Dosisfindungsstudien

Dr. Dirk Hasenclever

IMISE, Leipzig

Hasenclever@IMISE.uni-Leipzig.de

Ziel von Dosisfindungsstudien

- Erstanwendung Medikament/Therapie beim Menschen
- Bestimmung einer maximal tolerablen Dosis für weitere Phase II&III Studien
- Bestimmung des Toxizitätsprofils
- Bestimmung pharmakokinetischer Parameter

- Sekundär: erste Wirksamkeitsergebnisse.

Common Toxicity Criteria (CTC) der WHO – Lange Liste nach Organsystemen

Grades (General Definitions)

- 0 = No adverse event or within normal limits
- 1 = Mild adverse event
- 2 = Moderate adverse event
- 3 = Severe and undesirable adverse event
- 4 = Life-threatening or disabling adverse event
- 5 = Death related to adverse event

Adverse Event	Grade 0	1	2	3	4
ALLERGY/IMMUNOLOGY					
Allergic reaction/ hypersensitivity (including drug fever)	none	transient rash, drug fever <38°C (<100.4°F)	urticaria, drug fever ≥38°C (≥100.4°F), and/or asymptomatic bronchospasm	symptomatic bronchospasm, requiring parenteral medication(s), with or without urticaria; allergy-related edema/angioedema	anaphylaxis
Note: Isolated urticaria, in the absence of other manifestations of an allergic or hypersensitivity reaction, is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Allergic rhinitis (including sneezing, nasal stuffiness, postnasal drip)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	-	-
Autoimmune reaction	none	serologic or other evidence of autoimmune reaction but patient is asymptomatic (e.g., vitiligo), all organ function is normal and no treatment is required	evidence of autoimmune reaction involving a non-essential organ or function (e.g., hypothyroidism), requiring treatment other than immunosuppressive drugs	reversible autoimmune reaction involving function of a major organ or other adverse event (e.g., transient colitis or anemia), requiring short-term immunosuppressive treatment	autoimmune reaction causing major grade 4 organ dysfunction; progressive and irreversible reaction; long-term administration of high-dose immuno-suppressive therapy required
Also consider Hypothyroidism, Colitis, Hemoglobin, Hemolysis.					
Serum sickness	none	-	-	present	-
Urticaria is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category if it occurs as an isolated symptom. If it occurs with other manifestations of allergic or hypersensitivity reaction, grade as Allergic reaction/hypersensitivity above.					
Vasculitis	none	mild, not requiring treatment	symptomatic, requiring medication	requiring steroids	ischemic changes or requiring amputation

Kausalzusammenhang?

Scale for Attribution of Adverse Event

Assign attribution of each adverse event reported in an NCI-sponsored IND study using the following criteria:

ATTRIBUTION OF ADVERSE EVENTS		
Code	**Descriptor**	**Definition**
5	Definite	The adverse event is *clearly related* to the investigational agent(s)
4	Probable	The adverse event is *likely related* to the investigational agent(s)
3	Possible	The adverse event *may be related* to the investigational agent(s)
2	Unlikely	The adverse event is *doubtfully related* to the investigational agent(s)
1	Unrelated	The adverse event is *clearly not related* to the investigational agent(s)

What not to Grade

- Disease progression or signs and symptoms definitely related to disease should not be graded. Objective documentation of progression should always be sought.

Maximal Tolerable Dosis (MTD)

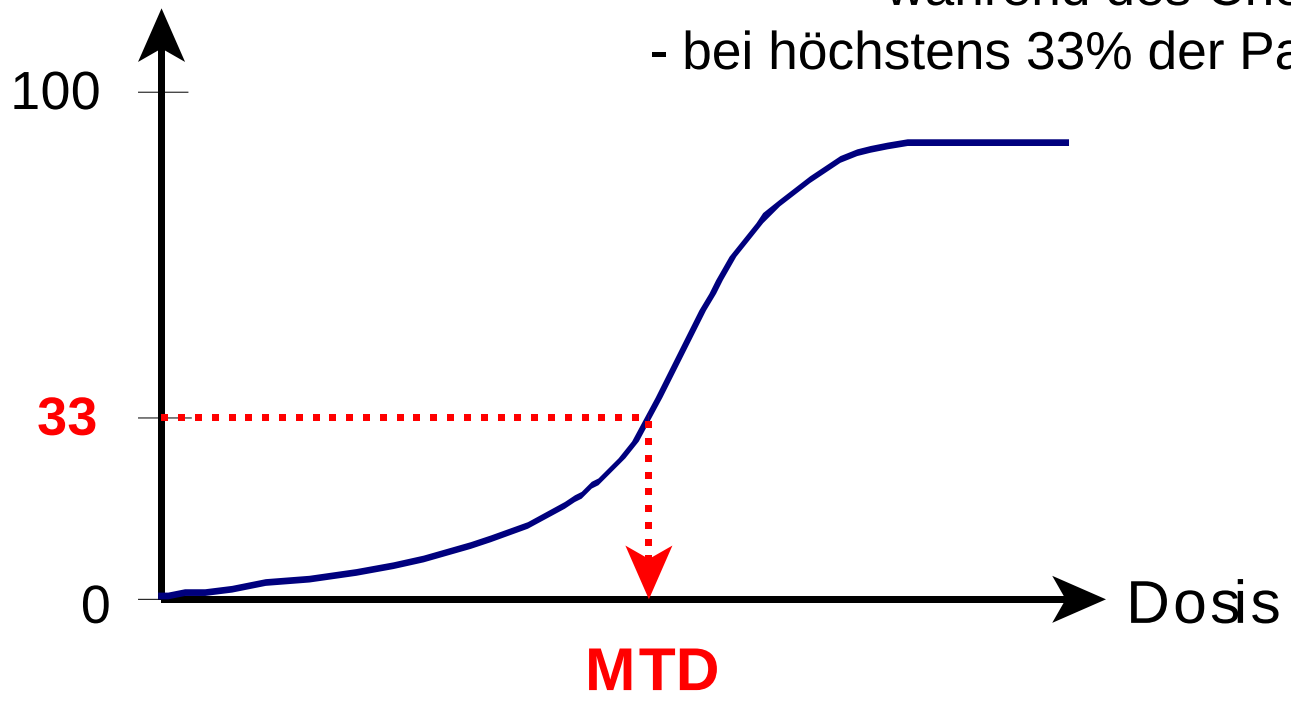
MTD: Dosis, bei der eine im Vorfeld spezifizierte
Art der Toxizität
nur bei einem vorgegebenen tolerablen Anteil der Patienten vorkommt.

Mit statistischen Methoden, kann man nur Wahrscheinlichkeit für Toxizität kontrollieren – nicht Toxizitätsereignisse überhaupt ausschließen.

Bsp.: MTD in DexaBEAM Studie

Beispiel MTD:

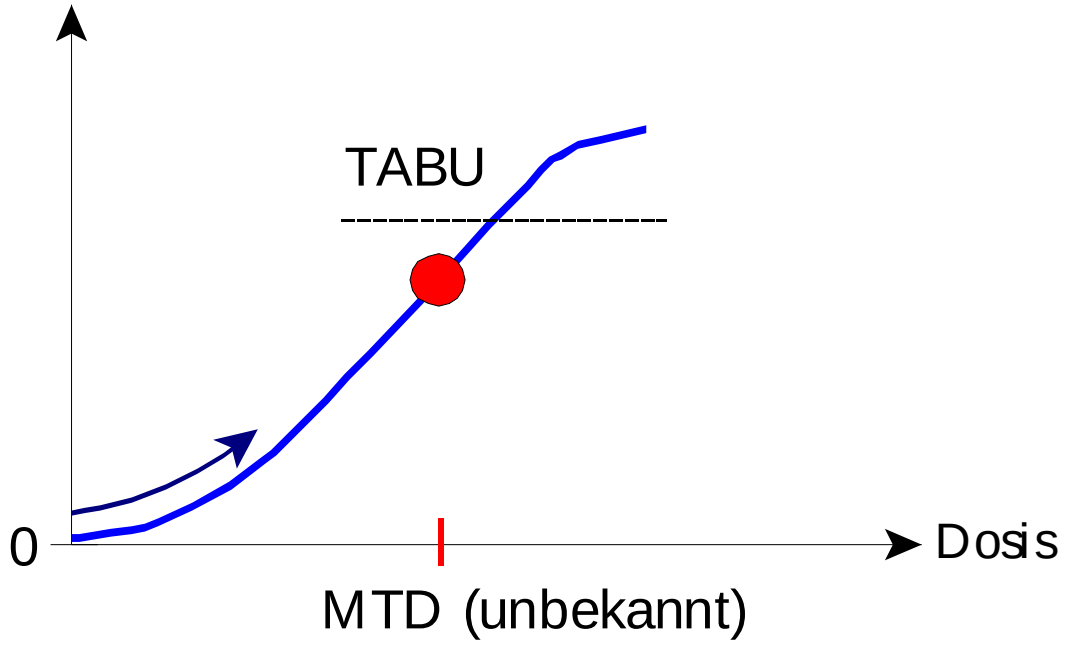
- Patienten mit Morbus Hodgkin
- Leukopenie < 1000/mm³ für mehr als 4 Tage während des Chemotherapiezyklus
- bei höchstens 33% der Patienten



Dosisfindung

Anforderung: minimale Fallzahl bei maximaler Sicherheit

- Wie schnell gelangt man in den Bereich nahe der MTD?
- Wie vermeidet man ein „Überschießen“?



Arten von Toxizität

- Schnell reversible Toxizität: z.B. Leukopenie
  - MTD zyklusspezifisch

- Kumulative nicht oder langsam reversible Toxizität: z.B. Hb, Neurotoxizität, Infektionen
  - MTD bezogen auf Gesamttherapie

Planung einer Dosisfindungsstudie

Festlegungen:

- Ein-/ Ausschlusskriterien
- Toxizitätskriterium
  - gut bestimmbar
  - akzeptiert
- Erlaubter Anteil von Patienten mit Toxizität
  - häufig 20-33%
- Startdosis
  - deutlich unter der Dosis der empfindlichsten Tierart
  - Standarddosis in üblicher Verwendung
- Dosisstufen
  - äquidistant (absolut, relativ)
  - Fibonacci
- Dosisallokationsalgorithmus

Dosisstufen

Fibonacci Dosisstufen:

Stufe	Fibonacci Dosis	Zuwachs in %
1	D	-
2	2 x D	100
3	3 x D	50
4	5 x D	67
5	8 x D	60
6	13 x D	62
7	21 x D	62
8	34 x D	62

Dosisstufen mit abnehmendem Zuwachs

Stufe	Dosis	Zuwachs in %
1	D	-
2	2 x D	100
3	3,3 x D	65
4	5 x D	51
5	7 x D	40
6	9 x D	29
7	12 x D	33
8	16 x D	33

Dosisallokationsverfahren

3er – Gruppen Verfahren

Anzahl der Probanden	davon mit Toxizität	Aktion
3	2+	STOP
3	1	noch 3
3	0	nächste Stufe
6	2+	STOP
6	1	nächste Stufe

Dosisallokationsverfahren
3er – Gruppen Verfahren

Nachteile:

- es wird nur die Information der letzten 3 bzw. 6 Fälle verwendet
- kann sehr lange dauern
- kann nicht absteigen
- bricht bei heterogenem Patientenkollektiv oftmals weit vor der MTD ab
- nur für konsekutiven Patienteneinschluss

Dosisallokationsverfahren

Up- and Down-Design mit festen Gruppen

Anzahl der Probanden	davon mit Toxizität	Aktion für die nächsten 3 Probanden
3	0	Stufe +1
3	1	gleiche Stufe
3	2	Stufe -1

Dosisallokationsverfahren
Up- and Down-Design mit festen Gruppen

Vorteile:

- kann auch absteigen
- liefert bessere MTD-Schätzer

Nachteile:

- Aktion wird nur von den letzten 3 Fällen beeinflusst
- nur für konsekutiven Patienteneinschluss

Dosisallokationsverfahren

Verallgemeinerung des UP- and Down-Designs auf parallele Rekrutierung

Problem: Durch die Parallelität ergeben sich Rückmeldungen über Toxizitäten auf anderen Dosisstufen als der jeweils aktuellen.

Idee: Nichttoxische Ereignisse auf einer tieferen als der aktuellen Dosisstufe, sowie toxische Ereignisse auf einer höheren als der aktuellen Dosisstufe – ändern die Wahl der aktuellen Dosisstufe für den nächsten Patienten nicht!

-> Speichern der Ergebnisse für späteren Gebrauch, wenn die Dosisstufe sich geeignet ändert und die Information relevant wird.

Dosisallokationsverfahren

Verallgemeinerung des UP- and Down-Designs auf parallele Rekrutierung

Algorithmus: Ändere die aktuelle Dosisstufe D (rekursiv auf den gespeicherten Ergebnissen)

D+1: bei jeweils 2 Nichttoxizitäten auf Stufen >= der aktuellen Dosisstufe

D-1: bei jeder Toxizität auf Stufen <= der aktuellen Dosisstufe

⟶ **verlangt aufwendige Logistik –**

zeitnahe Toxizitätsmeldung!

Bsp: Dexa-BEAM Studie

Beispiel: Dosisfindungsstudie der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe

Patienten: Hodgkin Patienten mit erstem Therapieversagen

Prognose: 20-25% Heilungschance mit konventioneller Salvage-chemotherapie

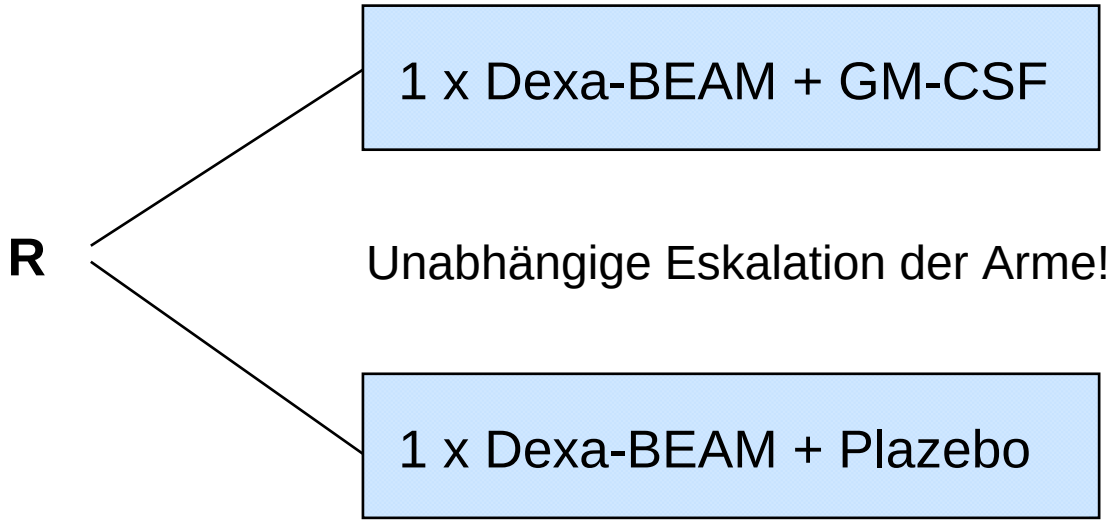
Studienziele:

1. Schätzung der MTD von Etoposid innerhalb des Dexa-BEAM Regimes
2. Ermittlung des Effektes von GM-CSF auf die MTD von Etoposid

Bsp: Dexa-BEAM Studie

Dosisfindungsstudie

Design: randomisierte, placebokontrollierte, doppelt blinde Studie



Bsp: Dexa-BEAM Studie

Dosisfindungsstudie

Endpunkt:	MTD von Etoposid
Perspektive:	Durchführung einer randomisierten Studie zum Vergleich des dosis-eskalierten Dexa-BEAM-Schemas mit dem Hochdosisschema BEAM mit autologer Stammzelltransplantation (HD-R1-Studie der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe)

Bsp: Dexa-BEAM Studie

Toxizitätskriterium

Annahme: es existiert eine streng monoton steigende Dosis-Toxizitäts-Relation

Klinische Festlegungen:

- Toxizitätskriterium
  - Erholung der Neutrophile (>1000/mm³) später als Tag 24
  - Erholung der Thrombozyten (>100000/mm³) später als Tag 32
  - andere WHO-Grad 4 Toxizität
- Anteil der Patienten mit Toxizitätskriterium
  - <=33%

Bsp: Dexa-BEAM Studie

Dexa-BEAM-Schema:

Dexamethason	3 x 8 mg	p.o.	d 1-10
BCNU	60 mg/ m²	i.v. (30 min)	d 2
Melphalan	20 mg/ m²	i.v. (5 min)	d 3
Etoposid	75 mg/ m²	i.v. (30 min)	d 4-7
Ara-C	100 mg/ m²	i.v. (30 min)	q 12h d 4-7

GM-CSF 250 µg/ m² ab Tag 8 bis zu Leukozytenerholung (> 1000/mm² für 2 Tage)

Bsp: Dexa-BEAM Studie

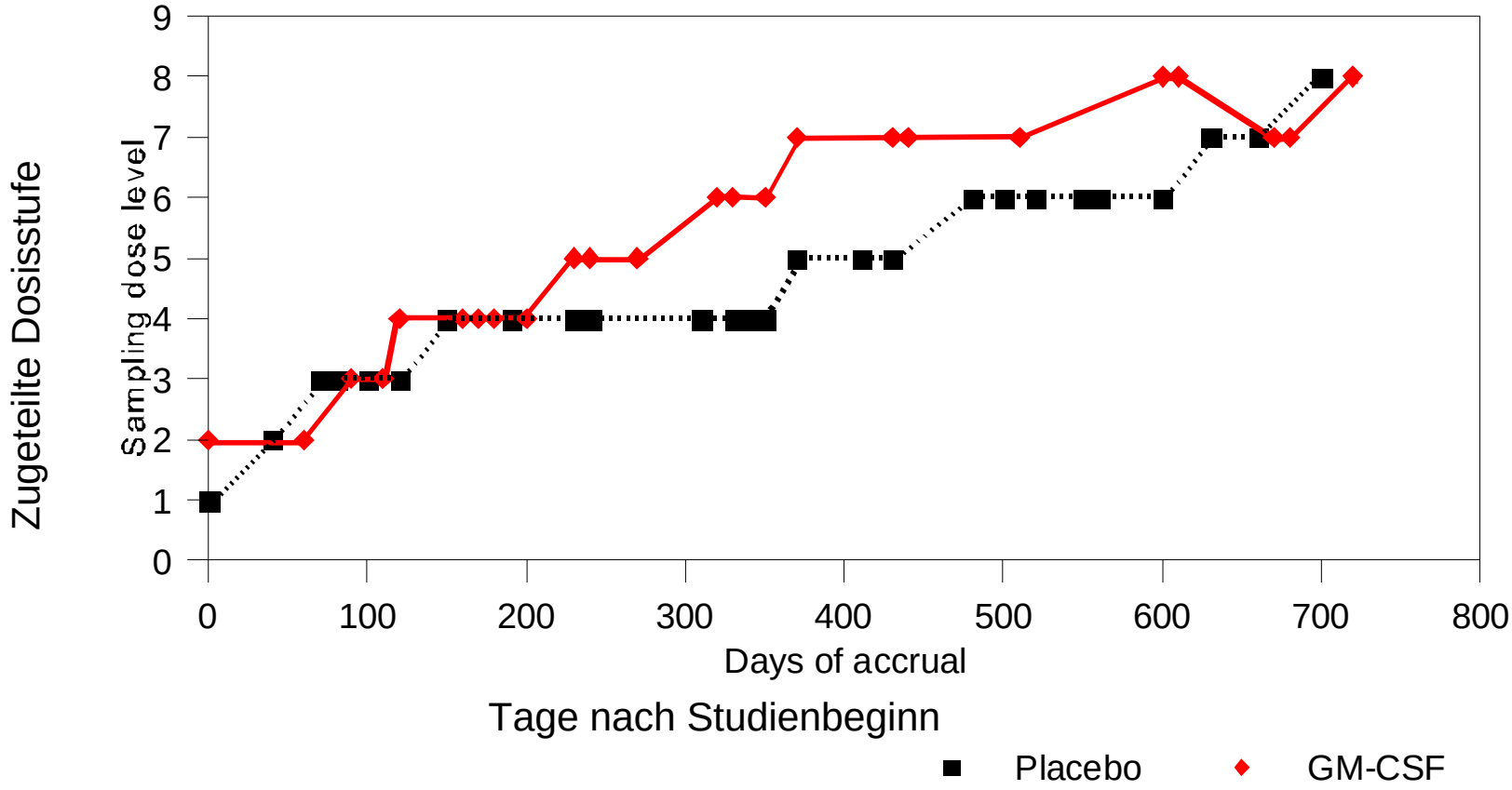
Dosisfindungsstudie

Dosisstufen des Etoposid:

Stufe	Dosis in mg/ m²
1	75
2	100
3	150
4	200
5	250
6	300
7	400
8	500

Bsp: Dexa-BEAM Studie

Verwendetes Dosisallokationsverfahren: Parallelisiertes Up&Down
Dosisstufenentwicklung:



Dosisallokationsverfahren

Continous Reassessment Method (O‘ Quigley, 1990)

Idee:

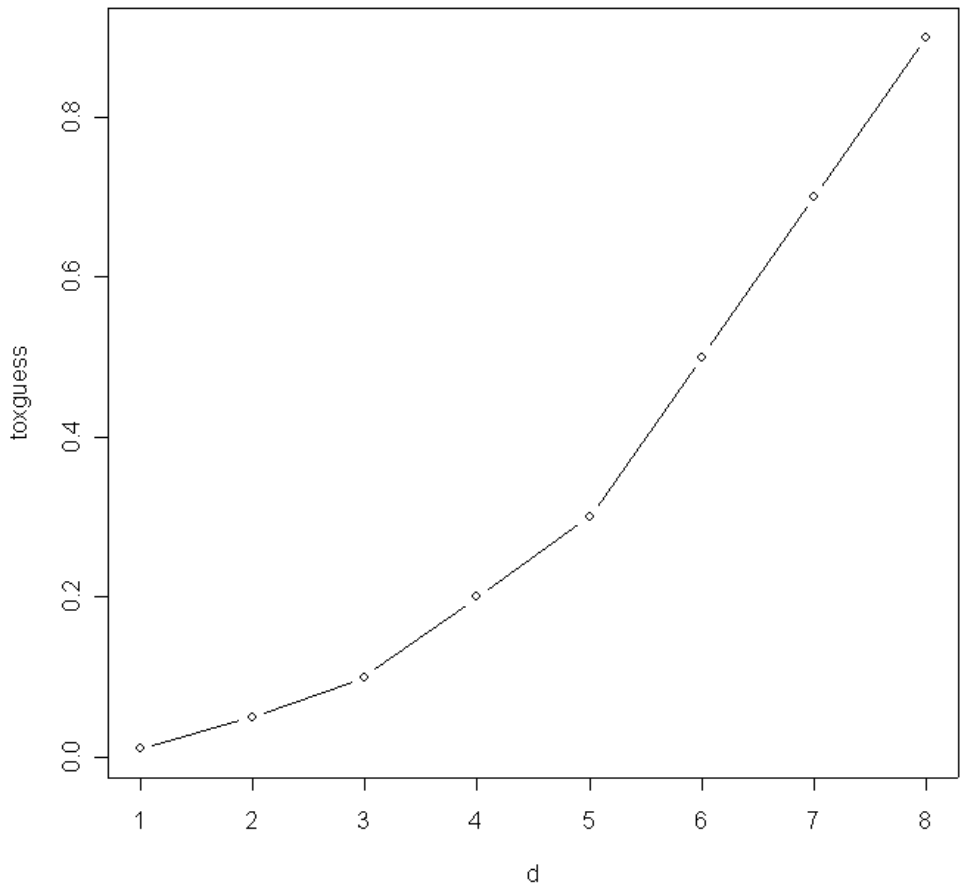
- Verwendung einer einparametrischen Funktionenfamilie für Dosis-Toxizitätskurven
- Festlegung eines Priors für die MTD
- Bayes-Modell für den Parameter
- ständig aktualisierte beste Schätzung für die MTD auf der Basis aller bisher bekannten Toxizitäten

Dosisallokationsverfahren

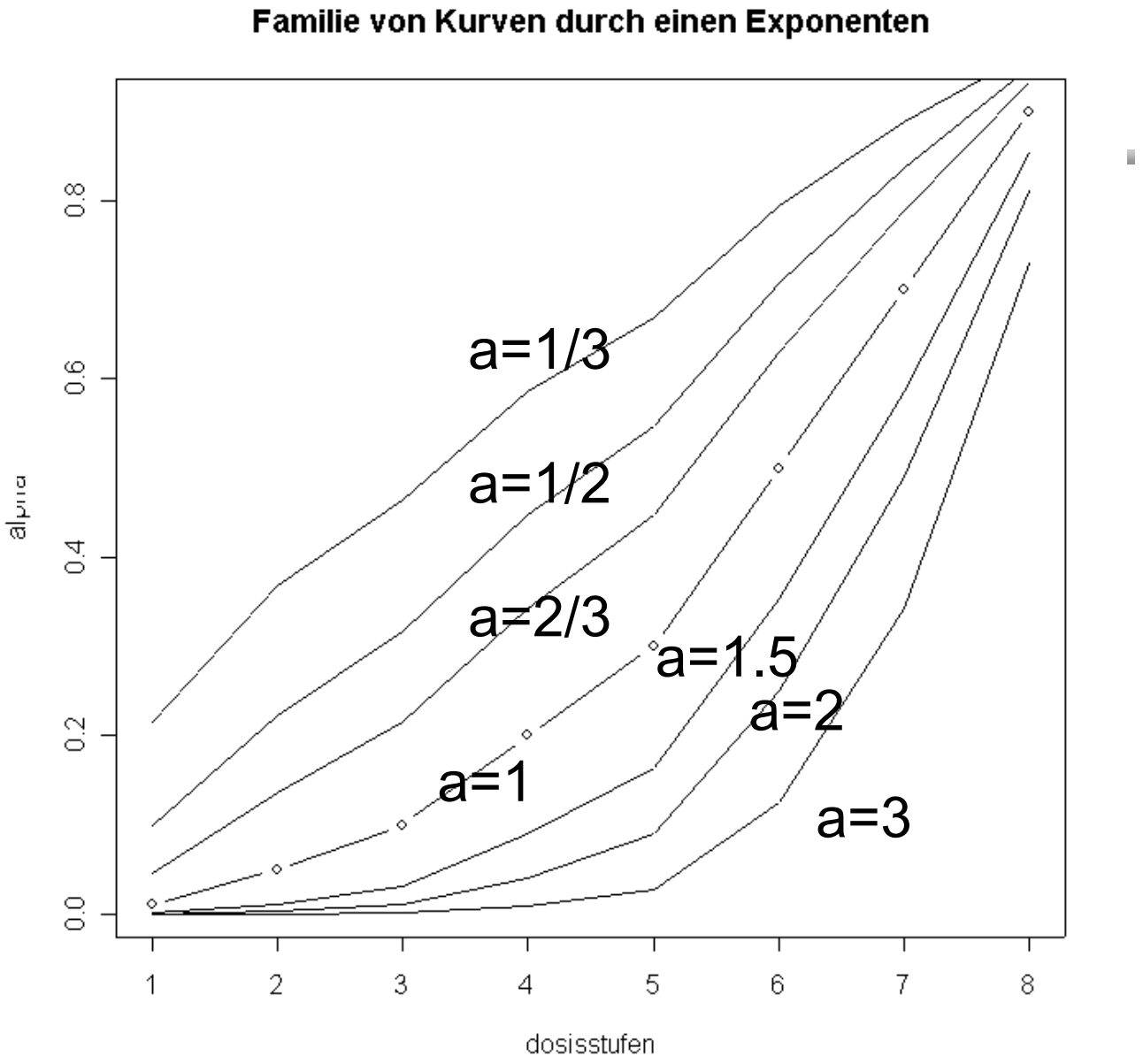
Continous Reassessment Method (O‘ Quigley, 1990)

Ordne Dosisstufen monoton steigende Tox-Wahrscheinlichkeiten alpha zu

```
alpha<-c(0.01,0.05,0.1,0.2,0.3,0.5,0.7,0.9)
dosisstufen<-1:8
plot(d,toxguess,type="b")
```



Durch einen Exponenten alpha**a entsteht einparametrige Kurvenschar



Dosisallokationsverfahren

Continous Reassessment Method (O‘ Quigley, 1990)

Daten : (d_j, tox_j) $j = 1,..,k$

Parameter a

$$\text{Likelihood}(a) = \prod_{i=1}^{k} (alpha(d_j)^a)^{tox_j} (1 - alpha(d_j)^a)^{(1-tox_j)}$$

Nächste Dosisstufe :

Bestimme $\hat{a} = \text{argmax}(\text{Likelihood}(a))$

Sei θ die Zieltoxizitätswahrscheinlichkeit.

$d_{j+1} = \arg\min(|\, alpha(dj)^{\hat{a}} - \theta \,|)$ D.h.

Dosisstufe, deren momentaner Toxschätzer

am nächsten an der Zielwahrscheinlichkeit θ liegt

```
# ------------------------------------------------------
argmax<-function(v){order(v)[length(v)]}
argmin<-function(v){order(v)[length(1)]}

# ------------------------------------------------------
alpha<-c(0.01,0.05,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6)
truetox<-c(0.01,0.05,0.1,0.2,0.25,0.3,0.35,0.4)**0.5

# Prior mittels Pseudodaten
stufen<-c(1,1,8,8)
tox<-     c(0,0,1,1)

# Likelihoodfunktion
llike<-function(a){sum(
tox*log(alpha[stufen]**a)+(1-tox)*log(1-
alpha[stufen]**a)  )}
a<- -400:400/100
dim(a)<-length(a)
yy<-apply(exp(a),1,llike)
plot(a,exp(yy)/max(exp(yy)),ylim=c(0,2))

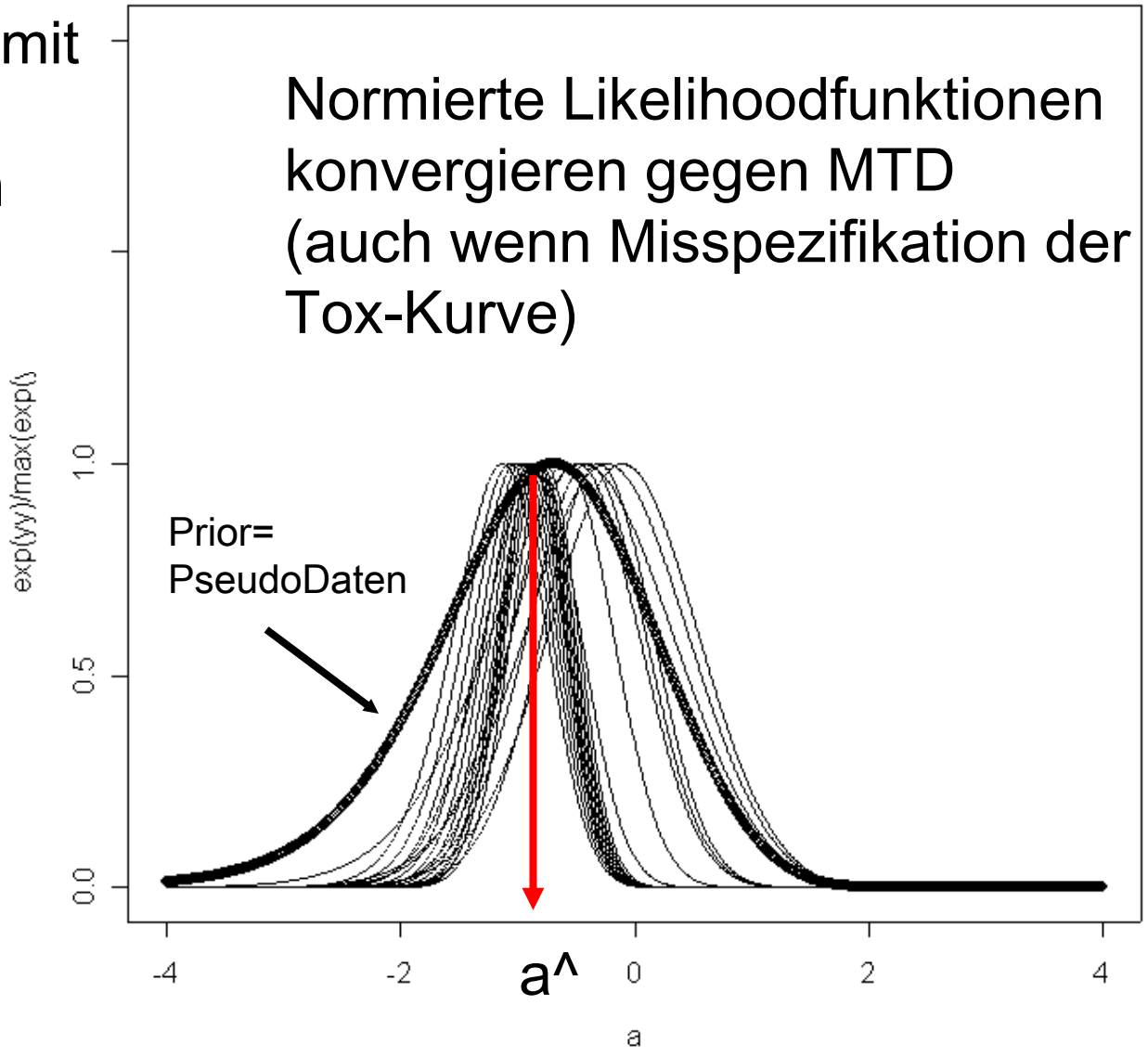
toxest<-alpha**exp(a[argmax(yy)])
current<- argmin(abs(toxest-0.2))
```

```
for (i in 1:20) {
stufen<-c(stufen,current)
tox<-c(tox,(runif(1)<truetox[current]))
yy<-apply(exp(a),1,llike)
lines(a,exp(yy)/max(exp(yy)))
max(yy)
toxest<-alpha**exp(a[argmax(yy)])
current<- argmin(abs(toxest-0.2))
}

truetox
argmin(abs(truetox-0.2))
stufen
tox
(sum(tox)-2)/(length(tox)-1)
current
truetox[current]
```

R Programm zur Simulation

Simulation einer Studie mit
20 Patienten
+ 2x2 Pseudo Patienten
auf Stufe 1 (tox=0)
und 8 (tox=1)



Bsp: BEACOPP-Eskalation

	BEACOPP Baseline		
	Dose (mg/m²)	Days	Route
Cyclophosphamide	650	1	IV
Vincristine	1.4*	1	IV
Etoposide	100	1-3	IV
Procarbazine	100	1-7	PO
Prednisone	40	1-14	PO
Adriamycin	25	1	IV
Bleomycin	10	8	IV

	BEACOPP Escalated					
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Level 6
Adriamycin	35	35	35	35	35	35
Cyclophosphamide	800	950	1100	1250	1400	1550
Etoposide	125	150	175	200	225	250

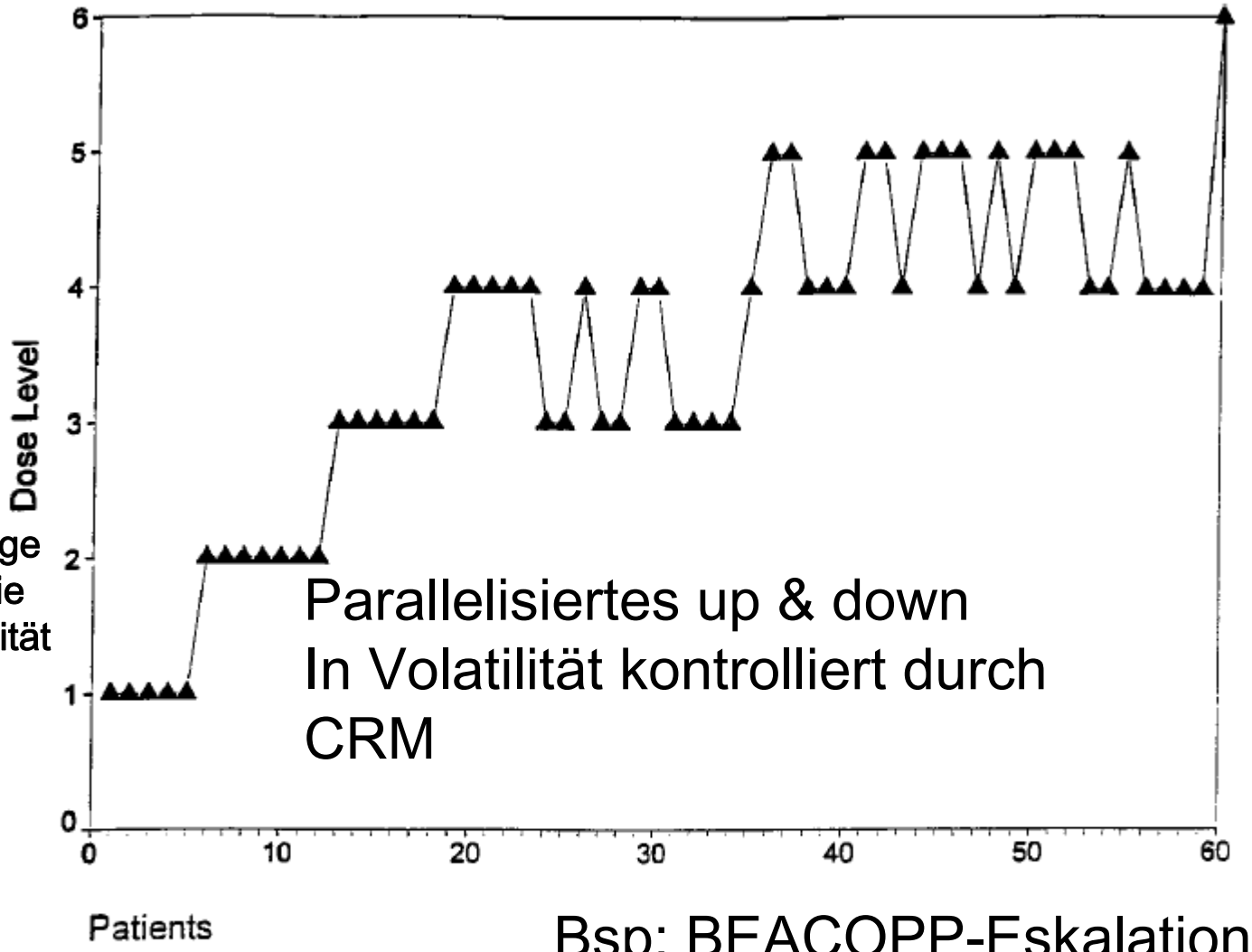
G-CSF from day 8.

Abbreviations: IV, intravenously; PO, by mouth.

*Maximal dose, 2 mg.

MTD bezogen
auf Zyklus
im Mittel
über 8 Zyklen.

Toxizität=
CTC 4 Leukopenie >4 Tage
oder CTC 4 Thrombopenie
oder andere CTC 4 Toxizität
außer Haarausfall.



Bsp: BEACOPP-Eskalation

Fig 1. Evolution of dose levels in the BEACOPP scheme. Each dot represents the initial dose level of a patient recruited in the study. Dose escalation in the cohort of patients was performed as described.

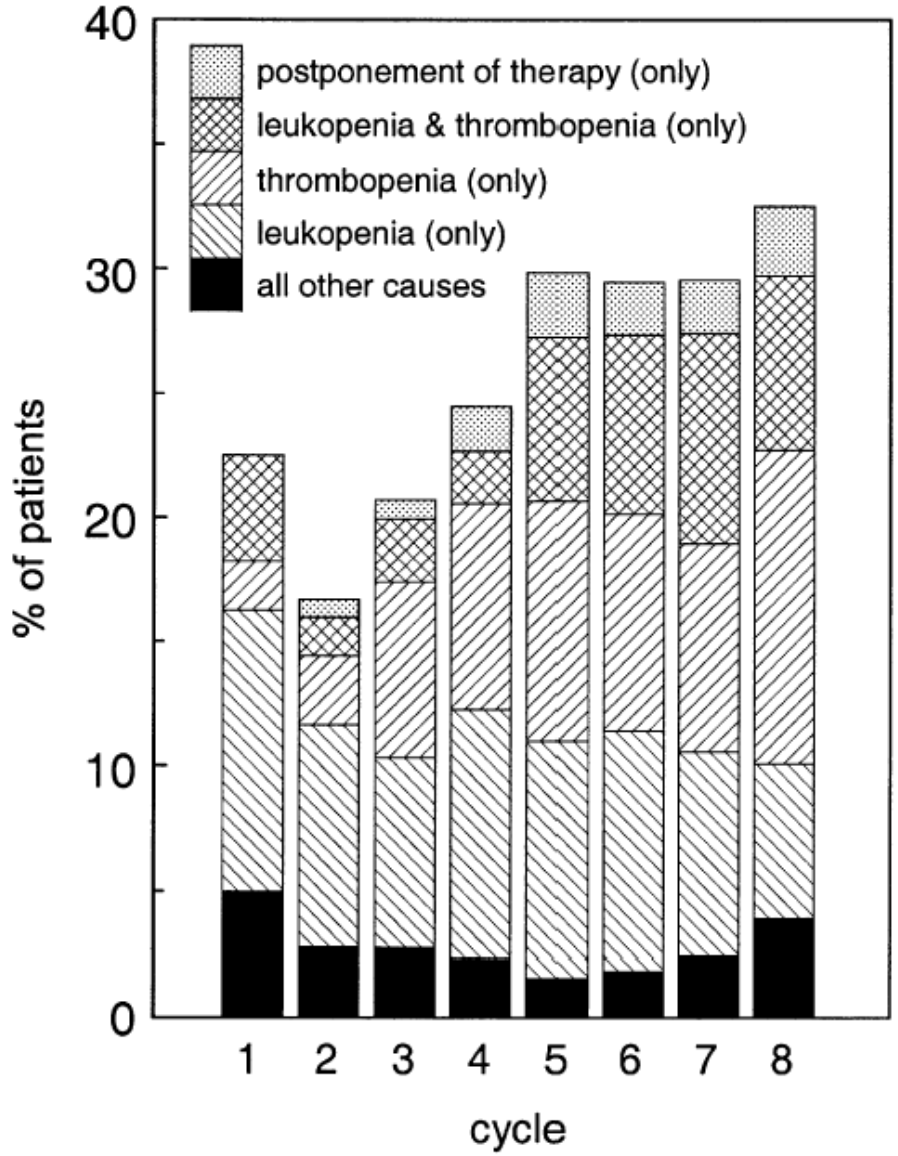


Figure 3. Frequencies of dose-limiting toxicities under BEACOPP-escalated therapy. See text for definition of toxicities.

Bsp: BEACOPP-Eskalation

BEACOPP Eskalationsstudie
Toxizität pro Zyklus

Bsp: BEACOPP-Eskalation

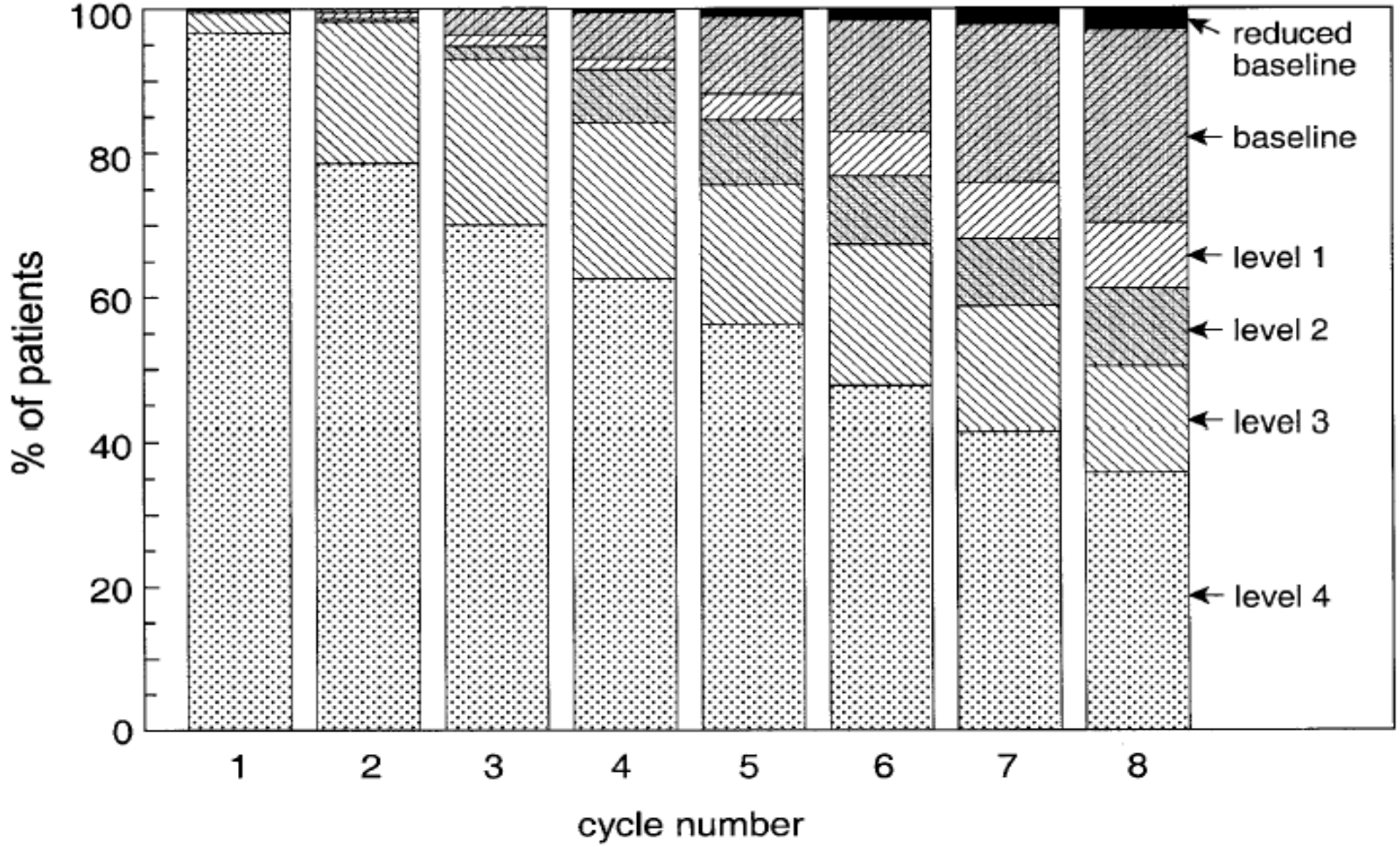


Figure 2. Deescalation of BEACOPP-escalated over the successive therapy cycles. Stacked bars show the percentages of patients being treated at the specified dose levels.

Bsp: BEACOPP-Eskalation

Table 3. Acute Toxicities Related to Dose Level

	Indended Dose Level	
	1-3	4-6
Leukocytopenia*	71†	76
Thrombocytopenia*	29	48
Anemia*	21	21
Infection	3	<1
Nausea	5	2
Pain	3	4
No. of cycles/no. of patients	200/26	252/34

*Toxicities WHO	Grade III	Grade IV	
Hemoglobin	<7.9	<6.5	g/dL
Leukocytes	<1.9	<1.0	× 1,000/μL
Granulocytes	<0.9	<0.5	× 1,000/μL
Thrombocytes	<49	<25	× 1,000/μL

†Percentage of cycles with WHO grade III or IV toxicities.

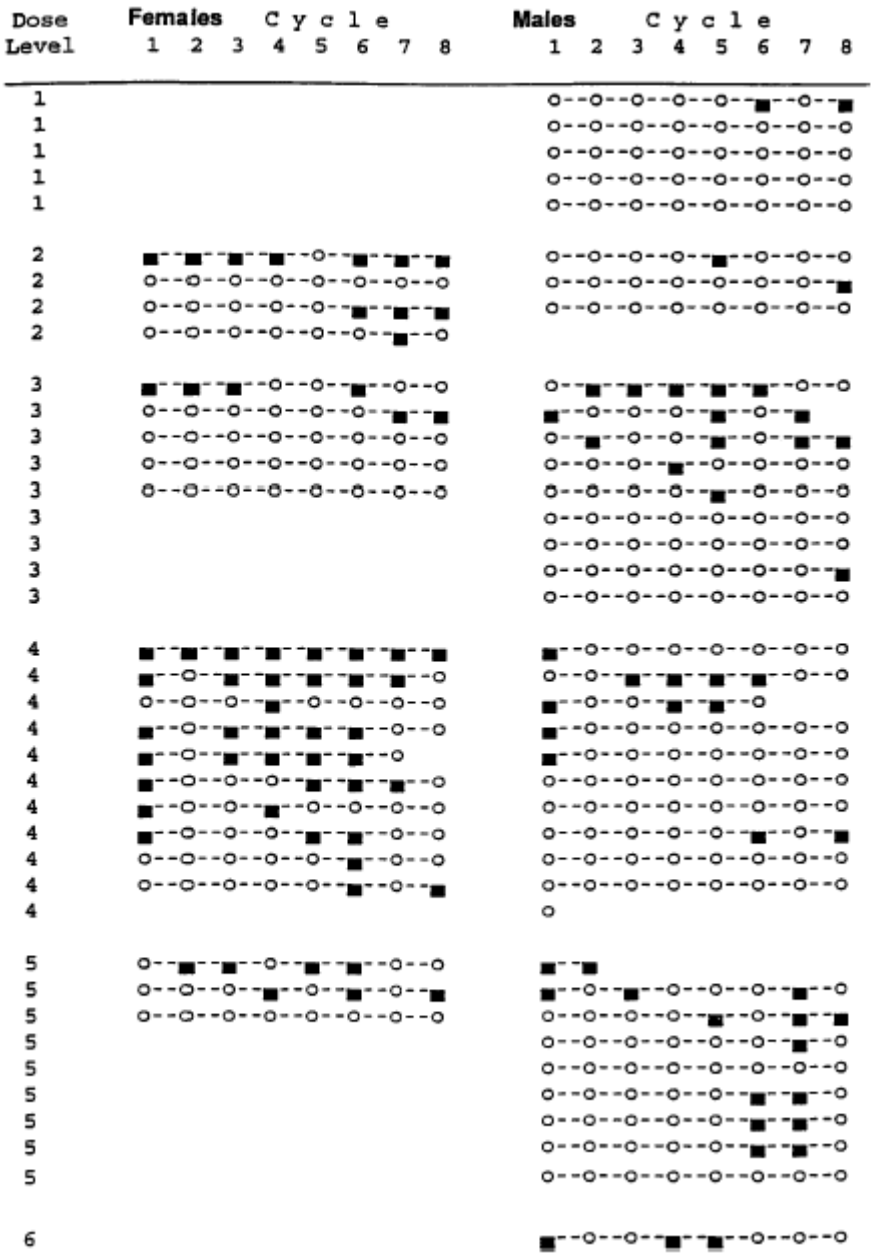


Fig 3. Occurence of toxic events in individual patients treated at different dose levels. (■) Toxic response; (○) no toxicity.

Heterogenität in Tox-Disposition

zwischen Patienten und

nach Geschlecht

Bsp: BEACOPP-Eskalation

Bsp: BEACOPP-Eskalation

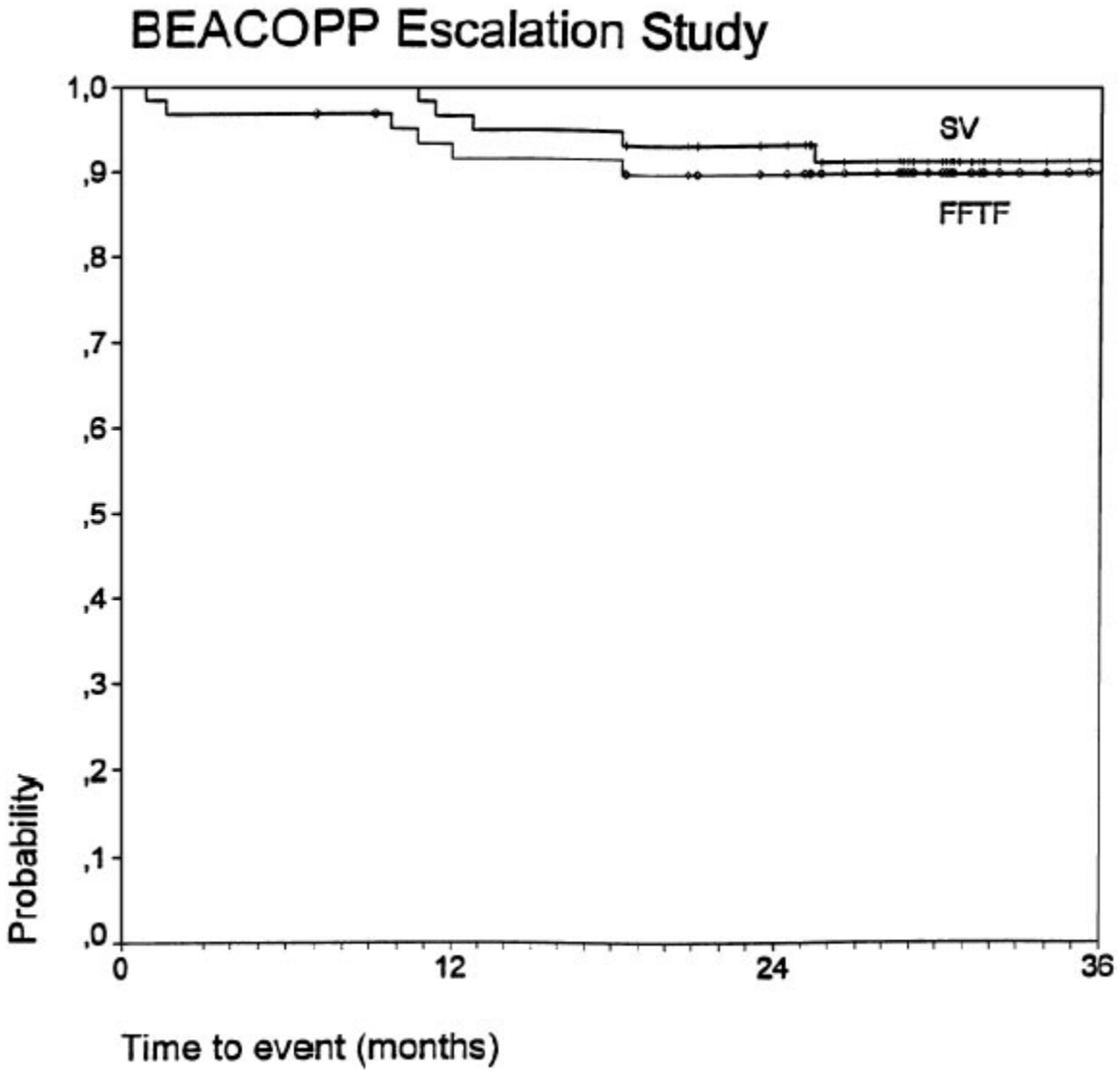


Fig 4. Estimates of FFTF and SV for patients treated with BEACOPP. FFTF, freedom from treatment failure; SV, overall survival. (□) FF; (◇) 7 failed/60; (□) SV; (+) 6 dead/60.

Lernziele Vorlesung

- Ziele und Probleme von Dosisfindungsstudien
- Konzept: Maximal tolerable Dosis
- Beispiele für Dosisallokationsverfahren
- Wer Lust hat:
  - Vergleichen Sie die CRM Methode mit der 3er-Gruppen Methode bei N=20 durch eine geeignete Simulation.