

Méthodes pour la recherche de dose de traitements ciblés : nouvelles pistes

Dose finding methods for targeted agents: new perspectives

X. Paoletti¹, S. Postel-Vinay², V. Servois³, A. Doussau⁴, L. Ollivier³, C. Le Tourneau²

¹Service de biostatistique, Inserm U900, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, Paris, France
<xavier.paoletti@curie.net>

²Département d'oncologie médicale, Unité d'investigation clinique, Institut Curie, Paris, France

³Département d'imagerie médicale, Institut Curie, Paris, France

⁴Unité de soutien méthodologique à la recherche clinique, Centre d'investigation clinique-épidémiologie clinique 7, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Article reçu le 27 octobre 2010,
accepté le 28 octobre 2010

Tirés à part : X. Paoletti

Résumé. Contexte. La définition et l'identification de la dose optimale d'un nouveau traitement en oncologie ont été établies à l'ère des agents cytotoxiques. Traditionnellement, c'était la dose maximale tolérée (DMT) définie par l'apparition de toxicité limitant la dose. L'avènement des agents moléculairement ciblés, dont les mécanismes d'action semblent entraîner une modification des relations entre la dose, l'activité et la toxicité classiquement observées avec les molécules cytotoxiques, remet en cause ce paradigme. **Méthodes.** Nous présentons ici une revue des critères d'évaluation plus ou moins nouveaux qui sont explorés pour définir la dose optimale, ainsi que des méthodes statistiques de recherche de dose innovante développées pour ces critères. L'utilisation de la dynamique temporelle (dynamique tumorale, toxicités aux différents cycles) et de critères d'évaluation continus nous semble particulièrement importante dans le contexte des phases précoces. Nous présentons des résultats de simulations qui montrent les gains potentiels dans un tel contexte. **Conclusions.** Les essais de phase I ne doivent pas abandonner la recherche de la DMT des agents ciblés, mais la définition de la dose recommandée pour les essais de phase II devrait intégrer d'autres critères plus sensibles et plus discriminants en s'inspirant de ce qui peut se faire dans d'autres disciplines médicales au cours des essais de phase II de type *dose-ranging*. ▲

Mots clés : recherche de dose, dynamique tumorale, toxicité tardive, biomarqueur, imagerie, pharmacocinétique

Abstract. Background. The definition of the optimal dose of a new compound and the design for identifying this dose have been set up for treatment with cytotoxic activity. The optimal dose is typically the Maximum Tolerated Dose (MTD) defined by the occurrence of severe toxic side effects during the first course of treatment. In the era of molecularly targeted therapies (MTA), where the mechanistic relations between the dose, the activity and the toxicity are probably different, how relevant these definitions and designs are? **Methods.** We present here a review of the outcomes of potential interest for defining the optimal dose and we present several statistical innovative dose finding methods. Longitudinal data (tumour growth, repeated evaluation of toxic side effects) and continuous outcomes appear particularly promising for early phase trials. **Conclusions.** Phase I dose finding method for molecularly targeted agents should continue to identify the MTD, but the dose recommended for phase II trials should not be systematically defined as the MTD and should incorporate other endpoints. In particular, more sensitive and more discriminatory endpoints are necessary. They needn't be good surrogate of the clinical benefit, but they should allow for ranking several doses. Experience from other medical specialties, such as phase II dose-ranging trials could be considered. ▲

Key words: dose finding, tumour growth, late toxicity, biomarker, imaging, pharmacokinetics

Introduction

On estime qu'environ 800 nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement (<http://www.phrma.org>1987-2009), nombre jamais atteint auparavant. L'immense majorité d'entre elles ont des mécanismes d'action dits moléculairement ciblés (thérapies moléculaires ciblées ou TMC), et pour

www.phrma.org1987-2009), nombre jamais atteint auparavant. L'immense majorité d'entre elles ont des mécanismes d'action dits moléculairement ciblés (thérapies moléculaires ciblées ou TMC), et pour

beaucoup, seule une administration chronique — fréquemment orale — permet de maintenir la pression thérapeutique. À quelle dose les administrer ? Comment utiliser au mieux les données disponibles pour identifier la dose optimale, en particulier les biomarqueurs de l'activité et de l'imagerie ? Quelles méthodes statistiques sont à notre disposition pour les études précoces des TMC ?

Les essais de phase I en cancérologie sont la première étape du développement clinique d'une nouvelle molécule. L'objectif est de décrire le profil de toxicité à différentes doses croissantes, mais surtout d'identifier la dose « optimale » qui fera l'objet des recherches ultérieures (phase II et peut-être phase III). Ces essais sont d'habitude réalisés chez des patients non sélectionnés sur le type tumoral et ayant échappé aux traitements standard. Les paradigmes et principes de cette recherche de dose ont été établis pendant les décennies où les traitements étudiés étaient de nature cytotoxique. En particulier, suivant l'idée que « plus, c'est mieux », la dose recommandée pour les essais de phases II (RP2D) était — et est toujours dans la grande majorité des cas — la dose la plus élevée qui puisse être administrée, c'est-à-dire conduisant à environ 20 % de toxicités sévères limitant la dose (DLT). C'est ce qu'on appelle la dose maximale tolérée (DMT). Le critère d'évaluation principal est donc la DLT, usuellement définie comme les toxicités hématologiques de grade 4 et non hématologiques de grades 3 ou 4 au cours du premier cycle de traitement. Les méthodes statistiques et les plans d'expérience pour l'identification de cette dose appartiennent à deux grandes familles : les méthodes algorithmiques (3 + 3) et les méthodes reposant sur des modèles. Elles ont été décrites largement dans d'autres publications [1-3]. On retiendra que sur de faibles échantillons (15 à 40 patients) et avec ce critère DLT oui/non, il est impossible d'avoir une bonne précision statistique, et d'avoir la certitude d'avoir identifié cette DMT [4, 5]. Toutefois, les investigateurs collectent de très nombreuses informations qui ne sont pas utilisées formellement pour définir la dose.

Avec l'émergence des thérapies ciblées, la DMT n'est plus systématiquement atteinte [6]. De façon plus générale, un certain nombre de postulats sont remis en question [7] :

– la toxicité est-elle le meilleur et seul critère d'évaluation pour identifier la dose optimale ?

– l'étude du premier cycle de traitement correspond-elle à la meilleure fenêtre pour l'évaluation thérapeutique ?

– ces médicaments étant ciblés, l'inclusion de tous types de tumeurs, sans sélection au préalable sur l'expression du biomarqueur d'intérêt, est-elle toujours la plus pertinente ?

– la mesure de l'activité antitumorale doit-elle rester un critère secondaire ? Les critères de réponse de type RECIST sont-ils les plus adaptés pour mesurer cet effet ?

Bien que ces spécificités soient régulièrement discutées, la recherche de la dose repose toujours largement sur la méthodologie mise en place à l'ère des cytotoxiques.

Dans cet article, nous présentons certaines pistes actuellement discutées et plus ou moins novatrices pour l'évaluation des TMC. Nous insistons d'abord sur l'utilité d'intégrer plus de critères d'évaluation dans les schémas d'escalade de dose. En particulier, les biomarqueurs et l'imagerie nous semblent être appelés à jouer un rôle central. Nous exposerons ensuite les avantages de prendre en compte la cinétique (ou dynamique) des paramètres biologiques ou d'imagerie pour mesurer l'activité antitumorale et nous proposerons une méthode statistique novatrice pour cette application. Enfin, nous nous intéresserons aux plans d'expérience pour la caractérisation de ces biomarqueurs, que ce soit les nouvellement arrivées « phase 0 » et les essais dits *windows trials* souvent réalisés en préopératoire chez des patients nouvellement diagnostiqués.

Critères de jugement

Limites des critères uniques

Si on peut raisonnablement considérer que la toxicité augmente avec la dose d'un TMC, la relation linéairement croissante entre l'effet antitumoral et la dose est plus controversée [8]. La dose optimale est-elle toujours la DMT ? Celle-ci peut même ne pas être atteinte, ce qui est fréquemment le cas pour les anticorps monoclonaux par exemple. Ainsi, le risque de DLT à la dose recommandée de trastuzumab (Herceptin®) est bien inférieur à 20 %. Par ailleurs, la DMT, associée à des événements indésirables graves insupportables au long cours, n'est probablement pas le critère le plus pertinent pour la base de recommandation de dose ultérieure pour de nombreuses molécules : pour identifier la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979406>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979406>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)