

# PROCEDURES D'INFERENCE BAYESIENNE SEQUENTIELLE APPLIQUEES AUX ESSAIS CLINIQUES.

ZERARI AMEL<sup>1</sup>, MERABET HAYET<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre Universitaire de Mila, Institut des Sciences et de la Technologie, ALGERIE

<sup>2</sup> Laboratoire de mathématiques appliquées et modélisation, Département de Mathématiques, Université Constantine1, ALGERIE

Reçu le 12/05/2016 – Accepté le 03/10/2016

## Abstract

In this work sequential experimental design applied to clinical trials studying. In the development of a new drug is in Phase 2, the dose-response is evaluated and the most promising doses are selected for phase 3. A side of the device in parallel dose groups, there are adaptive devices to reduce the number of patients subjected to the least effective doses. Particularly when the response is binary (success / failure). Several adaptive schemes have been proposed, including urn models Freedman [5] widespread, or so-called "Drop-the-Loser" devices. In the case of two treatments, we develop Bayesian inference methods to analyze data from different sequential plans are explicitly derived credible intervals of parameters of interest when prior distribution is uniform.

**Keywords:** *Sequential analysis, sequential Plans, Rule "Play-The-Winner", Bayesian methods, Clinical trials.*

## Résumé

Dans ce travail on étudie les plans d'expérience séquentiels appliqués aux essais cliniques. 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 coté 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, notamment les modèles d'urne de Freedman [5] généralisés, ou encore les dispositifs dits "Drop-the-Loser". Dans le cas de deux traitements, nous développons des méthodes d'inférence bayésienne pour analyser les données des différents plans séquentiels, sont dérivés explicitement les intervalles de crédibilité des paramètres d'intérêt lorsque loi a priori est uniforme.

**Mots clés :** *Analyses séquentiels, Plans séquentiels, inférence Bayésienne, Règle «Play-The-Winner», Méthodes Bayésiennes, Essais cliniques.*

## ملخص

في هذا العمل التصميم التجريبي متابعة تطبيقها على دراسة التجارب السريرية. في تطوير دواء جديد، فإنه في مرحلة 3 الاستجابة للجرعة يتم تقييم ويتم اختيار الواعدة جرعات للمرحلة 2. جانب الجهاز في مجموعات جرعة بالتوازي مع ذلك، هناك أجهزة التكيف لتقليل عدد المرضى الذين يتعرضون لجرعات أقل فعالية. ولا سيما عندما يكون الرد هو ثنائي (نجاح / فشل). وقد اقترحت عدة خطط التكيف، بما في ذلك نماذج جرة فريدمان على نطاق واسع، أو ما يسمى الأجهزة "إسقاط-الخاسر". في حالة اثنين من العلاجات، ونحن تطور أساليب الاستدلال النظرية الافتراضية لتحليل البيانات مستمدة من خطط متابعة مختلفة صراحة فترات موثوقة من المعلمات من الفائدة عند توزيع قبل غير موحدة.

**الكلمات المفتاحية :** التحليل المتسلسل؛ المخطط التسلسلي؛ طريقة بايز؛ قانون **Play-The-Winner**؛ التجارب السريرية.

## I-INTRODUCTION

Nous considèrerons la situation où l'efficacité des traitements est appréciée par un critère dichotomique, la réponse étant typiquement le succès ou l'échec du traitement. La règle expérimentale communément utilisée est d'attribuer les traitements de manière aléatoire, équiprobable, aux sujets. L'objectif est de réduire le plus possible les biais expérimentaux et réduire le nombre de patients recevant le traitement le moins efficace et d'augmenter au contraire le nombre de patients recevant le traitement le plus efficace. Différentes procédures adaptatives ont été proposées, le plus souvent dans le cadre de la détermination de la dose, c'est-à-dire de la détermination de la quantité optimale de médicament à donner à un patient.

Les différentes règles sont traditionnellement modélisées comme des modèles d'urne de Friedman, 1965. Le principe est le suivant. Typiquement, on considère une urne avec  $T$  types de boules représentant les  $T$ -traitements. Au départ l'urne contient respectivement  $(Y_0^1, \dots, Y_0^T)$  boules de chacun des types. Quand un nouveau sujet  $n$  est inclus, on tire avec remise une boule dans l'urne, qui contient alors  $(Y_{n-1}^1, \dots, Y_{n-1}^T)$  boules, et on attribue à ce sujet le traitement correspondant. Quand l'issue du traitement est connue, on ajoute des boules dans l'urne en fonction de la réponse observée. Par exemple, pour deux traitements, si le traitement  $t$  a été attribué on ajoute  $u+v$  boules de la manière suivante: en cas de succès on ajoute  $u$  boules du type  $t$  et  $v$  boules de l'autre type, et en cas d'échec  $v$  boules du type  $t$  et  $u$  boules de l'autre type (on prend le plus souvent  $u=1$  et  $v=0$ ). La nouvelle composition de l'urne sera alors  $(Y_n^1, \dots, Y_n^T)$ , avec  $\sum_{i=1}^T Y_i = n(v+u)$  (le nombre de boules dans l'urne à l'étape  $n$  est le même, quels que soient les événements passés). Différentes généralisations peuvent être envisagées, en particulier les "nombres de boules" peuvent ne pas être des entiers.

On peut donner une autre modélisation, comme un modèle d'adaptation à états. Pour chaque sujet  $n$ , on a deux événements observables, le traitement  $t_n$  qui lui est attribué et l'issue correspondante  $r_n$ . L'état de l'expérimentateur est représenté par un vecteur  $z_n = (z_n^1, \dots, z_n^T)$  avec  $0 \leq z_n^i \leq 1$  et  $\sum z_n^i = 1$ .

Différentes procédures adaptatives ont été proposées, le plus souvent dans le cadre de la détermination de la dose, c'est-à-dire de la détermination de la quantité optimale de médicament à donner à un patient.

Pour la simplification, nous présentons la situation la plus simple le cas de deux traitements et des réponses immédiates (l'issue  $r_{n-1}$  est connue au moment de l'attribution du traitement  $t_n$ ). Pour chaque sujet  $n$ , il y a deux événements observés : (1) le traitement  $t_n$  auquel ce sujet est assigné,  $t_n = t^i$  avec la probabilité  $z_{n-1}^i$ , et (2) les résultats correspondants  $r_n$ ,  $r_n = 1$  (succès) avec la probabilité  $\varphi_1$  pour  $t^1$  et la probabilité  $\varphi_2$  pour  $t^2$  (telle que  $\varphi_t = P(r_n = 1 | t_n = t)$ ). Nous composons un premier état  $z_0 = (z_0^1, z_0^2)$ .

## La règle 'Play-The-Winner' (PTW)

La règle «Play-The-Winner» a été introduite par Zelen [12] et ensuite étendue par Wei et Durham [11]. Conçue à l'origine pour la comparaison de deux traitements, cette méthode repose sur un processus d'adaptation « en tout ou rien »: si le sujet  $n-1$  a reçu le traitement  $t$ , et si la réponse est un succès on attribue au sujet  $n$  le même traitement  $t$ , si au contraire l'issue est un échec, on attribue au sujet  $n$  l'autre traitement. Par la suite différents plans ont été proposés pour répondre à des objectifs plus généraux. Il s'agit notamment de pouvoir prendre en compte le cas de réponses différées et d'étendre la méthode à plus de deux traitements (Wei et Durham [11], Andersen et Tamura [1], Bai et Shen [2], Biswas [3]).

## La règle 'Play The Winner' randomisée (PTWR)

La règle «Play The Winner» randomisée (PTWR) a été introduite par Wei et Durham en [11], comme une extension de la règle «Play The Winner» de Zelen [12]. Ils ont modifié le modèle pour prendre explicitement en compte les réponses différées. Toujours pour deux traitements.

Quand un nouveau sujet  $n$  est inclus, l'urne contient, pour chaque traitement  $t$ , un certain nombre de boules. 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 [2] ont considéré une classe générale de plans sur ce modèle. 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 & ElQasr, [7]). Ceci est dû au fait que le nombre de boules dans l'urne reste constant.

## Règle 'Drop-the-Loser' (DTL)

La règle «Drop-the-Loser» a été proposée par Ivanova [6]. 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 [2], elle a propriété intéressante de réduire la variabilité des proportions d'attribution.

### Comparaison des règles

La règle 'Play The Winner'(PTW) est un procédé stochastique, depuis qu'il dépend des probabilités de succès sur chaque traitement (Lecoutre & ElQasyr, [7]).

La règle 'Play The Winner' randomisée (PTWR) converge plus lentement que la règle 'Play The Winner'(PTW) (Lecoutre & ElQasyr, [7]).

La présentation de la règle 'Drop-the-Loser' (DTL) est moins variable que la règle 'Play The Winner'(PTW), avec amélioration du pouvoir Ivanova [6]), mais la règle 'Drop-the-Loser' (DTL) est converge plus lentement que la règle 'Play The Winner'(PTW).

### Calcul de l'intervalle de crédibilité

Soit  $n_{1t}$  et  $n_{0t}$  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

$$\prod_{t=1}^T \varphi_t^{n_{1t}} (1 - \varphi_t)^{n_{0t}}$$

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* ( $v_{1t}, v_{0t}$ ) pour chacun des paramètres  $\varphi_t$ .

C'est une distribution conjuguée et les distributions *a posteriori* marginales sont encore des *Bêta* indépendantes: *Bêta* ( $v_{1t}+n_{1t}, v_{0t}+n_{0t}$ ). L'approche bayésienne permet d'obtenir, à partir de la distribution *a posteriori* conjointe, la distribution de tout paramètre dérivé.

Une solution simple raisonnable pour une distribution *a priori* objective est de prendre pour chaque traitement une *Bêta*(1,1). Dans le cas particulier de deux traitements, on peut ainsi obtenir des Intervalles de crédibilité Bayésienne sur le rapport, la différence ou l'odds-ratio.

### Loi a posteriori de la différence de deux lois Bêta de paramètres entiers :

Pham-Gia et Turkkan [14] ont donné la loi a posteriori de  $\varphi = \varphi_1 - \varphi_2$  conditionnelle au données observées  $D = (v_{11}, v_{10}, v_{21}, v_{20})$

$$P(\varphi \setminus D) = \begin{cases} F_1(q_1, p_1 + p_2 + q_1 + q_2 - 2, 1 - p_1; p_2 + q_1; 1 - \varphi, 1 - \varphi^2) \\ \frac{B(p_2, q_1)}{A} \varphi^{q_1+q_2-1} (1 - \varphi)^{p_2+q_1-1} \text{ pour } 0 \leq \varphi \leq 1 \\ F_1(q_2, p_1 + p_2 + q_1 + q_2, 1 - p_2; p_1 + q_2; 1 + \varphi, 1 + \varphi^2) \\ (-\varphi)^{q_1+q_2-1} (1 + \varphi)^{p_1+q_2-1} \frac{B(p_1, q_2)}{A} \text{ pour } -1 \leq \varphi \leq 0 \end{cases}$$

Où

$$\begin{cases} p_1 = \eta_{11} + n_{11}, & q_1 = \eta_{10} + n_{10} \\ p_2 = \eta_{21} + n_{21}, & q_2 = \eta_{20} + n_{20} \\ A = B(p_1, q_1)B(p_2, q_2), & B(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)} \end{cases}$$

Et

$$F_1(a, b_1, b_2; c; x_1, x_2) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{a^{[i+j]} b_1^{[i]} b_2^{[j]} x_1^i x_2^j}{c^{[i+j]} i! j!}$$

Est la première fonction hypergéométrique à deux variables,  $a^{[b]} = a(a+1)\dots(a+b-1)$ .

Un intervalle de crédibilité  $100(1 - \delta)\%$  pour  $[c_1^{(\varphi)}, c_2^{(\varphi)}]$  peut être obtenu en déterminant  $c_1^{(\varphi)}$  et  $c_2^{(\varphi)}$  telles que :

$$\int_{c_1^{(\varphi)}}^{c_2^{(\varphi)}} P(\varphi \setminus D) d\varphi = 1 - \gamma$$

### Loi a posteriori du rapport de deux lois Bêta de paramètres entiers

En utilisant la transformation de Mellin, Steece [10] a donné la densité du rapport  $W = \frac{\varphi_1}{\varphi_2}$

$$\begin{aligned} F_W(w \setminus D) &= \frac{\Gamma(\eta_{11} + \eta_{10} + n_{11})}{\Gamma(\eta_{11} + n_{11})\Gamma(\eta_{10} + n_{10})} \frac{\Gamma(\eta_{21} + \eta_{20} + n_{21})}{\Gamma(\eta_{21} + n_{21})\Gamma(\eta_{20} + n_{20})} \\ &\times \sum_{i=0}^{\eta_{10}+n_{10}-1} \sum_{j=0}^{\eta_{20}+n_{20}-1} (-1)^{i+j} \binom{\eta_{10} + n_{10} - 1}{i} \binom{\eta_{20} + n_{20} - 1}{j} \\ &\times J_w(\eta_{11} + n_{11} + i - 1, \eta_{21} + n_{21} + j - 1) \end{aligned}$$

Où

$$J_w(C_1, C_2) = \iint_{\substack{\varphi_1 \\ \varphi_2 \leq w}} \varphi_1^{C_1-1} \varphi_2^{C_2-1} d\varphi_1 d\varphi_2$$

Un intervalle de crédibilité  $100(1-\gamma)\%$  pour  $[C_1^{(w)}, C_2^{(w)}]$  peut être obtenu en déterminant  $C_1^{(w)}$  et  $C_2^{(w)}$  telles que:

$$\int_{C_1^{(w)}}^{C_2^{(w)}} F_W(w \setminus D) dw = 1 - \gamma$$

**Loi a posteriori de l'odds ratio de deux lois Bêta de paramètres entiers :**

En utilisant les formules précédentes, et on pose:

Un intervalle de crédibilité  $100(1-\gamma)\%$  pour  $X/Y$  peut être obtenus comme pour le rapport et la différence précédentes.

**Cadre de simulations**

Considérons un nombre fixé des sujets par exemple  $N=150$  sujets ( $N=150$ , simulation de 100000 échantillons). Les nombres des échecs (ici 20 et 21). Une solution simple et raisonnable pour un objectif *a priori* est de prendre deux marginale indépendants  $Bêta(1,1)$  (c.-à-d  $\varphi_1 \sim Bêta(75,21)$ ) et  $\varphi_2 \sim Bêta(36,22)$  (Elqasyr [4]). Les pourcentages d'erreurs pour la limite à 95%. Taux de couverture de l'intervalle de crédibilité Bayésienne en utilisant le logiciel LEPAC.

La transition de probabilité pour le modèle avec deux traitements décrits ci-dessus est donnée dans les courbes suivantes:

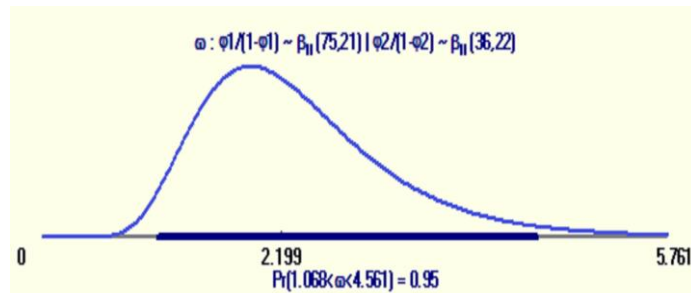


Figure 3: Taux de couverture de l'intervalle des crédibilités bayésienne:

Pourcentages d'erreurs pour le limite a 95% ( $N=150$ , simulation de 100000 échantillons) pour  $\varphi_1(1 - \varphi_2)/\varphi_2(1 - \varphi_1)$

Les intervalles de crédibilité des différents paramètres  $\varphi_1 - \varphi_2$ ,  $\varphi_1/\varphi_2$ ,  $\varphi_1(1 - \varphi_2)/\varphi_2(1 - \varphi_1)$ , dans le cas l'a priori  $Bêta(1,1)$  on obtient les intervalles très proches de ceux à l'a priori  $Bêta(0.5,0.5)$

**CONCLUSION**

Nous avons traité dans ce travail le problème de l'allocation des traitements lorsque l'arrivée des sujets est séquentielle et le critère de réponse est binaire. Nous avons étudié l'utilisation d'un plan adaptatif séquentiel prenant en compte les réponses disponibles. Ces plans sont explicitement intéressants puisqu'ils permettent, pour des raisons éthiques, d'exposer le moins de sujets possible aux traitements les moins efficaces.

Dans le cadre bayésien, dans le cas de deux traitements, nous avons déterminé les intervalles de crédibilité à 95% pour une loi a priori Beta (1,1) et comparé les résultats avec les résultats antérieurs.

**BIBLIOGRAPHE**

[1] Andersen, J., Faries, D., et Tamura, R. (2003). A randomized play-the-winner design for multiarm clinical trials. Communications in Statistics, Theory and Methods, 23, 309-323.  
 [2] Bai, Z.D, Hu, F., Shen, L. (2002) An adaptive design for multi-arm clinical trials, Journal of Multivariate Analysis, 81, 1-18.  
 [3] Biswas, A. (2003). Generalized delayed response in randomized play-the-winner rule Communications in Statistics, Simulation and Computation, 32(1).  
 [4] ELQasyr, K. (2008), Modélisation et analyse statistique des plans d'expérience séquentiels, These de doctorat du troisieme cycle, Université de Rouen.  
 [5] Freedman, D. (1965) Bernard Friedman's urn, Annals of Mathematical Statistics, 36, 956-970.  
 [6] Ivanova, A. (2003) A play-the-winner-type urn design with reduced variability, Metrika, 58,1-13.  
 [7] Lecoutre, B., ELQasyr, K. (2008) Adaptative designs for multi-arm clinical trials: The playthe- winner rule revisited. Communications in Statistics-Simulation and Computation, 37,590-601.

$[0.013,0.310]$  pour  $\varphi_1 - \varphi_2$

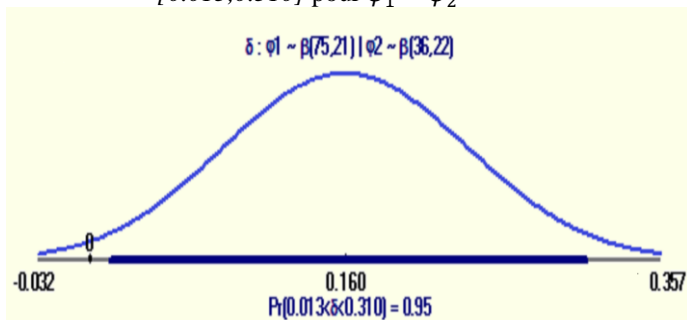


Figure 1: Taux de couverture de l'intervalle des crédibilités bayésienne:

Pourcentages d'erreurs pour le limite a 95% ( $N=150$ , simulation de 100000 échantillons) pour  $\varphi_1 - \varphi_2$

$[1.018,1.613]$  pour  $\varphi_1/\varphi_2$

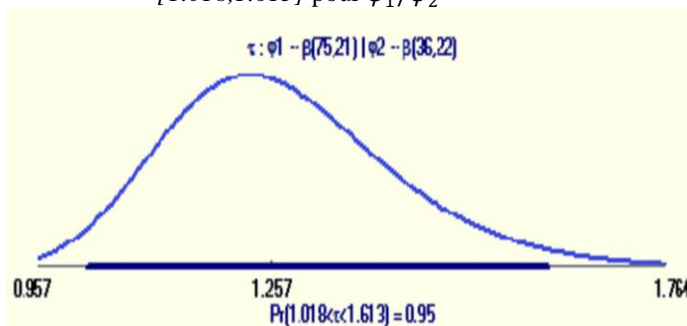


Figure2: Taux de couverture de l'intervalle des crédibilités bayésienne:

Pourcentages d'erreurs pour le limite a 95% ( $N=150$ , simulation de 100000 échantillons) pour  $\varphi_1/\varphi_2$

$[1.068,4.561]$  pour  $\varphi_1(1 - \varphi_2)/\varphi_2(1 - \varphi_1)$

- [8] Lecoutre, B, Derzko, G. et ElQasyr, K. (2010). Frequentist performance of Bayesian inference with response-adaptive designs. Soumis pour publication.
- [9] Sun, R., Cheung, S. H., Zhang, L.X. (2007). A generalized drop-the-loser rule for multitreatment clinical trials, *Journal of Statistical Planning and inference*, 137, 2011-2023.
- [10] Steece, B. M. (1976) An exact distribution for the product of two independent beta distributed random variable. *Metron*,34.
- [11] Wei, L. J. et Durham, S. (1978) The Randomized Play-the-Winner Rule in medical trial. *Journal of the American Statistical Association*, 73, 840--843.
- [12] Zelen, M. (1969) Play the winner rule and the controlled clinical trial, *Journal of the American Statistical Association*, 64, 131-146.
- [13] Zerari, A. (2012), Approche Bayésienne aux essais cliniques séquentiels, Thèse de magister, Université de Constantine.
- [14] Pham-Gia, T., Turkkan, N., Eng, P. (1993) Bayesian analysis of the difference of two proportions, *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 2 (6), 1755 - 1771.