

Designs adaptatifs avec randomisation adaptative à la réponse

MedianaDesigner package

1. Introduction

Ce document fournit une description de la méthodologie statistique utilisée dans le module de design adaptatif qui supporte la randomisation adaptative à la réponse (fonction ARDE).

Pour plus d'information sur le paquet MedianaDesigner, veuillez-vous référer aux pages internet suivantes :

<http://www.mediana.us/medianadesigner>

<http://medianasoft.github.io/MedianaDesignerFrench>

2. Designs adaptatifs avec randomisation adaptative à la réponse

2.1. Design de l'essai clinique

La randomisation adaptative à la réponse est une option intéressante pour les essais cliniques exploratoires, y compris les essais de phase II de détermination de la dose. Les designs de randomisation adaptative permettent aux sponsors d'essais de mettre à jour le schéma de randomisation d'une manière basée sur les données. Les principaux avantages de cette approche sont les suivants :

- Capacité de traiter les patients de l'essai aussi efficacement que possible en attribuant la plupart des patients aux doses ou aux schémas posologiques les plus efficaces.
- Amélioration des inférences/précision statistiques pour les doses ou les schémas posologiques les plus efficaces.

Pour introduire les designs de randomisation adaptative, envisageons un essai de phase II qui est mené pour étudier l'efficacité et l'innocuité de doses multiples d'un traitement expérimental par rapport à un placebo. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans cet essai est supposé être un critère d'évaluation continu qui suit une distribution normale (la version actuelle de la fonction ADRand ne prend en charge que les critères d'évaluation continus). Un design en plusieurs étapes sera utilisé dans l'essai. Dans la première étape, les patients seront assignés au hasard pour recevoir un placebo ou une dose du traitement expérimental en utilisant une approche de randomisation égale. Une analyse intermédiaire sera effectuée en levant l'aveugle à

la fin de cette étape, ainsi que dans les autres étapes de l'essai, et les données d'efficacité disponibles seront examinées pour modéliser la fonction dose-réponse et évaluer le profil d'efficacité de chaque dose par rapport au placebo. Les informations sur la force du signal d'efficacité de chaque dose seront utilisées pour mettre à jour les probabilités de randomisation à l'étape suivante dans le but ultime de traiter la plupart des patients aux doses les plus prometteuses. Les données dose-réponse seront évaluées lors de l'analyse finale afin d'évaluer la signification statistique de la relation dose-réponse dans l'essai.

Il convient de souligner que la version actuelle (expérimentale) de la fonction `ADRand` met en œuvre une approche particulière pour concevoir les essais de détermination de dose avec randomisation adaptative à la réponse. De multiples méthodes alternatives fréquentistes et bayésiennes qui prennent en charge les fonctionnalités adaptatives à la réponse ont été proposées dans la littérature. Pour un aperçu détaillé de la théorie des designs adaptatifs à la réponse, veuillez-vous référer à Hu et Rosenberger (2008). Des exemples d'essais cliniques multi-bras qui ont utilisé des designs de randomisation adaptatif peuvent être trouvés dans Grieve et Krams (2005) et Lee, Gu et Liu (2010).

La méthodologie du design adaptatif est présentée dans la Section 2.2 et une étude de cas pour illustrer les designs avec randomisation adaptative dans les essais de phase II est présentée dans la Section 3.

2.2. Méthodologie du design adaptatif

Considérons un essai de phase II de détermination de dose avec un design de randomisation adaptative et un critère d'évaluation principal normalement distribué. Les données à la fin de chaque étape de l'essai seront utilisées pour examiner la relation dose-réponse dans l'essai et modifier les probabilités de randomisation pour les différents groupes de l'essai en fonction des données d'efficacité accumulées.

Un design en plusieurs étapes avec K étapes sera utilisée dans l'essai. Une randomisation égale sera utilisée dans la première étape et une analyse intermédiaire sera effectuée à la fin de la k ème étape, $k = 1, \dots, K - 1$, afin de permettre la décision de mettre à jour le schéma de randomisation à l'étape suivante.

L'algorithme suivant sera appliqué à la fin de la k ème étape (k ème analyse intermédiaire). Notons d_0, \dots, d_m les niveaux de dose dans l'essai avec $d_0 = 0$ correspondant au bras placebo. Les données dose-réponse seront modélisées à l'aide de la méthode `MCPMod` (Multiple Comparisons and Modeling) introduite à l'origine dans Bretz et al. (2005) et basée sur un ensemble de modèles dose-réponse prédéfinis. Ces modèles dose-réponse seront désignés par

$$f_l(d_i, \theta_l), i = 0, \dots, m, l = 1, \dots, L,$$

où θ_l est le vecteur des paramètres spécifiques au modèle et L est le nombre de modèles dose-réponse candidats. La variance commune des réponses entre les groupes d'essai est indiquée par σ^2 .

Les modèles dose-réponse seront adaptés aux données à la k ème analyse intermédiaire et les effets moyens prédits spécifiques au modèle seront calculés dans tous les bras de l'essai, c'est-à-dire :

$$\hat{\mu}_{il} = f_l(d_i, \theta_l), i = 0, \dots, m, l = 1, \dots, L.$$

Pour simplifier les notations, la dépendance à la k ème analyse intermédiaire est supprimée.

Pour obtenir un seul ensemble de prédictions, une approche de moyenne des modèles sera appliquée comme suit. Désignons par c_1, \dots, c_L les valeurs du critère de sélection du modèle (critère d'information Akaike) pour les L modèles dose-réponse sélectionnés. Les moyennes prévues sont données par

$$\hat{\mu}_i = \sum_{l=1}^L w_l \hat{\mu}_{il}, i = 0, \dots, m,$$

où $w_l = \frac{\exp(-c_l/2)}{\sum_{j=1}^L \exp(-c_j/2)}$.

Les moyennes prédites qui en résultent sont utilisées pour calculer les distributions postérieures des effets moyens réels dans les bras placebo et doses expérimentales (μ_0, \dots, μ_m). Pour permettre ces calculs, des distributions antérieures conjugués non-informatives seront supposées pour μ_0, \dots, μ_m et σ^2 , c'est-à-dire qu'il sera supposé que σ^2 suit une loi inverse du khi-deux redimensionnée et, conditionnelle à σ^2 , chaque moyenne suit une loi normale. Selon ces hypothèses, les expressions de forme fermée pour les distributions postérieures de μ_0, \dots, μ_m et σ^2 sont facilement dérivées (Gelman et al., 2013).

Sur la base des distributions postérieures, la probabilité postérieure du profil d'efficacité cible, c'est-à-dire la probabilité de fournir une amélioration quantitative prédéfinie par rapport au placebo, sera calculée pour chaque dose. Le seuil correspondant à une amélioration cliniquement significative par rapport au placebo est indiqué par δ . En supposant qu'une valeur plus élevée du critère d'évaluation indique un effet bénéfique, la probabilité postérieure du profil d'efficacité cible pour la i ème dose est donnée par

$$P_i = P(\mu_i \geq \mu_0 + \delta | D_k), i = 1, \dots, m,$$

où D_k désigne les données dose-réponse à la k ème analyse intermédiaire.

Enfin, le schéma de randomisation pour la prochaine étape sera mis à jour comme suit. La probabilité de randomisation pour le groupe placebo sera fixée à une valeur prédéfinie notée par

r_0 ($0 < r_0 < 1$). Les probabilités de randomisation pour les doses expérimentales seront calculées en normalisant les probabilités postérieures d'efficacité cible, c'est-à-dire

$$r_i = (1 - r_0) \frac{P_i^\rho}{\sum_{j=1}^m P_j^\rho}, i = 1, \dots, m,$$

où ρ est le paramètre contrôlant le degré d'équilibre pour la randomisation adaptative. Si $\rho = 0$, une allocation de patients parfaitement équilibrée est obtenue et, avec des valeurs plus grandes de ce paramètre, l'allocation sera de plus en plus déséquilibrée.

L'approche de randomisation adaptative sera appliquée aux étapes 2 à K . À l'analyse finale, l'importance de la dose-réponse sera évaluée à l'aide de l'approche MCPMod avec le même ensemble de modèles dose-réponse candidats.

3. Étude de cas

Le cadre de randomisation adaptative décrit dans la Section 2 sera appliqué à une étude de cas basée sur un essai de phase II pour le traitement des troubles cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie. L'essai sera mené pour évaluer l'efficacité de quatre doses d'un traitement expérimental (20 mg, 50 mg, 100 mg ou 250 mg) par rapport à un placebo. L'évaluation principale de l'efficacité sera basée sur la variation de la Baseline à 3 mois pour le score composite global MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery). Ce critère d'évaluation continu est normalement distribué et une variation plus importante par rapport à la Baseline indique un effet plus favorable.

Ce cadre est utilisé pour évaluer la performance d'un design multi-étapes avec randomisation adaptative à la réponse et le comparer à celui d'un design traditionnel avec randomisation égale. La taille totale de l'échantillon dans l'essai a été fixée à 320 patients et un design en quatre étapes avec 80 patients recrutés par étape est utilisé dans l'essai adaptatif. Comme indiqué dans la Section 2, une approche de randomisation équilibrée est utilisée à la première étape de l'essai adaptatif et les probabilités de randomisation pour les quatre doses expérimentales sont mises à jour à la fin des première, deuxième et troisième étape. Le taux de randomisation pour le groupe placebo a été fixé à 20% tout au long de l'essai.

À chaque analyse intermédiaire, les données dose-réponse à 3 mois ont été modélisées à l'aide de la méthode MCPMod pour prédire la valeur moyenne du critère d'évaluation de l'efficacité dans chaque groupe. Les prédictions reposent sur une approche de moyenne des modèles basée sur quatre modèles dose-réponse (modèles linéaires, Emax, exponentiels et logistiques). Ces modèles dose-réponse ont été spécifiés à l'aide des valeurs suivantes des paramètres non linéaires :

- Linéaire : Aucun paramètre non linéaire.

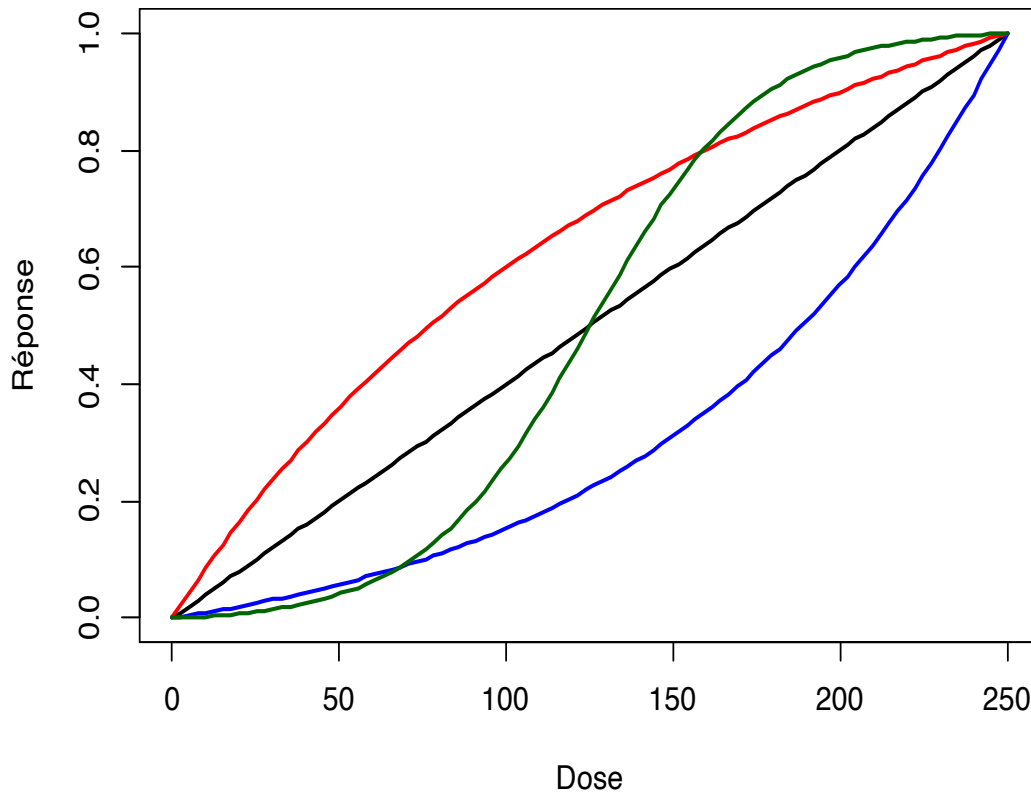
- Exponentielle : Delta est fixé à 100.
- Emax : ED50 est fixé à 200.
- Logistique : ED50 et delta sont fixés à 125 et 25, respectivement.

Les relations dose-réponse qui en résultent sont illustrées dans la Figure 1.

La probabilité postérieure du profil d'efficacité cible à chaque niveau de dose est calculée en supposant que le seuil d'une amélioration cliniquement significative par rapport au placebo était égal à 1.5. Les probabilités de randomisation pour les quatre doses sont mises à jour pour être proportionnelles aux probabilités postérieures résultantes. Le paramètre d'équilibre est fixé à 2, ce qui signifie qu'une répartition plus déséquilibrée des patients a été jugée souhaitable et que, par conséquent, plus de patients seront affectés aux doses les plus prometteuses du traitement expérimental.

Enfin, pour comprendre la performance d'un design de randomisation adaptatif dans un contexte réel, il est important de modéliser les processus de recrutement et d'abandon des patients. Il a été supposé que les patients seraient recrutés sur une période de 24 mois avec un délai de recrutement des patients suivant une distribution normale tronquée. Le temps médian de recrutement, c'est-à-dire le moment où 50% des patients seront recrutés dans l'essai, a été fixé à 18 mois. Le taux d'abandon est égal à 10%, c'est-à-dire qu'il est supposé que 10% des patients recrutés seront perdus de vue d'ici la fin de la période de traitement de 3 mois.

Figure 1. Modèles dose-réponse candidats utilisés dans la méthode MCPMod



Courbe noire : Modèle linéaire, Courbe bleue : Modèle exponentiel, Courbe rouge : Modèle Emax, Courbe verte : Modèle logistique.

Les caractéristiques fonctionnelles des designs traditionnels et adaptatifs sont évaluées à l'aide d'un seul ensemble d'hypothèses d'effet de traitement présentées dans la Table 1. Cette table indique qu'une relation dose-réponse linéaire a été supposée dans l'essai.

Table 1. Hypothèses relatives à l'effet du traitement

Bras	Paramètre	Valeur
Placebo	Moyenne	1.5
	Écart type	4

Bras	Paramètre	Valeur
Dose 1 (20 mg)	Moyenne	2
	Écart type	4
Dose 2 (50 mg)	Moyenne	2.5
	Écart type	4
Dose 3 (100 mg)	Moyenne	3
	Écart type	4
Dose 4 (250 mg)	Moyenne	3.5
	Écart type	4

Les principales caractéristiques fonctionnelles des deux designs sont présentées dans les Tables 2, 3 et 4.

Les Tables 2 et 3 présentent les résumés de l'allocation des patients par étape et par bras. À partir de la Table 2, des statistiques descriptives standard ont été calculées pour le nombre de patients recrutés à chaque étape de l'essai. Il est important de noter que le nombre réel de patients par étape est très différent du nombre prévu de patients (80 patients par étape) en raison de ce que l'on appelle les patients dans le pipeline, c'est-à-dire les patients qui sont recrutés dans l'essai entre la fin d'une étape et le moment où les patients de cette étape terminent la période de traitement de 3 mois. En raison du nombre de patients dans le pipeline, le nombre moyen de patients lors de la première étape approche les 120, puis le nombre de patients dans cette étape décroît, pratiquement aucun patient ne devant être recruté à la dernière étape. Pour remédier à ce déséquilibre évident du nombre de patients par étape, il est recommandé de diminuer la taille de l'étape dans les premières étapes et de recruter plus de patients dans les étapes ultérieures. Une évaluation basée sur des simulations du design adaptatif aiderait à assurer une répartition plus équilibrée des patients entre les étapes.

En continuant avec la Table 3, il est instructif d'examiner l'allocation attendue des patients dans l'essai. Comme indiqué précédemment, le paramètre d'équilibre qui contrôle le degré d'équilibre par rapport à l'allocation des patients a été fixé à 2. Une valeur élevée de ce paramètre devrait entraîner une répartition plus déséquilibrée des patients, ce qui est effectivement le cas. Il ressort de la Table 3 que, comme prévu, environ 20% des patients reçoivent un placebo dans cet essai, le nombre moyen de patients sous placebo étant de 59. Une proportion plus faible de patients (en moyenne 52 patients) reçoivent la dose la moins efficace (20 mg) et une proportion plus élevée de patients (en moyenne 67 patients) reçoivent la dose la plus efficace (250 mg). Cette table illustre clairement un avantage clé des designs de randomisation adaptative, c'est-à-dire une option permettant d'ajuster le schéma de randomisation d'une manière basée sur les données pour que la plupart des patients soient finalement traités aux doses les plus efficaces du traitement expérimental.

La Table 4 fournit une comparaison de puissance des designs adaptatifs et traditionnels. Comme il est indiqué dans la Section 2, l'analyse finale se concentre sur la significativité statistique de la relation dose-réponse. Cette évaluation repose sur la méthode MCPMod avec les quatre mêmes modèles dose-réponse. Comme le montre la Table 4, le design adaptatif offre la même probabilité de succès que le design traditionnel ; cependant, contrairement à l'approche traditionnelle, l'approche adaptative entraîne une probabilité beaucoup plus élevée de traiter les patients de l'essai aux doses les plus efficaces.

Références

Bretz, F., Pinheiro, J.C., Branson, M. (2005). Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose response studies. *Biometrics*. 61, 738-748.

Gelman, A., Carlin, J., Stern, H., Dunson, D., Vehtari, A., Rubin, D. (2013). *Bayesian Data Analysis*. Third Edition. New York: Chapman and Hall/CRC Press.

Grieve, A.P., Krams, M. (2005). ASTIN: A Bayesian adaptive dose-response trial in acute stroke. *Clinical Trials*. 4, 340-351.

Hu, F., Rosenberger, W.F. (2008). *The Theory of Response-Adaptive Randomization in Clinical Trials*. New York: Wiley.

Lee, J.J., Gu, X., Liu, S. (2010). Bayesian adaptive randomization designs for targeted agent development. *Clinical Trials*. 5, 584-596.

Table 2. Taille de l'échantillon par étape

Étape	Statistique	Taille de l'échantillon
Étape 1	Min	102
	Médiane	119
	Moyenne	119.5
	Max	152
Étape 2	Min	68
	Médiane	109
	Moyenne	108.4
	Max	146
Étape 3	Min	60
	Médiane	92
	Moyenne	91.8
	Max	121
Étape 4	Min	0
	Médiane	0
	Moyenne	0.3
	Max	19

Table 3. Taille de l'échantillon par bras

Dose	Statistique	Taille de l'échantillon
Placebo	Min	57
	Médiane	59
	Moyenne	58.6
	Max	60
Dose 1 (20 mg)	Min	43
	Médiane	52
	Moyenne	52.4
	Max	107
Dose 2 (50 mg)	Min	35
	Médiane	56
	Moyenne	55.3
	Max	68
Dose 3 (100 mg)	Min	43
	Médiane	60

Dose	Statistique	Taille de l'échantillon
Dose 4 (250 mg)	Moyenne	59.8
	Max	69
	Min	42
	Médiane	67
	Moyenne	66.9
	Max	90

Table 4. Comparaison des designs traditionnels et adaptatifs

Design	Power (%)
Traditionnel	81.3
Adaptif	81.8