

# Studi Adattativi

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 25 febbraio 2015

Paolo Bruzzi

Epidemiologia Clinica

IRCCS AOU San Martino - IST - Genova

# Quesiti posti da Giuseppe T. (1)

- Sovrapposizioni e differenze rispetto ai “normali” RCT (nuove esigenze e nuovi disegni)
- Quale definizione di studio adattativo?
- Quali sono le parti che già oggi sono adattative?
  - Gli emendamenti al protocollo nel corso di uno studio
  - Le interim analysis e stopping rule dei normali RCT
  - Il disegno di Simon
  - Il calcolo del campione sul numero di eventi

# Quesiti posti da Giuseppe T. (2)

- Lo studio adattativo è particolarmente indicato quando la numerosità dei pazienti è scarsa?
- La scelta fra studi adattativi e non adattativi si modifica in relazione alla numerosità dei soggetti da includere?
- All'aumentare dei livelli di incertezza richiesto un maggiore effetto? (trade-off)
- Nei tumori, implicazioni dello scarso effetto di nuovi farmaci in termini di riduzione delle masse tumorali?

# Quesiti posti da Giuseppe T. (3)

- Sull'analisi dei dati
  - Perché la teoria Bayesiana rappresenta un punto di forza degli studi adattativi?
- Come vengono considerati i risultati di un primo pezzo dello studio?
  - Si sommano semplicemente a quelli che vengono dopo
  - Oppure si analizzano come fosse un test di verifica sul blocco successivo di pazienti?

# Quesiti posti da Giuseppe T. (1)

- Sovrapposizioni e differenze rispetto ai “normali” RCT (nuove esigenze e nuovi disegni)
- Quale definizione di studio adattativo?
- Quali sono le parti che già oggi sono adattative?
  - Gli emendamenti al protocollo nel corso di uno studio
  - Le interim analysis e stopping rule dei normali RCT
  - Il disegno di Simon
  - Il calcolo del campione sul numero di eventi

# Oncologia – Recenti sviluppi

Biologia Molecolare,  
Genetica, Immunologia,  
Bionformatica

Sottogruppi  
Molecolari

Nuovi  
farmaci

Medicina

‘Personalizzata,  
«Precision Medicine»

**Cambiamenti radicali nel modo in  
cui sono disegnati e analizzati i trials**

# Evoluzione del “pensiero” medico

*Millenni - Medicina pre scientifica*

‘700-’900 Medicina Empirica



1950 Randomized Clinical Trial

1985 Evidence Based Medicine

*>1990 Medicina Molecolare (“Personalizzata?”)*

# Approccio Empirico

- Pragmatico (Complessità risolta dalla statistica)
- Primato dell'osservazione (sulla teoria)
- Dimostrazione tramite falsificazione ( $H_0$ )



# Empirical Approach

Preclinical work + Clinical observations



Clinical rationale

# Empirical Approach

*Preclinical work + Clinical observations*



*Clinical rationale*



**CLINICAL STUDIES**  
**REGT**

**INTERPRETATION**

# Fondamenti della sperimentazione clinica randomizzata

- **Protezione da risultati falsamente positivi:**
  - Randomizzazione
  - Protocolli rigidi/Piano statistico predeterminato
  - Intention to treat
  - Rilevazione oggettiva endpoint (doppio cieco)
- **Protezione da risultati falsamente negativi**
  - Dimensioni

# Fondamenti della sperimentazione clinica randomizzata

- Protezione da risultati falsamente positivi:
  - Randomizzazione
  - *Protocolli rigidi/Piano statistico predeterminato*
  - Intention to treat **BIAS**
  - Rilevazione oggettiva endpoint (doppio cieco)
- *Protezione da risultati falsamente negativi*
  - *Dimensioni*

# Fondamenti della sperimentazione clinica randomizzata

- Protezione da risultati falsamente positivi:

- *Randomizzazione*

- Protocolli rigidi/Piano statistico predeterminato

- *Intention to treat*

- *Rilevazione oggettiva endpoint (doppio cieco)*

- Protezione da risultati falsamente negativi

- Dimensioni

**Statistica  
Frequentista**

# RCT → EBM in Oncologia (& Cardiologia) – Età dell'oro

- **Protocolli Terapeutici rigidi**
  - Farmaci – Dosi – Cicli
  - Modificazioni x tossicità o progressione
- **Criteri di selezione generici**
  - Sede (e.g. Stomaco)
  - Istologia (ADK vs Lymphoma)
  - Stadio (early vs late)

# RCT → EBM in Oncologia (& Cardiologia) – Età dell'oro

Trials enormi su popolazioni eterogenee alla ricerca di effetti modesti

# RCT → EBM in Oncologia (& Cardiologia) – Età dell'oro

- Large and Simple Clinical Trials - Revisioni Sistematiche – Meta-analisi
- Clinical Guidelines/Raccomandazioni –
  - Generiche
  - Non prevista flessibilità' nella gestione del paziente



Evidence Based Medicine

≈

Cookbook Medicine?

# Principio Guida: Equità

- Prospettiva di sanità pubblica (es. vaccinazioni)
- Piccoli effetti x grosse popolazioni = grandi benefici
- Terapie semplici, eguali x tutti (trombolisi, Tamoxifen)
- Pazienti non selezionati
- Generalizzabilità = Applicabilità su larga scala

# Sviluppo dei farmaci citotossici

## FASI

Fase I: Massima dose tollerata (MTD)

Fase II: Attività (Tasso di risposte)

Fase III: Efficacia (OS/Surrogati)

# Rigida separazione delle fasi

- Fase I → MTD → Aumenti Dose in gruppi successivi di pazienti



- Fase II → Attività → Trial non controllato



- Fase III → Efficacia → RCT

# Trials di Fase III Convenzionali

- Criteri di Inclusione → Fissi x tutto il trial
- Terapia → Protocollo fisso x tutto il trial
- Statistica → Piano statistico predefinito nei dettagli
- Sample Size → Prefissato - Enorme

**Rigidità**

# Simile rigidità in altre aree di ricerca?

- NO! Trial and Error!
  - Biologia, Ingegneria, Chimica, Fisica

I risultati degli esperimenti e le nuove conoscenze (esterne) sono utilizzati per modificarne continuamente la metodologia

# Perché la flessibilità e(ra) poco (o non) tollerata nei Trials di Fase III?

- Filosofia Statistica Frequentista – Controllo della false positive rate (errore alfa)
- Scarse possibilità di replicare un trial
  - Se positivo, un altro RCT non etico
  - Se negativo, replicare troppo costoso
- Conoscenza inadeguata della biologia del cancro

# Conoscenza inadeguata della biologia del cancro

## Conseguenze

- Farmaci Aspecifici (citotossici)
- Pazienti non selezionati (Non-small cell lung c., Colo-rectal c., Soft-tissue sarcoma, etc.)
- Grandi trials mirati su effetti moderati/scarsi
- Poche possibilità di imparare dai risultati precoci



# Ultimi 2 decenni

Progressi drammatici delle conoscenze in

- Genetica
- Biologia Molecolare
- Biologia del Cancro (Pathways, Angiogenesi, etc.)
- Immunologia
- Tecniche ed ingegneria molecolare
- Farmacologia

# Ultimi 2 decenni

Avanzamenti tecnologici– Scoperte



Nuovi (targeted) Farmaci

Eterogeneità Pazienti



Nuovi Pazienti



Nuovi Effetti!

# Ultimi 2 decenni

- **Nuovi Pazienti**
  - Sottogruppi Prognostici
  - Terapie targeted/pazienti con il target
  - “Responders”
  - **Rarietà**

# Tumore del Polmone – i numeri

Italia (L.C.)

Nuovi Casi/anno

38.000

Decessi (2002)

32.000

# Tumore del Polmone – i numeri

Italia (L.C.)

Nuovi Casi/anno 38.000

di cui

Small Cell 11% 5.000

Non-small cell 89% 33.000

# Tumore del Polmone – i numeri

Italia (L.C.)

Nuovi Casi/anno 38.000

di cui

Small Cell 11% 5000

Squamous 23% 9.000

ADK - Others 66% 24.000

# Tumore del Polmone – i numeri

Italia (L.C.)

Nuovi Casi/anno 38.000

di cui

Small Cell 11% 5000

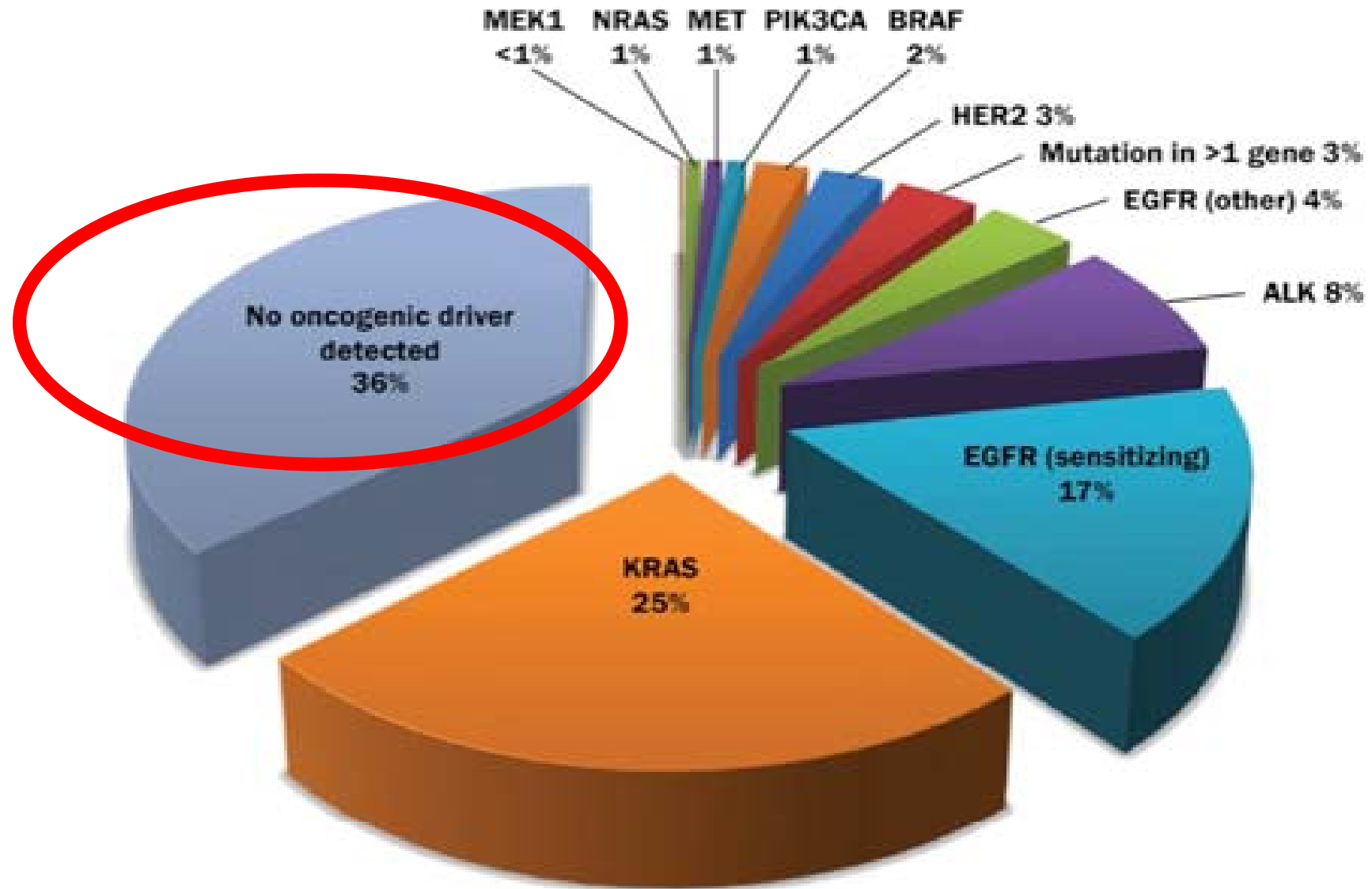
Squamous 23% 9.000

ADK - Others 66% 24.000

EGFR Mut. 15% 3000

ALK Mut. 5% 1000

# <40% senza driver mutation?



2013



# Ultimi 2 decenni

- Nuovi farmaci

- MTD?
- Dose-Risposta?
- Tipo di Attività?
- Risposta?
- Associazioni tra farmaci?
- Dimensione/Tipo beneficio (median OS?)

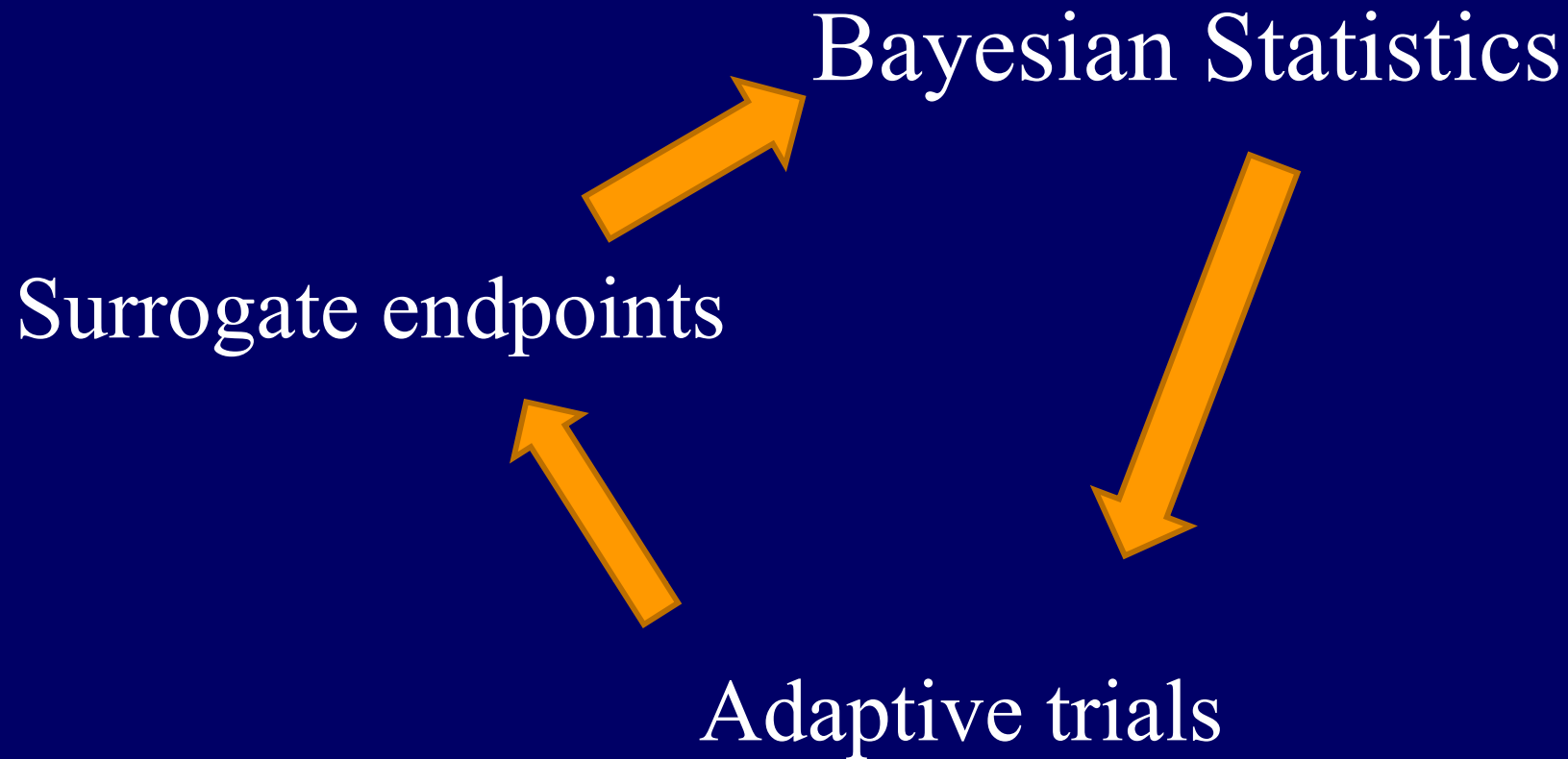
# Quesiti posti da Giuseppe T. (1)

- Sovrapposizioni e differenze rispetto ai “normali” RCT (nuove esigenze e nuovi disegni)
- Quale definizione di studio adattativo?
- Quali sono le parti che già oggi sono adattative?
  - Gli emendamenti al protocollo nel corso di uno studio
  - Le interim analysis e stopping rule dei normali RCT
  - Il disegno di Simon
  - Il calcolo del campione sul numero di eventi

# Nuove metodologie

1. *Studi Randomizzati o trials non-controllati?*
2. *Endpoint Surrogati?*
3. *Statistica/Dimensioni?*
4. *Disegni adattativi?*

*(RCT/Uncontrolled)*



# Metodologia Convenzionale

Separazione Rigida delle fasi di sviluppo di un farmaco

- Fase I → MTD → Incrementi di dose in gruppi successivi di pazienti
- Fase II → Attività → Trials non controllati
- Fase III → Efficacia → RCT's

# Metodologia Convenzionale

All'interno di ogni fase/trial

- Un solo obiettivo primario
- Un solo endpoint primario, prefissato
- Criteri di selezione fissi
- Un solo protocollo di trattamento
- Dimensioni (sample size) prespecificate:  
(numero/tipo/tempo delle analisi)
- *Risultati tenuti segreti: Analisi ad interim*

# Metodologia Convenzionale

- Per finalizzare il disegno degli studi di fase III di un nuovo farmaco sono necessarie informazioni su:
  - Tossicità a vari dosaggi/tempi
  - Endpoint appropriati di efficacia/surrogati
  - Attività a vari dosaggi/tempi/Associazioni
  - Quali pazienti? (sottogruppi)
  - Tipo ed entità del beneficio (delta, sample size)
- Quando si avvia il trial spesso le conoscenze sono inadeguate!

# Trial Adattativi

All'interno di ogni fase/trial

- Un solo obiettivo primario
- Un solo endpoint primario, prefissato
- Criteri di selezione fissi
- Un solo protocollo di trattamento
- Dimensioni (sample size) prespecificate:  
(numero/tipo/tempo delle analisi)
- *Risultati tenuti segreti: Analisi ad interim*



# Quesiti Posti da Giuseppe T. (1)

- Sovrapposizioni e differenze rispetto ai “normali” RCT (nuove esigenze e nuovi disegni)  
Quale definizione di studio adattativo?
- Quali sono le parti che già oggi sono adattative?
  - Gli emendamenti al protocollo nel corso di uno studio
  - Le interim analysis e stopping rule dei normali RCT
  - Il disegno di Simon
  - Il calcolo del campione sul numero di eventi

# Guidance for Industry

## Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics

### *DRAFT GUIDANCE*

**This guidance document is being distributed for comment purposes only.**

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact Robert O'Neill or Sue-Jane Wang at 301-796-1700, Marc Walton at 301-796-2600 (CDER), or the Office of Communication, Outreach and Development (CBER) at 800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

February 2010  
Clinical/Medical

# Adaptive design

FDA's draft guidance for industry on adaptive design clinical trials

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf>).

NOTA BENE

Adaptive trial

≠

Adaptive Licensing

# FDA's Guidance applies to A&WC studies

- A&WC

*“Adequate and well-controlled effectiveness studies intended to provide substantial evidence of effectiveness required by law to support a conclusion that a drug is effective”*

= Pivotal trials: **BOTH PHASE II & III**

- (Exploratory Studies)?

# Adaptive design clinical trial

FDA's Definition:

“... a study that includes a prospectively planned opportunity for modification of one or more specified aspects of the study design and hypotheses based on analysis of data (usually interim data) from subjects in the study”

# Adaptive design clinical trial

- Opportunita' di cambiamenti
- pianificate nel disegno dello studio
- sulla base di analisi intermedie di dati raccolti nello studio

# Perche' interessano i disegni adattativi?

- Endpoints Precoci - Endpoint Molecolari – Risposte
- Tossicità
- Sottogruppi
- Aspetti organizzativi



**Nel corso del trial**, si possono ottenere informazioni  
(molto) utili per migliorarne vari aspetti



“Seamless Phase II-III Trials”

# Approccio Convenzionale

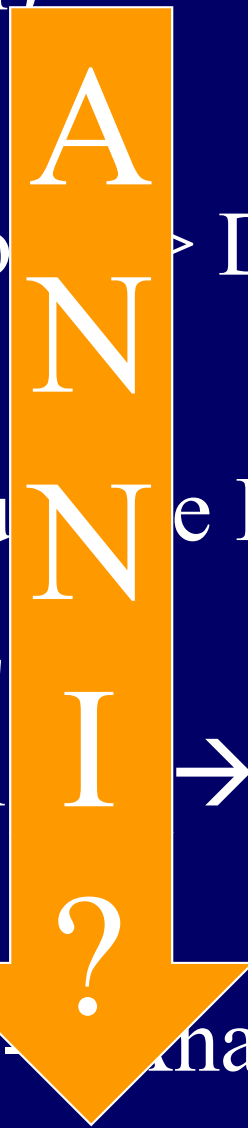
Phase I (20-40 pazienti)

Analisi, Scelta della dose → Disegno Phase II

Approvazione e Conduzione Phase II (20-60 pz) 1

Analisi, Scelta dei pazienti → Disegno Phase III

Conduzione Phase III - Analisi (sottogruppi?)



# Seamless Phase II-III trials

Phase IA (safety)



Disegno Phase I-II-III, Adaptive Trial

Selezione Dose

Selezione Sottogruppi

*Interim anal.  
(endpoint  
surrogati?)*

*(Cambiamento Endpoint)*

Tossicità → Delta

Analisi Ripetute e Stopping rules



# Seamless Phase II-III trials

- Minimizzano il tempo tra fase II e III (Nessuna interruzione)
- Flessibilità per studiare altri aspetti cruciali
  - dose finding
  - selezione di sottogruppi
- I pazienti arruolati in entrambe le fasi sono utilizzati nell'analisi finale

# Vantaggi (presunti)

- Minor tempo: Un solo trial, non trials successivi
- Minore burocrazia: Approvazione Unica
- Maggiore focalizzazione: Dose, endpoint, pazienti,
- Più efficienza (dati fase II usati in analisi fase III)

# Quesiti posti da Giuseppe T. (1)

- Sovrapposizioni e differenze rispetto ai “normali” RCT (nuove esigenze e nuovi disegni)

Quale definizione di studio adattativo?

- Quali sono le parti che già oggi sono adattative?
  - Gli emendamenti al protocollo nel corso di uno studio
  - Le interim analysis e stopping rules dei normali RCT
  - Il disegno di Simon
  - Il calcolo del campione sul numero di eventi

# I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

1. Stopping rules basate su analisi intermedie
  - Tossicità
  - Rifiuto dell'ipotesi nulla
  - Futility

# I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

1. *Stopping rules basate su analisi intermedie*
2. Modificazioni dei criteri di selezione
  - Difficoltà di reclutamento
  - Costi
  - Informazioni da altri studi (es. Tox. in pz specifici)
  - Necessità di mantenere la potenza dello studio



# I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

1. *Stopping rules basate su analisi intermedie*
2. *Modificazioni dei criteri di selezione*
3. Modificazioni per conservare power studio  
(es.x bassa Event rate)
  - Incremento dimensioni studio
  - Prolungamento durata studio
  - *Cambio endpoint primario?*

# Quesiti posti da Giuseppe T. (1)

- Quali sono le parti che già oggi sono adattative?
  - Gli emendamenti al protocollo nel corso di uno studio

NO, non sono previsti

Le interim analysis e stopping rules dei normali RCT

Si (adattamenti previsti in anticipo)

Il disegno di Simon

Si (adattamento previsto in anticipo)

Il calcolo del campione sul numero di eventi

No (varianza di HR dipende solo da numero eventi)

# I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

1. Stopping rules basate su analisi intermedie
2. Modificazioni dei criteri di selezione
3. Modificazioni per conservare power studio

BEN COMPRESE E ACCETTATE DALLA  
COMUNITÀ SCIENTIFICA

# Less well-understood types of adaptations

- Adaptations for Dose Selection Studies.
- Adaptive Randomization Based on Relative Treatment Group Responses
- Adaptation of Sample Size Based on Interim-Effect Size Estimates
- Adaptation of Patient Population Based on Treatment-Effect Estimates
- Adaptation for Endpoint Selection Based on Interim Estimate of Treatment Effect
- Adaptation of Multiple-Study Design Features in a Single Study
- Adaptations in Non-Inferiority Studies

# Less well-understood types of adaptations

- Adaptations for Dose Selection Studies

*In studi di fase II-III, è possibile scegliere*

- *la dose più attiva*
- *la dose meglio tollerata*
- *la dose con il miglior rapporto tox./ attività*
- *l'associazione + attiva o - tossica*

Received 17 March 2014,

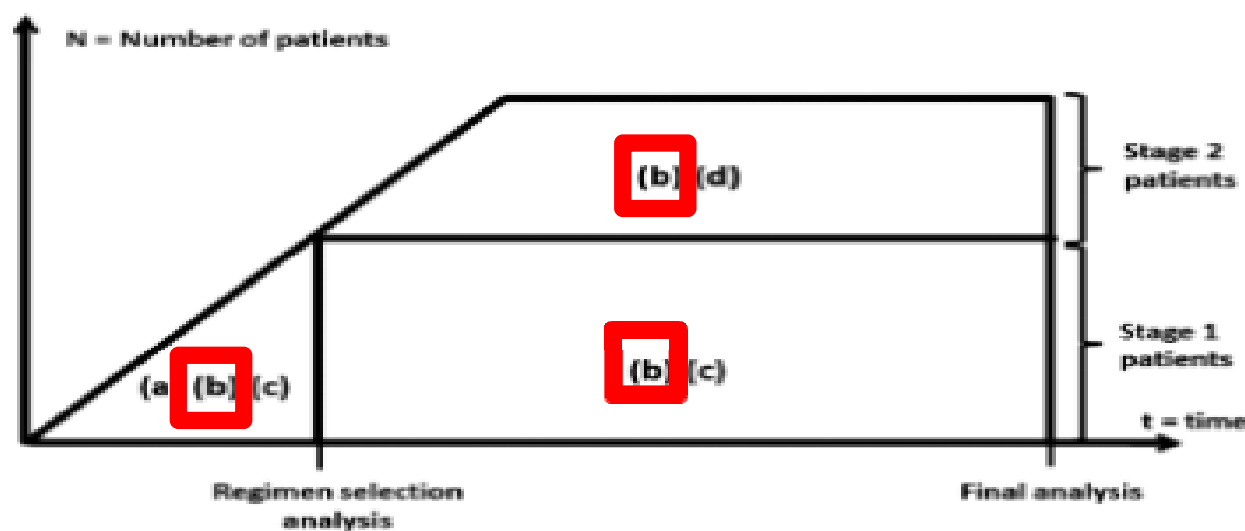
Accepted 10 December 2014

Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/sim.6407

# Adaptive seamless designs with interim treatment selection: a case study in oncology

Máximo Carreras,<sup>a,\*†</sup> Georg Gutjahr<sup>b</sup> and Werner Brannath<sup>b</sup>



# Statistical aspects of the TNK-S2B trial of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: an efficient, dose-adaptive, seamless phase II/III design

*Bruce Levin<sup>a</sup>, John LP Thompson<sup>a</sup>, Bibhas Chakraborty<sup>a</sup>, Gilberto Levy<sup>a</sup>, Robert MacArthur<sup>b</sup> and E Clarke Haley<sup>c</sup>*

# Less well-understood types of adaptations

- Adaptations for Dose Selection Studies.
- Adaptive Randomization Based on Relative Treatment Group Responses

*Viene modificato il rapporto di randomizzazione per assegnare più pazienti al trattamento che sembra essere più efficace*

**ETICAMENTE DISCUTIBILE**



# Less well-understood types of adaptations

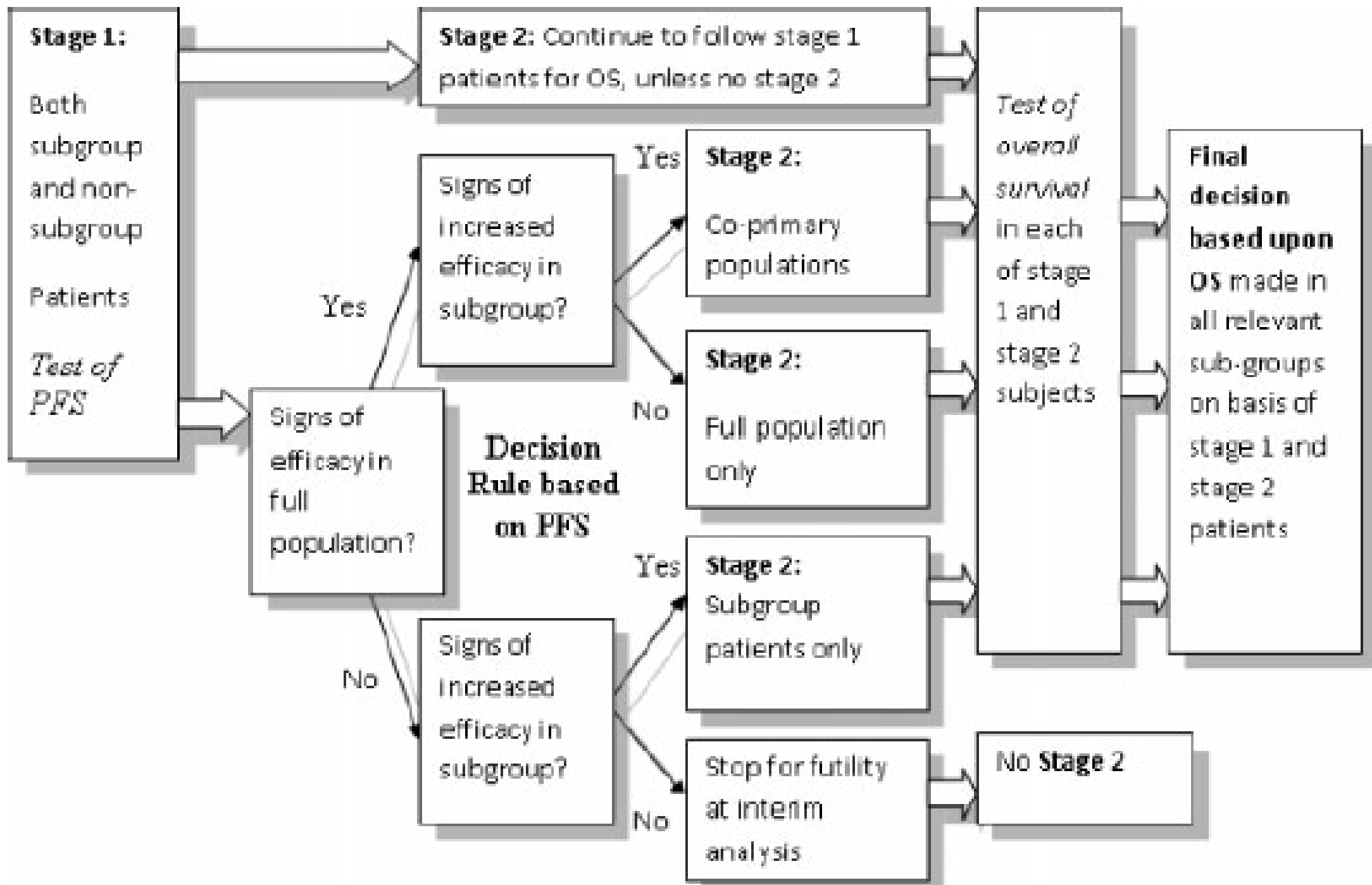
- Adaptations for Dose Selection Studies.
- Adaptive Randomization Based on Relative Treatment Group Responses
- Adaptation of Patient Population Based on Treatment-Effect Estimates

*Viene selezionato il/i sottogruppo/i dove si osserva l'effetto più marcato del trattamento sperimentale*

# An adaptive seamless phase II/III design for oncology trials with subpopulation selection using correlated survival endpoints<sup>†</sup>

Martin Jenkins,<sup>a\*</sup> Andrew Stone,<sup>a</sup> and Christopher Jennison<sup>b</sup>

Although the statistical methods enabling efficient adaptive seamless designs are increasingly well established, it is important to continue to use the endpoints and specifications that best suit the therapy area and stage of development concerned when conducting such a trial. Approaches exist that allow adaptive designs to continue seamlessly either in a subpopulation of patients or in the whole population on the basis of data obtained from the first stage of a phase II/III design: our proposed design adds extra flexibility by also allowing the trial to continue in all patients but with both the subgroup and the full population as co-primary populations. Further, methodology is presented which controls the Type-I error rate at less than 2.5% when the phase II and III endpoints are different but correlated time-to-event endpoints. The operating characteristics of the design are described along with a discussion of the practical aspects in an oncology setting. Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd.



# Less well-understood types of adaptations

- Adaptations for Dose Selection Studies.
- Adaptation of Patient Population Based on Treatment-Effect Estimates
- Adaptation for Endpoint Selection Based on Interim Estimate of Treatment Effect

*Sulla base dei risultati precoci (di attività) si sceglie lo specifico target del trattamento (es. funzionalità vs sintomi, difficilmente utilizzabile in Oncologia)*

# Less well-understood types of adaptations

- Adaptations for Dose Selection Studies.
- Adaptation of Patient Population Based on Treatment-Effect Estimates
- Adaptation for Endpoint Selection Based on Interim Estimate of Treatment Effect
- Adaptation of Multiple-Study Design Features in a Single Study

# I-SPY2

- Phase II trial in neoadjuv. setting (>3cm BC)
- Primary Endpoint: pCR
- Adaptive design

**Primary Aim:** Compare the efficacy of new drugs in addition to standard CTX vs CTX

**Secondary Aim:** Test, validate and qualify biomarkers of activity of new drugs

**GOAL:** Identify subgroup-specific treatments

# I-SPY2 Design

Patient presents with  
>3 cm invasive cancer

Core biopsy to assess  
eligibility

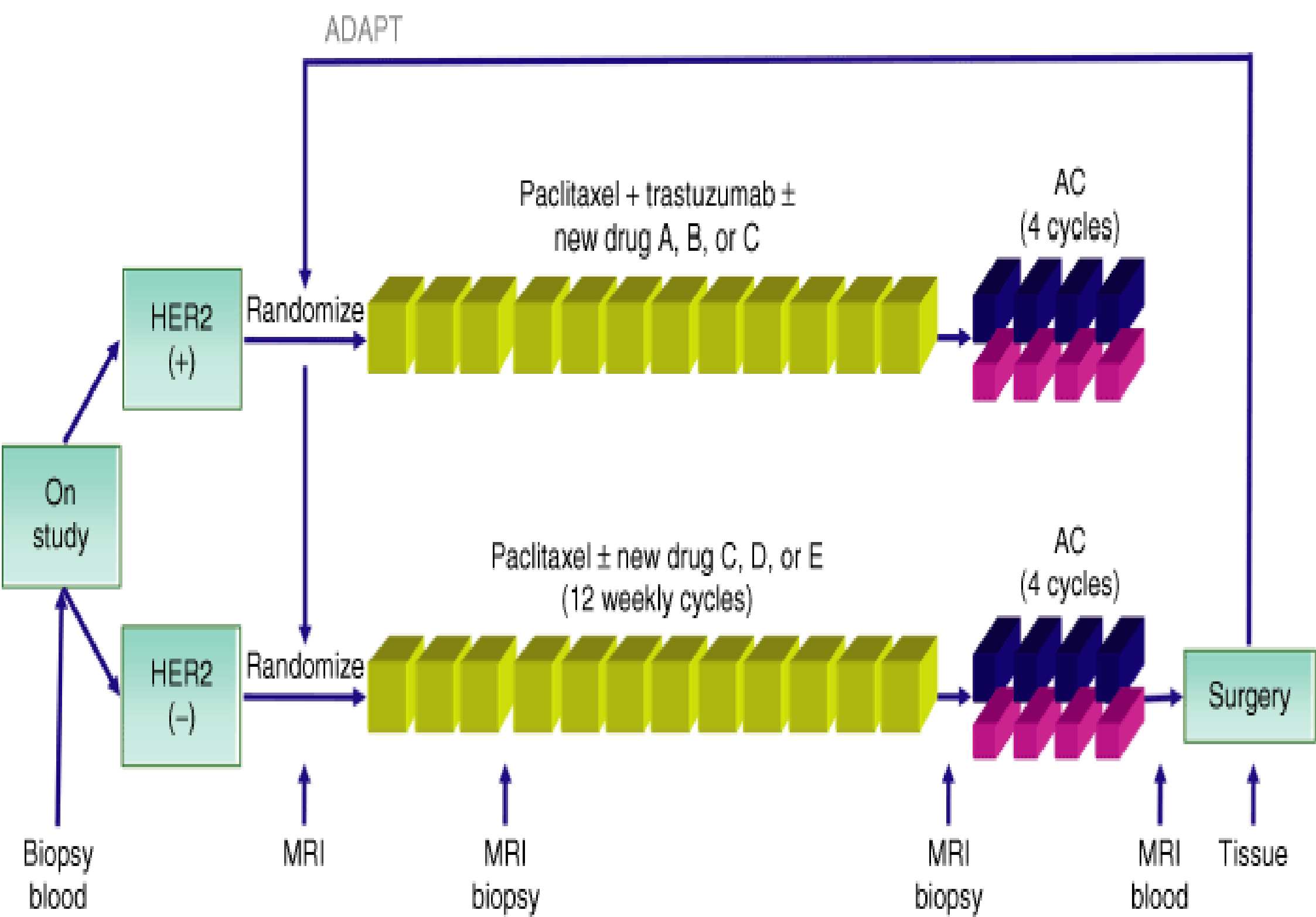
Eligibility determined by:  
ER, PR  
HER2 (IHC/FISH, gene expression, protein microarray)  
MammaPrint score (from full 44 k microarray)

MammaPrint low,  
ER positive  
HER2 negative  
(not eligible for I-SPY 2, as they  
would not be considered ideal  
candidates for chemotherapy)

Pt not on  
study

Other patients randomized to  
treatment arm on basis of:  
ER, PR status  
HER2 status  
MammaPrint score

Pt on study





# I-SPY2 – Main features

- **Bayesian design**
  - Pre-trial → predictive (posterior) probability of efficacy
  - High predictive P: Regimens graduated with their corresponding biomarker
  - Low predictive P: Regimens dropped
- **Biomarkers:**
  - Standard (Eligibility)
  - Qualifying
  - Exploratory

# I-SPY2 – Main features

- Adaptations:
  - Bayesian Adaptive randomization based on accumulating data in biomarkers subgroups
  - Futility analyses to drop regimens ineffective in all subgroups
  - Sequential monitoring to graduate a drug+biomarker pair when adequate predictive P is achieved -> phase III trial
- Informatics Portal to integrate and interpret huge amounts of complex and disparate data

# Less well-understood types of adaptations

- Adaptations for Dose Selection Studies
- Adaptation of Patient Population Based on Treatment-Effect Estimates
- Adaptation for Endpoint Selection Based on Interim Estimate of Treatment Effect
- Adaptation of Multiple-Study Design Features in a Single Study
- Adaptations of Superiority/non-Inferiority margin

*Sulla base della tossicità osservata, si ridetermina il margine di non inferiorità o di superiorità*

# “Concerns” associati con i disegni adattativi

1. *Bias dovuto ai test multipli (Risultati falsi positivi)*
2. *Confusione tra generazione e test di ipotesi*
3. *Difficoltà a interpretare i risultati quando si osserva un effetto del trattamento (Sovrastima dell'effect size)*
4. *Operational Bias*

# Critical Factor

- Blinded interim analyses
- Unblinded interim analyses

# Blinded interim analyses

- *Adaptations of eligibility criteria ....*
- *Adaptations to maintain study power....*

*..... based on blinded interim analyses of aggregate data.*

No bias

No need to be (but better if) planned in advance

- *Adaptations based on unblinded analyses*
  - *for stopping early*
  - *for dose selection studies*
  - *of patient subgroups based on treatment-effect estimates*
  - *for end-point selection based on interim estimates of treatment effect*

**Bias if not addressed in study design**

# Stopping rules (Unblinded)

## *Adaptations for stopping early*

- Rejection of  $H_0$*
- Futility*
- Toxicity*

Standard techniques for interim analyses

NOTE: DMC can/should be (partially) blinded



# Unplanned adaptations based on unblinded analyses

- Undermine the statistical validity of the study
- Compromise the possibility to interpret its results

**ALSO IN EXPLORATORY STUDIES**

# Perché?

*Se utilizzo l'evidenza che mi ha portato a modificare il trial nell'analisi finale, confondo la generazione di ipotesi con il test di ipotesi*

*ES. A metà studio analisi di 40 sottogruppi: in 1 trovo un effetto significativo del tr. sperimentale*

*Non potrei utilizzare questo dato nell'analisi finale*

# Requirements of adaptative trials

- *Adaptations based on unblinded analyses*
  - Planned in advance (study design-protocol-statistical plan-SOPs)
  - Statistical adjustments
  - Specialised statistical support

# Quesiti posti da Giuseppe T. (2)

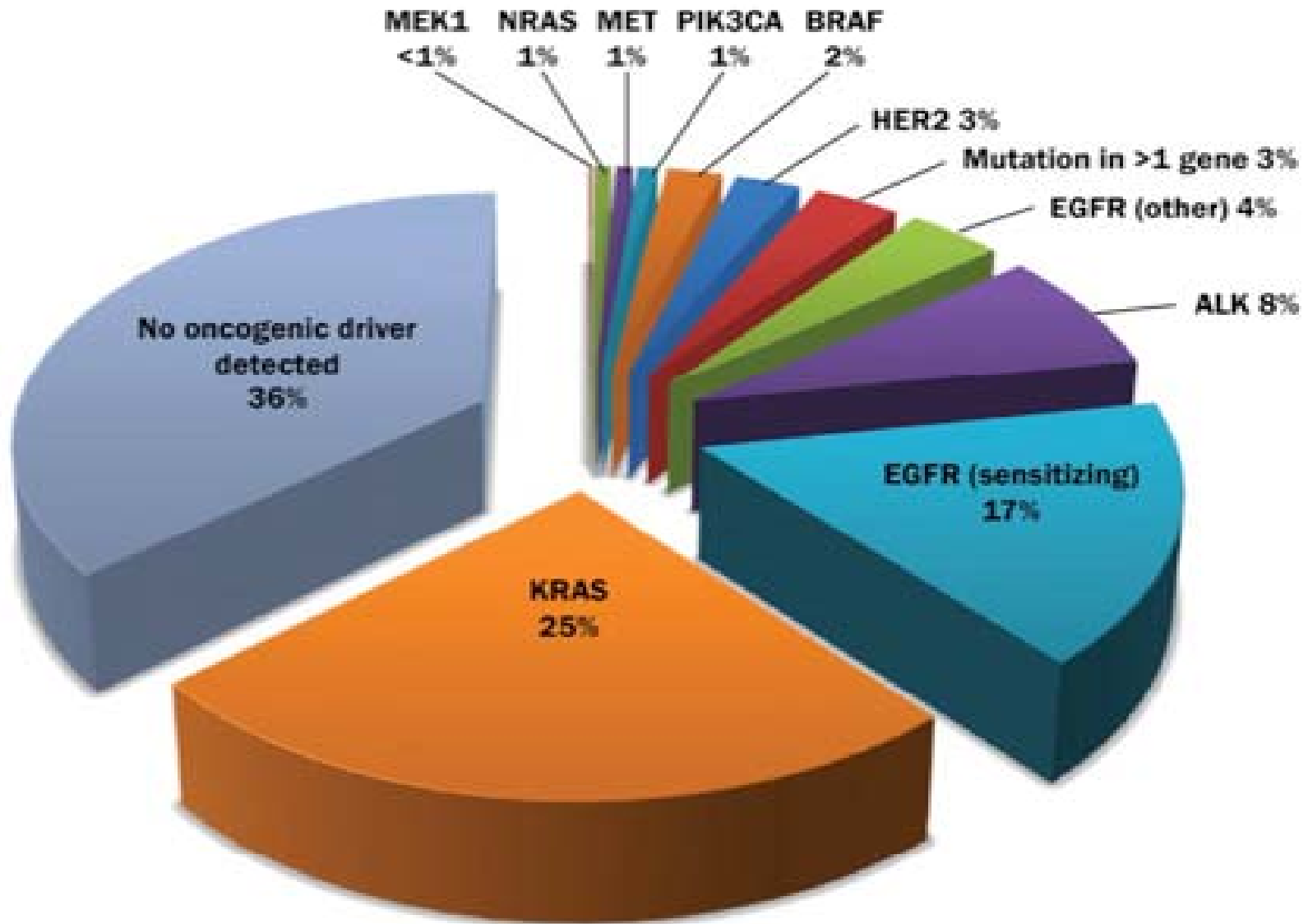
- Lo studio adattativo è particolarmente indicato quando la numerosità dei pazienti è scarsa?
- La scelta fra studi adattativi e non adattativi si modifica in relazione alla numerosità dei soggetti da includere?
- All'aumentare dei livelli di incertezza richiesto un maggiore effetto? (trade-off)
- Nei tumori, implicazioni dello scarso effetto di nuovi farmaci in termini di riduzione delle masse tumorali?

La «rarietà» sta diventando il problema  
dominante dell'oncologia!

*La «rarietà» sta diventando un problema dominante dell'oncologia!*

Non ha più senso parlare di tumori «rari» perchè la maggior parte delle situazioni cliniche stanno diventando rare

# Lung c.= Un insieme di tumori ‘rari’



2013

# Rarità → 4 problemi

1. Eziologia e Prevenzione Primaria
2. Trials clinici
3. Linee Guida e EBM
4. Organizzazione dell'assistenza



# Rarità → 4 problemi

1. *Eziologia e Prevenzione Primaria*

2. Trials clinici



3. Linee Guida e EBM

4. *Organizzazione dell'assistenza*

# Due quesiti correlati

- Nei tumori rari/sottogruppi, è necessario condurre studi analoghi a quelli dei tumori frequenti?
- Quanta (e quale) evidenza è necessaria per introdurre un trattamento nella pratica clinica?

# Trials Clinici & EBM nei tumori rari

Annals of Oncology Advance Access published November 20, 2014

review

Annals of Oncology 00: 1–7  
doi:10.1093/annonc/mdv000

## **Rare Cancers Europe (RCE) methodological recommendations for clinical studies in rare cancers: a European consensus position paper**

P. G. Casali<sup>1\*</sup>, P. Bruzzi<sup>2</sup>, J. Bogaerts<sup>3</sup> & J.-Y. Blay<sup>4</sup> on behalf of the Rare Cancers Europe (RCE)  
Consensus Panel

# Methodological recommendations for clinical studies in rare cancers

'alternative ways to conceive study design, analysis of data and combination of results  
would be exceedingly important.

It is possible that some innovative solutions  
may imply a price to pay in terms of a  
higher uncertainty.'

# Trials in rare cancers

1. Still randomized?
2. New statistical approaches?
3. Surrogate Endpoints?
4. Adaptive designs ?

# Conventional Phase III Trials

- Huge studies (300-5000 pts)  
in heterogeneous patients,  
that looked for modest effects of toxic therapies,  
and were conducted according to rigid, unmodifiable  
protocols

# Why huge phase III trials?

- Inadequate knowledge of cancer biology
- Frequentist statistical philosophy  
Control of false positive rate (alfa error)

# Empirical Approach

Preclinical work + Clinical observations



Clinical rationale



# Empirical Approach

*Preclinical work + Clinical observations*



*Clinical rationale*



**CLINICAL STUDIES**



**INTERPRETATION**

# Conventional Statistical Reasoning

*To reject  $H_0$ , only evidence collected within one or more trials aimed at falsifying it can be used →*

**LARGE SAMPLE SIZE**

**No use of**

– **External evidence**

– **Evidence in favor of...**

# Example

Question: Efficacy of radiochemotherapy in a tumor type very rare in a site (e.g. squamous histology in stomach c.)

External evidence: RX+CTX is effective in squamous cancers in more common sites

Evidence in favor of..: The response rate in a phase II trial is very high (e.g. 6/10)

## Does this information affect ....

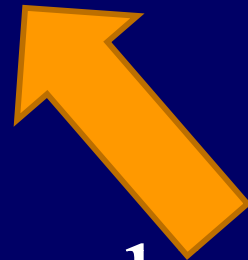
- the sample size of the phase III trial aimed to assess RT+CTX in squamous gastric c.?
- the analysis of its results (p value)?

# Squamous gastric cancer

Planning a trial of



RT+CTX



Analysing its results  
(p value)

# Squamous gastric cancer

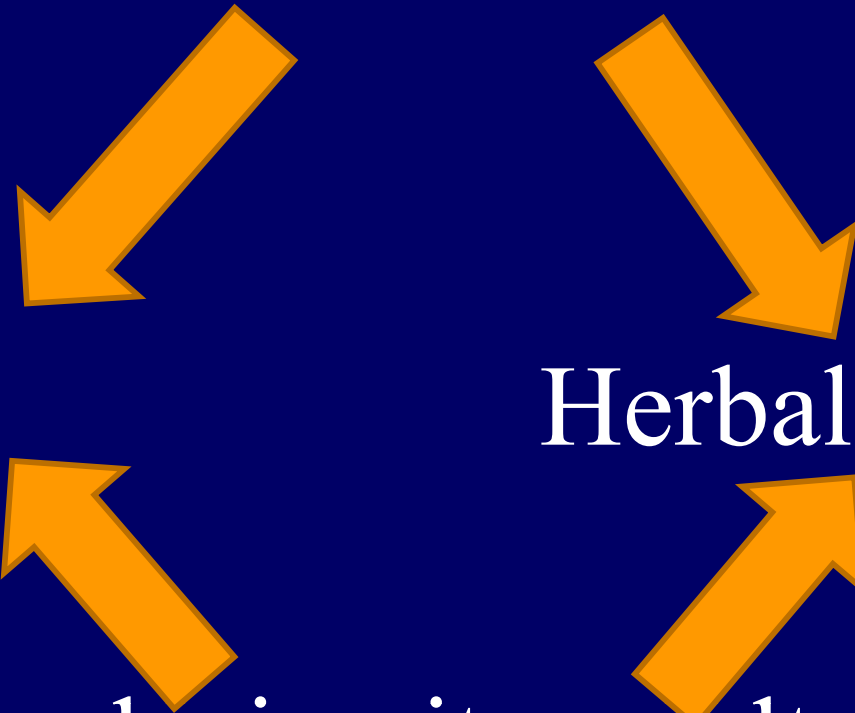
Planning a trial of

RT+CTX

Herbal therapy

Analysing its results

(p value)



# Squamous gastric cancer

Planning a trial of

**Same Numbers,**

RT+CTX

Herbal therapy

**P values**

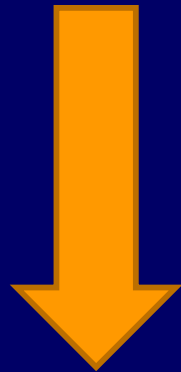
**Conclusions**

Analysing its results

(p value)

# Conventional (frequentist) statistical reasoning

Exclusive reliance on experimental evidence



Large Trials  
(Regardless of the available knowledge)



# Large Trials

Implication in rare tumors:

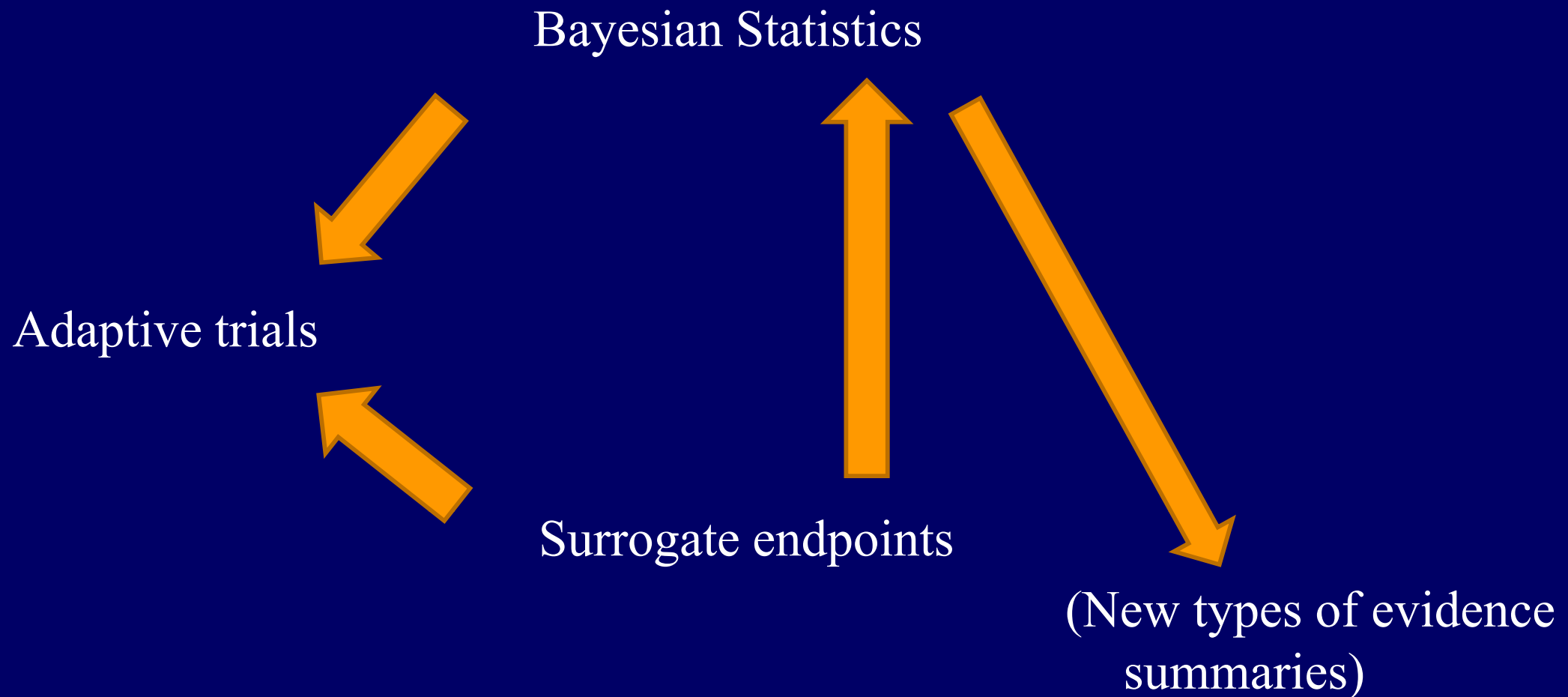
Generic Selection criteria

(All STS's + Stage + treatment line)

- Appropriate for chemotherapy trials
- Possibly inappropriate for trials of Targeted Therapies

What can be done?

# Recent statistical developments ( $<10$ yrs) in rare cancers



# RCT or Uncontrolled Trials

Bayesian Statistics

Adaptive trials

Surrogate endpoints



# Quesiti posti da Giuseppe T. (3)

- Sull'analisi dei dati
  - Perché la teoria Bayesiana rappresenta un punto di forza degli studi adattativi?
- Come vengono considerati i risultati di un primo pezzo dello studio?
  - Si sommano semplicemente a quelli che vengono dopo
  - Oppure si analizzano come fosse un test di verifica sul blocco successivo di pazienti?

# Differences between Conventional (Frequentist) and Bayesian Statistics

- Meaning of probability
- Use of prior evidence

# Significato della probabilità

- Frequentista: Probabilità di un'osservazione  
(data una ipotesi di partenza)

Se l'osservazione si verifica difficilmente per caso, rifiuto l'ipotesi di partenza

# Significato della probabilità

- Frequentista: Probabilità di un'osservazione
- Bayesiana: Probabilità di un'ipotesi (data un'osservazione)



# Conventional P

Probability of the observed difference (if the experimental therapy does not work)

# Bayesian Probability

Probability that the experimental therapy works a lot/a little/doesn't work

# Differences between Conventional and Bayesian Approaches

- *Meaning of probability*
- Use of prior evidence

# Conventional P

Probability of the observed difference (if the experimental therapy does not work)

# Bayesian Probability

Probability that the experimental therapy works/doesn't work (given observed difference and prior knowledge)

# Prior Evidence and Scientific Evidence

- Prior evidence is a crucial component in the interpretation of any finding (e.g. X-ray)
- Less direct evidence is required for decision when prior evidence is taken into account
- Bayesian statistics allows to conjugate prior evidence with trial results
- Bayesian statistics allows to continuously incorporate new evidence into our decision process

# Disadvantages of Bayesian Statistics

- It is (felt as)
  - Subjective
  - Arbitrary
  - Amenable to manipulations (*pharma companies?*)

# Advantages of Bayesian Statistics

- Reflects human reasoning (“common sense”)
- It is focused on estimates of effect
- Provides a conceptual framework for medical decision making
- It is transparent
- It is flexible and promotes flexibility

# Adaptive studies

## Bayesian Statistics

1. To monitor study results for early stop
2. To use validated surrogate endpoints
3. To select subgroups
4. To extrapolate results across cancers of different sites bearing the same target

# Quesiti posti da Giuseppe T. (3)

- Sull'analisi dei dati
  - Perché la teoria Bayesiana rappresenta un punto di forza degli studi adattativi?
- Come vengono considerati i risultati di un primo pezzo dello studio?
  - Si sommano semplicemente a quelli che vengono dopo
  - Oppure si analizzano come fosse un test di verifica sul blocco successivo di pazienti?



# Tecniche statistiche di aggiustamento

- Area di ricerca
- Complesse
- Scopo: prevenire bias e utilizzare dati learning phase + Confirmatory Phase
  - Frequentiste: Focalizzate su significatività (closure principle, correction for multiplicity)
  - Bayesiane (maggiore attenzione a effect size)

# New generation of efficacy trials in rare cancers

- Uncontrolled efficacy (phase II-III) trials of high quality
- Randomized activity (Phase II) trials followed by uncontrolled efficacy trials (with historical controls)
- RCT's with surrogate endpoints
- Adaptive, Bayesian, activity/efficacy RCT's

# Adaptive trials

Strong preclinical evidence of activity

# Adaptive trials

Strong preclinical evidence of activity



Phase IA: Safety – Different doses

# Adaptive trials

Strong preclinical evidence of activity



Phase IA: Safety



Phase I-II  
Dose-response

Randomised  
Comparison

Biological endpoint Stop if no  
activity – Unselected pts

# Adaptive trials

Strong preclinical evidence of activity



Phase IA: Safety



Randomised  
Comparison



Phase I-II  
Dose-response

Biological endpoint Stop if no  
activity – Unselected pts

Phase IIB

Surrogate endpoint (to select patients)

# Adaptive trials

Strong preclinical evidence of activity



Phase IA: Safety



Randomised  
Comparison

Biological endpoint Stop if no  
activity – Unselected pts

Surrogate endpoint (sel. Pts)

Phase I-II  
Dose-response

Phase IIB



Efficacy (OS, PFS, RFS)

# Adaptive trials

Strong preclinical evidence of activity



Phase IA: Safety

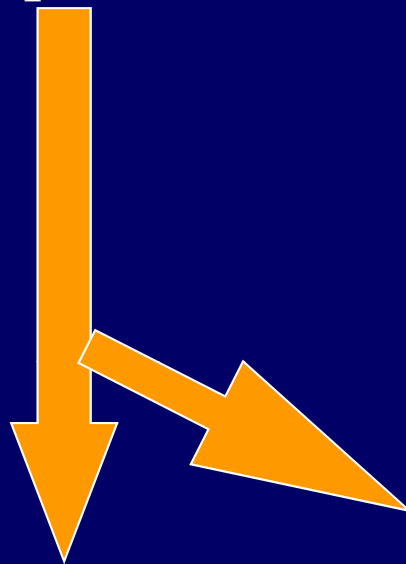


Randomised  
Comparison

Biological endpoint Stop if no activity – Unselected pts

Surrogate endpoint (sel. Pts)

Stop if no difference with control arm (futility) or toxicity



Efficacy (OS, PFS, RFS)

Phase I-II  
Dose-response

Phase IIB



# Adaptive trials

Strong preclinical evidence of activity



Phase IA: Safety

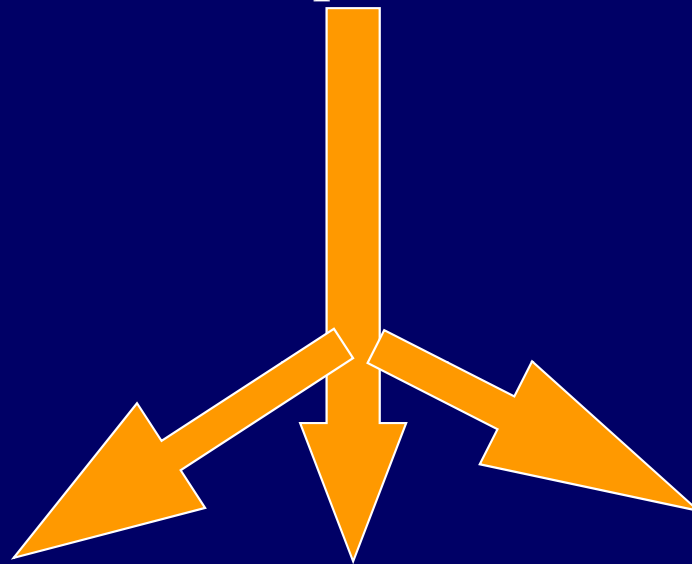


Randomised  
Comparison

Biological endpoint Stop if no activity – Unselected pts

Surrogate endpoint (sel. Pts)

Stop if no difference with control arm (futility) or toxicity



Efficacy (OS, PFS, RFS)

Phase I-II  
Dose-response

Phase IIB

Stop random if suff. evid. of efficacy

# WARNING

Planning of new trials with innovative design requires more care in..

- Study Design
- Statistical Plan
- Protocol preparation
- Organization

...than a conventional trials

# Organizzazione

- Documentazione, Comitati Etici, Convenzioni e Contratti
- Numero di Centri?
- Raccolta, trasporto e analisi materiale x analisi
- Raccolta e analisi dati/Rapporti
- DMC, SC: Riunioni e Decisioni
- Comunicazioni

## LA POSIZIONE DELL'EMA

Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the European Medicines Agency, Elsässer et al. *Trials* 2014, 15:383

For the majority of proposed adaptive clinical trials, an overall positive opinion was given albeit with critical comments. Type I error rate control, bias and the justification of the design are common issues raised by the CHMP/SAWP.

# Overview, hurdles, and future work in adaptive designs: perspectives from a National Institutes of Health-funded workshop

*Clinical Trials* 2012; 9: 671–680

*Christopher S Coffey<sup>a</sup>, Bruce Levin<sup>b</sup>, Christina Clark<sup>c</sup>, Cate Timmerman<sup>d</sup>, Janet Wittes<sup>e</sup>, Peter Gilbert<sup>f</sup> and Sara Harris<sup>d</sup>*

## Conclusions

There is a growing interest in the use of adaptive clinical trial designs.

However, a number of logistical barriers need to be addressed in order to obtain the potential advantages of an AD.

Currently, the pharmaceutical industry is well ahead of academic trialists with respect to addressing these barriers.

## Conclusions (2)

Academic trialists will need to address important issues such as

- Education
- infrastructure
- modifications to existing funding models
- the impact on Data and Safety Monitoring Boards (DSMB)

in order to achieve the possible benefits of adaptive clinical trial designs

# Recommendations

## 1. Need for a better defined taxonomy

*More opinions should be gathered about the need to bring a commonly understood framework to the field of ADs*

# Recommendations

1. Need for a better defined taxonomy
2. Need to better quantify statistical risks

*There is a need to better quantify the statistical risks (e.g., statistical bias, potential increase in type I error rates, and risk for covariate imbalance) associated with proposed adaptive approaches*



# Recommendations

1. Need for a better defined taxonomy
2. Need to better quantify statistical risks
3. Better understanding of the concept of 'adaptive by design'

*Investigators should minimize (or preferably avoid) ad hoc changes*

# Recommendations

1. Need for a better defined taxonomy
2. Need to better quantify statistical risks
3. Better understanding of the concept of ‘adaptive by design’
4. Modifications to current NIH funding model

*NIH should offer more recognition and funding for planning clinical trials that might benefit from ADs*

# Recommendations

1. Need for a better defined taxonomy
2. Need to better quantify statistical risks
3. Better understanding of the concept of ‘adaptive by design’
4. Modifications to current NIH funding model
5. Better understand the impact on a DSMB

*The use of ADs may require a different way of thinking about the structure and conduct of DSMBs*

# Recommendations

1. Need for a better defined taxonomy
2. Need to better quantify statistical risks
3. Better understanding of the concept of ‘adaptive by design’
4. Modifications to current NIH funding model
5. Better understand the impact on a DSMB
6. **Need for education**

***There is a need for education of the clinical trials community regarding the use of ADs***

# Studi adattativi

## Conclusioni personali

Potenziale strumento di grande utilità

Opportunità di rilanciare la ricerca  
metodologica e statistica

Arma MOLTO pericolosa

**DRAMMATICA CARENZA DI**  
**COMPETENZE IN ITALIA**