

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO**



**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

*Dipartimento di Medicina del Lavoro "Clinca del Lavoro L. Devoto"*

*Sezione di Statistica Medica e Biometria "G.A. Maccacaro"*

**CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN STATISTICA BIOMEDICA  
(D4R)**

**SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE MED /01 - XXIII CICLO**

**TESI DI DOTTORATO DI RICERCA**

**"Estensione del Disegno Continual Reassessment Method (CRM)  
allo studio di misure ripetute di tossicità in Studi Clinici  
Oncologici di Fase I"**

Dottoranda: Elisa Bianchini

Relatore: Dott. Luigi Mariani

Coordinatore Dottorato: Prof. Silvano Milani

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Mariani'.

A.A. 2009-2010

*Ad Alessio e Gemma,  
che con il loro amore mi hanno sostenuta*

*Alla mia “numerosa” famiglia*

*.....e a te Caterina che mi guardi da lassù.*

## ***I STUDI CLINICI DI FASE I IN ONCOLOGIA***

Il percorso di sviluppo di un nuovo farmaco è tipicamente suddiviso in quattro fasi, la fase I, la fase II, la fase III e la fase IV. Lo svolgimento di tale percorso, oltre ad essere accettato dalla comunità scientifica, è richiesto dalla “International Conference of Harmonization (ICH)<sup>1</sup>” per la registrazione di un nuovo farmaco da utilizzare sull’uomo. Le fasi sono definite secondo il momento dello sviluppo in cui avvengono e secondo gli obiettivi che si pongono. (Fig. 1)

Gli studi di fase I vengono anche definiti “pharmacologically oriented” e si pongono come obiettivo quello di trovare la dose ottima al quale un nuovo farmaco dovrebbe essere somministrato nelle fasi successive di studio, e la sua tollerabilità.

Gli studi di fase I sono studi che valutano la titolazione della dose di farmaco su un numero di limitato di pazienti, e non includono un braccio di controllo. Il loro obiettivo principale è di definire una dose *raccomandata* (RD) di farmaco da utilizzare nella fase II. Se lo studio riguarda una nuova entità molecolare (NME) mai somministrata agli esseri umani, lo studio è chiamato “First Time in Man Study (FTIM)”, se la nuova entità è invece data in combinazione con altri farmaci lo studio è definito di combinazione.

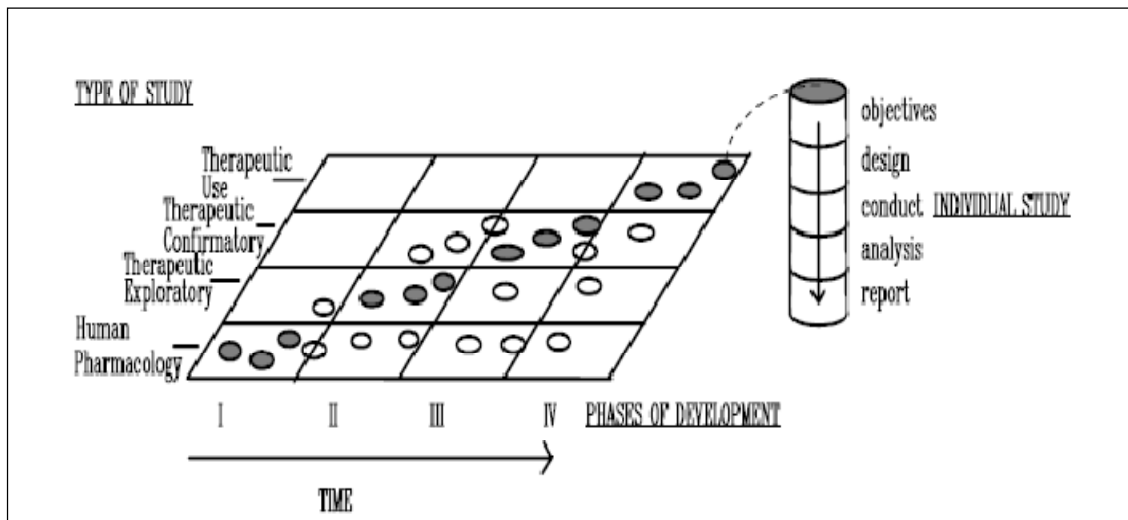
Le possibili combinazioni oggetto di studio in fase I possono riguardare sia un nuovo farmaco somministrato insieme a un farmaco già in commercio sia la somministrazione combinata di nuovi agenti, già studiati singolarmente. Nel secondo caso, la titolazione della dose avverrà variando contemporaneamente i livelli di dose di entrambi i farmaci, mentre nel primo caso solo quello del nuovo farmaco in studio.

Il rationale di uno studio di combinazione deve essere basato sul meccanismo di azione della combinazione dei farmaci e sulle evidenze fornite dai dati di pre – clinica, che dovrebbero aver dimostrato sinergia tra i farmaci e assenza di eccesso di tossicità legati alla loro somministrazione congiunta.

---

<sup>1</sup> ICH Harmonized Tripartite Guideline: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf>

**Figura 1:** Relazione tra fase di sviluppo e tipo di studio



Dal momento che lo sviluppo di un nuovo farmaco dipende fortemente dall'esito dello studio di fase I, è importante garantire rigore nel disegno, nella conduzione e nell'analisi di questi studi.

A differenza di altre specialità, gli studi clinici di fase I oncologici sono generalmente condotti su pazienti e non su volontari sani.

I pazienti arruolati in questa fase sono generalmente pazienti con tumori in stadio avanzato per i quali le cure standard non hanno avuto successo e il rischio derivante dalla somministrazione di un farmaco mai somministrato prima può essere bilanciato dalla possibilità di usufruire di un possibile beneficio clinico.

Questo aspetto pone però il seguente dilemma etico: i pazienti ai quali viene chiesto di arruolarsi in uno studio di fase precoce partecipano allo studio con la speranza di usufruire di un trattamento che controlli la loro malattia. L'obiettivo di tali studi rende molto probabile che tali pazienti vengano trattati a dosi sub-terapeutiche.

L'obiettivo di uno studio di fase I infatti non è quello di stabilire una dose efficace ma una dose sicura, la cui determinazione avviene partendo da dosi iniziali molto basse che vengono incrementate durante lo studio.

## **2. CARATTERISTICHE PRINCIPALI**

Come già affermato, gli studi di fase I sono un momento fondamentale nello sviluppo di un farmaco antitumorale. L'obiettivo principale di questi studi è quello di definire una dose e/o una posologia raccomandata per un nuovo farmaco, somministrato da solo (studi First Time in Man) o in combinazione, da utilizzare in successivi studi di fase II.

Gli studi di fase I sono tipicamente condotti su un limitato numero di pazienti affetti da patologia tumorale che nonostante precedenti trattamenti è in progressione. Sono studi monocentrici, con un singolo braccio di pazienti, in cieco e con un disegno di tipo sequenziale.

Gli elementi fondamentali di uno studio di fase I sono: la scelta della dose iniziale, lo schema di incremento delle dosi, il metodo di titolazione della dose, il numero di pazienti per livello di dose, la specificazione delle tossicità dose limitanti, il livello target di tossicità, la definizione della massima dose tollerata (MDT) e della dose *raccomandata* (RD) per la fase II.

Uno studio di fase I disegnato in maniera corretta deve rispondere ai seguenti 3 principi: sicurezza, efficacia e affidabilità.

Sicurezza è ottenuta minimizzando il numero di pazienti che possono essere esposti a dosi troppo tossiche ; l'efficacia, invece, consiste nel determinare una RD in tempi brevi e con il minor numero di pazienti trattati a dosi potenzialmente sub-terapeutiche. Infine il principio di affidabilità è raggiunto quando le stime ottenute godono di buone proprietà statistiche.

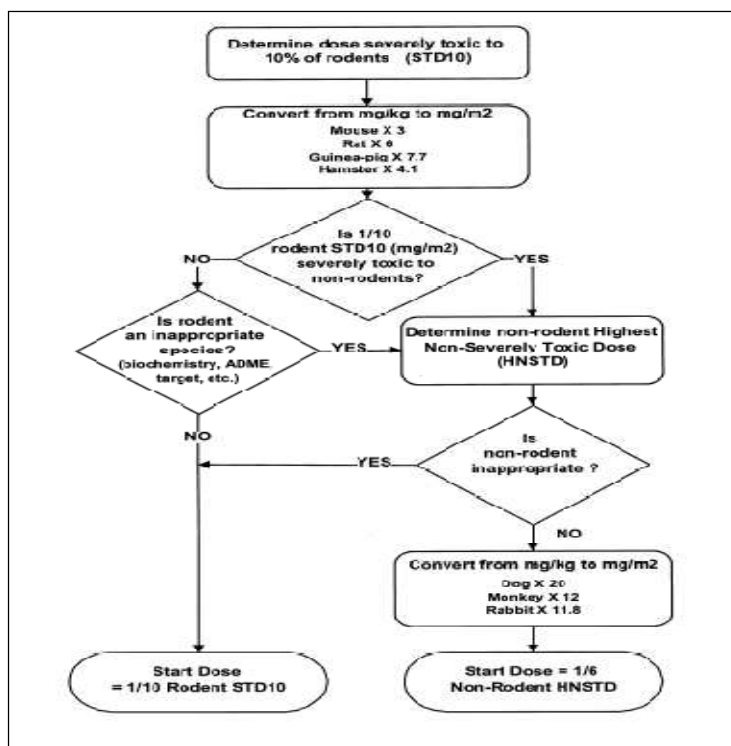
Purtroppo questi concetti sono mutualmente esclusivi, infatti, l'efficacia si raggiunge disegnando lo studio con una dose iniziale alta, pochi pazienti per livello di dose e dosi molto distanti tra loro; la sicurezza dei pazienti è invece garantita da condizioni di studio esattamente contrarie di quelle sopra elencate. Inoltre per ottenere delle stime con delle buone proprietà statistiche, ovvero per ridurre al minimo l'incertezza sul vero profilo di tossicità, un numero sufficientemente alto di pazienti dovrebbe essere trattato almeno vicino alla massima dose tollerata. Un buon disegno dovrebbe essere definito cercando di bilanciare più possibile tutti e tre questi aspetti.

In ambito oncologico il disegno di studi di fase I viene condizionato dall'utilizzo di farmaci citotossici. Il meccanismo di azione di questi farmaci fa sì che sia la loro efficacia che la loro tossicità incrementi con la dose. Tale paradigma ha fatto sì che per questi studi l'end-point primario fosse definito rispetto alla tossicità. Il principio guida per la intensificazione della dose negli studi di fase I diventa quindi l'evitare che i pazienti siano esposti a dosi sub-terapeutiche, procedendo con un rapido arruolamento ma preservando in ogni caso la loro sicurezza.

I disegni di studio utilizzati per la determinazione della massima dose tollerabile di un farmaco citotossico, che per la prima volta viene somministrato agli esseri umani, sono stati determinati sulla base della doppia relazione, monotona crescente, tra la dose e l'effetto, e la dose e la tossicità.

In base a tali relazioni la dose ottima del farmaco viene raggiunta partendo da dosi iniziali molto basse (1/10 della dose letale trovata in studi di pre-clinica sulla specie animale più simile all'uomo – Figura 2) che, in base agli effetti (tossicità) sulla prima coorte di pazienti arruolati (generalmente 3), viene incrementata o mantenuta sullo stesso livello secondo uno schema (serie di Fibonacci) fissato prima dell'inizio dello studio.

**Figure 2:** Schema per la determinazione della dose iniziale per un farmaco citotossico



## **2.1 MISURE DI END POINT: TOSSICITÀ, PK, PD**

La definizione dell'obiettivo primario determina il disegno di studio, la definizione della dose iniziale e la strategia di *dose-escalation* per arrivare ad una dose raccomandata per la fase II.

Nel caso si studino agenti citotossici, l'obiettivo primario di uno studio di fase I è quello di definire una dose raccomandata basata sugli effetti tossici del farmaco e sulla massima dose tollerata.

In studi di agenti biologici, la tossicità non può essere utilizzata come obiettivo principale.

In questi casi delle misure di farmacocinetica (PK) o farmacodinamica (PD) devono essere utilizzate per definire l'effettivo effetto del farmaco sul bersaglio.

Per gli studi FTIM su farmaci chemioterapici classici, l'obiettivo primario è definito come “valutazione dell'effetto tossico del farmaco sull'uomo” e la tossicità è ad oggi l'unico parametro utilizzato per stimare la relazione dose-effetto.

Generalmente, le valutazioni relative a misure di farmacodinamica e farmacocinetica vengono inserite nello studio come obiettivi secondari.

L'uso della tossicità come end-point primario trova origine nell'idea che siano necessarie alte dosi di farmaco per avere un effetto massimo nelle malattie fatali. Il suo utilizzo è stato rafforzato durante la lunga storia dello sviluppo dei farmaci anticancro.

Nel corso degli anni, i risultati dei trial, hanno mostrato che dosaggi definiti sulla più alta dose tollerabile si riflettono in una maggiore efficacia del farmaco.

Per tutte queste ragioni la tossicità è diventata un utile misura “surrogata” utilizzata per definire la massima dose tollerata di agenti citotossici.

La valutazione della tossicità è importante sia per determinare una dose raccomandata che per descrivere il profilo di sicurezza dell'agente. Proprio per quest'ultimo motivo è stato sviluppato uno strumento di valutazione che garantisce un linguaggio comune per descrivere gli eventi avversi insorti durante la terapia.

A valutazione dell'effetto di un farmaco deve essere fatta seguendo le procedure internazionali sviluppate dall'American National Cancer Institute (US NCI<sup>2</sup>) e adottate da

---

<sup>2</sup> NCI – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 3.0). <http://www.eortc.be>

tutti i gruppi accademici e le compagnie farmaceutiche coinvolte nella conduzione di studi clinici oncologici.

L'ultima versione pubblicata della procedura è stata chiamata "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 3.0)".

E' importante notare che l'US NCI nella versione 3.0 ha cambiato il termine utilizzato in precedenza "Criteri di tossicità" in "Criteri per eventi avversi".

La ragione di tale scelta deriva dal fatto che sebbene il primo termine sia comunemente utilizzato dai medici per descrivere gli effetti del farmaco in pazienti sotto trattamento, il secondo appare più appropriato perché più generico e neutrale rispetto alla possibile relazione causa - effetto tra farmaco ed evento.

Ogni termine nel CTCAE versione 3.0 è mappato in un dizionario medico per regolamentare la terminologia (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology - MedRA). Il MedRA è stato sviluppato da una richiesta dell'International Conference of Harmonization (ICH).

Il CTCAE v3.0 contiene più di 200 eventi divisi in 28 categorie definite sul sistema di organi. La severità degli eventi è descritta usando un sistema graduato di eventi dove con 0 si indica "assenza" o "normalità", con 4 si indica gravità e con 5 si indica un evento fatale. Gli investigatori sono anche chiamati a descrivere la durata degli eventi e la possibile relazione tra evento e trattamento.

Per definire il profilo di sicurezza di un nuovo farmaco è necessario che tutti gli eventi avversi siano riportati e comunicati alle autorità competenti. LA definizione di evento avverso è riportata anche nelle linee guida di "Good Clinical Practice" - ICH.

Un evento avverso (AE) può essere non legato o legato al farmaco, in quest'ultimo caso si parla di "reazione avversa da farmaco" (ADR).

Quando sia un AE che ADR causano la morte, pericolo di vita, ricovero o altra condizione grave, questi sono considerati eventi seri.

Inoltre gli eventi possono essere categorizzati come "atteso" e "non atteso".

Gli eventi attesi sono quelli che sono essendosi già verificati negli studi passati sono stati registrati nella Investigator Brochure.

Negli studi FTIM , dato che il farmaco non è per la prima volta somministrato all'uomo tutti gli eventi seri sono inattesi.



Anche quando la tossicità non è l'end-point principale dello studio, le autorità regolatorie prevedono che il profilo di sicurezza del farmaco sia riportato nel dettaglio.

Negli studi di combinazione, la tossicità è registrata nello stesso modo che per gli studi FTIM, e in molti casi, quando la combinazione prevede un farmaco citotossico, la sua valutazione rimane l'obiettivo primario dello studio.

L'efficacia, intesa come la capacità del farmaco di agire sulla malattia, non è l'obiettivo principale degli studi di fase I.

Data il piccolo numero di pazienti arruolati in questi studi e l'utilizzo di bassi livelli di dose tale obiettivo difficilmente potrebbe essere raggiunto.

In molti studi di fase I, l'attività e il potenziale beneficio terapeutico sono considerati come obiettivi secondari dello studio.

## **2.2 SCELTA DELLE DOSI E DIMENSIONE DELLE COORTI DI STUDIO**

Un disegno di fase I parte dalla scelta di un range di livelli di dose da saggiare su gruppi diversi di pazienti arruolati in maniera sequenziale.

La dose minima viene definita sulla base dei risultati ottenuti negli studi di pre-clinica sul farmaco (Figura 2).

A partire da questa, i livelli successivi (incrementali) sono definiti utilizzando una versione modificata della serie numerica di Fibonacci.

Il disegno di studio nel caso di trials di fase I prevede che i pazienti possano entrare nello studio in coorti composte da 1 a 3 pazienti.

Ogni coorte può essere arruolata ad un solo livello di dose e una volta noti gli esiti di tossicità della coorte arruolata al tempo precedente.

Solamente quando il profilo di tossicità è l'obiettivo principale dello studio, alcuni disegni prevedono l'arruolamento di 1 paziente alla volta, soltanto per i primi livelli di dose.

Come l'arruolamento procede, se sono osservato tossicità di grado 3 o superiore (Criteri NCI – CTC v3.1), il numero di pazienti da inserire nelle successive coorti deve salire a 3.

Quando la tossicità non è l'end-point principale dello studio, o quando il farmaco studiato è atteso avere una forte variabilità entro paziente, si raccomanda l'arruolamento di almeno 3 pazienti per coorte.

Nel caso che i pazienti arruolati escano dallo studio prima del tempo necessario per sviluppare una DLT (non completamento dell'80-90% del trattamento prescritto), questi devono essere sostituiti.

Negli studi di combinazione si sconsiglia di arruolare coorti formate da singoli pazienti, questi studi sono generalmente condotti si coorti formate da 3 pazienti.

### **2.3 REGOLE DI INCREMENTO DELLA DOSE**

Un altro aspetto importante da considerare nel disegno di uno studio di fase I è la definizione delle regole di incremento della dose.

Partendo dalla somministrazione della dose minima, devono essere infatti definite delle regole oggettive che permettano allo sperimentatore di decidere se una nuova coorte deve:

- a) essere assegnata al livello successivo di dose
- b) rimanere sullo stesso livello assegnato alla coorte precedente
- c) essere assegnata ad un livello inferiore della dose assegnato alla coorte precedente.

Nel corso degli anni sono stati proposti molti metodi di “dose-escalation”, e gran parte di questi sono descritti nei capitoli successivi.

La maggior parte di questi disegni guida la titolazione della dose basandosi sull’osservazione di misure di tossicità o di farmacologia fino a che un obiettivo pre-specificato non viene raggiunto.

In particolare, nei disegni classici usati per valutazioni sul profilo di sicurezza del farmaco, l’incremento della dose avviene seguendo questa procedura:

1. se nessuno dei 3 pazienti arruolati presenta DLT, la coorte successiva verrà arruolata alla dose successiva.
2. se si verifica 1 DLT su 3, la coorte successiva verrà trattata allo stesso livello di dose della precedente
3. se 2 o più DLT sono osservate, lo studio viene interrotto.

La dose con una proporzione di DLT maggiore uguale ad un livello target fissato, generalmente tra il 20 e il 33%, è identificata come MDT e la dose raccomandata può coincidere o con la MTD o con il livello di dose inferiore.

Per incrementare la proporzione dei pazienti esposti a dosi terapeutiche, alcuni disegni di fase I possono prevedere una titolazione della dose entro paziente. In questo caso ogni paziente potrà ricevere livelli incrementali di dose.

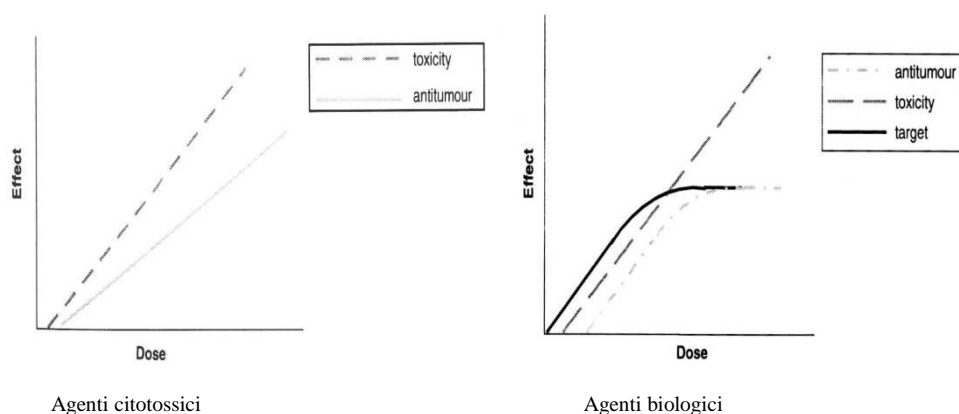
Se nel protocollo è prevista una dose-escalation entro paziente è importante che venga anche richiesto che un numero minimo di pazienti diversi sia arruolato per ogni livello di dose. La decisione se passare o meno da un livello di dose al successivo deve essere basata sulle coorti arruolate sequenzialmente e non sulla risposta entro paziente.

### 3 LA SFIDA DEI NUOVI FARMACI ONCOLOGICI A BERSAGLIO

Negli ultimi 15 anni dei nuovi farmaci sono entrati a far parte delle terapie utilizzate in campo oncologico, tali farmaci, definiti a “bersaglio mirato” o ad “azione biologica”, si caratterizzano per il loro particolare meccanismo d’azione. Tali agenti non agiscono direttamente sulla cellula o sulle strutture costitutive, ma indirettamente, attraverso i meccanismi che ne regolano la crescita e l’aggressività biologica.

L’introduzione nella pratica clinica oncologica di farmaci non ad azione citotossica ha fatto cadere le due assunzioni principali sulle quali sono stati basati tutti i disegni per la determinazione della dose raccomandata di un nuovo farmaco. Per questi nuovi agenti, infatti, viene ipotizzato che (a) la curva dose-efficacia sia crescente in una fase iniziale fino al raggiungimento di un plateau che indica come sopra un certo ammontare, l’incremento della dose non migliori più il beneficio clinico, e (b) che la tossicità non incrementi necessariamente con l’incremento della dose oppure si presenta a dosi superiori a quelle necessarie per ottenere un sufficiente beneficio clinico [1] (Fig 3).

**Figure 3:** Differente relazione dose-effetto per farmaci citotossici e biologici



In studi su farmaci biologici si presenta quindi la possibilità di somministrare dosi biologicamente attive a dosaggi non tossici, e la mancata necessità di arrivare ad utilizzare le dosi massime tollerate per ottenere il miglior risultato terapeutico.

Queste due nuove assunzioni hanno portato la comunità scientifica coinvolta nella progettazione e nella conduzione di studi di Fase I a rivalutare l’appropriatezza dei disegni utilizzati fino alla fine degli anni ’90 in queste fasi iniziali di studio.

Se l'effetto biologico non appare essere direttamente correlato né con la quantità di farmaco somministrata né all'entità della tossicità indotta, l'applicazione dei disegni tradizionalmente usati per gli studi di fase I potrebbe non risultare più appropriata.

Misure di inibizione del target e /o misure di farmacocinetica potrebbero essere utilizzate come alternative all'end-point surrogato di tossicità. Tuttavia, in molti studi si presenta una difficoltà nel dimostrare che il nuovo farmaco abbia effettivamente effetto sul target molecolare per il quale è stato designato.

L'uso di questi end-point deve sempre fondarsi su evidenze ottenute in fase preclinica e deve prevedere l'utilizzo di strumenti di valutazione affidabili e riproducibili. Idealmente queste misure dovrebbero anche essere dimostrate correlate con la risposta tumorale nei modelli animali.

Le questioni da affrontare in una fase iniziale dello sviluppo di questi nuovi farmaci sono dunque essenzialmente due:

- 1) La definizione e la misurazione di uno specifico e comprovato "effetto target"
- 2) La scelta dell'end-point principale e le relative misure sulle quali basarsi per la determinazione della dose raccomandata per la fase II

### ***3.1 LA MISURA DELL'EFFETTO "TARGET" DEL FARMACO***

Sebbene la misurazione dell'effetto del farmaco su uno specifico bersaglio appaia logica, la complessità dei pathways cellulari e dei processi di segnalazione possono comportare alcune difficoltà nel definire i seguenti aspetti [2]:

1. definizione di una appropriata misura di raggiungimento dell'effetto target
2. definizione di un livello "ottimo" di inibizione del target
3. restrizione dei criteri di arruolamento per quei pazienti con una malattia accessibile
4. aumento del carico etico ed amministrativo nella conduzione del trial
5. aumento di rischio per i pazienti dovuto sia all'utilizzo di procedure invasive (biopsia) sia a possibili errori di campionamento dovuti all'eterogeneità dei tessuti cancerosi
6. presenza di uno strumento affidabile per la misurazione dell'effetto del farmaco sul target

Per quanto riguarda i primi due aspetti questi risentono molto delle informazioni raccolte sul farmaco nella sua fase pre-clinica di studio. Infatti, prima di implementare uno studio di fase I su un nuovo agente a target molecolare i dati di pre-clinica dovrebbero aver stabilito l'effetto del farmaco sulle cellule malate o normali e la relazione tra la dose/posologia del farmaco e l'effetto antitumorale, l'effetto sul target ed una valutazione della farmacocinetica e della tossicità del nuovo farmaco.

Le difficoltà relative ai punti 3-6 si riferiscono maggiormente al caso in cui nello studio vengano condotte delle valutazioni basate su misure di farmacodinamica, definite bio marcatori (con il termine bio-marcatore si intende una valutazione qualitativa o semi-quantitativa effettuata sul tessuto tumorale o normale).

In questi casi è necessario definire attentamente quale tessuto utilizzare, normale o tumorale, e in che momento prelevare il campione rispetto al momento di somministrazione del farmaco. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, nuovamente, l'importanza di disporre di informazioni sulla farmacocinetica da valutazioni dagli studi non sull'uomo appare fondamentale.

Data la possibile difficoltà di accedere a tessuti tumorali, è possibile utilizzare tessuti normali nei quali il target è altamente espresso. In questo caso la strategia dello studio dovrebbe essere quella di comparare livelli di dose rispetto alla risposta biologica in questi tessuti normali più facilmente accessibili e che riducono anche la variabilità tra pazienti.

I metodi di valutazione dell'effetto sul target possono essere basati su immagini, biopsie oppure su altre valutazioni più complesse.

Sulla base di studi fase I per agenti target che hanno incorporano bio-marcatori nel loro disegno sono state definite delle regole generali per definire il loro possibile ruolo all'interno dello studio [2]:

- a) utilizzo come end-point per studi di fase I nel caso valutazioni pre-cliniche abbiamo dimostrato il meccanismo biologico dell'agente, la presenza di un target e l'effettiva influenza del farmaco su questo e l'assenza di tossicità
- b) utilizzo come end-point secondari da utilizzare insieme a valutazioni di tossicità quando quest'ultime sono risultate dipendenti dall'esposizione
- c) utilizzo come componente chiave nella decisione sul proseguire o meno lo studio dell'agente nella successiva II fase di sviluppo.

### **3.2 LA SCELTA DI END-POINTS ALTERNATIVI ALLA TOSSICITÀ**

Il meccanismo d'azione dei farmaci ad azione biologica sfida il paradigma alla base dei disegni tradizionali di Fase I [3,4], per questi farmaci, infatti, l'utilizzo della tossicità per il raggiungimento della dose raccomandata per le successive fasi di studio potrebbe non essere necessaria e addirittura inutilizzabile (effetto neoplastico citostatico).

Misure di farmacocinetica (PK), come il l'area sotto la curva (AUC), lo steady state, o il livello massimo (picco) di farmaco nel sangue, oppure di farmacodinamica, come l'inibizione del target in un tessuto tumorale o surrogato (normale), potrebbero essere utilizzate in alternativa come misure dell'effetto del farmaco sul bersaglio prestabilito.

Come affermato in precedenza end-point di farmacocinetica e farmacodinamica risultano appropriati solo se la relazione tra questi parametri e l'effetto del farmaco sono stati dimostrati appropriatamente in fase pre-clinica.

In ogni caso la valutazione della tossicità rimane di primaria importanza in questi studi ed è comunque richiesta, indipendentemente dal tipo di farmaco studiato, dalle autorità regolatorie. Inoltre le tossicità di un farmaco possono essere determinate e riportate in maniera relativamente facile sulla base di criteri standardizzati e ampiamente utilizzati.

Per questi motivi, e per le difficoltà legate all'identificazione e alla misurazione dell'effetto del farmaco sul bersaglio, difficilmente in una fase precoce di studio una valutazione complessiva su un nuovo farmaco può escludere completamente tale aspetto.

Sebbene l'utilizzo della tossicità possa apparire inappropriato per agenti che hanno la massima inibizione del target a dosi non citotossiche, questo metodo minimizza la possibilità di scegliere dosi sottoterapeutiche. Infatti, anche se per alcuni farmaci biologici ci siano evidenze che se somministrati ad alte dosi questi risultano meno efficaci che se somministrati a basse dosi, in generale, per la relazione dose-efficacia nella maggior parte dei farmaci di questa classe (effetto plateau), si può assumere che dosi vicine a quella massima tollerata potrebbero risultare appropriate per successive fasi di studio.

Nel caso in cui però i dati di preclinica non abbiano evidenziato nessuna relazione tra tossicità e dose crescente di farmaco, l'utilizzo del concetto di tossicità-dose-limitante non può essere utilizzata per la determinazione della dose raccomandata per la fase II di studio.

In questi casi la dose ideale del nuovo farmaco dovrebbe essere basata su misure di PK/PD ma prima di prendere una decisione finale sulla dose ottimale, la coorte dello studio dovrebbe essere allargata per permettere una valutazione sulla prova di principio (effetto sul target), l'effetto antitumorale e dati di PK del nuovo farmaco.



In generale nel definire il piano di sviluppo di un agente citostatico è consigliabile iniziare sempre con un'attenta valutazione delle informazioni sul nuovo farmaco derivanti dalla fase preclinica. Nel caso in cui queste confermino l'azione del farmaco sul bersaglio lo studio di fase I dovrebbe essere disegnato affiancando ad una valutazione sulla sua tollerabilità (end-point di tossicità) una valutazione sull'effetto del farmaco sul target (end-point biologico) alla massima dose tollerata.

Alternativamente, quando il concetto di tossicità dose-limitante non può essere utilizzato, lo studio deve essere disegnato utilizzando solo end-point biologici. La dose sarà incrementata fino a che un pre-specificato livello di attività risulterà raggiunto.

Nel definire il processo di studio di un farmaco citostatico deve essere tenuto presente che, molto probabilmente, questi farmaci verranno utilizzati in somministrazioni a lungo termine. Tipicamente invece gli studi oncologici di fase I coinvolgono pazienti nei quali la malattia progredisce rapidamente e per i quali una valutazione sulla tollerabilità nel medio-lungo periodo non è possibile. Una soluzione consiste nello stimare una dose massima in un breve periodo di esposizione tenendo presente che la dose ottenuta potrebbe richiedere una riduzione in base ai risultati sulla tollerabilità ottenuti in un successivo studio di efficacia.

Infine, un elenco sintetico dei vantaggi/svantaggi derivanti dall'utilizzo della tossicità come end-point principale in studi di fase I su agenti biologici è riportata in Tabella 1:

**Tabella 1:** Vantaggi e svantaggi derivanti dall'utilizzo della tossicità come end-point principale in studi di fase I su agenti biologici

Vantaggi	Svantaggi
1. L'effetto tossico di un nuovo farmaco deve essere sempre valutato, quindi tale valutazione rientrerà comunque nello studio	1. Una dose tossica può: <ul style="list-style-type: none"> <li>- non essere necessaria</li> <li>- non essere ottimale</li> </ul>
2. La titolazione della dose non procederà se gli effetti tossici non lo permetteranno	2. La tossicità non è un end-point sofisticato
3. Alte dosi tollerate saranno probabilmente non troppo basse	3. La tossicità potrebbe non essere dose-correlata
4. La tossicità stessa può essere mediata dall'effetto del target	4. Se la tossicità non è correlata al target allora non può guidare la selezione della dose

### **3.3 DISEGNO PER LO STUDI DI SINGOLI AGENTI BIOLOGICI**

Dato il particolare meccanismo di azione degli agenti biologici lo studio di fase I su questo tipo di farmaci dovrebbe avere come obiettivo quello di determinare, in un ampio insieme di pazienti, la minima dose che produce un desiderato effetto biologico.

Il differente e innovativo meccanismo d'azione di questi farmaci comporta la necessità di ripensare all'appropriatezza e alla validità dell'utilizzo, per il loro studio, dei metodi utilizzati per gli agenti ad azione citotossica.

In questi studi la dose non dovrebbe essere scalata sulla base delle tossicità osservate ma sulla base di una risposta biologica opportunamente definita rispetto al meccanismo d'azione dell'agente considerato. L'effetto biologico dell'agente potrebbe essere valutato utilizzando misure di farmacocinetica, oppure attraverso la verifica di cambiamenti nei valori di biomarcatori, in immagini o in manifestazioni cliniche di attività dell'agente. La possibilità dell'utilizzo di tali risposte si basa sempre sul presupposto della disponibilità di strumenti riproducibili e che producano risultati in tempo reale.

In caso di risposta biologica, la dose raccomandata può essere definita in due differenti modi [5]:

1. dose "biologicamente ottima",
2. dose "minima biologicamente attiva".

La prima rappresenta la dose che produce e mantiene al massimo un livello target di attività biologica, la seconda, la dose minima oltre la quale il tasso di risposta non incrementa (o incrementa molto poco) all'aumentare della dose. Quest'ultima coincide con una dose che si colloca sul tratto iniziale di curva dose-risposta definito "plateau" e che garantisce comunque il raggiungimento di un elevato tasso di risposta.

In linea generale, il raggiungimento di una dose massima viene scelto come obiettivo quando il disegno è basato su misure di farmacocinetica, ovvero, sul raggiungimento di una determinata dose che raggiunga una concentrazione sierica tale da massimizzare l'inibizione del bersaglio. Spesso la concentrazione coincide con un livello di "steady state" del farmaco nel sangue oppure con un livello di concentrazione integrato nel tempo (AUC).

Quando l'attività biologica è basata o sull'inibizione di un target molecolare oppure su una risposta immunogenica (misure di farmacodinamica) allora il disegno può essere basato anche sull'identificazione della più piccola dose biologicamente attiva.

I disegni che si prefiggono di determinare una dose biologicamente ottima necessitano di arruolare un numero di pazienti molto più ampio rispetto agli altri, aumentando così i tempi necessari per arrivare ad una successiva valutazione sull'efficacia del nuovo agente [5]

Rispetto ai metodi basati su un end-point di tossicità, la determinazione di una relazione tra dose e risposta biologica comporta l'aumento del numero di pazienti da inserire in questa prima fase di studio.

Indipendentemente dalla definizione di dose raccomandata scelta, la risposta sul bersaglio può essere misurata, dopo la somministrazione del farmaco, sia attraverso variabili continue sia utilizzando variabili misurate su scala nominale (risposta/non risposta).

Una risposta di tipo continuo potrebbe essere, ad esempio, il livello di un metabolita attivo dell'agente nel sangue.

La definizione di una variabile di attività biologica di tipo dicotomico presuppone l'identificazione di un valore soglia che identifichi se l'agente ha raggiunto o meno l'effetto desiderato.

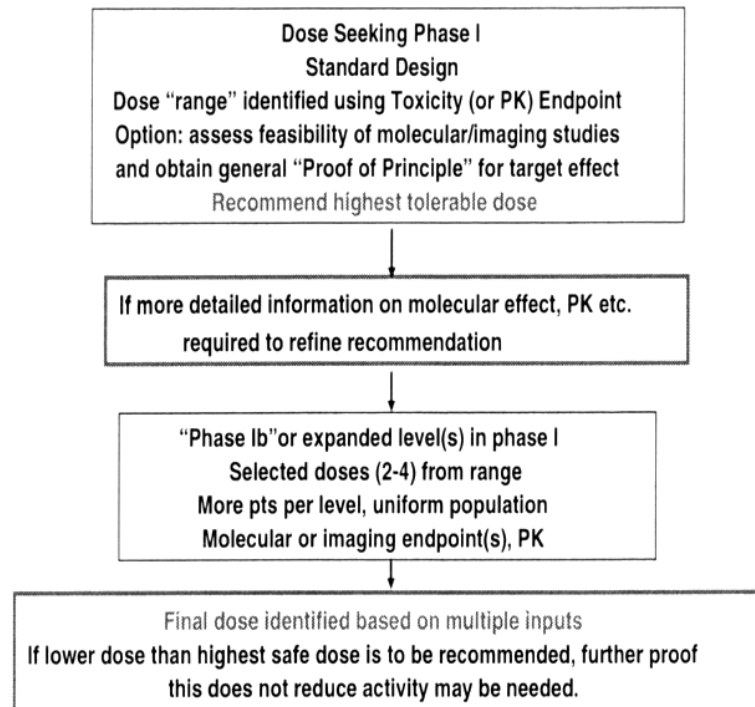
### ***3.4 RACCOMANDAZIONI PER IL DISEGNO, L'IMPLEMENTAZIONE E L'ANALISI DI STUDI DI FASE I DI AGENTI BIOLOGICI***

Per rispondere alle importanti nuove questioni emerse dall'introduzione dopo l'introduzione dei farmaci ad azione biologica, nel 2006 è stata creata una unità internazionale per lo studio della "Metodologia per lo sviluppo di Terapie Oncologiche innovative" (MDICT Task Force).

La "mission" di questo gruppo di lavoro è quella di creare delle linee guida per lo sviluppo di agenti antitumorali biologici.

Proprio da questo gruppo, nel 2008, è stato pubblicato un primo documento di indirizzo sugli end-point e altre considerazioni in studi di fase I relativi ad agenti biologici [6]. In tale documento sulla base delle evidenze scientifiche e dei singoli interventi dei partecipanti al gruppo, l'MDICT definisce un algoritmo ed una serie di raccomandazioni su come il disegno e l'organizzazione di uno studio di fase I dovrebbe essere ridefinita sulla base delle caratteristiche di questi nuovi farmaci.

*Algoritmo proposto per la conduzione di Studi Clinici di Fase I di farmaci ad azione biologica*



#### ***4. DISEGNO STATISTICO PER STUDI CLINICI ONCOLOGICI DI FASE I SU SINGOLI AGENTI***

Gli studi di fase I sono un momento fondamentale nello sviluppo di un farmaco antitumorale. L'obiettivo principale di questi studi è quello di definire una dose e/o una schedula raccomandata per un nuovo farmaco, somministrato da solo (studi First Time in Man) o in combinazione, da utilizzare in successivi studi di fase II.

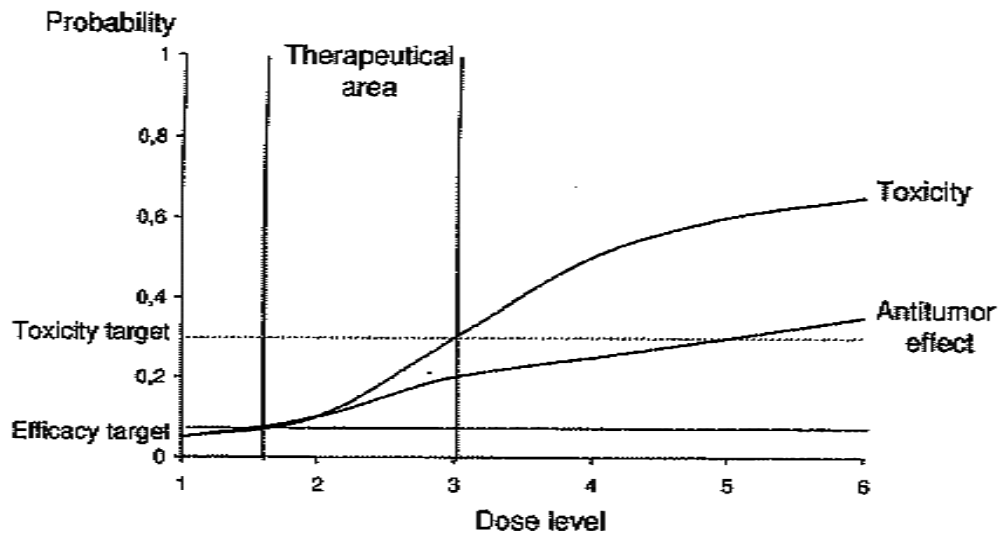
Gli studi di fase I sono tipicamente condotti su un limitato numero di pazienti affetti da patologia tumorale che nonostante precedenti trattamenti è progredita. Sono studi monocentrici, con un singolo braccio di pazienti, in cieco e con un disegno di tipo sequenziale.

Gli elementi fondamentali di uno studio di fase I sono: la scelta della dose iniziale, lo schema di incremento delle dosi, il metodo di titolazione della dose, il numero di pazienti per livello di dose, la specificazione delle tossicità dose limitanti, il livello target di tossicità, la definizione della massima dose tollerata e della dose raccomandata per la fase II.

In ambito oncologico il disegno di studi di fase I viene condizionato dall'utilizzo gli elementi di farmaci citotossici. Il meccanismo di azione di questi farmaci fa sì che sia la loro efficacia che la loro tossicità incrementi con la dose (Fig 4.1). Tale paradigma ha fatto sì che per questi studi l'end-point primario fosse definito rispetto alla tossicità. Il principio guida per la intensificazione della dose negli studi di fase I diventa quindi l'evitare che i pazienti siano esposti a dosi sub-terapeutiche, procedendo con un rapido arruolamento ma preservando in ogni caso la loro sicurezza.

I disegni di studio utilizzati per la determinazione della massima dose tollerabile di un farmaco citotossico, che per la prima volta viene somministrato agli esseri umani, sono stati determinati sulla base della doppia relazione, monotona crescente, tra la dose e l'effetto, e la dose e la tossicità.

**Figure 4.1:** Relazione dose - risposta per agenti oncologici ad azione citotossica



In base a tali relazioni la dose ottima del farmaco viene raggiunta partendo da dosi iniziali molto basso (1/10 della dose letale trovata in studi di pre-clinica sulla specie animale più simile all'uomo) che in base agli effetti (tossicità) sulla prima coorte di pazienti arruolati (generalmente 3) viene incrementata o mantenuta sullo stesso livello secondo uno schema (serie di Fibonacci) fissato prima dell'inizio dello studio.

I disegni disponibili per lo studio di singoli agenti si dividono in tre grandi categorie [7]:

- Disegni non-parametrici (Rule-Based)
- Disegni parametrici (Model-based)
- Disegni specifici per agenti biologici

I disegni non parametrici comprendono al suo interno il disegno tradizionale 3+3 e tutte le sue variazioni; i disegni parametrici, invece, ipotizzano la presenza di un modello che descrive la relazione tra la dose e la tossicità. Ogni volta che un paziente o una coorte di pazienti entra nello studio l'informazione derivante dalla loro risposta al trattamento (in termini di tossicità) verrà utilizzata per aggiornare la curva dose-risposta.

Per quanto riguarda i disegni specifici per gli agenti biologici, da recenti lavori di revisione [7,8] è stato evidenziato come soltanto circa il 10% degli studi clinici di fase I su agenti

biologici somministrati singolarmente abbiano definito una dose raccomandata sulla base di misure di farmacocinetica e farmacodinamica.

Per quanto riguarda lo stato delle nuove metodologie prodotte, alcuni disegni specifici per agenti a target molecolare, usati singolarmente, sono stati recentemente pubblicati su riviste di natura statistica [1,9,10,11]. Nonostante questi disegni di studio siano ancora in attesa di una concreta applicazione un accenno alle loro caratteristiche principali merita comunque di essere fatto.

Nonostante i numerosi segnali arrivati da parte di tutta la comunità scientifica sulla necessità di modificare ad hoc i metodi tradizionalmente utilizzati in oncologia per il disegno degli studi di fase I per agenti biologici, attualmente, non sono ancora state fornite indicazioni su metodi precisi e validati da utilizzare nel caso di studi nei quali l'inibizione di un target risulti l'obiettivo principale.

Mentre negli ultimi 20 anni in letteratura sono stati pubblicati molti lavori relativi allo studio e al confronto dei metodi utilizzati per il disegno e la conduzione di studi oncologici di Fase I per farmaci ad azione citotossica, la situazione sulla metodologia da utilizzare per lo studio dei farmaci biologici non appare ancora ben definita.

IL gruppo MDICT [6], riguardo questo aspetto gli autori concludono che la tossicità rimane ad oggi l'informazione più utilizzata per definire la dose raccomandata per la fase II di studio di agenti target e che sebbene esista un forte razionale sul quale basare l'utilizzo di questo parametro, gli sperimentatori dovrebbero, nel disegnare lo studio, considerare altri parametri come l'effetto sui biomarcatori del farmaco, end-points di farmacocinetica e l'attività antitumorale dell'agente.

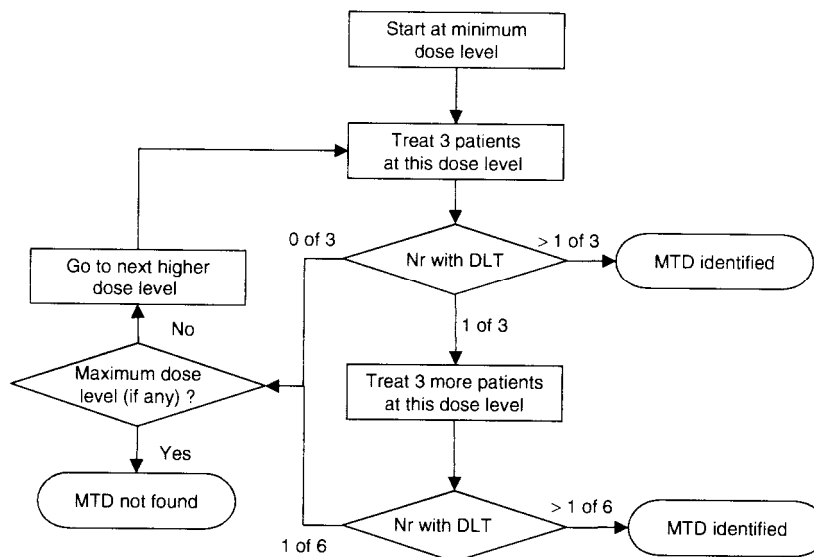
Per quanto riguarda invece l'indicazione sul disegno statistico da utilizzare per lo studio di questi nuovi farmaci, il gruppo suggerisce che, vista la difficoltà nel potere escludere completamente una valutazione di tossicità da questa fase di studio, i metodi utilizzati per il disegno degli agenti citotossici possono essere applicati anche ad agenti a target molecolare. Lo sviluppo di nuove metodologie dovrebbe comunque essere incoraggiato al fine di individuare metodi che si adattino sempre di più alle particolari caratteristiche di questi nuovi farmaci e che soprattutto ne accelerino il processo di studio.

#### 4.1 DISEGNI NON PARAMETRICI BASATI SU ALGORITMI

Nei disegni non parametrici MDT e la RD sono determinate in base a un algoritmo, definito in fase di pianificazione dello studio, che indica a quale livello di dose devono essere assegnate le coorti di pazienti che entrano in maniera sequenziale nello studio. I disegni non parametrici non prevedono assunzioni a priori sulla forma della curva dose-tossicità del farmaco in studio.

Il disegno più utilizzato, tra i non parametrici, è il metodo delle triplette o anche detto disegno 3+3 (Fig. 4.2). Nella sua versione originale questo metodo prevede che i pazienti vengono arruolati consecutivamente in coorti di 3 pazienti e che la dose venga scalata fino a che non si verificano eventi di tossicità ritenuti inaccettabili (Tossicità Dose Limitanti DLT). Se nessuna DLT è osservata sui primi 3 pazienti la dose viene aumentata al livello successivo. Se 1 DLT è invece osservata, altri 3 pazienti sono arruolati allo stesso livello di dose. Se invece un numero di DLT superiore o uguale a 2 è osservato, allora l'incremento della dose deve essere interrotto e la RD è individuata nel livello di dose inferiore a quello che ha prodotto DLT.

Figure 4.2: Flowchart del disegno tradizionale 3+3





Sebbene il disegno 3+3 sia molto utilizzato negli studi di fase I, questo ha delle limitazioni:

- ❖ troppi pazienti sono trattati a dosi sub-terapeutiche
- ❖ dose escalation può essere troppo lenta a causa dei troppi livelli di dose fissati
- ❖ pochi pazienti sono trattati intorno alla MDT (IC esatto al 95% per l'incidenza di DLT sdi 3 pazienti su 3 è 37-100%)
- ❖ non fornisce informazione sulla variabilità entro paziente

Per rendere il disegno tradizionale più efficiente alcune sue versioni modificate sono state proposte.

Tali variazioni sono state proposte per riuscire a (a) scalare più rapidamente la dose quando questa è a bassi livelli, e quindi scarsamente tossica arruolando anche coorti formate da 1/2 pazienti, (b) diminuire la dose nel caso in cui si verificano tossicità ritenute gravi su un numero limitato di pazienti (disegni “up-and-down”).

Alcuni autori hanno inoltre proposto disegni tradizionali che prevedevano la possibilità che i pazienti potessero scegliere a quale dose essere assegnati oppure che la dose potesse essere scalata anche entro paziente. Il primo approccio ha un vantaggio di carattere etico, infatti, se il paziente è informato in maniera appropriata sullo studio, sarà lui a decidere se essere trattato a dosi sub-terapeutiche ma scarsamente tossiche o a dosi efficaci andando in contro a rischi legati alla tollerabilità del trattamento. Lo svantaggio sta però nella presenza nello studio di un ‘bias di selezione’ derivante dalla condizione di salute dei pazienti che può condizionare la loro scelta. Studi disegnati con questo disegno rendono i risultati difficili da interpretare e non generalizzabili.

La seconda modificazione ha il vantaggio che tutti i pazienti ricevano dosi terapeutiche indipendentemente dal momento in cui entrano nello studio. Da un punto di vista statistico però tali metodi prevedono l'introduzione di tecniche che tengano in considerazione la correlazione tra le risposte dello stesso soggetto. Inoltre se somministrato ripetutamente il farmaco potrebbe produrre delle tossicità cumulative aumentando il rischio per i pazienti.

Il marcato utilizzo nella pratica clinica dei disegni tradizionali deriva dal fatto che questi sono basati su regole facili da implementare e che non richiedono approfondite conoscenze statistiche da parte di chi li applica.

Da un punto di vista dell'efficienza però è stato ampiamente provato che questi disegni hanno delle forti limitazioni. Innanzi tutto questi allocano le dosi ai pazienti futuri e definiscono la RD sulla base delle informazioni derivanti dall'ultima dose somministrata non

tenendo conto di tutte le informazioni raccolte durante tutto lo studio, inoltre tendono a trattare troppi pazienti a dosi definite sub-terapeutiche [7].

#### **4.2 DISEGNI PARAMETRICI**

In linea di principio i disegni parametrici proposti per gli studi di fase I definiscono la dose raccomandata di un nuovo farmaco sulla base di un modello statistico che identifica come MDT quella dose che produce un predefinito livello target di tossicità. Il livello target di tossicità, come nei disegni basati su algoritmi, varia tra il 20 e il 33%.

I primi disegni più flessibili ed efficienti sono stati proposti nelle passate decadi da Storer (1989,1993) [12] e Simon (1997) [13].

I due autori propongono una varietà di disegni basati sia sui metodi tradizionali 3+3 sia sulla definizione e l'utilizzo di un modello parametrico che descrive la relazione dose-risposta.

Il disegno di Storer utilizza un modello di regressione logistica con due parametri per descrivere la relazione dose-tossicità. I pazienti sono arruolati singolarmente fino al verificarsi di eventi di tossicità, successivamente, 2/3 pazienti sono aggiunti ad ogni livello di incremento di dose. La curva dose-risposta è stimata alla fine dello studio.

Simon invece propone una famiglia di disegni con una titolazione accelerata (Accelerated Titration Designs – ATD) che prevedono l'arruolamento, nella fase iniziale di studio, di singoli pazienti e la possibilità di scalare la dose anche sullo stesso paziente.

I disegni ATD introducono due aspetti innovativi, quello dello studio della variabilità entro paziente e quello dello studio delle tossicità derivanti dall'accumulo di dose.

Il modello dose-risposta proposto da Simon è un modello semplice che incorpora 3 parametri, due che descrivono rispettivamente, la variabilità della risposta entro paziente e tra pazienti, e uno che stima l'effetto della dose cumulata da ogni paziente nel tempo.

Rispetto al disegno 3+3, l'ATD può ridurre drasticamente il numero di pazienti da arruolare e di conseguenza anche la durata del trial. L'applicazione della dose-escalation entro paziente e di un modello dose-risposta aumentano di molto l'informazione sulla tollerabilità del farmaco ottenuta in questa fase di studio. Inoltre tutti i pazienti entrano nel trial con l'opportunità di essere trattati a dosi terapeutiche. Nonostante i suoi vantaggi però, questo disegno non è stato ampiamente utilizzato, probabilmente per l'atteggiamento conservativo che spesso gli sperimentatori hanno in questa fase di studio.

Per superare alcune delle limitazioni dei disegni tradizionali, nel 1990 O'Quigley et al. [14] hanno introdotto il primo disegno Bayesiano di dose-finding, chiamato Continual Reassessment Methods. A partire da questo lavoro molti altri disegni Bayesiani sono stati sviluppati e ampiamente discussi in letteratura [15,16]. Dato l'obiettivo di questa tesi, approfondiremo nei paragrafi successivi il disegno CRM, sia nella sua forma originale che in alcune sue versioni modificate.

I disegni Bayesiani, anche se scarsamente utilizzati nella pratica clinica hanno il forte vantaggio di essere metodi flessibili, ed è proprio grazie a questa loro caratteristica che questi dovrebbero essere utilizzati per definire una RD più precisa, rispetto a quella stimata con i disegni tradizionali.

L'implementazione di software ad hoc per l'analisi Bayesiana può inoltre far sì che questi metodi possano trovare una maggiore implementazione nella pratica clinica.

## ***5 IL DISEGNO CONTINUAL REASSESSMENT METHODS - CRM***

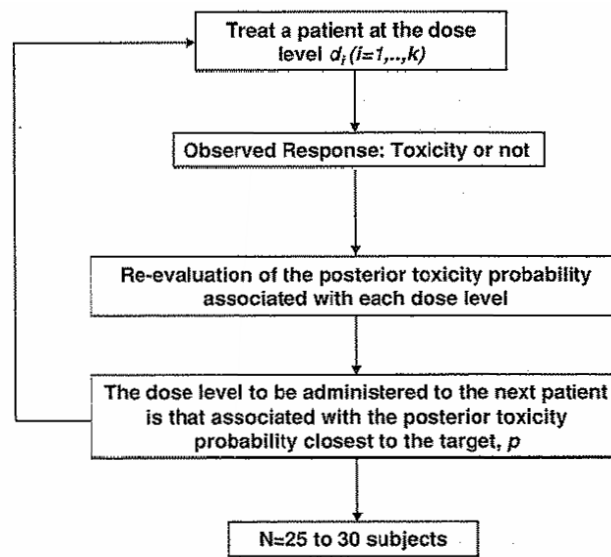
Il Continual Reassessment Method (CRM) è il primo disegno Bayesiano proposto in alternativa ai disegni tradizionali di fase I in ambito oncologico. Il metodo nella sua versione originale è stato proposto da J. O'Quigley, M. Pepe and L.Fisher nel 1990 [14]. Il nome deriva dal fatto che le informazioni sulla natura della relazione dose risposta sono aggiornate continuamente, e i pazienti entrano alla dose che, dalle evidenze raccolte fino a quel momento, risulta essere la dose target. Il CRM nasce con l'obiettivo di superare alcune delle limitazioni che sorgono nella conduzione degli studi clinici di fase I con disegni standard, in particolare: (a) trattare troppi pazienti a dosi basse presumibilmente sub-terapeutiche, (b) evitare tossicità gravi derivanti dalla somministrazione di dosi troppo elevate, (c) fornire informazioni più precise sulla relazione dose-tossicità, e infine (e) ridurre il numero di pazienti da arruolare in questa fase.

Il CRM è un disegno adattivo ed ha come obiettivo quello di stimare, dato un set fissato di dosi, una MDT definita come il livello di dose, più alto, associato ad una probabilità di tossicità più vicina possibile al livello target fissato ( $\theta$ ) generalmente tra il 20 e il 33% .

Il CRM proposto da O'Quigley prevede che i pazienti siano trattati uno alla volta e che i dati relativi agli esiti di tossicità accumulati fino al paziente  $j-1$  vengano utilizzati per determinare la dose da assegnare al paziente  $j$ -mo (Fig 5.1).

Il metodo presuppone due parti di informazione da implementare in un approccio Bayesiano di stima: un modello parametrico che rappresenta la relazione dose-tossicità e una distribuzioni a priori per ciascun parametro incognito nel modello.

**Figure 5.1:** Diagramma del disegno Continual Reassessment Method



Il disegno CRM si basa sulle seguenti assunzioni:

- la presenza di una relazione monotona crescente tra dose e tossicità
- la presenza di alcune dosi per le quali la tossicità è zero
- l'esistenza di una famiglia di curve parametriche che descrive la relazione dose-risposta e possa essere di aiuto nel guidare nella scelta di un modello valido

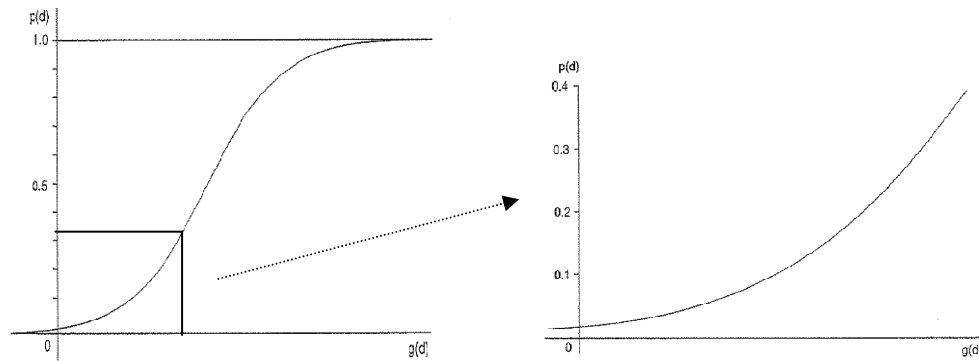
Il CRM prevede che, all'inizio dello studio, siano fissati  $k$  livelli di dose ( $d_1, \dots, d_k$ ), una relazione approssimativa tra dose e tossicità definita su un modello  $\psi(\cdot)$ .

Le dosi non entrano nel modello nella loro scala originale ma sono riscalate e trasformate in una nuova variabile  $x_i$  ( $x_1, \dots, x_k$ ) in funzione del modello prescelto e in modo che coprano un intervallo di probabilità di DLT definito a priori dallo sperimentatore che include anche la probabilità target  $\tilde{\theta}$ .

Trattare i pazienti ad una dose con probabilità vicina al livello target, secondo gli autori, è corretto da un punto di vista etico e inoltre fa sì che le stime dei parametri ottenute siano ragionevoli a partire da qualsiasi modello flessibile considerato. In questo disegno non ci si pone come obiettivo quello di stimare la curva dose-risposta nella sua completezza ma di definirne una stima precisa intorno alla probabilità target (Fig. 5.2).

I parametri inclusi nel modello dose-risposta sono considerati variabili casuali ciascuno con una propria distribuzione a priori scelta per riflettere il grado di informazione nota prima dell'inizio dello studio.

**Figura 5.2:** Dettaglio della regione di interesse della relazione dose-risposta in base alla probabilità target richiesta e al modello assunto.



Il disegno di studio si basa sulle seguenti assunzioni:

- che siano fissati  $k$  livelli di dose di  $i=1, \dots, k$
- ad ogni  $d_i$  sia associata un probabilità a priori di DLT  $(\theta_1, \dots, \theta_k)$
- che la relazione tra la dose e la probabilità a priori di tossicità sia monotona crescente
- che la variabile risposta sia una variabile casuale binaria  $Y_j=(0,1)$  dove 1/0 indica la presenza/assenza di tossicità severa sul il paziente  $j$ -mo ( $j=1, \dots, m$ )
- che esista una funzione monotona dose-risposta per  $E(Y_j) = \psi(x_i, \alpha)$  dove  $\alpha$  identifica il parametro incognito del modello e  $x_i = h(d_i)$
- che esista un  $\alpha^*$  tale per cui  $\psi(x_i, \alpha^*) = \tilde{\theta}$  (Probabilità target)
- che sia fissata  $g(\alpha)$  la distribuzione di probabilità a priori per  $\alpha$

### **Definizione del modello dose-risposta**

Gli autori prevedono che le probabilità di risposte tossiche generati dai k livelli di dose possano essere descritti secondo 3 modelli mono parametrici:

$$\text{Modello logistico} = \psi(x_i, \alpha) = \frac{\exp(\alpha_0 + \alpha x_i)}{1 + \exp(\alpha_0 + \alpha x_i)} \quad (1.1)$$

$$\text{Modello di potenza} = \psi(x_i, \alpha) = [\theta(x_i)]^\alpha \quad (1.2)$$

$$\text{Modello a tangente iperbolica} = \psi(x_i, \alpha) = \{(1 + \tan x_i) / 2\}^\alpha \quad (1.3)$$

### **Trasformazione dei livelli di dose:**

Qualsiasi sia il modello dose-risposta scelto i livelli di dose utilizzati sono ricalcolati sulla base della forma funzionale del modello e sulle probabilità di tossicità definite a priori su ciascuno dei k livelli di dose fissati.

Per rispecchiare le assunzioni a priori dello sperimentatore, il modello dose risposta dovrebbe adattarsi esattamente alle stime a priori di tossicità, ad ogni livello di dose. Affinché questo sia possibile, è necessario trasformare le unità di misura originali delle dosi secondo la seguente equazione:

$$x_i = \psi^{-1}(\vartheta_i, \alpha_{mi})$$

### **Scelta della distribuzione a priori:**

La distribuzione di probabilità a priori sul parametro incognito  $g(\alpha)$  dovrebbe riflettere, in parte, l'effetto della dose sulla probabilità di risposta tossica.

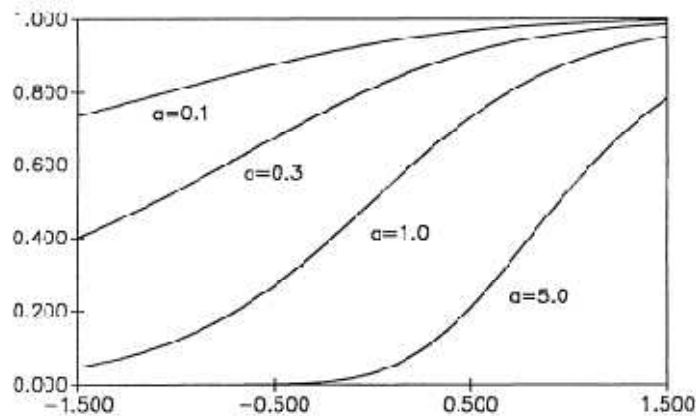
Dato che il parametro deve essere definito in uno spazio positivo,  $A=(0,\infty)$ , gli autori suggeriscono di utilizzare come a priori una distribuzione Gamma di parametri  $(\lambda, c)$  :

$$g(\alpha) \sim \lambda^c \alpha^{c-1} \exp\{-\lambda\alpha\} / \Gamma(c),$$

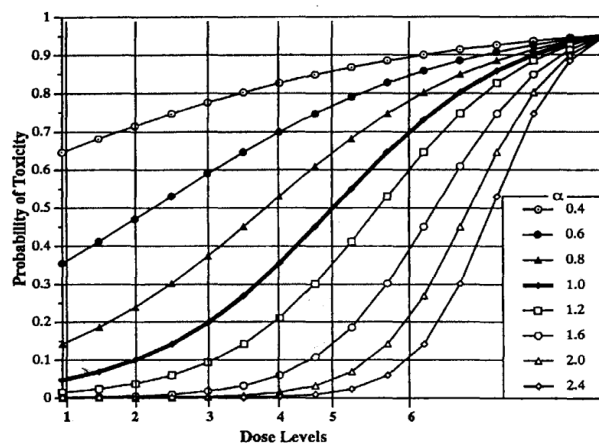
Dove  $\lambda$  identifica il parametro di scala e  $c$  il parametro di forma. La Gamma è suggerita per la sua forma semplice e per la sua costrizione di positività. A meno che non si abbiano forti e sicure conoscenze a priori, gli autori suggeriscono la scelta di una prior vagamente informativa in modo che il metodo di stima della MTD non risenta della scelta della funzione  $g(\alpha)$ . Dato che  $\psi$  dipende monotonicamente da  $\alpha$  e da  $x$ , è possibile scegliere, senza perdere di generalità, qualsiasi scala per  $x$ , fissando  $\mu(1)=1$  alla prima dose, e  $\lambda=c$ .

Il valore assunto dal parametro  $\alpha$  determina la pendenza della curva di DLT, sia nel modello logistico che arcotangente valori  $\alpha$  inferiori a 1 definiscono probabilità di tossicità più alti rispetto a valori del parametro superiori a 1 (Fig.5.3 - 5.4)

**Figura 5.1:** Effetto di  $\alpha$  sul modello arcotangente 1.3



**Figura 5.2:** Effetto di  $\alpha$  sul modello logistico 1.2





## Il processo inferenziale iterativo di assegnazione della dose

Il procedimento di assegnazione della dose inizia con l'attribuzione al primo paziente della dose che corrisponde il livello di probabilità di tossicità più vicino al livello target fissato. Una volta nota la risposta di tossicità/non tossicità sul primo paziente trattato la distribuzione a posteriori del parametro è calcolata attraverso il teorema di Bayes. Le probabilità dose-risposta aggiornate alla luce del risultato ottenuto sul primo paziente vengono calcolate via:  $\psi(x_i, E(\alpha))$ .

Il livello di dose da assegnare al paziente successivo corrisponde alla dose con la probabilità attualizzata di tossicità più vicina al livello target.

Il processo prosegue o fino al raggiungimento del numero massimo di pazienti che lo studio si era prefissato di arruolare o fino a quando altre regole di interruzione vengono incontrate.

La dose determinata dopo l'ultimo paziente assegnato sarà la dose raccomandata per lo studio di fase II.

Prima che il  $j$ -mo paziente sia arruolato nello studio, la funzione di verosimiglianza per  $\alpha|y$  è data da:

$$L(\alpha, \Omega_j) \propto \prod_{l=1}^{j-1} \{\psi_\alpha(x_{i(l)})\}^{r_i} \{1 - \psi_\alpha(x_{i(l)})\}^{(1-r_i)}$$

dove  $\Omega_j = \{y_1, \dots, y_{j-1}\}$  rappresenta l'informazione sui pazienti accumulata fino al tempo  $j-1$ ,  $x_{i(l)}$  la dose somministrata all' $l$ -mo paziente, ed  $r_i = 1$  se si ha la presenza di tossicità per l' $l$ -mo paziente.

Come i pazienti sono inseriti nello studio e i dati di tossicità sono collezionati, la distribuzione a posteriori di  $\alpha$  è stimata utilizzando al regola di Bayes come:

$$f(\alpha | \Omega_j) \propto L(\alpha; \Omega_j) g(\alpha)$$

La media della distribuzioni a posteriori è data da:

$$\mu(j) = \int_0^{\infty} \alpha f(\alpha | \Omega_j) d\alpha$$

Una stima attualizzata della probabilità di tossicità,  $\tilde{\theta}$ , al livello di dose  $x_i$ , data l'informazione accumulata sui primi  $j$  pazienti, può essere definita sostituendo la media della distribuzione a posteriori nel modello dose tossicità  $\psi(x_i, \mu_j)$ .

Dunque, dopo che ogni paziente è trattato, la probabilità di tossicità associata con ogni livello di dose è aggiornata e la dose successiva sarà quella per la quale la probabilità a posteriori è più vicina a  $\tilde{\theta}$  (probabilità target).

In particolare, la scelta della dose da attribuire al paziente successivo avviene sulla base della minimizzazione di una delle seguenti distanze  $L_h(\alpha = \mu_j)$ :

1.  $L_h(\alpha = \mu_j) = \min[\psi(x_h, \alpha_j = \mu_j) - \tilde{\theta}]$
2.  $L_h(\alpha = \mu_j) = [(x^*, \psi^{-1}(x_h, \alpha_j = \mu_j))]$

Sulla base della soddisfazione di uno dei criteri di minimizzazione suddetti l'ultima dose assegnata nel trial sarà la MDT e la sua probabilità di tossicità a posteriori sarà ottenuta come:  $\theta_{R|n} = \psi(x_R, \alpha_n = \mu_n)$

Un intervallo di credibilità a livello  $(1-\alpha)\%$  per  $\theta_{R|n}$  può essere calcolato dai centili della distribuzione a posteriori del parametro come:

$$\{ \psi(x_R, \alpha_{\min}), \psi(x_R, \alpha_{\max}) \}$$

dove  $\alpha_{\min}$  e  $\alpha_{\max}$  rappresentano i percentili  $(\alpha/2)$  della distribuzione di  $\alpha$  rispetto all'ampiezza dell'intervallo desiderato. L'intervallo di credibilità fornisce una stima della precisione della Dose Raccomandata stimata dal modello.

## Considerazioni sul metodo

Nonostante l'intento degli autori fosse quello di definire una strategia di dosaggio migliore ma con caratteristiche operative simili al metodo tradizionale del 3+3, il CRM nella sua formulazione originale può non garantire questa attesa. Infatti, se la a priori è poco informativa e se l'informazione ottenuta dalle prime coorti è scarsa, la distribuzione a posteriori del parametro può avere una varianza molto grande e di conseguenza (1) la media a posteriori può variare molto da una iterazione all'altra (3) alcune dosi possono essere saltate. O'Quigley e Shen [17] indicano che la somministrazione di alcuni livelli di dose può essere in alcuni casi poco probabile, se non impossibile, a meno che il metodo non sia costretto a visitare i livelli di dose in maniera consecutiva.

Di conseguenza le versioni modificate del CRM pubblicate successivamente al disegno originale, hanno adottato queste costrizioni.

Studi di simulazione hanno valutato la performance del CRM, rispetto al metodo tradizionale, sotto una varietà di modelli parametrici e distribuzioni a priori diverse. Questi studi suggeriscono che il CRM è da preferire perché (1) utilizza tutta l'informazione disponibile sulla tossicità e non solo quella degli ultimi pazienti arruolati; (2) garantisce una maggiore precisione nella stima della dose associata con la probabilità target di tossicità; (3) tratta i pazienti alla migliore stima della MDT e (4) minimizza il numero di pazienti sottotrattati.

Il CRM nella sua forma originale è stato anche criticato su alcuni aspetti, questo infatti richiede (1) che siano specificati una distribuzione a priori e un modello dose-risposta; (2) che sia fissato un limite massimo di pazienti arruolabili (3) che, data la possibilità che alcune dosi siano saltate, i pazienti possano essere trattati a livelli di dose troppo tossici.

### 5.1 CRM MODIFICATO (M- CRM)

Per ovviare alle criticità del metodo originale, in letteratura sono state proposte versioni modificate del CRM proposto da O'Quigley et al.

Sulla base di studi di simulazione Goodman et al. [18] propongono una versione modificata del CRM basata sulle seguenti modifiche:

- l'esperimento inizia con l'assegnazione del livello più basso di dose previsto
- i dosaggi non possono essere incrementati più di un livello alla volta mentre non ci sono restrizioni sul decremento delle dosi
- fino a 3 soggetti possono essere assegnati ad ogni livello di dose
- sono specificate due regole di stop:
  1. il trial si interrompe quando un numero massimo di pazienti è stato arruolato: 12, 18 o 24.
  2. il trial si interrompe quando sono stati arruolati il numero minimo di pazienti fissato ma la MDT è stata somministrata a 6 pazienti

Gli autori introducono coorti composte da 3 pazienti per far sì che questa versione del CRM risulti più simile al disegno tradizionale, fornendo però una stima più precisa della MDT.

#### **Il metodo modificato**

Nel suo disegno Goodman propone di utilizzare come modello dose-risposta un modello logistico con un singolo parametro ed un intercetta nota uguale a 3.

$$\psi(x_i, \alpha) = \frac{\exp(3 + \alpha x_i)}{1 + \exp(3 + \alpha x_i)}$$

Tranne la definizione di un modello specifico le assunzioni alla base del disegno rimangono le stesse del CRM.

Una relazione lineare tra  $x_i$  e  $\theta_i$  può essere ottenuta utilizzando la scala logit, il modello diventa:

$$\text{logit}(\theta_i) = 3 + \alpha x_i \quad (2.1)$$

Goodman propone 2 distribuzioni a priori per  $\alpha$ :

(1)  $a \sim \text{Gamma}(1,1)$ , (2)  $a \sim U(1/3)$

L'autore confronta inoltre la sua versione M-CRM, con 1,2 o 3 pazienti trattati ad ogni passo, sia con il metodo tradizionale 3+3 sia con la versione originale CRM.

I risultati evidenziano che il M-CRM che tratta 3 pazienti alla volta è il disegno più efficiente.

Nonostante il disegno 3+3 sia sempre quello che richiede il minor numero di triplete da trattare, il metodo modificato con le triplete non ne richiede molte di più.

L'autore conclude che alla luce dei risultati il CRM originale deve essere modificato utilizzando 3 pazienti per coorte, singoli livelli di incrementi di dose e un numero complessivo di pazienti possibilmente pari a 18. Un minimo di 6 pazienti dovrebbe essere inoltre trattato alla MDT.

## ***5.2 CRM LOGISTICO A DUE PARAMETRI***

Uno dei limiti del CRM, sia nella sua versione originale che in quella modificata, è che nel processo di dose-finding non vengono considerate le dosi originali ma una loro trasformazione sulla base di un range di probabilità che identificano le aspettative degli sperimentatori sulla possibilità di DLT prima che lo studio inizi.

Per ovviare a questa criticità alcuni autori [19,20] suggeriscono di utilizzare per la stima della MDT un modello logistico a due parametri nel quale vengono utilizzate le dosi originali trasformate su scala logaritmica. Un modello con queste caratteristiche permette di adattare un modello che è più preciso e flessibile.

Anche in questo caso i parametri del modello sono assunti essere variabili casuali con una propria distribuzione di probabilità.

## Metodo

Supponiamo che:

- siano fissati  $k$  livelli di dose di  $i=1, \dots, k$ ,
- i soggetti entrino nello studio a gruppi di 3 (triplette) e che le coorti successive vengano trattate quando l'esito della coorte precedente è noto
- $Y_j$  sia una variabile casuale binaria (0,1) che assume valore 1 se il paziente  $j$ -mo ( $j=1, \dots, m$ ) verifica una tossicità severa, nel caso di coorti composte da 3 soggetti  $Y_i \sim \text{Bern}(\theta_i)$ .
- esista relazione monotona crescente tra tossicità e dose

Il modello dose-risposta logistico a due parametri può essere scritto come:

$$\theta_i = \frac{\exp(b_0 + b_1 g(d_i))}{1 + \exp(b_0 + b_1 g(d_i))}$$

dove:

$\theta_i$  indica la probabilità di tossicità per la dose  $i$ -ma,  $g(\cdot)$  è una funzione della dose e può corrispondere funzione identità ( $g(d) = d$ ) oppure al logaritmo naturale ( $g(d) = \log(d)$ ).

$\beta_0$  e  $\beta_1$  sono i due parametri del modello. Le cui densità a priori sui parametri sono definite in modo che risultino vagamente informative:  $\beta_0 \sim N(0, 0.001)$ ,  $\beta_1 \sim N(0, 0.001)$ .

Affinché sia rispettata la condizione di linearità tra la dose e le probabilità di DLT il modello deve essere trasformato su scala logit:

$$\text{logit}(\theta_i) = \log \left[ \frac{\theta_i}{1 - \theta_i} \right] = b_0 + b_1 g(d_i) \quad (3.1)$$

La distribuzione a posteriori dei due parametri dopo l'arruolamento di  $k-1$  coorti è ottenuta applicando la regola di Bayes

$$f(\beta_0, \beta_1 | \Omega_k) \propto L(\beta_0, \beta_1; \Omega_k) * g(\beta_0, \beta_1)$$

Dalle distribuzioni marginali a posteriori dei due parametri è possibile ottenere le due medie a posteriori  $\mu_{\beta_0}, \mu_{\beta_1}$ . La sostituzione di tali valori nel modello, e la conseguente stima delle probabilità di DLT attualizzate permetteranno di procedere nell'assegnazione della dose nello stesso modo del disegno CRM modificato.

### **5.3 APPLICAZIONE DEL METODO CRM PER DATI LONGITUDINALI**

Sia il disegno CRM modificato proposto da Goodman sia quello che utilizza un modello logistico a due parametri considerano come variabile di risposta il verificarsi di tossicità severa soltanto al primo ciclo di trattamento.

Per i farmaci oncologici questa è una grossa criticità, infatti, nella pratica clinica sia i farmaci ad azione citotossica che quelli ad azione biologica vengono somministrati ai pazienti in cicli ripetuti.

Tutti i disegni di fase I proposti in letteratura utilizzano solamente l'informazione del primo ciclo di terapia, e tale scelta è fatta per accelerare i tempi di sviluppo del farmaco.

Privilegiare la riduzione della durata dello studio può però fare aumentare la probabilità che i farmaci non proseguano il loro processo di sviluppo, infatti, il verificarsi di tossicità nei cicli successivi al primo può causare la decisione da parte dei clinici di interrompere precocemente la terapia.

Per evitare che questo accada si propone di modificare il disegno Bayesiano CRM inserendo anche l'informazione sulla tollerabilità del farmaco ottenuta nei cicli di trattamento successivi al primo.

L'introduzione dell'osservazione della tossicità per tutti i cicli di trattamento, di tutte le coorti arruolate, fa sì che il disegno statistico di studio debba essere riformulato utilizzando modelli gerarchici che tengano conto della presenza di risposte binarie correlate.

L'obiettivo di definire dei modelli gerarchici è quello di determinare una stima della MDT che tenga conto anche delle tossicità osservate durante l'intera durata del trattamento.

In letteratura gli unici esempi di disegno longitudinale per la fase I sono l'Accelerated Titration Design proposto da Simon [12] e il disegno CRM longitudinale proposto da Legedza et al. [21]. Entrambi questi metodi però introducono la struttura longitudinale dei

dati per stimare una MTD soggetto-specifica data la possibilità che il disegno preveda un processo di dose-escalation anche entro paziente.

Il metodo proposto in questo lavoro si differenzia dai due metodi precedenti perché non considera la titolazione della dose entro paziente ma l'introduzione di una modellazione dei dati che sia più vicina possibile a quelle che sono le azioni della pratica clinica.

Infatti, se un paziente non manifesta tossicità gravi o dose limitanti al primo ciclo (e la dose dunque viene aumentata per i pazienti successivi) non è detto che non le manifesti nei cicli successivi.

Inoltre può accadere che la dose realmente assunta sia diversa da quella assegnata, quindi sembra opportuno valutare anche un modello che tenga conto della dose effettivamente presa ad ogni ciclo, indipendentemente dal momento in cui i soggetti entrano nello studio (all'inizio o alla fine).

Non considerare dunque tutte le osservazioni disponibili per ogni paziente potrebbe portare ad stima finale della dose raccomandata per i successivi studi di fase II non accurata.

Per inserire le informazioni relative alle tossicità osservate su tutti i cicli di trattamento e l'effetto della dose effettivamente assunta da ogni paziente sulla curva dose-risposta, i modelli Bayesiani precedentemente descritti verranno modificati come segue.

### **5.3.1 MODELLI AD INTERCETTA CASUALE PER TRIPLETTA**

Data l'osservazione della risposta delle  $k$  triplette arruolate ( $i=1, \dots, k$ ) su  $k$  dosi e osservate per  $c$  cicli di trattamento ( $c=1, \dots, t$ ):  $Y_{ic} \sim \text{Bern}(p_{ic})$

#### **Modello1:**

il modello 2.1 sarà sostituito dal seguente modello ad intercetta casuale:

$$\text{logit}(\theta_{ij}) = 3 + \alpha x_i + u_i \quad (2.1.1)$$

dove con  $\alpha$  si indica il parametro che modella la relazione dose risposta,  $\alpha \sim \text{Gamma}(1,1)$ , gli  $u_i$  rappresentano gli effetti casuali di tripletta,  $u_i \sim \text{Normale}(0, \sigma_u^2)$ ,  $\sigma_u^2 \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$  e le  $x_i$  sono le dosi riscalate sulla base delle probabilità a priori di tossicità. Per ogni tripletta, le  $x_i$  sono assunte rimanere costanti per tutti i cicli di trattamento dello stesso gruppo.



**Modello2:**

Il modello 3.1 sarà invece sostituito con il seguente modello misto:

$$\text{logit}(\theta_{ic}) = \beta_0 + \beta_1 g(d_i) + u_i \quad (3.1.1)$$

dove  $\beta_0$  e  $\beta_1$  sono i parametri del modello dose risposta, considerati come effetti fissi, entrambi con una distribuzione a priori Normale:  $\beta_0 \sim \text{Normale}(0, 0.001)$  e  $\beta_1 \sim \text{Normale}(0, 0.001)$ . Gli  $u_i$  sono effetti random di tripletta,  $u_i \sim \text{Normale}(0, \sigma_u^2)$ ,  $\sigma_u^2 \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$  e  $g(d_i)$  è un vettore che identifica la trasformata logaritmica della dose somministrata ad ogni tripletta che, anche in questo caso, è assunta rimanere costante per tutti i cicli di trattamento dello stesso gruppo.

**5.3.2 MODELLO INDIVIDUALE AD INTERCETTA CASUALE**

Dato che in uno studio clinico le informazioni di interesse sono raccolte sui singoli soggetti può essere utile stimare una curva dose risposta a partire da dati individuali e non da quelli relativi al gruppo di assegnazione (tripletta).

Inoltre, data la reale possibilità che le dosi realmente assunte dai pazienti siano diverse da quelle che gli sono state assegnate, si propone di utilizzare un modello che consideri l'effetto della dose realmente assunta sulla tossicità.

A tal fine si propone un terzo modello di studio definito a partire dal modello logistico 3.1.1 che considera i singoli individui e non le triplette.

**Modello 3:**

Date l'osservazione della risposta di ogni soggetto  $j$  arruolato al ciclo  $c$ :

$$Y_{ic} \sim \text{Bern}(p_{ic}) \quad j = 1, \dots, n \quad c = 1, \dots, t$$

Il modello logit individuale sarà allora definito come :

$$\text{logit}(\theta_{jc}) = \beta_0 + \beta_1 \log(x_{jc}) + u_j \quad (4.1)$$

dove  $\beta_0$  e  $\beta_1$  rappresentano gli effetti fissi del modello dose risposta, sui quali anche in questo caso si assume una distribuzione a priori Normale debolmente informativa,  $\beta_0 \sim \text{Normale}(0, 0.001)$  e  $\beta_1 \sim \text{Normale}(0, 0.001)$ .

Con  $u_i$  si indicano gli effetti casuali di soggetto . Su tali effetti è definita una distribuzione a priori, Gaussiana, vagamente informativa:  $u_j \sim \text{Normale}(0, \sigma_u^2)$ ,  $\sigma_u^2 \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$ .

Le  $x_i$  rappresentano le dosi effettivamente assunte da ogni paziente a ciascun ciclo.

Per tutti i modelli proposti le distribuzioni a posteriori dei parametri e i loro valori attesi sono ottenuti utilizzando il software per analisi Bayesiana Winbugs (Lunn Winbugs 2000 Stat. Comp. <sup>3</sup>).

Un confronto tra i modelli proposti sarà effettuato attraverso il calcolo dell'indice DIC (Deviance Information Criterion) [22] definito come somma di un indicatore di bontà di adattamento del modello ( $\bar{D}$ ) e di un indice di complessità ( $p_d$ ):

$$\text{DIC} = (\bar{D}) + (p_d)$$

dove ( $\bar{D}$ ) è l'expected posterior deviance che riassume la bontà di adattamento del modello:

$$(\bar{D}) = E_{\theta|y}[D]$$

e  $p_d$  è una stima del numero effettivo di parametri :

$$(p_d) = E_{\theta|y}[D] - D(E_{\theta|y}[\theta]) = \bar{D} - D(\bar{\theta})$$

L'indice DIC deve essere utilizzato con cautela soprattutto quando le distribuzioni non sono simmetriche e unimodali (Spiegelhalter et al. 2003 [23]).

---

<sup>3</sup> [www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/)

## **6 APPLICAZIONE PRATICA: CONFRONTO TRA I MODELLI PROPOSTI SUI DATI DI UNO STUDIO CLINICO DI FASE I**

L'idea di implementare un disegno CRM per dati longitudinali nasce dalla richiesta di un centro clinico specializzato nella conduzione di studi oncologici di fase I. Gli sperimentatori si sono infatti accorti che in molte sperimentazioni, anche di farmaci ad azione biologica, tossicità gravi, ovvero di grado 3 o superiore (Criteri NCI-CTC v3.1), si manifestano nei cicli di trattamento successivi al primo.

Il manifestarsi di tali eventi avversi, anche se non definiti da protocollo come dose limitanti, fa sì che in alcuni casi la terapia debba essere interrotta prima della sua conclusione.

Per verificare l'efficienza e l'applicabilità dei metodi proposti nel par 5, il centro ha fornito i dati di un trial di fase I, nel quale questo fenomeno delle tossicità in cicli avanzati di terapia si è verificato.

### **6.1 I DATI**

I dati a disposizione si riferiscono ad uno studio clinico di fase I non randomizzato multi centro, su un agente biologico somministrato in combinazione con un chemioterapico classico. L'obiettivo dello studio è quello di determinare una RD per l'agente biologico tenuta costante la dose del chemioterapico. Il farmaco sperimentale è stato somministrato per via orale ai pazienti in cicli ripetuti ciascuno di 21 giorni, con un interruzione di 7 giorni tra un ciclo e il successivo. Le dosi studiate sono riportate nella tabella 6.1.

**Tabella 6.1.1:** Livelli di dose utilizzati nello studio

<i>Livello di Dose</i>	<i>Farmaco Sperimentale</i>		<i>Farmaco Chemioterapico</i>
	<i>mg/giorno</i>	<i>mg/ciclo</i>	<i>mg/m<sup>2</sup></i>
Livello 1	2.5	52.5	40
Livello 2	5	105	40
Livello 3	7.5	157.5	40
Livello 4	10	210	40

Il disegno di questo studio prevede che ad ogni livello di dose siano arruolati da 3 a 6 pazienti in accordo alle tossicità osservate. Se un evento di DLT fosse osservato sui 3 pazienti arruolati ad un determinato livello di dose, ulteriori 3 pazienti dovrebbero essere assegnati allo stesso livello di dose. La MTD viene invece definita come quella dose alla quale 2 di 3 o 2 di 6 pazienti verificano DLT. La RD è identificata come un livello di dose inferiore alla MTD. Il processo di dose escalation viene interrotto una volta che la MTD è stata raggiunta.

Il protocollo prevedeva che tutti i pazienti rispondenti o con malattia stabile al secondo ciclo di trattamento potessero essere trattati con successivi cicli di terapia fino a progressione, tossicità grave o abbandono dello studio da parte del paziente.

La definizione di tossicità dosi limitanti per il farmaco sperimentale sono indicate nel protocollo, nel quale è anche riportato che nel caso si manifestino tossicità non dose limitanti ma comunque ritenute gravi (grado  $\geq 3$ ) lo sperimentatore, in accordo con il promotore dello studio, può decidere se espandere o meno la coorte a quel livello di dose.

Lo studio, ad oggi concluso ha avuto una durata di circa 2 anni e ha arruolato, nella fase di ricerca della MTD, 21 pazienti. La numerosità delle coorti arruolate per ogni livello di dose al primo ciclo di trattamento ed ai successivi è riportata nella tabella 6.2.

**Tabella 6.1.2:** Numero di soggetti arruolati per ogni livello di dose e ciclo di trattamento

<i>Livello di Dose</i>	<i>Ciclo di trattamento</i>							
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>	<i>VI</i>	<i>VII</i>	<i>VIII</i>
2.5 mg/giorno	6	6	3	3	2	2	2	1
5 mg/giorno	3	3	3	2	2	-	-	-
7.5 mg/giorno	6	6	4	3	1	-	-	-
10 mg/giorno	6	5	3	3	3	3	1	1

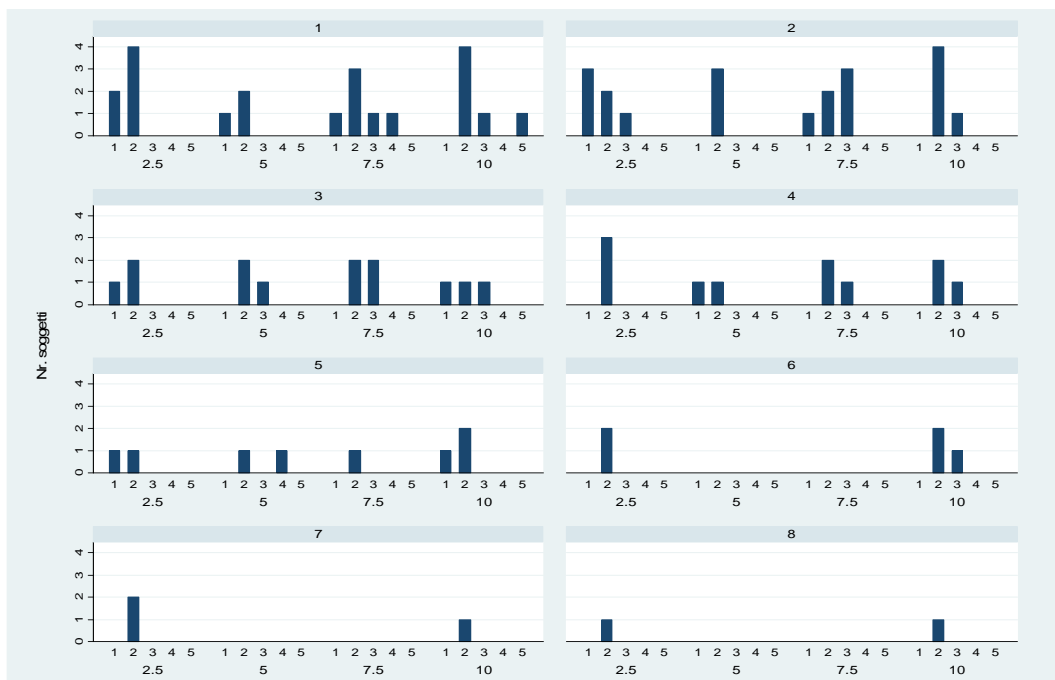
Alla fine dello studio, non si sono verificati eventi di DLT e la RD è stata identificata nel livello di dose più alto somministrato (10 mg al giorno per 21 giorni). Da momento che il grado delle tossicità osservate su ogni paziente ad ogni ciclo di trattamento sono state registrate, ai fini di questo lavoro, la variabile di risposta considerata non è stata la presenza di DLT ma la presenza/assenza di tossicità di grado superiore a 2. Dato che su ogni paziente

possono verificarsi, nello stesso ciclo di trattamento, più tossicità di grado e tipo differente, si è deciso di considerare la tossicità di grado massimo osservata in ciascun ciclo.

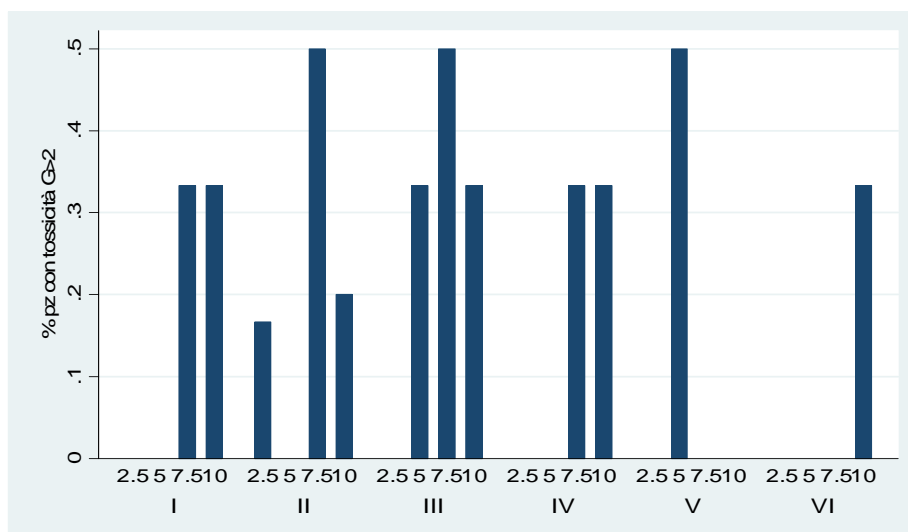
Il grado e il numero di tossicità gravi osservate tra i 21 pazienti arruolati sono riportati nelle Figura 6.1.1. Nella Figura 6.1.2 sono riportate le percentuali di tossicità di grado superiore a 2 per gruppo di trattamento e ciclo.

Dalla Figura 6.1.1 si osserva che durante il primo ciclo di trattamento 2 tossicità di grado superiore a 2 si manifestano alle dosi 7.5 e 10. Inoltre si può notare come anche le coorti assegnate a dosi inizialmente non tossiche, sviluppino nel tempo tossicità di grado superiore a 2. Come già riportato in tabella 6.2 è da tenere presente che la numerosità iniziale delle coorti si riduce nel tempo, infatti soltanto 2 dei 21 pazienti arrivano all'ottavo ciclo di terapia.

**Figura 6.1.1:** Distribuzione del grado di tossicità per dose e ciclo di trattamento



**Figura 6.1.2:** Distribuzione della percentuale di tossicità di grado superiore a 2 per dose e ciclo di trattamento



Per valutare il possibile effetto della ripetizione della dose sul profilo di tossicità del farmaco i dati dello studio sono stati utilizzati per stimare i parametri dei modelli elencati nei paragrafi 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4.

Per i modelli di tripletta ad intercetta casuale (2.1.1. e 3.1.1.) è stata considerata l'informazione sulla tossicità osservata soltanto fino al IV ciclo di trattamento.

Tale decisione è stata presa dato che per due livelli di dose (il 2° e il 3°) su 4 nessun paziente va oltre questo tempo di osservazione.

Una sintesi dei modelli valutati è riportata nella tabella 6.1.3.

Per quanto riguarda il modello individuale, la dose effettiva è stata calcolata utilizzando la formula seguente:

$$dose\ effettiva = (\# \text{ compresse assegnate} * mg) - (\# \text{ compresse restituite} * mg)$$

La dose effettiva è stata inserita nel modello dopo essere stata trasformata su scala logaritmica).

**Tabella 6.1.3:** Caratteristiche principali dei modelli adattati

	<i>Var. Risposta</i>	<i>Modello</i>	<i>A priori</i>
<b>Modelli di tripletta al I ciclo di trattamento</b>			
Modello 2.1	$Y_i \sim \text{Ber}(\theta_i)$	$\text{logit}(\theta_i) = 3 + \alpha x_i$	$\alpha \sim \text{Gamma}(1,1)$
Modello 3.1	$Y_i \sim \text{Ber}(\theta_i)$	$\text{logit}(\theta_i) = \beta_0 + \beta_1 g(d_i)$	$\beta_0 \sim N(0, 0.001)$ $\beta_1 \sim N(0, 0.001)$
<b>Modelli di tripletta ad intercetta casuale</b>			
Modello 2.11	$Y_{ic} \sim \text{Bin}(\theta_{ic}, n_{ic})$	$\text{logit}(\theta_{ic}) = 3 + \alpha x_i + u_i$	$\alpha \sim \text{Gamma}(1,1)$ $u_i \sim N(0, \sigma_u^2)$ $\sigma_u^2 \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$
Modello 3.1.1	$Y_{ic} \sim \text{Bin}(\theta_{ic}, n_{ic})$	$\text{logit}(\theta_{ic}) = \beta_0 + \beta_1 g(d_i) + u_i$	$\beta_0 \sim N(0, 0.001)$ $\beta_1 \sim N(0, 0.001)$ $u_i \sim N(0, \sigma_u^2)$ $\sigma_u^2 \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$
<b>Modello ad intercetta casuale per dati individuali</b>			
Modello 4.1	$Y_{jc} \sim \text{Bern}(\theta_{jc})$	$\text{logit}(\theta_{jc}) = \beta_0 + \beta_1 \log(x_{jc}) + u_j$	$\beta_0 \sim N(0, 0.001)$ $\beta_1 \sim N(0, 0.001)$ $u_j \sim N(0, \sigma_u^2)$ $\sigma_u^2 \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$

## 6.2 RISULTATI

Tutti i risultati riportati sono stati ottenuti utilizzando il software per l'analisi Bayesiana Winbugs, le stime posteriori dei parametri sono ottenute su 60000 iterazioni, delle quali le prima 30000 sono state scartate (burn-in).

Per quando riguarda l'applicazione del modello CRM nella versione modificata di Goodman (modello 2.1) e nella versione contenente un modello logistico a due parametri (modello 3.1), i risultati delle stime a posteriori sulla base delle tossicità osservate al primo ciclo di trattamento sono riportati in Tabella 6.2.1.

**Tabella 6.2.1:** Statistiche descrittive delle distribuzioni a posteriori dei modelli che considerano soltanto il primo ciclo di trattamento

<i>Nodo</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>2.50%</i>	<i>5.00%</i>	<i>10.00%</i>	<i>50.00%</i>	<i>90.00%</i>	<i>95.00%</i>	<i>97.50%</i>
<u>Modello 2.1</u>									
	Sequenziale								
	1.698	1.017	0.5534	0.6377	0.7487	1.416	3.012	3.717	4.344
	1.835	1.013	0.712	0.7889	0.8969	1.551	3.15	3.845	4.479
	1.959	1.018	0.8291	0.9037	1.013	1.677	3.275	3.973	4.613
$\alpha$	0.932	0.173	0.6379	0.6811	0.728	0.9175	1.158	1.241	1.32
	1.016	0.174	0.7228	0.7609	0.8099	0.9985	1.243	1.327	1.409
	1.007	0.1526	0.7389	0.7775	0.8216	0.9961	1.205	1.277	1.342
	Finale								
	1.002	0.1373	0.7576	0.7914	0.8338	0.9933	1.182	1.242	1.297
<u>Modello 3.1</u>									
$\beta_0$	Finale								
	-21.1	11.42	-48.39	-45.05	-38.24	-45.05	-8.563	-6.195	-4.22
$\beta_1$	3.871	2.202	0.56	0.9659	1.44	0.965	7.162	8.454	9.095



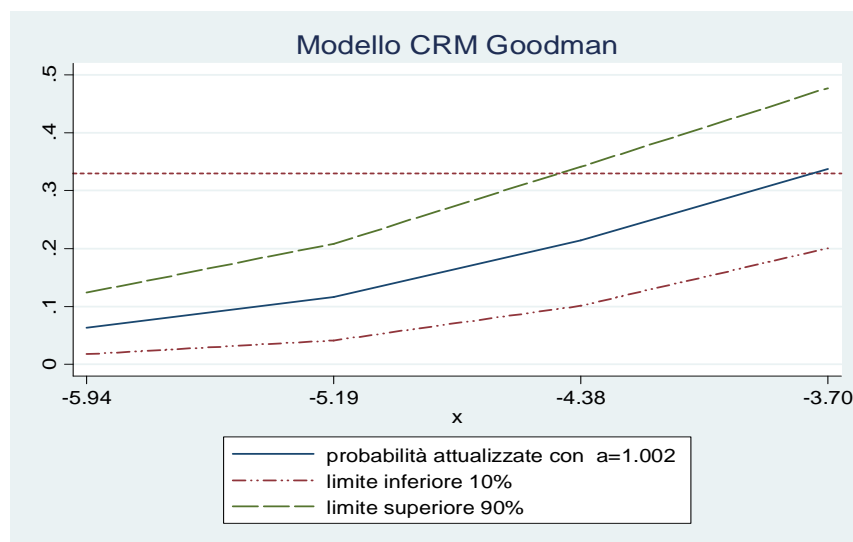
La stima delle probabilità attualizzate dose-risposta sono ottenute sostituendo il valore atteso del parametro nel corrispondente modello.

I valori delle probabilità attualizzate per ogni livello di dose, sono riportate nelle tabelle 6.2.2 e 6.2.3., le curve dose-risposta corrispondenti, con relativo intervallo di credibilità all'80%, sono descritte nei grafici riportati in Fig. 6.2.1(a) e Fig. 6.2.2 (b).

**Tabella 6.2.2:** Probabilità di tossicità attualizzate per il modello 2.1

<i>Dosi</i> <sub>(mg/giorno)</sub> $d_i$	<i>Informazioni a priori</i>		<i>Dati Osservati</i>		<i>Posteriori</i>	
	<i>Probabilità a priori di tossicità</i> $\tilde{\theta}$	$x_i$	<i>Pazienti</i> $n_i$	<i>Tossicità</i> $Y_i$	<i>Media</i>	<i>D.S.</i>
2.5	0.05	-5.94	6	0	0.063	0.046
5	0.1	-5.19	3	0	0.116	0.068
7.5	0.2	-4.38	6	2	0.215	0.093
10	0.33	-3.70	6	2	0.338	0.105

**Figura 6.2.1(a):** Curve dose-risposta del modello 2.1



Per quanto riguarda la curva dose risposta stimata utilizzando il disegno di Goodman (modello 2.1) dalla Tabella 6.2.2 possiamo osservare che le medie a posteriori delle probabilità sono in accordo con le probabilità di tossicità di ciascuna dose fissate prima

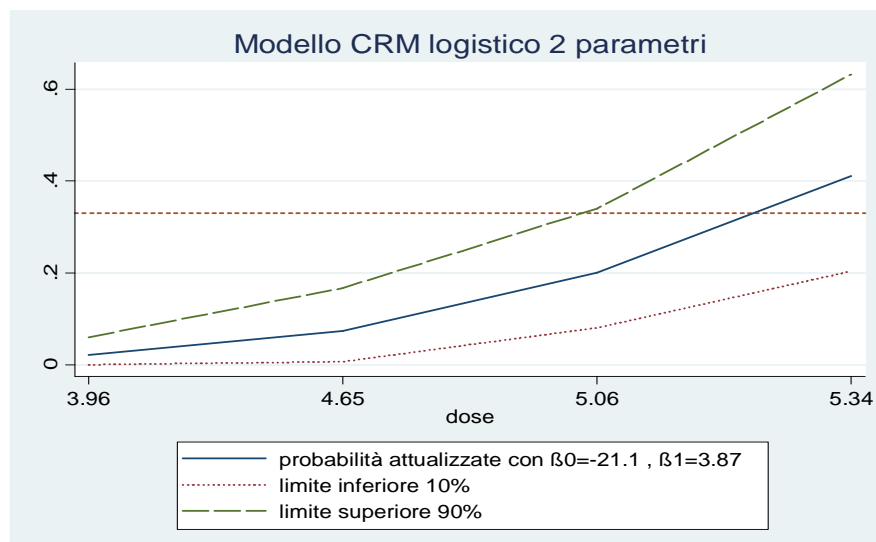
dell'inizio dello studio. Il fatto che il modello 2.1 non consideri le dosi reali e che possa risentire della scelta delle probabilità di tossicità a priori assegnate a ciascuna dose, fa sì che tale modello debba essere utilizzato con cautela.

Osservando i risultati riportati nella Tabella 6.2.3 si nota che per il modello logistico 3.1 le stime a posteriori dei parametri si discostano maggiormente dalle a priori, soprattutto per il primo e l'ultimo livello di dose.

**Tabella 6.2.3:** Probabilità di tossicità attualizzate per il modello 3.1.1

		<i>Informazioni a priori</i>		<i>Dati Osservati</i>		<i>Posteriori</i>	
<i>Dosi (mg/giorno)</i> $d_i$	<i>Dosi (mg ciclo)</i> $D_i$	<i>Probabilità a priori di tossicità</i> $\tilde{\theta}$	$x_i$ $\log(D_i)$	<i>Pazienti</i> $n_i$	<i>Tossicità</i> $Y_i$	<i>Media</i>	<i>D.S.</i>
2.5	52.5	0.05	3.96	6	0	0.021	0.040
5	105	0.1	4.65	3	0	0.074	0.067
7.5	157.5	0.2	5.09	6	2	0.201	0.102
10	210	0.33	5.35	6	2	0.412	0.162

**Figura 6.2.1(b):** Curve dose-tossicità del modello 3.1



Confrontando le probabilità dose-risposta ottenute dai due modelli (Figura 6.2.1(a) e Figura 6.2.1 (b)) possiamo osservare che in entrambi i casi la MTD sarebbe stata identificata nell'ultima dose, il modello logistico evidenzia però una tossicità maggiore dell'ultima dose rispetto al modello di Goodman (41% vs 33%). Inserire nel modello un valore fissato dell'intercetta sembra sottostimare la probabilità di tossicità a dosi elevate di farmaco.

I risultati ottenuti dall'applicazione dei 3 modelli per misure ripetute, i risultati delle stime a posteriori dei parametri sono riportati rispettivamente nelle Tabelle 6.2.4., 6.2.5, 6.2.6.

La media a posteriori (Tabella 6.2.4) del parametro  $\alpha$  stimata stimato con il modello 2.1.1  $\alpha=0.85$  (IC 80% 0.76-0.96) è inferiore a quella ottenuta con il modello 2.1 ( $\alpha=1.02$ ).

I valori degli  $u_i$  riportati in tabella indicano la diversa suscettibilità dei gruppi nei confronti del farmaco, i soggetti arruolati nella 3 tripletta e quelli arruolati nella 5 mostrano un maggior rischio di tossicità che si ripercuote in una probabilità di DLT più alta rispetto agli altri.

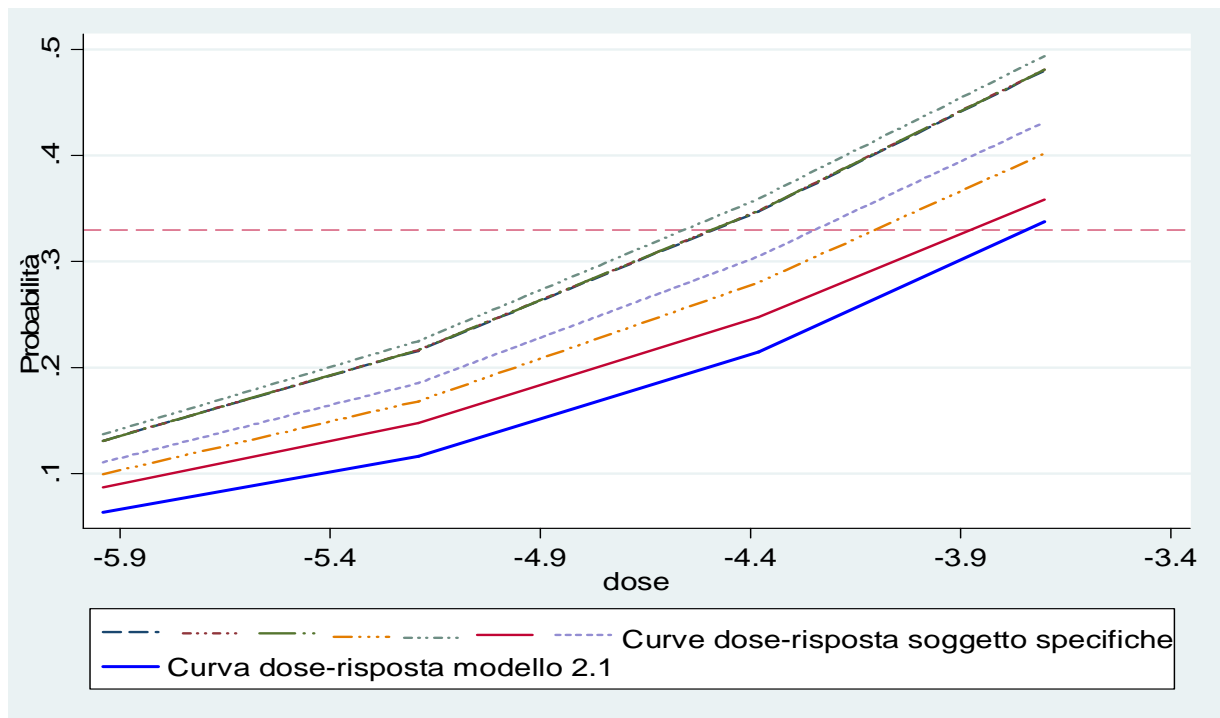
Gli stessi risultati si osservano anche con il modello gerarchico logistico a due livelli, i risultati sono riportati in appendice (Appendice: Tabella 6.2.5).

**Tabella 6.2.4:** Statistiche descrittive delle distribuzioni a posteriori del modello ad intercetta casuale 2.1.1

<i>Nodo</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>2.50%</i>	<i>5.00%</i>	<i>10.00%</i>	<i>50.00%</i>	<i>90.00%</i>	<i>95.00%</i>	<i>97.50%</i>
<u>Modello 2.1.1</u>									
$\alpha$	<b>0.8568</b>	0.0857	0.7023	0.7306	0.7587	0.8533	0.9574	0.9949	1.035
u[1]	0.0957	0.5045	-0.8591	-0.5864	-0.3446	0.0233	0.6576	1.011	1.332
u[2]	0.0988	0.5079	-0.8642	-0.5967	-0.3483	0.02387	0.6758	0.9939	1.343
u[3]	0.2274	0.5062	-0.5176	-0.327	-0.171	0.07498	0.8819	1.215	1.558
u[4]	-0.2648	0.5693	-1.8000	-1.394	-0.9803	-0.0812	0.1669	0.3126	0.4865
u[5]	0.1555	0.4641	-0.6314	-0.4277	-0.2442	0.04776	0.7401	1.052	1.351
u[6]	-0.5376	0.8780	-2.912	-2.287	-1.641	-0.1869	0.06681	0.1386	0.2256
u[7]	-0.1192	0.4707	-1.312	-1.011	-0.6838	-0.0338	0.2971	0.514	0.7389

L'inserimento di un effetto casuale di gruppo (tripletta) permette di osservare la tollerabilità gruppo specifica. Le curve dose-risposta di ciascun gruppo ottenute dal modello 2.1.1 sono riportate nella Figura 6.2.2. Nel grafico è riportata anche la curva dose-risposta del corrispondente modello stimato soltanto sul primo ciclo di trattamento (modello 2.1).

**Figura 6.2.2:** Curve dose-risposta specifiche di tripletta ottenute utilizzando gli effetti casuali del modello 2.1.1.

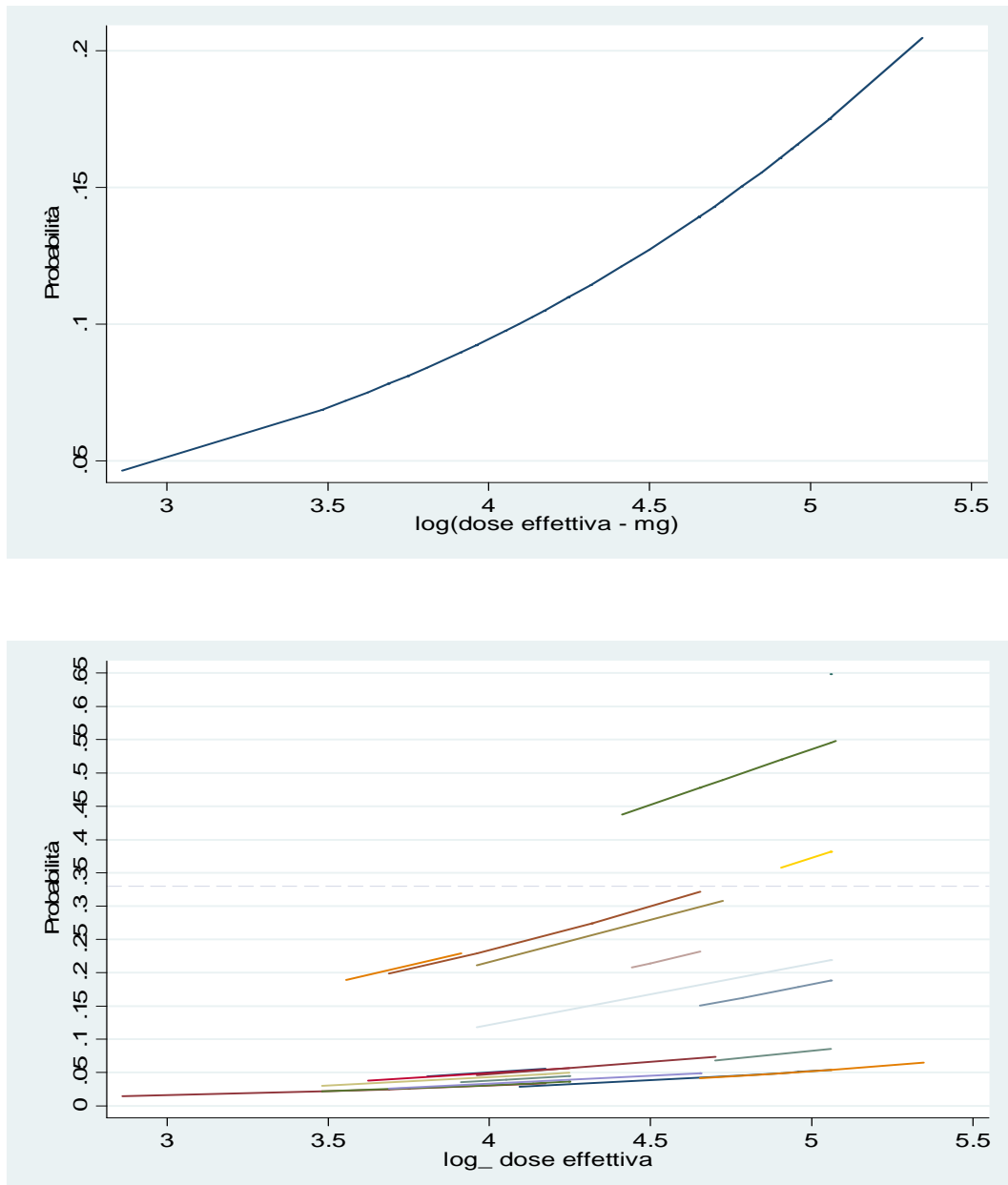


Per quanto riguarda i dati ottenuti dal modello individuale (modello 4.1), dove i parametri della curva dose risposta sono stati stimati utilizzando al dose effettivamente assunta da ogni soggetto ad ogni ciclo di trattamento, i valori medi a posteriori e gli intervalli di credibilità all'80% per i parametri fissi  $\beta_0$ ,  $\beta_1$  sono risultati i seguenti:  $\beta_0=-4.93$  IC 80% [-10.14,0.21];  $\beta_1=0.67$  IC 80% [-0.49,1.83]). Le stime di tutti gli effetti inclusi nel modello sono riportati in Appendice nella Tabella 6.2.6.

La curva dose risposta media e soggetto specifica, ottenute dal modello individuale, sono riportate nella Figura 6.2.3.

Dal momento che alcuni dei pazienti in studio non hanno assunto, ad ogni ciclo, l'intera dose del farmaco, la curva stimata a partire dai dati individuali dovrebbe fornire una stima della relazione dose-risposta che tenga conto non del livello di dose assegnato (che identifica invece il gruppo) ma di quello effettivamente assunto.

**Figura 6.2.3:** Curva dose-risposta media e curve soggetto specifiche ottenute dal modello individuale 3.1



Come si può osservare la curva dose-risposta media evidenzia la presenza di una relazione monotona crescente tra la dose effettivamente assunta e la probabilità di tossicità. In media la probabilità di tossicità all'aumentare della dose effettivamente assunta rimane sempre sotto il livello target fissato. Questo andamento deriva dalla forte variabilità dei soggetti osservati, dal grafico delle curve soggetto specifiche possiamo infatti notare come soggetti che hanno assunto livelli elevati dose abbiano una probabilità di tossicità predetta dal modello molto

maggiore del livello target fissato. I soggetti con probabilità i tossicità inferiori sono per la maggior parte quelli che assumono livelli bassi di dose.

I risultati dell'Indice DIC calcolato su tutti i modelli è riportato nella tabella 6.2.5

**Tabella 6.2.5:** Valori di DIC dei modelli stimati

<i>Modello</i>	$\bar{D}$	$p_D$	<i>DIC</i>
<i>Modello 2.1</i>	11.514	0.995	12.508
<i>Modello 3.1</i>	11.497	1.627	13.123
<i>Modello 2.1.1</i>	49.619	3.486	53.105
<i>Modello 3.1.1</i>	47.28	3.343	50.623
<i>Modello 4.1</i>	66.525	13.137	79.662

Il confronto tra i diversi valori dei DIC risulta inappropriato data la diversa struttura dei dati inclusi nei modelli considerati. Quello che si può osservare è che mentre per i modelli basati sul primo ciclo, il modello ad un parametro si adatta meglio di quello a due parametri, mentre per i modelli ad intercetta casuale si verifica il contrario. Considerando le misure ripetute, il modello ad un parametro appare troppo rigido ed è preferibile utilizzare il modello logistico a due parametri.

## **7 CARATTERISTICHE OPERATIVE**

Per verificare la validità del disegno Bayesiano proposto per l'analisi longitudinale di dati di tossicità, è necessario confrontare le caratteristiche operative del disegno proposto con quelle del disegno CRM, che utilizza soltanto l'informazione della tossicità osservata dopo il primo ciclo di trattamento. Come già affermato in precedenza (Cap.), la superiorità, rispetto al disegno tradizionali 3+3, sia del disegno M-CRM proposto da Goodman, sia del disegno CRM con un modello dose- risposta logistico a due parametri, è stata ampiamente riportata in letteratura.

Le caratteristiche operative che descrivono il disegno e che quindi possono essere utilizzate per il confronto tra disegni includono:

1. la probabilità di interrompere lo studio ad ogni livello di dose.
2. Il numero atteso di pazienti necessari per raggiungere la MTD
3. Il numero atteso di pazienti trattati ad ogni livello di dose
4. Il numero di pazienti con tossicità alla fine del trial
5. Il numero di pazienti con tossicità per ogni livello di dose

La caratteristica 1 permette di verificare se il disegno identifica come MTD la dose corretta e la probabilità di raccomandare una dose che sia o troppo bassa, oppure troppo alta.

Le caratteristiche operative di un disegno possono essere calcolate a partire dai dati di uno specifico trial, oppure possono essere valutate attraverso simulazione, ipotizzando differenti scenari e sotto una distribuzione di probabilità, fissata a priori, di DLT per ogni livello di dose saggiato.

Nel nostro caso le caratteristiche operative del disegno Bayesiano CRM per dati longitudinali saranno ottenute attraverso simulazione e confrontate con quelle del disegno di studio che considera soltanto le tossicità osservate al primo ciclo di trattamento.

A differenza dei modelli stimati su dati clinici, i cui risultati sono riportati nel paragrafo 6, il modello dose-risposta utilizzato nelle simulazioni è un modello ad intercetta casuale logistico a due parametri, nel quale è incluso anche un effetto cumulativo della dose sulla tossicità. Tale effetto è inserito nel modello attraverso una covariata che rappresenta la dose cumulata da ogni soggetto fino al ciclo precedente.

## 7.1 DISEGNO DI SIMULAZIONE

Il piano di simulazione utilizzato è stato costruito sulla base dei risultati ottenuti nel capitolo 6.per

Il disegno di studio è basato sulle seguenti regole:

Inizio dello studio: Lo studio inizia al livello più basso di dose

Dose escalation: I dosaggi non possono essere incrementati più di un livello alla volta

Numero di soggetti per livello di dose: 3 soggetti

Fine dello studio: Le seguenti regole di interruzione dello studio verranno considerate:

- a) Lo studio si interrompe quando una dimensione massima di 18 /24/ 30 pazienti è stata raggiunta.
- b) Lo studio si interrompe quando 6 pazienti sono arruolati allo stesso livello di dose

Probabilità target di tossicità: saranno utilizzate due diverse probabilità target di DLT,

$$\tilde{\theta} = \{0.20, 0.30\}$$

Modello dose risposta:

Sia  $Y_{ic}$  il numero di tossicità su 3 pazienti arruolati per l'  $i$ -ma tripletta ( $i=1, \dots, k$ ) al  $c$ -mo ciclo di trattamento ( $c=1, \dots, t$ ):

$$Y_{ic} \sim \text{Binomia}(p_{ic}, n = 3)$$

Il modello dose-risposta assunto è il seguente:

$$\text{logit}(\theta_{ic}) = \beta_0 + \beta_1 \log(d_i + \lambda D_{ic}) + u_i \quad (5.1)$$

Dove,  $\beta_0$  e  $\beta_1$  sono i parametri del modello dose-risposta (effetti fissi); gli  $u_i$  sono effetti random di tripletta ( $u_i \sim \text{Normale}(0, \sigma_u^2)$ ),  $d_i$  è la dose assunta ad ogni ciclo (costante) dalla  $i$ -ma tripletta, e  $D_{ic}$  è la dose cumulata da ogni tripletta fino al ciclo  $c$ . Il parametro  $\lambda$ , relativo all'effetto cumulativo della dose, può assumere valori tra 0 ed 1. Quando  $\lambda=0$  non è presente effetto cumulativo della dose, quando al contrario  $\lambda=1$ , tale effetto è massimo.



I dati sono simulati rispetto a differenti scenari, definiti sulla base dei seguenti valori per i parametri del modello e le caratteristiche del disegno:

- 6 livelli incrementali di dose: (52.5,105,157.5,210,262.5,315), espressi in mg/ciclo
- $\beta_0 = -21.1$  e  $\beta_1 = 3.87$ . Tali valori iniziali dei parametri sono stati individuati a partire dai risultati ottenuti dall'applicazione del modello 3.1 (tabella 6.2.1) ai dati.
- $\lambda = \{0, 0.25, 0.75\}$
- $\sigma_u^2 = \{0.10, 0.01, 0.25\}$
- 4 cicli per ogni tripletta:  $c=1, \dots, 4$  ( $t=4$ )
- 3 soggetti per ogni livello di dose,  $j=3$

Nel generare gli pseudo-dati, la vera probabilità di DLT,  $p_{ic}$ , è calcolata per ogni tripletta e per ogni ciclo a partire dal modello 5.1. La risposta binomiale relativa al numero di tossicità  $Y_{ic}$  osservate in ciascuna tripletta ad ogni ciclo, è ottenuta campionando 3 valori di probabilità  $u_j$  da una distribuzione Uniforme (0,1) e contando i valori minori di  $p_{ic}$ .

Sui dati così generati saranno quindi applicati i differenti schemi di disegno e, secondo lo schema sequenziale del CRM, dopo che i primi tre pazienti sono arruolati la distribuzione dei parametri  $\beta_0$  e  $\beta_1$  è aggiornata e la stima del loro valore medio a posteriori è utilizzata per la scelta della dose da assegnare alla coorte successiva. Le regole per l'assegnazione sequenziale del livello di dose sono riportate nel capitolo 5.

Le stime a posteriori dei parametri del modello sono ottenute utilizzando il software per l'analisi Bayesiana Winbugs, i risultati sono ottenuti su 60000 iterazioni, delle quali le prime 30000 sono state scartate (burn-in). Verranno condotte 10000 simulazioni per ogni scenario, tali simulazioni saranno ottenute utilizzando il software R.

La performance dei due approcci saranno valutate in base alle caratteristiche operative inizialmente elencate.

I risultati delle simulazioni non sono al momento disponibili. Appena disponibili verranno in ogni caso resi noti.

## **8 CONCLUSIONI**

L'idea di sviluppare dei modelli longitudinali per tossicità ripetute è nata all'inizio dell'ultimo anno del Dottorato di ricerca.

Dopo uno studio approfondito dei principali aspetti del disegno di studi di fase I, definiti principalmente sulla base del meccanismo d'azione dei farmaci oncologici, si è ritenuto opportuno prendere contatti con un centro specializzato nella conduzione di questi studi, al fine di identificare un quesito clinico per il quale fosse necessario sviluppare una metodologia statistica alternativa a quelle già esistenti.

Il quesito clinico emerso è il seguente: gli sperimentatori del centro si sono accorti che in molte sperimentazioni, anche su farmaci ad azione biologica, tossicità gravi, ovvero di grado 3 o superiore (Criteri NCI –CTC v3.1), si manifestano non all'inizio del trattamento ma nei cicli successivi.

Il verificarsi di queste tossicità può causare la decisione da parte dei clinici di interrompere precocemente la terapia. Un tale decisione ha una ricaduta sulla reale efficacia del farmaco, e può inoltre compromettere il corretto svolgimento del suo processo di sviluppo.

Dato che gli studi nei quali si sono manifestati fenomeni di questo tipo sono stati tutti condotti utilizzando disegni tradizionali 3+3, i clinici hanno mostrato interesse nella definizione di un disegno parametrico che tenesse conto anche delle tossicità che si manifestano oltre il primo ciclo di trattamento.

Ai fini del raggiungimento degli obiettivi preposti, il centro ci ha fornito un data set contenente dati reali di uno studio clinico di fase I dove questo fenomeno si è verificato.

Come riportato ampiamente in letteratura, il metodo Bayesiano Continual Reassessment Methods (CRM) rappresenta un disegno di studio flessibile ed efficiente per la stima dose-risposta di farmaci studiati in fase I.

Come i metodi non parametrici, anche il CRM basa il processo di dose-escalation sulle tossicità osservate al primo ciclo di trattamento.

Il CRM prevede che la determinazione della DR venga ottenuta aggiornando in maniera continua la relazione dose-risposta, determinata da un modello parametrico nel quale i parametri (variabili casuali) seguono una propria distribuzione di probabilità a priori.

Tra tutte le varianti del metodo proposte in letteratura, le due prese come riferimento in questo lavoro considerano come modello dose risposta un modello logistico rispettivamente ad 1 e 2 parametri.

In entrambi i modelli la stima della curva di tossicità è basata sulla proporzione di eventi (tossicità grado > 2) osservate in ciascuna tripletta di pazienti arruolati a dosi crescenti di farmaco.

I due modelli sono stati poi modificati in modo da contenere anche dell'informazione sulla tollerabilità del farmaco ottenuta nei cicli di trattamento successivi al primo.

La variabilità entro tripletta è stata modellata, in entrambi i casi, inserendo nel modello una intercetta casuale.

Entrambi i modelli estesi, come quelli relativi al primo ciclo, possono essere utilizzati in maniera sequenziale per decidere la dose da assegnare alla coorte successiva sulla base dei risultati ottenuti nella coorte assegnata al livello di dose precedente.

E' da notare che il modello con solo un parametro (valore fisso dell'intercetta), produce un valore aggiornato delle probabilità di tossicità, già dopo la prima coorte arruolata.

Il modello a due parametri invece può essere utilizzato in maniera sequenziale dopo che sono state arruolate almeno 3 triplette.

Osservando i valori dell'indice di adattamento (DIC) dei modelli stimati, appare che il modello ad intercetta casuale con due parametri si adatta meglio ai dati di quello a un parametro.

Per quanto riguarda le curve dose-risposta stimate dai modelli di tripletta ad intercetta casuale, queste sono risultate rappresentative del fenomeno indagato. Le probabilità di tossicità attualizzate, sulla base dei parametri stimati, evidenziano infatti una maggiore tossicità complessiva, rispetto a quella determinata dai modelli che utilizzano soltanto le tossicità osservate al primo ciclo.

La stima di un modello dose-risposta a due parametri definito a livello individuale ci ha permesso di indagare l'effetto della dose realmente assunta dai pazienti ad ogni ciclo sulla probabilità di tossicità.

E' da sottolineare che tale relazione non sarebbe valutabile con i modelli di tripletta, i quali hanno lo svantaggio di raggruppare i soggetti rispetto alla dose assegnatagli al loro ingresso nello studio.

Inoltre, nel modello logistico ad un parametro proposto da Goodman, la probabilità di tossicità aggiornate non sono calcolate rispetto alla dose reale ma a una sua trasformazione su una scala artificiale.

I risultati ottenuti dal modello individuale mostrano una forte variabilità tra i soggetti osservati. In media la curva dose risposta sembra sottostimare l'effetto tossico del farmaco. In realtà osservando le curve soggetto specifiche si nota che è presente una forte eterogeneità tra pazienti, in alcuni casi, soggetti che assumono dosi elevate di farmaco nel tempo hanno infatti una probabilità di verificare un evento tossico molto superiore al livello target fissato.

Le variazioni del modello CRM vengono proposte in questo lavoro rimangono sicuramente di non facile applicazione da parte dei non "addetti ai lavori", tuttavia tali modelli cercano di dare una risposta ad un quesito reale al quale, ad oggi, non si trova riscontro in letteratura.

E' evidente che l'utilizzo nella pratica clinica di un procedimento di adattamento continuo della dose, basato sull'osservazione delle tossicità osservate in tutti i cicli di trattamento, comporta un aumento notevole del tempo di conduzione dello studio.

Per coniugare la necessità di un disegno che sia, allo stesso tempo, rapido (per evitare che i tempi di sviluppo si allunghino e i pazienti non possano beneficiare di un trattamento potenzialmente benefico) e accurato, gli sperimentatori potrebbero continuare a scegliere l'incremento di dose sulla base delle tossicità osservate al primo ciclo, ma, una volta disponibili, inserire anche le informazioni maturate nei cicli successivi dalle coorti già in studio.

I modelli per misure ripetute potrebbero in alternativa essere utilizzati solo alla fine dello studio per ricalcolare una stima della curva DLT rispetto alle tossicità che si sono manifestate durante la somministrazione completa del farmaco.

## APPENDICE

**Tabella 6.2.5:** Statistiche descrittive delle distribuzioni a posteriori del modello ad intercetta casuale 3.1.1

---

<i>Nodo</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>2.50%</i>	<i>5.00%</i>	<i>10.00%</i>	<i>50.00%</i>	<i>90.00%</i>	<i>95.00%</i>	<i>97.50%</i>
<hr/> <u>Modello 3.1.1</u>									
$\beta_0$	-2.694	3.281	-8.972	-7.735	-6.496	-2.631	1.34	2.381	3.29
$\beta_1$	0.2969	0.6916	-0.9795	-0.7935	-0.5601	0.2908	1.098	1.35	1.599
u[1]	-0.02142	0.4849	-1.064	-0.7727	-0.4798	-0.0093	0.3721	0.6612	1.013
u[2]	-0.02074	0.4803	-1.072	-0.7606	-0.4682	-0.0087	0.3728	0.6588	1.006
u[3]	0.1658	0.4441	-0.4807	-0.3249	-0.1808	0.0449	0.7143	1.056	1.387
u[4]	-0.136	0.4827	-1.434	-1.042	-0.6631	-0.0316	0.2342	0.4152	0.6098
u[5]	0.2389	0.5126	-0.3875	-0.2483	-0.1346	0.0668	0.8917	1.304	1.697
u[6]	-0.2918	0.7199	-2.222	-1.609	-1.013	-0.0630	0.1459	0.2712	0.4236
u[7]	0.07606	0.478	-0.8079	-0.5431	-0.3146	0.01553	0.5667	0.9316	1.287

---

**Tabella 6.2.6:** Statistiche descrittive delle distribuzioni a posteriori del modello individuale 4.1

<i>Nodo</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>2.50%</i>	<i>5.00%</i>	<i>10.00%</i>	<i>50.00%</i>	<i>90.00%</i>	<i>95.00%</i>	<i>97.50%</i>
<u>Modello 4.1</u>									
$\beta_0$	-4.937	4.148	-13.14	-11.7	-10.14	-4.853	0.2073	1.805	3.105
$\beta_1$	0.67	0.929	-1.215	-0.8733	-0.4894	0.6668	1.831	2.144	2.438
u[1]	-0.6841	1.734	-4.969	-3.814	-2.738	-0.3478	1.038	1.521	2.031
u[2]	-1.2	1.721	-5.644	-4.441	-3.334	-0.8195	0.4127	0.7792	1.136
u[3]	-1.181	1.659	-5.311	-4.255	-3.225	-0.8299	0.3613	0.7321	1.094
u[4]	1.104	1.447	-1.27E+00	-0.8372	-0.405	0.8788	3.026	3.764	4.452
u[5]	-0.971	1.711	-5.21E+00	-4.101	-3.026	-0.5918	0.6342	1.048	1.469
u[6]	-0.72	1.763	-4.98	-3.893	-2.806	-0.3725	0.9961	1.517	2.03
u[7]	-1.137	1.687	-5.347	-4.161	-3.17	-0.759	0.394	0.7758	1.166
u[8]	-0.8527	1.74E+00	-5.202	-4.067	-2.954	-0.4824	0.822	1.301	1.732
u[9]	1.075	1.156	-0.8089	-0.4812	-0.1753	0.9331	2.595	3.144	3.676
u[10]	0.09233	1.128	-2.104	-1.672	-1.224	0.02179	1.486	2.071	2.632
u[11]	2.162	2.101	-0.4155	-0.1661	0.0143	1.739	4.861	6.074	7.3
u[12]	0.9669	1.409	-1.34E+00	-0.9404	-0.521	0.738	2.827	3.551	4.257
u[13]	0.6235	1.22	-1.54E+00	-1.142	-0.7104	0.4553	2.199	2.8	3.376
u[14]	1.069	1.274	-0.8922	-0.5809	-0.2558	0.86	2.777	3.44	4.058
u[15]	0.2766	1.162	-1.954	-1.515	-1.038	0.1587	1.717	2.3	2.874
u[16]	-1.311	1.669	-5.525	-4.4	-3.327	-0.9627	0.2195	0.5522	0.9148
u[17]	-0.742	1.745	-5.10E+00	-3.911	-2.831	-0.3984	0.9543	1.43	1.929
u[18]	1.732	1.219	-8.70E-02	0.00709	0.2017	1.614	3.32	3.917	4.485
u[19]	-1.316	1.637	-5.385	-4.275	-3.272	-0.9878	0.185	0.544	0.9186
u[20]	-0.8229	1.712	-5.02E+00	-3.863	-2.865	-0.476	0.8063	1.306	1.801
u[21]	1.613	2.041	-1.06	-0.6802	-0.2894	1.144	4.213	5.509	6.754

## SPECIFICAZIONE DEI MODELLI USATI IN WINBUGS

### *Modello per tripletta al I ciclo di trattamento (M-CRM)*

```
{
for (i in 1:k){

y[i] ~ dbin(p[i],n)
logit(p[i]) <- 3 + alpha*sx[i]

}
alpha ~ dgamma(1,1)

p_act1<- exp(3+ alpha*sx[1]) / (1+exp(3+ alpha*sx[1]))
p_act2<- exp(3 + alpha*sx[3]) / (1+exp(3+ alpha*sx[3]))
p_act3<- exp(3 + alpha*sx[5]) / (1+exp(3+ alpha*sx[5]))
p_act4<- exp(3 + alpha*sx[7]) / (1+exp(3+ alpha*sx[7]))

}
```

### *Modello per tripletta al I ciclo di trattamento (CRM logistico)*

```
{
for (i in 1:k){

y[i] ~ dbin(p[i],n)
logit(p[i]) <- beta0 + beta1*ld[i]

}

beta0~ dnorm(0,0.001)
beta1~ dnorm(0,0.001)

p_act1<- exp(beta0+ beta1*ld[1]) / (1+exp(beta0+ beta1*ld[1]))
p_act2<- exp(beta0+ beta1*ld[3]) / (1+exp(beta0+ beta1*ld[3]))
p_act3<- exp(beta0+ beta1*ld[5]) / (1+exp(beta0+ beta1*ld[5]))
p_act4<- exp(beta0+ beta1*ld[7]) / (1+exp(beta0+ beta1*ld[7]))

}
```

***Modello per tripletta con intercetta casuale (M-CRM)***

```
{  
  
for (i in 1:k){  
for (j in 1:t){  
  
y[i,j] ~ dbin(p[i,j],n[i,j])  
logit(p[i,j]) <- 3 + alpha*sx[i] + u[i]  
  
}  
  
u[i] ~ dnorm(0,tau)  
  
}  
  
alpha ~ dgamma(1,1)  
tau ~ dgamma(0.001,0.001)  
  
}
```

***Modello per tripletta con intercetta casuale (logistico)***

```
{  
  
for (i in 1:k){  
for (j in 1:t){  
  
y[i,j] ~ dbin(p[i,j],n[i,j])  
logit(p[i,j]) <- beta0 + beta1*ld[i]+ u[i]  
  
}  
  
u[i] ~ dnorm(0,tau)  
  
}  
  
tau ~ dgamma(0.001,0.001)  
beta0~ dnorm(0,0.001)  
beta1~ dnorm(0,0.001)  
sigma<-1/tau
```



```
}
```

***Modello logistico per dati individuali***

```
{
```

```
  for (j in 1: 83) {
```

```
    y[j] ~ dbern(p[j])
```

```
    logit(p[j]) <- beta0 + beta1*1de[j]+ u[1[j]]
```

```
  }
```

```
for (i in 1:21) {
```

```
u[i] ~ dnorm(0,tau)
```

```
}
```

```
beta0~ dnorm(0,0.001)
```

```
beta1~ dnorm(0,0.001)
```

```
tau ~ dgamma(0.001,0.001)
```

```
sigma<-1/tau
```

```
}
```

## ***BIBLIOGRAFIA***

- [1] Hunsberger S , Rubinstein LV , Dancey J , Korn EL . Dose escalation trial designs based on a molecularly targeted endpoint . *Stat Med* . 2005 ; 24 ( 14 ): 2171 – 2181
- [2] Parulekar WR , Eisenhauer EA . Phase I trial design for solid tumor studies of targeted, non-cytotoxic agents: theory and practice . *J Natl Cancer Inst* . 2004 ; 96 ( 13 ): 990 – 997 . 2.
- [3] Korn EL , Arbutk SG , Pluda JM , Simon R , Kaplan RS , Christian MC .Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* . 2001 ; 19 ( 1 ): 265 – 272 .
- [4] Cannistra SA . Challenges and pitfalls of combining targeted agents in phase I studies . *J Clin Oncol* . 2008 ; 26 ( 22 ): 3665 – 3667 .
- [5] Eisenhauer EA, Twelves C, Buyse M (2006). *Phase I Cancer Clinical Trials. A practical guide.*Oxford: Oxford University Press.
- [6] Booth CM , Calvert AH , Giaccone G , Lobbezoo MW , Seymour LK , Eisenhauer EA . Endpoints and other considerations in phase I studies of targeted anticancer therapy: recommendations from the Task Force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies (MDICT) . *Eur J Cancer* . 2008 ; 44 ( 1 ): 19 – 24.
- [7] Christophe Le Tourneau , J. Jack Lee , Lillian L. Siu Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 708 – 720.
- [8] Parulekar WR , Eisenhauer EA . Phase I trial design for solid tumor studies of targeted, non-cytotoxic agents: theory and practice . *J Natl Cancer Inst* . 2004 ; 96 ( 13 ): 990 – 997 . 2.
- [9] Rogatko A , Babb JS , Tighiouart M , Khuri FR , Hudes G . New paradigm in dose-finding trials: patient-specific dosing and beyond phase I . *Clin Cancer Res*. 2005 ; 11 ( 15 ): 5342 – 5346.

- [10] Polley MY , Cheung YK . Two-stage designs for dose-finding trials with a biologic endpoint using stepwise tests . *Biometrics* . 2008 ; 64 ( 1 ): 232 – 241 .
- [11] Rubinstein V., Simon R.M. Phase I Clinical Trial Design. <http://linus.nci.nih.gov/~brb/TechReport.htm>
- [12] Simon R , Freidlin B , Rubinstein L , Arbuck SG , Collins J , Christian MC . Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology . *J Natl Cancer Inst* . 1997 ; 89 ( 15 ): 1138 – 1147 .
- [13] Storer BE . Design and analysis of phase I clinical trials . *Biometrics* .1989 ; 45 ( 3 ): 925 – 937.
- [14] O ’ Quigley J , Pepe M , Fisher L . Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer . *Biometrics* . 1990 ; 46 ( 1 ): 33 – 48 .
- [15] Babb J , Rogatko A , Zacks S . Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control . *Stat Med* . 1998 ; 17 ( 10 ): 1103 – 1120 .
- [16] Cheung Y, Chappell R. Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities. *Biometrics* 2000;56:1177–1182.
- [17] O’Quigley J, Chevret S. Methods for dose finding studies in cancer clinical trials: A review and results of a Monte Carlo study. *Statistics in Medicine* 1991; 10:1647 –1664.
- [18] Goodman SN, Zahurak ML, Piantadosi S. Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies. *Statistics in Medicine* 1995; 14:1149 –1161.
- [19] Whitehead J. *Statistical Methods for Dose Finding Experiments – Cap 7*. Chevret S (2006). Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.
- [20] Bendix Carstensen et al. Bayesian Data Analysis Computer Exercises. [www.pubhealt.ku.dk/bxc/Bayes05/](http://www.pubhealt.ku.dk/bxc/Bayes05/)

[21] Legedza et al. (2000). Longitudinal design for phase I clinical trials using the Continual Reassessment Method. *Controlled Clin. Trials*, 21, 574-8)

[22] Spiegelhalter DJ, Best N, Calrlin BP, van der Linde A (2002). Bayesian measures of model complexity an fit (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society B*; 64, 583-639.

[23] Spiegelhalter DJ et al (2003). *WinBugs Examples*, Vol 2. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs>

## **SOMMARIO**

1 STUDI CLINICI DI FASE I IN ONCOLOGIA	3
2. CARATTERISTICHE PRINCIPALI	5
2.1 MISURE DI END POINT: TOSSICITÀ, PK, PD	7
2.2 SCELTA DELLE DOSI E DIMENSIONE DELLE COORTI DI STUDIO	10
2.3 REGOLE DI INCREMENTO DELLA DOSE	11
3 LA SFIDA DEI NUOVI FARMACI ONCOLOGICI A BERSAGLIO	13
3.1 LA MISURA DELL'EFFETTO "TARGET" DEL FARMACO	14
3.2 LA SCELTA DI END-POINTS ALTERNATIVI ALLA TOSSICITÀ	16
3.3 DISEGNO PER LO STUDI DI SINGOLI AGENTI BIOLOGICI	18
3.4 RACCOMANDAZIONI PER IL DISEGNO, L'IMPLEMENTAZIONE E L'ANALISI DI STUDI DI FASE I DI AGENTI BIOLOGICI	19
4. DISEGNO STATISTICO PER STUDI CLINICI ONCOLOGICI DI FASE I SU SINGOLI AGENTI	21
4.1 DISEGNI NON PARAMETRICI BASATI SU ALGORITMI	24
4.2 DISEGNI PARAMETRICI	26
5 IL DISEGNO CONTINUAL REASSESSMENT METHODS - CRM	28
5.1 CRM MODIFICATO (M- CRM)	36
5.2 CRM LOGISTICO A DUE PARAMETRI	37
5.3 APPLICAZIONE DEL METODO CRM PER DATI LONGITUDINALI	39
5.3.1 MODELLI AD INTERCETTA CASUALE PER TRIPLETTA	40
5.3.2 MODELLO INDIVIDUALE AD INTERCETTA CASUALE	41
6 APPLICAZIONE PRATICA: CONFRONTO TRA I MODELLI PROPOSTI SUI DATI DI UNO STUDIO CLINICO DI FASE I	43
6.1 I DATI	43
6.2 RISULTATI	48
7 CARATTERISTICHE OPERATIVE	55
7.1 DISEGNO DI SIMULAZIONE	56
8 CONCLUSIONI	58

APPENDICE	61
BIBLIOGRAFIA	66