

LE CHIFFRE DU MOIS

10

C'est le nombre de recommandations stratégiques émanant de la Commission européenne sur les Big Data dans le champ de la santé publique, de la télémédecine et des soins médicaux (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/bigdata_report_en.pdf).

Sensibilisation, éducation et formation,

sources d'information, ouverture et échange de données, applications et objectifs, analyse de données, gouvernance de l'accès et de l'utilisation des données, normes techniques, financement et ressources financières, aspects légaux et protection de la vie privée constituent les domaines les plus pertinents.

La fouille de données (« data mining ») permettra le suivi des **médicaments coûteux** et la détection des **effets indésirables**.

DANS L'ACTUALITE

ESSAIS DE PHASE PRECOCE EN ONCOLOGIE : UN DOMAINE... « EN PLEINES MUTATIONS » (PARTIE I)

La méthodologie des essais de phase 1 en oncologie s'est développée avec les médicaments cytotoxiques. Dans ce contexte, elle est sous-tendue par l'hypothèse que l'efficacité d'un médicament augmente avec la dose administrée (*more is better*), de même que le risque de toxicité. Ceci a conduit à proposer différentes méthodes d'escalade de doses visant à identifier la dose à recommander (*Recommended Phase 2 Dose*, RP2D) sur un critère de toxicité sévère, considérée comme limitante (*Dose-Limiting Toxicity*, DLT) : on parle de Dose Maximale Tolérée (DMT). Les patients sont donc inclus par cohortes successives de petite taille, la dose allouée aux patients dépendant des toxicités observées chez les patients précédents. A la phase d'escalade de dose succède généralement une cohorte d'expansion.

La méthode d'escalade de dose la plus ancienne, et la plus utilisée encore de nos jours, est la **méthode « 3+3 »**, basée sur un algorithme simple. Si elle est facile à comprendre et à implémenter, elle est cependant peu fiable et performante, en partie car elle ne prend en compte que les données des derniers patients évalués (*méthode dite sans mémoire*). Elle est par ailleurs très peu flexible.

D'autres méthodes ont été développées, telles que la **méthode de réévaluation séquentielle** (*Continual Reassessment Method*, CRM) basée sur une modélisation de l'ensemble des observations. **Outre le gain en fiabilité et flexibilité, ces méthodes offrent la possibilité de multiples extensions pour s'adapter à de nouveaux objectifs.**

Le modèle peut ainsi être facilement enrichi pour contrôler le risque de surdosage, identifier une DMT

ajustée sur des caractéristiques initiales des patients, évaluer des combinaisons thérapeutiques, incorporer des grades intermédiaires dans l'évaluation de la DMT ([Ezzalfani, 2013](#)), ou encore pour prendre en compte des événements retardés. Ainsi, la TITE-CRM permet de considérer des toxicités sur une échelle de temps plus longue que les 3 ou 4 semaines d'observation habituelles, sans interruption répétée des inclusions ; **cette méthode est en cours de paramétrage au sein de l'Unité de Méthodologie et Biostatistique du Centre pour un essai multicentrique de Phase 1 en radiothérapie dont le Dr D. Pasquier est coordinateur.**

Cependant, le mécanisme d'action des thérapies ciblées et, plus encore, de l'immunothérapie, challenge l'hypothèse selon laquelle la DMT constituerait la **dose optimale**. Il est nécessaire de prendre en compte des **critères d'activité biologiques et cliniques**. La méthodologie des essais de phase 1 évolue donc avec le développement de programmes de recherche translationnelle associés, incluant des biopsies répétées, de l'imagerie fonctionnelle ou de l'immuno-monitoring.

Si l'on conçoit que le développement des nouvelles molécules par étapes successives distinctes puisse être remis en question avec l'essor d'essais de phase 1/2 ou de phase 2/3, il reste important de bien définir l'objectif des différents essais cliniques et d'assurer une **méthodologie statistique adaptée**. Devant la multiplication des essais de phase 1 avec cohortes d'expansion aux objectifs parfois non définis bien qu'incluant plusieurs centaines de patients, des recommandations ont été rédigées par le groupe des statisticiens des CLCC ([Ezzalfani, 2015](#)).

Remerciements : Dr M.C. Le Deley, Dr N. Kotecki

BOARD SCIENTIFIQUE

Pr P. Arnaud (Paris), Pr J. Bonnetterre (Lille), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux), Dr M. Yilmaz (Lille)