

SERVIÇO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO ICMC-USP

Data de Depósito:

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Bruna Aparecida Barbosa Marins**

## Estudo do impacto da escolha do modelo para o controle de overdose na fase I dos ensaios clínicos

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação – ICMC-USP e ao Departamento de Estatística – DEs-UFSCar, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Estatística – Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística. *VERSÃO REVISADA*

Área de Concentração: Estatística

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Cobre

**USP – São Carlos**  
**Dezembro de 2018**

**Bruna Aparecida Barbosa Marins**

Study of the impact of model choice for overdose control in  
phase I of clinical trials

Master dissertation submitted to the Institute of  
Mathematics and Computer Sciences – ICMC-USP  
and to the Department of Statistics – DEs-UFSCar, in  
partial fulfillment of the requirements for the degree of  
the Master Interagency Program Graduate in Statistics.  
*FINAL VERSION*

Concentration Area: Statistics

Advisor: Profa. Dra. Juliana Cobre

**USP – São Carlos**  
**December 2018**





---

**Folha de Aprovação**

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Bruna Aparecida Barbosa Marins, realizada em 03/10/2018:

---

Profa. Dra. Juliana Cobre  
ICMC/USP

---

Profa. Dra. Teresa Cristina Martins Dias  
UFSCar

---

Profa. Dra. Gisela Tunes da Silva  
IME-USP

Certifico que a defesa realizou-se com a participação à distância do(s) membro(s) Gisela Tunes da Silva e, depois das arguições e deliberações realizadas, o(s) participante(s) à distância está(ão) de acordo com o conteúdo do parecer da banca examinadora redigido neste relatório de defesa.

---

Profa. Dra. Juliana Cobre



*Este trabalho é dedicado à minha família.*



# AGRADECIMENTOS

---

---

Primeiramente a Deus por estar sempre ao meu lado me guiando e dando forças para continuar.

A USP/UFSCar por ter a oportunidade de fazer esse curso.

Aos professores por colaborarem com a minha formação.

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana cobre pela orientação, paciência e dedicação que teve comigo durante esse trabalho.

À minha família que sempre esteve comigo me incentivando e nunca deixando eu desistir dos meus sonhos, em especial aos meus pais, Márcia e João que sempre se dedicaram para me proporcionar um futuro melhor. Ao meu padrinho, minha madrinha e meu tio Toninho (*in memoriam*) que sempre acreditaram em mim e me ajudaram a chegar até aqui. Ao meu irmão João Matheus que sempre esteve ao meu lado.

Aos meus amigos de graduação e de mestrado, em especial a Ana Lívia, Juliana e Natália que além dos momentos que passamos juntos estudando, também me proporcionaram momentos de lazer e distração.

À CAPES pelo apoio financeiro.

E a todos que diretamente ou indiretamente me apoiaram e colaboraram para essa conquista.



*“Todos os seus sonhos podem se  
tornar realidade se você tiver  
coragem para perseguí-los.”  
(Walt Disney)*



# RESUMO

MARINS, B.A.B. **Estudo do impacto da escolha do modelo para o controle de overdose na fase I dos ensaios clínicos**. 2018. 48 p. Dissertação (Mestrado em Estatística – Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística) – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, 2018.

Escalonamento com controle de overdose (EWOC-PH, *escalation with overdose control proportional hazards*) é um método bayesiano com controle de overdose que estima a dose máxima tolerada (MTD, *maximum tolerated dose*) assumindo que o tempo que um paciente leva para apresentar toxicidade segue o modelo de riscos proporcionais. Neste trabalho analisamos quais são as consequências em adotarmos um método que se baseia no modelo de riscos proporcionais quando o tempo até toxicidade segue o modelo de chances de sobrevivência proporcionais. A fim de buscar responder se teríamos uma superestimativa ou uma subestimativa da MTD foram feitas simulações em que consideramos dados de chances de sobrevivência proporcionais e aplicação do método EWOC-PH para analisarmos a MTD. Como uma extensão do método EWOC-PH, propomos o método EWOC-POS que assume que os tempos seguem o modelo de chances de sobrevivência proporcionais.

**Palavras-chave:** Chances de sobrevivências proporcionais, Controle de overdose, Dose máxima tolerada, Riscos proporcionais.



# ABSTRACT

MARINS, B.A.B. **Study of the impact of model choice for overdose control in phase I of clinical trials**. 2018. 48 p. Dissertação (Mestrado em Estatística – Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística) – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, 2018.

Escalation with overdose control proportional hazards is a Bayesian method with overdose control that estimates the maximum tolerated dose (MTD) assuming that the time a patient takes to show toxicity follows the proportional hazards model. In this work, we analyse the consequences of adopting a method based on the proportional hazard model when the time until toxicity follows the proportional survival model. In order to seek to answer if we would have an overestimate or an underestimate of MTD, simulations were performed in which we considered proportional odds survival data and application of the EWOC-PH method. As an extension of the EWOC-PH method, we propose the EWOC-POS method which assumes that time until toxicity follows the proportional odds survival model.

**Keywords:** Maximum tolerated dose, overdose control, proportional odds survival, proportional hazards..



# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

---

---

Figura 1 – Ao longo do tempo, pacientes entrando no ensaio e recebendo suas doses. Os que estão em vermelho apresentam DLT. . . . .	40
---	----



# LISTA DE TABELAS

---

---

Tabela 1 – Características dos métodos. . . . .	32
Tabela 2 – Características operacionais . . . . .	41
Tabela 3 – Proporção de pacientes que estimaram a verdadeira MTD dentro do intervalo, acima e abaixo. . . . .	42
Tabela 4 – Proporção de pacientes que apresentaram toxicidade . . . . .	42
Tabela 5 – Proporção de pacientes que receberam doses ótimas . . . . .	43
Tabela 6 – Proporção de pacientes que apresentaram toxicidades de acordo com a dose recebida . . . . .	43
Tabela 7 – Média de toxicidades no ensaio com margem de erro de 5%. . . . .	44
Tabela 8 – Média de toxicidades no ensaio com margem de erro de 10%. . . . .	44



# SUMÁRIO

---

---

1	INTRODUÇÃO . . . . .	21
2	MÉTODOS DE FASE I EM ENSAIOS CLÍNICOS PARA TRATAMENTOS DE CÂNCER . . . . .	25
2.1	CRM . . . . .	26
2.2	TITE-CRM . . . . .	26
2.3	EWOC . . . . .	26
2.3.1	<i>Estimativa da MTD</i> . . . . .	28
2.4	TITE-EWOC . . . . .	28
2.5	EWOC-PH . . . . .	28
2.5.1	<i>Função de Risco</i> . . . . .	28
2.5.2	<i>Função de Verossimilhança</i> . . . . .	29
2.5.3	<i>Distribuição a priori e a posteriori</i> . . . . .	31
2.5.4	<i>Descrição do Método</i> . . . . .	31
2.5.5	<i>Características de EWOC-PH</i> . . . . .	32
3	EWOC-POS . . . . .	33
3.1	Método . . . . .	33
3.1.1	<i>Modelo de chances de sobrevivência proporcionais</i> . . . . .	33
3.1.2	<i>Função de verossimilhança</i> . . . . .	34
3.1.3	<i>Distribuições a priori e a posteriori</i> . . . . .	36
3.1.4	<i>Descrição do Ensaio</i> . . . . .	36
3.1.5	<i>Características de EWOC-POS</i> . . . . .	36
3.1.6	<i>Coerência de EWOC-POS</i> . . . . .	37
4	SIMULAÇÕES . . . . .	39
4.1	Exemplo . . . . .	39
4.2	Superestimativa e subestimativa da dose . . . . .	40
4.3	Dados simulados . . . . .	41
4.4	Resultados . . . . .	41
4.4.1	<i>Características operacionais</i> . . . . .	41
4.4.2	<i>Estimativa da verdadeira MTD</i> . . . . .	41
4.4.3	<i>Pacientes que receberam doses ótimas</i> . . . . .	43
4.4.4	<i>Segurança do ensaio</i> . . . . .	44

**5 CONCLUSÕES E PROPOSTAS FUTURAS . . . . . 45**

**REFERÊNCIAS . . . . . 47**

---

## INTRODUÇÃO

---

Ensaio clínico é um estudo realizado em seres humanos na descoberta de novos tratamentos ou vacinas, no qual serão avaliados: os efeitos adversos, as doses recomendadas, assim como a sua segurança e eficácia. Tal estudo é utilizado tanto em tratamentos com o objetivo de encontrar a cura de doenças, quanto para fins terapêuticos, em que busca-se proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente portador de doenças sem cura, como por exemplo, portadores de HIV-AIDS e alguns casos de câncer avançado.

Dessa forma, os estudos são divididos em duas etapas: a fase não clínica e a fase clínica. Na primeira fase, o medicamento a ser testado é utilizado em animais, geralmente ratos. Nesta etapa estamos interessados em avaliar a segurança do medicamento e como o mesmo se comporta em um organismo vivo, para assim, iniciarmos o teste em humanos. Na segunda, fase clínica, o medicamento é testado em seres humanos, em um processo dividido em três fases (fase I, fase II, fase III).

Na fase I temos o primeiro contato com o paciente. Nesta fase iremos administrar várias doses de um medicamento para estabelecermos a dose segura e assim, seguirmos para a fase II. São incluídos no estudo um número bem pequeno de pacientes, geralmente homens e saudáveis. Na fase II o número de pacientes envolvidos é um pouco maior que na fase anterior, mas ainda é pequeno. É necessário que a partir dessa fase os pacientes apresentem a doença para avaliarmos se há cura da doença alvo, e nos casos de doença sem cura, se o medicamento proporcionará melhor condição de vida. Em outras palavras, procuramos nessa etapa avaliar a segurança e eficácia desse medicamento.

Por fim, a fase III é a etapa em que serão realizadas as comparações dos medicamentos. É nesta fase que iremos comparar o novo tratamento com o tratamento padrão, a fim de julgar a eficácia ou não, do novo medicamento, além de verificar se o mesmo é melhor do que o tratamento padrão.

Esta comparação é realizada dividindo os pacientes de forma aleatória em dois grupos.

Um grupo de pacientes irá receber o novo tratamento e o outro grupo irá receber o tratamento padrão. Nesta fase está envolvido um grande número de pacientes e todos devem apresentar a doença a ser tratada.

Neste trabalho estudamos a fase I de ensaios clínicos para tratamentos de câncer. Essa fase é distinta das previstas pelos demais tratamentos. De acordo com Ackerman (1995), Ratain *et al.* (1997), Spilker (1991), quando estamos trabalhando com medicamentos de câncer, os tratamentos são mais agressivos, portanto, os pacientes devem apresentar a doença, mesmo se tratando da fase I. Os pacientes envolvidos no ensaio são aqueles cujo tratamento convencional não faz mais efeito e encontram-se em estágios terminais da doença, apesar disso, possuem condições físicas de participar do estudo. Nesta etapa, devem ser explicados todos os riscos e benefícios do tratamento aos pacientes <sup>1</sup> e estes devem estar cientes de todos os efeitos adversos que podem ocorrer durante o estudo.

A fase I tem como principal objetivo estimar a dose máxima tolerada (*maximum tolerated dose*- MTD) de um medicamento para seguir para a fase II, em tratamentos de câncer, por exemplo: quimioterapia e radioterapia. Durante o tratamento, os pacientes apresentam diversas reações tóxicas ao medicamento, porém essas toxicidades são aceitáveis quando o paciente reage bem ao tratamento e tem uma chance de cura. Sendo assim o nosso objetivo é estimar a dose ideal do medicamento, de acordo com um nível aceitável de toxicidade. Os métodos utilizados na fase I para estimar a MTD têm sido estudados por O'Quigley *et al.* (1990), Cheung e Chappell (2000), Maugen *et al.* (2011), Babb *et al.* (1998) Tighiouart *et al.* (2014), Chen *et al.* (2014) e Tighiouart *et al.* (2012).

Escalonamento com controle de overdose (*Escalation with overdose control* - EWOC) é um método bayesiano, com controle de overdose introduzido por Babb *et al.* (1998), que utiliza da abordagem de atribuir doses seguras aos pacientes. A dose selecionada para cada paciente é calculada pela distribuição *a posteriori* da MTD não ultrapassar um limite  $\alpha$ , que é a probabilidade aceitável de pacientes com overdose.

A desvantagem do EWOC é que, quando atribuímos as doses do medicamento ao paciente, observamos se este apresentou toxicidade da dose limite (*dose-limiting toxicity* - DLT) ou não, mas não levamos em consideração o tempo que o paciente levou para apresentar DLT. Sendo assim, alguns autores estenderam esses métodos, para que então consideremos o tempo que o paciente demora para apresentar DLT, como o *Time to Event EWOC* - (TITE-EWOC) proposto por Maugen *et al.* (2011) e *EWOC proportional hazards* - (EWOC-PH) proposto por Tighiouart *et al.* (2014). TITE-EWOC utiliza uma abordagem que aloca pesos na função de verossimilhança considerando o tempo que o paciente leva para apresentar DLT. A vantagem do TITE-EWOC sobre EWOC é que a duração total do ensaio é menor.

EWOC-PH é um método bayesiano com controle de overdose que considera o tempo

---

<sup>1</sup> Todos os pacientes envolvidos no estudo, pertencentes a qualquer uma das três fases do ensaio, são voluntários e podem deixar o estudo a qualquer momento.

que o paciente levou para apresentar DLT, sendo suposto o modelo de riscos proporcionais de Cox (1972). O principal objetivo deste trabalho é estudar o que acontece com a verdadeira MTD quando os dados seguem o modelo de chances de sobrevivências proporcionais de Bennet (1983) e utilizamos um método que se baseia no modelo de riscos proporcionais. Justificamos nossa escolha e relevância dessa pesquisa pois ambas as situações podem levar o paciente a óbito. De um lado a superestimativa por uma dose excessiva e de outro a subestimativa por uma dose insuficiente. Ou seja, ambas as situações podem levar à morte do paciente, eliminando a possibilidade de cura do tratamento.

Os métodos citados acima serão descritos com mais detalhes no Capítulo 2, assim como outros métodos utilizados na fase I de ensaios clínicos para tratamentos de câncer. No Capítulo 3, propomos o Escalonamento com controle de overdose chances de sobrevivências proporcionais (*EWOC proportional odds survival* - EWOC-POS) um método bayesiano de escalonamento com controle de overdose, que considera que o tempo que o paciente levou para apresentar DLT segue o modelo de chances de sobrevivências proporcionais. No Capítulo 4 constam as simulações realizadas neste trabalho para avaliação da MTD em diferentes situações. Por fim no Capítulo, 5 apresentamos uma discussão e as conclusões deste trabalho.



---

# MÉTODOS DE FASE I EM ENSAIOS CLÍNICOS PARA TRATAMENTOS DE CÂNCER

---

---

Na fase I de ensaios clínicos temos como principal objetivo encontrar a dose ideal de um novo medicamento. Nesta fase atribuímos várias doses do medicamento aos pacientes (todos voluntários e podendo deixar o estudo quando desejarem) até que a dose ideal seja encontrada, para que possamos seguir para a fase seguinte.

Como estamos trabalhando com tratamentos de câncer, os medicamentos usados podem apresentar diversas toxicidades, sendo que em alguns níveis são permitidas desde que os pacientes tenham uma chance de cura, entretanto, devido aos possíveis riscos dessa fase, é fundamental que os pacientes envolvidos no ensaio apresentem a doença a ser tratada e estejam cientes de todos as possíveis complicações e benefícios desse estudo. Por se tratar de uma fase experimental de um novo medicamento, os pacientes envolvidos no estudo são aqueles cujo tratamento convencional não faz mais efeito e o ensaio clínico é seu último recurso para a cura da doença.

Objetivamos encontrar a MTD, denotada por  $\gamma$ , de forma que a proporção de pacientes com DLT seja  $\theta$ . Assim temos que:

$$P(DLT|Dose = \gamma) = \theta. \quad (2.1)$$

A expressão (2.1) mostra que ao administrarmos a dose ideal do medicamento a proporção de pacientes que apresentam DLT deve ser  $\theta$ .

Ao longo dos anos foram estudados diversos métodos para a fase I de ensaios clínicos de tratamentos de câncer, como: CRM (O'Quigley *et al.*, 1990), TITE-CRM (Cheung e Chappell, 2000), EWOC (Babb *et al.*, 1998), TITE-EWOC (Maugen *et al.*, 2011), EWOC-PH (Tighiouart *et al.*, 2014), EWOC-POM (Tighiouart *et al.*, 2012), EWOC-NETS-TITE (Chen *et al.*, 2014),

entre outros. Neste capítulo descrevemos alguns dos principais métodos que foram utilizados como base deste trabalho.

## 2.1 CRM

O método de reavaliação contínua (*Continual reassessment method* - CRM) proposto por O'Quigley *et al.*, (1990) é um método bayesiano de fase I que estima a dose ideal do medicamento, porém não possui a propriedade de controle de overdose. Nesse método, o grupo de pacientes selecionado para participar do estudo geralmente é composto por três participantes, todos eles apresentando a doença a ser tratada. Serão administradas a mesma dose do medicamento para os três pacientes, caso nenhum deles apresentem DLT, a dose é aumentada, caso contrário, mais três pacientes recebem a mesma dose, se menos de dois pacientes apresentarem toxicidades, então a dose é aumentada novamente, e assim sucessivamente, caso contrário, é recomendado que se encerre o ensaio.

Este método possui algumas limitações, por exemplo, não leva em consideração o tempo que o paciente levou para apresentar DLT, considerando somente se o paciente apresentou ou não DLT. Além disso, não tem a propriedade de controle de overdose bem como o tempo de duração do ensaio pode ser muito longo. Sendo assim uma extensão deste método denominada *time to event CRM* (TITE-CRM) foi proposta por Cheung e Chappell (2000) e a qual tratamos a seguir.

## 2.2 TITE-CRM

TITE-CRM (Cheung e Chappell, 2000) é um método bayesiano também utilizado para fase I de ensaios clínicos em tratamentos de câncer, e que utiliza uma abordagem que aloca pesos para explicar o tempo que o paciente levou para apresentar DLT. A maior diferença entre TITE-CRM e CRM é que neste método consideramos o tempo que o paciente demorou para exibir DLT, além disso, a duração do ensaio é significativamente menor do que quando utilizamos o CRM. A seguir descrevemos os dois principais métodos detalhadamente, pois são elementos fundamentais para a construção deste trabalho.

## 2.3 EWOC

EWOC (Babb *et al.*, 1998) também é um método bayesiano de fase I. A grande diferença deste método em relação aos outros dois abordados anteriormente é que EWOC possui a propriedade de controle de overdose, ou seja, EWOC atribui doses aos pacientes de modo que a proporção de pacientes com overdose não ultrapasse o limite  $\alpha$ , ou seja,  $\alpha$  é a probabilidade aceitável de pacientes com overdose.

Segundo Babb *et al.*, (1998) a grande vantagem de EWOC sobre os métodos que não possuem a propriedade de controle de overdose é que a quantidade de pacientes que recebem uma dose maior do que a dose ideal é significativamente menor do que quando utilizamos o CRM ou TITE-CRM.

Os autores consideram uma variável binária para informar quando ocorreu uma DLT, sendo essa variável denotada por  $y_i = 1$  se tiver DLT e  $y_i = 0$  caso contrário. A função de verossimilhança de  $(\beta_0, \beta_1)$  dado os dados  $D_k$  é dada por:

$$L(\beta_0, \beta_1 | D_k) = \prod_{i=1}^k F(\beta_0 + \beta_1 x_i)^{y_i} [1 - F(\beta_0 + \beta_1 x_i)]^{1-y_i} \quad (2.2)$$

em que  $F(\beta_0 + \beta_1 x_i)$  é a função de tolerância,  $\beta_0$  e  $\beta_1$  são desconhecidos,  $x_i$  é a dose administrada ao paciente  $i$  e  $D_k$  são todos os dados dos pacientes tratados anteriormente, incluindo a dose administrada e o maior nível de toxicidade observada.

Babb *et al.*, (1998) consideram  $h(\beta_0, \beta_1)$  como distribuição, *a priori* de  $\beta_0$  e  $\beta_1$  definida em  $\Omega = \{(a, b) \in \mathbb{R}^2 : b > 0, F(a + bX_{\min}) \leq \theta \leq F(a + bX_{\max})\}$ . Sendo assim, pelo teorema de Bayes a distribuição *a posteriori* é dada por:

$$\pi(\beta_0, \beta_1 | D_k) = \tau^{-1} L(\beta_0, \beta_1 | D_k) h(\beta_0, \beta_1) I_{\Omega}(\beta_0, \beta_1), \quad (2.3)$$

em que

$$\tau = \int \int_{\Omega} L(x, y | D_k) h(x, y) dx dy$$

e  $I_{\Omega}$  é a função indicadora para o conjunto  $\Omega$ .

Foram feitas algumas reparametrizações no modelo em termos de  $\gamma$  e  $\rho_0$  que são as variáveis de interesse, em que  $\gamma$  é a dose máxima tolerada que estamos interessados em encontrar e  $\rho_0$  é a probabilidade de uma DLT na dose inicial, essas reparametrizações podem ser encontradas no artigo.

De acordo com Babb *et al.*, (1998) em EWOC, o primeiro paciente recebe a dose  $x_1 = X_{\min}$ <sup>1</sup>. Se o paciente apresentar DLT na dose inicial, é aconselhável que o teste seja interrompido, caso contrário, o próximo paciente recebe a dose  $x_2$  calculada pela probabilidade, *a posteriori*, da MTD não ultrapassar o limite  $\alpha$ , e assim por diante até obtermos o número desejável de inscritos no ensaio. É importante ressaltar que quando administramos a dose ideal  $\gamma$ , a probabilidade de pacientes apresentarem DLT é igual a  $\theta$ .

<sup>1</sup> A dose  $x_1 = X_{\min}$  é considerada mais segura para iniciarmos o ensaio; as doses selecionadas durante o estudo estão entre  $[X_{\min}, X_{\max}]$ .

### 2.3.1 Estimativa da MTD

Ao final do ensaio estimamos a MTD. De acordo com Babb *et al.*, (1998) é aconselhado que utilizemos uma função de perda assimétrica como estimador, conforme a função abaixo.

$$l_{\alpha}(x, \gamma) = \alpha(\gamma - x), x \leq \gamma$$

ou

$$(1 - \alpha)(x - \gamma), x > \gamma.$$

Essa recomendação é feita pois, estimar  $\gamma$  acima da MTD é diferente de estimar abaixo da MTD.

Apesar de EWOC (Babb *et al.*, 1998) apresentar algumas vantagens sobre os métodos já citados aqui, este também possui suas desvantagens. Por exemplo, o método leva em conta se o paciente apresentou ou não DLT, porém desconsidera o tempo que esse paciente demorou para apresentar a DLT. Sendo assim, para podermos obter o tempo que o paciente leva para exibir DLT, foram feitas algumas extensões deste método, conforme descreveremos a seguir.

## 2.4 TITE-EWOC

TITE-EWOC (Maugen *et al.*, 2011) é um método bayesiano de fase I com a propriedade de controle de overdose. Esse método utiliza a mesma abordagem de TITE-CRM, ou seja, aloca pesos para explicar o tempo que o paciente leva para apresentar DLT em combinação com a propriedade de controle de overdose de EWOC.

A vantagem de TITE-EWOC (Maugen *et al.*, 2011) sobre EWOC (Babb *et al.*, 1998) é que o tempo de duração do ensaio é menor.

## 2.5 EWOC-PH

EWOC-PH (Tighiouart *et al.*, 2014) é um método bayesiano que encontra a dose ideal controlando a probabilidade de overdose, além de considerar o tempo que o paciente levou para apresentar DLT. De acordo com o autor quando administramos a dose máxima  $\gamma$ , a probabilidade de pacientes que apresentam DLT deve ser igual a  $\theta$ , o que nos garante a seguinte expressão:

$$P(T \leq \tau | x = \gamma) = \theta. \quad (2.4)$$

Segundo Tighiouart *et al.*, (2014) o valor de  $\theta$  varia de acordo com as características da DLT.

### 2.5.1 Função de Risco

Segundo Tighiouart *et al.*, (2014) No EWOC-PH o tempo até DLT, dado a dose, segue o modelo de riscos proporcionais de Cox (1972) e então temos:

$$h(t|x) = h_0(t; \mu) \exp(\beta(x - X_{\min})), \quad (2.5)$$

em que  $h_0(t; \mu)$  é a função de risco base e  $\beta$  é a razão de riscos. Tighiouart *et al.*, (2014) considera  $\beta > 0$  para que o risco de DLT seja uma função crescente da dose.

## 2.5.2 Função de Verossimilhança

Após a entrada de  $n$  pacientes no ensaio, a função de verossimilhança é dada por:

$$L(\beta, \mu) = \prod_{i=1}^n h(Y_i|x_i)^{\delta_i} \exp \left\{ - \int_0^{Y_i} h(s|x_i) ds \right\}. \quad (2.6)$$

Tighiouart *et al.*, (2014) reparametriza o modelo (2.5) em termos de  $\rho_0$  que é a probabilidade de DLT na dose inicial e  $\gamma$  que é a dose que estamos interessados em encontrar.

Como há uma relação direta entre a função de sobrevivência com a função de risco e a função de risco acumulada tem-se o seguinte:

$$P(T > t|x) = S(t|x) = \exp \left\{ - \int_0^t h(s|x) ds \right\}. \quad (2.7)$$

Segundo Tighiouart *et al.*, (2014) temos pela expressão (2.4)

$$S(\tau|x) = 1 - P(T \leq \tau|x = \gamma) = 1 - \theta.$$

De (2.4) e (2.7) temos:

$$\begin{aligned} S(\tau|x) &= \exp \left\{ - \int_0^{\tau} h(s|x) ds \right\} \\ \Rightarrow 1 - \theta &= \exp \left\{ - \int_0^{\tau} h_0(s; \mu) \exp(\beta(\gamma - X_{\min})) ds \right\} \\ \Rightarrow 1 - \theta &= \exp \{ - \exp\{\beta(\gamma - X_{\min})\} H_0(\tau, \mu) \} \\ \Rightarrow \log(1 - \theta) &= -H_0(\tau, \mu) \exp\{\beta(\gamma - X_{\min})\} \\ \Rightarrow \frac{\log(1 - \theta)}{-H_0(\tau, \mu)} &= \exp\{\beta(\gamma - X_{\min})\} \\ \Rightarrow \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{-H_0(\tau, \mu)} \right) &= \beta(\gamma - X_{\min}) \\ \Rightarrow \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{-H_0(\tau, \mu)} \right) &= \gamma - X_{\min} \\ \Rightarrow X_{\min} + \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{-H_0(\tau, \mu)} \right) &= \gamma \\ \Rightarrow \gamma &= \frac{1}{\beta} \left[ \beta X_{\min} + \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{-H_0(\tau, \mu)} \right) \right]. \end{aligned}$$

De maneira análoga, temos que:

$$\begin{aligned}
 S(\tau|X_{\min}) &= 1 - P(T \leq \tau|x = X_{\min}) = 1 - \rho_0 \\
 S(\tau|X_{\min}) &= \exp \left\{ - \int_0^\tau h(s|X_{\min}) ds \right\} \\
 \Rightarrow 1 - \rho_0 &= \exp \left\{ - \int_0^\tau h_0(s; \mu) \exp(\beta(X_{\min} - X_{\min})) ds \right\} \\
 \Rightarrow 1 - \rho_0 &= \exp \left\{ - \int_0^\tau h_0(s; \mu) ds \right\} \\
 \Rightarrow \rho_0 &= 1 - \exp\{-H_0(\tau, \mu)\}.
 \end{aligned}$$

Portanto, temos:

$$\begin{aligned}
 \gamma &= \frac{1}{\beta} \left[ \beta X_{\min} + \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{-H_0(\tau, \mu)} \right) \right] \quad (2.8) \\
 \rho_0 &= 1 - \exp\{-H_0(\tau, \mu)\}.
 \end{aligned}$$

Tighiouart *et al.*, (2014) consideraram como função base a distribuição exponencial com  $h_0(\tau, \mu) = \mu$  e de (2.8) temos que:

$$\begin{aligned}
 \rho_0 &= 1 - \exp\{-H_0(\tau, \mu)\} \\
 \Rightarrow \rho_0 &= 1 - \exp \left\{ - \int_0^\tau \mu ds \right\} \\
 \Rightarrow \rho_0 &= 1 - \exp\{-\mu \tau\} \\
 \Rightarrow \exp\{-\mu \tau\} &= 1 - \rho_0 \\
 \Rightarrow -\mu \tau &= \log(1 - \rho_0) \\
 \Rightarrow \mu &= \frac{-1}{\tau} \log(1 - \rho_0),
 \end{aligned}$$

e também:

$$\begin{aligned}
 \gamma &= \frac{1}{\beta} \left[ \beta X_{\min} + \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{-H_0(\tau, \mu)} \right) \right] \\
 \Rightarrow \gamma &= \frac{1}{\beta} \left[ \beta X_{\min} + \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{-\mu \tau} \right) \right] \\
 \Rightarrow \gamma &= \frac{1}{\beta} \left[ \beta X_{\min} + \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{\log(1 - \rho_0)} \right) \right]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow \quad \gamma &= X_{\min} + \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{\log(1 - \rho_0)} \right) \\ \Rightarrow \quad \gamma - X_{\min} &= \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{\log(1 - \rho_0)} \right) \\ \Rightarrow \quad \beta &= \frac{1}{\gamma - X_{\min}} \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{\log(1 - \rho_0)} \right). \end{aligned}$$

Sendo assim, temos:

$$\beta = \frac{1}{\gamma - X_{\min}} \log \left( \frac{\log(1 - \theta)}{\log(1 - \rho_0)} \right). \quad (2.9)$$

$$\mu = \frac{-1}{\tau} \log(1 - \rho_0).$$

De acordo com Tighiouart *et al.*, (2014), a função de verossimilhança dada por (2.6) torna-se:

$$L(\beta, \mu | D_n) = \prod_{i=1}^n [\mu \exp(\beta(x_i - X_{\min}))]^{\delta_i} \exp\{-\mu Y_i \exp(\beta(x_i - X_{\min}))\}, \quad (2.10)$$

sendo  $\delta_i = I(T_i \leq \tau)$ , ou seja,  $\delta_i = 1$  o paciente  $i$  apresentou uma DLT no intervalo  $(0, \tau]$  e  $\delta_i = 0$  caso contrário, e  $D_n = \{(\psi_i, x_i, \delta_i), i = 1, \dots, n\}$ , em que  $\psi_i = \min(T_i, \tau)$  e  $x_i$  são as doses atribuídas a cada paciente.

### 2.5.3 Distribuição a priori e a posteriori

Tighiouart *et al.*, (2014) consideraram  $g(\rho_0, \gamma)$  como distribuição *a priori* de  $\rho_0$  e  $\gamma$  em  $[0, \theta] \times [X_{\min}, X_{\max}]$ . Pelo teorema de Bayes temos que a distribuição *a posteriori* é proporcional ao produto da distribuição *a priori* e a função de verossimilhança, o que resulta em:

$$\pi(\rho_0, \gamma | D_n) \propto L(\rho_0, \gamma | D_n) \times g(\rho_0, \gamma). \quad (2.11)$$

Na ausência de informações *a priori* são utilizadas distribuições *a priori* vagas.

### 2.5.4 Descrição do Método

Seguindo a notação de (Tighiouart *et al.*, 2014), No EWOC-PH as doses selecionadas para o uso no ensaio estão entre  $[X_{\min}, X_{\max}]$ , em que o primeiro paciente recebe a dose  $x_1 = X_{\min}$ , que é considerada mais segura para iniciarmos o ensaio. Essa dose tem uma probabilidade de DLT denotada por  $\rho_0$ . Após a dose ser administrada ao paciente, o mesmo deve ser observado durante um período  $\tau$ , e é neste período que iremos verificar se o paciente apresentou ou não DLT. Caso o paciente venha a apresentar DLT no intervalo de  $(0, \tau]$ , o tempo em que ele apresentou DLT é anotado, e denotado por  $T_1, \dots, T_n$ ; no caso do paciente não apresentar DLT o tempo é

censurado em  $\tau$ . Se o paciente apresentar DLT logo na primeira dose é recomendado suspender o teste, caso contrário, o próximo paciente receberá a dose  $x_2$  calculada pela probabilidade *a posteriori*, da MTD não ultrapassar o valor de  $\alpha$ , seguindo então da mesma forma para os demais pacientes. Cada dose a ser administrada é calculada na medida em que controle a probabilidade dos pacientes terem overdose e a probabilidade de pacientes que apresentam DLT.

### 2.5.5 Características de EWOC-PH

EWOC-PH possui algumas características como:

- 1) Controle de overdose;
- 2) Quanto maior o tempo que o paciente leva para exibir DLT maior será a dose recomendada para o próximo paciente;
- 3) Caso um paciente apresente DLT logo após a administração da dose, então a dose recomendada ao próximo paciente será reduzida para o próximo paciente;
- 4) Quando um paciente ingere uma determinada dose e apresenta DLT não é recomendado administrar essa mesma dose ou uma dose maior ao próximo paciente, da mesma forma que se um paciente ingere uma dose e não apresenta DLT dentro de  $(0, \tau]$ , a dose recomendada ao próximo paciente deve ser superior a essa.

Para compararmos com outros métodos, na Tabela 1 constam as características que cada método possui, segundo os itens de 1 a 4 descritos anteriormente.

Tabela 1 – Características dos métodos.

Métodos	Características			
	1	2	3	4
CRM	-	-	-	X
TITE-CRM	-	X	-	X
EWOC	X	-	-	X
TITE-EWOC	X	X	-	X
EWOC-PH	X	X	X	X

---

## EWOC-POS

---

Neste trabalho estamos interessados em investigar quais as consequências em adotarmos um método que se baseia no modelo de riscos proporcionais quando os dados apresentam chances de sobrevivências proporcionais. Além disso, construímos um método, baseado na proposta de Tighiouart *et al.*, (2014), com controle de overdose em que os dados seguem o modelo de chances de sobrevivências proporcionais.

### 3.1 Método

EWOC-POS é um método bayesiano de escalonamento com controle de overdose, que considera o tempo que um determinado paciente leva até apresentar DLT. Consideraremos que os dados deste estudo seguem o modelo de chances proporcionais (Bennett, 1983). Assim como nos demais métodos de fase I, EWOC-POS também tem como objetivo encontrar a MTD de acordo com um nível aceitável de toxicidade. A DLT é observada durante um intervalo de  $(0, \tau)$  então temos que a MTD  $\gamma$  é a dose na qual a probabilidade de pacientes que apresentam DLT durante o intervalo de observação é igual a  $\theta$ . O que nos garante que:

$$P(T \leq \tau | x = \gamma) = \theta. \quad (3.1)$$

O valor de  $\theta$  depende da característica da DLT. Será considerado um valor mais alto quando a DLT for passageira e não fatal, e baixo quando for fatal.

#### 3.1.1 Modelo de chances de sobrevivência proporcionais

Modelo de chances de sobrevivências proporcionais utilizado neste trabalho assume que

$$\frac{S(t|x)}{1 - S(t|x)} = \exp\{\beta(x - X_{\min})\} \frac{S_0(t)}{1 - S_0(t)}, \quad (3.2)$$

em que  $S_0(t)$  é a função de sobrevivência base (tratamento padrão ou placebo) e  $S(t)$  é a função de sobrevivência do tratamento teste. A expressão (3.2) significa que as chances de sobrevivência dos grupos 1 e 0 (tratamento 1 e tratamento 0 ou placebo) são proporcionais, sendo a constante de proporcionalidade dependente da dose administrada  $x$  e do parâmetro de interesse  $\beta$ .

Para o modelo de chances de sobrevivências proporcionais, temos a seguinte função de sobrevivência:

$$S(t|x) = \frac{\exp\{\beta(x - X_{\min})\}S_0(t)}{1 + S_0(t)[\exp\{\beta(x - X_{\min})\} - 1]}. \quad (3.3)$$

Em análise de sobrevivência, temos uma relação entre as funções de riscos, função de sobrevivência e função de risco acumulada. Dessa forma, podemos encontrar a função de risco para o modelo de chances proporcionais através da função (3.3):

$$h(t|x) = \frac{h_0(t|x)}{1 + S_0(t|x)[\exp\{\beta(x - X_{\min})\} - 1]}, \quad (3.4)$$

em que  $h_0(t)$  é a função de risco base.

### 3.1.2 Função de verossimilhança

Seja  $D_n = \{(Y_i, x_i, \delta_i), i = 1, \dots, n\}$  os dados observados de cada paciente, em que  $Y_i = \min(T_i, \tau)$ ,  $x_i$  é a dose do medicamento administrada ao paciente  $i$  e  $\delta_i = I(T_i \leq \tau)$  é a função indicadora de ocorrência de DLT.

Após a entrada de  $n$  pacientes a função de verossimilhança para os parâmetros  $\mu$  e  $\beta$  é:

$$L(\beta, \mu | D_n) = \prod_{i=1}^n h(Y_i | x_i)^{\delta_i} \exp \left\{ - \int_0^{Y_i} h(s | x_i) ds \right\}. \quad (3.5)$$

A fim de facilitarmos os cálculos, reparametrizamos em termos de  $\rho_0$ , que é a probabilidade de ocorrer uma DLT na dose inicial, e  $\gamma$ , que é a dose ideal que buscamos encontrar. Essa reparametrização é conveniente para o pesquisador, pois  $\gamma$  é a variável de interesse. Utilizaremos a função de sobrevivência para tal reparametrização:

$$P(T > t|x) = S(t|x) = \frac{\exp\{\beta(x - X_{\min})\}S_0(t)}{1 + S_0(t)[\exp\{\beta(x - X_{\min})\} - 1]}. \quad (3.6)$$

De (3.1) temos que:

$$S(t|x) = 1 - P(T \leq \tau | x = \gamma) = 1 - \theta.$$

Portanto de (3.6) e (3.1) temos que:

$$1 - \theta = \frac{\exp\{\beta(\gamma - X_{\min})\}S_0(\tau, \mu)}{1 + S_0(\tau, \mu)[\exp\{\beta(\gamma - X_{\min})\} - 1]}$$

$$\Rightarrow \gamma = X_{\min} + \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{(1 - \theta)(1 - S_0(\tau, \mu))}{\theta S_0(\tau, \mu)} \right).$$

Da mesma forma, de (3.1) temos também que:

$$S(\tau|x = X_{\min}) = 1 - P(T \leq \tau|x = X_{\min}) = 1 - \rho_0.$$

E a partir de (3.6) temos que:

$$1 - \rho_0 = \frac{\exp\{\beta(X_{\min} - X_{\min})\}S_0(\tau, \mu)}{1 + S_0(\tau, \mu)[\exp\{\beta(X_{\min} - X_{\min})\} - 1]},$$

$$\Rightarrow \rho_0 = 1 - S_0(\tau, \mu).$$

e então

$$\gamma = X_{\min} + \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{(1 - \theta)(1 - S_0(\tau, \mu))}{\theta S_0(\tau, \mu)} \right) \quad (3.7)$$

e

$$\rho_0 = 1 - S_0(\tau, \mu).$$

Considerando como função de distribuição base a distribuição exponencial, temos que a função de sobrevivência base é dada por  $S_0(\tau, \mu) = \exp\{-\mu\tau\}$  e então pela equação (3.7) temos:

$$\rho_0 = 1 - S_0(\tau, \mu)$$

$$\Rightarrow \rho_0 = 1 - \exp\{-\mu\tau\}$$

$$\Rightarrow \mu = -\frac{1}{\tau} \log(1 - \rho_0)$$

e também:

$$\gamma = X_{\min} + \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{(1 - \theta)(1 - S_0(\tau, \mu))}{\theta S_0(\tau, \mu)} \right)$$

$$\Rightarrow \gamma = X_{\min} + \frac{1}{\beta} \log \left( \frac{(1 - \theta)(1 - \exp\{-\mu\tau\})}{\theta \exp\{-\mu\tau\}} \right)$$

$$\Rightarrow \beta = \frac{1}{\gamma - X_{\min}} \log \left( \frac{(1 - \theta)\rho_0}{\theta(1 - \rho_0)} \right).$$

Portanto, temos:

$$\mu = -\frac{1}{\tau} \log(1 - \rho_0) \quad (3.8)$$

e

$$\beta = \frac{1}{\gamma - X_{\min}} \log \left( \frac{(1 - \theta)\rho_0}{\theta(1 - \rho_0)} \right).$$

Com essa relação, podemos escrever a função de verossimilhança para os parâmetros de interesse  $\rho_0$  e  $\gamma$ , como a seguir:

$$L(\rho_0, \gamma | D_n) = \prod_{i=1}^n \left[ \frac{\mu}{1 + \exp\{-\mu Y_i\} [\exp\{\beta(x_i - X_{\min})\} - 1]} \right]^{\delta_i} \\ \times \frac{\exp\{\beta(x_i - X_{\min})\} \exp\{-\mu Y_i\}}{1 + \exp\{-\mu Y_i\} [\exp\{\beta(x_i - X_{\min})\} - 1]};$$

em que  $\mu$  e  $\beta$  se associam aos parâmetros de interesse segundo (3.8).

### 3.1.3 Distribuições a priori e a posteriori

Considere  $g(\rho_0, \gamma)$  distribuição *a priori* em  $\Omega$ , em que  $\Omega = \{(\rho_0, \gamma) : 0 \leq \rho_0 \leq \theta, X_{\min} \leq \gamma \leq X_{\max}\}$ . Pelo teorema de Bayes, temos que a probabilidade *a posteriori* é proporcional ao produto da função de verossimilhança e distribuição *a priori*, como em (2.11)

Na ausência de informações *a priori* sobre  $\gamma$  e  $\rho_0$ , utilizamos distribuições *a priori* vagas como as dadas a seguir:

$$\gamma \sim U[X_{\min}, X_{\max}] \quad (3.9)$$

e

$$\rho_0 \sim U[0, \theta].$$

### 3.1.4 Descrição do Ensaio

As doses selecionadas no ensaio pertencem ao intervalo  $[X_{\min}, X_{\max}]$ . O primeiro paciente irá receber  $x_1 = X_{\min}$ , dose considerada mais segura para iniciarmos o ensaio. Após a administração do medicamento ao paciente, este deve permanecer em observação durante um período  $\tau$  de tempo. Caso não apresente DLT, então a próxima dose deve ser administrada ao paciente 2. Seja  $\pi_k(\gamma) = \pi(\gamma | D_k)$  a função de distribuição acumulada marginal *a posteriori* da MTD, então o  $k$ -ésimo paciente irá receber a dose  $x_k = \pi_{k-1}^{-1}(\alpha)$ , tal que a probabilidade *a posteriori* de ultrapassar a MTD tem que ser menor ou igual a  $\alpha$ .

### 3.1.5 Características de EWOC-POS

EWOC-POS preserva as principais características de EWOC-PH, citadas na Seção 1.5.5:

1) Cada dose administrada ao paciente é calculada de forma que a probabilidade de ultrapassar a MTD é menor do que o limite  $\alpha$ , esta é a propriedade de controle de overdose;

2) Quanto maior o tempo que um paciente leva para apresentar DLT, maior será a dose administrada ao próximo paciente;

3) Se um paciente apresentar DLT logo após a administração do medicamento, então a dose recomendada para o próximo paciente será bem menor do que se este tivesse apresentado DLT mais tarde.

4) Se um paciente recebe uma dose e logo após apresenta DLT, não é recomendado administrar uma dose igual ou superior a essa para o próximo paciente. Do mesmo modo que se o paciente não apresentar DLT dentro do intervalo de observação, não é ético receitar a mesma dose ou uma menor ao próximo paciente.

A propriedade (1) é válida, pois o cálculo da dose é feito de forma que a probabilidade *a posteriori*, de ultrapassar a MTD deve ser menor o igual a  $\alpha$ .

### **3.1.6 Coerência de EWOC-POS**

A coerência de EWOC-POS é dada na medida que se um paciente não apresentar DLT, é ético não escalar uma dose igual ou menor para o próximo paciente. Da mesma forma que se o paciente apresentar DLT, não recomenda-se escalar uma dose igual ou maior para o próximo paciente.



---

## SIMULAÇÕES

---

Neste capítulo realizamos algumas simulações. Consideramos que os dados seguem o modelo de chances de sobrevivências proporcionais e então utilizamos o EWOC-PH e analisamos o que ocorre com a verdadeira MTD.

Para iniciarmos este capítulo de simulação, descrevemos um breve exemplo utilizando o EWOC-PH para melhor visualização dos parâmetros e do modo que foi realizado a simulação desse trabalho.

### 4.1 Exemplo

Estamos interessados em estimar a MTD de *Veliparib* (ABT-888) em combinações de doses fixas de *Gemcitabina* e terapia de radiação modulada por intensidade em paciente com câncer de pâncreas, localmente avançado e não ressecável. Este exemplo foi extraído de Tighiouart *et al.* (2014).

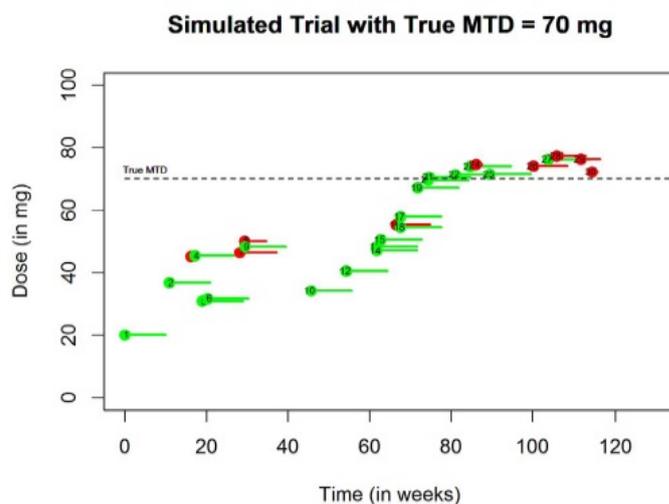
A MTD é a dose de *Veliparib* que, quando administrada ao paciente, resulta em uma proporção de DLT de  $\theta = 0,4$ . A DLT pode ser apresentada em um período de 10 semanas, ou seja,  $\tau = 10$ . A dose do primeiro paciente é de  $X_{\min} = 20$  mg, dose que foi considerada mais segura para início do teste. A dose para os próximos pacientes será determinada de modo que a probabilidade *a posteriori* de ultrapassar a MTD seja menor ou igual a  $\alpha = 0,25$ . Foi simulado um total de 1000 ensaios com 30 pacientes em que a probabilidade de uma DLT na dose inicial é  $\rho_0 = 0,05$ .

A Figura 1 demonstra um exemplo <sup>1</sup> quando a verdadeira MTD é  $\gamma = 70$  mg. Nessa figura podemos observar o tempo que o paciente entrou no ensaio, e o tempo que levou para apresentar (se apresentou) DLT.

---

<sup>1</sup> Este exemplo foi extraído de Tighiouart et al (2014)

Figura 1 – Ao longo do tempo, pacientes entrando no ensaio e recebendo suas doses. Os que estão em vermelho apresentam DLT.



Fonte: Babb *et al.* (1998).

## 4.2 Superestimativa e subestimativa da dose

O principal objetivo desta seção é investigar o que acontece com a MTD quando o tempo até o paciente apresentar DLT seguir o modelo de chances de sobrevivências proporcionais e utilizarmos um método baseado no modelo de riscos proporcionais.

Por questões éticas, é de extrema importância estimar a verdadeira MTD da forma mais correta possível. Quando estimamos a MTD acima da dose ideal, ou seja, o paciente recebe uma dose maior do que o recomendado, podendo ocasionar diversas toxicidades ao paciente, comprometendo a sua segurança e até mesmo a morte. Em contrapartida, quando estimamos a MTD abaixo da dose ideal, o paciente não estará recebendo doses adequadas do medicamento para combater a doença. Dessa forma, a doença pode progredir e ocasionar a morte do paciente.

Outro motivo pelo qual devemos estimar a MTD da forma mais correta possível é que estamos na primeira fase do tratamento e a partir, da dose selecionada nesta fase é que iremos seguir para a fase seguinte. Sendo assim, quando estimamos a MTD de forma inadequada, o ensaio clínico falhará em uma das fases seguintes.

Na próxima seção, iremos realizar simulações para investigar o que acontece com a verdadeira MTD. Consideraremos os dados de chances de sobrevivências proporcionais e utilizaremos o EWOC-PH, para isso consideraremos três diferentes valores para a verdadeira MTD.

### 4.3 Dados simulados

As simulações realizadas nesta seção seguem a mesma linha de raciocínio das simulações feitas em Tighiouart *et al.*, (2014) para fins de comparação.

As doses mínimas e máximas foram padronizadas de forma que  $X_{\min} = 0$  e  $X_{\max} = 1$ , consideramos  $\tau = 1$ ,  $\theta = 0,33$ ,  $\rho_0 = 0,05$ ,  $\alpha = 0,25$ , que o valor de  $\alpha$  pode aumentar durante o ensaio conforme o paciente não apresenta DLT ou se permanecer fixo, o valor máximo para  $\alpha$  é de 0,5. As distribuições *a priori* para  $\rho_0$  e  $\gamma$  são  $\rho_0 \sim \text{Beta}(1, 1)$  e  $\gamma \sim \text{Beta}(1, 1)$ .

As doses selecionadas no ensaio podem ser contínuas ou discretas, consideramos o caso em que são contínuas. Consideramos como distribuição base a distribuição exponencial. Realizamos 1000 ensaios para obter o resultado com uma amostra de 48 pacientes. Consideramos três níveis de dose para  $\gamma = 0,3; 0,5$  e  $0,7$ .

### 4.4 Resultados

Nesta seção realizamos as simulações para EWOC-PH com dados de chances de sobrevivências proporcionais, considerando três níveis de doses para  $\gamma$ .

#### 4.4.1 Características operacionais

O primeiro resultado obtido é sobre as características operacionais do método, em relação ao viés médio e ao erro quadrático médio, para os três níveis de dose. Este resultado está descrito na Tabela 2.

Tabela 2 – Características operacionais

$\gamma$	Viés Médio	Erro Quadrático Médio
0,3	-0,01341132	0,002237499
0,5	-0,007549405	0,005736019
0,7	-0,01492182	0,008422917

#### 4.4.2 Estimativa da verdadeira MTD

Foi simulado um ensaio com 48 pacientes, considerando três níveis de doses para  $\gamma$ , com uma margem de erro de 5%. Na Tabela 3 temos a porcentagem de pacientes que estimaram  $\gamma$  dentro do intervalo da verdadeira MTD, acima de  $\gamma$  e abaixo de  $\gamma$ , considerando  $\gamma = 0,3; 0,5$  e  $0,7$ .

Tabela 3 – Proporção de pacientes que estimaram a verdadeira MTD dentro do intervalo, acima e abaixo.

$\gamma$	Intervalo	Acima	Abaixo
0,3	72%	7,3%	20,7%
0,5	49,1%	21,9%	29%
0,7	42,9%	24,4%	32,7%

Quando consideramos  $\gamma = 0,3$  notamos que apesar de uma grande parte dos pacientes estimarem  $\gamma$  dentro do intervalo esperado, uma quantidade significativa de pacientes estimaram  $\gamma$  abaixo da verdadeira MTD. No caso em que  $\gamma = 0,5$  há um número maior de pacientes que estimaram a verdadeira MTD tanto acima quanto abaixo de  $\gamma$ . Já quando consideramos  $\gamma = 0,7$  notamos que esse número aumentou ainda mais, principalmente em relação aos pacientes que estimaram  $\gamma$  abaixo da verdadeira MTD.

Ao observarmos o artigo de Tighiouart *et al.*, (2014), quando comparamos em respeito a estimativa da MTD podemos notar que em EWOC-PH com dados de riscos proporcionais a porcentagem de pacientes que estimam a verdadeira MTD dentro do intervalo de  $\gamma$  é maior considerando os três níveis de doses diferentes de  $\gamma$  do que EWOC-PH com dados de chances de sobrevivências proporcionais.

De acordo com os resultados obtidos em respeito a estimativa da MTD, temos que muitos pacientes estimam  $\gamma$  abaixo do seu verdadeiro valor e uma boa parte estima  $\gamma$  acima da verdadeira MTD, sendo assim EWOC-PH não estima  $\gamma$  dentro do seu verdadeiro valor quando estamos trabalhando com dados de chances de sobrevivências proporcionais.

Na Tabela 4 observamos a porcentagem de pacientes que apresentaram DLT em relação a estimativa da MTD dentro do intervalo de  $\theta = 0,33$ , acima de  $\theta$  e abaixo de  $\theta$ , considerando uma margem de erro de 5% e três níveis de doses para  $\gamma$ .

Tabela 4 – Proporção de pacientes que apresentaram toxicidade

$\gamma$	Intervalo	Acima	Abaixo
0,3	43,9%	18,4%	37,7%
0,5	46%	24,6%	29,4%
0,7	53,2%	20,2%	26,6%

Quando consideramos  $\gamma = 0,3$  temos que uma boa parte dos pacientes apresentaram DLT abaixo de  $\theta$  e um número considerável de pacientes apresentaram toxicidade acima de  $\theta$ , o mesmo ocorre quando consideramos  $\gamma = 0,5$  e  $\gamma = 0,7$

### 4.4.3 Pacientes que receberam doses ótimas

A Tabela 5 consta a proporção de pacientes que receberam as doses ideais dentro do intervalo da verdadeira MTD, acima de  $\gamma$  e abaixo de  $\gamma$ , considerando uma margem de erro de 5% e três valores para  $\gamma$ .

Tabela 5 – Proporção de pacientes que receberam doses ótimas

$\gamma$	Intervalo	Acima	Abaixo
0,3	53,69%	21,73%	24,58%
0,5	36,09%	31,59%	32,32%
0,7	34,49%	19,89%	45,62%

Quando consideramos  $\gamma = 0,3$ , podemos notar que apesar de mais da metade dos pacientes receberem doses dentro do intervalo da verdadeira MTD, uma quantidade significativa de pacientes receberam tanto doses acima de  $\gamma$  quanto abaixo de  $\gamma$ , esse número aumenta quando  $\gamma = 0,5$  e quando  $\gamma = 0,7$  a maior parte dos pacientes receberam doses abaixo da verdadeira MTD.

Na Tabela 6 temos a porcentagem de pacientes que apresentaram DLT em relação a doses que receberam, dentro do intervalo de  $\theta = 0,33$ , acima de  $\theta$  e abaixo de  $\theta$ , considerando uma margem de erro de 5% e três níveis de doses para  $\gamma$ .

Tabela 6 – Proporção de pacientes que apresentaram toxicidades de acordo com a dose recebida

$\gamma$	Intervalo	Acima	Abaixo
0,3	32,41%	31,35%	36,24%
0,5	33,21%	33,84%	32,95%
0,7	43,34%	16,72%	39,94%

Quando consideramos  $\gamma = 0,3$  temos que muitos pacientes apresentam DLT acima e abaixo de  $\theta$ , podemos notar também que a porcentagem de pacientes que apresentam DLT dentro do intervalo de  $\theta$  é praticamente a mesma do que os pacientes que apresentam DLT acima de  $\theta$ . O mesmo ocorre quando  $\gamma = 0,5$ , já quando  $\gamma = 0,7$  o número de pacientes que apresentam DLT acima de  $\theta$  diminui, porém o número de pacientes que apresentam DLT abaixo de  $\theta$  aumenta.

Aparentemente é um bom resultado quando pacientes apresentam DLT abaixo de  $\theta$ , contudo significa que esses pacientes estão recebendo doses tão baixas que fazem com que os pacientes não apresentem toxicidades e o medicamento não teve efeito. Nesse caso, além do risco de morte do paciente, se o ensaio prosseguir dessa forma, as demais fases seguirão com doses incorretas.

#### 4.4.4 Segurança do ensaio

Na Tabela 7 consta os dados em respeito a segurança do ensaio, consideramos três níveis de doses para  $\gamma$  e obtemos o valor médio de  $\theta$  durante o ensaio. A porcentagem de pacientes que apresentaram DLT dentro do intervalo de  $\theta$ , acima e abaixo de  $\theta = 0,33$ , considerando uma margem de erro de 5%.

Tabela 7 – Média de toxicidades no ensaio com margem de erro de 5%.

$\gamma$	Média	Intervalo	Acima	Abaixo
0,3	0,34	72,5%	17,6%	9,9%
0,5	0,33	80,8%	10,1%	9,1%
0,7	0,29	62,3%	0,7%	37%

Na Tabela 8 temos os mesmos dados, porém considerando uma margem de erro de 10%.

Tabela 8 – Média de toxicidades no ensaio com margem de erro de 10%.

$\gamma$	Média	Intervalo	Acima	Abaixo
0,3	0,34	95,1%	2,7%	2,2%
0,5	0,33	97,6%	1%	1,4%
0,7	0,29	90,3%	0%	9,7%

Quando  $\gamma = 0,3$  e temos uma margem de erro de 5% o valor médio de DLT no ensaio está acima de  $\theta = 0,33$ , isso se dá, pois apesar da maior parte dos pacientes apresentarem DLT dentro do intervalo de  $\theta$ , uma quantidade significativa de pacientes apresenta DLT acima de  $\theta$ . Quando temos uma margem de erro de 10%, a quantidade de paciente que apresentam DLT dentro do intervalo de  $\theta$  aumentou, mas não o suficiente para mudar o valor médio de DLT no ensaio. Em  $\gamma = 0,5$  o valor médio de DLT é igual a  $\theta$ , isso ocorre pois poucos pacientes apresentaram DLT acima e abaixo de  $\theta$ , já quando  $\gamma = 0,7$  a média de DLT no ensaio é muito menor do que  $\theta$ , isso porque muitos pacientes apresentam DLT abaixo de  $\theta$ , quando temos uma margem de erro de 10% esse número diminui um pouco, porém uma boa parte dos pacientes apresentando DLT abaixo de  $\theta$ .

De acordo com as simulações realizadas nesta seção temos fortes evidências de que EWOC-PH não seja o método mais adequado quando estamos tratando de dados de chances de sobrevivências proporcionais, dado que muitos pacientes recebem doses acima e abaixo da verdadeira MTD e também estimam  $\gamma$  acima e abaixo da verdadeira MTD. Embora em alguns casos haja bastante pacientes recebendo doses dentro do intervalo da verdadeira MTD, ainda não é o suficiente para tornamos esse método viável.

---

## CONCLUSÕES E PROPOSTAS FUTURAS

---

Neste trabalho foi introduzido o que é um ensaio clínico, discutindo alguns métodos utilizados na fase I dos ensaios clínicos, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Fizemos uma breve comparação entre eles a respeito de suas características.

No Capítulo 4 fizemos algumas simulações a fim de verificar o que ocorre com a MTD quando os dados seguem o modelo de chances de sobrevivências proporcionais e utilizamos EWOC-PH. Portanto, por meio das simulações realizadas no Capítulo 4, podemos concluir que há tanto uma subestimativa da dose quanto uma superestimativa da dose, ou seja, muitos pacientes estimam acima da dose considerada ideal e muitos estimam abaixo da verdadeira MTD. Além disso muitos pacientes recebem doses inadequadas do medicamento, o que consideramos muito grave, tendo em vista que estamos trabalhando com pacientes em casos avançados de câncer.

Dessa forma, podemos concluir que EWOC-PH não é o método mais indicado para ser utilizado quando se trata de dados de chances de sobrevivências proporcionais. Sendo assim, no Capítulo 3 propomos um novo método que se denomina EWOC-POS, que consideramos o método ideal para utilizarmos quando temos dados de chances de sobrevivências proporcionais.

Como proposta futura, para continuidade desse trabalho, pretendemos expandir as simulações para o EWOC-POS. Buscaremos verificar se o método é eficaz quando temos dados de chances de sobrevivência proporcionais.



---

## REFERÊNCIAS

---

---

- O'QUIGLEY J, PEPE M, FISHER L. Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trials in cancer. **Biometrics**, 46: 33-48, 1990.
- BABB J, ROGATKO A, ZACKS S. Cancer phase I clinical Trials: efficient dose escalation with overdose control. **Statistics in Medicine**, 17: 1103-1120, 1998.
- CHEUNG YK, CHAPPELL R. Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities, **Biometrics**, 56: 1177-1182, 2000.
- MAUGUEN A, LE DELEY MC, ZOHAR S. Dose-finding approach for dose escalation with overdose control considering incomplete observations, **Stat Med**, 30: 1584-1594, 2011.
- COX DR. Regression models and life-tables, **Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology**, 34:187-220, 1972.
- TIGHIOUART M, LIU Y, ROGATKO A. Escalation with overdose control using time to toxicity for cancer phase I clinical trials, **PLoS ONE** 9(3): e93070. doi:10.1371/journal.pone.0093070, 2014.
- BENNETT STEVE. Analysis of Survival data by the Proportional Odds Model, **Statistics in Medicine**, 2: 273-277, 1983.
- WENDY J, HAYLETT, MSN, RN, CPON. Ethical considerations in pediatric oncology phase I clinical trials according to the Belmont report, **Journal of pediatric oncology nursing**, 26(2), 107-112, 2009.
- CHEN Z, CUI YE, OWONIKOKO T.K, WANG Z, LI Z, LUO R, KUTNER M, KHURI F.R, KAWALSKI J. Escalation with overdose control using all toxicities and time to event toxicity data in cancer phase I clinical trials, **Contemporary Clinical Trials**, 37: 322-332, 2014.
- CHEN Z, YUAN Y, LI Z, KUTNER M, OWONIKOKO T, CURRAN W.J, KHURI F, KAWALSKI J. Dose escalation with over-dose and under dose controls in phase I/II clinical trials, **Contemporary Clinical Trials**, 43: 133-141, 2015.
- TIGHIOUART M, COOK-WIENS G, ROGATKO A. Escalation with overdose control using ordinal toxicity grades for cancer phase I clinical trials, **Journal of probability and statistics**, 2012.

TIGHIOUART M, COOK-WIENS G, ROGATKO A. Incorporating a patient dichotomous characteristic in cancer phase I clinical trials using escalation with overdose control, **Journal of probability and statistics**, 2012.

TIGHIOUART M, ROGATKO A. Dose finding with escalation with overdose control (EWOC) in cancer clinical trials, Vol 25: 217-226, 2010.

TOURNEAU L.C, LEE J, SIU L. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials, **J Natl Cancer Inst**, 101: 708-720, 2009.

TIGHIOUART M, ROGATKO A. Number of patients per cohort and sample size considerations using dose escalation with overdose control, **Journal of probability and statistics**, 2012.

CHEN Z, KRAILO M.D, AZIN, TIGHIOUART M. A novel toxicity scoring system treating toxicity response as a quase-continuous variable in phase I clinical trials, **Comtemp clin trials**, 31(5), 473-482, 2010.

BARRY E, STORER. Desing and Analysis of Phase I Clinical Trials, **Biometrics**, 45: 925-937, 1989.

GOMES R.P, PIMENTEL V.P, LANDIN A.B, PIERONI J.P. Ensaio Clínicos no Brasil: Competitividade Internacional e Desafios, **BNDES Setorial**, 36: 45-84.

DÍNIZ MÁRCIO AUGUSTO. R-package: Escalation with overdose control, <https://github.com/dnzmarcio/ewoc>, 2016

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PROFISSIONAIS EM PESQUISA CLÍNICA  
[www.sbppc.org.br](http://www.sbppc.org.br).