



HAL
open science

Procédures d'inférence bayésienne pour des dispositifs adaptatifs de recherche de doses dans les études cliniques

Bruno Lecoutre, Gérard Derzko

► **To cite this version:**

Bruno Lecoutre, Gérard Derzko. Procédures d'inférence bayésienne pour des dispositifs adaptatifs de recherche de doses dans les études cliniques. 42èmes Journées de Statistique, 2010, Marseille, France, France. inria-00494746

HAL Id: inria-00494746

<https://inria.hal.science/inria-00494746>

Submitted on 24 Jun 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

PROCÉDURES D'INFÉRENCE BAYÉSIENNE POUR DES DISPOSITIFS ADAPTATIFS DE RECHERCHE DE DOSE DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

Bruno Lecoutre¹ & Gérard Derzko²

¹ ERIS, UPRESA 6085, Laboratoire de Mathématiques Raphal Salem
C.N.R.S. et Université de Rouen

Avenue de l'Université, BP 12, 76801 Saint-Etienne-du-Rouvray

² Sanofi-Aventis Recherche & Développement

371, rue du Professeur Joseph Blayac

34184 Montpellier

Résumé

Dans le développement d'un nouveau médicament, c'est au cours de la phase 2 que la relation dose-réponse est évaluée et que les doses les plus prometteuses sont sélectionnées pour la phase 3. A côté du dispositif en groupes parallèles de doses, il existe des dispositifs adaptatifs visant à réduire le nombre de patients soumis aux doses les moins efficaces. En particulier lorsque la réponse est binaire (succès/échec) plusieurs dispositifs adaptatifs ont pu être proposés, qui de plus permettent que les réponses soient différées, notamment les modèles d'urne de Freedman généralisés, d'allocation linéaire, ou encore les dispositifs dits "Drop-the-Loser" et "Doubly Adaptive Biased Coin designs". La complexité des distributions d'échantillonnage de ces dispositifs est une source de difficulté pour les méthodes d'inférence fréquentistes. L'approche bayésienne apparaît plus simple et plus générale, car elle est basée sur la fonction de vraisemblance, qui pour ces plans est simplement proportionnelle à la fonction de vraisemblance associée à la comparaison de proportions binomiales indépendantes. Cependant, dans le contexte des essais cliniques, il est nécessaire que ces méthodes répondent aux critères fréquentistes standard. Dans le cas de deux traitements, l'étude détaillée des performances fréquentistes de procédures bayésiennes non informatives pour différents dispositifs adaptatifs conduit à une conclusion favorable à ces méthodes (Lecoutre, Derzko & ElQasyr, 2010). Nous étendrons cette étude au cas de plus de deux traitements, situation plus usuelle dans les études de phase 2.

Mots-clefs: Dispositifs adaptatifs; inférence bayésienne; couverture fréquentiste; puissance; minimisation du nombre d'échecs.

Abstract In drug development the phase 2 is the critical step where the dose-response relationship is assessed and the most promising doses for phase 3 are selected. Besides parallel dose-groups designs, response-adaptive designs for several doses can be used, with the purpose of minimizing the number of patients assigned to the less effective treatments. In particular when the response is binary (success/failure) several appropriate response-adaptive designs, which furthermore adapt for delayed responses, have been proposed in

the past, e.g. Generalized Freedman Urn models, linear allocation models, Drop-the-Loser designs and Doubly-adaptive Biased Coin designs. The complexity of sampling distributions in these designs creates big problems to frequentist inference methods. The Bayesian approach is simpler and more general since it is based on the likelihood function associated with the comparison of independent binomial variables. In the framework of clinical trials, it is however required that these methods comply with usual frequentist standards. The detailed study of the frequentist performance of non-informative Bayesian procedures was carried out for comparing 2 treatments with positive conclusions (Lecoutre, Derzko & ElQasyr, 2010). Here we extend that study to more than 2 treatments, which is the usual situation in phase 2 studies.

Key words: adaptive design; Bayesian inference; frequentist coverage; power; minimizing the number of failures.

DESCRIPTION DE QUELQUES PLANS

Urne de Freedman généralisée

Un modèle d’urne typique peut-être décrit de la manière suivante. Quand un nouveau sujet n est inclus, l’urne contient, pour chaque traitement t , un certain nombre de boules (ou “particules” car les nombres de boules peuvent ne pas être des entiers). Une boule est tirée au hasard et est remise dans l’urne. Le sujet reçoit le traitement correspondant. Quand le résultat est connu des boules sont ajoutées à l’urne. Par exemple, pour deux traitements, $u + v$ boules sont ajoutées: u boules pour le traitement attribué et v boules pour l’autre traitement en cas de succès; les nombres inverses en cas d’échec. Bai, Hu et Shen (2002) ont considéré une classe générale de plans sur ce modèle, avec $u = 1$ et $v = 0$. A l’examen ces modèles sont relativement peu performants, en ce sens que le processus peut converger très lentement vers la limite théorique des proportions d’attribution des traitements (Lecoutre & ElQasyr, 2008). Ceci est dû au fait que le nombre de boules dans l’urne reste constant.

Modèles linéaires à coefficient directeur constant

Notons z_n^t la probabilité d’attribuer le traitement t au sujet n . Dans les modèles précédents, z_n^t est une fonction linéaire de z_{n-1}^t , dont les coefficients varient en fonction de n : $z_n^t = a(n)z_{n-1}^t + b(n)$ (où les coefficients sont déterminés par la composition de l’urne). La vitesse de convergence peut être augmentée en considérant une nouvelle classe de modèles où le coefficient directeur $a(n)$ est remplacé par une constante a , la vitesse étant optimale pour $a = 0$ (Lecoutre & ElQasyr, 2008). Ce dernier cas est une généralisation de la règle *Play-the-Winner* pour deux traitements, introduite par Zelen (1969).

Règle “Drop-the-Loser”

La règle *Drop-the-Loser* a été proposée par Ivanova (2003). Son principe est le suivant: si une boule de type “traitement” est tirée et si le résultat est un échec la boule est remise dans l’urne, dont la composition reste par conséquent inchangée; si au contraire c’est un

succès la boule n'est pas remise et par conséquent le nombre de boules diminue d'une unité. En outre, un nombre constant de boules de type "pas de traitement" ("boules d'immigration") sont incluses dans l'urne: si une telle boule est tirée, aucun sujet n'est traité et la boule est remise avec des boules supplémentaires, une de chaque type de traitement. Par rapport aux modèles de Bai, Hu et Shen, elle a propriété intéressante de réduire la variabilité des proportions d'attribution. Mais, comme pour ceux-ci, les proportions d'attribution peuvent être très différentes des valeurs asymptotiques.

Règle "Drop-the-Loser" généralisée

Sun, Cheung et Zhang (2007) et Zhang, Chan, Cheung et Hu(2007) ont développé une classe de modèles très générale appelée "*Generalized Drop-the-Loser rule*". L'objectif de cette règle est de pouvoir obtenir (au moins asymptotiquement) n'importe quelles proportions d'attribution spécifiées à l'avance. En pratique, ces auteurs ont recommandé la règle particulière suivante. Avant l'inclusion du sujet n , si une boule d'immigration est tirée, aucun sujet n'est traité et la boule est remise dans l'urne, avec a_n^t boules supplémentaires pour chaque traitement t (au lieu de une dans la règle de base). Le nombre total de boules ajoutées est une constante fixée C . Si une boule traitement est tirée, alors la boule n'est jamais remise, quel que soit le résultat, succès ou échec.

Les nombres de boules ajoutées a_n^t sont choisis pour obtenir les proportions d'attribution souhaitées. Celles-ci étant une fonction des probabilités inconnues de succès, les auteurs suggèrent de remplacer ces probabilités par leurs estimateurs bayésiens pour une distribution *a priori* uniforme.

"Doubly adaptive biased coin design"

Ce plan, proposé par Eisele (1994), a été notamment considéré par Rosenberger et Hu (2004) dans le cas de deux traitements et par Zhang et al. (2007) (pour une étude détaillée, voir Hu & Zhang, 2004). Il permet également d'obtenir n'importe quelles proportions d'attribution souhaitées. Le choix du traitement t attribué au sujet n dépend la fois de l'estimation de ces proportions et des proportions de sujets $P_n(1), P_n(2) \dots$ qui ont déjà reçu les différents traitements. Si, à l'inclusion du sujet n , les estimations des proportions d'attribution sont $\hat{\psi}_n(1), \hat{\psi}_n(2) \dots$, l'attribution des traitements est effectué suivant des probabilités proportionnelles aux quantités $\hat{\psi}_n(t)(\hat{\psi}_n(t)/P_n(t))^\gamma$, où γ est un entier positif ou nul.

Selon Zhang et al. (2007) la performance de cette règle est comparable à celle de la règle "*Drop-the-Loser*" généralisée.

PROCÉDURES BAYÉSIENNES POUR LES PLANS ADAPTATIFS

Soit n_{t1} and n_{t0} les nombres respectifs de succès et d'échecs pour chacun des T traitements t . Pour tous les dispositifs adaptatifs considérés, la fonction de vraisemblance est proportionnelle à

$$\prod_{t=1}^T \varphi_t^{n_{t1}} (1 - \varphi_t)^{n_{t0}}$$

c'est-à dire proportionnelle à la fonction de vraisemblance associée à la comparaison de proportions binomiales indépendantes. Une solution bayésienne simple et usuelle suppose des distributions *a priori* indépendantes Bêta(ν_{t1}, ν_{t0}) pour chacun des paramètres φ_t . C'est une distribution conjuguée et les distributions *a posteriori* marginales sont encore des Bêta indépendantes: Bêta($\nu_{t1}+n_{t1}, \nu_{t0}+n_{t0}$). L'approche bayésienne permet d'obtenir, à partir de la distribution *a posteriori* conjointe, la distribution de tout paramètre dérivé. Celle-ci peut être facilement approximée en simulant des distributions Bêta indépendantes.

Une solution simple raisonnable pour une distribution *a priori* objective est de prendre pour chaque traitement une Bêta(1/2, 1/2), c'est-à-dire l'*a priori* de Jeffreys pour une proportion binomiale. Dans le cas particulier de deux traitements, on peut ainsi obtenir des inférences sur le rapport, la différence ou le odds-ratio, qui ont des propriétés fréquentistes remarquables (ElQasyr, 2008; Lecoutre, Derzko & ElQasyr, 2010). Ces propriétés se généralisent au cas de plusieurs traitements, comme l'illustre le tableau 1.

10 quadruplets de probabilités de succès, générés aléatoirement et ordonnés, sont considérés. Pour chacun d'eux 10 000 échantillons ont été générés aléatoirement, avec des effectifs $N = 100$ et $N = 200$, ceci pour quatre groupes parallèles équilibrés (GPE), pour la règle "Drop-the-Loser" généralisée (DLG) (pour cette règle, les taux ne sont pas modifiés par les réponses différées) et pour le modèle linéaire à coefficient directeur constant avec $a = 0$. Pour ces deux règles, nous avons considéré des réponses immédiates et des réponses différées. Pour ces dernières, nous avons utilisé le modèle exponentiel d'inclusion (de paramètre λ) et de délai de réponses (de paramètres λ_t). Nous avons pris $\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = 1$.

Tableau 1

Région de crédibilité 95% simultanée pour les φ_t : Taux d'erreur fréquentiste

φ_1	φ_2	φ_3	φ_4	$N = 100$				$N = 200$			
				GPE	DLG	MLC($a = 0$)		GPE	DLG	MLC($a = 0$)	
						imm.	diff.			imm.	diff.
.010	.077	.095	.877	.027	.029	.028	.027	.066	.033	.029	.031
.023	.568	.601	.955	.034	.059	.037	.035	.040	.056	.043	.040
.031	.626	.719	.774	.049	.049	.060	.049	.037	.049	.053	.062
.045	.051	.077	.353	.041	.029	.031	.041	.043	.029	.029	.030
.087	.425	.448	.847	.056	.051	.031	.058	.058	.051	.048	.040
.133	.228	.764	.828	.053	.039	.041	.055	.044	.037	.038	.038
.140	.337	.589	.837	.065	.041	.043	.064	.047	.052	.043	.047
.163	.642	.644	.838	.055	.047	.051	.046	.054	.047	.053	.059
.262	.273	.291	.468	.051	.061	.038	.051	.046	.061	.066	.057
.541	.708	.909	.975	.039	.061	.036	.038	.054	.061	.049	.055

GPE = Groupes Parallèles Equilibrés

DLG = Règle "Drop-the-Loser" Généralisée

MLC($a = 0$) = Modèle Linéaire à coefficient directeur Constant avec $a = 0$

Pour chaque échantillon, nous avons effectué une inférence bayésienne avec les distributions marginales *a priori* indépendantes $\varphi_t \sim \text{Bêta}(1/2, 1/2)$. Utilisant l'indépendance des distributions marginales *a posteriori*, nous avons calculé pour chaque échantillon une région de crédibilité 95% simultanée pour les quatre paramètres φ_t . le tableau 1 donne les proportions d'échantillons pour lesquels les paramètres ne sont pas inclus dans cette région (taux d'erreur fréquentiste).

COMPARAISON DES PLANS

Différents critères ont été utilisés pour comparer les plans. A titre d'illustration, le tableau 2 donne les proportions d'échantillons pour lesquels les estimateurs bayésiens (moyenne de la distribution *a posteriori*) des taux de succès sont classés correctement, c'est-à-dire dans le même ordre que les taux de succès φ_t .

Tableau 2
Classement correct des estimateurs de succès bayésiens

φ_1	φ_2	φ_3	φ_4	$N = 100$				$N = 200$			
				GPE	DLG	MLC($a = 0$)		GPE	DLG	MLC($a = 0$)	
						imm.	diff.			imm.	diff.
.010	.077	.095	.877	.315	.176	.194	.342	.494	.259	.279	.437
.023	.568	.601	.955	.537	.534	.407	.534	.593	.570	.510	.591
.031	.626	.719	.774	.370	.629	.471	.373	.527	.629	.626	.614
.045	.051	.077	.353	.125	.273	.228	.124	.212	.273	.281	.289
.087	.425	.448	.847	.506	.552	.450	.506	.553	.552	.527	.507
.133	.228	.764	.828	.495	.484	.459	.491	.651	.598	.568	.568
.140	.337	.589	.837	.857	.744	.660	.858	.979	.871	.817	.790
.163	.642	.644	.838	.384	.503	.439	.384	.452	.503	.497	.479
.262	.273	.291	.468	.111	.216	.171	.109	.171	.216	.216	.196
.541	.708	.909	.975	.610	.751	.371	.610	.843	.751	.575	.633

GPE = Groupes Parallèles Equilibrés

DLG = Règle "Drop-the-Loser" Généralisée

MLC($a = 0$) = Modèle Linéaire à coefficient directeur Constant avec $a = 0$

imm. = réponses immédiates; diff. = avec réponses différées

Bibliographie

- [1] Bai, Z. D., Hu, F., et Shen, L. (2002). An adaptive design for multi-arm clinical trials. *Journal of Multivariate Analysis*, 81, 1–18.
- [2] Eisele, J. R. (1994). The doubly adaptive biased coin design for sequential clinical trials. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 38, 249–61.
- [3] ElQasyr, K. (2008). *Modélisation et analyse statistique des plans d'expérience séquentiels*. Thèse de doctorat du troisième cycle, Université de Rouen.

- [4] Hu, F., et Zhang, L.-X. (2004). Asymptotic properties of doubly adaptive biased coin designs for multitreatment clinical trials. *Annals of Statistics*, 32, 268–301.
- [5] Ivanova, A. (2003). A play-the-winner-type urn design with reduced variability. *Metrika*, 58, 1–13.
- [6] Lecoutre, B. et ElQasyr, K. (2008). Adaptative designs for multi-arm clinical trials: The play-the-winner rule revisited. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 37, 590–601.
- [7] Lecoutre, B., Derzko, G. et ElQasyr, K. (2010). Frequentist performance of Bayesian inference with response-adaptive designs. Soumis pour publication.
- [8] Rosenberger, W. F. et Hu, F. (2004). Maximizing power and minimizing treatment failures. *Clinical Trials*, 2004, 141–147.
- [9] Sun, R., Cheung, S. H. et Zhang, L.-X. (2007). A generalized drop-the-loser rule for multi-treatment clinical trials. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 137, 2011–2023.
- [10] Zelen, M. (1969). Play the winner rule and the controlled clinical trial. *Journal of the American Statistical Association*, 64, 131–146.
- [11] Zhang, L.-X., Chan, W. S., Cheug, S. H. et Hu, F. (2007). Generalized drop-the-loser urn clinical trials with delayed response. *Statistica Sinica*, 17, 387–409.