

Responsable : John O'Quigley

Introduction au domaine de recherche : Analyse stochastique des plans expérimentaux en essais cliniques de Phase I

Roxane Duroux

Paris, le 29 octobre 2012

Table des matières

1	Cadre de l'étude	3
2	Méthode à réévaluation continue	5
2.1	Convergence et normalité asymptotique	6
2.2	Cohérence	7
3	Méthode à réévaluation continue pour un ordre partiel	8
3.1	Idées pour la convergence	8
3.2	Quelques mots sur la cohérence	10
4	Bibliographie	12

Chapitre 1

Cadre de l'étude

Cette étude s'inscrit dans le cadre de recherche de doses pour des essais cliniques de Phase I dans le cas de traitements contre le cancer.

Les essais cliniques constituent un ensemble de tests préliminaires à la mise sur le marché d'un nouveau traitement. D'ordinaire, ils sont composés de quatre phases.

La phase I permet de déterminer la dose maximale tolérée par les patients, en général au nombre de 50. Cette phase s'intéresse donc à la toxicité du traitement et est réalisée sur des patients sains.

La phase II permet de déterminer la dose la plus efficace, parmi les doses considérées comme suffisamment peu toxiques. En effet, une dose très toxique pour l'organisme peut malheureusement se révéler inefficace à traiter la maladie visée. Le nombre de patients enrôlés pour cette phase est de l'ordre de 500. De plus en plus d'essais cliniques sont constitués d'une phase I/II où l'on essaie de déterminer simultanément la toxicité et l'efficacité des doses.

La phase III nécessite la plupart du temps 1000 patients. Il s'agit de comparer l'efficacité de ce nouveau traitement avec un placebo ou un traitement déjà existant.

La phase IV est le suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives.

Mon stage est centré sur la phase I de tels essais dans le cadre de traitements contre le cancer. Ces derniers se révèlent toxiques, même à faible dose. Il est donc impensable de réaliser la phase I avec des personnes saines. De plus, chaque cancer étant très spécifique, le nombre de personnes malades susceptibles de participer au test est peu élevé. En pratique, on le réalise avec 20-25 patients au maximum.

La première méthode employée pour cette phase est appelée l'algorithme 3+3. Elle se décrit simplement comme suit.

On enrôle des groupes de trois personnes.

Si aucune d'elles ne présente de signe de toxicité - ce qu'on nomme signe de toxicité est laissé à l'appréciation des médecins, ils peuvent aller de "simples" douleurs au décès - on enrôle trois patients supplémentaires auxquels on administre la dose supérieure.

Si un patient sur trois présente un signe de toxicité, on enrôle trois patients supplémentaires à la même dose.

Si un patient sur six présente un signe de toxicité, on enrôle trois patients supplémentaires à la dose supérieure.

Si au moins deux patients sur trois ou sur six présentent un signe de toxicité, on enrôle

six patients à la dose inférieure et si un patient sur ces six derniers présentent un signe de toxicité alors on déclare que cette dernière dose est la dose maximale tolérée.

Si cette diminution a lieu pour le premier groupe de patients, c'est-à-dire pour la plus faible dose à tester, on déclare qu'aucune dose maximale tolérée n'a été trouvée.

Le code de cet algorithme n'est pas fourni en annexe car son implémentation correspond presque exactement à sa description. Ces inconvénients sont :

- il sous-estime grandement la dose maximale tolérée ;
- il "oublie" des données au fur et à mesure : le choix de la dose attribuée au troisième groupe du test est indépendant de celui de celle administrée au premier. Seule celle du deuxième groupe compte.

Je présenterai ici un autre algorithme : la méthode de ré-évaluation continue (CRM). Je m'intéresse à trois critères. Les deux premiers sont asymptotiques. On désire savoir si les algorithmes convergent effectivement vers la dose maximale tolérée et si cette convergence, lorsqu'elle est vraie, est asymptotiquement normale. Autrement dit, on veut être certain que l'algorithme "prend le bon chemin". Le troisième critère est non asymptotique. Il s'agit de la cohérence de nos algorithmes. Si on observe un signe de toxicité chez un patient, ces derniers ne doivent pas recommander une dose strictement supérieure au patient suivant. De même, si on n'observe aucun signe de toxicité chez un patient, ils ne doivent pas recommander une dose strictement inférieure au patient suivant. Pour simplifier, ce critère nous indique si nos algorithmes peuvent faire de "mauvais choix".

Je commencerai avec la CRM à ordre total, c'est-à-dire où l'ensemble des doses à tester peuvent être ordonnées. Je finirai par quelques mots sur la CRM à ordre partiel.

Chapitre 2

Méthode à réévaluation continue

Le principe de la méthode à réévaluation continue (CRM), introduite pour la première fois dans [2], est d'estimer à chaque étape n la dose maximale tolérée d'un traitement grâce aux informations de toutes les étapes précédentes. On distingue deux versions de la CRM : une version fréquentiste reposant sur le maximum de vraisemblance et une version bayésienne permettant la prise en compte d'informations a priori sur le modèle.

Formalisons un peu ces deux versions.

Nous voulons trouver la dose maximale tolérée pour un certain traitement parmi les doses $\{d_1, \dots, d_K\}$. Pour cela les cliniciens nous indique une probabilité de toxicité θ . Elle est généralement de 20% et notre but est de trouver la dose d_0 associée à cette toxicité maximale tolérée. Je considérerai par la suite que $d_0 \in \{d_1, \dots, d_K\}$ pour une plus grande clarté dans les preuves. Néanmoins, il revient au même de chercher ν , la dose de $\{d_1, \dots, d_K\}$ ayant la probabilité de toxicité la plus proche de θ .

En notant R la fonction représentant la vraie relation dose/toxicité, j'ai donc supposé que $R(d_0) = \theta$.

On choisit de modéliser cette relation par un modèle à un paramètre $\psi(\cdot, a)$. Nous verrons dans la partie Simulations que se limiter à un seul paramètre n'empêche pas d'obtenir des résultats satisfaisants.

Je pose X la variable aléatoire à valeurs dans $\{d_1, \dots, d_K\}$ représentant la dose recommandée à un patient, et Y une variable aléatoire à valeurs dans $\{0, 1\}$. $Y = 1$ si on observe un signe de toxicité et $Y = 0$ sinon.

Alors $R(x) = E[Y|X = x] = P(Y = 1|X = x) \doteq \psi(x, a)$

Je note x_1, \dots, x_n les doses recommandées aux n premiers patients et y_1, \dots, y_n les réponses observées.

La vraisemblance du modèle après n patients est alors

$$L(a|\Omega_n) = \prod_{i=1}^n \psi(x_i, a)^{y_i} (1 - \psi(x_i, a))^{1-y_i}$$

où Ω_n est l'historique jusqu'au $n^{\text{ème}}$ patient $\{(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)\}$.

Séparons maintenant les deux versions de la CRM.

1. CRM fréquentiste :

On cherche \hat{a}_n l'estimateur du maximum de vraisemblance du paramètre a : $\hat{a}_n = \operatorname{argmax}_{a \in \mathcal{A}} L(a|\Omega_n)$

On définit x_{n+1} par $x_{n+1} = \operatorname{argmin} |\psi(d_k, \hat{a}_n) - \theta|$, où l'argmin est pris sur l'ensemble $\{d_1, \dots, d_K\}$.

2. CRM bayésienne :

On dispose d'une distribution f a priori de a . On calcule

$$\hat{a}_n = \frac{\int_{\mathcal{A}} a f(a) L(a|\Omega_n) da}{\int_{\mathcal{A}} f(a) L(a|\Omega_n) da}$$

On définit x_{n+1} par $x_{n+1} = \operatorname{argmin} |\psi(d_k, \hat{a}_n) - \theta|$, où l'argmin est pris sur l'ensemble $\{d_1, \dots, d_K\}$.

2.1 Convergence et normalité asymptotique

Hypothèses

- M1 : a) pour tout $a \in \mathcal{A}$, $\psi(\cdot, a)$ est strictement croissante.
b) $\psi(x, \cdot)$ est continue et strictement monotone, dans le même sens pour tout x .

M2 : pour tout $0 < t < 1$, pour tout x ,

$$s(t, x, a) := t \frac{\psi'}{\psi}(x, a) + (1-t) \frac{-\psi'}{1-\psi}(x, a)$$

est continue et strictement monotone en a , où $\psi' = \frac{\partial \psi}{\partial a}$.

M3 : $a \in [A, B]$.

P1 : la dose-cible d_0 vérifie $R(d_0) = \theta$. Autrement dit, une des doses à tester a une probabilité de toxicité exactement égale à la probabilité de toxicité souhaitée.

P2 : $0 < R(d_1) < \dots < R(d_K) < 1$.

P3 : pour tout $k \in \{1, \dots, K\}$, $a_k \in S$, où a_k est défini par $\psi(d_k, a_k) = R(d_k)$ et $S := \{a \in \mathcal{A} / |\psi(d_0, a) - \theta| < |\psi(d_k, a) - \theta|, \forall d_k \neq d_0\}$

On obtient alors le résultat suivant :

Théorème 1

Supposons les hypothèses M1 à M3 et P1 à P3 réalisées.

Pour $n \in \mathbb{N}$ assez grand, on note \hat{a}_n l'estimateur du maximum de vraisemblance du paramètre a et x_{n+1} la dose recommandée au patient suivant d'après la CRM.

Alors, presque sûrement,

$$\hat{a}_n \longrightarrow a_0 \quad \text{et} \quad x_{n+1} \longrightarrow d_0$$

Idées de preuve On utilise d'abord l'hypothèse P2 pour vérifier que le maximum de vraisemblance est bien défini. Puis les hypothèses M1, M2, P1 et P2 pour montrer que l'ensemble S est un ouvert convexe. C'est en fait ce résultat qui est au centre de la preuve avec l'hypothèse P3. Le reste de la preuve consiste en un découpage en trois de la log-vraisemblance pour "remplacer" les y_i par des $R(x_i)$ et en l'étude asymptotique de ces trois parties.

Théorème 2

On suppose que les hypothèses M1 à M3 et P1 à P3 sont réalisées.

Alors la distribution asymptotique de $\sqrt{n}(\hat{a}_n - a_0)$ est $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$ avec $\sigma^2 = (\psi'(d_0, a_0))^{-2}\theta(1-\theta)$.

Idées de preuve Le point-clé de cette preuve est le théorème de normalité asymptotique pour les Z-estimateurs, que l'on peut trouver dans [1].

2.2 Cohérence

Définition 1

1. Une augmentation de la dose pour un nouveau patient est dite **cohérente** si le patient précédent n'a pas montré de signe de toxicité.
Autrement dit $P(X_{i+1} > X_i | Y_i = 1) = 0$, pour $i \in \{1, \dots, n\}$.
2. Une diminution de la dose pour un nouveau patient est dite cohérente si le patient précédent a montré un signe de toxicité.
Autrement dit $P(X_{i+1} < X_i | Y_i = 0) = 0$, pour $i \in \{1, \dots, n\}$

Théorème 3

La CRM par maximum de vraisemblance et la CRM bayésienne à ordre total sont cohérentes.

La preuve repose sur l'hypothèse M1, rien d'autre n'est nécessaire.

Chapitre 3

Méthode à réévaluation continue pour un ordre partiel

3.1 Idées pour la convergence

- Je me place dans le cas de la CRM par maximum de vraisemblance. On considère :
- d_1, \dots, d_K K doses
 - X_i la dose administrée au $i^{\text{ème}}$ patient, $i \in \{1, \dots, n\}$
 X_i est aléatoire et prend les valeurs $x_i \in \{d_1, \dots, d_K\}$
 - Y variable aléatoire binaire. $Y = 1$ quand on observe un signe de toxicité sévère.

La plupart du temps, un traitement n'est pas constitué d'un seul agent cytotoxique mais plutôt d'une combinaison de plusieurs agents. Dans notre cas, il s'agit maintenant de combinaisons de deux agents. Nous obtenons donc un ordre partiel entre toutes les combinaisons possibles. Je note M le nombre total d'ordres possibles entre ces combinaisons. Prenons quelques notations :

- On sélectionne certains ordres parmi les M ordres possibles entre les K doses. Disons qu'on choisit les ordres $\{1, \dots, M_0\}$ (quitte à renuméroter les ordres).
- Pour chaque ordre $m \in \{1, \dots, M_0\}$, on modélise la probabilité de toxicité par $R(x_i)$ via

$$R(x_i) = P(Y_i = 1 | X_i = x_i) = E[Y_i | x_i] \doteq \psi_m(x_i, a)$$

avec un modèle dose/toxicité $\psi_m(x_i, a)$ et $a \in \mathcal{A}$.

- Après l'inclusion du $i^{\text{ème}}$ patient dans l'essai, on obtient des données sous la forme $\Omega_i = \{x_1, y_1, \dots, x_i, y_i\}$.
- Après l'inclusion du $i^{\text{ème}}$ patient, la vraisemblance sous le modèle m est

$$L_m(a | \Omega_i) = \prod_{j=1}^i \psi_m^{y_j}(x_j, a) (1 - \psi_m(x_j, a))^{1-y_j}$$

On définit la CRM à ordre partiel comme suit :

Quand on enrôle un $i^{\text{ème}}$ patient, on choisit un ordre particulier h et je note m l'ordre précédemment utilisé.

Comment choisir h ?

- Si tous les M_0 maxima de vraisemblance sont différents, on choisit le modèle avec le plus grand maximum de vraisemblance.
- Si plusieurs modèles, m **inclus**, ont le plus grand maximum (donc le même), on choisit m .

- Si plusieurs modèles, m **exclus**, ont le plus grand maximum, on choisit aléatoirement un ordre parmi ceux-ci.

On trouve ensuite un estimateur \hat{a}_h qui est l'estimateur du maximum de vraisemblance sous le modèle h .

Enfin on choisit la dose x_{i+1} en minimisant

$$|\psi_h(d_k, \hat{a}_h) - \theta|$$

Lemme 1

Si les conditions M1, M2 and P1 (voir ci-après) sont vérifiées, alors, en pratique, la suite $(h_n)_{n \in \mathbb{N}^}$, $h_n \in \{1, \dots, M_0\} \forall n$, des ordres choisis à chaque étape converge vers un ordre noté h_0 . Pour être plus précis, comme il n'y a qu'un nombre fini de modèles, pour n assez grand, $h_n \equiv h_0$.*

Remarque : h_0 n'est pas nécessairement le bon ordre (l'ordre réel entre les K doses).

Quelques notations supplémentaires :

- θ est la dose-cible.
- $x_0 \in \{d_1, \dots, d_K\}$ réalise le minimum de $|R(x_0) - \theta|$, *i.e.* x_0 est une bonne dose.
- $D = \{\nu \in \{d_1, \dots, d_K\} / R(\nu) = R(x_0)\}$, *i.e.* D est l'ensemble des bonnes doses.
- $\forall h \in \{1, \dots, M_0\}$ et $\forall i \in \{1, \dots, K\}$, a_{hi} est tel que $\psi_h(d_i, a_{hi}) = R(d_i)$, *i.e.* les a_{hi} sont les paramètres qui estime exactement la toxicité de la dose d_i pour le modèle h .
- $\forall h, \forall \nu \in D$, $S_{h\nu} = \{a \in \mathcal{A} / |\psi_h(\nu, a) - \theta| < |\psi_h(d_i, a) - \theta|, \forall d_i \neq \nu\}$, *i.e.* $S_{h\nu}$ est l'ensemble des paramètres a qui recommande la dose ν pour le modèle h .
- $\forall h$, $S_{hD} = \bigcup_{\nu \in D} S_{h\nu}$, *i.e.* S_{hD} est l'ensemble des paramètres a qui recommande une bonne dose pour le modèle h .

Hypothèses

M1 : a) $\forall h \in \{1, \dots, M_0\}$, $\forall a \in \mathcal{A}$, $\psi_h(\cdot, a)$ est strictement croissante.

b) $\forall h, \forall x$, $\psi_h(x, \cdot)$ est continue, strictement monotone dans la même direction pour tout x .

M2 : $\forall h, \forall 0 < t < 1$, $\forall d_i$, $s(t, x, a) = t \frac{\psi'_h}{\psi_h}(d_i, a) + (1 - t) \frac{-\psi'_h}{1 - \psi_h}(d_i, a)$ est continue, strictement monotone en a .

M3 : $a \in [A, B]$

P1 : $\forall i \in \{1, \dots, K\}$, $0 < R(d_i) < 1$

P2 : S_{h_0D} est un ensemble convexe.

P3 : $\forall i \in \{1, \dots, K\}$, $a_{h_0i} \in S_{h_0D}$.

Commentaires

Les conditions "M" : Ce sont des conditions sur le modèle. C'est donc au statisticien de faire en sorte qu'elles soient vérifiées. Par exemple, le modèle puissance à un paramètre convient parfaitement. Ces conditions ne sont pas fortes.

Les conditions "P" : Ces conditions portent sur des objets inconnus. Elles sont donc beaucoup plus problématiques. Néanmoins on peut raisonnablement supposé que P1 est vraie : on ne donne ni un placebo au patient, ni une dose dont on est certain qu'elle est sévèrement toxique. Expliquons P2 et P3.

Dans [5] qui traite de la CRM à ordre total, on apprend que, pour un modèle $\psi(x, a)$ et les doses $d_1 < d_2 < \dots < d_K$, on peut trouver une partition $S_1 \sqcup S_2 \sqcup \dots \sqcup S_K$ de $[A, B]$ pour laquelle, si $a \in S_i$, alors la CRM recommande la dose d_i .

Dans notre cas, h_0 définit un ordre total (qui n'est pas nécessairement $d_1 < d_2 < \dots < d_K$). Donc on peut trouver une telle partition de $[A, B]$ pour cet ordre en particulier : si $a \in S_i$ (ou S_{h_0i} si on veut préciser la dépendance par rapport au modèle), alors la CRM recommandera la $i^{\text{ème}}$ dose pour l'ordre h_0 . Donc P2 signifie que toutes les bonnes doses se suivent pour l'ordre h_0 . Intuitivement, cela signifie que h_0 n'est pas forcément le bon ordre mais rassemblent les bonnes doses.

P3 a son analogue pour la CRM à ordre total. Cela signifie que notre modèle n'est pas trop loin du vrai modèle. Evidemment notre condition est beaucoup plus générale car nous n'avons pas forcément une unique bonne dose mais plusieurs.

Mais les deux conditions simultanément impliquent quelque chose sur l'ordre h_0 . On peut séparer l'ensemble des doses en trois parties : les doses strictement moins toxiques que les doses dans D (Partie 1), les doses dans D (Partie 2), les doses strictement plus toxiques que les doses dans D (Partie 3). Donc, en termes de toxicité, Partie 1 < Partie 2 < Partie 3 pour le bon ordre. Les conditions P2 and P3 impliquent que cet ordre est toujours vérifié pour h_0 , *i.e.* h_0 "sait" quelles doses ont une toxicité plus faible que celles dans D et celles qui ont une toxicité plus grandes que celles dans D . Cela ne signifie pas que l'ordre est correct au sein de chaque partie, donc h_0 n'est pas nécessairement le bon ordre. Mais les ensemble Partie 1, Partie 2 et Partie 3 sont les même pour le bon ordre et h_0 .

Théorème 4

Supposons que les conditions M1-M3 et P1-P3 sont vérifiées. Pour n assez grand, on note \hat{a}_n l'estimateur du maximum de vraisemblance du paramètre a , et x_{n+1} la dose recommandée au patient suivant. Alors, pour n assez grand, $x_{n+1} \in D$ presque sûrement.

La preuve de ce théorème est calquée sur celle de la consistance de la CRM à ordre total. En fait les hypothèses permettent de se ramener au cas de l'ordre total.

3.2 Quelques mots sur la cohérence

La première chose à faire ici est de définir la cohérence pour un ordre partiel, donc en quelque sorte une cohérence pour la dimension 2.

Je prends les notations suivantes :

- C_1 et C_2 sont deux agents cytotoxiques
- les doses de C_1 varient de 1 à P .
- les doses de C_2 varient de 1 à Q .

On dispose donc des doses $d_{p,q}$ pour p variant de 1 à P et q variant de 1 à Q .

On a le schéma suivant :

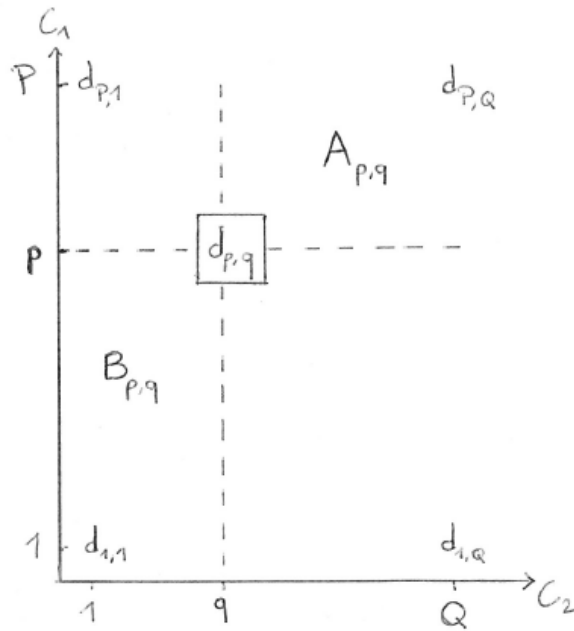


FIGURE 3.1 –

$A_{p,q}$ est l'ensemble des doses dont on sait qu'elles sont strictement supérieures à $d_{p,q}$:
 $A_{p,q} = \{(i, j)/i \in \{p, \dots, P\}, j \in \{q, \dots, Q\}\} \setminus \{(p, q)\}$.
 $B_{p,q}$ est l'ensemble des doses dont on sait qu'elles sont strictement inférieures à $d_{p,q}$:
 $B_{p,q} = \{(i, j)/i \in \{1, \dots, p\}, j \in \{1, \dots, q\}\} \setminus \{(p, q)\}$.

Définition 2

1. Une augmentation de la dose pour un nouveau patient est dite **cohérente** si, sachant que $X_i = d_{p,q}$, $P(X_{i+1} \in A_{p,q} | Y_i = 1) = 0$, pour $i \in \{1, \dots, n\}$.
2. Une diminution de la dose pour un nouveau patient est dite cohérente si, sachant que $X_i = d_{p,q}$, $P(X_{i+1} \in B_{p,q} | Y_i = 0) = 0$, pour $i \in \{1, \dots, n\}$

En d'autres termes, si on observe une toxicité chez un patient, l'algorithme ne doit pas recommander une dose que l'on sait être strictement supérieure à la précédente (de même pour la cohérence en diminution).

Cette définition semble assez intuitive à cause du manque d'information causé par l'ordre partiel.

Aucune preuve de la cohérence de la CRM à ordre partiel n'a été obtenue mais les simulations semblent indiquer qu'elle vérifie bien cette propriété.

Chapitre 4

Bibliographie

1. VAN DER VAART, A.W. (1998). Asymptotic Statistics. Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics.
2. O'QUIGLEY, J., PEPE, M. and FISHER, L. (1990). Continual reassessment method : a practical design for Phase I clinical trials in cancer. *Biometrics* 46, 33-48.
3. O'QUIGLEY, J. (2006). Theoretical study of the continual reassessment method. *J. Statist. Plann. Inference* 136 1765-1664.
4. SHEN, L. Z. and O'QUIGLEY, J. (2000). Consistency of the continual reassessment method in dose finding studies. *Biometrika* 83 395-406. MR1439791
5. CHEUNG, Y.-K. and CHAPPELL, R. (2002). A simple technique to evaluate model sensitivity in the continual reassessment method. *Biometrics* 58 671-674. MR1933538
6. CHEUNG, Y.-K. (2005). Coherence principles in dose-finding studies. *Biometrika* 92 863-873. MR2234191.
7. CONAWAY, M. and O'QUIGLEY, J. (2010). Continual reassessment and related dose-finding designs. *Statistical Science* 25, No. 2, 202-216.
8. CHEUNG, Y.-K. (2010). Stochastic approximation and modern model-based designs for dose-finding clinical trials. *Statistical Science* 25, No. 2, 191-201.
9. WAGES, N., CONAWAY, M. and O'QUIGLEY, J. (20..). Continual reassessment method for partial ordering. *Biometrics*
10. CHEUNG (2010) Dose Finding by the Continual Reassessment Method. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. ISBN-10 : 1420091514.
11. ROBBINS, MONRO (1951). A Stochastic Approximation Method. *The Annals of Mathematical Statistics* Vol. 22, No. 3 (Sep., 1951), 400-407
12. SACKS (1958) Asymptotic distribution of Stochastic approximation procedures. *The Annals of Mathematical Statistics* Vol. 29, No. 2 (Jun., 1958), 373-405