

Die „Bayesian Predictive Power“ als Entscheidungskriterium in adaptiven Studiendesigns

Joachim Gerß, Andreas Faldum

joachim.gerss@ukmuenster.de

Institute of Biostatistics and Clinical Research

Überblick

1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode
2. Die *Bayesian Predictive Power* (BPP)
3. Bayes-Verfahren
4. Vergleich der Verfahren
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Überblick

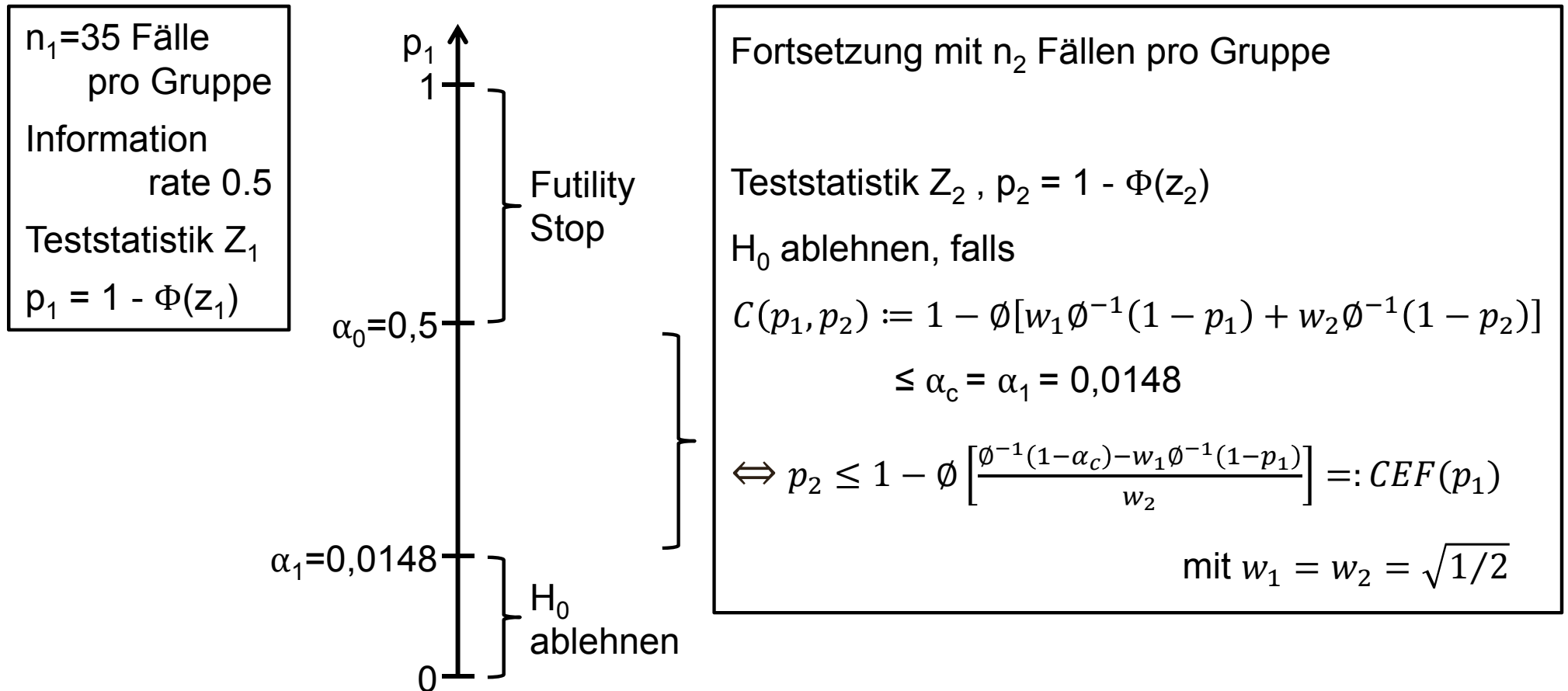
1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode
2. Die *Bayesian Predictive Power* (BPP)
3. Bayes-Verfahren
4. Vergleich der Verfahren
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

Testproblem

- Klinische Studie mit 2 Behandlungsgruppen
- Normalverteilte Zielgröße
- Gruppe 1: $\bar{X} \sim N\left(\mu_1, \frac{\sigma^2}{n}\right)$, mit bekannter Varianz σ^2
- Gruppe 2: $\bar{Y} \sim N\left(\mu_2, \frac{\sigma^2}{n}\right)$
- $\mu := \mu_1 - \mu_2$
- $H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$, $\alpha = 0.025$
- Teststatistik: $Z := \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{2\sigma^2/n}} \sim N(0,1)$ unter H_0
- $p = 1 - \Phi(z)$

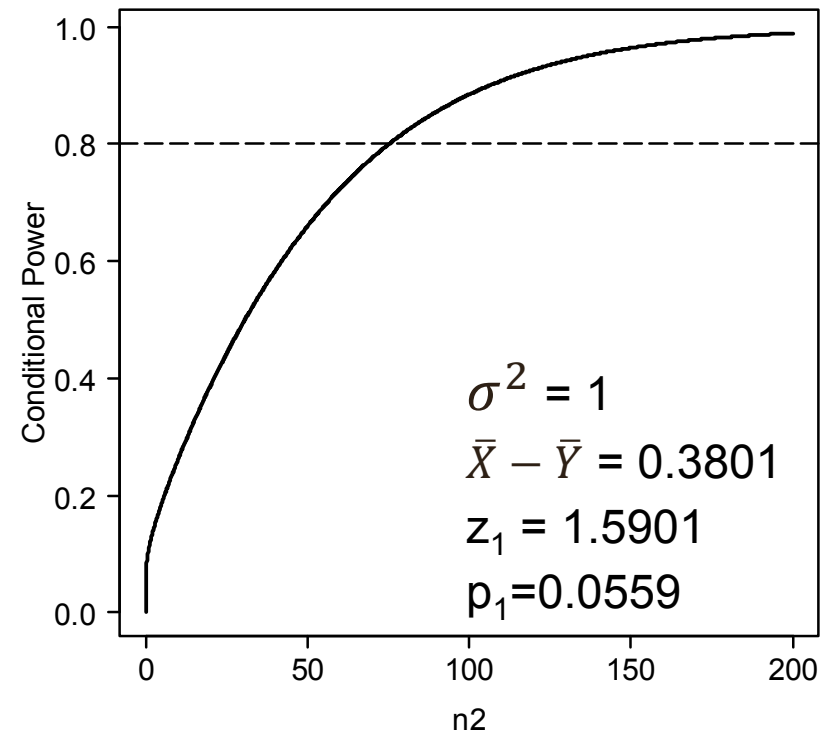
1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode



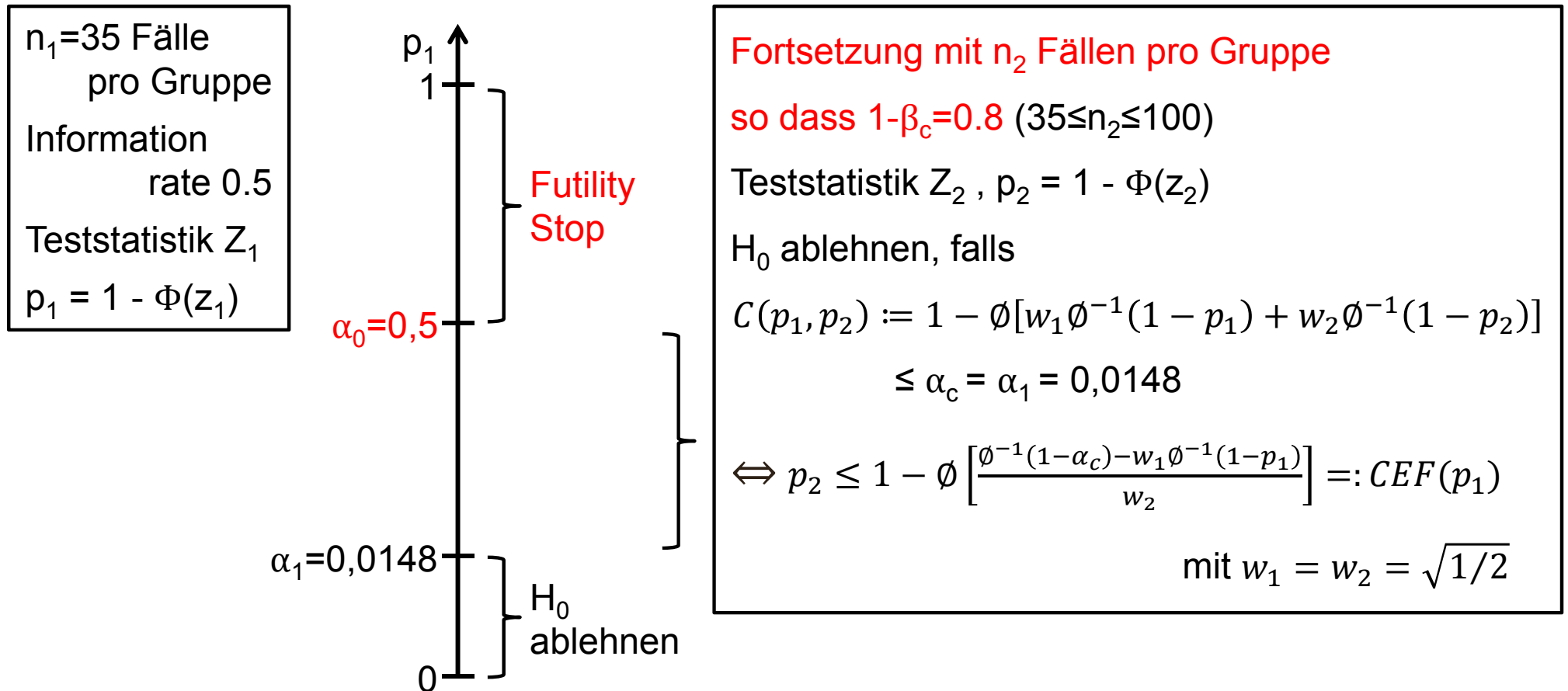
1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

Fallzahl-Rekalkulation

- Sei $\alpha_1 < p_1 \leq \alpha_0$
- Conditional Power $1 - \beta_c$
$$1 - \beta_c = \text{Prob}[p_2 \leq \text{CEF}(p_1) \mid p_1, \mu]$$
$$= 1 - \Phi \left[\Phi^{-1}(1 - \text{CEF}(p_1)) - \frac{\mu}{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{n_2}{2}} \right]$$
- Ziel: $1 - \beta_c = 0.8$ bei wahrem Effekt μ (!)
- Setze $\mu = \bar{X} - \bar{Y}$
(beobachtete Mittelwertdifferenz in 1. Stufe)
- $35 \leq n_2 \leq 100$



1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode



Überblick

1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode
2. Die *Bayesian Predictive Power* (BPP)
3. Bayes-Verfahren
4. Vergleich der Verfahren
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

2. Die Bayesian Predictive Power (BPP)

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

$$1 - \beta_c = \text{Prob}[p_2 \leq \text{CEF}(p_1) \mid p_1, \mu]$$

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

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

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

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

2. Die Bayesian Predictive Power (BPP)

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

$$1 - \beta_c = \text{Prob}[p_2 \leq \text{CEF}(p_1) \mid p_1, \mu]$$

$$= 1 - \Phi \left[\Phi^{-1}(1 - \text{CEF}(p_1)) - \frac{\mu}{\sigma} \cdot \sqrt{\frac{n_2}{2}} \right] = 1 - \Phi \left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2} \cdot \Phi^{-1}(1 - \text{CEF}(p_1)) - \mu}{\sqrt{2\sigma^2/n_2}} \right]$$

- Ziel: $1 - \beta_c = 0.8$ bei wahrem Effekt μ (!)
- ~~• Setze $\mu = \bar{X} - \bar{Y}$
(beobachtete Mittelwertdifferenz in 1. Stufe)~~
- Bayesian Predictive Power (BPP)

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

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

2. Die Bayesian Predictive Power (BPP)

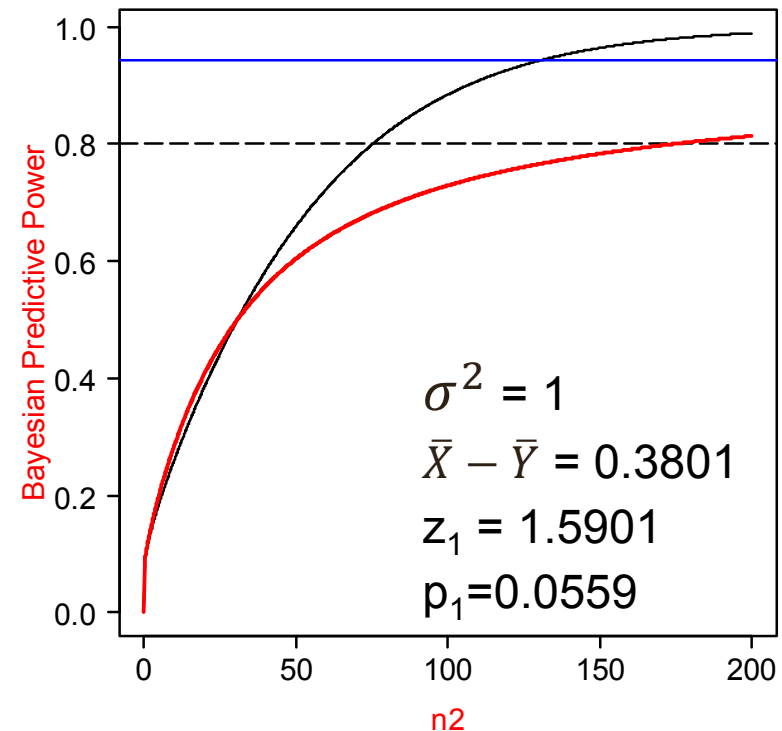
- Sei $\alpha_1 < p_1 \leq \alpha_0$
- Conditional Power $1 - \beta_c$
 $1 - \beta_c = \text{Prob}[p_2 \leq \text{CEF}(p_1) \mid p_1, \mu]$

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

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

$$\begin{aligned} \text{BPP} &= \int \text{Prob}[p_2 \leq \text{CEF}(p_1) \mid p_1, \mu] \cdot f_{\mu \mid \bar{x}, \bar{y}}(\mu) d\mu \quad \text{mit} \quad \mu \mid \bar{x}, \bar{y} \sim N\left(\bar{x} - \bar{y}, \frac{2\sigma^2}{n_1}\right) \\ &= 1 - \Phi \left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2} \cdot \Phi^{-1}(1 - \text{CEF}(p_1)) - (\bar{x} - \bar{y})}{\sqrt{2\sigma^2/n_2 + 2\sigma^2/n_1}} \right] \end{aligned}$$

$$\text{BPP}_{\max} := \lim_{n_2 \rightarrow \infty} \text{BPP} = \Phi \left(\frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{2\sigma^2/n_1}} \right) < 1$$



2. Die Bayesian Predictive Power (BPP) Kritik

The perils with the misuse of predictive power

Nigel Dallow,^{a*} and Paolo Fina^b

Pharmaceut. Statist. **2011**, 10 311–317

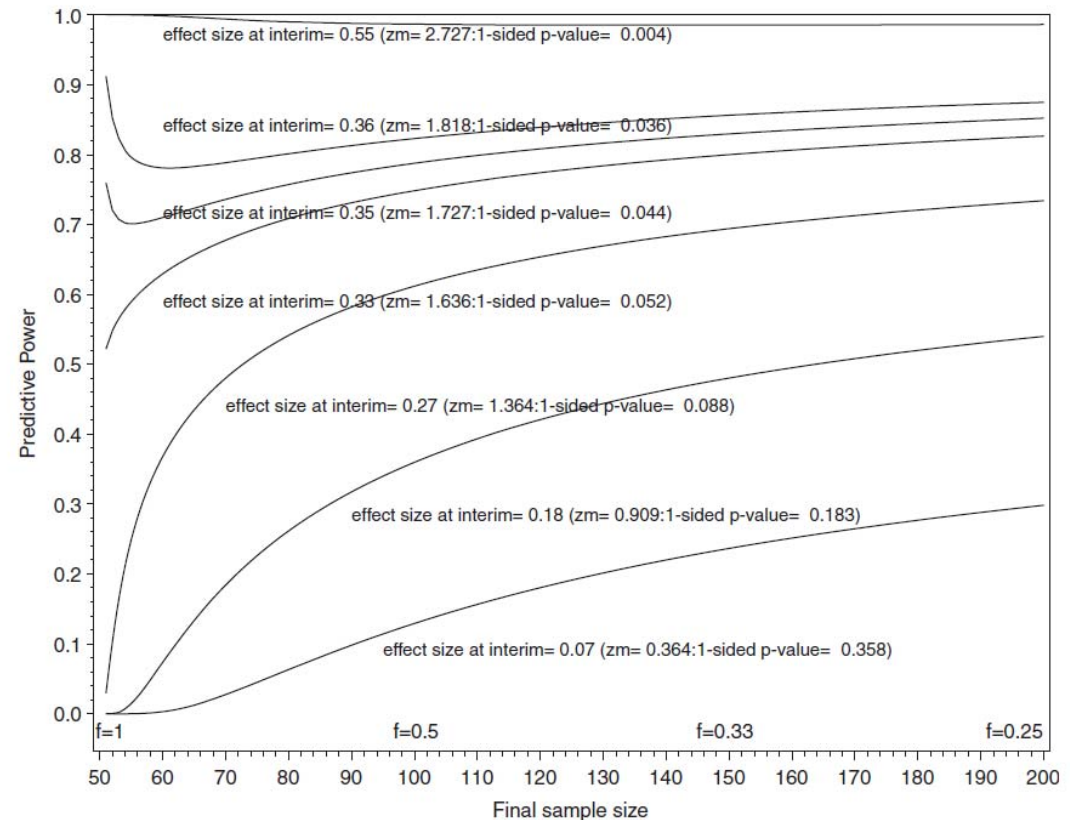
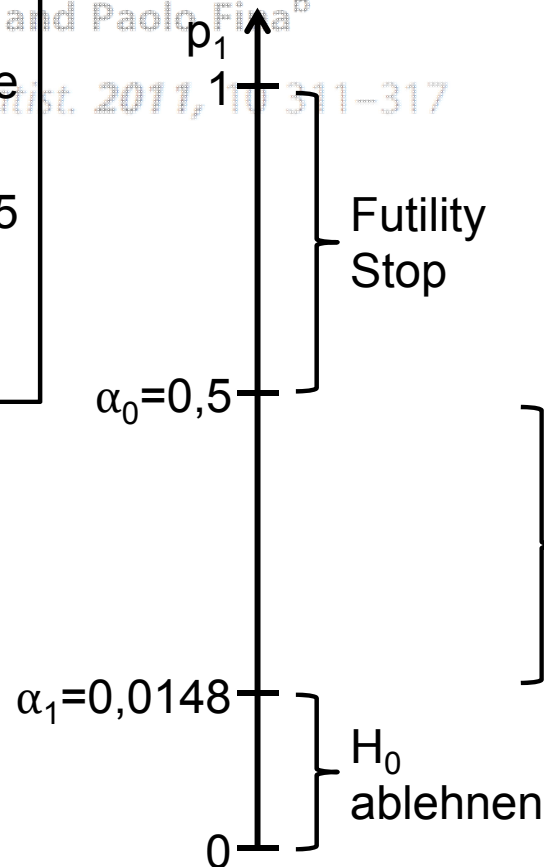


Figure 1. Predictive power based on interim analysis conducted after 50 subjects per group, $z_{(1-\alpha)} = 1.64$ (i.e. $\alpha = 0.05$).

2. Die Bayesian Predictive Power (BPP) Kritik

The perils with the misuse of predictive power

$n_1=35$ Fälle
pro Gruppe
Information
rate 0.5
Teststatistik Z_1
 $p_1 = 1 - \Phi(z_1)$



Hier:
Falls $p_1 > \alpha_1$
 $\Rightarrow$ BPP(n_2) streng monoton steigend in n_2

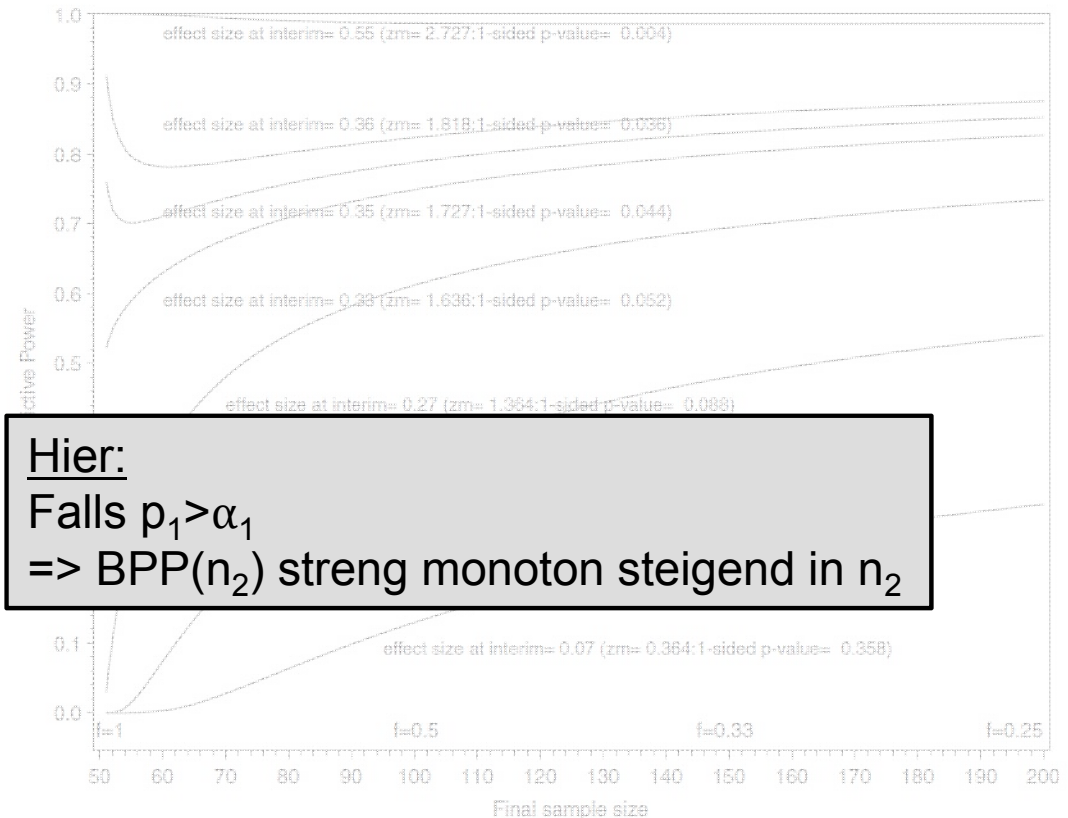
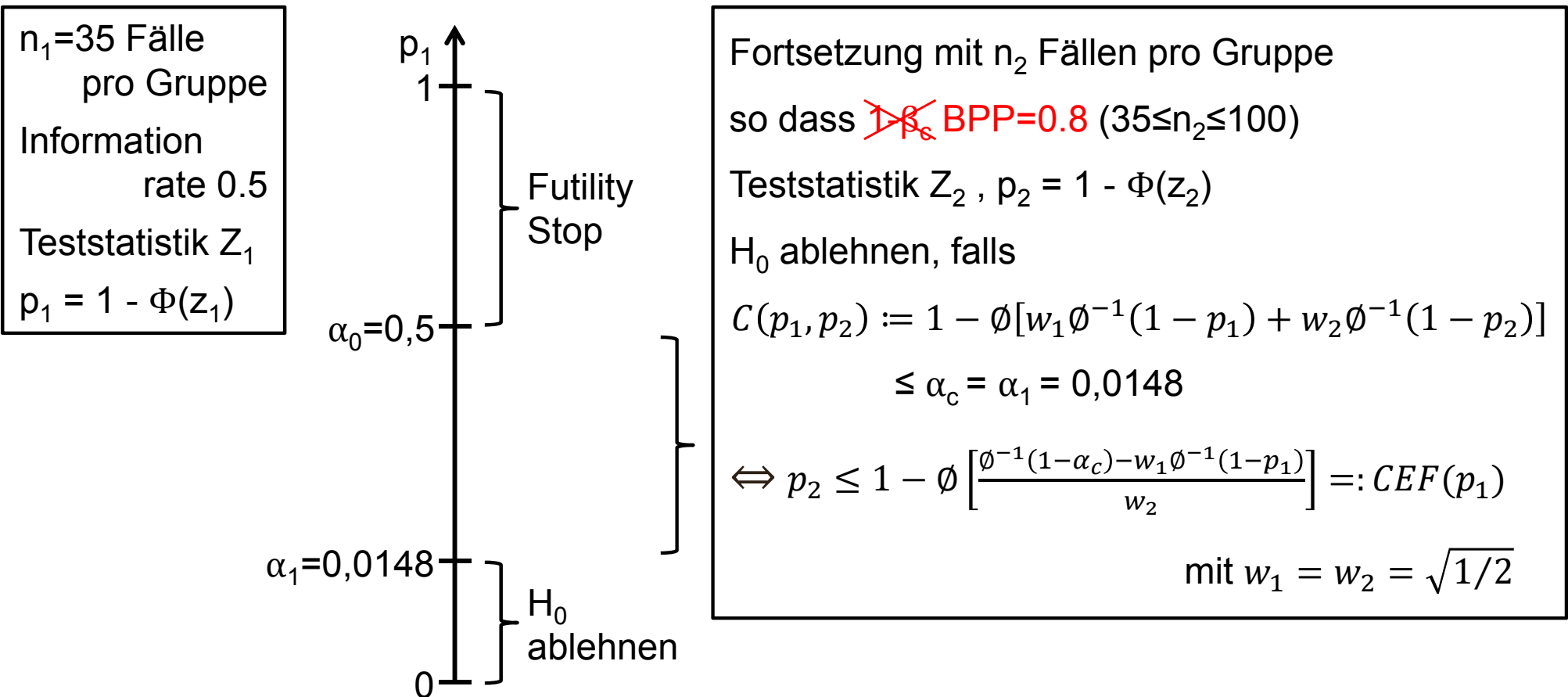


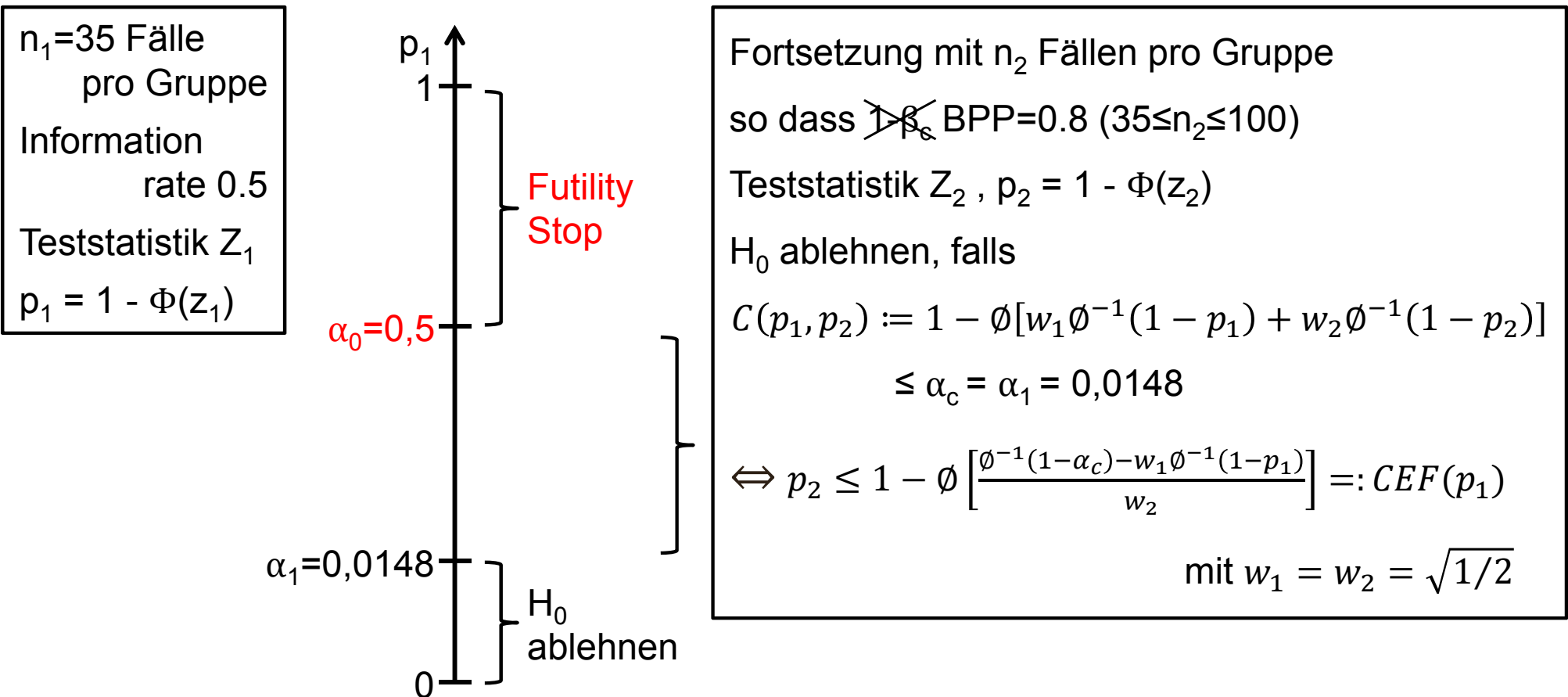
Figure 1. Predictive power based on interim analysis conducted after 50 subjects per group, $z_{(1-\alpha)} = 1.64$ (i.e. $\alpha = 0.05$).

2. Die Bayesian Predictive Power (BPP) ... zur Fallzahlrekalkulation (Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode)



2. Die Bayesian Predictive Power (BPP)

... zur Festlegung der Grenze des Futility Stop (Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode)



2. Die Bayesian Predictive Power (BPP) ... zur Festlegung der Grenze des Futility Stop (Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode)

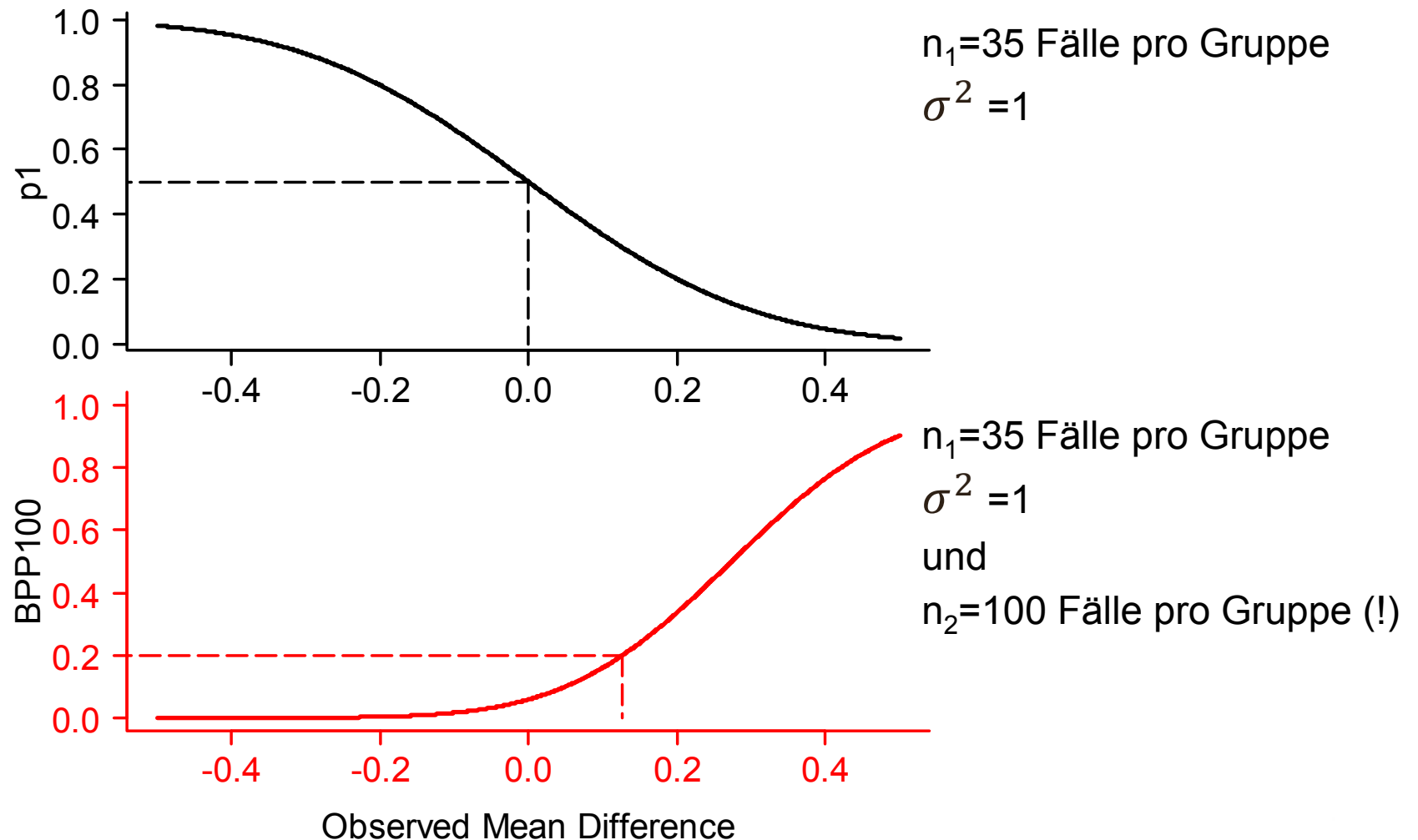
- Sei $p_1 > \alpha_1$
- Bayesian Predictive Power (BPP)

$$BPP = \int Prob[p_2 \leq CEF(p_1) \mid p_1, \mu] \cdot f_{\mu|\bar{x}, \bar{y}}(\mu) d\mu \quad \text{mit} \quad \mu|\bar{x}, \bar{y} \sim N\left(\bar{x} - \bar{y}, \frac{2\sigma^2}{n_1}\right)$$
$$= 1 - \Phi\left[\frac{\sqrt{2\sigma^2/n_2} \cdot \Phi^{-1}(1 - CEF(p_1)) - (\bar{x} - \bar{y})}{\sqrt{2\sigma^2/n_2 + 2\sigma^2/n_1}}\right]$$

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

2. Die Bayesian Predictive Power (BPP)

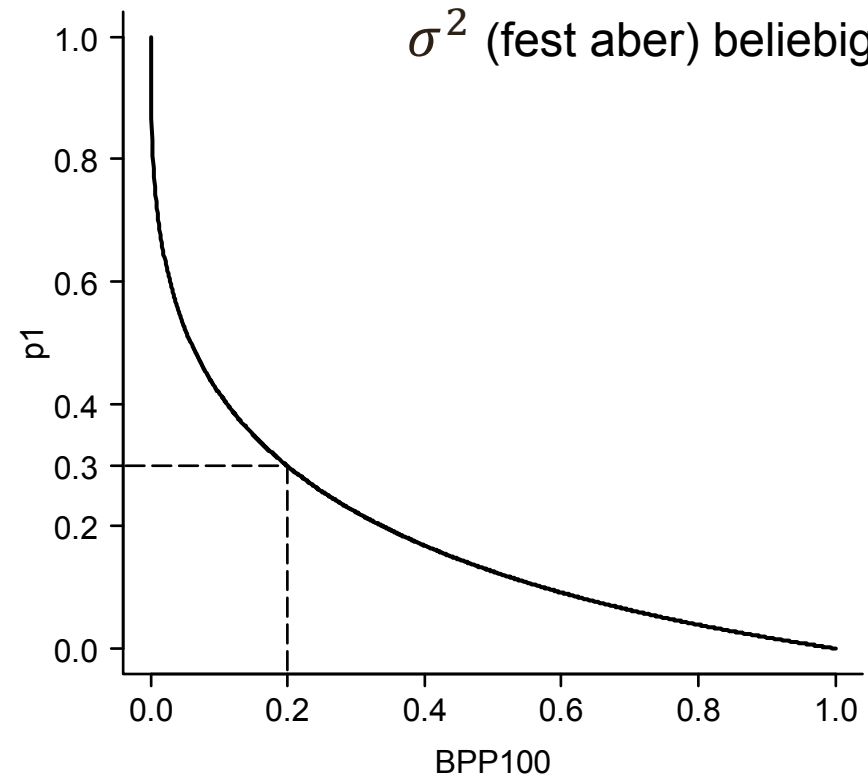
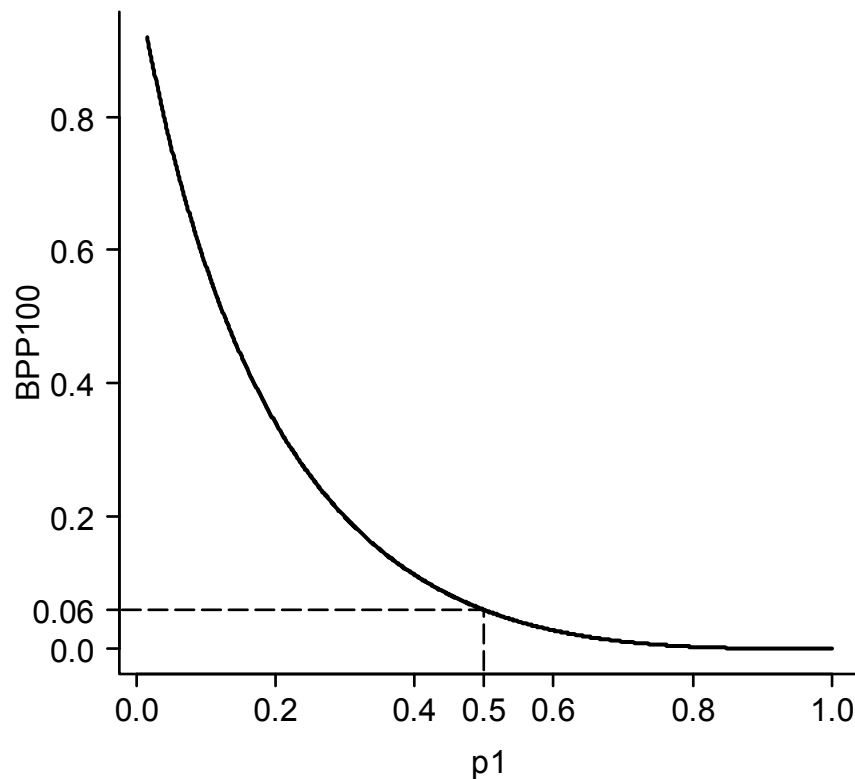
... zur Festlegung der Grenze des Futility Stop (Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode)



2. Die Bayesian Predictive Power (BPP)

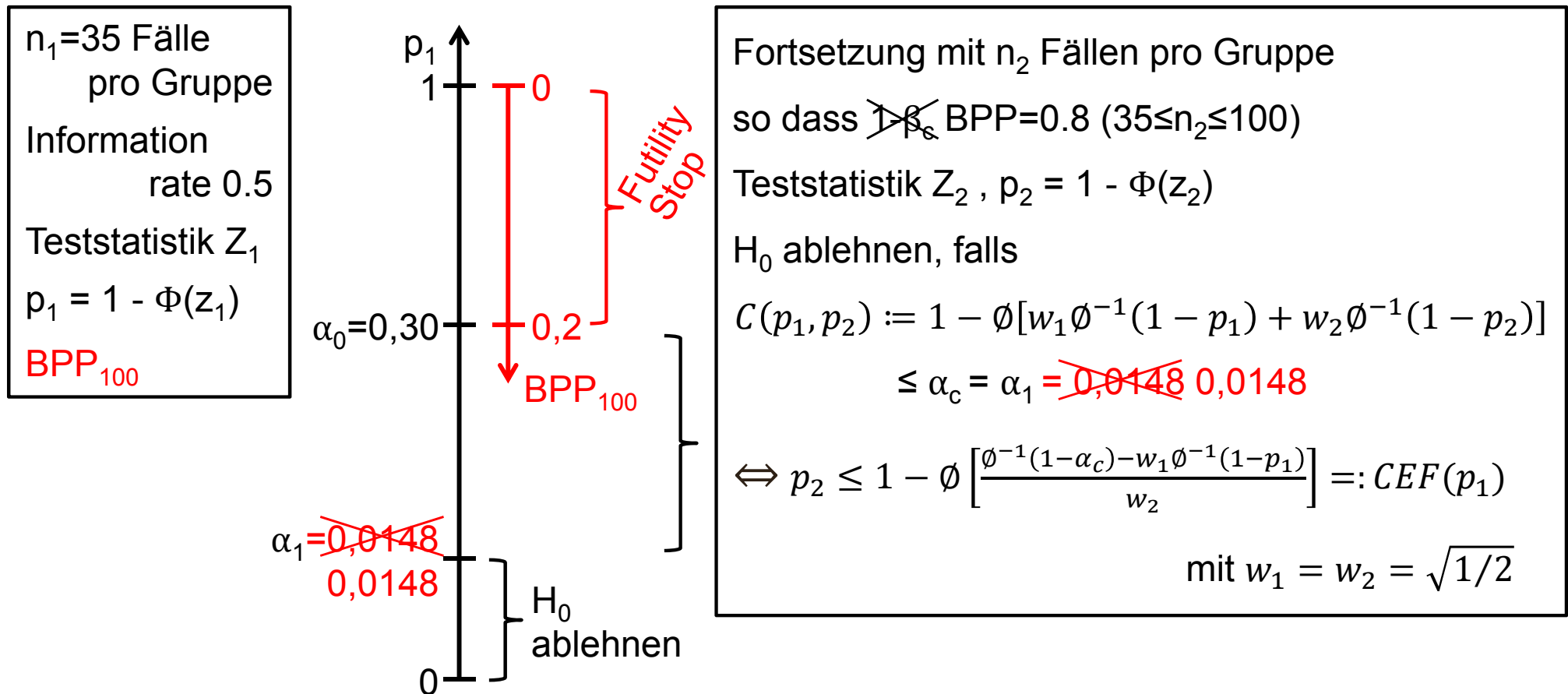
... zur Festlegung der Grenze des Futility Stop (Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode)

$n_1=35$ Fälle pro Gruppe
 $n_2=100$ Fälle pro Gruppe
 σ^2 (fest aber) beliebig (!)



2. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode

... Bayesian Predictive Power als Entscheidungskriterium



Überblick

1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode
2. Die *Bayesian Predictive Power* (BPP)
3. Bayes-Verfahren
4. Vergleich der Verfahren
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

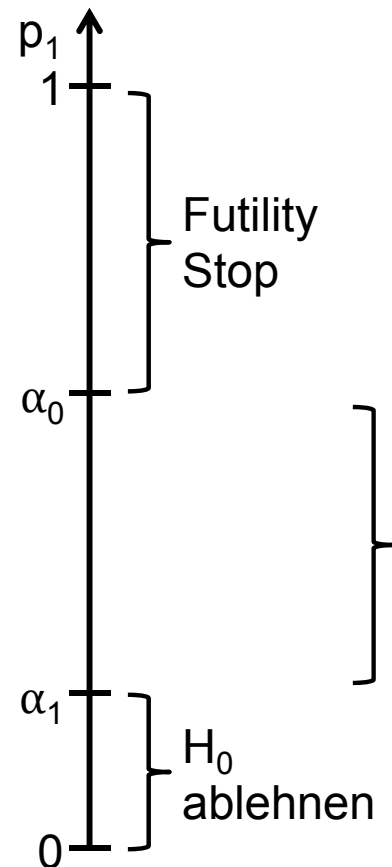
3. Bayes-Verfahren

... $H_0: \mu \leq 0$ versus $H_1: \mu > 0$, $\alpha = 0.025$

$n_1 = 35$ Fälle
 pro Gruppe
 Information
 rate 0.5
 Teststatistik

$$Z_1 := \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{2\sigma^2/n_1}}$$

 $\text{Prob} \{ \mu \leq 0 \mid z_1 \}$
 $= p_1$
 $= 1 - \Phi(z_1)$



Fortsetzung mit n_2 Fällen pro Gruppe

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

H_0 ablehnen, falls

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

$$\text{Prob} \{ \mu \leq 0 \mid z_1, z_2 \} \leq \alpha_c = \alpha_1$$

$$\Leftrightarrow 1 - \Phi[w_1 \Phi^{-1}(1 - p_1) + w_2 \Phi^{-1}(1 - p_2)] \leq \alpha_c$$

$$\text{mit } w_1 = \sqrt{\frac{n_1}{n_1 + n_2}} \text{ und } w_2 = \sqrt{\frac{n_2}{n_1 + n_2}}$$



Gruppensequentielles,
 aber *kein* adaptives Verfahren!

Überblick

1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode
2. Die *Bayesian Predictive Power* (BPP)
3. Bayes-Verfahren
4. Vergleich der Verfahren
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

4. Vergleich der Verfahren

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

4. Vergleich der Verfahren 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		—	—

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

1. Pocock-Design, Inverse-Normal-Methode
2. Die *Bayesian Predictive Power* (BPP)
 - ... zur Fallzahlrekalkulation
 - ... zur Festlegung der Grenze des Futility Stop
3. Bayes-Verfahren
4. Vergleich der Verfahren

Literatur

- Jennison C, Turnbull BW (1999). Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Interdisciplinary Statistics Series.
- Bauer P (1989): Multistage Testing with Adaptive Designs. Biometrie und Informatik in Medizin und Biologie 20, 130–148.
- 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. Wiley Series in Statistics in Practice.
- Berry SM, Carlin BP, Lee JJ , Müller P (2010): Bayesian Adaptive Methods for Clinical Trials. Chapman & Hall/CRC Biostatistics.
- Dallow N, Fina P (2011): The perils with the misuse of predictive power. Pharmaceutical Statistics 10(4): 311-317.