

12^{ème}

Biennale Monégasque de Cancérologie



Cours Francophone d'Oncologie

**GRIMALDI FORUM ~ 3 – 6 Février 2016
MONACO**

SOUS LE HAUT PATRONAGE DE SAS LE PRINCE ALBERT II DE MONACO



Objectifs

Développer l'esprit critique devant les présentations des congrès et symposiums

Méthodes

- Sessions imposées avec un résumé critique à rendre samedi en 10 minutes
- Enseignements statistiques pour aiguiser votre sens critique
- Encadrement par un Parrain

Session de formation aux statistiques et à l'interprétation des résultats

- Le 3 février de 13h15 à 14h45
Essai de non infériorité et test d'hétérogénéité
- Le 4 Février 8 h – 9h30
Stratification randomisation
- Le 5 février 7h45 – 9h15
Risque Alpha et analyse intermédiaire

Session de formations et d'évaluation des connaissances

Le 3 février de 18h45 à 19h45

Le 4 Février 18h15 – 19h15

Le 5 février 18h – 19h

Salle Camille Blanc

16h15-17h15

Immunité & Cancer

- Immunothérapie et cancer : principes et succès O. Adotevi
- Le monitoring des biomarqueurs de l'immunité en cancérologie F. Giringelli
- L'immunothérapie en cancérologie la fin d'un mythe L. Mansi

17h30-18h30

Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : actualités

- Modérateurs : S. OUDARD, A. THIERY-VUILLEMIN
- Séquences thérapeutiques : données cliniques et biologiques P. Bezeuboc
 - Un nouveau regard sur le bénéfice clinique dans mCRPC S. Ouard
 - Les hormonothérapies de seconde génération en pratique J.F. Bardah

Avec le soutien organisationnel et éducationnel de JANSSEN

Salle Auric

16h15-17h15

**Euthanasie, sédation profonde, suicide assisté...
Réflexions autour du projet de loi sur la fin de vie**

Lecture par G. FREYER

17h30-18h30

Immunothérapie en oncologie : nouveaux défis, nouvelles pratiques

- Modérateur : F. PEYRADE
- Regard croisé sur une nouvelle classe thérapeutique : anti PD-1/anti PDL-1.
- Avec le soutien organisationnel et éducationnel de MSD

Salle Van Dongen

15h00-16h00

Centre Scientifique de Monaco

- Angiogénèse tumorale : passé, présent et avenir S. Negrin
- Traitements anti-angiogéniques dans le cancer du rein : le paradoxe de Dunning-Kruger ? R. Grepin
- Augmentation de l'efficacité des traitements des cancers VADS : du rêve à la réalité ? V. Picco
- Métabolisme, la piste oubliée ? Y. Cormerais

16h15-17h15

Cancer de la prostate

- Présidents : S. OUDARD, A. THIERY-VUILLEMIN
- Place de la chimiothérapie aux stades précoce du cancer de prostate métastatique G. Gravis

- Patient oligométastatique : place des traitements locaux A. Bossi
- Cibles moléculaires du cancer de prostate : une étape nécessaire pour l'innovation thérapeutique ? G. Fromont-Hankard

17h30-18h30

Stratégies thérapeutiques dans les cancers des VADS au stade localement avancé

- Modérateur : F. PEYRADE
- Evaluation de la balance bénéfices/risques chez ces patients F. Peyrade
 - Critères d'efficacité et de tolérance des différentes options thérapeutiques L. Digne, P. Boissellet
 - Regard sur les guidelines et les niveaux de preuve existants F. Peyrade

Avec le soutien organisationnel et éducationnel de MERCK

Salle Genevoix

13h15-14h45

COURS DES INTERNES DES D'ONCOLOGIE MEDICALE

- Nouveau
Essai de non infériorité et test d'hétérogénéité X. Pivot, L. Mansi

Salle Bosio

13h15-14h45

COURS DES INTERNES DES D'ONCOLOGIE MEDICALE

- Nouveau
Essai de non infériorité et test d'hétérogénéité X. Pivot, L. Mansi

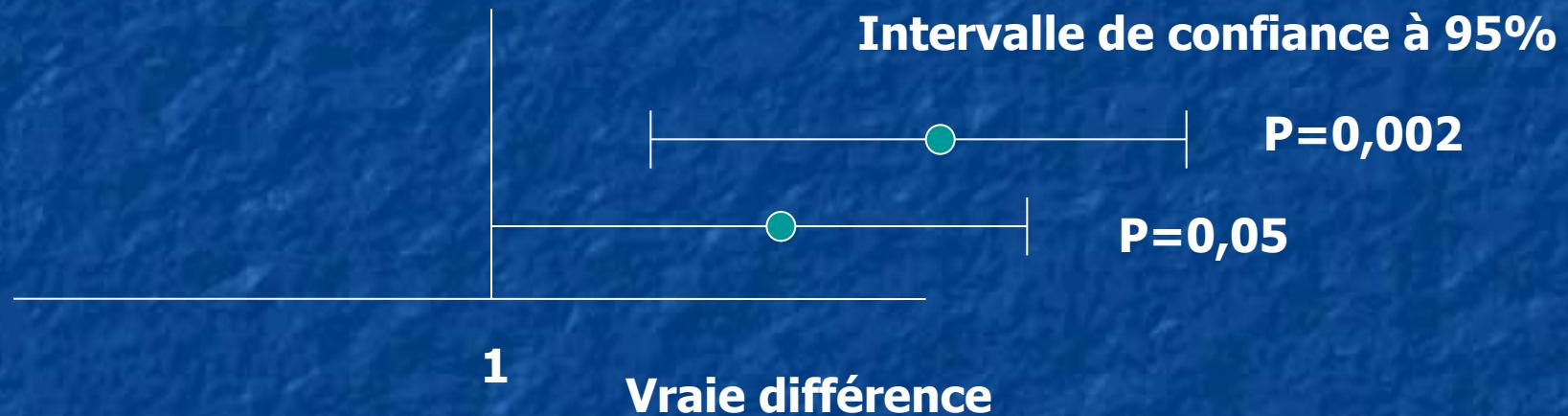
Principes Statistiques pour les Essais Cliniques

- Essai de supériorité
 - Objectif principal est de montrer que la réponse au produit expérimental est **supérieur** à l' agent comparatif

Supériorité

- Hypothèses
 - Nulle:
 - pas de différence entre A et B
 - Le fait que l' hypothèse null soit vraie n'est JAMAIS prouvée
 - Les décisions sont basées sur une accumulation de preuves, résumé par « le petit p »

Supériorité

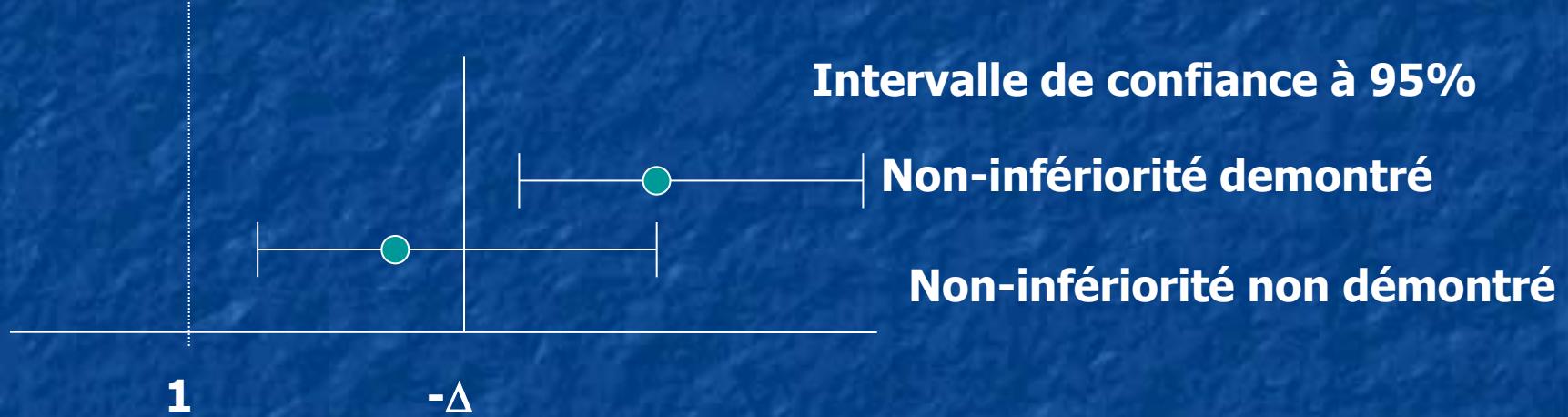


- Relation entre les tests statistiques de signification et les intervalles de confiance
 - **Quand la différence est statistiquement significative par une marge extrême ($p=0,002$), la valeur « 1 » sera « loin » de la borne inférieure de l' intervalle de confiance à 95%**
 - **Quand la différence est à la limite de la signification statistique ($p=0,05$), la valeur « 1 » devrait se situer juste à la borne inférieure de l' intervalle de confiance à 95%**

ICH-E4: Principes Statistiques pour les Essais Cliniques

- Essai de non-infériorité
 - Objectif principal est de montrer que la réponse au produit expérimental **n'est pas cliniquement inférieur** à l' agent comparatif

Non-Infériorité et IC

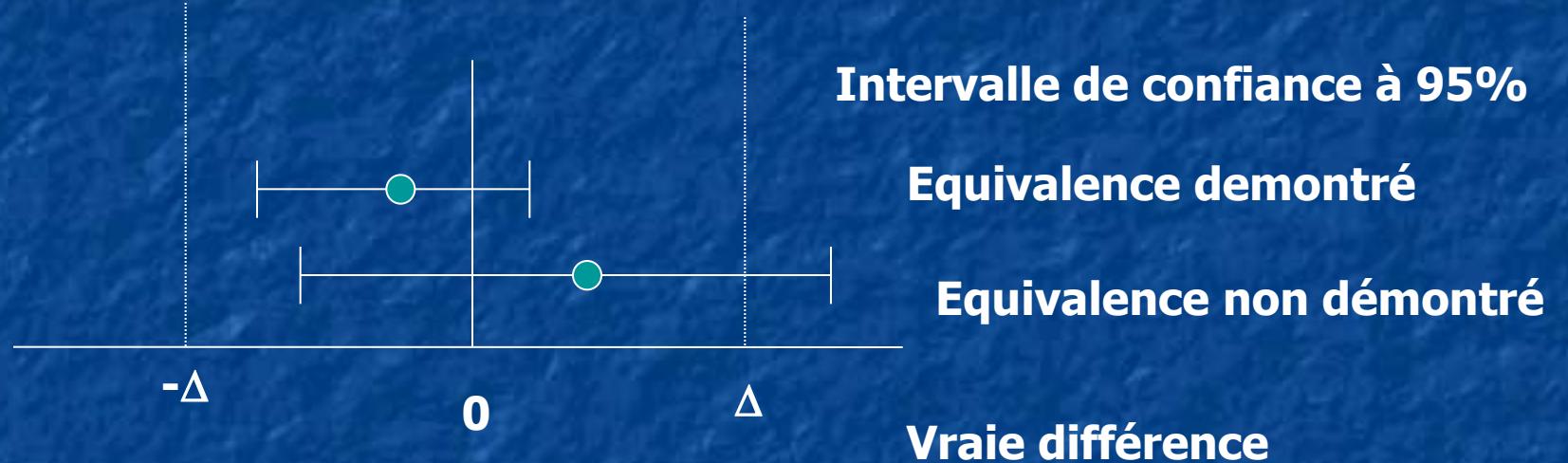


Principes Statistiques pour les Essais Cliniques

■ Essai d'équivalence

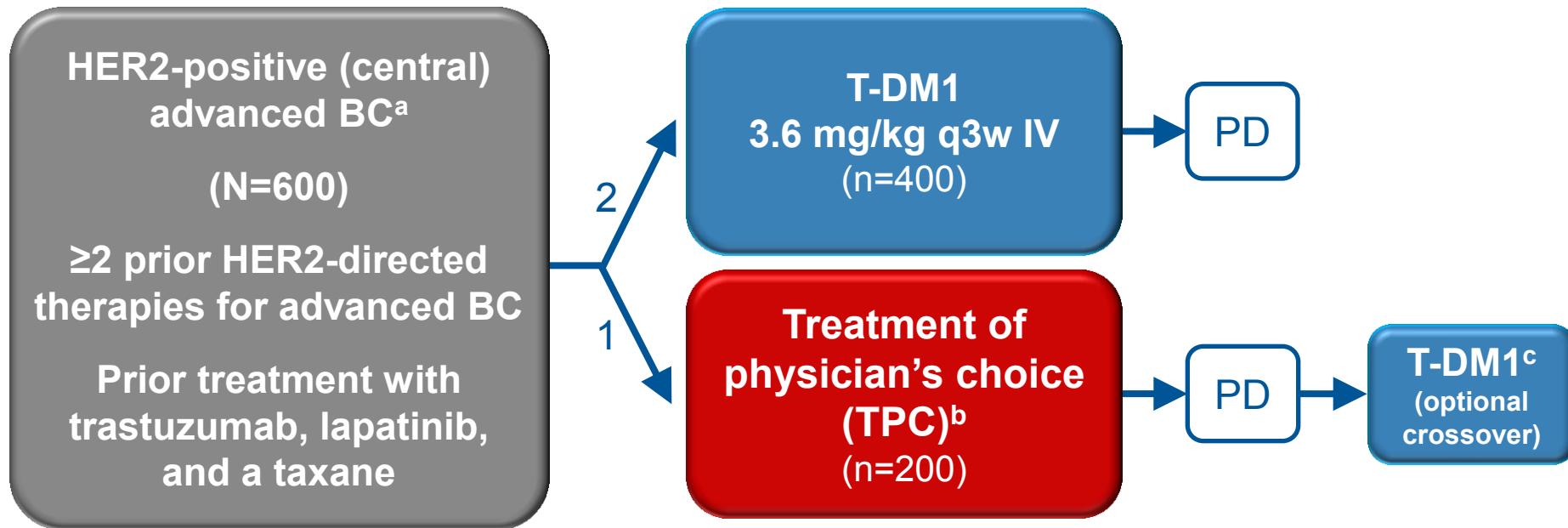
- Objectif principal est de montrer que la réponse diffère par une quantité qui n'est pas cliniquement important
- La vraie différence entre les traitements se situe probablement entre une borne inférieur et supérieur d'équivalence

Equivalence



- Relation entre les tests statistiques de signification et les intervalles de confiance
 - Pour démontrer l'équivalence, l'intervalle de confiance devrait se trouver complètement à l'intérieur de $-\Delta$ et Δ

TH3RESA Study Schema



- **Stratification factors:** World region, number of prior regimens for advanced BC,^d presence of visceral disease
- **Co-primary endpoints:** PFS by investigator and OS
- **Key secondary endpoints:** ORR by investigator and safety

^a Advanced BC includes MBC and unresectable locally advanced/recurrent BC.

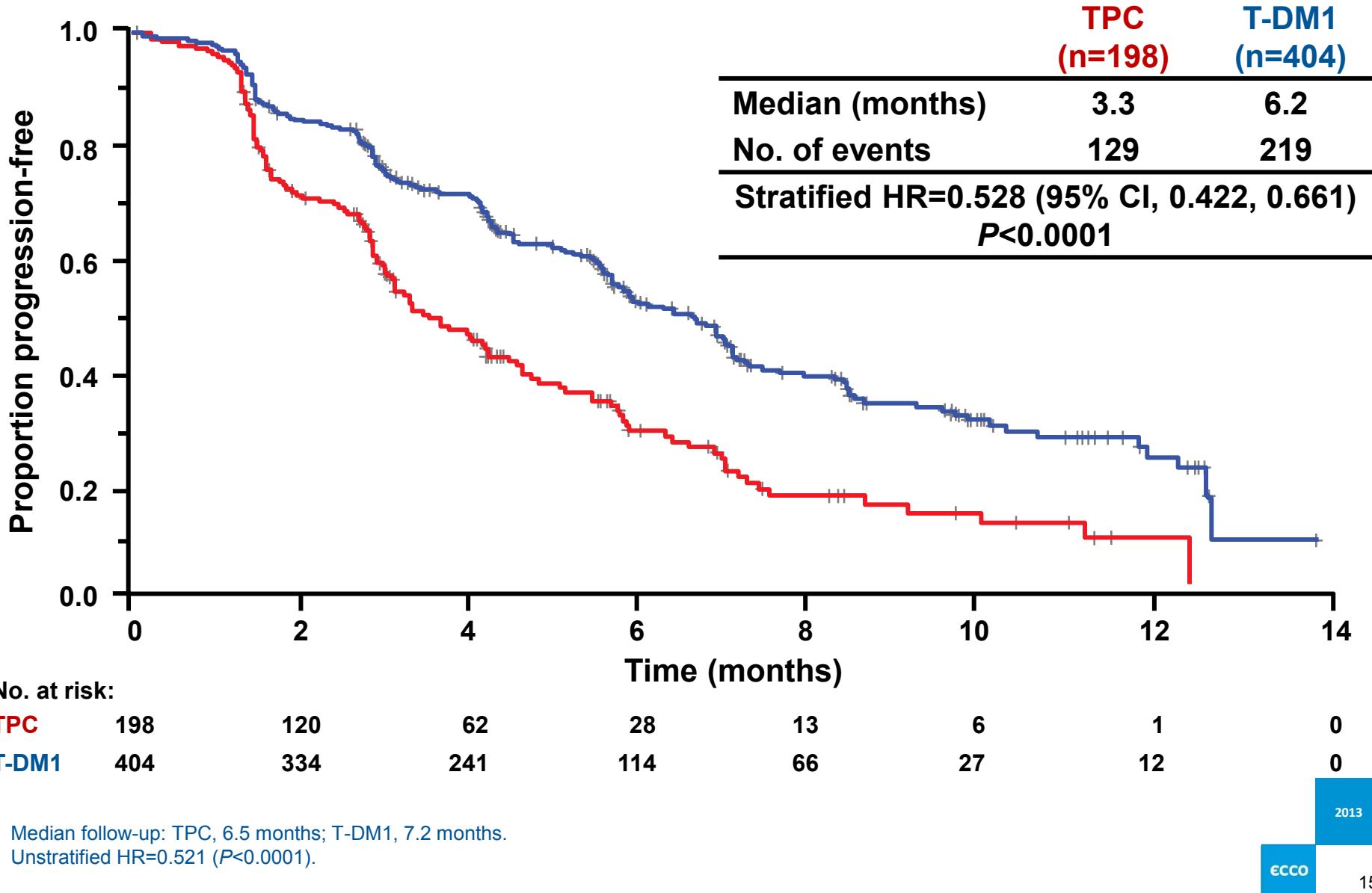
^b TPC could have been single-agent chemotherapy, hormonal therapy, or HER2-directed therapy, or a combination of a HER2-directed therapy with a chemotherapy, hormonal therapy, or other HER2-directed therapy.

^c First patient in: Sep 2011. Study amended Sep 2012 (following EMILIA 2nd interim OS results) to allow patients in the TPC arm to receive T-DM1 after documented PD.

^d Excluding single-agent hormonal therapy.

BC, breast cancer; IV, intravenous; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; q3w, every 3 weeks.

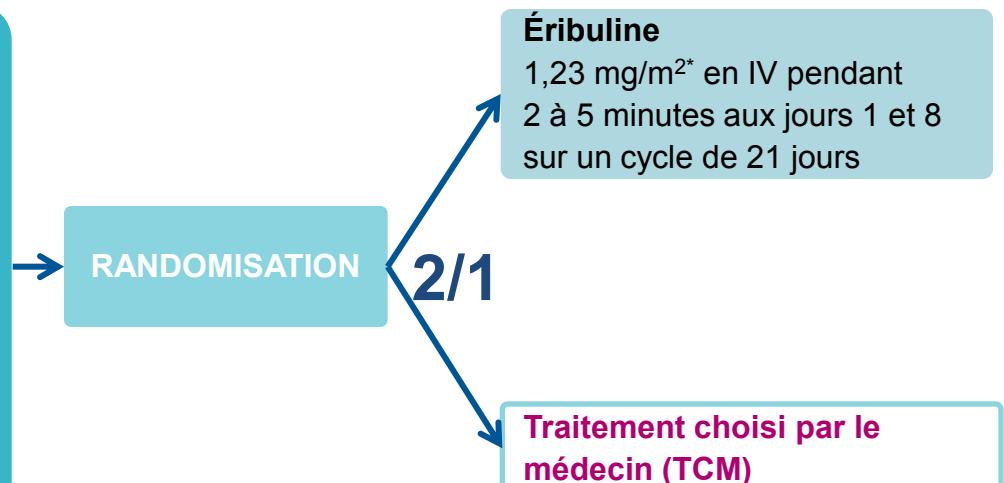
PFS by Investigator Assessment



EMBRACE (305)

Patientes (n=762)

- Cancer du sein localement avancé ou métastatique, histologiquement confirmé
- 2 à 5 protocoles de chimiothérapie antérieurs (≥ 2 pour stade avancé) comportant une anthracycline et un taxane
- Progression pendant ou dans les six mois suivant la dernière chimiothérapie



- Les patientes ont été stratifiées en fonction du statut HER2, de la prise antérieure de capécitabine et de la région géographique¹

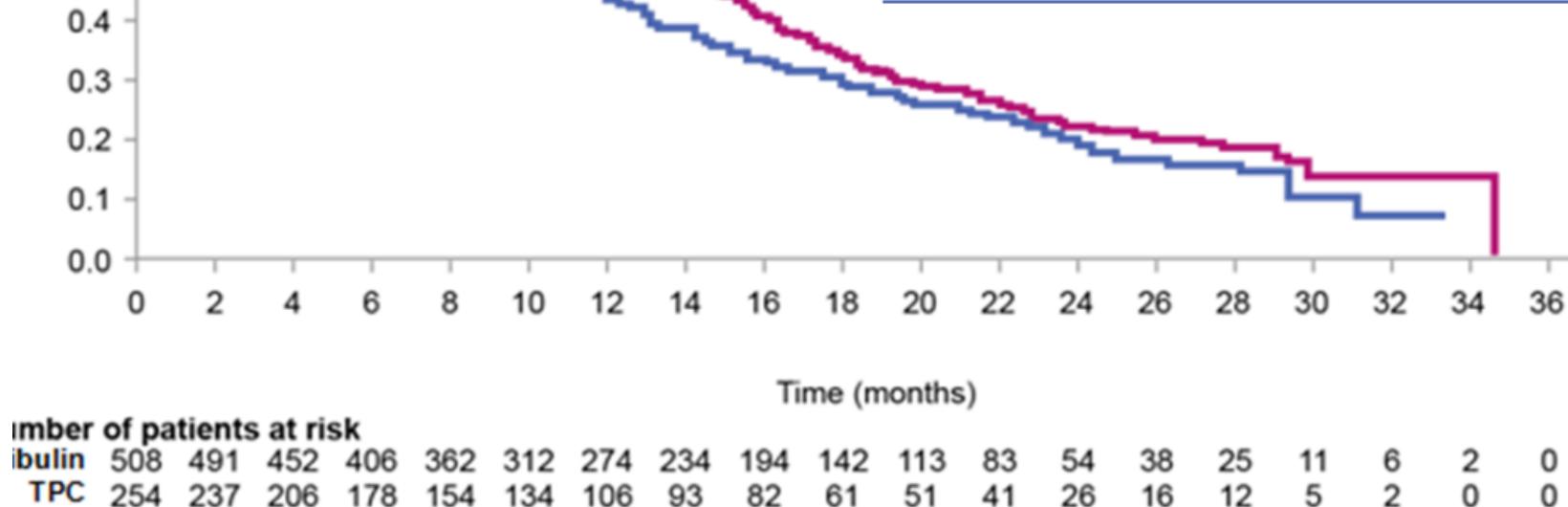
* équivalent à 1,4 mg/m² de mésilate d'éribuline

1. Cortes J et al. *Lancet Oncol* 2011; 377(9769): 914–923

Survie Globale



Median OS, months	
Eribulin (n=508)	13.2
TPC (n=254)	10.5
HR	0.81
95% CI	0.67, 0.96
P value*	0.014



1. Cortes J et al. *Lancet* 2011; 377(9769): 914–923.

Study 301: study schema

Patients (planned N=1102)

- Locally advanced or mBC
- ≤3 prior chemotherapies (≤ 2 for advanced disease)
- Prior anthracycline and taxane in (neo)adjuvant setting or for locally advanced/metastatic disease

Eribulin mesilate
1.4mg/m²,* 2–5 min IV
Day 1 and 8, q21 days

→ Randomisation 1:1 →

Capecitabine
1,250mg/m² PO BID
Days 1–14, q21 days

Co-primary endpoints

- OS and PFS

Secondary endpoints

- Quality of life
- ORR
- DOR
- 1-, 2- and 3-year survival
- Tumour-related symptom assessments
- Safety parameters
- Population PK (eribulin arm only)

VOLUME 33 • NUMBER 6 • FEBRUARY 20 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane

Peter A. Kaufman, Ahmad Awada, Chris Twelves, Louise Yelle, Edith A. Perez, Galina Velikova, Martin S. Olivo, Yi He, Corina E. Dutcus, and Javier Cortes

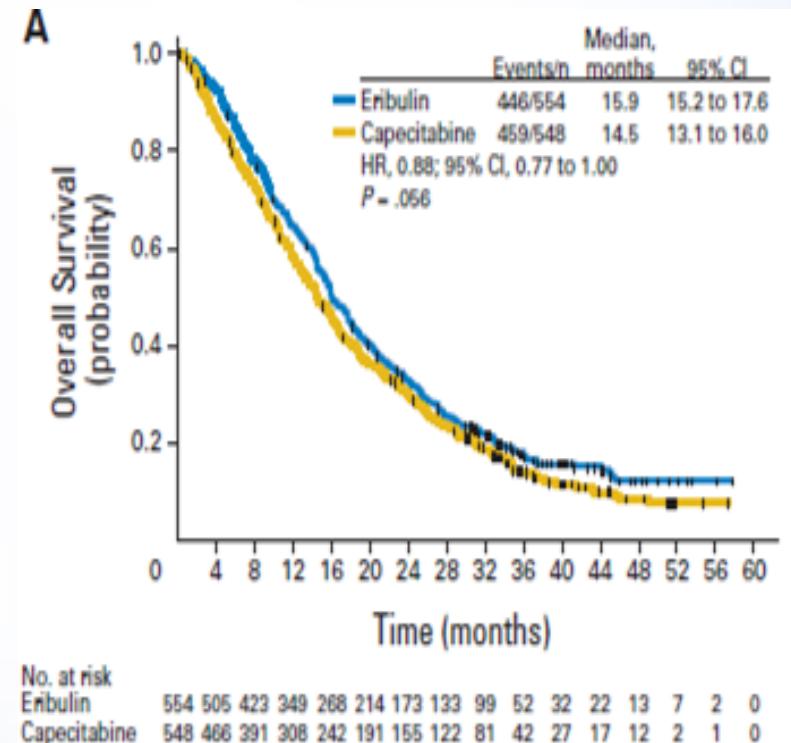
Study 301: OS ITT Results

Stratified Log rank and Cox Model
Overall survival was not significant

➤ N=1102 (554 vs 548)

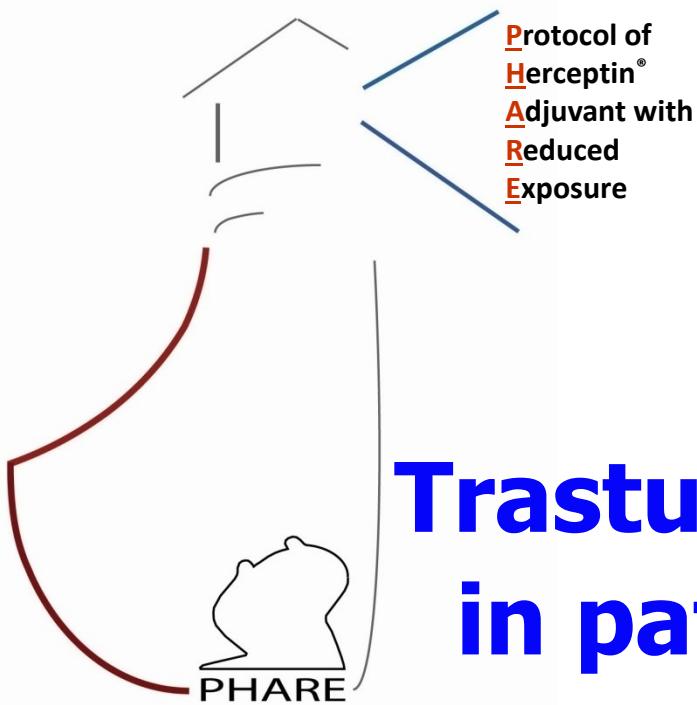
➤ Hazard ratio=0.88

➤ 95% CI: 0.77–1.00

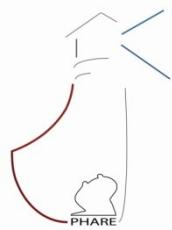


CI, confidence interval; ITT, intent to treat; OS, overall survival.

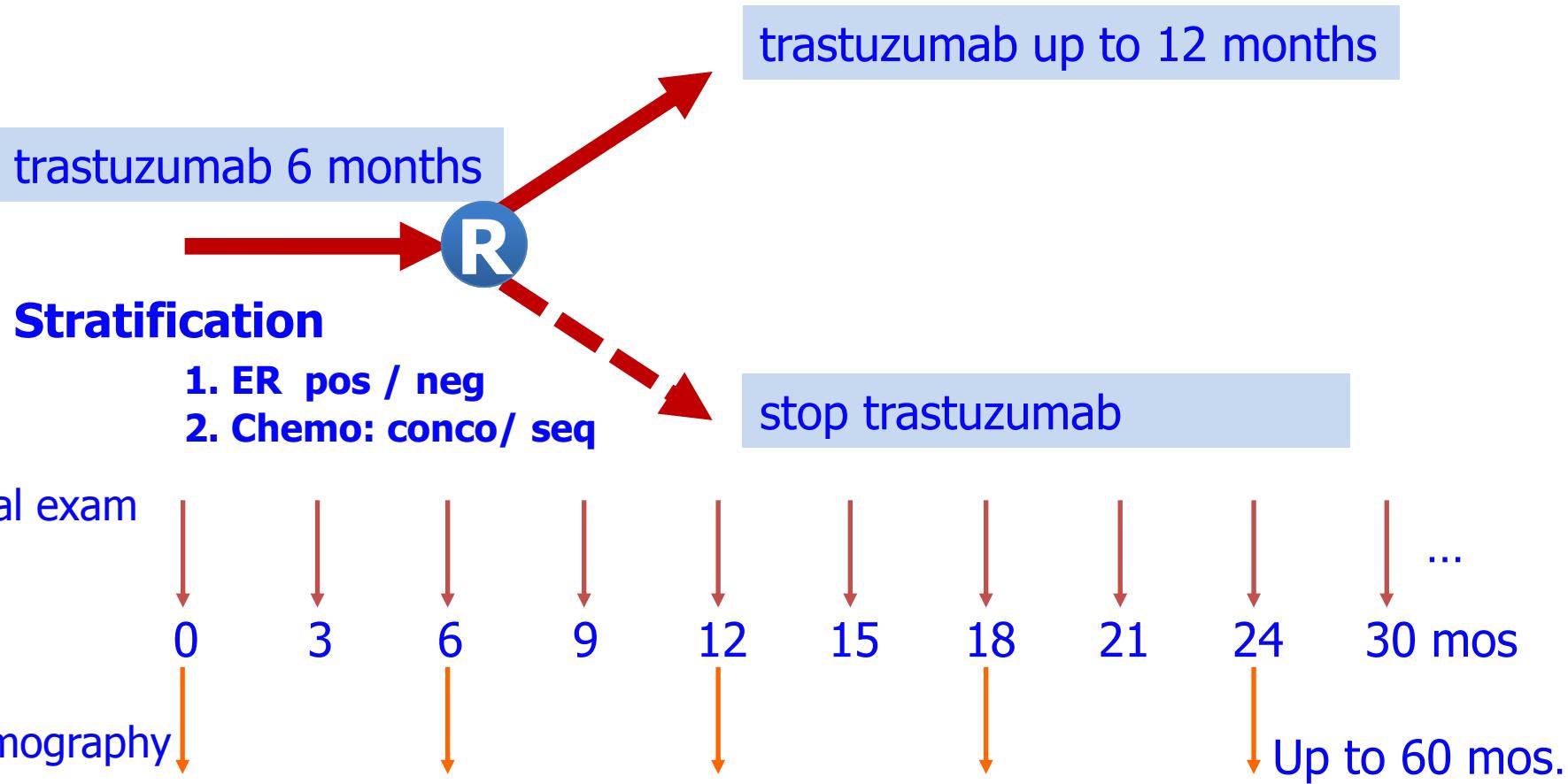
Kaufman et al. J Clin Oncol 2015;33:594–601.



Trastuzumab duration effects in patient subgroups in the **PHARE*** trial



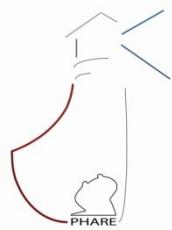
Study design



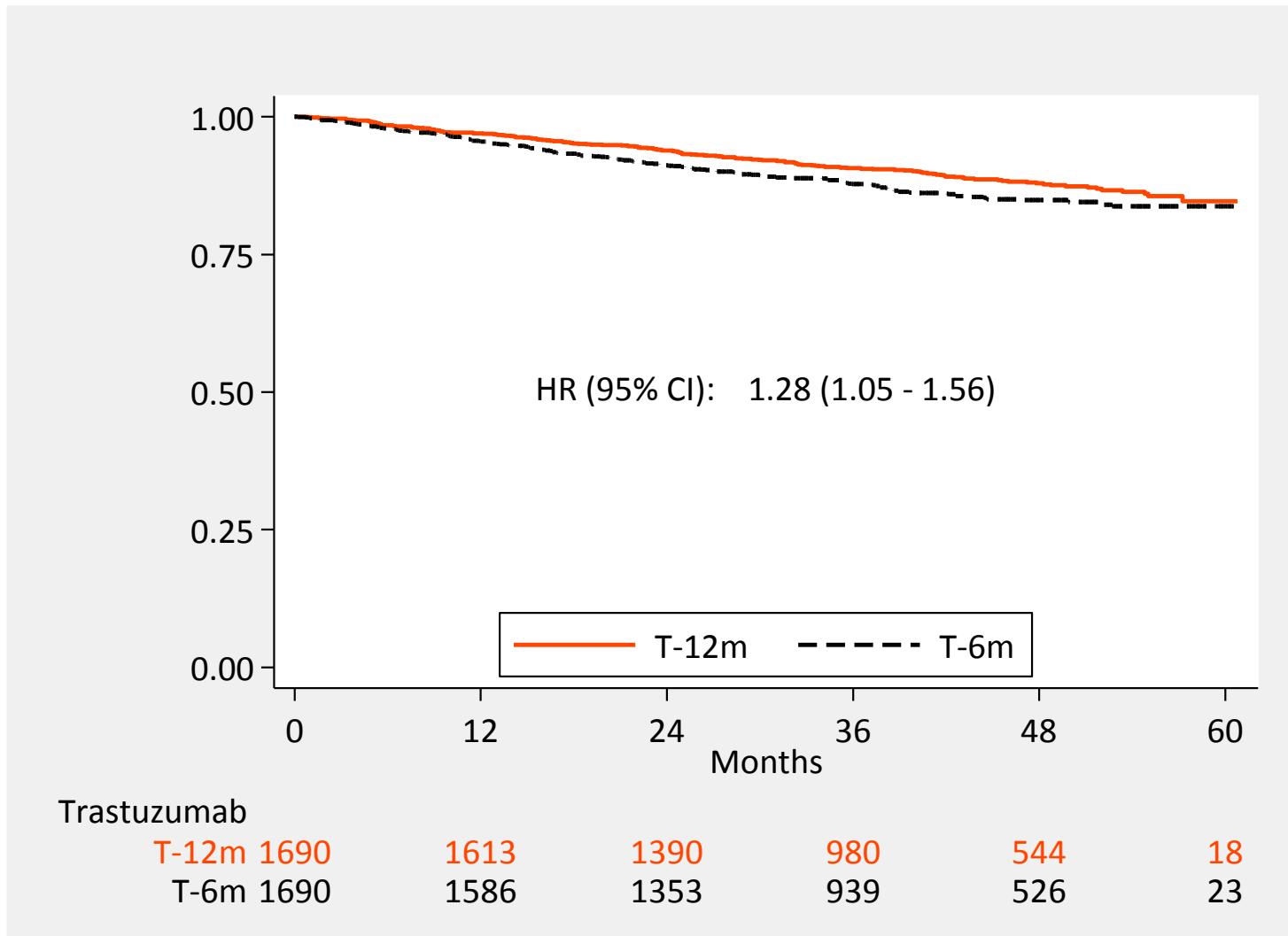


Statistical Methods

- **Non inferiority randomized trial**
 - 2% variation in terms of absolute difference of recurrence
 - The 95% CI HR margins should not cross the 1.15 boundary
 - 1040 DFS events required for 80% power at 5% level
 - or**
 - 4 years of accrual and at least 2 years of follow-up
 - HR were estimated from the stratified Cox model
- **Accrual target: 3400 patients**

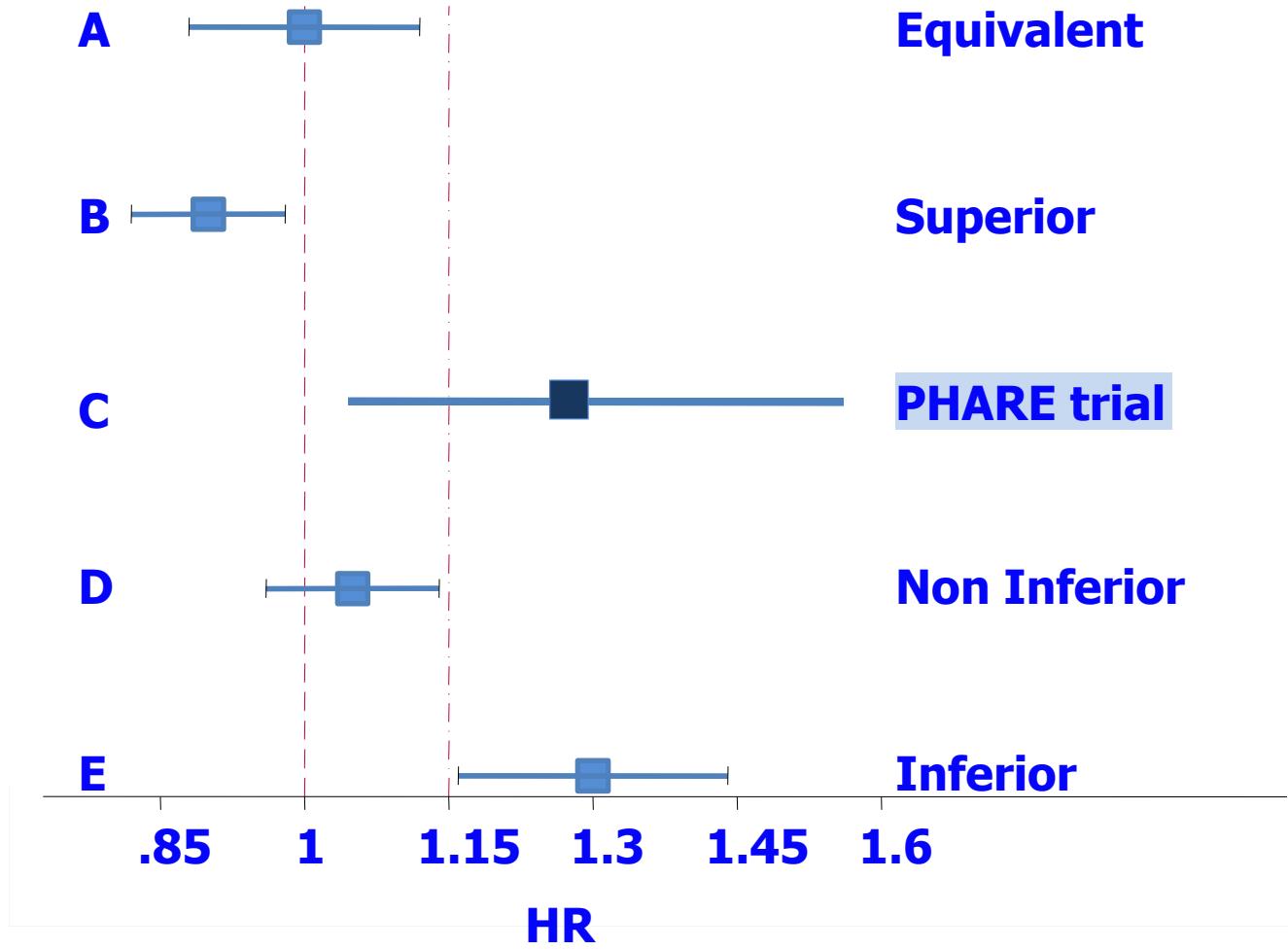


Disease Free Survival

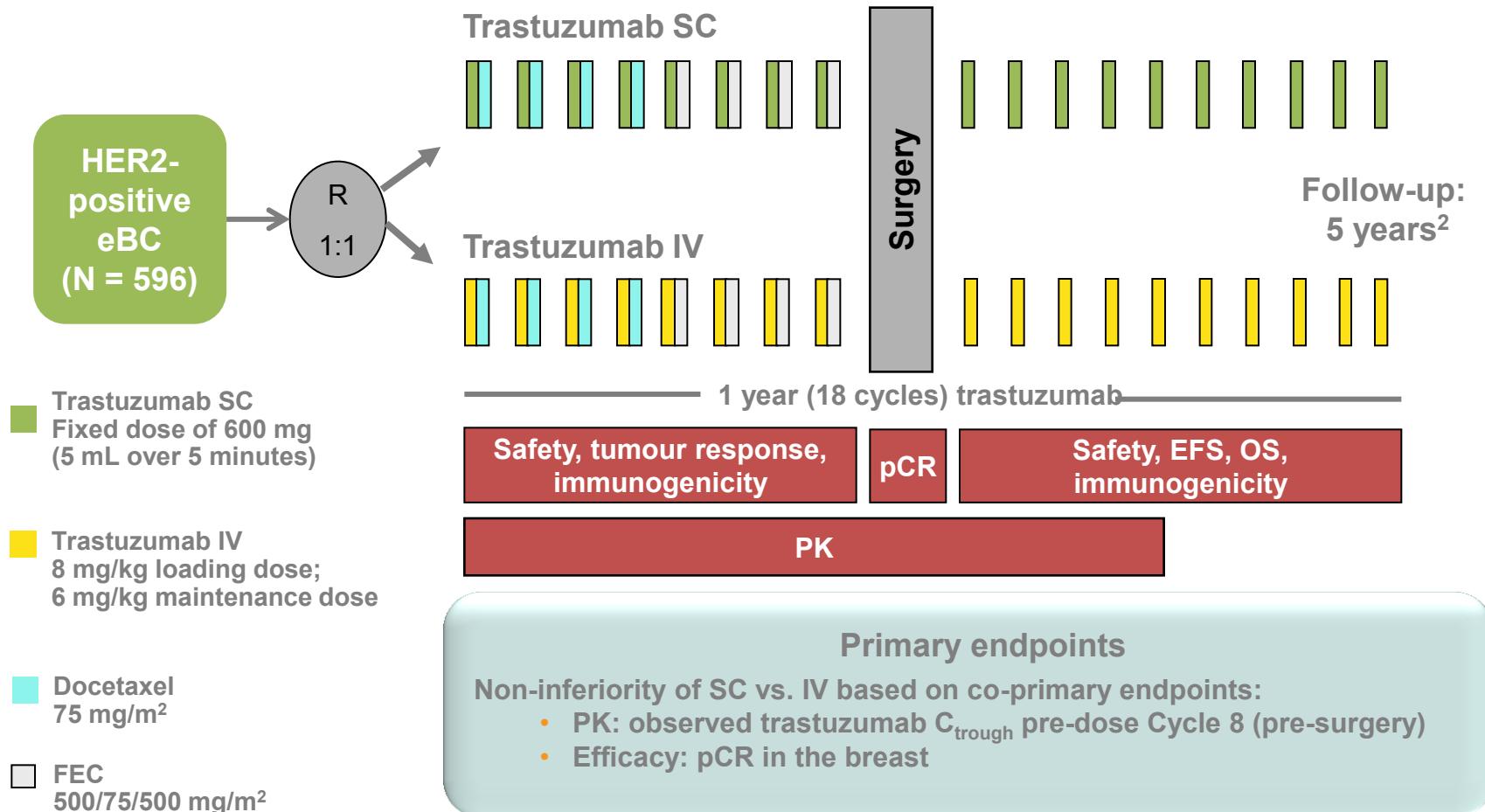




Primary endpoint scenarii



HannaH: A pivotal Phase III trial to demonstrate the non-inferiority of trastuzumab SC vs. IV in terms of PK and efficacy¹



1. Ismael G, et al. *Lancet Oncol* 2012; **13**:869–878; 2. www.clinicaltrials.gov
NCT00950300 (HannaH).

HannaH

Résultats d'efficacité

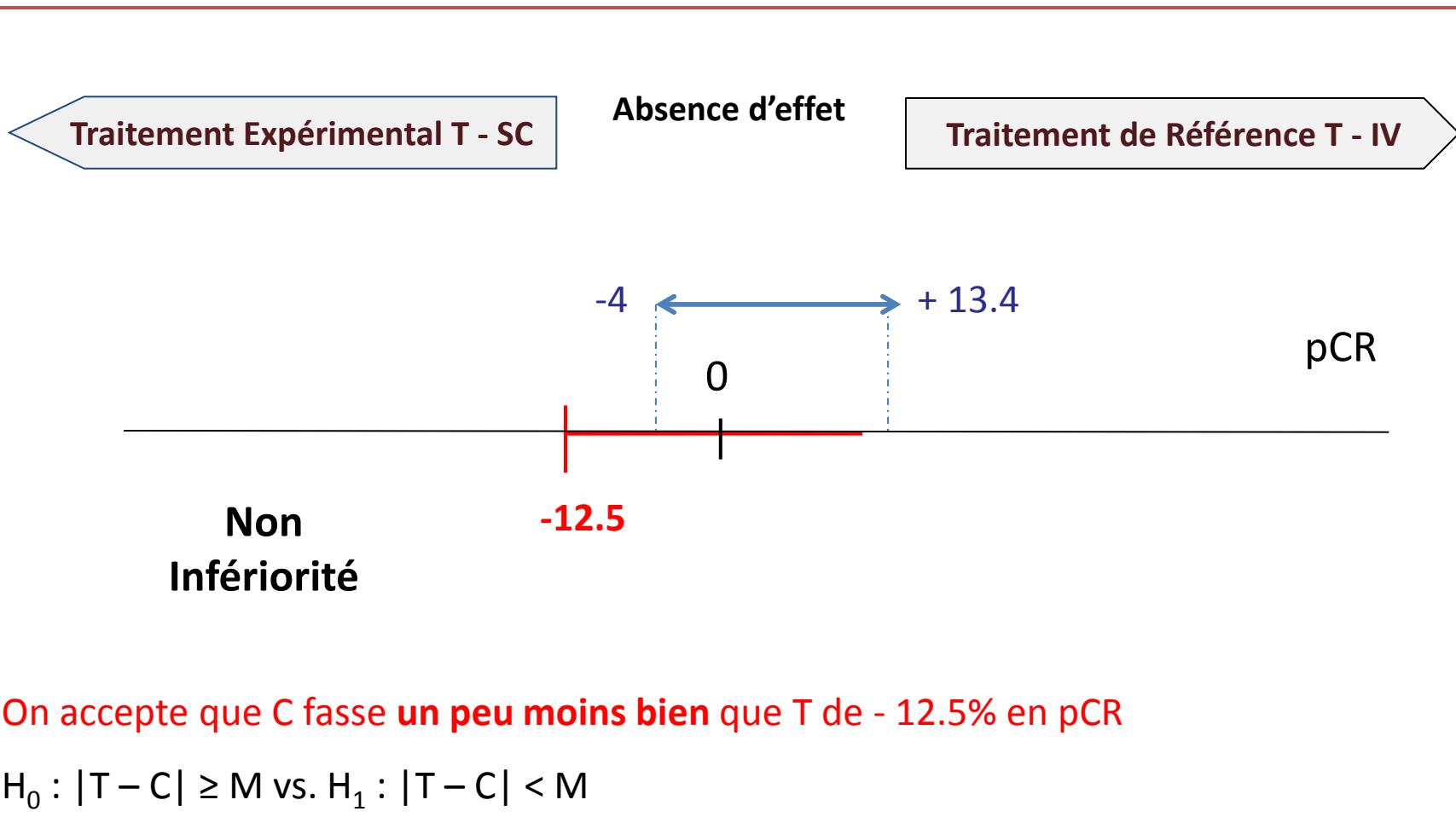
	Trastuzumab IV n = 263 Nbre (%)	Trastuzumab SC n = 260 Nbre (%)
Critère principal		
pCR dans le sein	107 (40,7 %)	118 (45,4 %)
Différence en taux de pCR (95 % IC)	4,7 % (-4,0 %; 13,4 %)	

Non-inferiorité de SC vs IV démontrée car limite inférieure de 95 % IC > à la marge pré-spécifiée de non-infériorité -12,5 %

Efficacité population per protocole

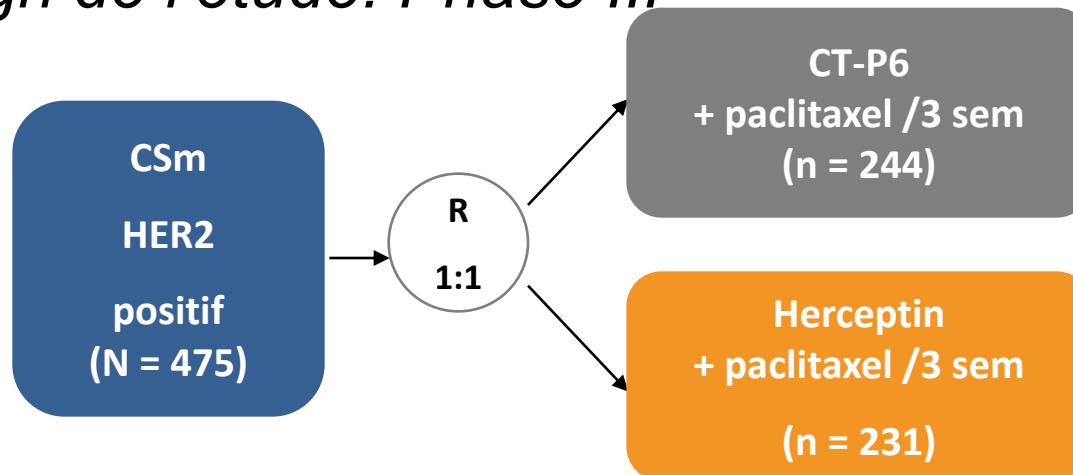
Evaluation locale de la pCR. Différence en pCR/tpCR calculée comme SC-IV
pCR défini par l'absence de cellules néoplasiques invasives dans le sein
Carcinome canalaire résiduel *in situ* (DCIS) accepté pour pCR

Non-infériorité



CT-P6

Design de l'étude: Phase III



R, randomisation
/3 sem, toutes les 3 semaines

- **Objectif de l'étude**
 - Démontrer l'équivalence de CT-P6 et trastuzumab associés au paclitaxel en 1^{ère} ligne de traitement MBC HER2 positif
- **Critère principal**
 - Taux de réponse globale (comité indépendant)
- **Critères secondaires inclus :**
 - Tolérance
 - TTP

Equivalence Margins: How similar is similar enough?

- This is called the MCID or “**Minimally Clinically Important Difference**”.
 - For the biosimilar interferon alfa, the MCID for response was 15%.
 - For the biosimilar of filgrastim, the MCID was 1 day of severe neutropenia following chemotherapy.

CT-P6

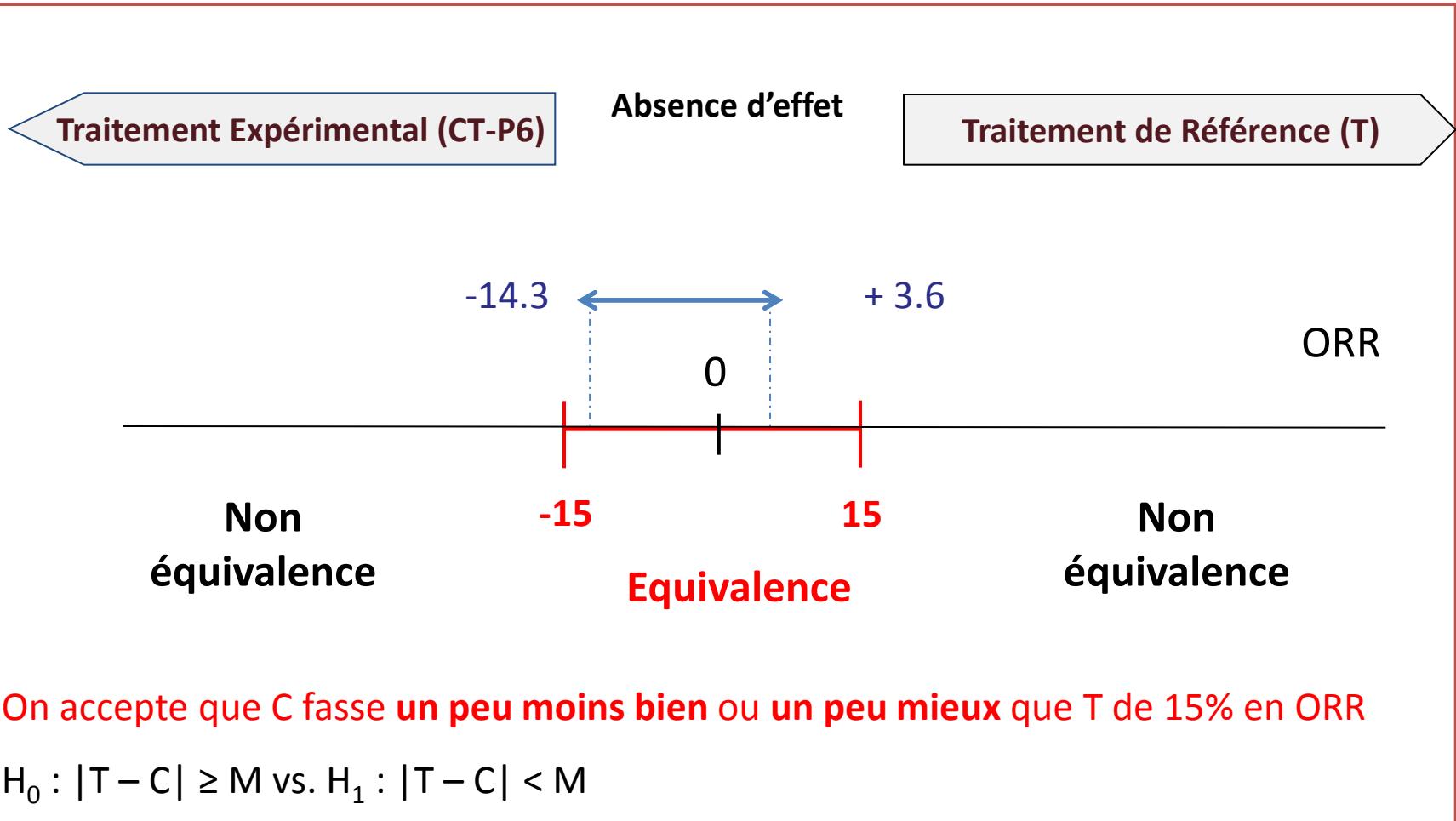
Résultats d'efficacité (Full Analysis Set)

	CT-P6 + P (n = 244)	H + P (n = 231)	IC 95 %	Valeur p
ORR* (%)	138 (56,6%)	143 (61,9%)	-14,3 / 3,6	—
Equivalence ORR	(48,3 – 64,9)	(55,6 – 68,2)	-15 / 15	

* Basé sur la population poolée en ITT; ORR pendant les 8 premiers cycles de traitement

H, Herceptin, ORR, taux de réponse globale ; P, paclitaxel

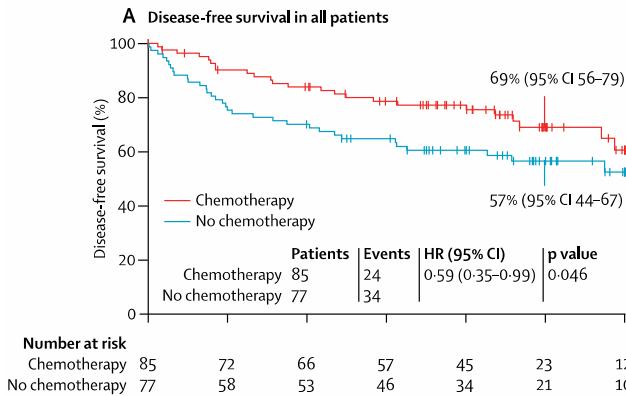
Equivalence



Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial

Stefan Aebi, Shari Gelber, Stewart J Anderson, István Láng, André Robidoux, Miguel Martín, Johan W R Nortier, Alexander H G Paterson, Mothaffar F Rimawi, José Manuel Baena Cañada, Beat Thürlimann, Elizabeth Murray, Eleftherios P Mamounas, Charles E Geyer Jr, Karen N Price, Alan S Coates, Richard D Gelber, Priya Rastogi, Norman Wolmark, Irene L Wapnir, on behalf of the CALOR investigators*

Lancet Oncol 2014; 15: 156–63



	HR (95% CI)	p value
Oestrogen-receptor status of ILRR (positive vs negative)	0.77 (0.43–1.37)	0.37
Location of ILRR		
Breast	Reference group	NA
Mastectomy scar or chest wall	0.84 (0.45–1.58)	0.59
Lymph nodes	1.18 (0.53–2.64)	0.69
Previous chemotherapy (yes vs no)	0.99 (0.57–1.73)	0.97
Interval from primary surgery (in years, continuous)	0.90 (0.85–0.96)	0.0021
Treatment (chemotherapy vs no chemotherapy)	0.49 (0.29–0.84)	0.0098

HR=hazard ratio. NA=not applicable.

Table 2: Multivariable proportional hazards regression model of disease-free survival

At a median follow-up of 4·9 years (IQR 3·6–6·0) disease-free survival was significantly improved in the adjuvant chemotherapy group compared with the no chemotherapy group.

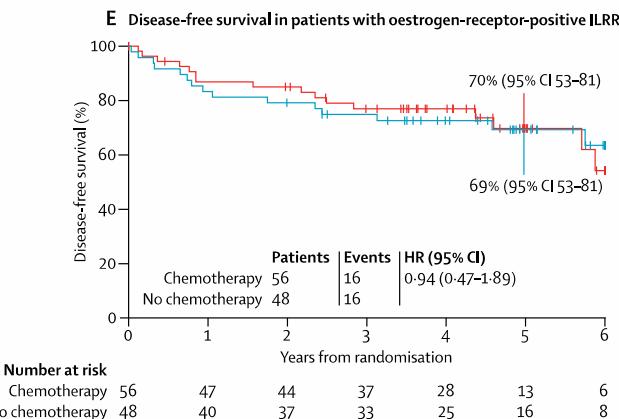
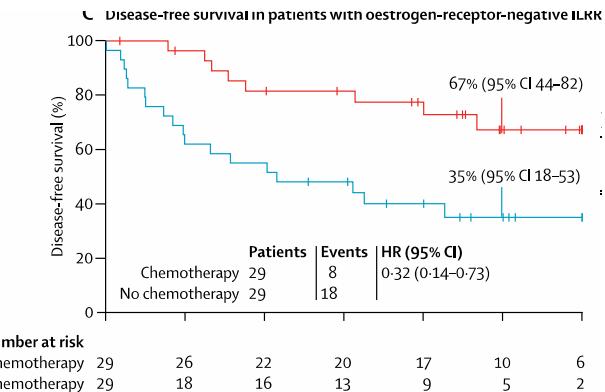
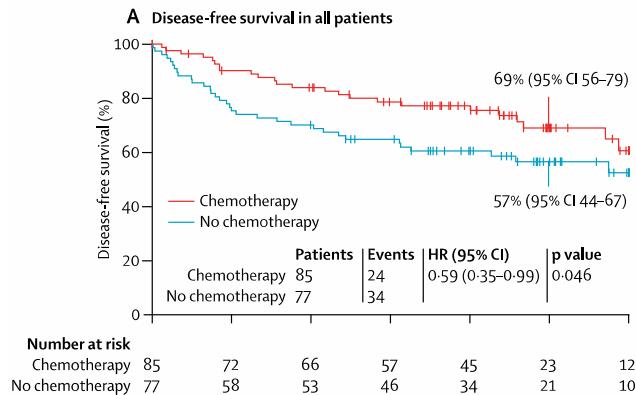
5-year disease-free survival was 69% (95% CI 56–79) in the chemotherapy group compared with 57% (44–67) in the no chemotherapy group (HR 0·59 [95% CI 0·35–0·99]; p=0·046).

The interaction between treatment group and expression of oestrogen receptor was statistically significant ($p_{\text{interaction}} = 0.046$).

Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial

Stefan Aebi, Shari Gelber, Stewart J Anderson, István Láng, André Robidoux, Miguel Martín, Johan W R Nortier, Alexander H G Paterson, Mothaffar F Rimawi, José Manuel Baena Cañada, Beat Thürlimann, Elizabeth Murray, Eleftherios P Mamounas, Charles E Geyer Jr, Karen N Price, Alan S Coates, Richard D Gelber, Priya Rastogi, Norman Wolmark, Irene L Wapnir, on behalf of the CALOR investigators*

Lancet Oncol 2014; 15: 156–63



Adjuvant chemotherapy for local relapse breast cancer

X Pivot Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):125-6.

12^{ème}

Biennale Monégasque de Cancérologie



Cours Francophone d'Oncologie

GRIMALDI FORUM ~ 3 – 6 Février 2016
MONACO

SOUS LE HAUT PATRONAGE DE SAS LE PRINCE ALBERT II DE MONACO

