

# Modèles de toxicité de l'irinotécan (CPT-11) et recherche de la dose maximale tolérée par la méthode de réévaluation en continu

11<sup>ème</sup> Journées du GPCO  
13 et 14 octobre 2006

O. Colombar <sup>1</sup>, G. Vassal <sup>2</sup>, E. Héning <sup>1</sup>, P. Girard <sup>1,3</sup>, B. Tranchand <sup>1,4</sup>  
<sup>1</sup> EA3738 Ciblage Thérapeutique en Oncologie, Lyon - <sup>2</sup> Institut Gustave Roussy, Villejuif  
<sup>3</sup> INSERM, Lyon - <sup>4</sup> Centre Léon-Bérard, Lyon

## 1 Objectifs

- Évaluer l'apport de la méthodologie de la réévaluation en continue <sup>[1]</sup> (C.R.M.) dans les études de Phase I en oncologie
- Choisir le logiciel le plus ergonomique et performant pour mettre en œuvre la C.R.M.

**Pour cela :** Etude rétrospective de recherche de la dose maximale tolérée (D.M.T.) par la méthode de la C.R.M. sur les données du CPT-11 issues d'une Phase I en oncologie pédiatrique <sup>[2]</sup>

## 2 Données et protocole original <sup>[2]</sup>

- 78 enfants (âge : 10 mois–18 ans) : 46 prétraités (*Traitement* = 0) et 32 lourdement prétraités (*Traitement* = 1)
- T.D.L. : combinaison de toxicités hématologiques (leucopénie de grade 3 ou neutropénie de grade 3 ou thrombocytonie de grade 4) ou non hématologique (diarrhée de grade 3)
- 32 T.D.L. observées : 20 dans « prétraité » et 12 « lourdement prétraité »
- Escalade de dose :
  - Dose initiale = 200 mg/m<sup>2</sup> issue d'une Phase I réalisée chez l'adulte
  - 8 doses en mg/m<sup>2</sup> : D = {200, 240, 300, 350, 420, 500, 600, 720}
  - Critères d'arrêt standards basés sur les toxicités
  - D.M.T. déterminée dans les deux groupes : 600 mg/m<sup>2</sup>

## 3 Méthodes

### A - Méthodologie générale de la C.R.M. (O'Quigley <sup>[1]</sup>)

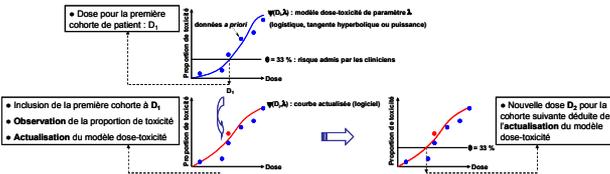


Figure 1 : Évaluation et actualisation du modèle dose-toxicité

**Nos besoins :** Information *a priori* sur les proportions de toxicité :  $p_i$   
Logiciel pour actualiser le modèle dose-toxicité  $\psi(D_i, \lambda)$

### B - Modèles dose-toxicité : $p_i = P(\text{T.D.L.}=1 / \text{Dose} = D_i) = \psi(D_i, \lambda)$

- Dose codée :  $D_i = D_j / \max_{1 \leq l \leq 8} (D_l)$
- $p_i$  : proportion de T.D.L. pour le niveau de dose  $i$
- TDL<sub>k</sub> : variable dichotomique (0 : aucune T.D.L. pour le patient  $k$ , 1 : cas)
- Différentes fonctions  $\psi$  testées sous S-Plus 6.2 avec les fonctions *glm* et *nls* : logistique, tangente hyperbolique et puissance (détails dans Résultats)
- Critère de décision : Critère d'Akaike (AIC) et critère Bayésien (BIC)

Utilisation des résultats des deux meilleurs modèles comme information *a priori* pour initialiser les proportions de toxicité des différents logiciels

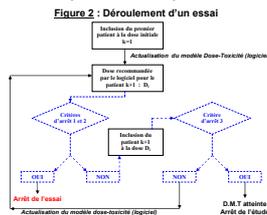
### C - Logiciels : nP1 (A. Kramar <sup>[1]</sup>) et BPCT (S. Zohar <sup>[3]</sup>)

- Kramar : nP1**
- Utilise un modèle dose-toxicité de type tangente hyperbolique.
- C.R.M. par le schéma Bayésien ou Vraisemblance

- Zohar : BPCT**
- Modèle dose-toxicité de type logistique
- C.R.M. par le schéma Bayésien

Pour notre étude :

- Rééchantillonnage des données de l'étude originale par niveau de dose
- Risque admissible  $\theta = 33\%$
- Inclusion d'un patient à la fois
- Selon la dose recommandée pour le patient suivant, on teste :
  - 2 critères d'échec : 3 T.D.L. successives au même palier de dose ou plus de patients disponibles à ce palier de dose
  - 1 critère de succès : la D.M.T. est atteinte si 9 patients successifs sont traités au même niveau de dose

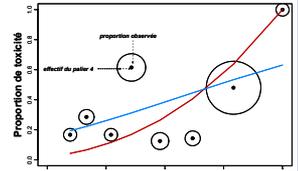


## 4 Résultats

### A - Modèles dose-toxicité

Figure 3 et 4 : Choix des meilleurs modèles et ajustement graphique : prédictions 1/3 observations

	Descriptif	A I C
Modèle 1	$\text{Logit}(p_i) = \lambda_i + \lambda_i \times D_i + \lambda_2 \times \text{Traitement}$	249,63
Modèle 2	$\text{Logit}(p_i) = \lambda_i + \lambda_i \times D_i$	247,62
Modèle 3	$\text{Logit}(p_i) = \lambda_i + \lambda_i \times \text{Log}(D_i) + \lambda_2 \times \text{Traitement}$	250,63
Modèle 4	$\text{Logit}(p_i) = \lambda_i + \lambda_i \times \text{Log}(D_i)$	248,66
Modèle 5	$\text{Logit}(p_i) = \lambda_i \times \text{Log}(D_i)$	246,72
Modèle 6	$p_i = (D_i)^{\lambda_i} + \varepsilon$	-0,627
Modèle 7	$p_i = \frac{(\tanh(D_i) + 1)^{\lambda_i}}{2} + \varepsilon$	-20,89



avec  $D_i$  la dose codée

$p_i$  : proportion de toxicité du niveau  $i$  ( $i=1, \dots, 8$ )

En utilisant le critère d'Akaike les deux meilleurs modèles sont le modèle puissance (6 - en rouge) et le modèle tangente hyperbolique (7 - en bleu)

Sur la figure 4 on observe que le modèle puissance (en rouge) sous estime la proportion de toxicité pour les paliers 1 à 4, et la surestime pour les paliers 5 à 7. Par contre le modèle tangente hyperbolique (à bleu) estime correctement la proportion de toxicité du palier 1 et 7 mais sous-estime celle du dernier palier de dose

Nous utilisons les proportions estimées par les modèles puissance et tangente hyperbolique comme information *a priori* pour initialiser les logiciels

### B - Logiciels

Logiciel	Méthode	Résultats	Proportion de toxicité a priori			
			Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
nP1	Bayes Kramar	D.M.T. estimée	Echec	Echec	7	7
		P(T.D.L./D.M.T.)	Echec	Echec	0,352	0,354
nP1	Vraisemblance Kramar	D.M.T. estimée	Echec	Echec	7	7
		P(T.D.L./D.M.T.)	Echec	Echec	0,352	0,343
BPCT	Bayes Zohar	D.M.T. estimée	7	Echec	Echec	7
		P(T.D.L./D.M.T.)	0,45	Echec	Echec	0,359

Figure 5 : Résultats des études

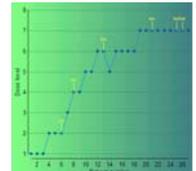


Figure 5 : Historique des inclusions

Echec = réalisation d'un des critères d'échec (cf. méthodes)

Le logiciel nP1 donne de bons résultats avec un *a priori* de type tangente hyperbolique alors que BPCT donne des résultats équivalents pour les deux informations *a priori* testées

Dans chaque cas la D.M.T. est estimée au palier 7 : 600 mg/m<sup>2</sup> en utilisant au maximum 28 patients

La proportion de toxicité estimée du palier 7 est proche du risque admis

## 5 Conclusion

Même D.M.T. (palier 7 : 600 mg/m<sup>2</sup>) que celle déterminée dans l'étude de Vassal et al. <sup>[2]</sup> mais avec moins de patients (28 au lieu de 78)

Avec la C.R.M. on aurait plus de patients au palier thérapeutique d'autant que dans ce cas on peut escalader la dose intra-patient pour les cures suivantes

Néanmoins le choix de l'information *a priori* sur les différentes proportions de toxicité des niveaux de dose est capital (figure 5)

**Perspectives :** Faire des simulations pour confirmer nos résultats et réaliser une C.R.M. en utilisant la variable pharmacocinétique AUC

[1] - O'Quigley et al. *Biometrics* 1990; 46: p33-48. [2] - Vassal et al. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 : p3844-3852;

[3] - Zohar et al. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2003 ;72 : p117-125