

# Prise en compte des toxicités modérées et gradées dans les essais de recherche de dose

Monia Ezzalfani

1<sup>ère</sup> année de thèse, Biostatistique (Université Paris-Sud 11)

Dr Marie-Cécile Le Deley, Institut Gustave-Roussy

Sarah Zohar, Inserm, UMRS-717, Hôpital Saint-Louis

# Critère de jugement dans les phases I

---

- Classiquement : **Toxicité Dose Limitante (DLT)**
- La dose à recommander est le plus souvent définie comme la dose associée à un pourcentage jugé acceptable de Toxicité Dose Limitante (DLT)  
=> pourcentage-cible de DLT ( $p^*$ )
- **Toxicité Dose Limitante = variable binaire**  
dérivée de l'évaluation de la toxicité sur plusieurs organes.  
  
Non prise en compte
  - de la multiplicité des événements toxiques
  - des toxicités modérées
- Critère non adapté dans les essais de recherche de dose de thérapies ciblées : peu de DLT attendues

# Choix du critère de jugement

---

Peut-on proposer et prendre en compte, dans les essais de recherche de dose, un résumé de la toxicité observée autre que « DLT oui/non » ?

⇒ Comment résumer la toxicité observée par une **variable continue** ?

## Bekele et Thall (JASA 2004)

- Construction d'une mesure résumée de la toxicité observée prenant en compte l'ensemble des toxicités gradées et détermination de la mesure-cible correspondante ( $\mu^*$ )
- La méthode de Bekele est-elle utilisable ?

# Contexte clinique de l'étude

---

- Essai de phase I en pédiatrie évaluant l'erlotinib
- Objectif: Déterminer la dose à recommander d'erlotinib chez des enfants souffrant d'une tumeur du tronc cérébral
  - Dose recommandée définie comme la dose associée à 20% de Toxicité Dose Limitante
  - 21 enfants, 5 doses évaluées
  - Seulement 2 Toxicités Dose Limitantes observées, dont 1 événement neurologique d'imputabilité discutable
  - Toxicités modérées fréquentes, en particulier toxicité dermatologique, dont la folliculite (38% grade 1 et 29% grade 2)
- Peut-on construire une mesure résumée de la toxicité dermatologique ?

# Comment construire cette mesure de toxicité ?

---

Démarche générale (Bekele et Thall, JASA 2004) :

## 1) Construction d'une mesure continue de toxicité

- ⇒ Définition de poids pour chaque type et grade de toxicité
- ⇒ Somme des poids des toxicités observées pour chaque patient

NB: Ces « poids » peuvent être différents des grades CTC, ex: fatigue de grade 4 moins « grave » cliniquement que myélosuppression de grade 4 associée à de la fièvre

## 2) Définition de la mesure cible de toxicité

= mesure de toxicité jugée acceptable ( $\mu^*$ )

Définie à partir de cohortes de patients hypothétiques

Aller-retour possible entre les deux étapes pour assurer leur cohérence

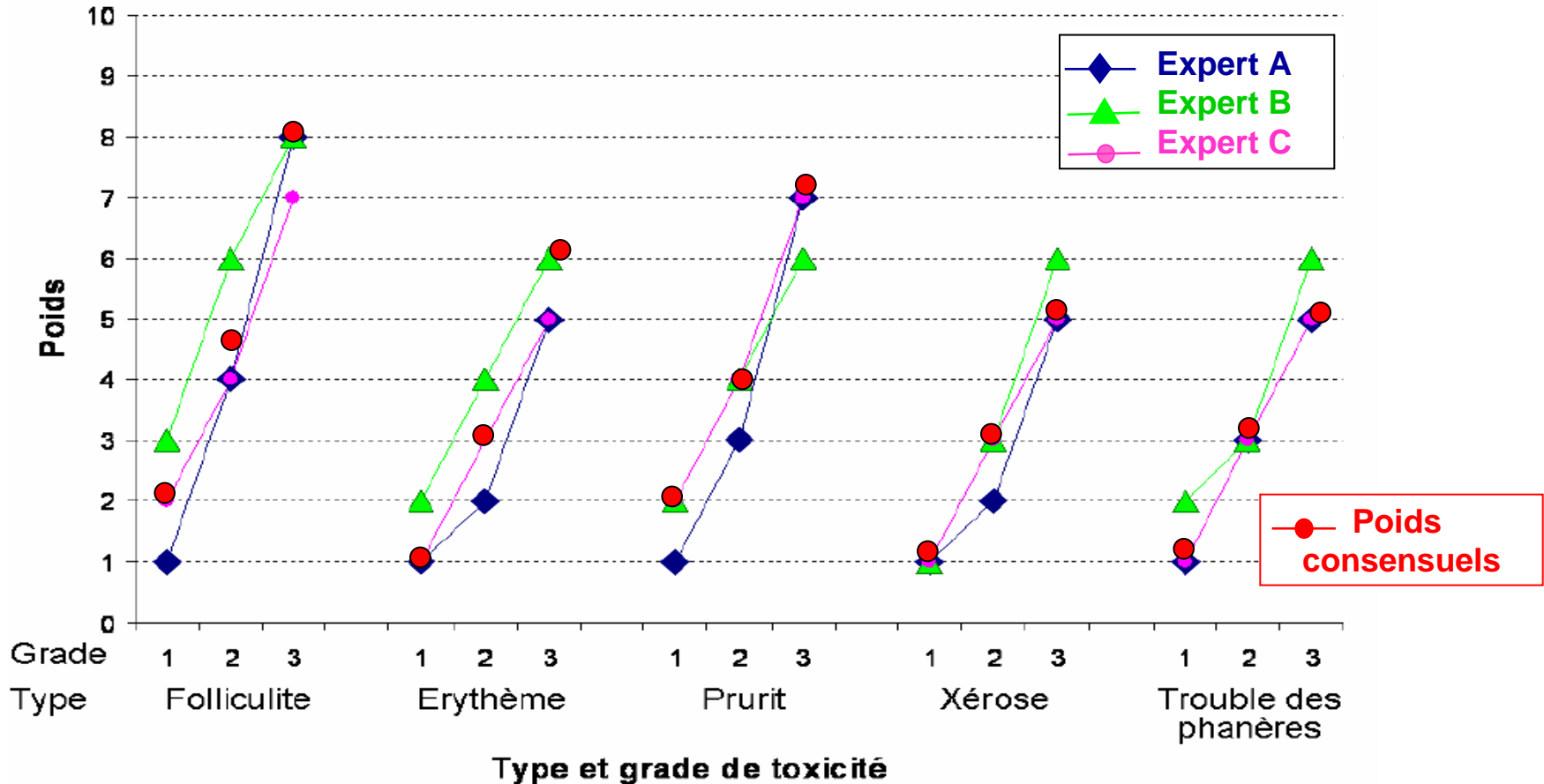
# Défini° de poids pour la toxicité dermatologique

---

- 3 experts interviewés (A, B et C)
- Mission : définir des poids entre 0 et 10 pour les différents grades possibles (1, 2 ou 3) de
  - folliculite,
  - érythème,
  - prurit,
  - xérose et
  - trouble des phanères
- 1<sup>ères</sup> réponses obtenues indépendamment
- Puis réunion commune pour définir des poids consensuels

# Définit° de poids pour la toxicité dermatologique

- 1<sup>ers</sup> résultats : processus compris, propositions des experts assez homogènes



- Discussion riche, mais consensus obtenu facilement, non remis en question ensuite

# Quel résumé de toxicité pour chaque patient ?

---

- Bekele propose de faire la somme des poids, mais somme identique pour des profils de toxicité très différents

Ex : Patient 1

$P_1 = \text{Folliculite } 1 + \text{Prurit } 1 + \text{Xérose } 2$

$P_1 = (2, 0, 2, 3, 0)$

Somme<sub>1</sub> = 7

Patient 2

$P_2 = \text{Prurit } 3$

$P_2 = (0, 0, 7, 0, 0)$

Somme<sub>2</sub> = 7

Même importance clinique  
dans le processus d'escalade de dose ?

- Alternative : norme euclidienne des poids

Norme<sub>1</sub> =  $\sqrt{2^2 + 2^2 + 3^2} = 4.12$  versus Norme<sub>2</sub> = 7

La norme reflète mieux la gravité relative  
de ces profils aux yeux des cliniciens.



# Création de 23 cohortes hypothétiques

## Erlotinib trial Dose-finding process Hypothetical cohorts

#	Patients	Your decision for next patients (please tick one box)	Comment
1	Folliculitis 1 + Erythema 1 + Dry skin 1 + Long eye lashes 1	<input type="checkbox"/> Escalate <input type="checkbox"/> Repeat <input type="checkbox"/> De-escalate	
	Folliculitis 2 + Erythema 1 + Pruritis 2		
	Folliculitis 1 + Erythema 2 + Dry skin 1		
	Folliculitis 2 + Erythema 2		
2	Erythema 2 + Dry skin 1 + Pruritis 1	<input type="checkbox"/> Escalate <input type="checkbox"/> Repeat <input type="checkbox"/> De-escalate	
	Erythema 2 + Dry skin 1		
	Erythema 2		
	Folliculitis 1 + Erythema 2 + Dry skin 1		
3	Folliculitis 1 + Long eye lashes 1	<input type="checkbox"/> Escalate <input type="checkbox"/> Repeat <input type="checkbox"/> De-escalate	
	Folliculitis 2 + Erythema 2 + Dry skin 1 + Pruritis 1		
	Folliculitis 1 + Pruritis 1 +		
	Folliculitis 2 + Erythema 1 + Pruritis 1		
4	Folliculitis 2 + Erythema 1 + Dry skin 2 + Pruritis 1	<input type="checkbox"/> Escalate <input type="checkbox"/> Repeat <input type="checkbox"/> De-escalate	
	Folliculitis 1 + Dry skin 2 + Pruritis 1 + Long eye lashes 1		
	Erythema 1 + Dry skin 1 + Pruritis 1 + Long eye lashes 1		
	Folliculitis 2 + Erythema 2 + Dry skin 1 + Pruritis 2 + Long eye lashes 1		

# Décision des experts / cohortes hypothétiques

1ères réponses

Cohorte	Somme	Norme	A1	B1	C1
7	2,50	1,90	E	E	E
11	3,50	2,28	E	E	E
21	3,63	2,64	E	E	E
15	3,75	2,65	E	E	E
6	4,13	3,13	E	E	E
8	4,38	3,15	R	E	E
9	5,00	3,27	E	E	E
2	4,75	3,41	R	E	E
16	5,63	3,49	E	E	E
5	5,25	3,71	E	E	E
13	6,13	3,76	R	E	E
17	7,13	3,82	E	E	E
22	6,88	3,84	E	E	E
3	6,25	3,99	E	E	E
10	7,25	4,15	R	R	E
1	7,00	4,47	R	E	E
23	6,88	4,63	E	R	E
4	9,25	4,90	R	R	E
14	6,50	5,16	D	D	R
12	10,13	6,86	D	D	D
18	8,63	7,40	D	D	D
19	11,88	8,15	D	D	D
20	11,88	9,10	D	D	D

Décision pour la cohorte suivante

**E** : Escalader au palier supérieur

**R** : Répéter la dose

**D** : Dé-escalader au palier inférieur

# Décision des experts / cohortes hypothétiques

1ères réponses

2èmes réponses

Cohorte	Somme	Norme	1ères réponses			2èmes réponses		
			A1	B1	C1	A2	B2	C2
7	2,50	1,90	E	E	E	E	E	E
11	3,50	2,28	E	E	E	E	E	E
21	3,63	2,64	E	E	E	E	E	E
15	3,75	2,65	E	E	E	E	E	E
6	4,13	3,13	E	E	E	E	E	E
8	4,38	3,15	R	E	E	E	E	E
9	5,00	3,27	E	E	E	E	E	E
2	4,75	3,41	R	E	E	E	E	E
16	5,63	3,49	E	E	E	E	E	E
5	5,25	3,71	E	E	E	E	E	E
13	6,13	3,76	R	E	E	E	E	E
17	7,13	3,82	E	E	E	E	E	E
22	6,88	3,84	E	E	E	E	E	E
3	6,25	3,99	E	E	E	E	E	E
10	7,25	4,15	R	R	E	R	E	E
1	7,00	4,47	R	E	E	E	E	E
23	6,88	4,63	E	R	E	R	E	E
4	9,25	4,90	R	R	E	E	E	E
14	6,50	5,16	D	D	R	R	R	R
12	10,13	6,86	D	D	D	D	R	R
18	8,63	7,40	D	D	D	D	D	R
19	11,88	8,15	D	D	D	D	D	R
20	11,88	9,10	D	D	D	D	D	D

# Décision des experts / cohortes hypothétiques

1ères réponses      2èmes réponses

Cohorte	Somme	Norme	A1	B1	C1	A2	B2	C2	Consensus
7	2,50	1,90	E	E	E	E	E	E	E
11	3,50	2,28	E	E	E	E	E	E	E
21	3,63	2,64	E	E	E	E	E	E	E
15	3,75	2,65	E	E	E	E	E	E	E
6	4,13	3,13	E	E	E	E	E	E	E
8	4,38	3,15	R	E	E	E	E	E	E
9	5,00	3,27	E	E	E	E	E	E	E
2	4,75	3,41	R	E	E	E	E	E	E
16	5,63	3,49	E	E	E	E	E	E	E
5	5,25	3,71	E	E	E	E	E	E	E
13	6,13	3,76	R	E	E	E	E	E	E
17	7,13	3,82	E	E	E	E	E	E	E
22	6,88	3,84	E	E	E	E	E	E	E
3	6,25	3,99	E	E	E	E	E	E	E
10	7,25	4,15	R	R	E	R	E	E	R
1	7,00	4,47	R	E	E	E	E	E	R
23	6,88	4,63	E	R	E	R	E	E	R
4	9,25	4,90	R	R	E	E	E	E	R
14	6,50	5,16	D	D	R	R	R	R	R
12	10,13	6,86	D	D	D	D	R	R	D
18	8,63	7,40	D	D	D	D	D	R	D
19	11,88	8,15	D	D	D	D	D	R	D
20	11,88	9,10	D	D	D	D	D	D	D

$\mu^*$   
= 4.66

# Conclusion et Discussion

---

- Intérêt d'une mesure résumée de toxicité autre que DLT
- Construction faisable sans trop de difficulté
- Diversité des réponses illustre la différence des points de vue, des motivations dans les décisions
  - Inquiétude : toxicité trop élevée si dose supérieure ?  
ex: folliculite grade 2  
=> risque infectieux si plus sévère ?
  - Inconfort pour le patient, même si « peu grave »  
ex: prurit
  - Toxicité dermatologique « marqueur » de l'activité biologique du médicament : surrogate pour identifier la dose biologiquement active ?



**Merci de votre attention !**