
SEMI-PARAMETRIC DOSE FINDING METHODS

Matthieu Clertant¹ & John O'quigley²

¹ *Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Statistique Théorique et appliquée, 4 place Jussieu, Tour 15-25, 2e étage, 75252 Paris Cedex 05, matthieu.clertant@upmc.fr*

² *Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Statistique Théorique et appliquée, 4 place Jussieu, Tour 15-25, 2e étage, 75252 Paris Cedex 05, john.oquigley@upmc.fr*

Résumé. On décrit un cadre général de méthodes permettant de répondre au problème de positionnement de dose. Celui-ci revient à localiser la racine d'une fonction de régression. Ces méthodes sont très utiles en phase I d'essai clinique car elles respectent les contraintes éthiques inhérentes à ce type d'étude. Sous des conditions paramétriques de forte dépendance, la classe de méthode envisagée est équivalente à celle de la CRM. Si, l'on assouplit la structure sous-jacente, on retrouve le mTPI, la CCD et le BOIN. Ces méthodes sont non-paramétriques par nature tandis que la CRM peut-être vue comme fortement paramétrique. Le cadre proposé repose sur un principe semi-paramétrique puisqu'il correspond à la CRM muni d'un paramètre de nuisance. Les performances obtenues sont bonnes, généralement comparables à celles de la CRM et parfois supérieures. La structure générale permet d'aborder plus facilement certaines questions théoriques et de mieux comprendre comment les différentes méthodes sus-citées sont reliées entre elles.

Mots-clés. Phase I, CRM, mTPI, modèle bayésien hiérarchique, modélisation semi-paramétrique .

Abstract. We describe a class of dose finding methods to be used in Phase I clinical trials. Under some added parametric conditions the class is equivalent to the family of continual reassessment method (CRM) designs. Under some relaxation of the underlying structure the method is equivalent to the MTPI, BOIN or CCD classes of designs. These latter designs are non-parametric in nature whereas the CRM class can be viewed as being strongly parametric. The proposed class is characterized as being semi-parametric since it corresponds to CRM with a nuisance parameter. Performance is good, generally matching that of the CRM class although improving on it in some cases. The structure allows theoretical questions to be more easily investigated and to better understand how different classes of methods related to one another.

Keywords. Phase I, CRM, mTPI, hierarchical bayesian model, semi-parametrical modelisation .

SEMI-PARAMETRIC DOSE FINDING METHODS

Matthieu Clertant¹ & John O'quigley²

¹ *Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Statistique Théorique et appliquée, 4 place Jussieu, Tour 15-25, 2e étage, 75252 Paris Cedex 05, matthieu.clertant@upmc.fr*

² *Université Pierre et Marie Curie, Laboratoire de Statistique Théorique et appliquée, 4 place Jussieu, Tour 15-25, 2e étage, 75252 Paris Cedex 05, john.oquigley@upmc.fr*

Résumé. On décrit un cadre général de méthodes permettant de répondre au problème de positionnement de dose. Celui-ci revient à localiser la racine d'une fonction de régression. Ces méthodes sont très utiles en phase I d'essai clinique car elles respectent les contraintes éthiques inhérentes à ce type d'étude. Sous des conditions paramétriques de forte dépendance, la classe de méthode envisagée est équivalente à celle de la CRM. Si, l'on assoupli la structure sous-jacente, on retrouve le mTPI, la CCD et le BOIN. Ces méthodes sont non-paramétriques par nature tandis que la CRM peut-être vue comme fortement paramétrique. Le cadre proposé repose sur un principe semi-paramétrique puisqu'il correspond à la CRM muni d'un paramètre de nuisance. Les performances obtenues sont bonnes, généralement comparables à celles de la CRM et parfois supérieures. La structure générale permet d'aborder plus facilement certaines questions théoriques et de mieux comprendre comment les différentes méthodes sus-citées sont reliées entre elles.

Mots-clés. Phase I, CRM, mTPI, modèle bayésien hiérarchique, modélisation semi-paramétrique .

Abstract. We describe a class of dose finding methods to be used in Phase I clinical trials. Under some added parametric conditions the class is equivalent to the family of continual reassessment method (CRM) designs. Under some relaxation of the underlying structure the method is equivalent to the MTPI, BOIN or CCD classes of designs. These latter designs are non-parametric in nature whereas the CRM class can be viewed as being strongly parametric. The proposed class is characterized as being semi-parametric since it corresponds to CRM with a nuisance parameter. Performance is good, generally matching that of the CRM class although improving on it in some cases. The structure allows theoretical questions to be more easily investigated and to better understand how different classes of methods related to one another.

Keywords. Phase I, CRM, mTPI, hierarchical bayesian model, semi-parametrical modelisation .

Contexte

Les premières phases d'étude d'un médicament - aussi appelée phase I ou phase I/II d'essai clinique - sont particulièrement importantes. C'est notamment le cas en oncologie

où l'on admet couramment que l'échec des essais cliniques ultérieurs s'explique, pour une bonne part, par l'imprécision des résultats de phase I. La dose recommandée sera trop élevée, et mal tolérée, ou trop faible et, en conséquence, inapte à produire un effet approprié. Les statisticiens et les cliniciens savent bien que la méthode la plus employée, nommée la "3+3", est imparfaite et ne s'ajuste pas au but recherché. Aussi, de nombreuses recherches ont eu lieu sur ce sujet durant les trente dernières années, donnant naissance à des méthodes plus efficaces et qui tiennent compte des contraintes éthiques d'une telle étude.

Les différentes approches se partagent en deux classes ; les premières, incluant le 3+3 et le Rolling Six, sont dites algorithmiques. Elles n'utilisent pas de modèles et le positionnement de la dose est effectué sur la base d'un ensemble d'observations récentes. Elles possèdent une propriété markovienne à laquelle on fait parfois référence sous le nom de lack-of-memory property. Celles de la deuxième classe sont appelées "méthodes basées sur des modèles" (model-based designs). Leur principe est d'imposer une plus grande structure sur la prise en compte des observations afin d'obtenir de meilleures propriétés de convergence. La propriété de convergence presque sûre est bien sûr importante car, il est difficile, sans elle, d'avoir confiance dans le résultat obtenu. Dans le même temps, dans les essais réels, la taille de l'échantillon est souvent de l'ordre d'une trentaine de sujets et il devient alors crucial d'obtenir des résultats satisfaisants pour un faible nombre d'observations. Les simulations sur des gammes variées d'observations sont alors des outils de premiers ordres pour développer des méthodes. Deux critères sont couramment envisagés : (*TR*, traitement) : on souhaite que le plus grand nombre possible de patients soient traités à la bonne dose au cours de l'étude ; (*RE*, recommandation) : on souhaite parvenir le plus souvent possible à la détermination finale de la bonne dose.

La méthode la plus connue, parmi celles basées sur un modèle, est la CRM (continual reassessment method) introduite par O'quigley, Pepe et fisher (1990). Cette méthode est très efficace, mais, bien que ses performances surpassent celles du "3+3", elle est toujours beaucoup moins utilisée que celle-ci. Une explication pratique est liée à la plus grande complexité de la CRM qui nécessite le travail d'un statisticien pour être mise en place dans un contexte précis. Mais il y a d'autres arguments statistiques, concernant notamment sa convergence, qui ont conduit aux développements de beaucoup de méthodes concurrentes. Parmi, celles-ci, on dénombre le mTPI (Ji, Liu, Li et Bekele (2010)), la CCD (Ivanova, Flournoy et Chung (2007)) ou la BOIN (Liu et Yuan (2013)). Malgré tout, aucune des méthodes performantes aux critères (*RE*) et (*TR*) ne permet à ce jour de fournir un estimateur convergeant presque sûrement.

La CRM est basée sur une forte dépendance des toxicités associées aux doses, de sorte qu'elle est souvent décrite comme une méthode sous-paramétrée. Le principe de fonctionnement du mTPI, de la CCD ou du BOIN est le même que celui de la CRM et ces approches peuvent être vues comme étant non-paramétriques. Cette présentation aura pour but de proposer un cadre général de méthodes de positionnement de dose pouvant être caractérisée comme étant semi-paramétriques. Le mTPI, la CCD et le BOIN peuvent

être alors envisagés comme des cas particuliers sous certaines restrictions (prise d'information partielle, fonction de perte) ; la CRM est aussi un cas particulier de cette classe de méthode lorsque l'on spécifie des liens paramétriques. L'exploration de ce cadre nous permet de proposer de nouvelles méthodes possédant de meilleures propriétés de convergence et des performances comparables ou légèrement meilleures pour les critères (TR) et (RE). Cette classe générale nous permet de mieux appréhender le fonctionnement des "model-based designs" ; il est alors possible de répondre ou poser des questions transversales aux méthodes utilisées dans les problèmes de positionnement de dose.

Mots Clefs : Phase I, CRM, mTPI, modèle bayésien hiérarchique, modélisation semi-paramétrique.

Le problème de positionnement de dose

L'objectif est d'approximer la racine d'une fonction de régression modélisant une suite d'observations couplées $(X_n, Y_n)_{n \in \mathbb{N}}$. Au rang n , la variable X_n est la dose sélectionnée parmi une gamme $D = \{1, \dots, m\}$ et la variable Y_n est la réponse obtenue à cette dose en terme de toxicité (ou d'efficacité). Celle-ci est à valeur dans $\{0, 1\}$ (1 pour une réaction toxique, 0 sinon). La loi de Y_n conditionnée à $X_n = d$ est une loi de Bernoulli de paramètre β_d , ce qui suppose qu'à chaque dose du traitement soit associée une probabilité de toxicité indépendante du mode de sélection du patient dans le panel d'étude.

D 1. $\forall n \in \mathbb{N}, \quad \beta_d = \mathbb{P}(Y_n = 1 | X_n = d).$

Approcher une racine de la fonction de régression revient à déterminer parmi la gamme de dose D , celle dont la toxicité probable se rapproche le plus d'un seuil α préalablement fixé. Cette dose est appelée la MTD (Maximum Tolerated Dose), et sera notée d^* . On suppose que la gamme D a été triée par expertise médicale selon un ordre croissant de probabilité d'une réponse toxique.

D 2. $\forall (d, d') \in D^2, \quad d < d' \Rightarrow \beta_d < \beta_{d'}.$

Cette hypothèse prend d'autant plus d'importance que les patients sont inclus séquentiellement dans l'étude : on suppose que l'ensemble de l'information donnée par l'échantillon, $(X_1^n, Y_1^n) = ((X_1, \dots, X_n), (Y_1, \dots, Y_n))$ est disponible pour sélectionner la dose X_{n+1} . La nature de l'expérience menée nous impose alors d'utiliser le meilleur parti de l'information pour traiter le prochain patient. La méthode que choisira le praticien doit donc, à chaque étape de l'étude, sélectionner la dose paraissant la meilleure candidate pour la MTD. La définition et l'hypothèse qui suivent sont en lien avec cet objectif.

Definition 1. Une méthode, \mathcal{M} , est dite **cohérente** si le choix de la prochaine dose en fonction de l'échantillon au rang n , $\mathcal{M}(X_1^n, Y_1^n) = X_{n+1}$, vérifie :

$$(X_n, Y_n) = (d, 0) \Rightarrow \mathcal{M}(X_1^n, Y_1^n) \geq d \quad \text{et} \quad (X_n, Y_n) = (d, 1) \Rightarrow \mathcal{M}(X_1^n, Y_1^n) \leq d.$$

Cette définition ne sous-entend pas que la dose à l'étape n doivent être entièrement déterminée par l'échantillon déjà observé. Cependant les méthodes abordées dans cette article vérifient cette hypothèse :

M 1.
$$\mathcal{M}(X_1^n, Y_1^n) \in \sigma(X_1^n, Y_1^n),$$

où $\sigma(X_1^n, Y_1^n)$ est la tribu engendrée par l'échantillon. Sous cette condition, on obtient des propriétés asymptotiques classiques pour les estimateurs fréquentistes $\widehat{\beta}_{d,n}$ définis par :

$$\widehat{\beta}_{d,n} = \frac{n_d^1}{n_d^0 + n_d^1} = \frac{n_d^1}{n_d}, \text{ avec } n_d^i = \sum_{j=1}^n \mathbf{1}_{\{X_n=d, Y_n=i\}}, i \in \{0, 1\}. \quad (1)$$

Lemme 1. *Pour toute méthode vérifiant **M1**, on a :*

(i) *La loi des grands nombres,*

$$\widehat{\beta}_{d,n} \xrightarrow[n_d \rightarrow +\infty]{} \beta_d, \text{ ps.}$$

(ii) *La loi du logarithme itéré, pour $\beta_d \in]0, 1[$,*

$$\limsup_{n_d \rightarrow +\infty} \frac{\sqrt{n_d} (\widehat{\beta}_{d,n} - \beta_d)}{\sigma_d \sqrt{2 \log(\log(n_d))}} = 1 \text{ et } \liminf_{n_d \rightarrow +\infty} \frac{\sqrt{n_d} (\widehat{\beta}_{d,n} - \beta_d)}{\sigma_d \sqrt{2 \log(\log(n_d))}} = -1, \text{ ps,}$$

$$\text{avec : } \sigma_d = \sqrt{\beta_d(1 - \beta_d)}.$$

Ce résultat très général ne fourni aucun moyen constructif de méthodes raisonnables. En effet, l'événement $\{n_d \rightarrow +\infty\}$ est aléatoire. Il dépend du vecteur $\beta = (\beta_d)_{d \in D}$ et de la méthode employée. Il n'est donc pas évident d'obtenir un estimateur consistant de la MTD, car on ne souhaite pas que toute dose soit infiniment observée. En particulier, l'optimisation conjointe des critères (RE) et (TR) crée des difficultés spécifiques aux études de positionnement de dose.

On rappelle à ce propos un théorème d'impossibilité, démontré par Azriel et al (2011), susceptible de mettre en lumière la qualité des résultats asymptotiques obtenus pour les méthodes présentées ici. Celui-ci montre qu'il n'existe pas de méthode permettant d'assurer, pour la suite des doses recommandées, la convergence presque sûre vers la MTD pour toute réalité β . Seule des configurations particulières de ses composantes, au regard de la méthode employée, peuvent mener à une consistance forte.

Theorem 1. *Soient \mathcal{M} vérifiant **M1**, il existe β vérifiant **D2** tel que :*

$$\mathbb{P}_\beta(\exists N : \forall n > N, \mathcal{M}(X_1^n, Y_1^n) = d^*) < 1.$$

En effet, si à partir d'un certain rang, la méthode ne préconise plus qu'une dose, l'information obtenue sur les doses concurrentes est finie et donc potentiellement trompeuse. Cela peut aboutir asymptotiquement à une mauvaise recommandation.

Exemple 1 Soit $\beta = (0.05, 0.10, 0.20, 0.35, 0.55, 0.7)$ et $\alpha = 0.2$. Supposons, qu'à partir d'un certain rang N , la méthode ne recommande que la dose 2 et que les résultats pour la dose 3 soient : $n_3^1 = 2$, $n_3 = 5$ et $\widehat{\beta}_{3,n} = 0.4$, pour $n > N$. Dans de telles circonstances, les estimateurs fréquentistes, $\widehat{\beta}_{d,n}$, ne sont pas fiables pour les doses d différentes de 2, car celles-ci ne sont plus expérimentées. En particulier la toxicité à la dose 3 est mal estimée. On note cependant que la réalisation de l'événement $\{n_2 \rightarrow +\infty\}$ et l'hypothèse de croissance **D2** permettent d'éliminer presque sûrement la dose 1 parmi les candidates à la MTD.

D'après l'hypothèse de croissance **D2**, les deux doses associées à des toxicités de part et d'autre de α sont consécutives. Il est alors légitime de souhaiter que la méthode ait pour propriété asymptotique de se concentrer sur ces doses.

Commentaires

La méthodologie utilisée pour la construction de la SPM (méthodes semi-paramétriques en étude de phase I) se situe à la frontière des modèles bayésiens hiérarchiques et de l'estimation non-paramétrique. Elle utilise le calcul d'un a posteriori hiérarchique pour comparer différentes classes indexées par un paramètre d'intérêt. Ces classes sont structurées par un a priori que l'on nomme pseudo-modèle, car l'un de ses objectifs est de pouvoir imiter les qualités d'extrapolation du à l'utilisation d'un modèle. Le support topologique de cet a priori est vaste et correspond à une structuration non-informative du problème de positionnement de dose. Pour commencer, on considère que notre phénomène aléatoire est modélisé par un m -uplet de lois de Bernoulli quelconque.

Dans ce contexte, le terme semi-paramétrique peut sembler abusif car le phénomène aléatoire est restreint à l'observation de m lois paramétriques. Par ce terme, nous voulons rendre compte de la méthodologie utilisée et dont la nature reste inchangée lorsque l'on passe à un espace d'observations infinis. Si l'espace des doses ou des réponses avait été continue, il aurait été possible de recourir au même principe de modélisation et la méthode en résultant aurait été pleinement semi-paramétrique. C'est une voie de généralisation intéressante et que nous choisirons d'inclure à la présentation en fonction de l'avancée de nos travaux.

Bibliographie

- [1] Anastasia Ivanova and Nancy Flournoy and Yeonseung Chung (2007), *Cumulative cohort design for dose-finding*, Journal of Statistical Planning and Inference, 137(7), 2316 - 2327.

- [2] Liu, S. and Yuan, Y. (2014), *Bayesian Decision-optimal Interval Designs for Phase I Clinical Trials*, Arxiv.
- [3] Ji, Yuan and Liu, Ping and Li, Yisheng and Bekele, B. Nebiyu (2010), *A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials*, *Clinical Trials*,7 : 653-663.
- [4] Azriel, D. and Mandel, M. and Rinott, Y.(2011), The treatment versus experimentation dilemma in dose finding studies, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 141(8), 2759–2768.
- [5] David Azriel (2013), A note on the robustness of the continual reassessment method, *Statistics and Probability Letters* , 82(5), 0167-7152.
- [6] O’Quigley, John and Pepe, Margaret and Fisher, Lloyd (1990), Continual reassessment method : a practical design for phase 1 clinical trials in cancer, *Biometrics*, 46(1), 33–48.