

Optimal approximate designs for comparison with control in dose-escalation studies

Samuel Rosa a Radoslav Harman

Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
Univerzity Komenského

15. 9. 2016

Optimálne aproximatívne dizajny experimentov
pre porovnanie s placebom v klinických štúdiách
so zvyšujúcou sa dávkou lieku

Samuel Rosa a Radoslav Harman

Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
Univerzity Komenského

15. 9. 2016

Štúdie so zvyšujúcou sa dávkou lieku

- *Dose-escalation studies*
- nový liek sa testuje po prvýkrát na ľuďoch
- Zvolíme n dávok lieku zoradených podľa veľkosti
- N ľudí rozdelíme do n kohort (skupín)
 - jednotlivým subjektom podáme vybranú *dávku* alebo *placebo* (látka bez účinku tváriaca sa ako liek)

Štúdie so zvyšujúcou sa dávkou lieku

- *Dose-escalation studies*
- nový liek sa testuje po prvýkrát na ľuďoch
- Zvolíme n dávok lieku zoradených podľa veľkosti
- N ľudí rozdelíme do n kohort (skupín)
 - jednotlivým subjektom podáme vybranú *dávku* alebo *placebo* (látka bez účinku tváriaca sa ako liek)
- 1. kohorta - niektorým subjektom je podaná 1. dávka, niektorým placebo
- 2. kohorta - placebo alebo prvé 2 najnižšie dávky
- ...
- n -tá kohorta - placebo alebo ľubovoľná dávka

Štúdie so zvyšujúcou sa dávkou lieku

- *Dose-escalation studies*
- nový liek sa testuje po prvýkrát na ľuďoch
- Zvolíme n dávok lieku zoradených podľa veľkosti
- N ľudí rozdelíme do n kohort (skupín)
 - jednotlivým subjektom podáme vybranú *dávku* alebo *placebo* (látka bez účinku tváriaca sa ako liek)
- 1. kohorta - niektorým subjektom je podaná 1. dávka, niektorým placebo
- 2. kohorta - placebo alebo prvé 2 najnižšie dávky
- ...
- n -tá kohorta - placebo alebo ľubovoľná dávka
- **cieľ** - zistiť, či sú tieto dávky bezpečné (neohrozujúce život) a pozorovať ich vedľajšie účinky
- ak sa pozorujú nežiadúce účinky, štúdia sa zastaví

- Marec 2006 - zlyhanie dose-escalation štúdie firmy TeGenero
- Reakcia na TeGenero štúdiu: Royal Statistical Society sformovala pracovnú skupinu na analýzu dose-escalation štúdií

Senn, S., Amin, D., Bailey, R. A., Bird, S. M., Bogacka, B., Colman, P., Garrett, A., Grieve, A., Lachmann, P. (2007): Statistical issues in first-in-man studies, *Journal of the Royal Statistical Society: Series A* 170(3), pp. 517-579

- odporúčania ohľadom dose-escalation štúdií
- 1 kapitola o dizajne

- Marec 2006 - zlyhanie dose-escalation štúdie firmy TeGenero
- Reakcia na TeGenero štúdiu: Royal Statistical Society sformovala pracovnú skupinu na analýzu dose-escalation štúdií

Senn, S., Amin, D., **Bailey, R. A.**, Bird, S. M., Bogacka, B., Colman, P., Garrett, A., Grieve, A., Lachmann, P. (2007): Statistical issues in first-in-man studies, *Journal of the Royal Statistical Society: Series A* 170(3), pp. 517-579

- odporúčania ohľadom dose-escalation štúdií
- 1 kapitola o dizajne

- R. A. Bailey na správu pracovnej skupine naviazala článkom

Bailey, R. A. (2009): Designs for dose-escalation trials with quantitative responses, *Statistics in Medicine* 28, pp. 3721–3738

- pristupovala k dose-escalation štúdiám ako ku tzv. blokovým experimentom

$$Y_i = \mu + \tau_{u(i)} + \theta_{k(i)} + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, N, \quad (1)$$

- Y_i - výsledok merania
- $u(i) \in \{0, 1, \dots, n\}$ - ošetrorenie zvolené pre i -te meranie
- $u = 0$ - placebo; $u = 1, \dots, n$ - dávky lieku
- $\tau = (\tau_0, \dots, \tau_n)^T$ - vplyvy ošetrorení
- $k(i) \in \{1, \dots, t\}$ - kohorty
- $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_t)^T$ - vplyvy kohort
- μ - konštantný prvok (celkový priemerný vplyv)
- $\{\varepsilon_i\}$ - nekorelované náhodné chyby, $E(\varepsilon_i) = 0$, $\text{Var}(\varepsilon_i) = \sigma^2$

- predpokladáme, že každá kohorta má rovnakú veľkosť
- dizajn ξ - v každej kohorte určuje koľkým ľuďom dáme ktorú dávku (resp. placebo)

- predpokladáme, že každá kohorta má rovnakú veľkosť
- dizajn ξ - v každej kohorte určuje koľkým ľuďom dáme ktorú dávku (resp. placebo)
- napr. pre $n = 3$ dávky, a teda 3 kohorty:

$u \backslash k$	1	2	3
0	4	2	1
1	4	2	1
2	0	4	2
3	0	0	4

- $u = 0$ - placebo; $u = 1, 2, 3$ - dávky lieku
- k - číslo kohorty

Exaktný dizajn: v každej kohorte určuje koľkým ľuďom dáme ktorú dávku (resp. placebo)

Aproximatívny dizajn:

- aká časť z celkového počtu ľudí je pridelená danej dávke (resp. placebo) v danej kohorte
- v tabuľke: ľubovoľné nezáporné reálne čísla, ktoré sa sčítajú na jednotku

Aproximatívny dizajn: aká časť z celkového počtu ľudí je pridelená danej dávke (resp. placebo) v danej kohorte

Exaktný vs. Aproximatívny dizajn

$u \backslash k$	1	2	3
0	4	2	1
1	4	2	1
2	0	4	2
3	0	0	4

$u \backslash k$	1	2	3
0	4/24	2/24	1/24
1	4/24	2/24	1/24
2	0	4/24	2/24
3	0	0	4/24

Bailey (2009):

- porovnanie všetkých dvojíc ošetrení $\tau_i - \tau_j$, $i < j$
- niektoré typy *exaktných* dizajnov a všeobecné princípy, ktoré by mali znižovať varianciu
- komentár Senna na Bailey (2009): porovnanie dávok s placebom môže byť zmysluplnejšie

Bailey (2009):

- porovnanie všetkých dvojíc ošetrení $\tau_i - \tau_j$, $i < j$
- niektoré typy *exaktných* dizajnov a všeobecné princípy, ktoré by mali znižovať varianciu
- komentár Senna na Bailey (2009): porovnanie dávok s placebom môže byť zmysluplnejšie

Tu:

- *aproximatívne* dizajny
- odhadnúť vplyvy dávok relatívne voči placebo:
 $\tau_1 - \tau_0, \dots, \tau_n - \tau_0$ - systém kontrastov $\mathbf{Q}^T \boldsymbol{\tau}$
- optimálne dizajny pre zvolené kritéria optimality

- kritérium optimality $\Phi : \Xi \rightarrow \mathbb{R}_+$
- $\Phi(\xi)$ meria 'kvalitu' dizajnu ξ
- Φ -optimálny dizajn maximalizuje $\Phi(\mathbf{N}_Q(\xi))$

- kritérium optimality $\Phi : \Xi \rightarrow \mathbb{R}_+$
- $\Phi(\xi)$ meria 'kvalitu' dizajnu ξ
- Φ -optimálny dizajn maximalizuje $\Phi(\mathbf{N}_{\mathbf{Q}}(\xi))$

Tu:

- porovnanie dávok s placebom
- odhadujeme systém kontrastov

$$\mathbf{Q}^T \boldsymbol{\tau} = (\tau_1 - \tau_0, \dots, \tau_n - \tau_0)^T$$

- Φ by malo vyjadrovať kvalitu dizajnu vzhľadom na odhadovanie $\mathbf{Q}^T \boldsymbol{\tau}$

- Φ by malo vyjadrovať kvalitu dizajnu vzhľadom na odhadovanie $\mathbf{Q}^T \tau$
- *informačná matica* $\mathbf{N}_{\mathbf{Q}}(\xi)$
 - vyjadruje koľko informácie o $\mathbf{Q}^T \tau$ nám poskytuje (aproximatívny) dizajn ξ
 - je inverznou maticou ku variančnej matici MNŠ odhadu $\mathbf{Q}^T \tau$ (až na pre násobenie konštantou)
- mnohé kritériá merajú 'veľkosť' informačnej matice
- napríklad *D*-, *A*-, *E*-optimalita
- $\Phi_D(\xi) = \det(\mathbf{N}_{\mathbf{Q}}(\xi))$, $\Phi_A(\xi) = \text{trace}(\mathbf{N}_{\mathbf{Q}}^{-1}(\xi))^{-1}$,
 $\Phi_E(\xi) = \lambda_{\min}(\mathbf{N}_{\mathbf{Q}}(\xi))$

Sennov dizajn

- v každej kohorte dá polovicu ľudí na placebo a druhú polovicu na momentálne najvyššiu dávku
- $\xi(0, k) = 1/(2n)$, $\xi(k, k) = 1/(2n)$, $k = 1, \dots, n$
 $\xi(u, k) = 0$ inak

Sennov dizajn

- v každej kohorte dá polovicu ľudí na placebo a druhú polovicu na momentálne najvyššiu dávku
- $\xi(0, k) = 1/(2n)$, $\xi(k, k) = 1/(2n)$, $k = 1, \dots, n$
 $\xi(u, k) = 0$ inak
- Sennov dizajn pre $n = 4$:

$u \backslash k$	1	2	3	4
0	1/8	1/8	1/8	1/8
1	1/8	0	0	0
2	0	1/8	0	0
3	0	0	1/8	0
4	0	0	0	1/8

A-optimálny dizajn pre $n = 4$ dávky:

$u \backslash k$	1	2	3	4
0	0.1250	0.0936	0.0797	0.0744
1	0.1250	0.0548	0.0261	0.0119
2	0	0.1016	0.0468	0.0205
3	0	0.0000	0.0974	0.0393
4	0	0	0	0.1039

Pre daný počet dávok n :

Veta 1

Jediný E -optimálny dizajn je Sennov dizajn.

Veta 3

Sennov dizajn je MV -optimálny.

Veta 4

Sennov dizajn je LV -optimálny.