

4^{ème} Conférence d'Epidémiologie Clinique

XV^{ème} Réunion des Statisticiens des Centres de Lutte contre le Cancer

Prise en compte du temps dans les essais de phase I

Application aux essais d'escalade de dose avec contrôle du surdosage

27 Mai

2010



A Mauguen¹, MC Le Deley¹, S Zohar²

*1 Service de biostatistique et d'Epidémiologie, Institut Gustave-Roussy 2 INSERM
UMRS 717, Hôpital Saint-Louis*



Introduction

Principe d'un essai de phase I

- ❖ **Déterminer la Dose Maximale Tolérée (MTD)** du traitement évalué, associée à un pourcentage de toxicité cible
- ❖ **Allocation séquentielle des différentes doses testées**
- ❖ **Hypothèse : relation monotone croissante entre dose et efficacité, entre dose et toxicité**

Le surdosage dans les essais de phase I

- ❖ **Pour trouver la MTD, nécessité d'explorer des doses plus toxiques**
- ❖ **Surdosage : administration d'une dose supérieure à la MTD**
- ❖ **Surdosage est inhérent au principe des essais de phase I**
- ➔ **Développement de la méthode EWOC (Babb et al., 1998)**



Introduction

Le temps dans les essais de phase I

- ❖ Pour déterminer la dose à allouer au prochain patient : nécessité de connaître la réponse (toxicité dose-limitante - DLT- oui/non) des patients précédents
 - ❖ Période d'évaluation de la DLT correspond souvent au 1^{er} cycle de traitement (plusieurs semaines)
 - ❖ Il en résulte une suspension des inclusions en cours d'essai
 - Non inclusion de patients éligibles qui se présentent 'trop tôt' pour être inclus, création de liste d'attente
 - Allongement de la durée des essais
 - ❖ Ou inclusion des nouveaux patients à la même dose que les patients précédents
- *Développement de l'approche Time-to-Event pour la CRM (TITE-CRM Cheung et al., 2000)*



Objectif

- ❖ **Les méthodes EWOC et Time-to-event (TITE) répondent à des préoccupations majeures des essais de phase I en cancérologie**

- ❖ **Notre objectif :**
 - **Introduire l'approche TITE dans la méthode d'escalade de dose EWOC**
 - **Vérifier que cette modification n'altère pas les propriétés de la méthode EWOC (contrôle du surdosage) par une étude de simulation**



Méthode

Escalade With Overdose Control (EWOC)

- ❖ **Objectif** : contrôler la proportion de patients surdosés
- ❖ **Paramètre α** : la proportion de patients recevant une dose supérieure à la **MTD** ne doit pas excéder α

$$\Pr(x_{j+1} \geq \gamma | \Omega_j) = \alpha$$

- ❖ **Modèle logistique à 2 paramètres**

$$L(\beta_0, \beta_1 | \Omega_j) = \prod_{i=1}^j F(\beta_0 + \beta_1 x_i)^{y_i} [1 - F(\beta_0 + \beta_1 x_i)]^{1-y_i}$$

- ❖ **Reparamétré en termes de MTD γ et de probabilité de DLT à la dose initiale ρ_0**
- ❖ **Contrôle du surdosage** : dose à recommander est le $\alpha^{\text{ème}}$ percentile de la distribution *a posteriori* de la MTD



Méthode

Méthode TITE-EWOC : introduction du Time-to-event dans la méthode EWOC

❖ **Prise en compte d'observations incomplètes dans l'estimation du modèle**

❖ **Pondération des observations : fonction de poids linéaire**

$$\begin{cases} w_j = \frac{u_j}{\tau} & \text{if } Y_j = 0 \\ w_j = 1 & \text{if } Y_j = 1 \end{cases}$$

u_j = temps d'observation du patient j
 τ = fenêtre d'observation prévue

❖ **Contraintes**

$$\rightarrow F(\mathbf{x}, \mathbf{w}, \boldsymbol{\beta}) = \mathbf{w} F(\mathbf{x}, \boldsymbol{\beta})$$

$$\rightarrow F(\mathbf{x}, \mathbf{0}, \boldsymbol{\beta}) = 0 \text{ et } F(\mathbf{x}, \mathbf{1}, \boldsymbol{\beta}) = F(\mathbf{x}, \boldsymbol{\beta})$$

❖ **Introduction du poids w dans la vraisemblance**

$$L(w, \rho_0, \gamma | \Omega_j) = \prod_{i=1}^j w F(\rho_0, \gamma, x_i)^{y_i} [1 - w F(\rho_0, \gamma, x_i)]^{1-y_i}$$



Simulations

Paramètres de simulation

- ❖ 1000 essais de $n=25$ patients
- ❖ Doses d_1, \dots, d_g : de 100 à 450 par paliers de 50
→ Comparables au 1^{er} article sur EWOC
- ❖ Toxicité cible = 33%
- ❖ Paramètre de contrôle $\alpha = 25\%$
- ❖ Toxicités simulées pour chaque patient à chaque dose par loi binomiale
→ Moyenne à chaque dose = $P(\text{DLT})$ définie par la 'vraie' relation
→ 4 scénarios étudiés
- ❖ Saut de dose non autorisé



Simulations

Paramètres de simulation

- ❖ Fenêtre d'observation des DLT = 21 jours
- ❖ EWOC : si nouveau patient $j+1$ arrive avant la fin de la période d'observation du dernier patient inclus j , alors il n'est pas inclus et on attend le patient $j+2$
- ❖ Temps d'arrivée ~ Poisson de moyennes 21, 14 et 7 jours
- ❖ Temps jusqu'à la DLT ~ $U[0,21]$
- ❖ Distributions a priori des paramètres non informatives et indépendantes

$$\rho_0 \sim U(0, \theta)$$

$$\gamma \sim U(X_{min}, X_{max})$$



Résultats

Globalement

- ❖ **MTD est la dose recommandée dans 33% à 86% des essais, selon le scenario de la vraie relation dose-toxicité**
- ❖ **Lorsque la MTD n'est pas trouvée, recommandation de la dose juste inférieure**
- ❖ **Nombre médian de DLTs par essai = 6 à 10 selon le scenario**
- ❖ **Pourcentage de patients surdosés par essai = 27% à 36% selon le temps d'arrivée entre 2 patients et le scenario**
- ❖ **Performance de TITE-EWOC très similaires aux résultats d'EWOC**
- ❖ **Durée de l'essai diminuée par l'utilisation de la méthode TITE-EWOC**



Résultats

TITE-EWOC vs EWOC

Temps d'arrivée	Réduction de la durée d'essai	Dose recommandée = MTD	Nb DLTs par essai (médiane)	Patients surdosés (%)
21 jours	49% 17.2 vs 33.7 m	Similaire (37% à 80% des essais)	Similaire (6 à 10 selon le scénario)	Similaire (27% à 29%)
14 jours	62% 11.7 vs 30.5 m	Similaire (35% à 84% des essais)	Similaire (6 à 10 selon le scénario)	Similaire (26% à 31%)
7 jours	76% 6.2 vs 25.9 m	Similaire (35% à 86% des essais)	1 DLT de plus par essai avec TITE-EWOC	Plus élevé avec la TITE-EWOC (30 à 36% vs 27% à 28%)



Conclusion

- ❖ Réduction importante du temps dans ces essais, quelle que soit la configuration, mais paramétrage sévère pour **EWOC**
- ❖ Comme attendu : dose à recommander souvent la dose immédiatement en dessous de la **MTD** (inhérent au contrôle de l'overdose)
- ❖ Temps d'arrivée de 21 et 14 jours
 - Performances très similaires entre **EWOC** et **TITE-EWOC**
- ❖ Temps d'arrivée de 7 jours
 - **TITE-EWOC** : plus de patients surdosés, plus de **DLT** → contrôle du surdosage n'est pas maintenu
 - Pertinence d'utiliser l'approche **TITE** avec des temps d'arrivée si fréquents ?



Références

- ❖ **Babb J, Rogatko A, Zacks S. *Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control.* Stat Med 1998; 17(10):1103–20.**
- ❖ **Cheung YK, Chappell R. *Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities.* Biometrics 2000; 56(4):1177–82.**