

EVALUATION DE LA SYNERGIE DANS LE CADRE D'ASSOCIATION DE TRAITEMENTS DANS LES ÉTUDES PRÉ-CLINIQUES EN ONCOLOGIE

Institut de Recherche Servier

Présenté par Margaux Dalla-Vale

Encadré par Béatrice Neau & Mathilde Vidal

Février 2017– Juillet 2017

Master 2
« Ingénierie mathématiques appliquée aux sciences du vivant »
Université Paris-Descartes / Paris 5

Les laboratoires **SERVIER**

- **Recherche et développement**

Développer des traitements candidats

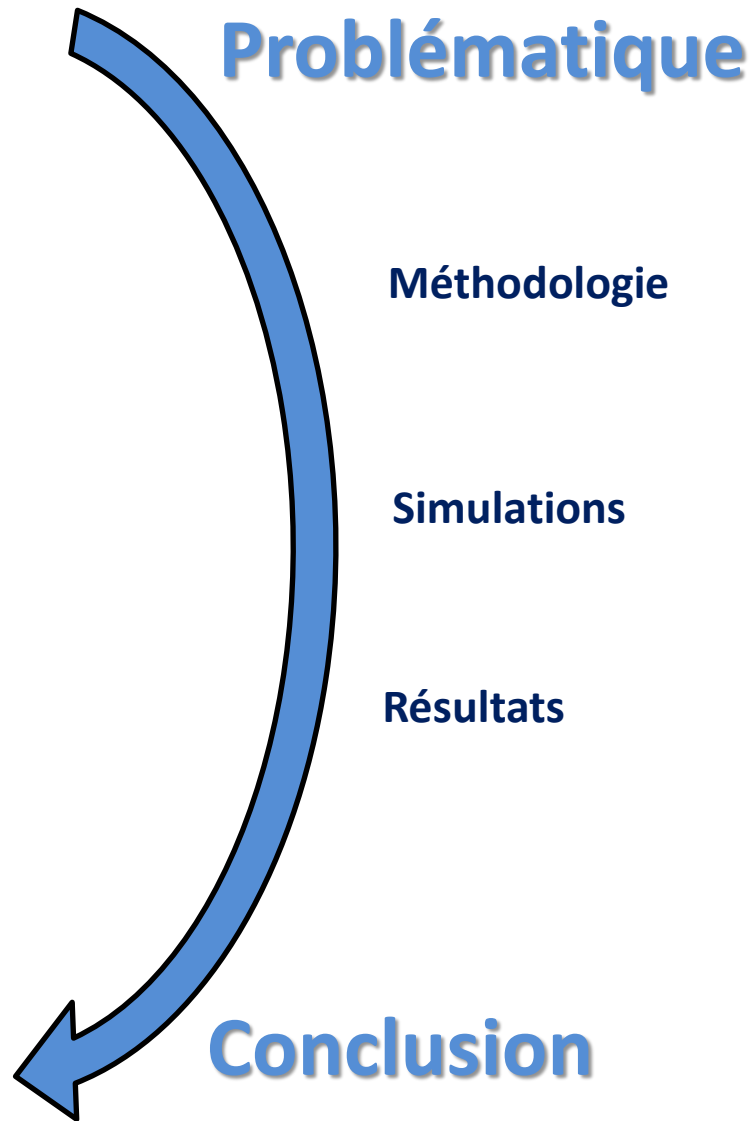
- **Domaines thérapeutiques bien définis:**

Oncologie, cardiologie, maladies métaboliques, neuropsychiatrie, rhumatologie

- **Recherche préclinique**

Vitro & Vivo

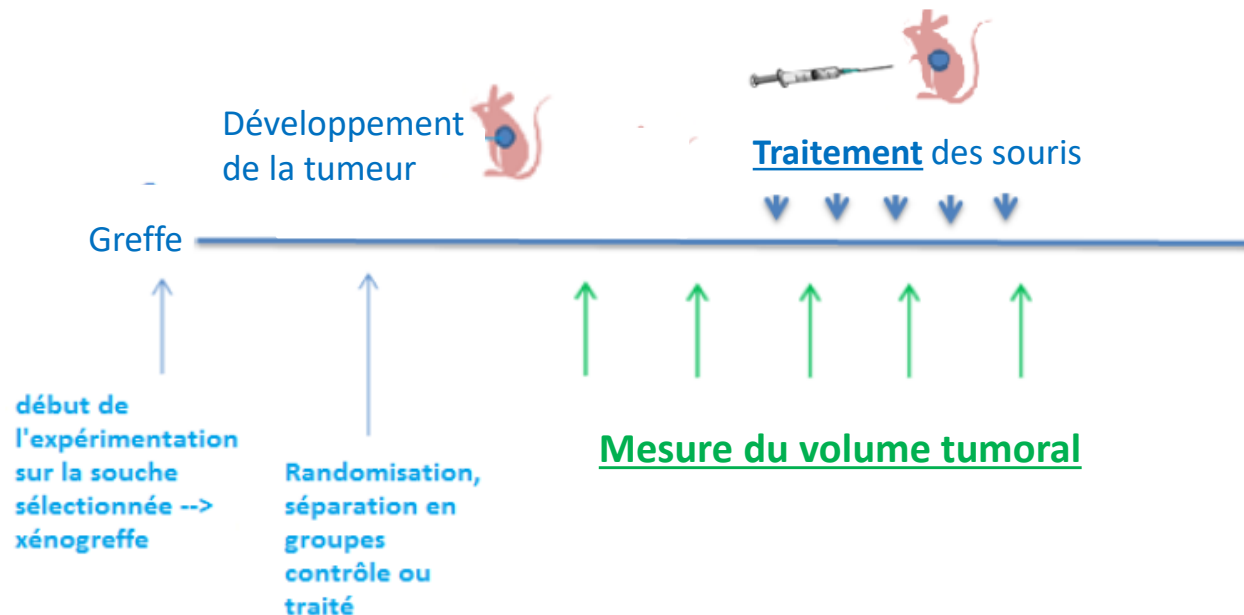
Plan



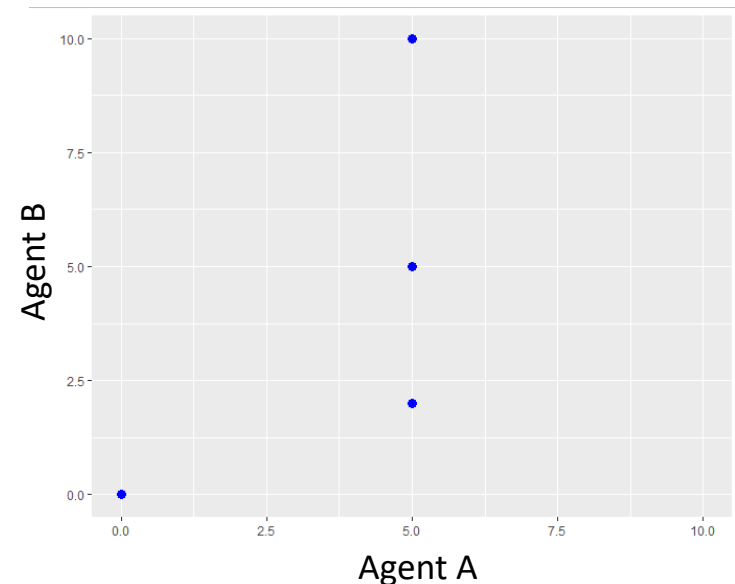
Expérimentation en oncologie préclinique

Xénogreffe : greffe de cellules issues d'une tumeur humaine sur des souris

But: obtenir un modèle animal permettant de se rapprocher au maximum de la réaction humaine à un traitement



- Synergie: lorsque deux médicaments associés ont un effet supérieur à la somme de leurs effets pris séparément
- Design { dose fixe pour l'agent A
2-3 doses pour l'agent B
- Peu de doses (in vivo)



Problématique

Synergie en oncologie

- Capable d'évaluer de la synergie entre les doses testées
- Si la synergie est présente entre les deux agents mais pas à la dose fixée pour A alors impossible de la détecter
- **Trouver une méthode capable d'évaluer de la synergie sur tout un range de doses sans tester toutes les doses ...**
- **... En respectant les limitations des expériences**

Tableau récapitulatif nombre de souris

Nombre de doses par agent	Nombre total de groupes	Nombre total de souris (8 souris par groupe)
3	10	80
4	13	104
5	16	128

Exemple pour 3 doses

Design:

1 groupe contrôle

3 doses (x3) : pour l'agent A

pour l'agent B

pour la combinaison



10 groupes

Intérêt de la méthode :

- détecter de la synergie
- avec plus de doses testées **sans** augmenter le nombre total de souris
- estimer les doses minimales via **modélisation dose réponse**

Plan



- Modéliser une relation dose effet => 3 doses minimum
- Ratio de doses **fixe**
- Agent A et Agent B actifs
- Choisir une mesure pour évaluer une synergie
Ex: un temps d'intérêt, AUC, vitesse de croissance...

Avec cette méthode, avoir **peu de souris par groupe avec beaucoup de groupes** entraine de meilleurs résultats

Faire varier les doses en respectant un ratio de doses entre les 2 agents

1/ Détecter de la synergie

Un indice pour évaluer la synergie - CI –

$$CI = \frac{D_A}{(D_x)_A} + \frac{D_B}{(D_x)_B}$$

Avec D_A la dose de l'agent A dans la combinaison,

D_B la dose de l'agent B dans la combinaison,

$(D_x)_A$ la dose de l'agent A seul qui induit une efficacité de x%,

$(D_x)_B$ la dose de l'agent B seul qui induit une efficacité de x%

CI<1 synergie

CI>1 antagonisme

CI=1 additivité

Modélisation courbe dose réponse

Additivité : Effet (A+B) = Effet (A) + Effet (B)

Antagonisme : Effet (A+B) < Effet (A) + Effet (B)

Combination Index (CI)

Hypothèses :

-50 % d'efficacité -ratio p/q

-loi logistique $\ln\left(\frac{P_x}{1-P_x}\right) = \alpha + \beta x + \varepsilon$

$$CI = \frac{D_A}{(D_x)_A} + \frac{D_B}{(D_x)_B}$$

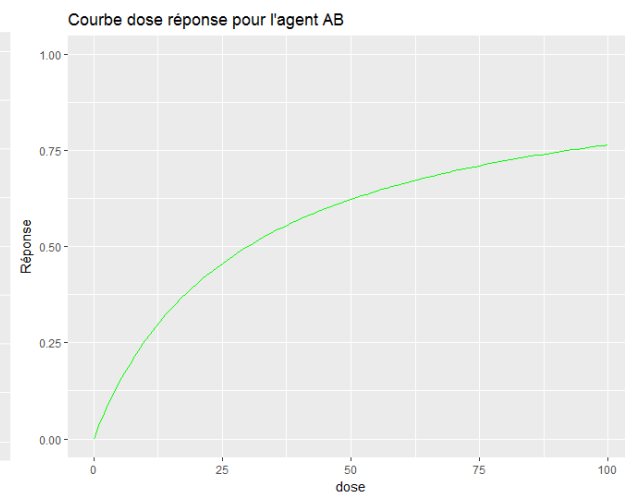
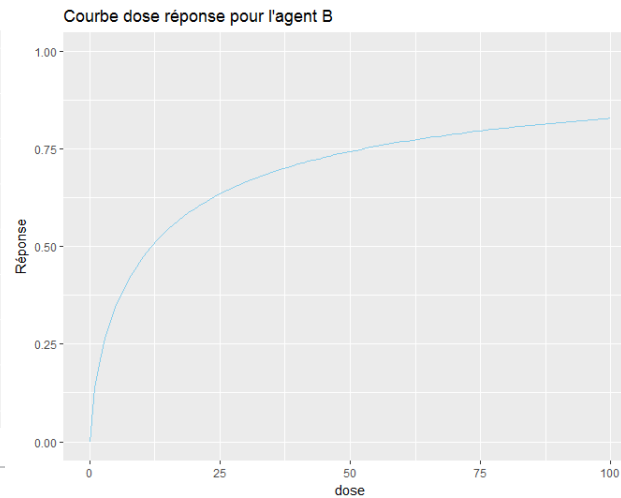
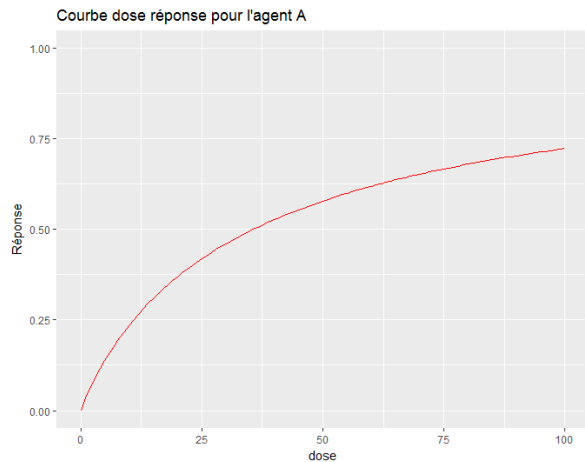
$x = \log(d)$

V_0 la moyenne du volume tumoral du groupe contrôle,

V_x la moyenne du volume tumoral du groupe traité avec la dose d,

$f_a = 1 - P_x$, $P_x = V_x/V_0$

f_a est le pourcentage de réduction de la tumeur en réponse au traitement



Méthodologie

Basée sur le Combination Index

$$\ln\left(\frac{P_x}{1-P_x}\right) = \alpha + \beta x + \varepsilon$$

$$CI = \frac{D_A}{(D_x)_A} + \frac{D_B}{(D_x)_B}$$

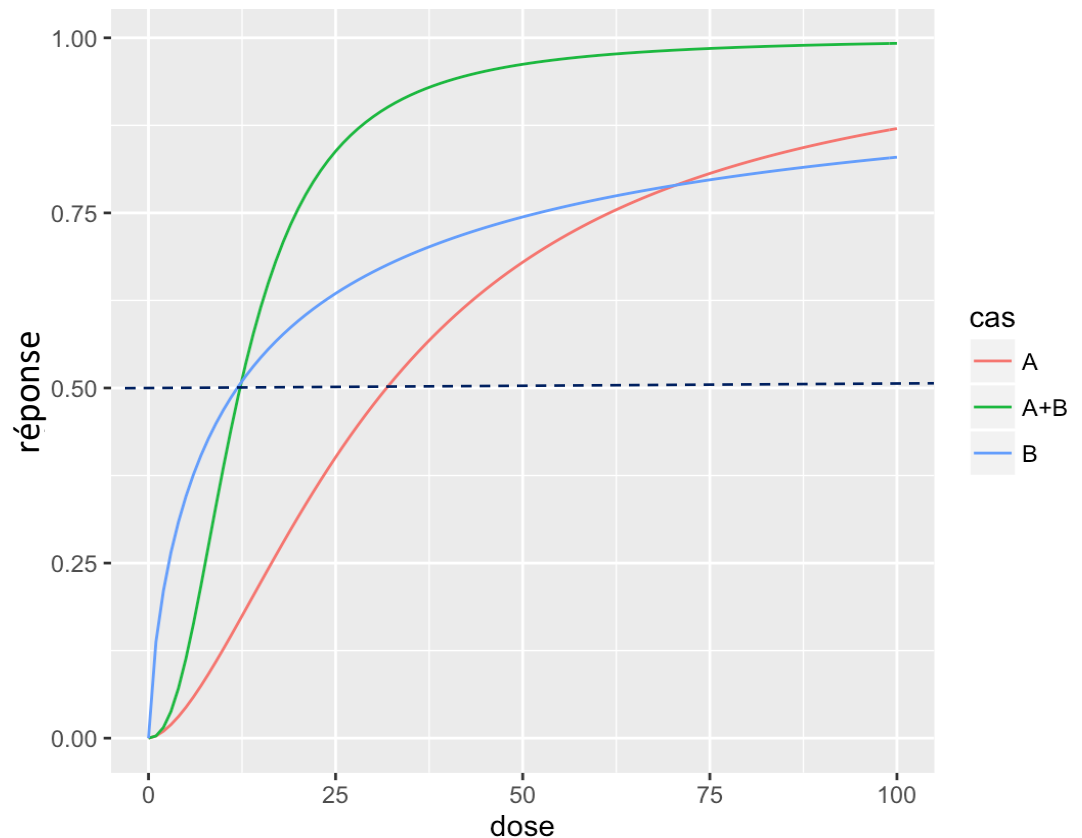
- 50% d'efficacité $\left\{ \begin{array}{l} f_a = 0.5 \\ P_x = 0.5 \end{array} \right.$ donc $a + bx = 0$, d'où $d = \exp(x) = \exp(-a/b)$
- $(D_{50})_A = ED_{50 A} = \exp(-\alpha_A/\beta_A)$
- $D_A = ED_{50 A+B} * \left(\frac{p}{p+q}\right)$

$$CI = \left[\frac{p}{(p+q)\exp(-\alpha_A/\beta_A)} + \frac{q}{(p+q)\exp(-\alpha_B/\beta_B)} \right] \exp(-\alpha_A/\beta_{AB})$$

1/ Détecter de la synergie

Un indice pour évaluer la synergie - CI –

CI < 1 synergie
CI > 1 antagonisme
CI = 1 additivité



Combination Index (CI)

1/ Détecter de la synergie

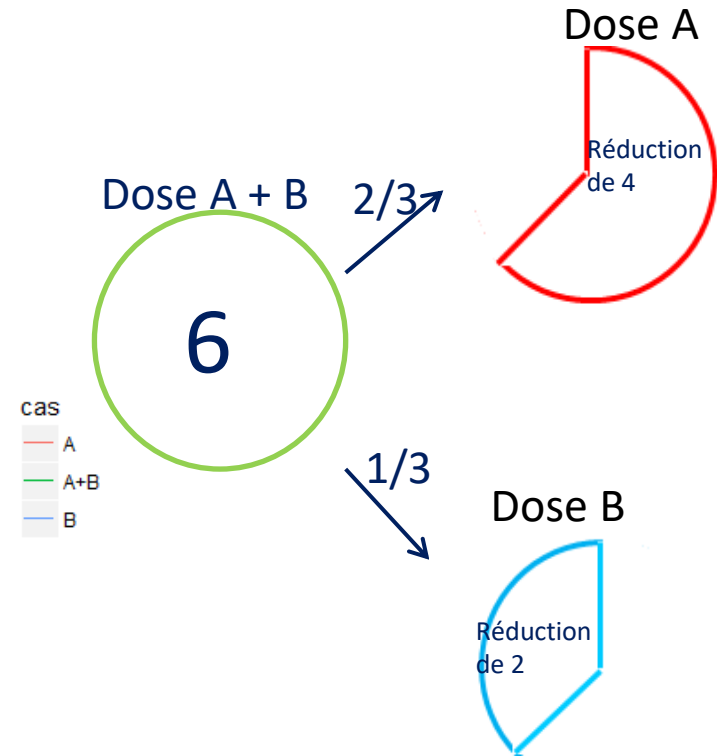
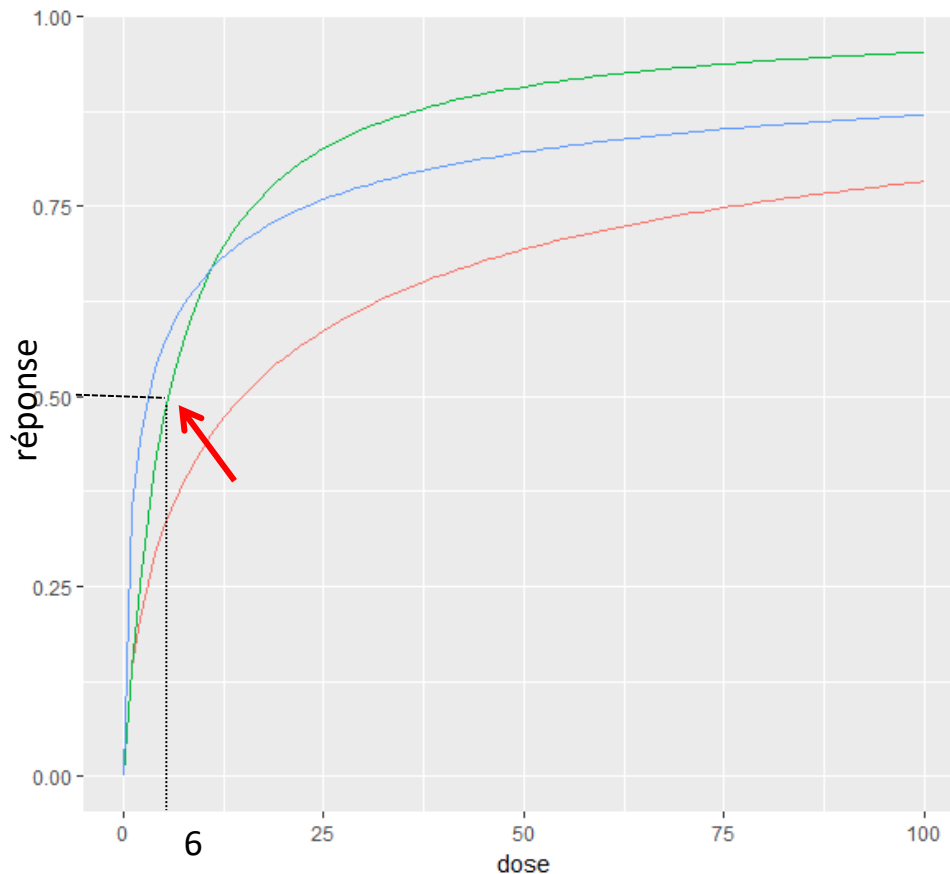
Ajout d'un intervalle de confiance sur cet indice (à 90%)

$$\left[\widehat{CI} - t_{n-2k, \alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\widehat{CI})}, \quad \widehat{CI} + t_{n-2k, \alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\widehat{CI})} \right]$$

borne supérieure de l'intervalle de confiance du CI<1 synergie

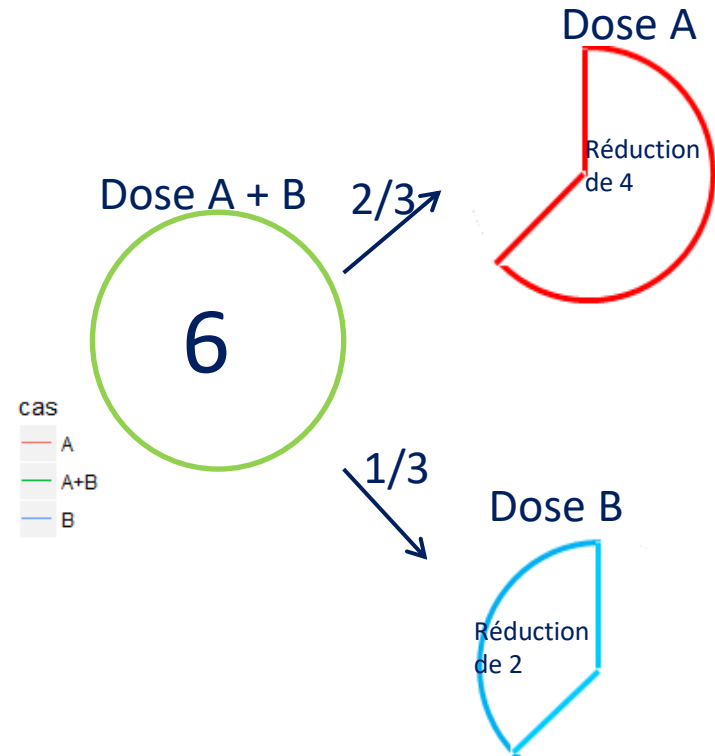
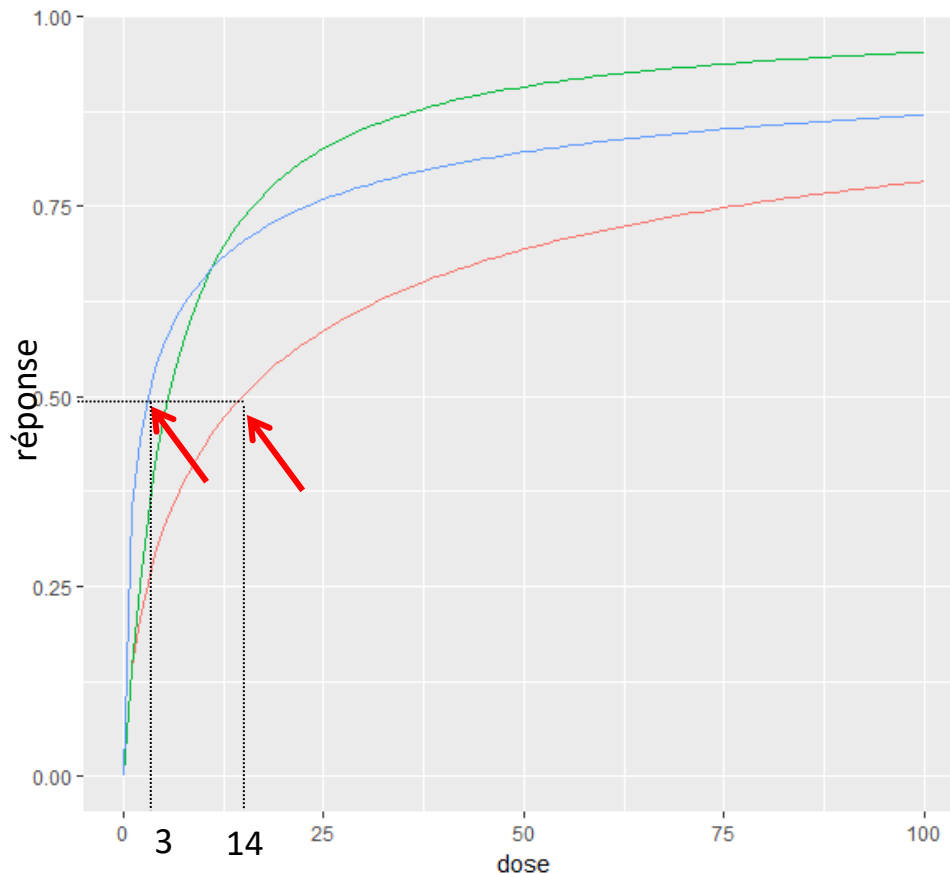
2/ Estimer les doses minimales entrainant de la synergie

Ex: - loi logistique -50% d'efficacité
 - ratio 2/1 -sup(CI)<1



2/ Estimer les doses minimales entrainant de la synergie

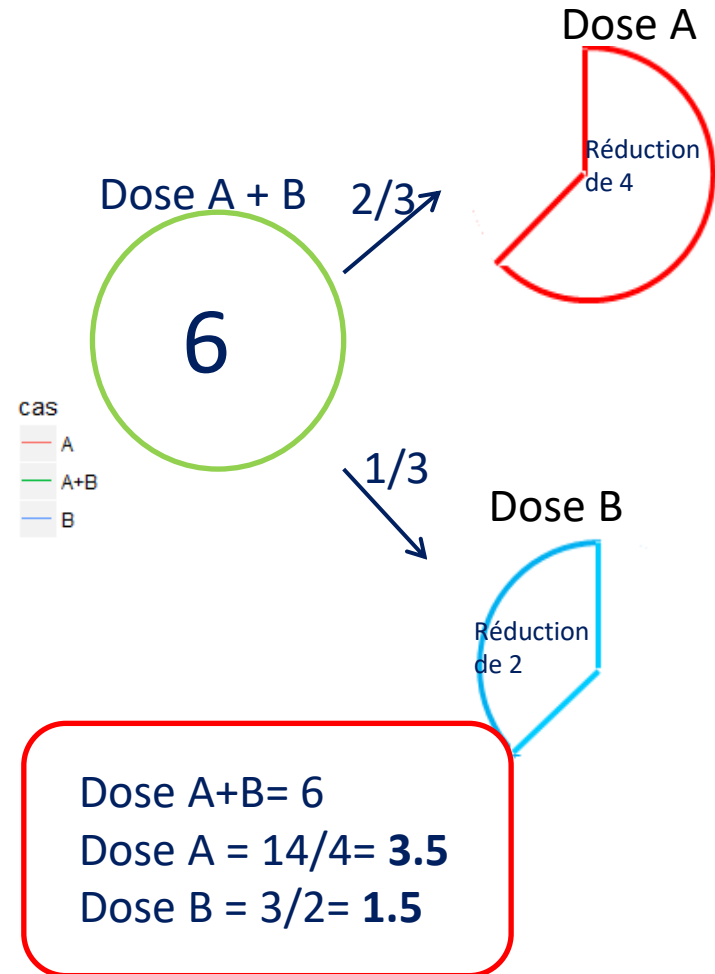
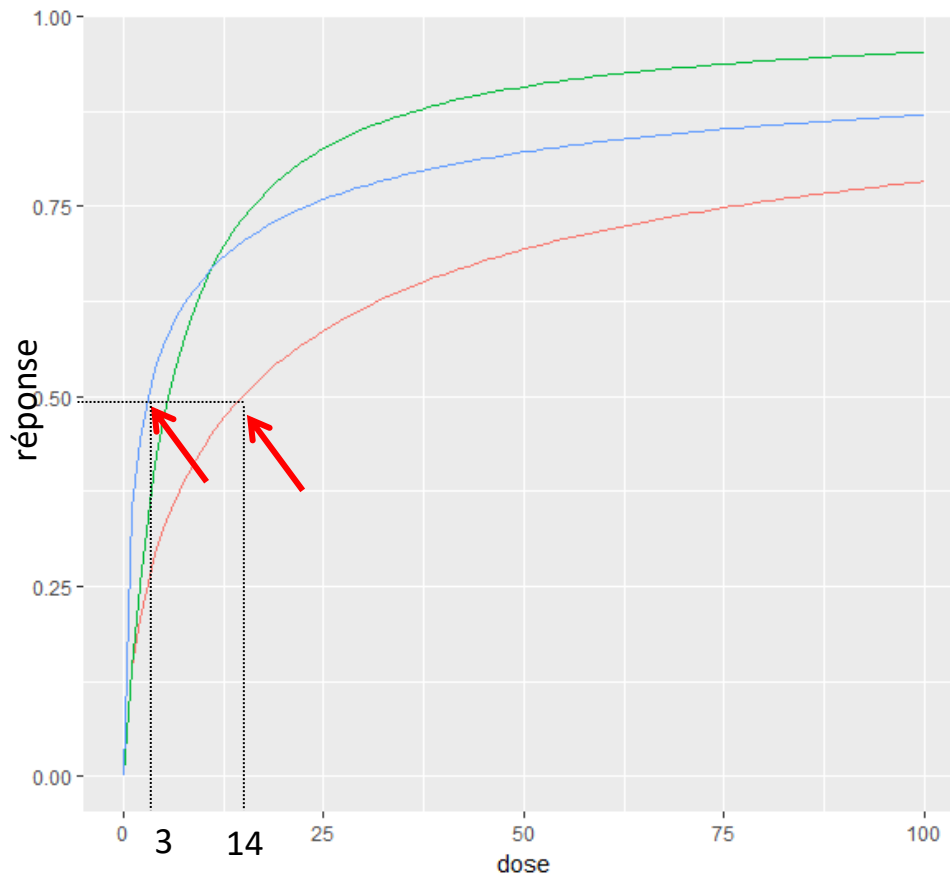
Ex: - loi logistique -50% d'efficacité
 - ratio 2/1 -sup(CI)<1



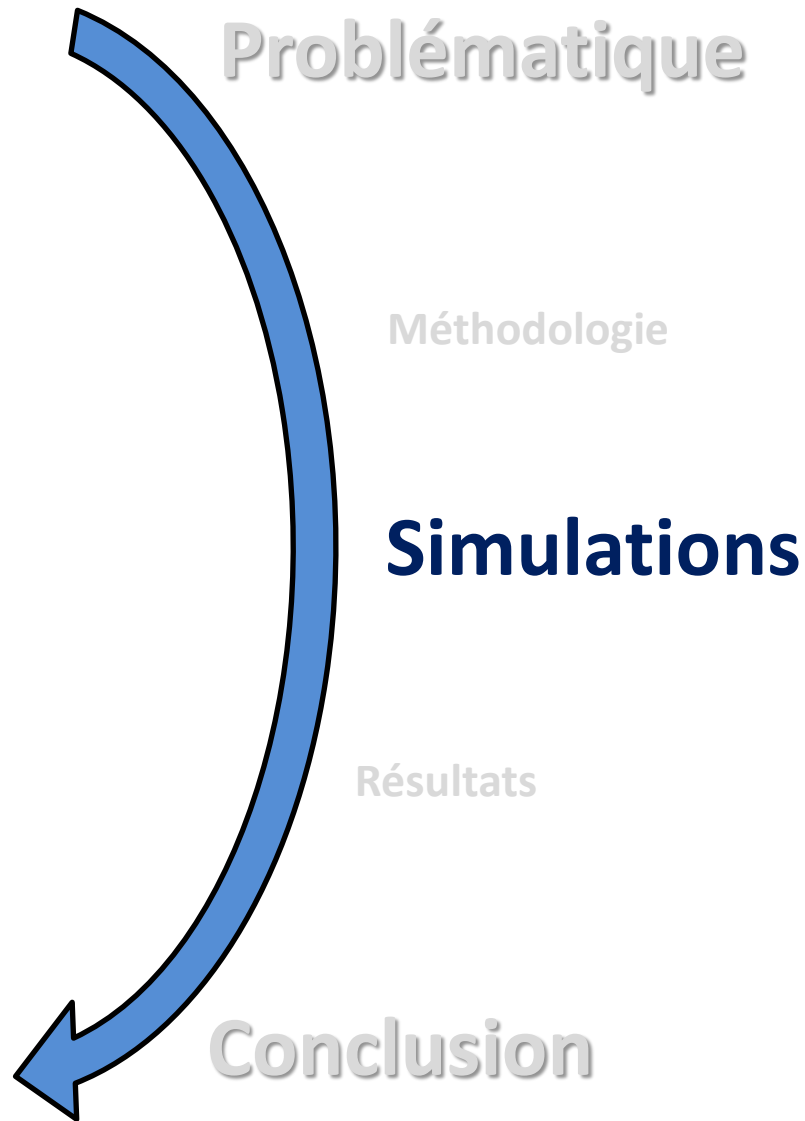
Dose A+B= 6
 Dose A = $14/4 = 3.5$
 Dose B = $3/2 = 1.5$

2/ Estimer les doses minimales entrainant de la synergie

Ex: - loi logistique -50% d'efficacité
 - ratio 2/1 -sup(CI)<1



Plan



Conditions :

Scénarii

synergie faible (CI=0.8)
synergie modérée (CI=0.6)



additivité (CI=1)
antagonisme faible (CI=1.2)
antagonisme modérée (CI=1.4)



Mesure évaluation de la performance

Pourcentage de « bonnes conclusions »



Puissance

Pourcentage d'erreur



Risque α

Nombre d'études : 10000

Simulations

Hypothèses:

- Modélisation courbe dose réponse de A et B avec une loi logistique
- Simulation combinaison avec une loi logistique selon le scénario choisi (synergie, additivité, antagonisme)
- Variabilité volume tumoral 15 %

Robustesse

Log linéaire
E Max

30%

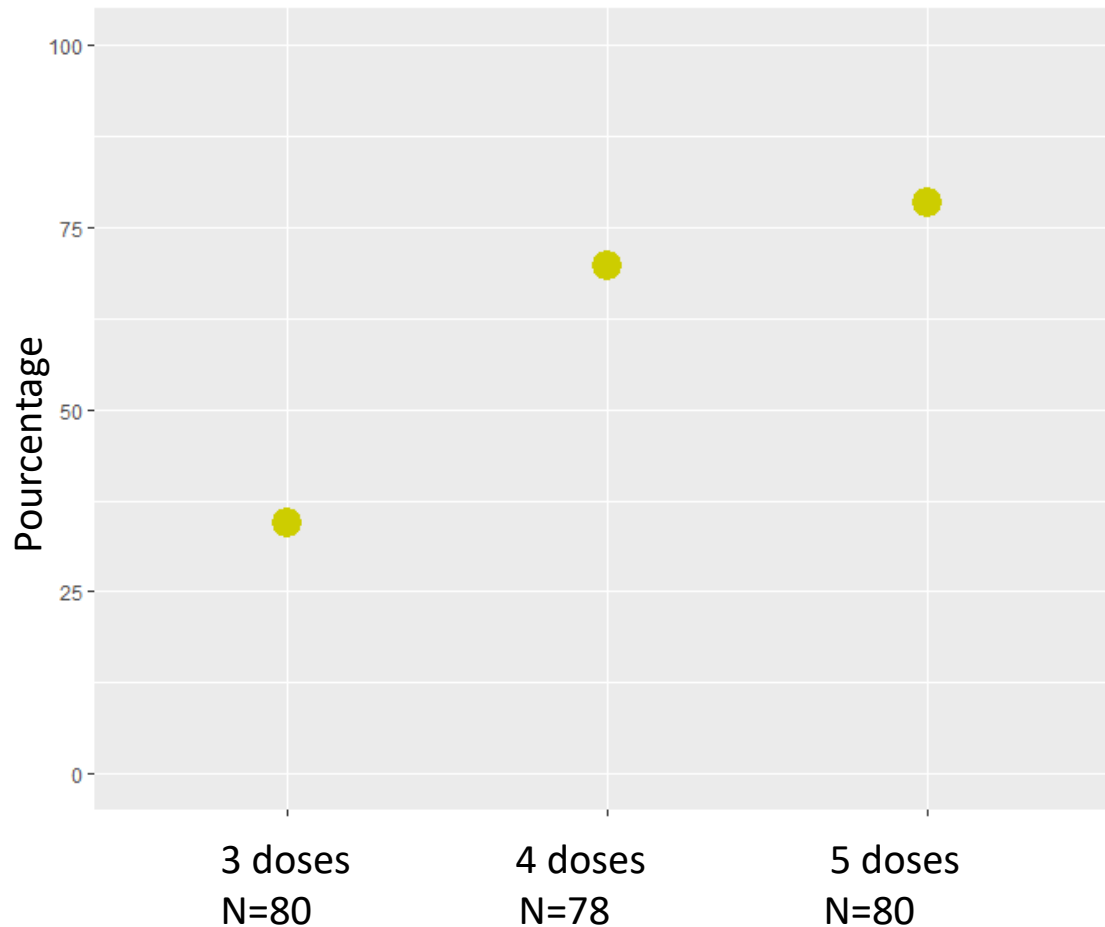
Plan



Résultats

Pourcentage de « bonnes conclusions »

- Avec un nombre de souris total fixe ($N \approx 80$)
- $CI=0.8$ synergie faible



Design:

3 doses -> 8 souris par groupe

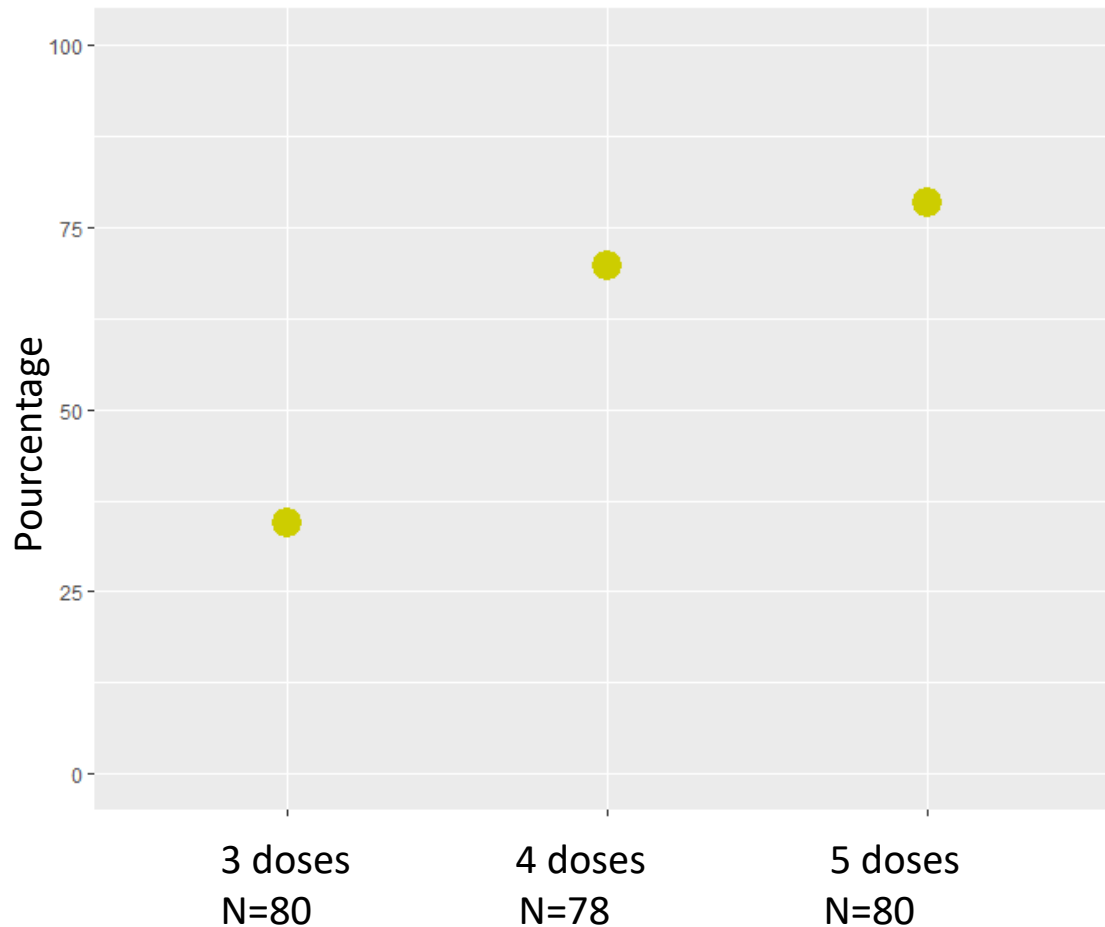
4 doses -> 6 souris par groupe

5 doses -> 5 souris par groupe

Résultats

Pourcentage de « bonnes conclusions »

- Avec un nombre de souris total fixe ($N \approx 80$)
- $CI=0.8$ synergie faible



Design:

3 doses -> 8 souris par groupe

4 doses -> 6 souris par groupe

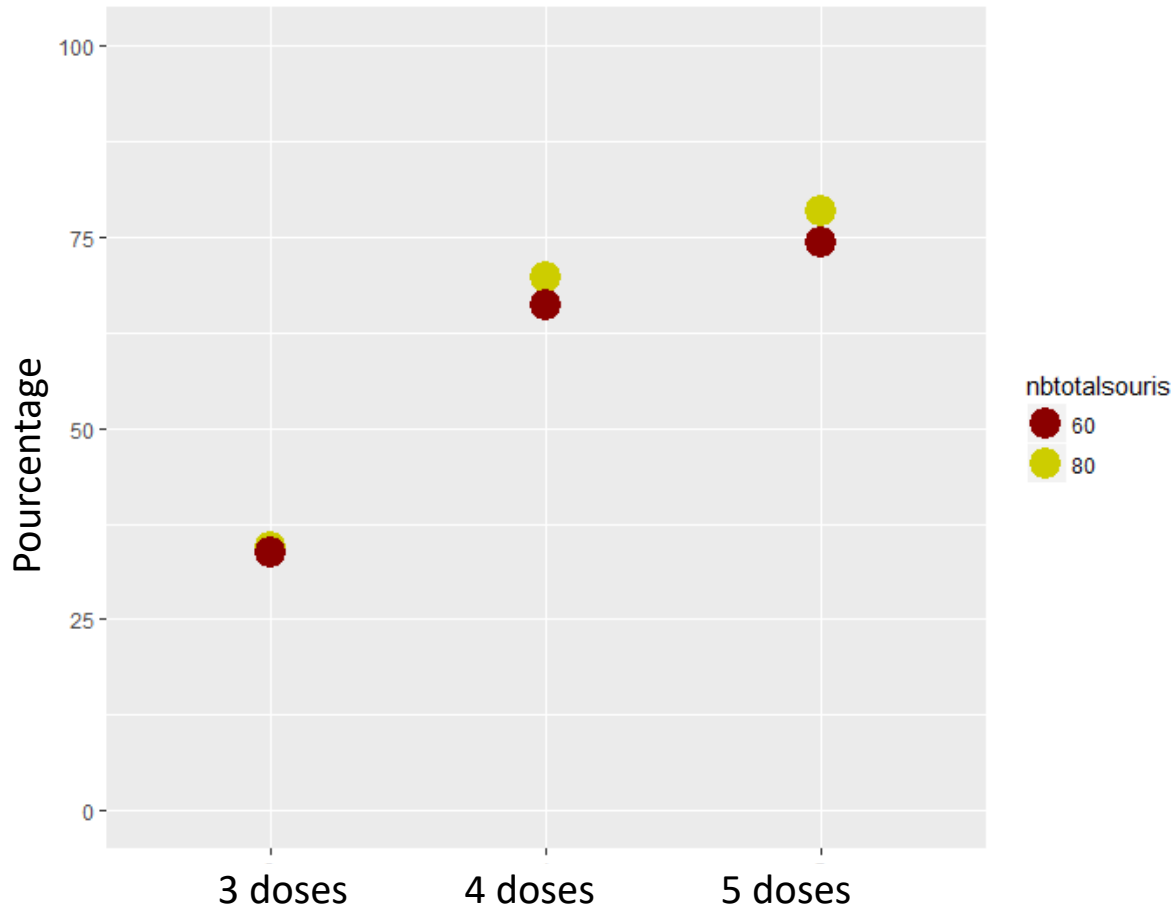
5 doses -> 5 souris par groupe

5 doses design performant

Résultat

Pourcentage de « bonnes conclusions »

- CI=0.8 synergie faible



Design:

1/ 80 souris

3 doses -> 8 souris par groupe

4 doses -> 6 souris par groupe

5 doses -> 5 souris par groupe

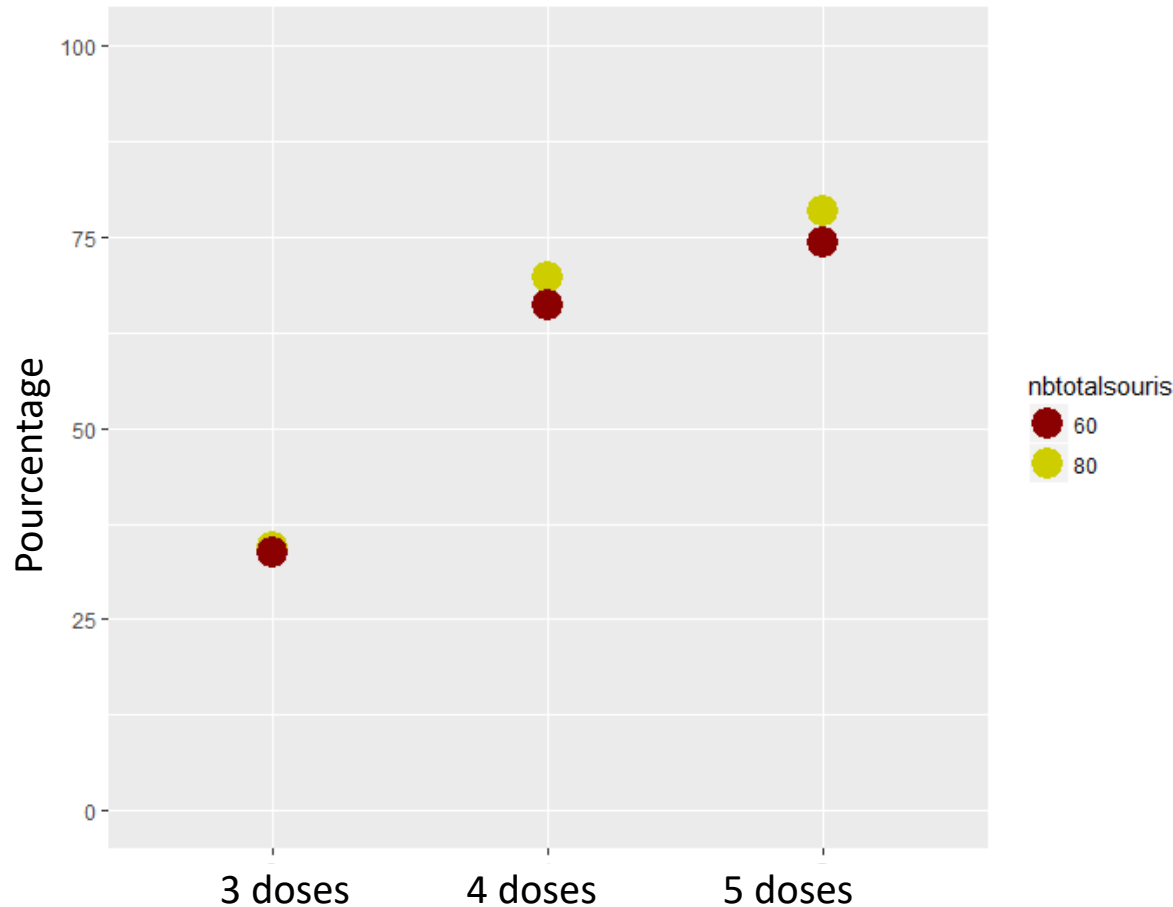
2/ 60 souris

3 doses -> 6 souris par groupe

4 doses -> 5 souris par groupe

5 doses -> 4 souris par groupe

- CI=0.8 synergie faible



Design:

1/ 80 souris

3 doses -> 8 souris par groupe

4 doses -> 6 souris par groupe

5 doses -> 5 souris par groupe

2/ 60 souris

3 doses -> 6 souris par groupe

4 doses -> 5 souris par groupe

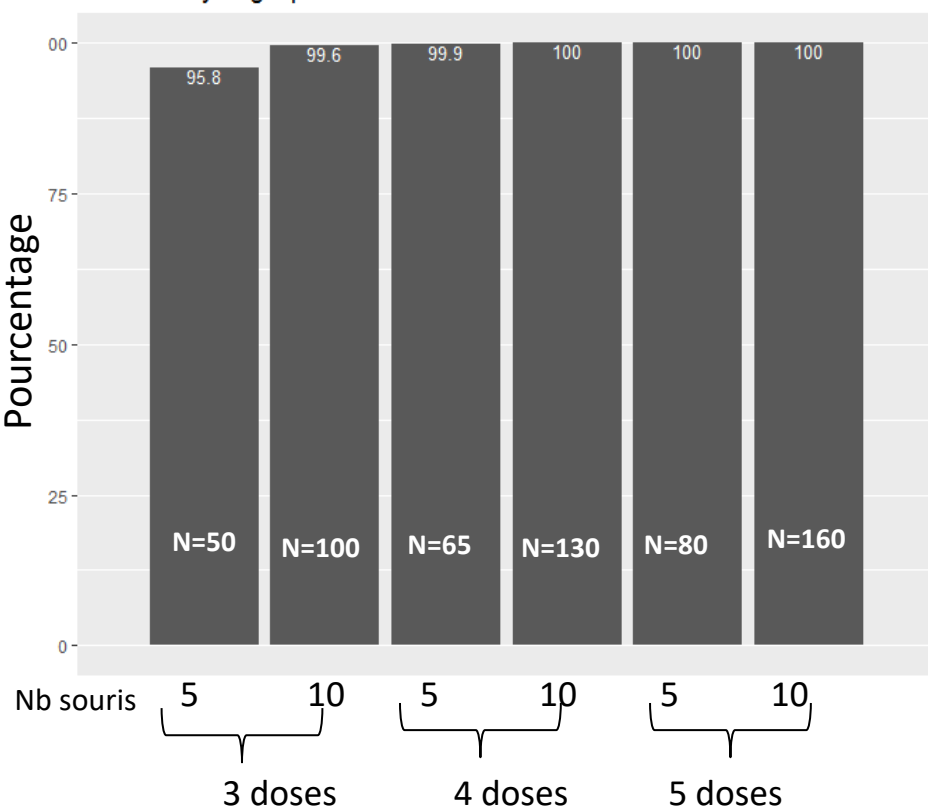
5 doses -> 4 souris par groupe

Avec un design optimal, diminution nombre total de souris

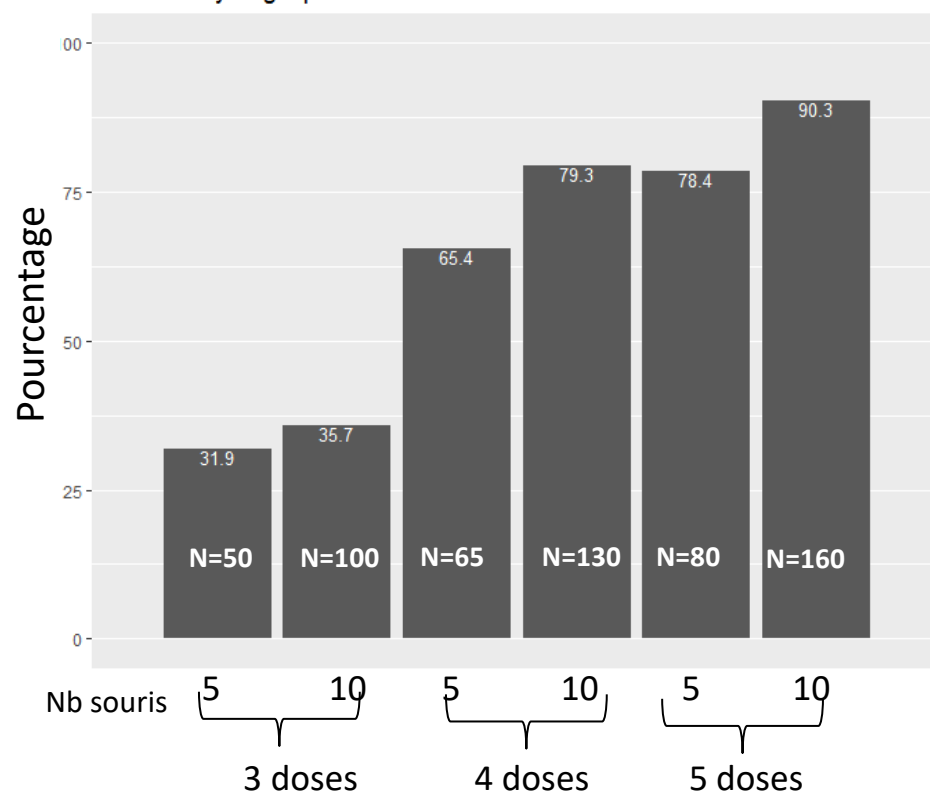
2 valeurs des CI différentes qui représentent:

- synergie modérée **-0.6-**
- synergie faible **-0.8-**

Conclure Synergie pour CI=0.6



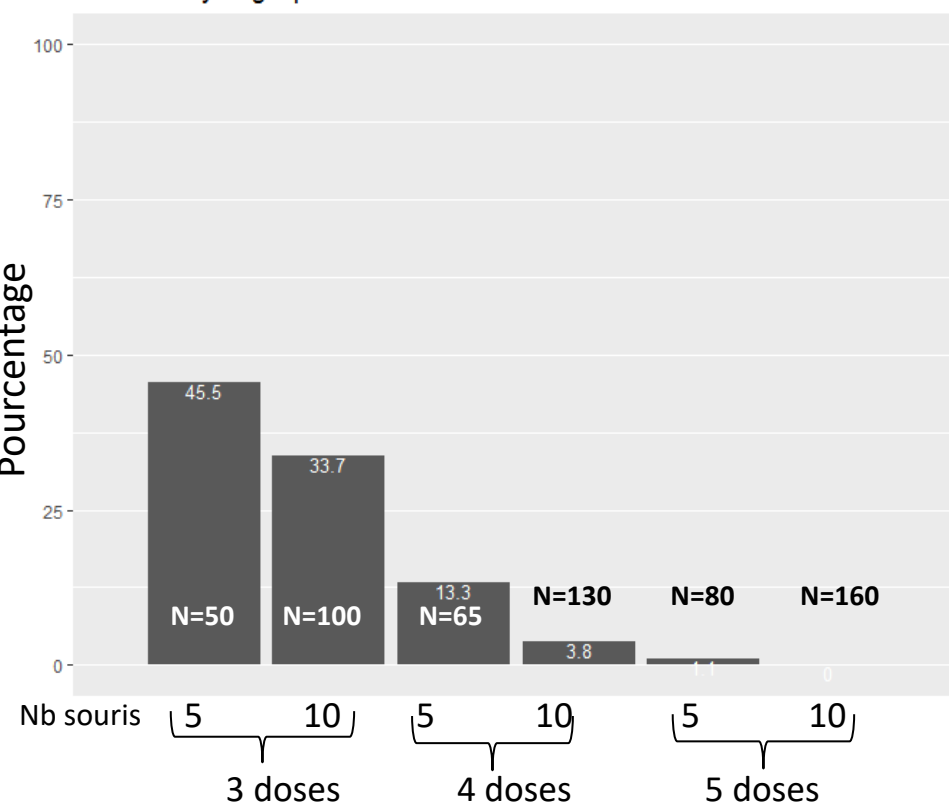
Conclure Synergie pour CI=0.8



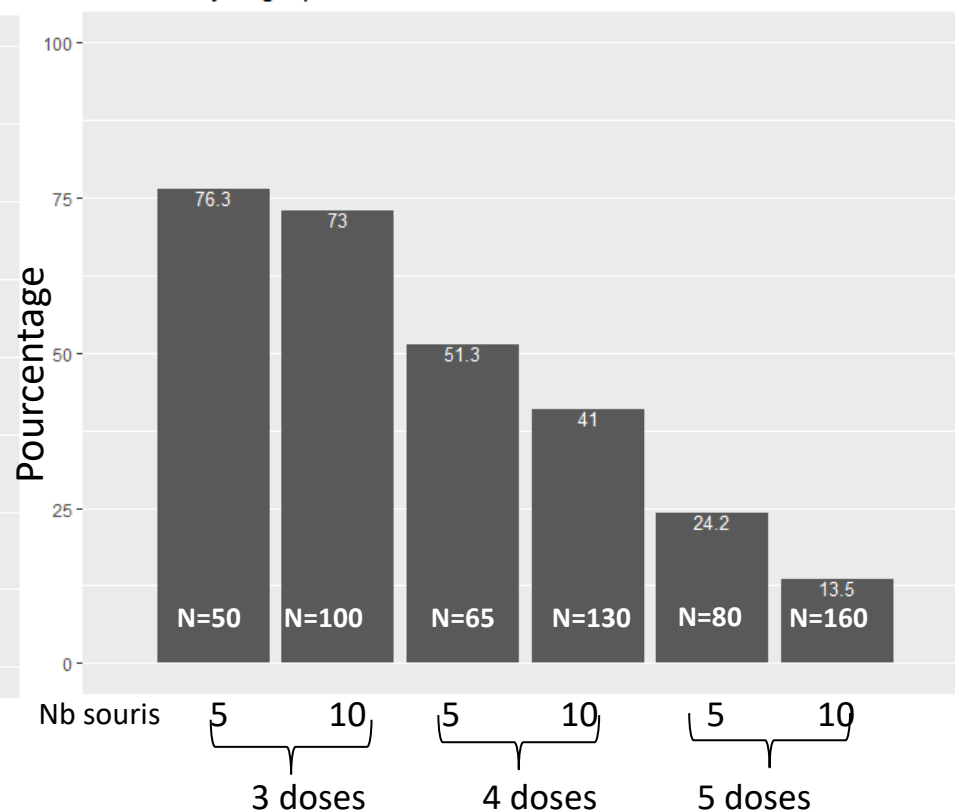
2 valeurs des CI différentes qui représentent:

- antagonisme modéré **-1.4-**
- antagonisme faible **-1.2-**

Conclure Synergie pour CI=1.4



Conclure Synergie pour CI=1.2

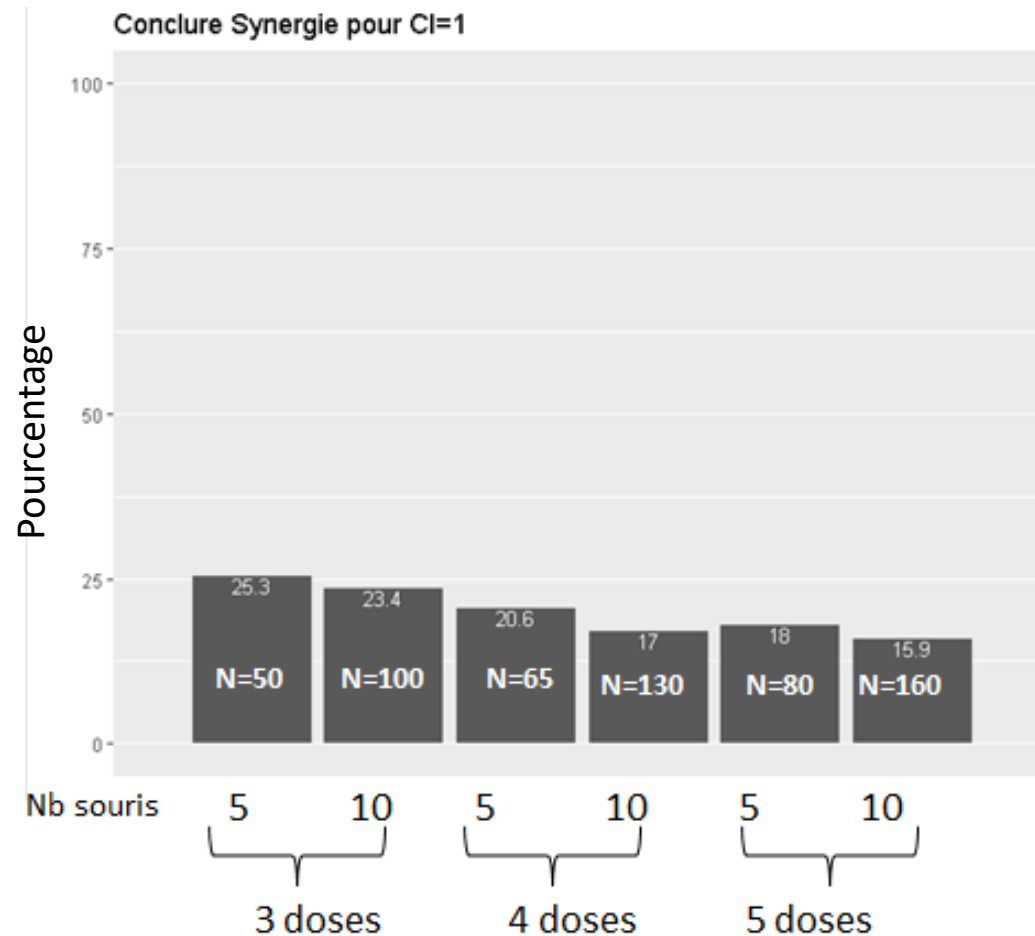


Résultats

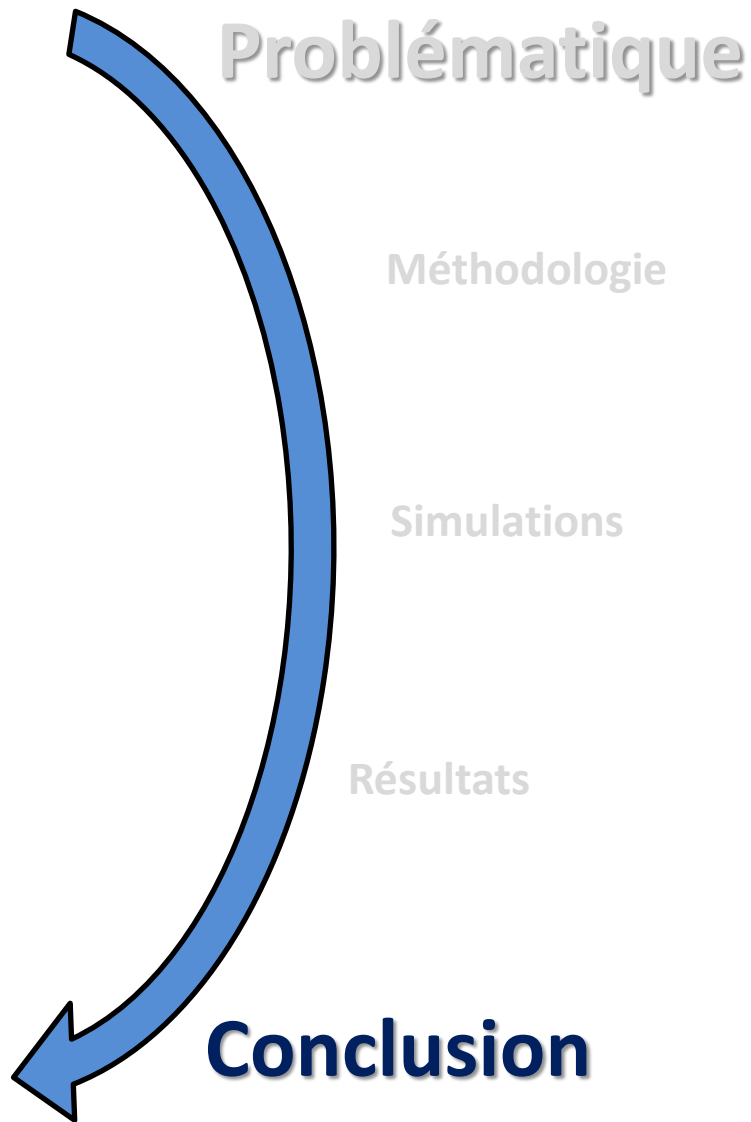
Evaluation de la performance de la méthode

1 valeur du CI qui représente:

- additivité **-1-**



Plan



Conclusion

- **Avec cette méthode :**
 - Evaluation de la synergie avec plus de doses
 - Sans augmenter le nombre de souris total
 - Estimation des doses minimales qui entraînent de la synergie

Perspectives

- Etude longitudinale
- Ne plus avoir de ratio de doses
- Intégrer les données PK pour l'étude de la synergie

Questions

MERCI DE VOTRE ECOUTE !

Annexes

Bibliographie

1. Tang J, Wennerberg K, Aittokallio T (2015) What is synergy ? The Saariselkä agreement revisited. *Front Pharmacol* 1 ;6 :181
2. Chap T Le (2014) Experiment Designs for the Assessment of Drug Combination Synergism. *Austin Biom and Biostat –Volume 1 Issue 2*
3. Jianing Fu et al. (2016) Drug combination in vivo using combination index method: Taxotere and T607 against colon carcinoma HCT-116 xenograft tumor in nude mice. *Elsevier* 15:30
4. J.Jack Lee, Maiying Kong (2009) Confidence Intervals of Interaction Index for Assessing Multiple Drug Interaction. *Stat Biopharm* 1(1): 4–17
5. Ting-Chao Chou (2015) Drug Combination Studies and Their Synergy Quantification Using the Chou-Talalay Method. *Cancer Res* 70(2) 440–6
6. Ting-Chao Chou (2011) The mass-action law based algorithm for cost-effective approach for cancer drug discovery and development. *Cancer Res* 1(7):925-954
7. Ting-Chao Chou (2014) Frequently asked questions in drug combinations and the mass-action law-based answers. DOI:10-1016 ??
8. O’Kelly M et al (en cours) Proposed Best Practice for Projects that Involve Modelling and Simulation

- méthode basée sur des régressions

Par exemple, soit X_i le volume tumoral,

$$Y_i = \log(X_i) = \alpha_0 + \alpha_1 Z_{Ai} + \alpha_2 Z_{Bi} + \alpha_3 Z_{ABi} + \varepsilon_i$$

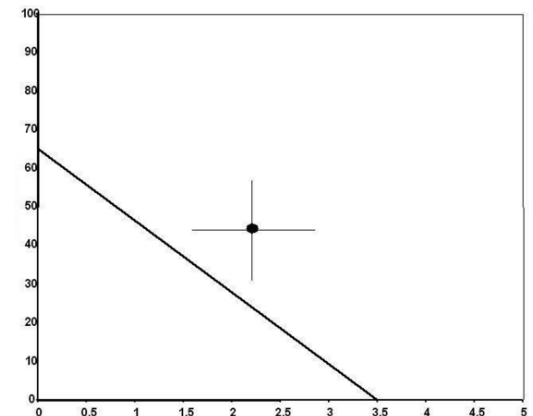
$$\text{Avec } Z_{Ai} = \begin{cases} 1 & \text{si } i \in A \text{ ou } i \in AB \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$\text{Et } Z_{ABi} = Z_{Ai} * Z_{Bi}$$

Nous voulons savoir s'il y a une interaction et donc tester :

$$\begin{cases} H_0 : \alpha_3 = 0 \\ H_1 : \alpha_3 \neq 0 \end{cases}$$

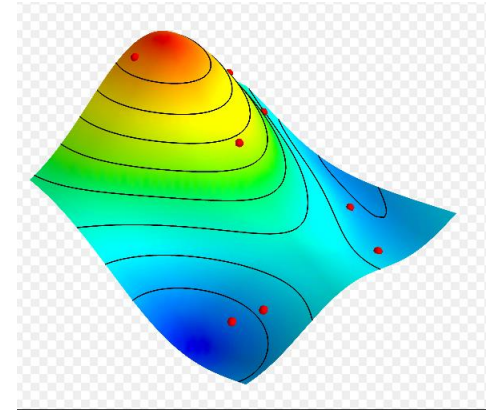
- méthode utilisant des isobogrammes



Recherche bibliographique

Différentes méthodes

- méthode basée sur des réponses de surface
- méthode utilisant des équations différentielles
 - prédire une courbe pour la combinaison en utilisant l'hypothèse de l'additivité
 - tester s'il existe une différence significative entre la courbe prédite et observée.
- méthode basée sur un indice (Combination Index)



Recherche bibliographique

Identification de méthodes utilisant un critère de pharmacodynamie

Article d'intérêt : “Combination therapy of T607 and Taxotere in nude mice bearing human colon carcinoma xenograft” Jianing iu

Problématique : Evaluer la synergie entre le T607 et le Taxotere

Données : 4 doses pour le T607 et 3 doses pour le Taxotere

-paramètre utilisé : volume tumoral moyen –par groupe-

-méthode utilisée : méthode basée sur le Combination Index (CI)

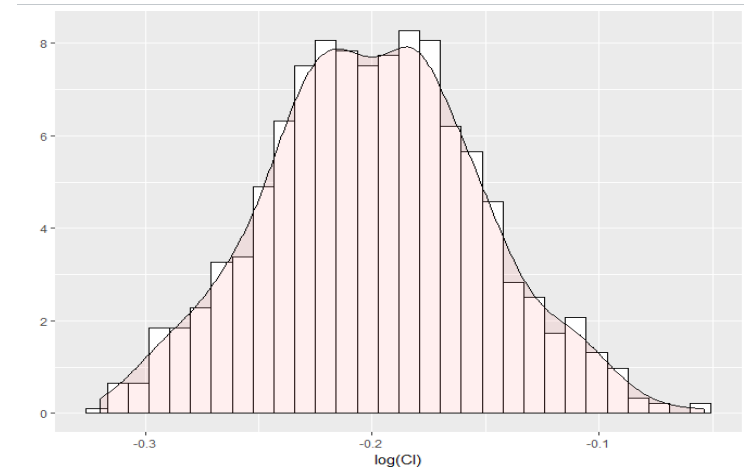
→ Prédiction de courbe dose- réponse

→ Estimation doses minimales

Détails intervalle de confiance

$$\left[\widehat{CI} - t_{n-2k, \alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\widehat{CI})}, \quad \widehat{CI} + t_{n-2k, \alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\widehat{CI})} \right]$$

$\log(\widehat{CI})$ suit approximativement une loi normale
 => méthode Delta



DL

$$\widehat{CI} \exp(\pm t_{n-2k, \alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\log(\widehat{CI}))}) \approx \widehat{CI} \exp(\pm t_{n-2k, \alpha/2} \frac{\sqrt{\text{var}(\widehat{CI})}}{\widehat{CI}}) \approx \widehat{CI} \pm t_{n-2k, \alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\widehat{CI})}$$

Delta Method

- The delta method is based on the asymptotic properties of the Gaussian distribution which allow to obtain an estimation of the variance:

If $\sqrt{n}(X_n - \theta) \xrightarrow{L} N(0, \sigma^2)$ then $\sqrt{n}(h(X_n) - h(\theta)) \xrightarrow{L} N(0, \sigma^2 h'^2)$ with $h'^2 = \frac{\partial}{\partial x} h(x) | x = \theta$

Therefore $V(\sqrt{n}(h(X_n) - h(\theta))) \xrightarrow{ps} \sigma^2 h'^2$

- If the distribution of X is Gaussian $N(\theta, \sigma^2)$,
 - ✓ the central limit theorem gives $\sqrt{n}(X_n - \theta) \xrightarrow{L} N(0, \sigma^2)$
 - ✓ Then by the delta method, the approximation of the variance is $V(h(X)) = V(X) * h'(X)^2$

Hypothèses :

- Volume tumoral des souris suit une loi log normale
- Ecart type du volume tumoral de 15%
- α_{AB} connu tel que $\alpha_{AB} = \alpha_A$
- Courbes dose effet suivent une loi logistique
- Ratio des agents fixe
- Même nombre de souris par groupe

Linéaire log-dose

$$1 - p_x = \delta \log(d + c)$$

En prenant une efficacité de 50%,
Calculs pour l'agent A

$$d_A = \exp\left(\frac{0.5}{\delta_A}\right) - c_A$$

$$d_{A+B} = \exp\left(\frac{0.5}{\delta_{A+B}}\right) - c_{A+B}$$

$$D_A = d_{A+B} \left(\frac{p}{p + q}\right)$$

$$CI = \frac{D_A}{(D_x)_A} + \frac{D_B}{(D_x)_B}$$

$$CI = \frac{1}{p + q} \left[\frac{p}{d_A} + \frac{q}{d_B} \right] * d_{A+B}$$

Ecart type du volume tumoral

