

Schéma de recherche de dose dans les **essais de phase I** : comparaison par simulations dans un cadre temporel

A Doussau ^{1,2}, MC Le Deley ³, B Asselain ¹,

G Vassal ³, X Paoletti ¹

1 - Institut Curie,

2 - CHU de Bordeaux, CIC-EC7,

3 - Institut Gustave Roussy

Introduction : Essais de phase I

- Objectif → recherche de la **Dose Maximale Tolérée (MTD)**
 - dose qui sera recommandée pour poursuivre en phase II
- Critère de jugement
 - Survenue de **Toxicité dose limitante (DLT)**
 - fin 1^{er} cycle traitement
- Plusieurs schémas d'escalade de dose disponibles
 - Traditionnel 3+3
 - 3 patients minimum évalués / essai « suspendu »
 - Règle d'escalade/désescalade
 - Si 2 DLT : palier inférieur **d-1**
 - Si 1 DLT / 3 : même palier **d**
 - Si 0 DLT / 3 (ou 1 DLT / 6) : palier **d+1**
 - **MTD : dose ≤ 1 DLT / 6**
 - 2 DLT au palier supérieur

Introduction (2) : Phase I oncologie pédiatrique

- Données de phase I (ou +) disponibles chez l'adulte
 - Profil de toxicité connu
 - Arsenal thérapeutique réduit, maladies rares
 - 3+3 → refus inclusion (essai ouvert suspendu) = problème
- → développement de schémas spécifiques
 - Ex : Rolling 6 (R6) *Skolnik J Clin Oncol 2008*
 - Essais de phase I sûrs en pédiatrie
 - Contraintes (suspension)
 - Traitement de 6 patients / palier avec 3+3 (le plus souvent)
 - → 6 patients / palier
 - Déf. MTD idem
- Autre méthodes : basées sur modélisation séquentielle

3

Continual Reassessment Method (CRM)

Méthode d'escalade de dose guidée par un modèle

- Modélisation de relation dose-toxicité
- Ré-estimation séquentielle de la relation dose-toxicité
 - Selon informations disponibles
- Estimation de la probabilité de toxicité de chaque dose
 - → choix de la dose suivante la plus proche d'une cible de toxicité (ex. 20 %)
- Méthode bayésienne → Estimation par la méthode du maximum de vraisemblance (*O'Quigley, 1996*)
 1. Amorçage (→ hétérogénéité)
 2. Modélisation
 3. Arrêt
 4. Dose recommandée (*MTD*) : donnée par modèle

4

Objectif

- Comparer trois méthodes
 - **Méthodes séquentielles / algorithme prédéfini**
 - 1) **3+3**
 - 2) **R6**
 - **3) CRM**
 - Modèle logistique à un paramètre
 - Pente fixe
 - Arrêt : après 10 patients à une même dose
- Critères de comparaison
 - Durée essais
 - Proportion d'essais recommandant la dose cible
 - % essais recommandant dose < ou >
 - Nb de patients (pts) traités, pts refusés (« skip »)
 - % de pts traités à chaque dose
 - Toxicité globale (%)

5

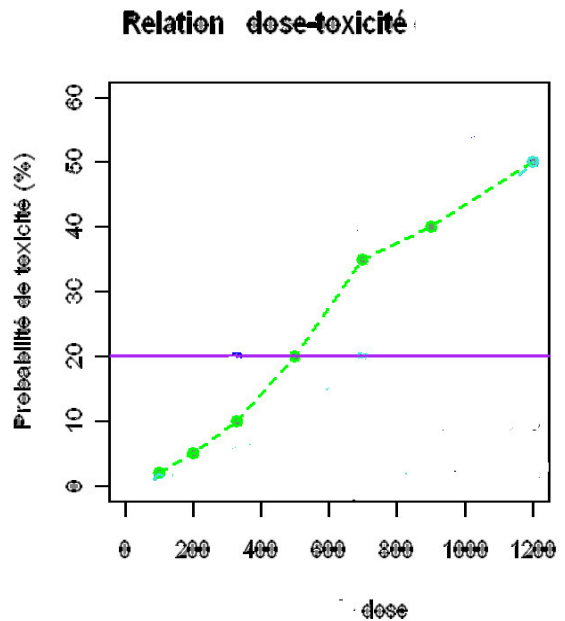
Méthode « *discrete event simulation* »

- Durée du cycle de traitement fixe (par ex. 21 j)
- Génération d'une population de patients éligibles
- Cadre temporel
 - Arrivée séquentielle des patients
 - Délai moyen entre deux patients fixé (par ex. 10 j)
 - **Délais générés de manière aléatoire (loi Exponentielle)**
 - Si essai ouvert : inclusion
 - Attribution de la dose **selon méthode (3+3, R6, CRM)**
 - Simulation DLT au cours 1^{er} cycle (**loi Exponentielle**)
 - selon probabilité de tox du palier de dose attribué
 - Si essai suspendu : refusé « skip »
 - Etc.
 - A la fin de l'essai : une dose est recommandée (MTD_i)
- Simulation de 1000 essais / méthode (logiciel R)
 - ➔ distribution (% ou médiane, 1^{er}-3^{ème} quartile)

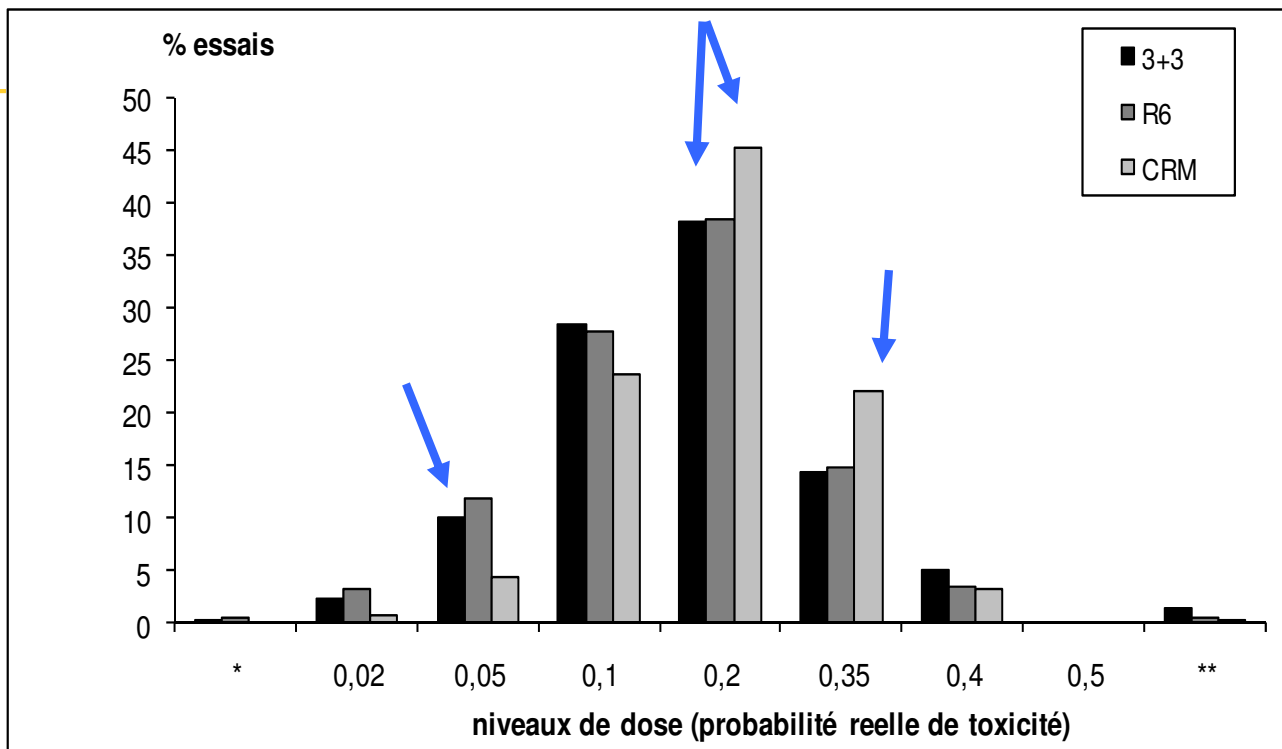
6

Résultats

- N = 3 méthodes X 1000 essais
- Durée cycle : 21 j
- Délai moy entre 2 patients : 10 j
- DMT = dose 4 (20% toxicité)
- % Recommandation dose 4
 - 3+3 : 38,2 %
 - R6 : 38,4 %
 - CRM : 45,3 %



7



* 2 DLT au premier niveau, ** dernier niveau atteint (exploration niveau supérieur pour 3+3 et R6 ou aucune toxicité pendant initiation CRM)

Durée cycle 21 j, délai moy entre 2 patients 10j, DMT théorique : dose 4 (20% toxicité)

8

Situation classique : nombre de pts, durée, % toxicité

	N pts traités		N pts « skip »	
	méd.	IQR	méd.	IQR
3+3	20	17-23	11	8-14
R6	25	21-29	4	3-7
CRM	23	20-26	4	2-7

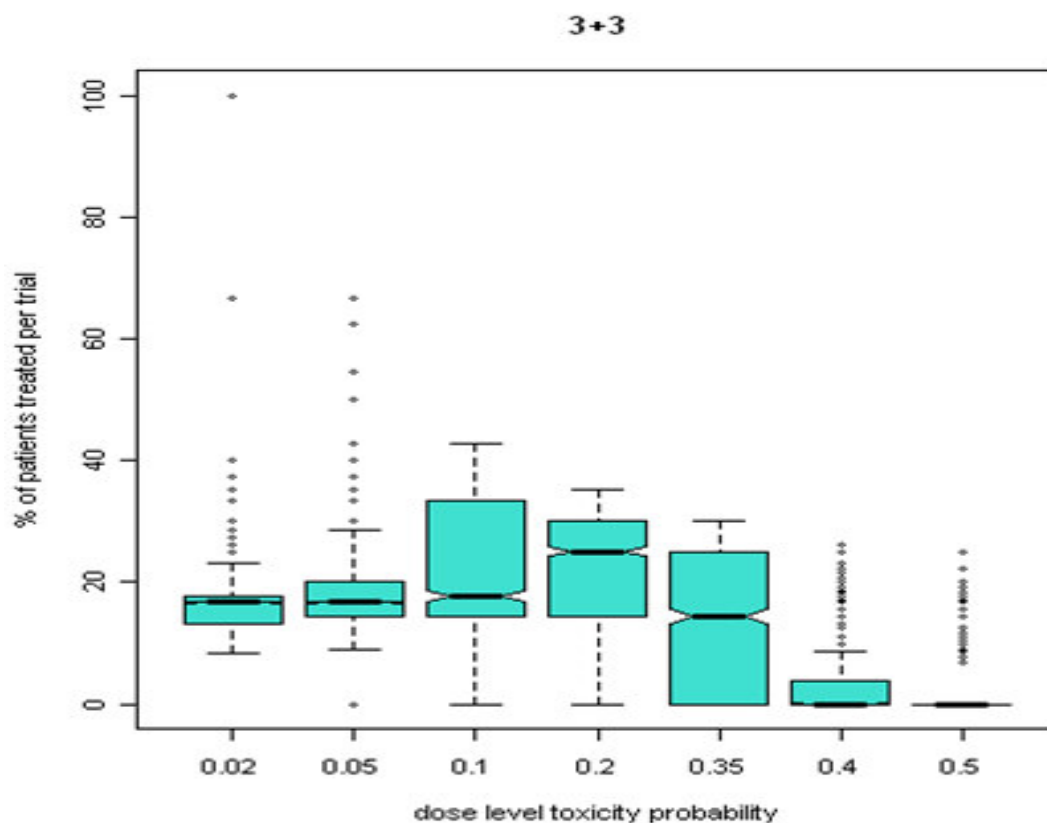
	% toxicité		N DLT	
	méd.	IQR	méd.	IQR
3+3	17	13-19	3	2-3
R6	13	11-17	3	2-4
CRM	16	13-19	4	3-4

Durée cycle 21 j, délai moy entre 2 patients 10j, DMT théorique : dose 4 (20% toxicité)

IQR = intervalle interquartile

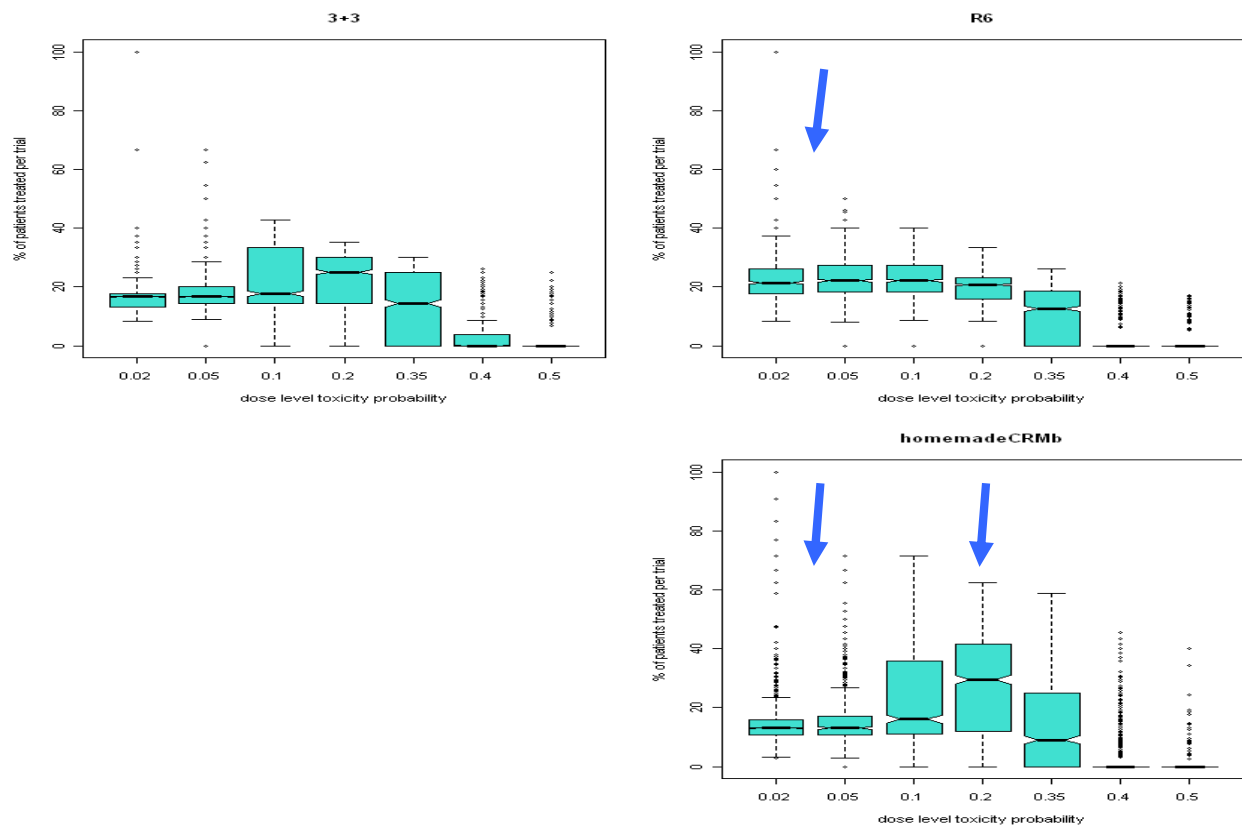
9

Distribution % pts traités / palier



10

Distribution % pts traités / palier



En résumé : situation classique

- R6 permet d'éviter refus patients / 3+3
 - nb patients traités aux paliers bas ↑
 - durée d'étude : peu de différence
- taux de toxicité plus bas R6
 - plus grand nombre de patients traités aux paliers bas
- CRM semble intéressante
 - Idem R6 en termes de durée,
 - Meilleure proportion de recommandation de la bonne dose
 - Mais % recommandation dose 5 ↑
 - Patients « non exclus » mieux utilisés
 - plus de patients à la bonne dose / R6
- Equivalence en terme de durée

Effet variation rythme d'inclusion

- Lorsque délai d'inclusion entre 2 patients augmente de 5 j à 84 j (durée du cycle 21j) :
 - Pas d'impact
 - % recommandation des différentes doses
 - CRM : 45 %
 - 3+3 et R6 : 38 %
 - Même impact
 - La durée totale d'étude : augmente proportionnellement
 - Nb de patients « skippés » : décroît → 0
 - Variations avec le rythme d'inclusion
 - Diminution du nombre de sujets traités pour R6 et CRMb
 - Médiane de 20 pts
 - Toxicité
 - Augmente avec CRM (médiane 17 %) et R6 (médiane 15 % idem 3+3)
 - » CRM : nb de patients traités au doses basses ↓

13

Recommandations / perspectives

- Critère majeur % de cas recommandant la bonne dose
 - CRM > 3+3 ou R6
 - Toutes : performances mitigées
- Evaluation du R6 / 3+3
 - Si le délai d'inclusion entre 2 patients >> durée cycle
 - Pas de bénéfice du R6
 - Si délai d'inclusion entre 2 patients < durée cycle
 - R6 : pas de suspension inclusion
- Perspectives
 - Mise à disposition outil informatique aider à planifier essai ?
 - en fonction d'hypothèses
 - relation dose-toxicité / durée du cycle / recrutement attendu

14

Bibliographie

Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design.

[Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, Patel D, Adamson PC.](#) J Clin Oncol. 2008 Jan 10;26(2):190-5.

Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency.

[Lee DP, Skolnik JM, Adamson PC.](#) J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8431-41.

Continual reassessment method: a likelihood approach. [O'Quigley J, Shen LZ.](#)

Biometrics. 1996 Jun;52(2):673-84.

Remerciements

- **Institut Curie**
 - **Xavier Paoletti**
 - **Bernard Asselain**
 - **Yann de Rycke**
 - **Eléonore Gravier**
 - **Fabien Valet**
- **CIC-EC7 Bordeaux**
 - **Geneviève Chêne**
 - **Simone Mathoulin-Pélissier**

