Statistický seminář

Blatská, Hlaváčová

Sekvenční přístupy v klinických výzkumech

18. dubna 2024

Úvod

- návrhy/přístupy adaptivní alokace
- klinický výzkum - pacienti vstupují postupně, 2 druhy léčby
- důležitá otázka: Jak rozřadit pacienty?
  - play-the-winner rule (PW), *M. Zelen (1969)*
  - randomized play-the-winner rule (RPW), *Wei and Durham (1978)*
- model urny

Úvod

- *Iglewicz (1983)* - klinická studie rakoviny plic
- *Bartlett et al. (1985)* - klinická studie extrakorporální membránové oxygenace (ECMO)
- *Tamura et al. (1994)* - klinická studie proti depresi s fluoxetinem hydrochloridem
- *Ganguly et al. (1993)* - terapie pulzním elektromagnetickým polem (PEMF), pacienti s revmatoidní artritidou (RA)
  - 1x týdně po dobu cca 16 týdnů
- longitudinální odezvy: binární, ordinální, vícerozměrné ordinální, spojité + prognostické faktory + aplikace

Longitudinální binární odezvy

Situace

Máme dva druhy léčby, které porovnáváme, longitudinální odezvy, celkem n pacientů, přičemž i-tý pacient je měřen k_i-krát v časech $t_{i1} < \cdots < t_{ik_i}$ (nemusí být ekvidistantní). Pacienti do studie nevstupují všichni najednou, ale postupně v nějakém časovém rozmezí, ovšem může se stát, že do studie vstoupí více jedinců ve stejný čas. Proto pro i-tého pacienta označíme x_i čas vstupu do studie a y_i čas výstupu ze studie.

- přiřazení léčby pacientům
- longitudinální verze play-the-winner rule

Longitudinální binární odezvy

- pro i-tého pacienta máme pozorování $\{\delta_i, Z_{ij}, j = 1, \ldots, k_i\}$
- potom pro $i \geq 2m + 1$ máme

$\bullet R_{Ax_i} = \sum_{l=1}^{i-1} \delta_l \sum_{j=1}^{k_l} Z_{lj} I\{t_{lj} < x_i\}$

$\bullet R_{Bx_i} = \sum_{l=1}^{i-1} (1 - \delta_l) \sum_{j=1}^{k_l} Z_{lj} I\{t_{lj} < x_i\}$

$\bullet N_{Ax_i} = \sum_{l=1}^{i-1} \delta_l \sum_{j=1}^{k_l} I\{t_{lj} < x_i\}$

$\bullet N_{Bx_i} = \sum_{l=1}^{i-1} (1 - \delta_l) \sum_{j=1}^{k_l} I\{t_{lj} < x_i\}$

- otázka: Jaká je pravděpodobnost, že i-tý pacient dostane léčbu A vzhledem k předešlým rozřazením léčeb a předešlým odezvám?

Longitudinální binární odezvy

• $\mathbb{P}(\delta_i = 1) = r_i$

• $\mathbb{P}(Z_{ij} = 1|\delta_i) = \pi_{Aj}\delta_i + \pi_{Bj}(1 - \delta_i)$

- rekurzivní vztah

$$r_i = \frac{\alpha + \beta \sum_{l=1}^{i-1} \sum_{j:t_{lj}<x_i} \Big((1 - \pi_{A_j})r_l + \pi_{B_j}(1 - r_l)\Big)}{2\alpha + \beta(N_{Ax_i} + N_{Bx_i})}, i = 2m+1, \dots$$

- proporce pacientů s léčbou A

$$A_{prop} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \delta_i$$

- $\mathbb{E}A_{prop} = \bar{r}$

Longitudinální binární odezvy

- proporce koulí typu A v urně

$$A_{urn-prop} = \frac{\alpha + \beta\{(N_{Ax_{n+1}} - R_{Ax_{n+1}}) + R_{Bx_{n+1}}\}}{2\alpha + \beta(N_{Ax_{n+1}} + N_{Bx_{n+1}})}$$

- $$\mathbb{E}(A_{urn-prop}(t)) = \frac{\alpha + \beta \sum_{l=1}^{n_t} \sum_{j:t_{lj}<t} [(1-\pi_{Aj})r_l + \pi_{Bj}(1-r_l)]}{2\alpha + \beta(N_{At} + N_{Bt})} =: \mathbb{E}_2(t)$$

$$\mathbb{E}(A_{prop}(t)) = \frac{1}{n_t}\left[m + \sum_{i=2m+1}^{n_t} r_i\right] =: \mathbb{E}_1(t)$$

- limitní hodnota (*Biswas and Dewanji (2001)*)

$$\pi_0 = \frac{\sum_{j=1}^{k} \pi_{Bj}}{\sum_{j=1}^{k} (\pi_{Aj} + \pi_{Bj})}$$

Model pro ilustraci

Pro ilustraci uvažujme jednoduchý model, kde $\pi_{A1} = q_A$, $\pi_{B1} = q_B$ a navíc $P(Z_{ij} = 1 | Z_{i1} = z_{i1}, \ldots, Z_{i,j-1} = z_{i,j-1}, \delta_i)$ závisí pouze na δ_i a na čase uplynulém od posledního neúspěchu.

Dále definujeme $q_{Aj} = 1 - (1 - q_A)^j$ a $q_{Bj} = 1 - (1 - q_B)^j$.

Nyní už můžeme spočítat $\mathbb{E}_1(t)$ a $\mathbb{E}_2(t)$ nahrazením q_{Aj} za π_{Aj} a q_{Bj} za π_{Bj}.

Pro ilustraci dále uvažujeme

- $\forall i : k_i = 10$ (+ stejné rozestupy), $n = 100, m = 2, \alpha = 2, \beta = 1$
- pacienti do studie vstupují po jednom a jsou mezi nimi rozestupy 12 časů měření

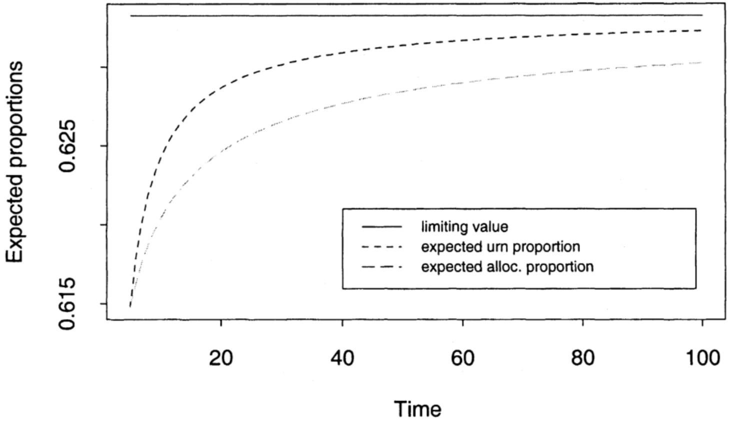

Figure 5.2.1: Expected Urn and Allocation Proportions at Different Time Points with $(q_A, q_B) = (0.2, 0.5)$ and the Limiting Value π_0. Here $k = 10$ and Patients Enter the Study One at a Time with a Gap of 12 Monitoring Times.

Longitudinální binární odezvy

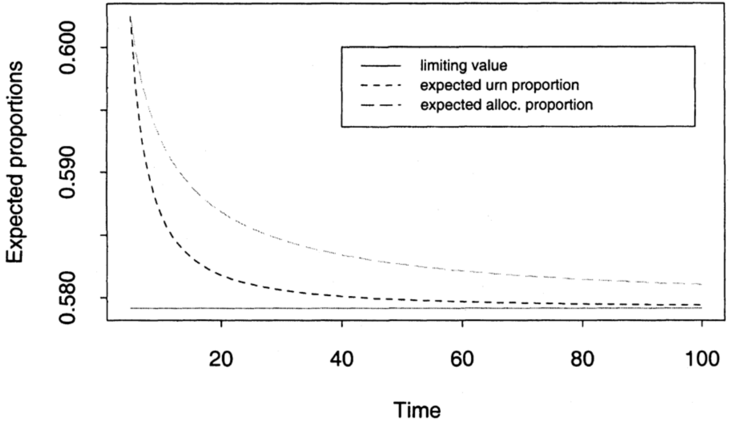

Figure 5.2.2: Expected Urn and Allocation Proportions at Different Time Points with $(q_A, q_B) = (0.5, 0.8)$ and the Limiting Value π_0. Here $k = 10$ and Patients Enter the Study One at a Time with a Gap of 12 Monitoring Times.

Longitudinální ordinální odezvy

- ordinální kategorická škála
- Z_{ij}, j-tá odezva pro i-tého pacienta, kategorie $0, 1, \ldots, K$
- model urny
- změna

$$N_{Ax_i} = K \sum_{l=1}^{i-1} \delta_i \sum_{j=1}^{k_l} I\{t_{lj} < x_i\}$$

- označme $\mathbb{E}(Z_{ij}|\delta_i) = e_{Aj}\delta_i + e_{Bj}(1-\delta_i) =>$ rekurzivní vztah

$$r_i = \frac{\alpha + \beta \sum_{l=1}^{i-1} \sum_{j:t_{lj}<x_i} \left((K - e_{A_j})r_l + e_{B_j}(1 - r_l)\right)}{2\alpha + \beta(N_{Ax_i} + N_{Bx_i})}, i = 2m+1, \ldots$$

Longitudinální vícerozměrné ordinální odezvy

- pro dvojici (i,j) uvažujeme M-složkový vektor odezev Z_{ij}, kde pro $s \in \{1, \ldots, M\}$ může Z_{ijs} nabývat hodnot $0, \ldots, K$
- potom pro $i \geq 2m + 1$ máme

•$R_{Ax_i s} = \sum_{l=1}^{i-1} \delta_l \sum_{j=1}^{k_l} Z_{ljs} I\{t_{lj} < x_i\}$

•$R_{Bx_i s} = \sum_{l=1}^{i-1} (1 - \delta_l) \sum_{j=1}^{k_l} Z_{ljs} I\{t_{lj} < x_i\}$

•$N_{Ax_i} = K \sum_{l=1}^{i-1} \delta_l \sum_{j=1}^{k_l} I\{t_{lj} < x_i\}$

•$N_{Bx_i} = K \sum_{l=1}^{i-1} (1 - \delta_l) \sum_{j=1}^{k_l} I\{t_{lj} < x_i\}$

- $\mathbb{P}(\delta_i = 1|data) = \frac{\alpha + \sum_{s=1}^{M} \beta_s \{(N_{Ax_i} - R_{Ax_i s}) + R_{Bx_i s}\}}{2\alpha + (N_{Ax_i} + N_{Bx_i}) \sum_{s=1}^{M} \beta_s}$

Označíme-li $\mathbb{E}(Z_{ijs}|\delta_i) = e_{Ajs}\delta_i + e_{Bjs}(1 - \delta_i)$, potom stejně jako v předchozím můžeme spočítat

- $r_i = \frac{\alpha + \sum_{s=1}^{M} \beta_s \sum_{j:t_{jl} < x_i} \left((K - e_{Ajs}) r_l + e_{Bjs}(1 - r_l) \right)}{2\alpha + \beta(N_{Ax_i} + N_{Bx_i})}$

a opět můžeme najít $\mathbb{E}_1(t)$ a $\mathbb{E}_2(t)$.

Začlenění prognostických faktorů

- longitudinální binární odezvy, binární prognostický faktor ω
- urnový model
  - $\omega = 1$
  - $\omega = 0$

$$\bullet R^1_{Ax_i} = \sum_{l=1}^{i-1} \delta_l \omega_l \sum_{j=1}^{k_l} Z_{lj} I\{t_{lj} < x_i\}$$
$$\bullet N^1_{Ax_i} = \sum_{l=1}^{i-1} \delta_l \omega_l \sum_{j=1}^{k_l} I\{t_{lj} < x_i\}$$

- podmíněná pravděpodobnost alokace pro i-tého vstupujícícho pacienta
- označme $P(Z_{ij} = 1|\delta_i, \omega_i) = (\pi_{Ai}\delta_i + \pi_{Bi}(1 - \delta_i))a^{\omega_i}, a \in (0, 1) =>$ rekurzivní vztah pro r_i

Longitudinální spojité odezvy

V případě spojitých odezev uvažujme následující model

- $Y_{ij} = \mu_A \delta_i + \mu_B(1 - \delta_i) + \omega_{ij}^T \theta + \epsilon_{ij}$, kde $\epsilon_i = (\epsilon_{i1}, \dots, \epsilon_{ik_i})^T$ má k_i rozměrné normální rozdělení s nulovou střední hodnotou, μ_A a μ_B označují efekty léčeb (bez vlivu prognostických faktorů), θ je vektor parametrů asociovaných s ω_{ij}.

Pro přiřazení léčby i-tému pacientovi odhadneme $\hat{\mu_A}(x_i-) - \hat{\mu_B}(x_i-)$ a poté opět můžeme spočítat

- $\mathbb{P}(\delta_i = 1|data) = G[\hat{\mu_A}(x_i-) - \hat{\mu_B}(x_i-)]$, kde G je vhodně zvolená distribuční funkce symetrické (kolem 0) náhodné veličiny.
- více detailů v *Bandyopadhyay and Biswas (2001)*

Aplikace

- terapie pulzním elektromagnetickým polem (PEMF)
- PEMF (léčba A) x placebo (léčba B)
- léčba téměř 16 týdnů, léčeni 3x týdně, stav 1x týdně
- první 4 pacienti náhodně, urna $\alpha = 2, \beta = 1$
- neúspěch - lék proti bolesti

Table 5.7.1: Summarized Data from the PEMF Trial

Entry times	No. of entries	Treatment applied	Number of observations	Number of recurrences
0	4	T, T, P, P	61, 62, 34, 48	0, 0, 5, 5
23	1	T	45	0
51	3	T, T, P	49, 47, 48	0, 1, 1
62	5	T, T, P, T, T	46, 46, 47, 45, 41	0, 0, 0, 0, 1
109	4	T, T, P, T	40, 36, 35, 21	0, 1, 1, 0
149	5	T, P, T, T, T	10, 10, 7, 10, 10	0, 0, 1, 0, 0

Aplikace

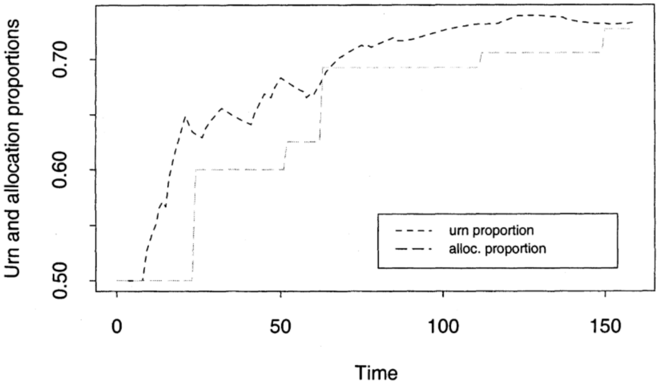

Figure 5.7.1: Observed Urn and Allocation Proportions at Different Time Points in the PEMF Trial.

Děkujeme za pozornost!