

Essais cliniques sur petits effectifs? Est- ce possible...

JC Thalabard ^a

^aMAP5 UMR CNRS 8145, Université Paris Descartes & Hôpital Cochin PR1,
APHP

20/11/2014

Drug development for exceptionally rare metabolic diseases : challenging but not impossible (Putzeist et al., 2013)

- ▶ 6000- 8000 maladies rares prévalence $\leq 10/1000000 \simeq 5000$ personnes en Europe
- ▶ Impression faible attractivité industrielle à nuancer
- ▶ Quelques PME innovantes : périmètre action large nécessaire
- ▶ Quelques succès
 - ▶ Mucopolysaccharidose type II et idursulfase (Elaprase)
 - ▶ Tyrosinemia type I et Nitisinone
 - ▶ Syndrome NAGS (déficit en N-Acetyl Glutamate Synthase)
- ▶ \Rightarrow développement difficile mais donc...non impossible
- ▶ Nécessité imaginer nouvelles voies

Quelques dates jalons dans histoire des essais thérapeutiques

- ▶ 18^{ième} : la SRM
- ▶ 19^{ième} : La période de maturation
- ▶ 1947 : Premier essai randomisé (Tuberculose et streptomycine, B Hill)
- ▶ 1950- 1960 : Division des essais cliniques NCI
- ▶ 1988 : Des règles souhaitées par les industriels du médicament
 - ▶ Phase pré-clinique : données animales & Dose létale 50%
 - ▶ Les 3 phases pré- AMM + phase 4 post- AMM
- ▶ Le cadre singulier des Autorisations Temporaires et/ ou Compassionnelles

EBM & Niveaux de Preuve (Day, 2010, Behera et al., 2007) et Acceptabilité Agences Médicaments

EBM : *Un cadre tourné vers la prise en charge optimale d'un patient donné \neq application aveugle résultat seuls ECR!*

- ▶ Un ECR bien conduit, CI/ CE, critère principal et méthodologie **appropriés**
- ▶ Enregistrement médicament : suppose au moins 2 ECR bien conduits, indépendants
- ▶ Plus exceptionnellement 1 seul ECR bien conduit +/- Méta-Analyses

Maladies & Médicaments Orphelins (Buckley, 2008)

- ▶ Maladie orpheline : prévalence $\leq 5/10000$ (Europe)
- ▶ "Le développement des médicaments orphelins posent de nombreux challenges, le principal étant d'obtenir suffisamment de preuves d'efficacité et d'innocuité pour le patient. Outre les difficultés de financement et de recrutement d'investigateurs compétents, la difficulté principale dans ces essais est de recruter un nombre suffisant de bons patients"
- ▶ "Une conception rigide de ne faire que les études qui satisfont tous les critères d'un plan expérimental classique ne peut qu'empêcher l'AMM de médicaments orphelins"
- ▶ Des aspects particuliers
 - ▶ Points importants : Phase "0", réseaux et Registres de suivi
 - ▶ Critères objectifs, exhaustivité des données (les cahiers de laboratoire de CB !)
 - ▶ **méthodes statistiques adaptées !**

Petits essais cliniques (Evans and Ildstad, 2003)

- ▶ Tout essai dont l'effectif disponible est inférieur à l'effectif méthodologiquement correct
- ▶ Conséquence en général d'une contrainte externe
- ▶ Nécessite un **critère** de référence mesurable
 - ▶ Critères non cliniques : biologique, imagerie, imagerie fonctionnelle, etc...
 - ▶ Critères cliniques- scores **validés**

Petits essais cliniques (Evans and Ildstad, 2003)

- ▶ Maladies rares
- ▶ Population d'étude unique
- ▶ Environnement isolé (NASA : astronautes)
- ▶ Thérapies ciblées sur une personne unique
- ▶ Situation d'urgence ; Problème majeur de santé publique
- ▶ Ressources restreintes et forte demande
 - ▶ La question du temps optimal pour un ECR

Inconvénients des Petits Essais Cliniques (Evans and Ildstad, 2003)

- ▶ Importance des fluctuations aléatoires et du facteur *chance*
- ▶ Généralisation difficile
- ▶ Importance des covariables : lien de causalité difficile établir-prise en compte difficile
- ▶ Explication mécanisme d'action pas toujours facile
- ▶ Mal adaptés aux essais médicamenteux pour maladies complexes, substances aux effets in vitro peu marqués
- ▶ La difficulté d'être en situation d'**ambivalence**
 - ▶ Absence d'alternative fréquente mais...(Caldwell et al., 2004, Day, 2010)
 - ▶ **Non indépendance soignants/ soignés**
 - ▶ Absence de données sur les risques/ critères

FDA : Critical Path Opportunities List (2006)

- ▶ Comment accélérer le passage recherche laboratoire - Clinique ?
 - ▶ Développement de biomarqueurs
 - ▶ Amélioration des plans d'expérience pour les essais cliniques
 - ▶ Bio-informatique
 - ▶ Validation de processus de fabrication
 - ▶ Besoin de santé publique
 - ▶ Pédiatrie

Les phases 0 : POC (Shapiro, 2013, Fishman, 2013, van der Meer et al., 2014)

- ▶ Longue histoire : scorbut J Lund, 1753 2 patients ; cancer, moutardes azotés, 1942 1 patient
- ▶ Blocage IL1
 - ▶ Initialement développé dans sepsis (Anakinra), pas succès → abandon par AMGEN
 - ▶ Rôle académiques : MWS et CAPS ciblage plus spécifique IL-1
Canakinumab : POC sur 3 patients
 - ▶ Suivi prescriptions ⇒ Goutte 6 patients....
- ▶ Sclérose Tubéreuse et voie mTOR : mutations gènes TSC1/TSC2 et levée inhibition sur voie mTOR et prolifération tissulaire
 - ▶ +++ POC Astrocytomes : 28 patients traités ; 21 améliorations
 - ▶ Extensions : cancérologie
- ▶ La difficulté des associations de traitement et stratégies optimales

Autorisation conditionnelle et registre de suivi

Exemple : cryopyrin-associated periodic syndrome registry (FCAS, MWS, NOMID) (Tilson et al., 2013)

- ▶ Anticorps monoclonal Canakinumab bloque spécifiquement IL-1 β
- ▶ Dossier approbation : 78 patients \times 42 mois (9 FCAS, 63 MWS, 6 NOMID)
- ▶ Approbation conditionné à un suivi
- ▶ Registre web 2009- 2012
 - ▶ Critères STROBE
 - ▶ 214 patients sur 43 centres dans 13 pays
 - ▶ Données suivi clinique habituel \propto pratiques sur 5 ans
 - ▶ Comité de pilotage
- ▶ Registre développé et maintenu par Novartis/ Quintiles.
Article 1ier signataire Novartis Quelles conditions d'accès ?
Quelles analyses ?

Les thérapeutiques ciblées ne sont pas sans danger...

- ▶ 13/03/2006 : un essai médicamenteux qui tourne mal ! (Senn, 2007, 2002)
 - ▶ AC anti-CD28 (Supermab) : anticorps monoclonal *humanisé*
 - ▶ Chez l'animal : propriétés anti- inflammatoires. Faible risque anticipé d'effets secondaires
 - ▶ Chez l'homme : statut de médicament orphelin dans LLC de type B
 - ▶ Chez l'homme : 1ier Essais Clinique - Phase 1- Doses successives progressives
 - ▶ Investigateur/ Promoteur : CRO TeGenero pour Boehringer Ingelheim dans structure publique
- ▶ 6 volontaires sains victimes de défaillance aiguë multi- organes

Essais cliniques maladies rares (Caldwell et al., 2004)

Importance des essais cliniques pour la connaissance et la clinique

- ▶ Bénéfices participation essai (Effet Hawthorn)
- ▶ Risques participation essai vs pratique clinique usuelle
 - ▶ Une mauvaise image ECR aux yeux public/ soignants ?
 - ▶ Un double standard par rapport pratiques usuelles ?
 - ▶ cf. substances avec AMM adulte utilisées chez enfant dans ou hors ATU I/C
- ▶ Des succès incontestables : hémopathies, cancers & groupes collaboratifs; INCA et 16 centres CLIP² labélisés × 11 essais innovants

Essais cliniques chez l'enfant/ maladies rares (Caldwell et al., 2004)

- ▶ Un cadre législatif imposé (loi 08/2004 & décret 2006)
 - ▶ Conditions possibilité essai thérapeutique chez l'enfant
- ▶ Du consentement chez l'enfant
 - ▶ Le(s) parent(s) & les soignants. *Quelle equivoise ?*
 - ▶ Quelle information ? Quel consentement ?
- ▶ Quels financements ? Financements directs, indirects et le système de santé
- ▶ Une obligation de déclaration (<http://www.ClinicalTrials.org>)
- ▶ Une incitation publique des agences (EMA, FDA, MRC, etc...)

Plan expérimentaux : méthodes Classiques

- ▶ Groupes parallèles
- ▶ Groupes croisés
- ▶ Plan factoriel
- ▶ Plan additionnel (**add-on design**)
- ▶ Plan de retrait aléatoire (**withdrawal design**)
- ▶ Plan d'échappement précoce (**Early Escape design**)

Limites du schéma classique

- ▶ Temps moyen projet/ essai
- ▶ Extensions d'indication
- ▶ Passage adulte - enfant
- ▶ Les évolutions récentes
 - ▶ Thérapies ciblées
 - ▶ Thérapies cellulaires
 - ▶ Maladies rares
 - ▶ Chirurgie innovante : IDEAL recommendations (McCullogh et al., 2009)
 - ▶ **I**dea **D**evelopment **E**xploration **A**ssessment **L**ong-term study

Méthodologie : Paradigme fréquentiste

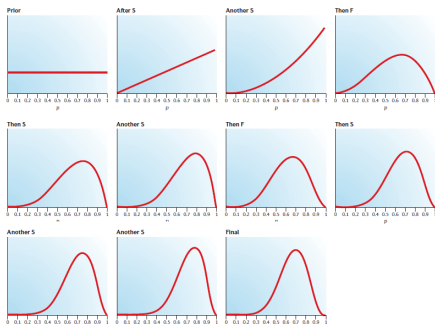
Exemple préliminaire

- ▶ Expérimentation substance M. p probabilité de succès (S)
- ▶ Observation de l'effet M sur 10 patients : SSESSESSSE
- ▶ Approche fréquentiste
 - ▶ $H_0 : p = p_0 = 0.35$ où p_0 "connu" ou estimé dans groupe contrôle
 - ▶ $P(SSFSSSFSSSF/H_0) = 0.02$
 - ▶ **p-value** = $P(7 \text{ ou } 8 \text{ ou } 9 \text{ ou } 10 \text{ succès}/H_0) = 0.03$
- ▶ Importance prise en compte spécificités plan expérimental *a priori*
 - ▶ Essai de screening poursuivi jusqu'à observer 3 échecs, patients évalués au fur et à mesure
Sous $H_0 \Rightarrow (0.35^7)(0.65^3) = 0.004$

Méthodologie : paradigme bayésien (Tan et al., 2003, Berry, 2006b,a)

Proba succès p n'est plus fixe mais vue comme **paramètre** aléatoire Θ qui peut prendre toute valeur entre 0 et 1

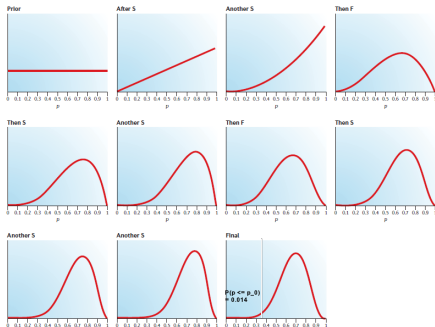
$$P(\Theta = p / SSFSSSFSSSF) = \frac{P(SSFSSSFSSSF / \Theta = p) f(p)}{\int_0^1 P(SSFSSSFSSSF / \Theta = p) f(p) dp}$$



Méthodologie : paradigme bayésien (Tan et al., 2003, Berry, 2006b,a)

Proba succès p n'est plus fixe mais vue comme **paramètre** aléatoire Θ qui peut prendre toute valeur entre 0 et 1

$$P(\Theta = p / SSFSSSFSSSF) = \frac{P(SSFSSSFSSSF / \Theta = p) f(p)}{\int_0^1 P(SSFSSSFSSSF / \Theta = p) f(p) dp}$$

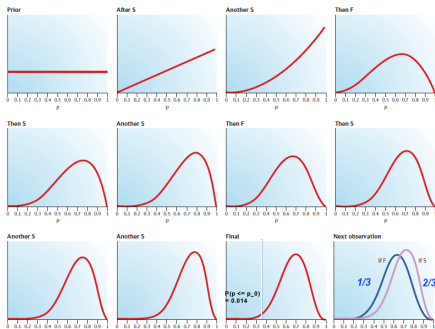


$$P(\Theta \leq 0.35) = 0.014$$

Méthodologie : paradigme bayésien (Tan et al., 2003, Berry, 2006b,a)

Proba succès p n'est plus fixe mais vue comme **paramètre** aléatoire Θ qui peut prendre toute valeur entre 0 et 1

$$P(\Theta = p / SSFSSSFSSSF) = \frac{P(SSFSSSFSSSF / \Theta = p)}{\int_0^1 P(SSFSSSFSSSF / \Theta = p) f(p) dp}$$



Intervalle de **crédibilité**

Méthodologie : Approche bayésienne (Tan et al., 2003)

- ▶ Choix de la distribution "initiale" de p crucial
- ▶ Intérêt résumé informations quantitatives disponibles
 - ▶ Pondération niveau 1 : niveaux preuves ECR (1.0) \leftrightarrow Série cas (0.05)
 - ▶ Pondération niveau 2 : critères, similarités, etc...

Maladie	Traitements	Critère I	Score
Mêmes maladie	Identiques	Survie	1
Même stade			
Même maladie	Similaires	Survie sans Progression	0.9
Stades \neq			
Mêmes sites	Similaires	Proxy	0.5
Bio/Cyto \neq			
Sites \neq	Similarité partielle	Proxy non validé	0.3

- ▶ Particularité schéma bayésien : rien n'est figé \Rightarrow Importance gestion écrite et traçabilité rigoureuses

Méthodes non classiques

- ▶ Méta- Analyse
 - ▶ Méta- analyses planifiées : Importance des registres
 - ▶ Accessibilité données directement/ indirectement !
 - ▶ Méta- analyse *mixte*
- ▶ Méthode N of 1
- ▶ Méthodes séquentielles
- ▶ Méthodes adaptatives
- ▶ Préviation statistique
- ▶ Analyse de décision

Analyse de décision

- ▶ Considération systématique des alternatives et effets bénéfiques/ délétères
- ▶ Estimation par des experts des probabilités correspondantes et utilités
- ▶ Arbre décisionnel
- ▶ Analyse de sensibilité

Design N of 1 (Joy et al., 2014)

- ▶ Suppose une condition chronique, stable dans le temps
- ▶ Effet carry-over. Effet période
- ▶ Modalité du traitement : rapidité à s'établir, à disparaître
- ▶ Possibilité effective de mesures d'effets ?
- ▶ Possibilité d'aveugle ?
- ▶ Dose optimale connue ?
- ▶ Possibilité clinique ? Ethique ? Personnelle ?

Essais flexibles ou adaptatifs (EMA, 2002)

- ▶ Différentes adaptations possibles
 - ▶ Modification de la population cible
 - ▶ Randomisation adaptative en fonction de l'allocation précédente
 - ▶ Modification des hypothèses
 - ▶ Réajustement de la taille de l'échantillon
 - ▶ Changement de l'échelle de doses
 - ▶ Abandon de bras de traitement
 - ▶ Redéfinition de critères de jugements composites
 - ▶ Choix d'une statistique de test plus appropriée
- ▶ Avantages : flexibilité, probabilités d'erreur de type I et II contrôlées
- ▶ Inconvénients : pas nécessairement de gain en terme de nombre de sujets, méthodologie parfois incomprise

Plan adaptatif ou plan flexible (Chow and Chang, 2007, 2008)

- ▶ Schéma adaptatif : schéma utilisant les données accumulées pour décider comment modifier les aspects de l'étude sans altérer la validité et l'intégrité de l'essai. **Stratégie d'amélioration, non de sauvetage !**

- ▶ Trois grandes catégories

Adaptation	Exemples
Prospective	Analyse(s) intermédiaire(s) Arrêt précoce pour Toxicité/ absence Efficacité Ré - estimation de l'effectif
Au temps courant	Critères Inclusion/ Exclusion Dose et modalités d'administration Durée du traitement
Rétrospective	Critère principal Changement d'hypothèses

Randomisation

- ▶ Randomisation habituelle
 - ▶ Simple équilibrée/ déséquilibrée entre bras traitements
Exemple : 2 bras d'intervention, assignation équilibrée avec $P = 0.5$
 - ▶ Stratifiée
 - ▶ En cluster
- ▶ Quelques pièges (biais) liés à randomisation
 - ▶ Biais de recrutement par souci des sujets de rentrer le plus tard possible dans l'essai
 - ▶ Biais accidentel (Efron, 1971) : biais dans l'estimation de l'effet de traitement lié à la non-observation d'une covariable
 - ▶ Biais de sélection : possibilité pour l'investigateur de deviner la nature de la prochaine inclusion

Randomisation adaptative sur le **critère principal**

- ▶ Prise en compte de la réponse des sujets alloués antérieurement
- ▶ Aspect éthique (pédiatrie)
 - ▶ Modèle Play the Winner (PW)
 - ▶ Version randomisée PW (RPW)
 - ▶ Modèle RPW optimisé (ORPW)
 - ▶ Modèle Bandit : approche bayésienne
- ▶ Extensions pour v.a. catégorielles (Flournoy, 2001), v.a. continues, v.a. survie (Rosener, 1997)

Adaptation des hypothèses

- ▶ Méthode de mesure non validée, apparition nouveau marqueur
- ▶ Issues d'autres études non encore parvenues
- ▶ Souhait intégrer nouvelles posologies/ régimes
- ▶ Recommandations DMC, DSMB, CPP, etc...
- ▶ Test de supériorité vs non infériorité...

⇒ Peut- on adapter les hypothèses en cours d'essai ?

Adaptation des hypothèses : Situations courantes

- ▶ Changement H_1 : Supériorité vers Non- infériorité
- ▶ Changement critère I : unique versus composite
Exemple cancérologie : survie, survie sans récidence, réponse objective...
- ▶ Abandon de bras
Lors analyse intermédiaire : pb tolérance, recrutement, etc...
- ▶ Changement H_0 vers H_1

Escalade de doses (O'Quigley et al., 1990, Chevret, 2006)

- ▶ Objectifs
 - ▶ Phase I : dose toxicité Γ (MTD!) [0.15 – 0.35] ?
 - ▶ Phase II : dose efficace avec proba E (> 0.50)
 - ▶ Phase I/II : Dose avec efficacité max sans tox
- ▶ Schéma classique Phase I (3+3) soit traditionnel (TER) soit strict (STER)
Dose de départ $0.10 * LD_{10}$
- ▶ La méthode CRM

La Méthode CRM Phase I (O'Quigley et al., 1990)

- ▶ Modélisation courbe dose x toxicité supposée monotone
 - ▶ Modèle logistique à 2 paramètres $p(x) = \frac{1}{1+b*\exp(-a*x)}$
 - ▶ Pour θ toxicité max fixée, $MTD = \frac{1}{a} \ln \left(\frac{b*\theta}{1-\theta} \right)$
 - ▶ a et b en fait inconnus
 - ▶ Idée est mettre à jour paramètres au fur et à mesure des inclusions (individuelles ou par groupe)
 - ▶ Méthodes possibles : MV, Bayes avec distribution *a priori* sur a et b
 - ▶ Critère d'optimalité sur toxicité par rapport à toxicité max autorisée
- ▶ Extensions : méthodes non paramétriques. Plans up and down

Extension CRM I/II (O'Quigley et al., 2001, Zohar et al., 2003)

- ▶ Couplage Toxicité- Efficacité
- ▶ Partie Toxicité : CRM
- ▶ Partie Efficacité : méthode séquentielle
- ▶ Simulation pour validation bornes partie séquentielle

Essais Séquentiels

- ▶ Une histoire ancienne (SPRT, Wald), une implémentation difficile
- ▶ Les plans expérimentaux en n étapes : Gehan, Simon, etc...
- ▶ Les essais séquentiels groupés
- ▶ Whitehead (2000) : The design and analysis of sequential clinical trials
- ▶ Lan & DeMets : Analyses séquentielles groupées (Reboussin et al., 2000)
<http://www.biostat.wisc.edu/landemets/simple.html>.
R package `Hmisc` `ldBands()`
- ▶ Proschan et al. (2006) : une approche unifiée .

Exemple de diagramme de suivi : essai DAPREB

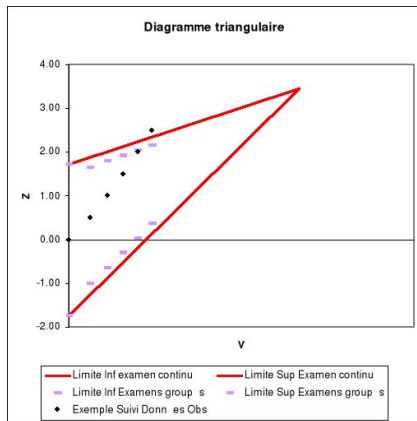


FIGURE : Essai séquentiel groupé : diagramme en sapin Noël

Essais séquentiels en pédiatrie (van der Lee et al., 2010)

- ▶ Période 1963-2007 : 32 articles → 24 exploitables
- ▶ 13 : néonatalogie
- ▶ 15 : paires de variables binomiales. Les paires "ex- aequo" sont exclues analyse finale ; ajout nombre égal nouvelles paires
- ▶ Résultats
 - ▶ 1 étude arrêtée par apparition nouveau traitement
 - ▶ 15 frontière rejet H_0 franchie
 - ▶ 8 frontières non rejet H_0
- ▶ Baisse médiane de 32% nombre patients par rapport essai classique
- ▶ Par simulation, 90^{ème} percentile \approx Taille Essai classique
- ▶ Risque d'"overrunning" si délais suivi et inclusion trop longs

Calibration adaptative

- ▶ Choix taille étude appropriée dépend taille effet attendu, variabilité mesure, α, β
- ▶ Si variabilité observée en fait plus forte, perte de puissance \Rightarrow tentation modifier taille lors analyse intermédiaire
- ▶ Deux modalités pour ré-évaluation de la taille : sans ou avec lever d'aveugle

Importance vrais DMSB, Data Manager & Comité Indépendant !

Adaptive Seamless Phase II/III Design

- ▶ Cas à 2 étapes. But est de fondre II (phase d'apprentissage) et III (phase confirmatoire)
 - ▶ Gain de temps entre les 2 phases
 - ▶ Prix à payer $\alpha = \alpha_{III}$ versus $\alpha = \alpha_{II} \cdot \alpha_{III}$
 - ▶ $\beta = \beta_{III}$ versus $power = power_{II} \cdot power_{III}$
- ▶ Cas avec K étapes. A chaque étape, soit i) arrêt pour inintérêt ; ii) arrêt pour efficacité, iii) poursuite avec élimination des bras en échec

Le patient au coeur de l'innovation : des voies nouvelles ?

www.patientslikeme.com/



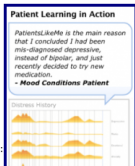
Mental Health Awareness: What do you know about Mood Conditions?

Posted by admin | October 15, 2010

In honor of this month's Mental Illness Awareness Week, here's a snapshot of what's happening in our [PatientsLikeMe Mood community](#). Launched in 2008, the community now has more than 18,000 patients. Below are some interesting facts about the community, so please read and share on!

DID YOU ALSO KNOW...

- You can search for patients under 15+ diagnosis categories, including depression, bipolar, obsessive-compulsive disorder (OCD), post-traumatic stress disorder (PTSD), anxiety, addiction to tobacco, addiction to alcohol, eating disorder and more.
- In a PatientsLikeMe research study recently published in the [Journal of Medical Internet Research](#), we revealed:
 - 26% of responding mood



patientslikeme®

Patients helping patients live better every day.

Search

About

PatientsLikeMe is the leading online community for people with life-changing conditions. Patients embrace the open sharing of personal health data because they believe that information can change the course of their disease.

With a focus on patients and research, our blog reflects knowledge resulting from the shared real-world experiences of our community. Welcome to the genesis of patient-led research.

Stay Connected

- Subscribe via RSS
- Subscribe via Email
- Twitter
- Facebook

Lithium et Sclérose Latérale Amyotrophique

The Value of Openness

patientslikeme™

Patients helping patients live better every day.

[Home](#) | [Archives](#) | [What is our Openness Philosophy?](#)

Search



Does It Work? Lithium and ALS

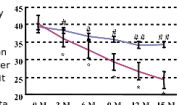
by James Heywood

Update (March 7, 2008): [PatientsLikeMe ALS Lithium Research](#) released.

Does it work?

On February 12th of this year, Proceedings of the National Academy of Sciences (one of the leading science journals) published a paper entitled — Lithium Delays Progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis. After 10 years researching ALS, I believe it is fair to say this paper includes the most promising suggestive set of data from a clinical trial ever published. I say "suggestive" because there are many flaws with both the information presented and with the publication process itself. These flaws make it so that patients and their doctors are left trying to draw conclusions about the use of Lithium to treat ALS, without actually having any realistic confidence in the data or its meaning.

ALSFRS-R (raw data)



About



PatientsLikeMe is the leading online community for people with life-changing conditions. Patients embrace the open sharing of personal health data because they believe that information can change the course of their disease.

With a focus on patients and research, our blog reflects knowledge resulting from the shared real-world experiences of our community. Welcome to the genesis of patient-led research.

Stay Connected

[Subscribe via RSS](#)

[Subscribe via Email](#)

[Twitter](#)

[Facebook](#)

Éléments de conclusion et perspectives

- ▶ Des outils techniques plus ou moins simples
- ▶ Une forte demande pour l'innovation thérapeutique
- ▶ Importance critères observation solides objectifs/ subjectifs
- ▶ Importance projets collaboratifs, partage résultats (biais publication !)...
- ▶ Recueil de données standardisés, registres...
- ▶ Acceptation par autorités régulatrices (EMA, FDA) (Buckley, 2008, Caldwell et al., 2004)

References I

- M. Behera, A. Kumar, H. P. Soares, L. Sokol, and B. Djulbegovic. Evidence-based medicine for rare diseases : implications for data interpretation and clinical trial design. *Cancer Control*, 14(2) : 160–166, Apr 2007.
- D. A. Berry. Bayesian clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*, 5(1) : 27–36, Jan 2006a. doi : 10.1038/nrd1927. URL <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1927>.
- D. A. Berry. Bayesian statistics. *Med Decis Making*, 26(5) : 429–430, 2006b.
- B. M. Buckley. Clinical trials of orphan medicines. *The Lancet*, 371, 2008.
- P. H. Y. Caldwell, S. B. Murphy, P. N. Butow, and J. C. Craig. Clinical trials in children. *Lancet*, 364(9436) :803–811, 2004.
- S. Chevret. *Statistical Methodes for Dose- Finding Experiments*. Wiley, 2006.

References II

- S.-C. Chow and M. Chang. *Adaptive Design Method in Clinical Trials*. Chapman - Hall/ CRC, 2007.
- S.-C. Chow and M. Chang. Adaptive design methods in clinical trials - a review. *Orphanet J Rare Dis*, 3 :11, 2008.
- S. Day. Evidence-based medicine and rare diseases. *Adv Exp Med Biol*, 686 :41–53, 2010.
- C. Evans and S. Ildstad. *Small Clinical Trials : Issues and Challenges.*, volume 1. National Academy Press, 2003.
- M. C. Fishman. Power of rare diseases : found in translation. *Sci Transl Med*, 5(201) :201ps11, Sep 2013. doi : 10.1126/scitranslmed.3006800. URL <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3006800>.

References III

- T. R. Joy, A. Monjed, G. Y. Zou, R. A. Hegele, C. G. McDonald, and J. L. Mahon. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med*, 160(5) :301–310, Mar 2014. doi : 10.7326/M13-1921. URL <http://dx.doi.org/10.7326/M13-1921>.
- B. Kinder and F. X. McCormack. Clinical trials for rare lung diseases : lessons from lymphangiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*, 8(1) :71–79, Mar 2010. doi : 10.1089/lrb.2009.0027. URL <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2009.0027>.
- P. McCullogh, D. G. Altman, W. B. Campbell, D. R. Flum, P. Glasziou, J. C. Marshall, and J. Nicholl. No surgical evaluation without evaluation : the ideal recommendations. *Lancet*, 374(9701) :1105–1112, 2009.
- J. O'Quigley, M. Pepe, and L. Fisher. Continual reassessment method : a practical design for phase i clinical trials in cancer. *Biometrics*, 46, 1990.

References IV

- J. O'Quigley, M. D. Hughes, and T. Fenton. Dose-finding designs for hiv studies. *Biometrics*, 57(4) :1018–29, 2001. 0006-341x Journal Article.
- M. A. Proschan, K. K. Gordon Lan, and J. Turk Wittes. *Statistical Monitoring of Clinical Trials : A Unified Approach*. Statistics for Biology and Health. Springer, 2006.
- M. Putzeist, A. K. Mantel-Teeuwisse, C. C. G.-d. Wied, A. W. Hoes, H. G. M. Leufkens, and R. L. A. de Vruueh. Drug development for exceptionally rare metabolic diseases : challenging but not impossible. *Orphanet J Rare Dis*, 8 :179, 2013. doi : 10.1186/1750-1172-8-179. URL <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-179>.
- D. M. Reboussin, D. L. DeMets, K. M. Kim, and K. K. Lan. Computations for group sequential boundaries using the lan-demets spending function method. *Control Clin Trials*, 21 (3) :190–207, Jun 2000.

References V

- S. Senn. Ethical considerations concerning treatment allocation in drug development trials. *Stat Methods Med Res*, 11(5) : 403–411, Oct 2002.
- S. Senn. Lessons from tgn 1412. *Applied Clinical Trials*, pages 18–22, 2007.
- G. Shapiro. Q & a : Geoffrey shapiro. *Cancer Discovery*, page 1089, 2013.
- S.-B. Tan, K. B. G. Dear, P. Bruzzi, and D. Machin. Strategy for randomised clinical trials in rare cancers. *BMJ*, 327(7405) : 47–49, 2003. doi : 10.1136/bmj.327.7405.47.

References VI

- H. Tilson, P. Primatesta, D. Kim, B. Rauer, P. N. Hawkins, H. M. Hoffman, J. Kuemmerle-Deschner, T. van der Poll, and U. A. Walker. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases : lessons from the cryopyrin-associated periodic syndrome registry. *Orphanet J Rare Dis*, 8 :139, 2013. doi : 10.1186/1750-1172-8-139. URL <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-139>.
- J. H. van der Lee, J. Wesseling, M. W. Tanck, and M. Offringa. Sequential design with boundaries approach in pediatric intervention research reduces sample size. *J Clin Epidemiol*, 63 (1) :19–27, Jan 2010.
- J. W. M. van der Meer, A. Simon, and C. A. Dinarello. Comment on "power of rare diseases : found in translation". *Sci Transl Med*, 6(219) :219le1, Jan 2014. doi : 10.1126/scitranslmed.3007911. URL <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3007911>.

References VII

- J. Whitehead. *The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials*. Statistics in Practice. Wiley, 2nd edition, 2000.
- S. Zohar, A. Latouche, M. Taconnet, and S. Chevret. Software to compute and conduct sequential bayesian phase i or ii dose-ranging clinical trials with stopping rules. *Computer Methods Programs Biomed*, 72(2) :117– 125, 2003.