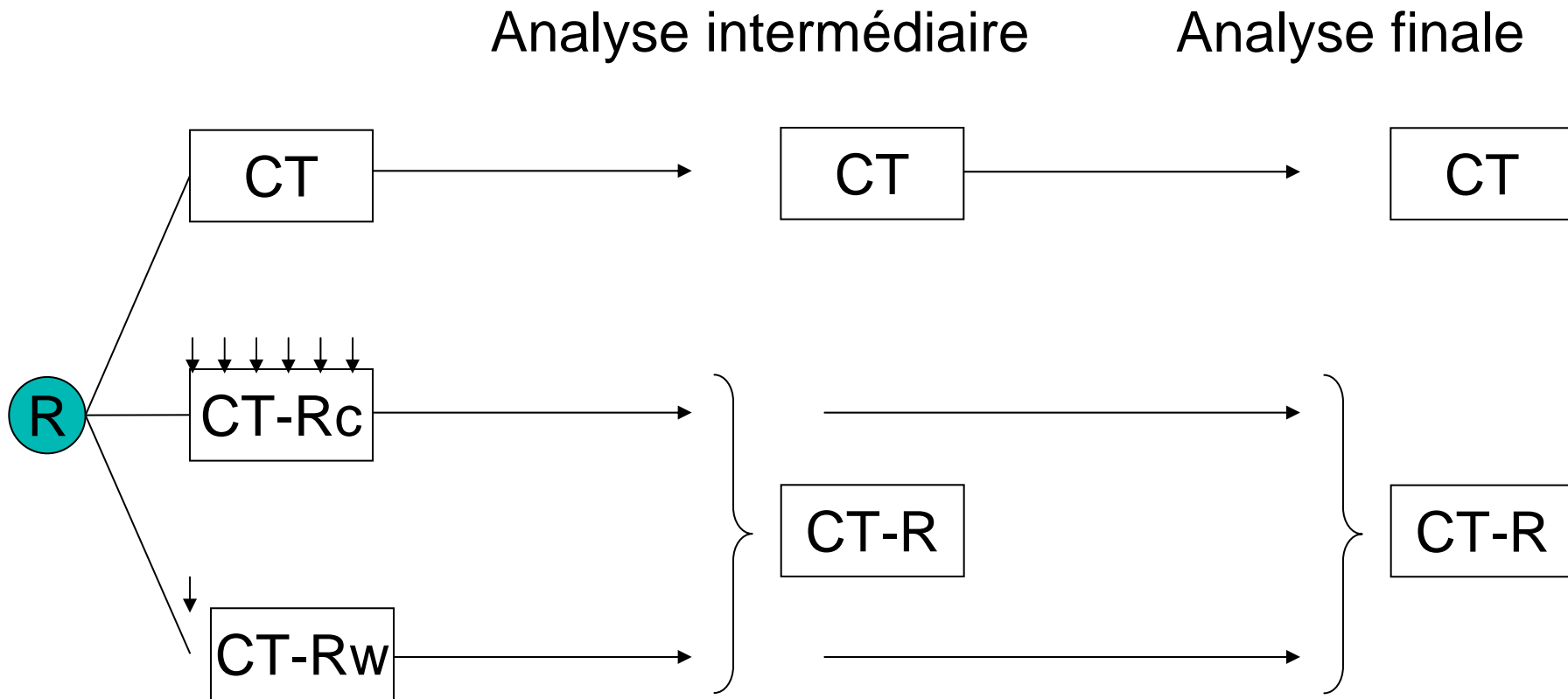
Evaluation du rituximab dans les lymphomes de Burkitt de l'enfant



Designs autres que 2 groupes parallèles

Design sur mesure, exemple :

Evaluation du rituximab dans les lymphomes de Burkitt de l'enfant



Designs autres que 2 groupes parallèles

Design sur mesure, exemple :

Evaluation du rituximab dans les lymphomes de Burkitt de l'enfant

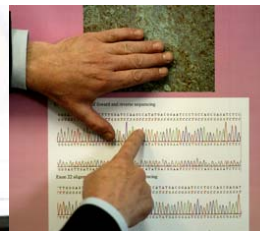
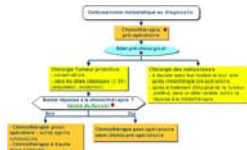
- A la fin de l'essai, comparaison
 - De l'un des bras (CT-Rc ou CT-Rw) au bras contrôle ou
 - Deux bras poolés (CT-R) au bras contrôle

⇒ Permet de répondre à la question de l'intérêt de Rituximab

- Dans le 2^{ème} cas, une fois l'efficacité du Rituximab démontrée, possibilité de poursuivre avec les deux bras CT-Rc et CT-Rw pour comparer ensuite CT-Rc *versus* CT-Rw
- Nécessité d'évaluer les risques d'erreur sous différents scénarios (étude de simulations) +++

Conclusion

- Les essais randomisés restent le gold standard pour évaluer ou confirmer l'efficacité d'un nouveau traitement
- La question du manque de puissance ne doit pas masquer les autres questions méthodologiques
- Pas de solution miracle
- L'approche Bayésienne est séduisante car elle permet de considérer formellement l'information externe dans la règle de décision, mais ne pas méconnaître le poids de la subjectivité
- Dépasser le cadre de la question du moment pour envisager la stratégie de l'évaluation thérapeutique sur une plus grande échelle de temps
- Designs innovants à évaluer dans un contexte donné
- Développements méthodologiques possibles



Remerciements

Anne Auperin

Ariane Dunant

Charlotte Baey

Xavier Paoletti

Cindy Billingham

Sarah Zohar

Laurence Brugières

Merci pour votre attention !