Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster

medizinische
fakultät
Westfälische
Wilhelms-Universität Münster

Adaptive Bayes-Verfahren mit Predictive Probabilities als Entscheidungskriterium in klinischen Studien

Dr. rer. nat. Joachim Gerß, Dipl.-Stat.

joachim.gerss@ukmuenster.de

Institute of Biostatistics and Clinical Research

IBKF
Institut für Biometrie und
Klinische Forschung

Übersicht

1. Problemstellung
2. Gruppensequentiell-adaptives Studiendesign
3. Bayes-Verfahren
    a. Fallzahl-Rekalkulation
    b. Futility Stop
4. Simulation
5. Zusammenfassung und Diskussion

1. Problemstellung

- Klinische Studie mit 2 Behandlungsgruppen
- Normalverteilte Zielgröße
- Gruppe 1: $\bar{X}_1 \sim N\left(\mu_1, \frac{\sigma^2}{n}\right)$, mit bekannter Varianz σ^2
- Gruppe 0: $\bar{X}_0 \sim N\left(\mu_0, \frac{\sigma^2}{n}\right)$
- $\delta \coloneqq \mu_1 - \mu_0$
- H_0: $\delta \leq 0$ versus H_1: $\delta > 0$, $\alpha = 0.025$
- Teststatistik: $Z \coloneqq \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{\sqrt{2\sigma^2/n}} \sim N(0,1)$ unter H_0
- $p = 1 - \Phi(z)$

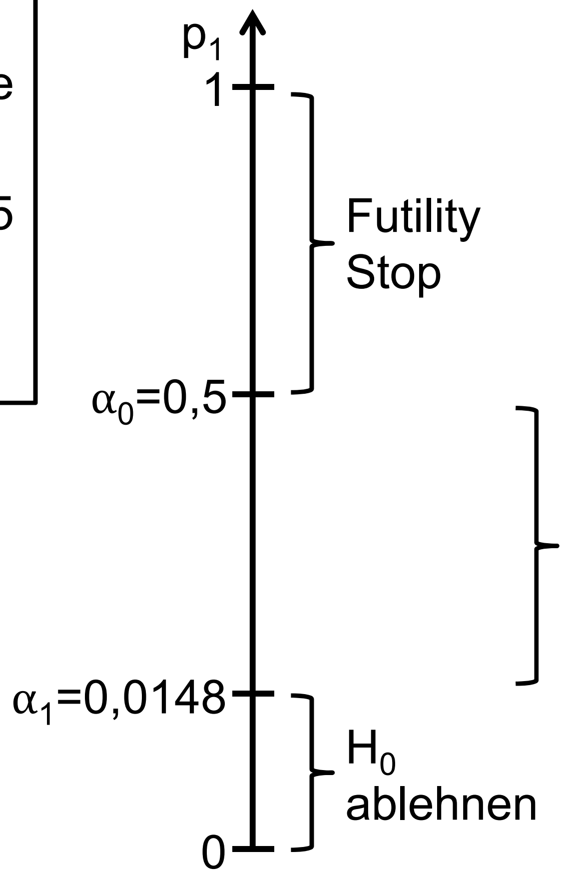
2. Gruppensequentiell-adaptives Studiendesign
Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

n_1=35 Fälle pro Gruppe

Information rate 0.5

Teststatistik Z_1

$p_1 = 1 - \Phi(z_1)$



Fortsetzung mit n_2 Fällen pro Gruppe

Teststatistik Z_2 , $p_2 = 1 - \Phi(z_2)$

H_0 ablehnen, falls

$$C(p_1, p_2) := 1 - \emptyset[w_1 \emptyset^{-1}(1 - p_1) + w_2 \emptyset^{-1}(1 - p_2)]$$
$$\leq \alpha_c = \alpha_1 = 0{,}0148$$

$$\Leftrightarrow p_2 \leq 1 - \emptyset\left[\frac{\emptyset^{-1}(1-\alpha_c) - w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1)}{w_2}\right] =: CEF(p_1)$$

mit $w_1 = w_2 = \sqrt{1/2}$

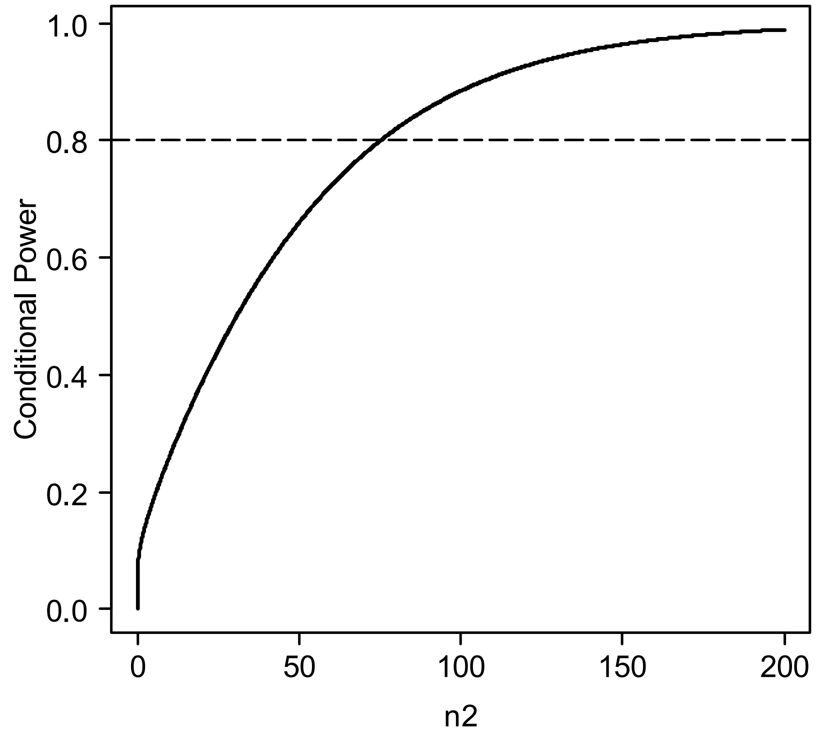
2. Gruppensequentiell-adaptives Studiendesign Fallzahl-Rekalkulation

- Sei $\alpha_1 < p_1 \leq \alpha_0$
- Conditional Power $1\text{-}\beta_c$

  $$1 - \beta_c = Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1) \mid p_1, \delta \,]$$

  $$= 1 - \emptyset\left[\emptyset^{-1}(1 - CEF(p_1)) - \frac{\delta}{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{n_2}{2}}\right]$$

- Ziel: $1\text{-}\beta_c = 0.8$ bei wahrem Effekt δ (!)
- Setze $\delta = \bar{X}_1 - \bar{X}_0$
  (beobachtete Mittelwertdifferenz in 1. Stufe)
- $35 \leq n_2 \leq 100$



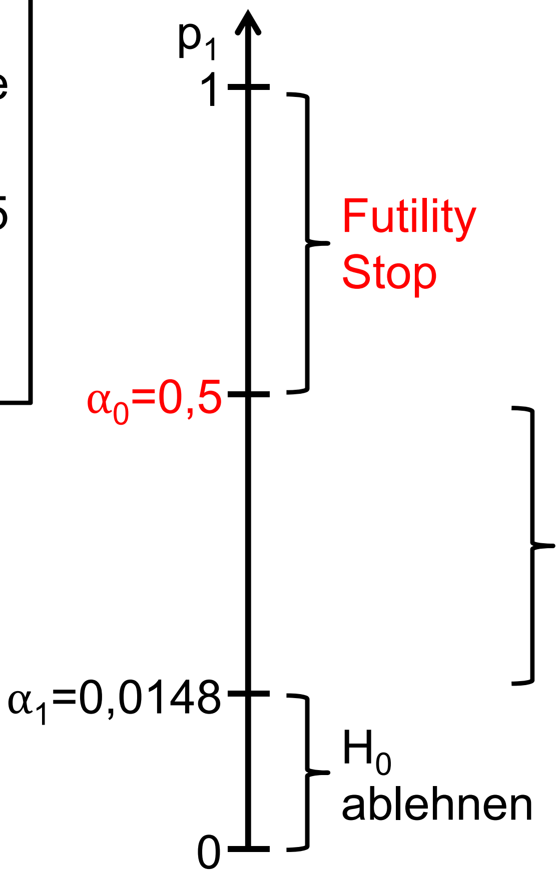
2. Gruppensequentiell-adaptives Studiendesign
Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

n_1=35 Fälle pro Gruppe

Information rate 0.5

Teststatistik Z_1

$p_1 = 1 - \Phi(z_1)$



Fortsetzung mit n_2 Fällen pro Gruppe

so dass $1-\beta_c=0.8$ ($35 \le n_2 \le 100$)

Teststatistik Z_2 , $p_2 = 1 - \Phi(z_2)$

H_0 ablehnen, falls

$$C(p_1, p_2) := 1 - \emptyset[w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1) + w_2 \emptyset^{-1}(1-p_2)]$$

$$\le \alpha_c = \alpha_1 = 0{,}0148$$

$$\Leftrightarrow p_2 \le 1 - \emptyset\left[\frac{\emptyset^{-1}(1-\alpha_c) - w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1)}{w_2}\right] =: CEF(p_1)$$

mit $w_1 = w_2 = \sqrt{1/2}$

3a. Bayes-Verfahren zur Fallzahl-Rekalkulation

- Sei $\alpha_1 < p_1 \leq \alpha_0$
- Conditional Power $1-\beta_c$

$$1-\beta_c = Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1) \mid p_1, \delta \,]$$

$$= 1 - \emptyset\left[\emptyset^{-1}\left(1 - CEF(p_1)\right) - \frac{\delta}{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{n_2}{2}}\right]$$

- Ziel: $1-\beta_c=0.8$ bei wahrem Effekt δ (!)
- ~~Setze $\delta = \bar{X}_1 - \bar{X}_0$ (beobachtete Mittelwertdifferenz in 1. Stufe)~~
- Bayesian Predictive Power (BPP)

$$BPP = \int Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1) \mid p_1, \delta \,] \cdot f_{\delta|\bar{x}_1,\bar{x}_0}(\delta)\, d\delta \quad \text{mit} \quad \delta|\bar{x}_1,\bar{x}_0 \sim N\left(\bar{x}_1 - \bar{x}_0, \frac{2\sigma^2}{n_1}\right)$$

$$= 1 - \emptyset\left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2}\cdot\emptyset^{-1}\left(1-CEF(p_1)\right)-(\bar{x}_1-\bar{x}_0)}{\sqrt{2\sigma^2/n_2+2\sigma^2/n_1}}\right]$$

3a. Bayes-Verfahren zur Fallzahl-Rekalkulation

- Sei $\alpha_1 < p_1 \leq \alpha_0$
- Conditional Power $1\text{-}\beta_c$

$$1-\beta_c = Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1)\mid p_1, \delta\,]$$

$$= 1 - \emptyset\left[\emptyset^{-1}\big(1-CEF(p_1)\big) - \frac{\delta}{\sigma}\cdot\sqrt{\frac{n_2}{2}}\right] = 1-\emptyset\left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2}\cdot\emptyset^{-1}\big(1-CEF(p_1)\big)-\delta}{\sqrt{2\sigma^2/n_2}}\right]$$

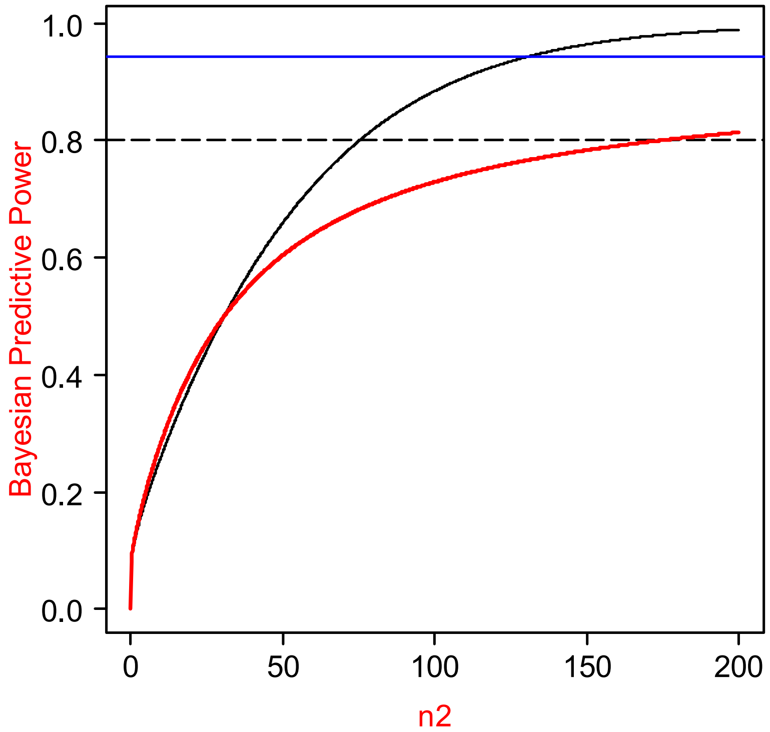
- Ziel: $1\text{-}\beta_c$=0.8 bei wahrem Effekt δ (!)
- ~~Setze $\delta = \bar{X}_1 - \bar{X}_0$ (beobachtete Mittelwertdifferenz in 1. Stufe)~~
- Bayesian Predictive Power (BPP)

$$BPP = \int Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1)\mid p_1, \delta\,]\cdot f_{\delta\mid\bar{x}_1,\bar{x}_0}(\delta)\, d\delta \quad \text{mit} \quad \delta\mid\bar{x}_1,\bar{x}_0 \sim N\left(\bar{x}_1-\bar{x}_0, \frac{2\sigma^2}{n_1}\right)$$

$$= 1-\emptyset\left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2}\cdot\emptyset^{-1}\big(1-CEF(p_1)\big)-(\bar{x}_1-\bar{x}_0)}{\sqrt{2\sigma^2/n_2+2\sigma^2/n_1}}\right]$$

3a. Bayes-Verfahren zur Fallzahl-Rekalkulation

$$BPP_{max} := \lim_{n_2 \to \infty} BPP = \emptyset\left(\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_0}{\sqrt{2\sigma^2/n_1}}\right) < 1$$



- Sei $\alpha_1 < p_1 \leq \alpha_0$
- Conditional Power $1-\beta_c$

$$1 - \beta_c = Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1) \mid p_1, \delta\,]$$

$$= 1 - \emptyset\left[\emptyset^{-1}\left(1 - CEF(p_1)\right) - \frac{\delta}{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{n_2}{2}}\right]$$

- Ziel: $1-\beta_c=0.8$ bei wahrem Effekt δ (!)
- ~~Setze $\delta = \bar{X}_1 - \bar{X}_0$~~
  ~~(beobachtete Mittelwertdifferenz in 1. Stufe)~~
- Bayesian Predictive Power (BPP)

$$BPP = \int Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1) \mid p_1, \delta\,] \cdot f_{\delta|\bar{x}_1,\bar{x}_0}(\delta)\, d\delta \quad \text{mit} \quad \delta|\bar{x}_1, \bar{x}_0 \sim N\left(\bar{x}_1 - \bar{x}_0, \frac{2\sigma^2}{n_1}\right)$$

$$= 1 - \emptyset\left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2}\cdot\emptyset^{-1}\left(1 - CEF(p_1)\right) - (\bar{x}_1 - \bar{x}_0)}{\sqrt{2\sigma^2/n_2 + 2\sigma^2/n_1}}\right]$$

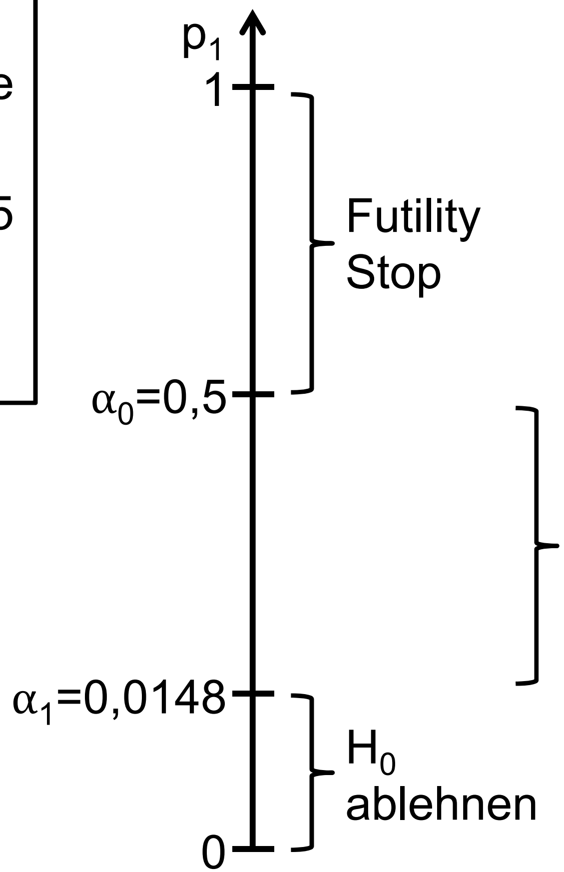
3a. Bayes-Verfahren zur Fallzahl-Rekalkulation Gruppensequentiell-adaptives Studiendesign Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

n_1=35 Fälle pro Gruppe

Information rate 0.5

Teststatistik Z_1

$p_1 = 1 - \Phi(z_1)$



Fortsetzung mit n_2 Fällen pro Gruppe

so dass $\cancel{1-\beta_c}$ BPP=0.8 ($35 \leq n_2 \leq 100$)

Teststatistik Z_2 , $p_2 = 1 - \Phi(z_2)$

H_0 ablehnen, falls

$$C(p_1, p_2) := 1 - \emptyset[w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1) + w_2 \emptyset^{-1}(1-p_2)]$$

$$\leq \alpha_c = \alpha_1 = 0{,}0148$$

$$\Leftrightarrow p_2 \leq 1 - \emptyset\left[\frac{\emptyset^{-1}(1-\alpha_c) - w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1)}{w_2}\right] =: CEF(p_1)$$

mit $w_1 = w_2 = \sqrt{1/2}$

3b. Bayes-Verfahren für Futility Stop Gruppensequentiell-adaptives Studiendesign Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

n_1=35 Fälle pro Gruppe

Information rate 0.5

Teststatistik Z_1

$p_1 = 1 - \Phi(z_1)$

p_1

1

Futility Stop

α_0=0,5

α_1=0,0148

H_0 ablehnen

0

Fortsetzung mit n_2 Fällen pro Gruppe

so dass $\cancel{1-\beta_c}$ BPP=0.8 ($35 \le n_2 \le 100$)

Teststatistik Z_2 , $p_2 = 1 - \Phi(z_2)$

H_0 ablehnen, falls

$$C(p_1, p_2) := 1 - \emptyset[w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1) + w_2 \emptyset^{-1}(1-p_2)]$$

$$\le \alpha_c = \alpha_1 = 0{,}0148$$

$$\Leftrightarrow p_2 \le 1 - \emptyset\left[\frac{\emptyset^{-1}(1-\alpha_c) - w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1)}{w_2}\right] =: CEF(p_1)$$

mit $w_1 = w_2 = \sqrt{1/2}$

3b. Bayes-Verfahren für Futility Stop

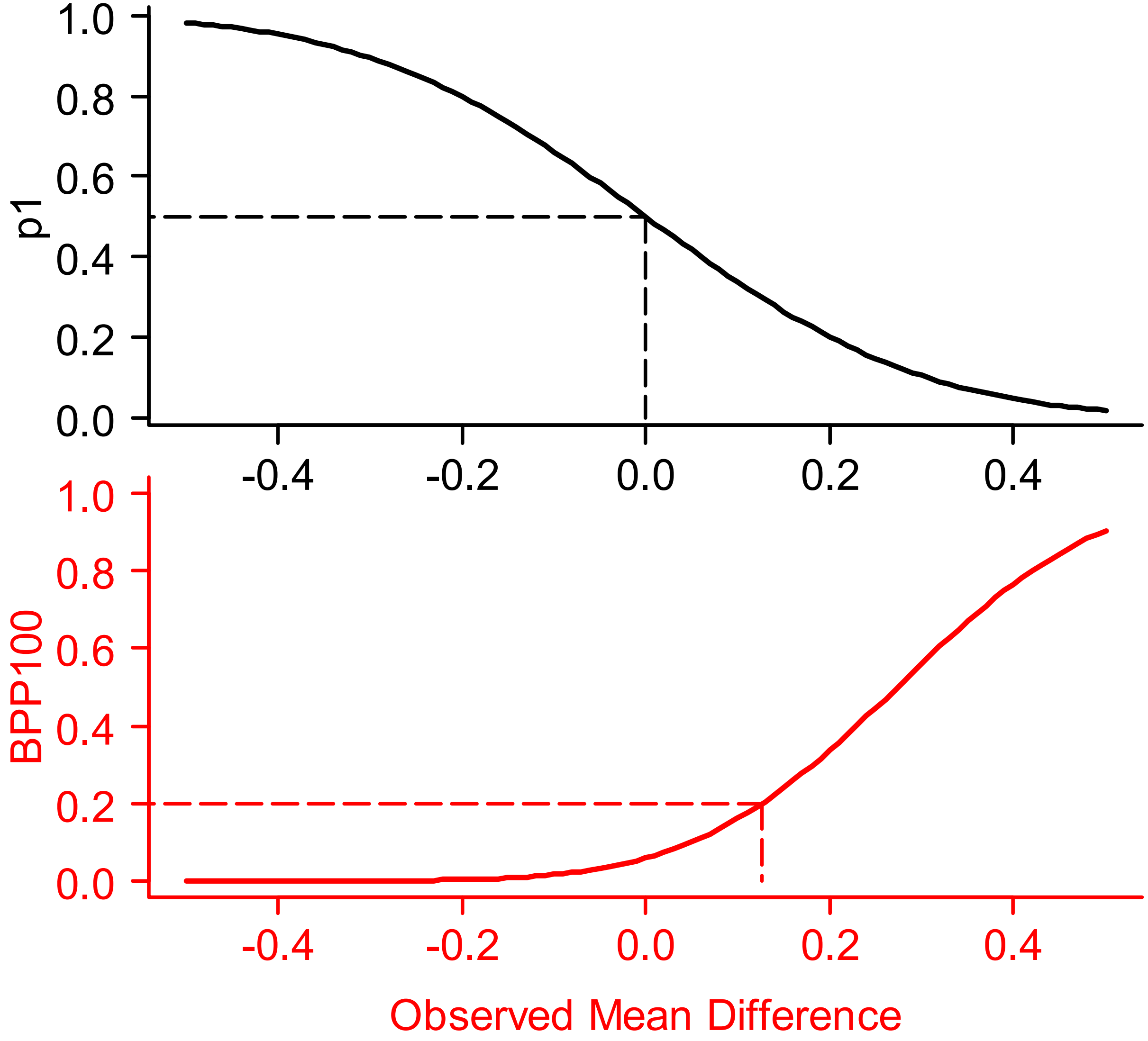
- Sei $p_1 > \alpha_1$
- Bayesian Predictive Power (BPP)

$$BPP = \int Prob[\, p_2 \leq CEF(p_1) \mid p_1, \delta \,] \cdot f_{\delta|\bar{x}_1,\bar{x}_0}(\delta)\, d\delta \quad \text{mit} \quad \delta|\bar{x}_1,\bar{x}_0 \sim N\left(\bar{x}_1 - \bar{x}_0, \frac{2\sigma^2}{n_1}\right)$$

$$= 1 - \emptyset\left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2}\cdot\emptyset^{-1}\big(1-CEF(p_1)\big)-(\bar{x}_1-\bar{x}_0)}{\sqrt{2\sigma^2/n_2+2\sigma^2/n_1}}\right]$$

- ($35 \leq n_2 \leq 100$)
- Bei n_2=100: BPP_{100} = ?
- Falls BPP_{100} <0.2 => Futility Stop

3b. Bayes-Verfahren für Futility Stop



3b. Bayes-Verfahren für Futility Stop Gruppensequentiell-adaptives Studiendesign Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

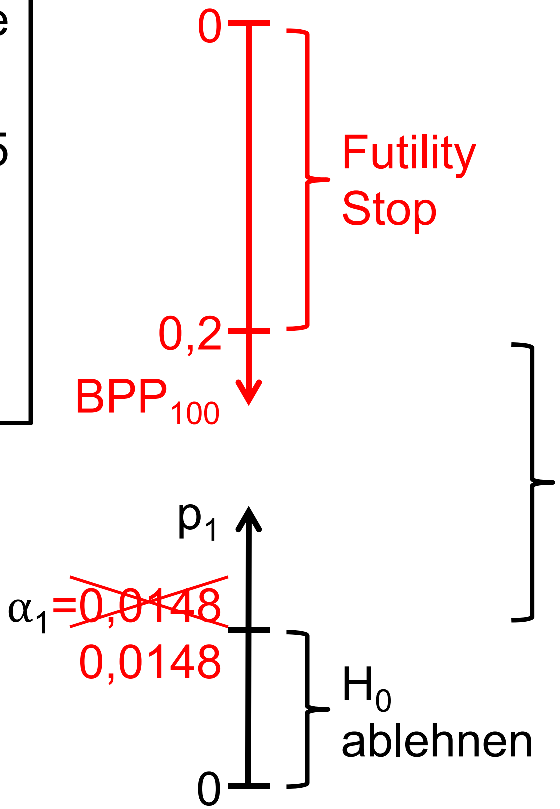
n_1=35 Fälle pro Gruppe

Information rate 0.5

Teststatistik Z_1

$p_1 = 1 - \Phi(z_1)$

BPP_{100}



Fortsetzung mit n_2 Fällen pro Gruppe

so dass $\cancel{1-\beta_c}$ BPP=0.8 ($35 \leq n_2 \leq 100$)

Teststatistik Z_2 , $p_2 = 1 - \Phi(z_2)$

H_0 ablehnen, falls

$$C(p_1, p_2) := 1 - \emptyset[w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1) + w_2 \emptyset^{-1}(1-p_2)]$$

$$\leq \alpha_c = \alpha_1 = \cancel{0{,}0148}\ 0{,}0148$$

$$\Leftrightarrow p_2 \leq 1 - \emptyset\left[\frac{\emptyset^{-1}(1-\alpha_c) - w_1 \emptyset^{-1}(1-p_1)}{w_2}\right] =: CEF(p_1)$$

mit $w_1 = w_2 = \sqrt{1/2}$

4. Simulation

	Fehler 1. Art / Power			Fallzahl (pro Gruppe)			Futility Stops	
	Klassisch	Bayes		Klassisch	Bayes		Klassisch	Bayes
$\delta/\sigma = 0$	0,025	0,025		131,4	132,6		–	–
$\delta/\sigma = 0{,}2$	0,269	0,282		118,6	122,6		–	–
$\delta/\sigma = 0{,}4$	0,803	0,827		91,6	97,9		–	–
$\delta/\sigma = 0{,}5$	0,940	0,955		75,7	81,7		–	–
$\delta/\sigma = 0{,}6$	0,985	0,992		61,1	65,8		–	–
$\delta/\sigma = 0{,}8$	0,999	1,000		42,4	44,0		–	–
$\delta/\sigma = 1$	1,000	1,000		36,3	36,5		–	–

4. Simulation

	Fehler 1. Art / Power			Fallzahl (pro Gruppe)			Futility Stops	
	Klassisch	Bayes		Klassisch	Bayes		Klassisch	Bayes
$\delta/\sigma = 0$	0,025	0,025		81,4	62,6		0,499	0,700
$\delta/\sigma = 0,2$	0,266	0,268		98,6	84,8		0,200	0,377
$\delta/\sigma = 0,4$	0,791	0,776		86,9	85,2		0,046	0,125
$\delta/\sigma = 0,5$	0,929	0,914		73,6	75,5		0,018	0,058
$\delta/\sigma = 0,6$	0,980	0,970		60,7	63,3		0,006	0,024
$\delta/\sigma = 0,8$	0,999	0,997		42,3	43,9		0,000	0,002
$\delta/\sigma = 1$	1,000	1,000		36,2	36,5		0,000	0,000

5. Zusammenfassung und Diskussion

- Parallele Nutzung von Bayes-Verfahren im Rahmen klassischer Designs
- Bayesian Predictive Power:
- Fallzahl-Rekalkulation mit korrekter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage
- Angemessene Entscheidung über möglichen Futility-Stop
- Bewertung klassischer Stopp-Kriterien (!)

Literature

- Jennison C, Turnbull BW (1999). Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Interdisciplinary Statistics Series.
- Chow SC, Chang M (2012). Adaptive Design Methods in Clinical Trials. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series.
- Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP (2004). Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation. New York: Wiley.
- Berry SM, Carlin BP, Lee JJ, Müller P (2010). Bayesian Adaptive Methods for Clinical Trials. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series.