



CENTRE RÉGIONAL
LÉON-BÉRARD

Simulations pour l'élaboration d'un protocole de phase II avec un design bayésien

Claire Cropet

Unité de Biostatistique et
d'Evaluation des Thérapeutiques (UBET)
Centre Léon-Bérard
Lyon

Journées des statisticiens des centres de lutte contre le cancer, Paris, 25-27 Mai 2010

Introduction

- ❖ **Contexte** : Utilisation d'un **design bayésien** dans une **étude de phase II**, internationale, multicentrique, monobras évaluant l'efficacité du nilotinib (thérapeutique ciblée) dans une **pathologie rare***
 - Critère principal : **taux de non progression** à 12 semaines
- ❖ **Objectif** : présentation de la méthodologie ayant permis d'élaborer le **plan bayésien** dans le cadre de l'écriture du protocole (en cours)
 - Des **simulations** ont permis de définir les différents **paramètres** intervenant dans le design
- ❖ **Plan** :
 - Pourquoi un design bayésien dans le cadre de notre étude
 - Quelques notions sur l'approche bayésienne
 - Présentation de la méthodologie d'élaboration du plan bayésien

*La synovite villonodulaire pigmentée

Rationnel du design bayésien dans le cadre de notre étude

❖ Pathologie très rare

↳ Essai international

↳ **Conclure rapidement** en cas d'inefficacité du traitement (analyses intermédiaires régulières)

❖ Pas d'hypothèse sur le taux de non progression attendu (absence de contrôle historique=pas de réf dans la littérature sur l'efficacité potentielle du tt étudié dans la pathologie étudiée)

↳ **Plans classiques multi-étapes** (Fleming, Simon) **peu adaptés**

❖ Idée = design + complexe prenant en compte ces \neq^{tes} contraintes

↳ **Plan bayésien :**

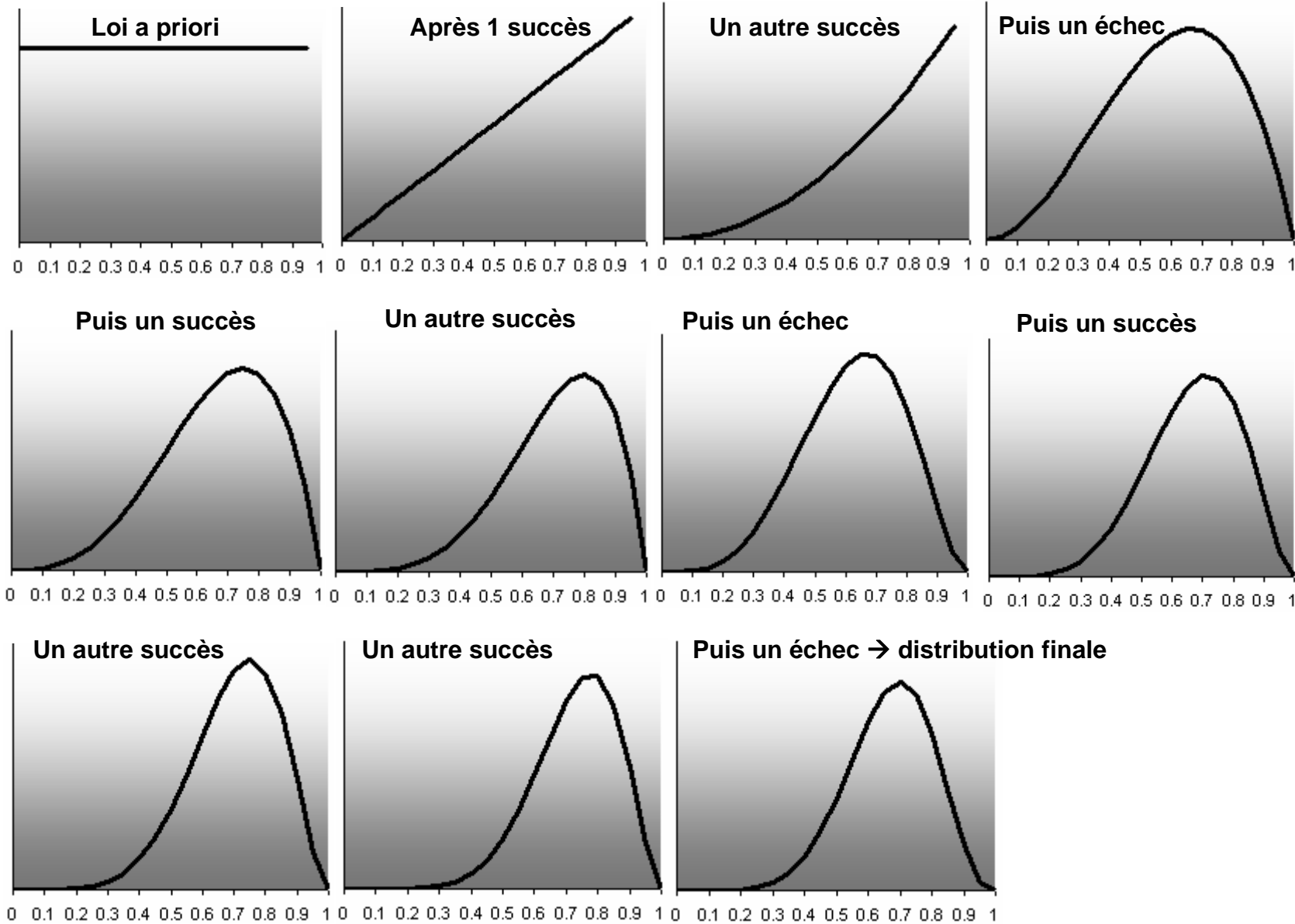
- Plus de flexibilité quant à l'hypothèse de départ
- Pas de contraintes concernant le nombre d'analyses intermédiaires
- Estimation précise du taux de non progression en fin d'étude

Approche bayésienne - quelques notions...

- ❖ Le **taux de succès** (réponse/non-progression) est considéré comme une **variable aléatoire θ**
 - On choisit une **densité *a priori*** pour θ basée sur un état de connaissances initial (résultats antérieurs, opinion d'un comité d'experts)
 - La distribution *a priori* est ensuite actualisée séquentiellement au fur et à mesure des observations en une loi dite *a posteriori*
→ **Distribution *a priori* + données → Distribution *a posteriori***
 - A chaque actualisation, à partir de la distribution *a posteriori* on peut construire un **intervalle de crédibilité** à 95%* pour θ (de + en + précis)

* $P(\theta \in \text{intervalle de crédibilité selon la distribution a posteriori})=0.95$

Actualisation séquentielle de la distribution a priori



Approche bayésienne - Choix de la densité *a priori*

- ❖ Dans un cadre bayésien, les lois *a priori* choisies sont en règle générale des **lois conjuguées*** afin de faciliter les calculs
 - **Beta (a,b)** dans le cas binomial
 - Si a et b entiers → peuvent être interprétés comme le nombre de succès et échecs respectivement

Loi <i>a priori</i>	Données observées (n patients)	Loi <i>a posteriori</i>
Beta (a,b)	s succès ; n-s échecs	Beta(a+s,b+n-s)

- ❖ Choix des paramètres a et b basé sur un **état de connaissances initial**
- ❖ On distingue **3 types de loi *a priori*** :
 - **Pessimiste**
 - **Optimiste**
 - **Non-informative** (peu ou pas d'information antérieure disponible)

*La distribution *a posteriori* est du même type que la distribution *a priori*

Retour à notre étude

❖ Résumé

- Critère d'évaluation = taux de non progression à 12 semaines
- **Conclusion rapide en cas d'inefficacité** du traitement étudié
 - ✓ **Pas d'hypothèse** sur le taux attendu
 - ✓ Après concertation avec les cliniciens, traitement jugé inintéressant en dessous d'un taux de **30%**
- Pas d'arrêt pour efficacité

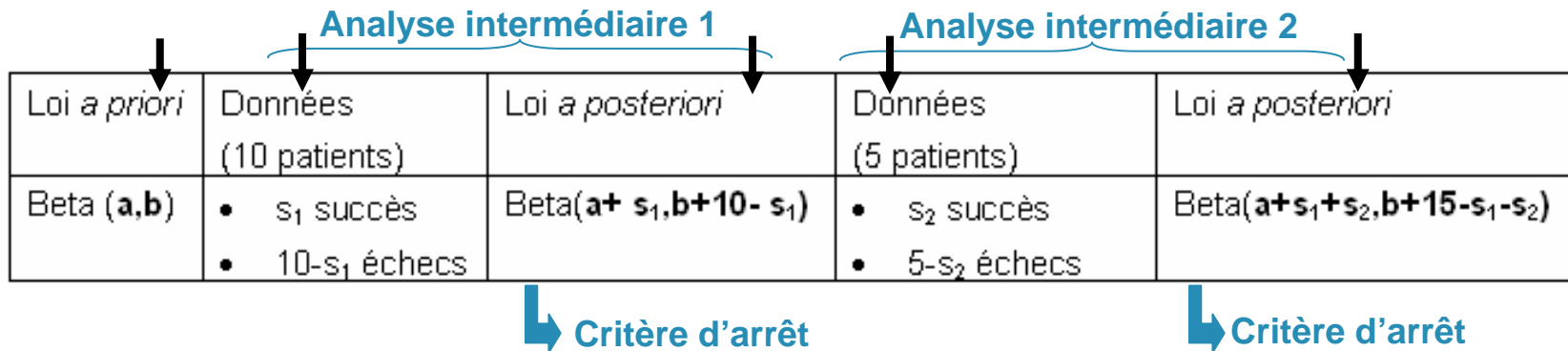
❖ **Taille d'échantillon maximale** (si pas d'arrêt prématuré de l'étude) fixée à 50 patients selon les possibilités de recrutement*

- ## ❖ **Analyses intermédiaires** prévues, après inclusion des 10 premiers patients pour la première, puis tous les 5 patients pour les suivantes
- ➔ Définition d'un **critère d'arrêt pour futilité** à appliquer à **chaque analyse intermédiaire**

*Pour indication, correspond à ce que donnerait un plan de Fleming en une étape avec $p_1=50\%$, $p_0=30\%$, $\alpha=5\%$, $\beta=10\%$

Critère d'arrêt

- ❖ Définition du critère :
 - Arrêt pour inefficacité si la **probabilité que le taux de non progression soit $\leq 30\%$ est supérieure à 80%**
 - Limite de 30% choisie par les cliniciens
- ❖ La probabilité que le taux de non progression soit $\leq 30\%$ sera estimée à partir de la **loi *a posteriori* réactualisée à chaque analyse intermédiaire** en fonction des résultats successifs observés



- ❖ Utilisation de **simulations** pour guider le choix des paramètres a et b de la **loi *a priori***

Simulations - Principe

- ❖ But : estimer la probabilité d'arrêter précocement l'étude pour **différentes valeurs du vrai taux de non-progression**, en considérant **différentes hypothèses sur la loi *a priori***
- ❖ Simulations considérant **3 différents niveaux d'optimisme** sur la loi ***a priori*** : loi **pessimiste**, loi **optimiste** (taux proche du taux espéré), loi **non-informative**
- ❖ Pour différentes paires (**taux réel + loi *a priori* = un scénario**), **100 échantillons** ont été simulés et le critère d'arrêt a été appliqué à chaque analyse intermédiaire
 - ➔ **Estimation de la probabilité d'arrêter précocement l'étude pour chaque scénario***
- ❖ Simulations réalisées sous SAS

*Probabilité d'arrêt prématuré=proportion d'échantillons ayant arrêté prématurément

Simulations – Résultats (1)

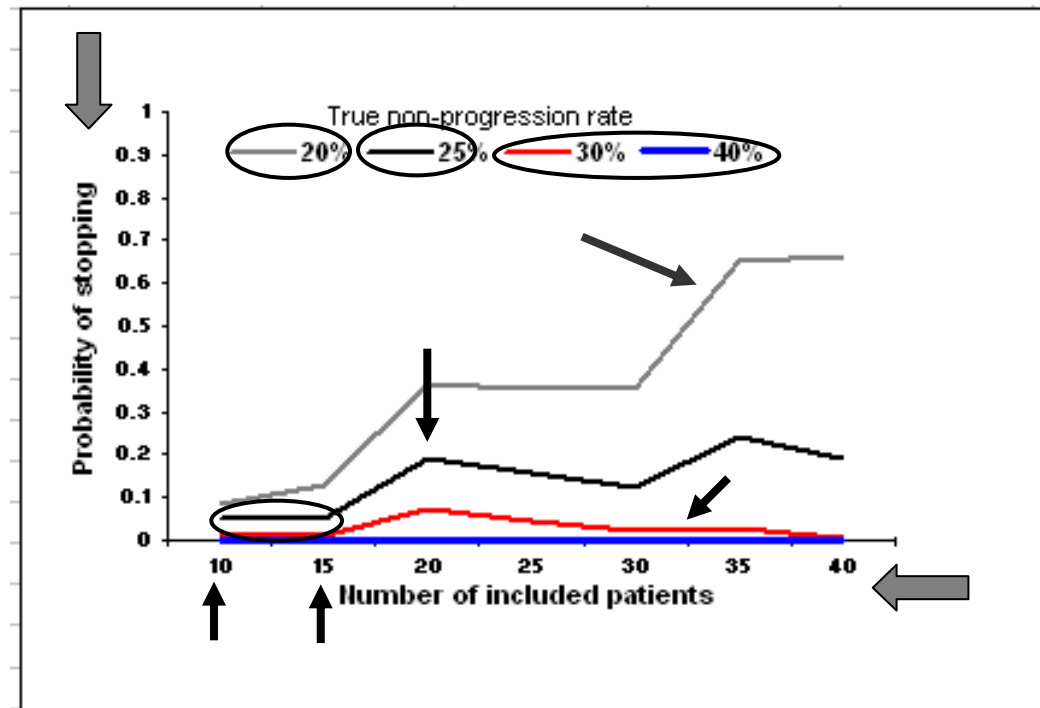
		True non-progression rate							
		10%	20%	25%	30%	35%	40%	50%	60%
Non-informative or little informative priors	Beta(1,1)	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=0.4$	$P^*=0.08$	$P^*=0.05$	$P^*=0.03$	$P^*=0$
	Beta(0.6,0.7)	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=0.2$	$P^*=0.1$	$P^*=0.04$	$P^*=0$	$P^*=0$
Enthusiastic priors	Beta(3,1)	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=0.3$	$P^*=0.04$	$P^*=0.01$	$P^*=0$	$P^*=0$	$P^*=0$
	Beta(2,1)	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=0.4$	$P^*=0.09$	$P^*=0.07$	$P^*=0.01$	$P^*=0$	$P^*=0$
Sceptical prior	Beta(4,10)	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=1$	$P^*=0.4$	$P^*=0.2$	$P^*=0.02$	$P^*=0$	$P^*=0$

*Probability of early stopping

Simulations – Résultats (2)

- ❖ Une fois la loi *a priori* choisie : seconde série de simulations pour estimer la **probabilité d'arrêter à chaque analyse intermédiaire**, pour différentes valeurs du vrai taux de non-progression

→ Souhait de ne pas arrêter trop vite afin de pouvoir estimer le taux de non-progression à 24 semaines



Conclusions

- ❖ Le **choix de la loi *a priori*** dans un **design bayésien** intégrant des règles d'arrêt pour futilité est important
 - L'utilisation de **simulations** dans un essai clinique intégrant une méthodologie bayésienne permet de **guider dans le choix des hypothèses à considérer**
- ❖ Le méthodologie présentée (plan bayésien, loi *a priori* choisie et critère d'arrêt) a été retenue pour le protocole
- ❖ Démarrage prochain de l'étude
 - Test en réel du design bayésien
 - Utilité de cette démarche dans le cas d'une pathologie rare et sans hypothèse de départ

Références

- ❖ Zohar, S., S. Teramukai, and Y. Zhou. "Bayesian design and conduct of phase II single-arm clinical trials with binary outcomes: a tutorial " Contemp.Clin.Trials 29.4 (2008): 608-16
- ❖ Berry, D. A. "Bayesian clinical trials" Nat.Rev.Drug Discov. 5.1 (2006): 27-36
- ❖ Tan, S. B. et al. "A Bayesian re-assessment of two Phase II trials of gemcitabine in metastatic nasopharyngeal cancer " Br.J.Cancer 86.6 (2002): 843-50.
- ❖ Mayo, M. S. and B. J. Gajewski. "Bayesian sample size calculations in phase II clinical trials using informative conjugate priors " Control Clin.Trials 25.2 (2004): 157-67
- ❖ Tan, S. B. and D. Machin. "Bayesian two-stage designs for phase II clinical trials " Stat.Med. 21.14 (2002): 1991-2012