

LES DESIGNS SEQUENTIELS DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE II EN CANCEROLOGIE

Gourgou-Bourgade Sophie,

Fournier Marion, Bascoul-Mollevi Caroline,
Mouret-Fourme Emmanuelle, Jouanneau Ludivine,

Bellera Carine

17ème Journées des Statisticiens des Centres de Lutte contre le Cancer
et 4ème conférence EPICLIN
Paris 2010

PHASE II en CANCEROLOGIE

- Objectif:
Eliminer le plus vite possible des molécules insuffisamment efficaces
- Critère de jugement : Efficacité
 - = Taux de réponse objective ou contrôle de la maladie (RECIST)
 - = Critère composite associant la tolérance

PLANS SEQUENTIELS

- Eviter d'exposer trop de patients à un produit inefficace
- Conclure de façon + précoce
- Développement de méthodes + sophistiquées depuis 40 ans

HISTORIQUE

- *Gehan* 1962 Plans à 2 étapes
- *Fleming* 1982 Plans multi-étapes
- *Simon* 1989 Plans à 2 étapes
- *Bellissant* 1990 Test triangulaire groupé
- *Ensign* 1995 Plans à 3 étapes
- *Bryant and Day* 1995 Efficacité et Toxicité
- *Banerjee & Tsiatis* 2006 Approche Bayésienne

METHODES CLASSIQUES

- *Gehan*
 - Rejeter rapidement une molécule inefficace en 1^{ière} étape
 - (-) 2e étape dépend 1ère étape, Taille d'échantillon trop élevé;
- *Fleming*
 - Rejeter en 1^{ière} étape pour efficacité ou inefficacité extrême
 - (-) Si H_0 correcte, $NSN > NSN$ Simon
- *Simon*
 - MINIMAX : Minimise nbre max de sujets en cas d'inefficacité,
 - OPTIMUM : Minimise nbre moyen de sujets en cas d'inefficacité (maladies rares)
 - Rejeter en 1^{ière} étape pour inefficacité extrême,
 - (-) Ne permet pas arrêt précoce pour efficacité; Déséquilibre effectif
- *Ensign à 3 étapes : Gehan (1) + Simon (2)*
 - Rejeter un produit rapidement après une longue série d'échecs consécutifs
 - (-) Difficulté à mettre en œuvre du fait des 2 analyses intermédiaires

Autres METHODES

- *Test triangulaire*

- Analyses répétées au cours du temps
- Décider l'arrêt de l'essai dès que les données recueillies sont suffisantes pour conclure
- Visualisation graphique de la règle d'arrêt
- Rejeter pour efficacité ou inefficacité à chaque étape
- (-) Nécessite au-moins 1 réponse, NSN non fixé (estimation nombre moyen pts)

- *Bryant and Day*

- Evaluation conjointe efficacité/toxicité
- Rejeter en 1^{ère} étape pour inefficacité et/ou toxicité
- (-) Importance relative des 2 critères; Obligation succès des 2 critères

- *Approche Bayésienne*

- Dépend des hypothèses a priori (connaissances initiales)
- Estimation et Actualisation de la probabilité de succès en fonction des données observées
- (-) Planification du NSN impossible
- (-) Logistique

PLANS SEQUENTIELS

- En pratique :

- Nombreuses méthodes :

- Laquelle utiliser ?

- Pathologie, nature du traitement évalué, hypothèses

- Comment l'implémenter ?

- Logiciels disponibles

- Logistique

LOGICIEL npII

Simon

Plans Optimum et Minimax à 2 étapes de Simon

Paramètres

Inefficacité maximale : $p_0 =$

Efficacité minimale : $p_1 =$

Nombre maximum de sujets : $n =$

α (unilatéral) =

$\beta =$

Fleming

Plan multi-étapes de Fleming

Paramètres

Inefficacité maximale : $p_0 =$

Efficacité minimale : $p_1 =$

α (unilatéral) =

Nombre total de sujets : $n =$

Nombre d'étapes

2 étapes

3 étapes

4 étapes

5 étapes

6 étapes

Nombre de sujets par étape

Nb sujets étape 1 :

Nb sujets étape 2 :

Nb sujets étape 3 :

Nb sujets étape 4 :

Nb sujets étape 5 :

Nb sujets étape 6 :

npII :

- 1 étape: Fleming
- 2 étapes: Gehan/Simon
- 3 étapes: Ensign
- Multi-étapes: Fleming / Test triangulaire

Equipment | Biostatistics Facility | UPCI - University of Pittsburgh Cancer Institute - Windows Internet Explorer

http://www.upci.upmc.edu/bf/resources.cfm

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ? Snagit

Equipment | Biostatistics ... x Bienvenue sur VALDONET le ... Yahoo! France

University of Pittsburgh Cancer Institute
Working in Tandem with UPMC Cancer Centers

Search Home Directory News & Events Cancer Care Services Volunteer Giving

about upci

- research programs
- clinical research
- shared resources
- research funding
- membership
- education and training
- policies and forms

Biostatistics Facility (BF)

Clinical Trial Design Resources

This site was constructed for use by the University of Pittsburgh Cancer Institute Biostatistics Facility only. Others are welcome to use this resource, but no warranty is provided with regard to software resources herein. All internal resources herein are copyrighted by the University of Pittsburgh and/or members of the University of Pittsburgh Cancer Institute Biostatistics Facility.

APPLETS:

- Phase II Clinical Trial Design (Simon)
- Phase II Clinical Trial Design (Bryant & Day)

Biostatistics Facility

- Overview
- How Best to Work with Us
- Services
- Priorities
- Personnel
- Equipment
- Data Submission
- Fee Structure
- Clinical Trial Design Resources
- Contact & Scheduling
- All Shared Resources

Bryant & Day

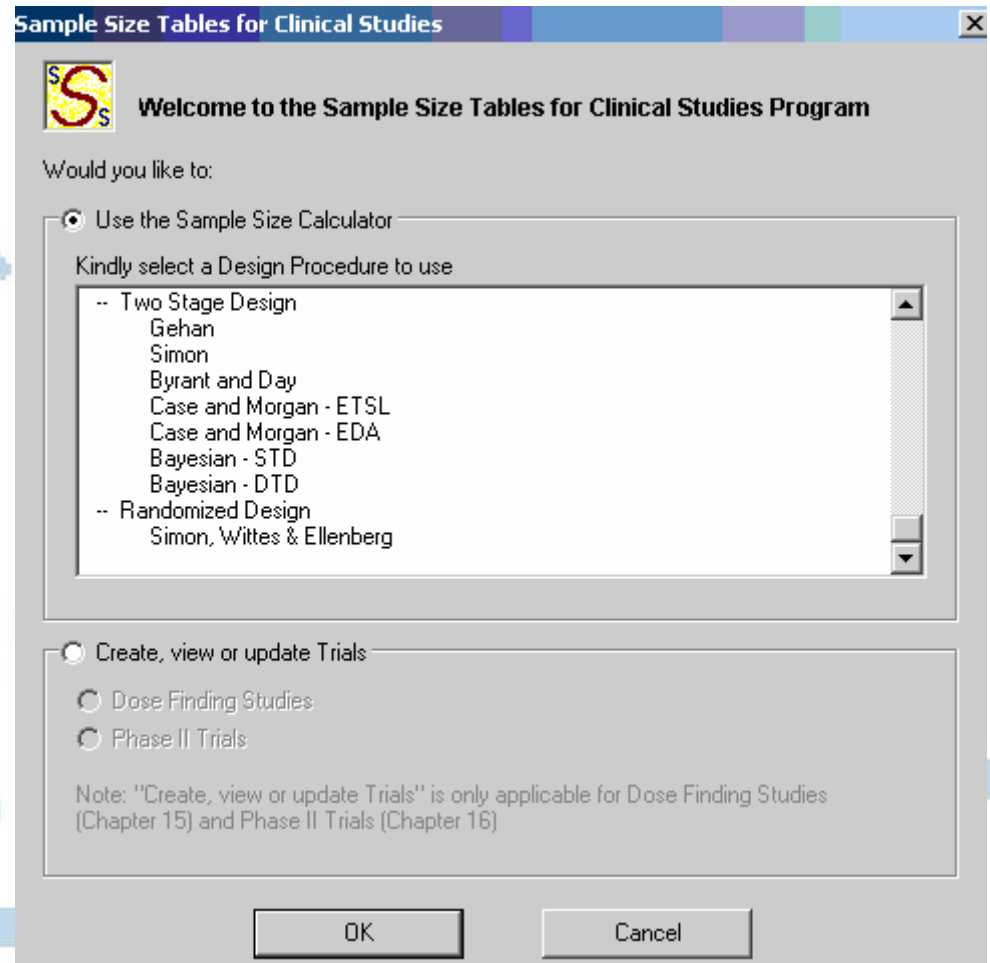
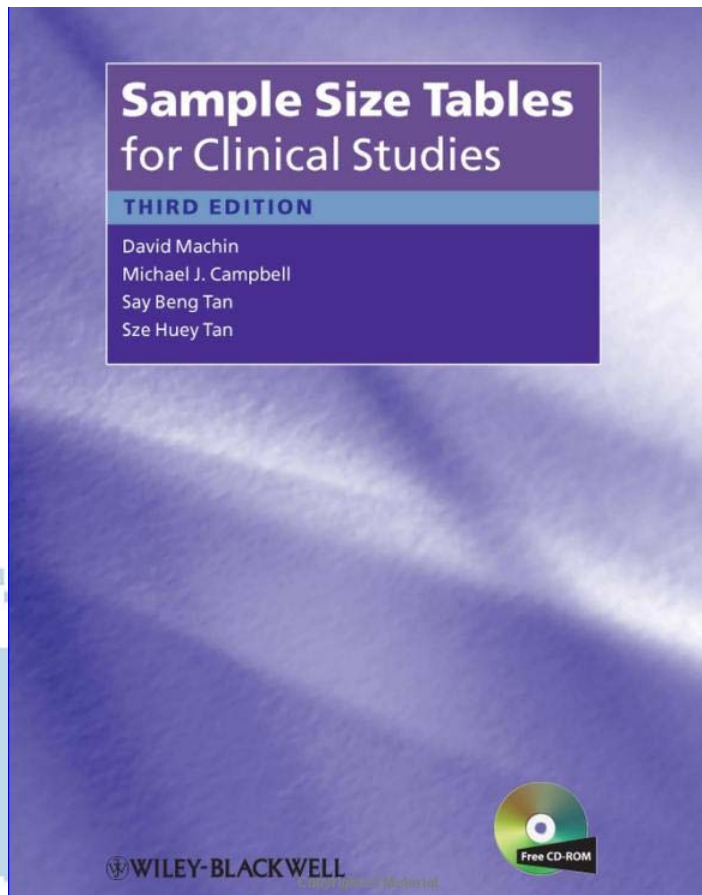
Welcome!! You can change numbers and click any buttons to calculate

Probability of Accepting Poor Response	0.10
Probability of Accepting Toxic Drug	0.15
Probability of Rejecting Good Drug	0.15
Unacceptable Response Probability	0.05
Acceptable Response Probability	0.25
Unacceptable Non-toxicity Probability	0.60
Acceptable Non-toxicity Probability	0.80

Calculate

<http://www.upci.upmc.edu/bf/resources.cfm>

Sample Size Tables for Clinical Studies, by D. Machin



PLANS SEQUENTIELS

- En pratique :
 - Méthodologie spécifique pour la suspension des inclusions à l'analyse intermédiaire
 - Est-ce réellement le cas ?

SUSPENSIONS des INCLUSIONS

POUR

- Ethique → si le traitement s'avère inefficace, cela évite donc de soumettre des patients à un traitement inefficace.
- Si logistique efficace [centres experts + ARC sur site dédié + données saisies en temps réel / eCRF + monitoring rapide + relecture en temps réel]
- Critère immédiat ou précoce (phase II standard)
- Recrutement important

CONTRE

- Perte du rythme d'inclusion et d'autant + que la durée de l'analyse du critère principal est longue
- Longue remontée des données si logistique inefficace
- Critère > 2 mois
- Maladies rares

CONCLUSIONS

- Plan à une étape \Rightarrow Fleming à 1 étape
 - Argument méthodologique (pathologie, traitement, H0/H1)
 - Logistique compliquée
 - Arrêt des inclusions impossible
 - maladie rare
 - critère à + long terme
- Plan séquentiel
 - Evaluation d'une nouvelle molécule (1ères phase II), + éthique \Rightarrow Fleming à 2 étapes, Simon à 2 étapes
 - Arrêt des inclusions pour l'analyse intermédiaire
 - Nécessité de données supplémentaires sur la tolérance (Bryant & Day)
 - Approche Bayésienne