

# Analyse stochastique de la CRM à ordre partiel dans le cadre des essais cliniques de phase I

Roxane Duroux

## 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.

Cet article 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 spécifiques, le nombre de personnes malades susceptibles de participer au test est peu élevé. En pratique, on le réalise avec 20-25 patients au maximum.

J'étudie ici deux versions d'un même algorithme : la CRM (Continual Reassessment Method) classique et la CRM à ordre partiel. Je m'intéresse à deux critères. Le premier est asymptotique. On désire savoir si les algorithmes convergent effectivement vers la dose maximale tolérée. Autrement dit, on veut être certain que l'algorithme "prend le bon chemin". Le deuxième 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 par exposer le principe de la CRM à ordre total (dite classique), c'est-à-dire où l'ensemble des doses à tester peuvent être ordonnées. Puis je poursuivrai en énonçant les résultats établis pour cet algorithme. Je finirai par présenter la CRM à ordre partiel, les problèmes qu'elle soulève et les premières réponses que l'on peut y apporter.

## 2 CRM classique

### 2.1 Présentation

Le principe de la méthode à ré-évaluation continue (CRM), introduite pour la première fois dans [1], est d'estimer à chaque étape  $n$  la dose maximale tolérée d'un traitement grâce aux informations de toutes les étapes précédentes.

Formalisons un peu cette méthode.

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  $\theta$ . 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  $d_0 \in \{d_1, \dots, d_K\}$ . Néanmoins, il revient au même de chercher  $\nu$ , la dose de  $\{d_1, \dots, d_K\}$  ayant la probabilité de toxicité la plus proche de  $\theta$ .

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  $\psi(\cdot, a)$ .

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.

On note  $\Omega_n = \{(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)\}$  les données obtenus après l'intégration de  $n$  patients dans l'essai.

La vraisemblance du modèle après  $n$  patients est alors

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

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  $\{d_1, \dots, d_K\}$ .

### 2.2 Résultats

#### Convergence

On apprend dans [2] le lemme suivant :

**Lemme 1.** *Pour tout  $i \in \{1, \dots, K\}$ , on note  $S_i = \{a \in \mathcal{A} | |\psi(d_i, a) - \theta| < |\psi(d_k, a) - \theta|, \forall k \neq i\}$ .*

*On prend  $\mathcal{A} = [A, B]$ .*

*Alors  $S_1 = [A, b_2]$ ,  $S_k = (b_k, b_{k+1})$  pour tout  $k \in \{2, \dots, K-1\}$  et  $S_K = (b_K, B]$  où, pour tout  $k \in \{2, \dots, K\}$ ,  $b_k$  est solution de*

$$\psi(d_{k-1}, b_k) + \psi(d_k, b_k) = 2\theta$$

Autrement dit, la CRM recommande  $d_i$  si et seulement si  $\hat{a}_n \in S_i$ .

#### 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  $a$ .

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 :

- $a_0 \in S = S_l$  pour un certain  $l \in \{1, \dots, K\}$ ,
- $a_k \in \bigcup_{i=k+1}^K S_i$ , pour tout  $k \in \{1, \dots, l-1\}$ ,
- $a_k \in \bigcup_{i=1}^{k-1} S_i$ , pour tout  $k \in \{l+1, \dots, K\}$ .

En d'autres termes,

- le bon paramètre recommande la vraie dose maximale tolérée,
- les paramètres qui estiment exactement les doses plus faibles que la dose maximale tolérée recommandent une dose plus forte,
- les paramètres qui estiment exactement les doses plus fortes que la dose maximale tolérée recommandent une dose plus faible.

On définit  $n_0 = \inf\{n/0 < \sum_{i=1}^n y_i < n\}$ .

**Lemme 2.** P2 implique  $P(n_0 < \infty) = 1$ .

Ce lemme nous assure de l'existence du maximum de vraisemblance.

**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,

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

## 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 2.** La CRM par maximum de vraisemblance à ordre total est cohérente.

## 3 CRM à ordre partiel

### 3.1 Présentation et premières interrogations

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.

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

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

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

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

Les questions naturelles sont celles de la convergence et de la cohérence de la CRM à ordre partiel. Cependant, comment définir ces notions dans le cadre d'un ordre partiel ?

## 3.2 Premiers éléments de réponses

### Convergence

**Lemme 3.** *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 :

- $\theta$  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  $\nu$  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 recommandent 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 :  $\forall i \in \{1, \dots, K\}, a_{h_0i} \in S_{h_0D}$ .

**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 [2] 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 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 implique 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 ensembles Partie 1, Partie 2 et Partie 3 sont les mêmes pour le bon ordre et  $h_0$ .

**Lemme 4.** *Si la condition P1 est vérifiée, alors l'estimateur du maximum de vraisemblance existe à partir d'un certain rang. Autrement dit, Si on note  $n_0 = \inf\{n/0 < \sum_{i=1}^n y_i < n\}$ , alors  $P(n_0 < \infty) = 1$*

**Théorème 3.** *Supposons que les conditions M1-M3 and P1-P3 soient 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.*

#### Commentaires :

Ce théorème ne dit pas que  $(x_n)$  converge vers une unique dose, elle peut osciller entre plusieurs.

Néanmoins les probabilités de toxicité de ces doses sont identiques. Donc, si  $(x_n)$  oscillent entre plusieurs doses, les biologistes peuvent alors choisir la combinaison la plus appropriée pour d'autres critères (autre que la probabilité de toxicité). Un exemple classique de critère serait l'efficacité.

On ne sait pas non plus si le modèle limite  $h_0$  vérifie les propriétés nécessaires à la consistance de la CRM à ordre partiel. Le travail de recherche sur sa convergence est donc un point qu'il faut continuer à creuser.

#### **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 :

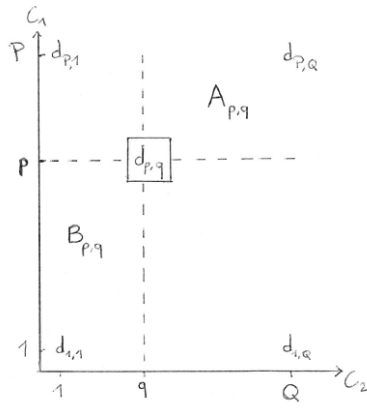


FIGURE 1 –

$A_{p,q}$  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 une dose strictement inférieure en cas d'absence de toxicité).

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.

## Bibliographie

1. 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.
2. CHEUNG, Y.-K. and CHAPPELL, R. (2002). A simple technique to evaluate model sensitivity in the continual reassessment method. Biometrics 58 671-674. MR1933538