

# MÉTHODE SEMI-PARAMÉTRIQUE POUR LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE I À ORDRE PARTIEL

Roxane Duroux <sup>1</sup> & Matthieu Clertant <sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Laboratoire de Statistiques Théoriques et Appliquées, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, Paris, France, roxane.duroux@upmc.fr*

<sup>2</sup> *Biostatistics and Bioinformatics Research Center, Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA, matthieu.clertant@cshs.org*

**Résumé.** Dans le cadre des essais cliniques de Phase I, on souhaite tester simultanément deux substances (traitements, agents cytotoxiques, etc.). En supposant que la toxicité d’une substance augmente quand sa quantité augmente, les couples de doses à tester sont donc ordonnés partiellement en terme de toxicité. On propose ici une extension, dans ce cas d’ordre partiel, de la Méthode Semi-Paramétrique (SPM) introduite par Clertant (2015) qu’on notera simplement “poSPM”, pour Partial Ordering Semi Parametric Method. Dans les essais cliniques de Phase I, en général, on cherche l’unique dose ayant la toxicité la plus proche d’un certain seuil fixé à l’avance. On appelle celle-ci la dose maximale tolérée (MTD). Pour le cas d’une combinaison de deux substances, il semble raisonnable de supposer qu’une telle dose n’est pas unique. On s’intéresse donc à la notion de contour introduit par Mander et Sweeting (2015). Nous proposons deux paramétrisations de la poSMP. La première visant une recherche de la MTD, et la seconde une recherche de contour. Cette dernière peut être vue comme une extension du modèle PIPE (Mander et Sweeting (2015)). On obtient des propriétés asymptotiques de convergence pour ces deux paramétrisations de la poSPM, et donc également pour la méthode PIPE en tant que cas particulier de la poSPM.

**Mots-clés.** Design de recherche de doses, Essais cliniques de Phase I, Estimation semi-paramétrique, Méthodes bayésiennes, Ordre partiel.

**Abstract.** In the context of Phase I clinical trials, we want to test simultaneously two agents (treatments, drugs, etc.). Assuming that the toxicity of an agent increases when its amount increases, the doses combinations are partially ordered. We propose here an extension, in the case of partial ordering, of the Semi-Parametric Method (SPM) introduced by Clertant (2015). We denote this extension by “poSPM”, for Partial Ordering Semi-Parametric Method. In Phase I clinical trials, we are usually looking for the unique dose having the probability of toxicity the closest to a threshold  $\alpha$ , fixed in advance. We name it the maximum tolerated dose (MTD). For the partial ordering case, it seems reasonable to think that such a dose is not unique. That is why we are now interested in the notion of contour introduced by Mander and Sweeting (2015). We propose two

versions of the poSPM. The first one goes after the MTD, and the second one after the contour. This last version can be seen as an extension of the PIPE model (Mander and Sweeting (2015)). We obtain asymptotic properties of convergence for these two versions of the poSPM, and also for the PIPE method as a special case of the poSPM.

**Keywords.** Bayesian methods, Dose-finding design, Partial ordering, Phase I clinical trials, Semi-parametric estimation.

## 1 Présentation de l'étude

Nous nous plaçons dans le cadre des essais cliniques de Phase I portant sur la combinaison de deux agents cytotoxiques. La place de ces essais dans le développement de médicaments est de plus en plus importante, ceci à cause de l'utilisation croissante d'une combinaison de plusieurs traitements lors de thérapies curatives. Les bénéfices pratiques des combinaisons de traitements sont nombreux : plusieurs modes d'action peuvent être combinés, ou les effets secondaires d'un traitement peuvent être amoindris par l'autre par exemple. L'objectif des essais cliniques de Phase I, particulièrement en oncologie, est de trouver la ou les combinaisons de traitements ayant une probabilité de toxicité la plus proche d'un certain seuil  $\alpha$ , fixé à l'avance par les cliniciens. En général, ce seuil est aux alentours des 25%. On nomme de telles combinaisons des combinaisons de doses maximales tolérées (MTD).

On peut noter quelques publications à propos de designs de recherche de doses algorithmiques (Storer (1989), Skolnik et al. (2008) pour des essais à un unique agent, Huang et al. (2007) pour des essais à deux agents). Ils sont utilisés pour identifier la MTD parmi un ensemble de doses discret. Ces designs ne supposent aucune modélisation, et les règles d'augmentation et de diminution de doses sont considérées comme une fonction des observations les plus récentes. Leur mise en pratique est donc particulièrement simple, c'est pourquoi ils sont souvent utilisés. Cependant, ces designs ne sont pas adaptés à des propriétés telles que la convergence presque sûre par exemple. De nombreux designs basés sur une modélisation du problème ont donc été suggérés, mais sont encore peu utilisés en pratique. C'est encore plus le cas pour des essais combinant deux agents à cause du manque d'interprétabilité des modèles proposés, mais aussi à cause de la difficulté à implémenter ces modèles avec des logiciels.

Les designs basés sur une modélisation peuvent être classés en deux catégories. La première est celle des modèles paramétriques. Pour des essais à deux agents, on peut citer Wages et al. (2011) avec la méthode à ré-évaluation continue à ordre partiel (poCRM), Wang et Ivanova (2005) et Braun et Jia (2013) avec des extensions de la CRM, et Yin et Yuan (2009) avec des modèles de copules. La seconde catégorie est celle des modèles non paramétriques. Mander et Sweeting (2015) propose un design basé sur un produit de lois Beta indépendantes (Product of Independent beta Probabilities Escalation, PIPE).

Dans le cadre des essais cliniques de Phase I, on s'intéresse à plusieurs critères. Ici,

nous en considérons trois. Deux d’entre eux sont détaillés par Azriel et al. (2011). Le premier est appelé le principe de traitement : on souhaite administrer la MTD à chaque sujet. Le second est appelé le principe d’expérimentation : on souhaite obtenir un bon estimateur de la MTD à la fin de l’étude. Malheureusement, Azriel et al. (2011) ont montré que si le premier principe était vérifié, alors le second ne pouvait pas l’être, au sens où on ne peut pas avoir une convergence presque sûre vers la MTD. Il y a donc un compromis à trouver, mais idéalement, on aimerait utiliser un design qui surpasse les autres pour ces deux critères. Le troisième critère est appelé la cohérence et a été introduit par Cheung (2005). On peut l’expliquer de la manière suivante : si on observe un signe de toxicité sur le  $n$ -ème patient, alors on souhaite que le design ne recommande pas une dose strictement supérieure au  $(n + 1)$ -ème patient ; de même, si on observe aucun signe de toxicité pour le  $n$ -ème patient, on souhaite que le design ne recommande pas au  $(n + 1)$ -ème patient une dose strictement inférieure. Ce dernier critère est essentiel pour être certain que le design évolue en accord avec l’éthique.

Nous introduisons ici un nouveau design pour les essais combinant deux agents : une méthode semi-paramétrique pour l’ordre partiel (poSPM). Il est basé sur la méthode semi-paramétrique introduite par Clertant (2015) pour des essais à un unique agent et généralise la méthode PIPE. Ce design est cohérent et converge vers la MTD sous de bonnes hypothèses. Nous reprenons la notion de contour maximal toléré (MTC) introduite par Mander et Sweeting (2015). Le MTC peut être défini comme la frontière entre les doses de toxicité inférieure au seuil  $\alpha$  et les doses de toxicité supérieure au seuil  $\alpha$ . Nous proposons une version de la poSPM adaptée au MTC, qui nous semble un meilleur indicateur que la MTD dans le cas d’une combinaison de deux agents, et qui converge vers ce dernier.

## Bibliographie

- [1] 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, 2759 - 2768.
- [2] Braun, T. M. and Jia, N. (2013), A Generalized Continual Reassessment Method for Two-Agent Phase I Trials, *Statistics in Biopharmaceutical Research*, 5, 105–115.
- [3] Cheung, K. (2005), Coherence principles in dose-finding studies, *Biometrika*, 92, 863-873.
- [4] Clertant, M. (2015), Semi-parametric bayesian model, applications in dose finding studies, *PhD thesis*, Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Paris.
- [5] Huang, X. and Biswas, S. and Oki, Y. and Issa, J. and Berry, D. A. (2007), A parallel phase I/II clinical trial design for combination therapies, *Biometrics*, 63, 429–436.
- [6] Mander, A. P. and Sweeting, M. J. (2015), A product of independent beta probabilities dose escalation design for dual-agent phase I trials, *Statistics in Medicine*, 34, 1261–1276.

- [7] Skolnik, J. M. and Barrett, J. S. and Jayaraman, B. and Patel, D. and Adamson, P. C. (2008), Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design, *Journal of Clinical Oncology*, 26, 190–195.
- [8] Storer, B. E. (1989), Design and analysis of phase I clinical trials, *Biometrics*, 925–937.
- [9] Wages, N. A. and Conaway, M. R. and O’Quigley, J. (2011), Continual reassessment method for partial ordering, *Biometrics*, 67, 1555–1563.
- [10] Wang, K. and Ivanova, A. (2005), Two-Dimensional Dose Finding in Discrete Dose Space, *Biometrics*, 61, 217–222.
- [11] Yin, G. and Yuan, Y. (2009), Bayesian dose finding in oncology for drug combinations by copula regression, *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 58, 211–224.