

Berechnung der prädiktiven Power
in klinischen Studien
mit WinBUGS

Ulrich Mansmann

Institut für Medizinische Biometrie und Informatik

Universität Heidelberg

Gliederung

1. Konzepte: Konditionale Power, prädiktive Power
2. Hyperthermiestudie: Parametrische Regressionsmodelle
Bayesianische Analyse
3. Andersen's Konditionale Power
4. Hyperthermiestudie: Konditionale Power
Präd. Power im Exponential Modell
Präd. Power im Weibull Modell
5. Schlußbemerkungen und Literatur

Konditionale Power – Prädiktive Power

Halperin et al. [CCT, 1982]:

Wahrscheinlichkeit der Ablehnung der Nullhypothese bei Erweiterung der Studie gegeben die bisherigen Daten und

1. Gültigkeit der Nullhypothese
2. Gültigkeit der Alternative

Spiegelhalter et al. [CCT, 1986]:

Nicht-konditionale Vorhersage über die Konsequenzen einer Studienweiterführung: *With the data so far, what is the chance that the trial will end up showing a conclusive result?*

Berücksichtigung der auf Grund der bisher beobachteten Daten *plausiblen* Hypothesen.

Konzept der prädiktiven Power

X_f zukünftige Daten bei Weiterführung der Studie (Zufallsgröße)

x_0 bisher in der Studie beobachteten Daten

X_f und x_0 sind Stichproben aus einer Verteilung mit unbekanntem Parameter θ

R ist ein Ablehnungsbereich, so daß $X_f \in R$ eine aussagekräftige Schlußfolgerung aufgrund der Daten (X_f, x_0) bedeutet.

Konditionale Power: $P[X_f \in R \mid \theta]$

Aposteriori Verteilung von θ : $P[d\theta \mid x_0]$ mit nicht-informativem Prior $P[d\theta]$

Prädiktive Power: $P[X_f \in R \mid x_0] = \int P[X_f \in R \mid \theta] P[d\theta \mid x_0]$

Prädiktive Verteilung zukünftiger Daten: $P[X_f \mid x_0] = \int P[X_f \mid \theta] P[d\theta \mid x_0]$

Hyperthermie Studie

Teilprojekt A1, B1 des SFB 273 – Hyperthermie, Zwischenbegutachtung des SFB im Herbst 2000

123 Patienten rekrutiert zwischen Juni 1994 und Juni 2000 (etwa 20 Patienten pro Jahr)
113 Patienten auswertbar

Zielgröße: Tumorfrees Überleben

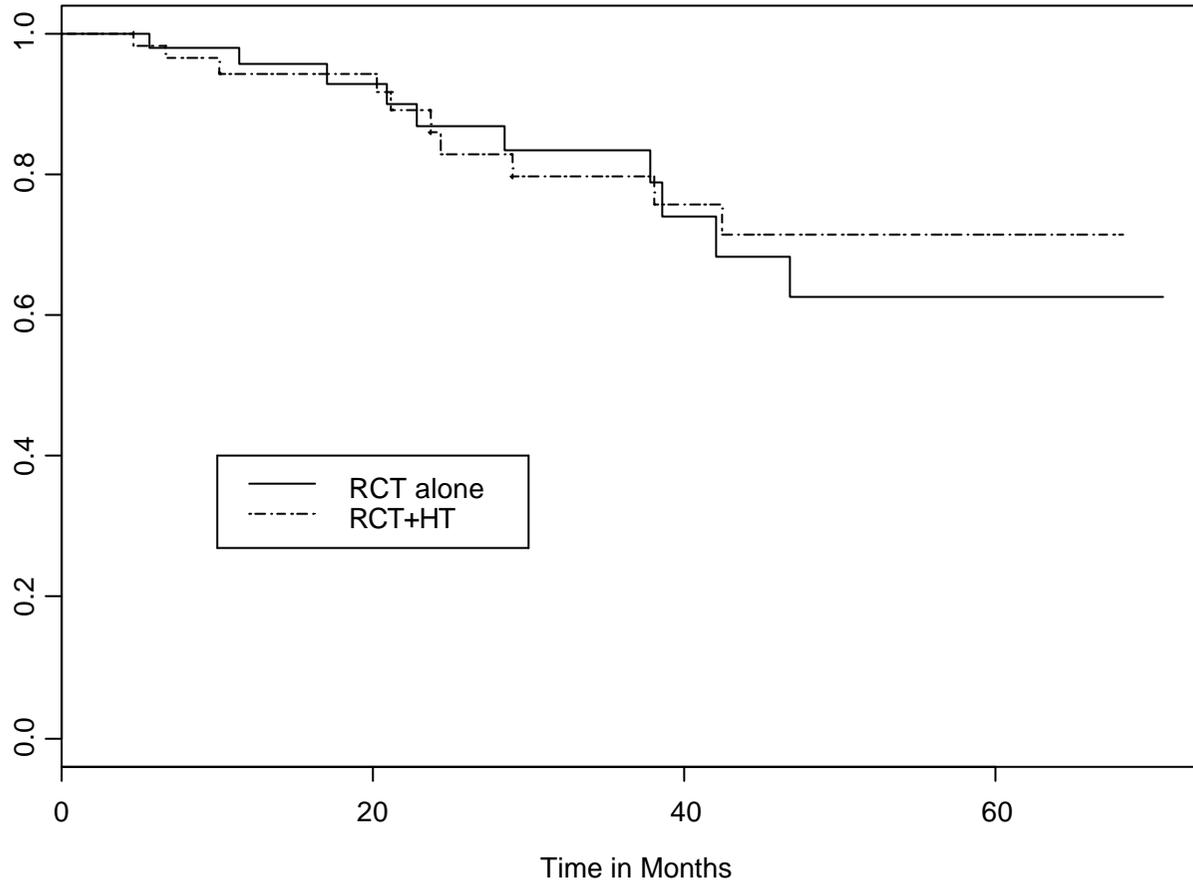
Population: 113 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom

Behandlungen: Präoperative Radiochemotherapie (N=50) versus Kombination aus präoperativer Hyperthermie und Radiochemotherapie (N=63)

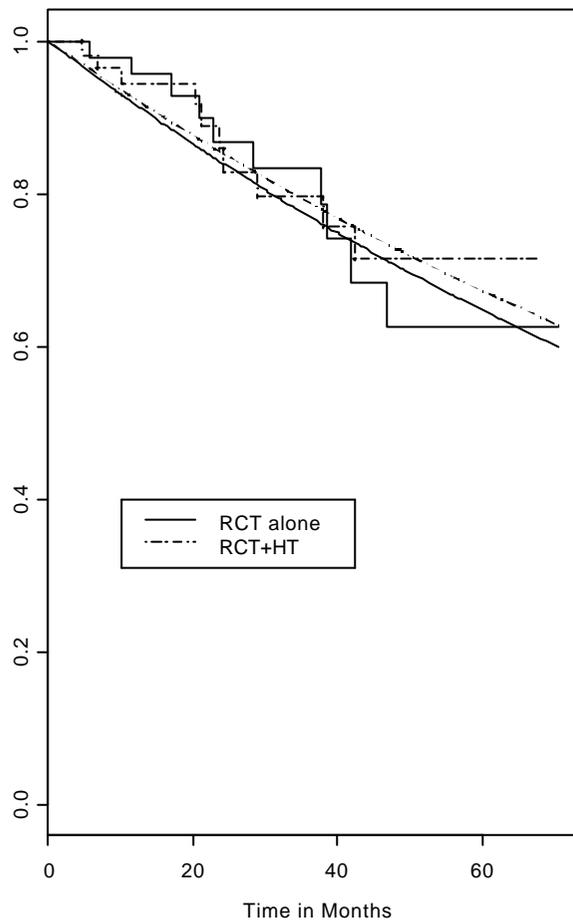
Stratifizierte Randomisierung (nach uT3 und uT4)

Stratifizierter Log-Rank Test: $p = 0.796$

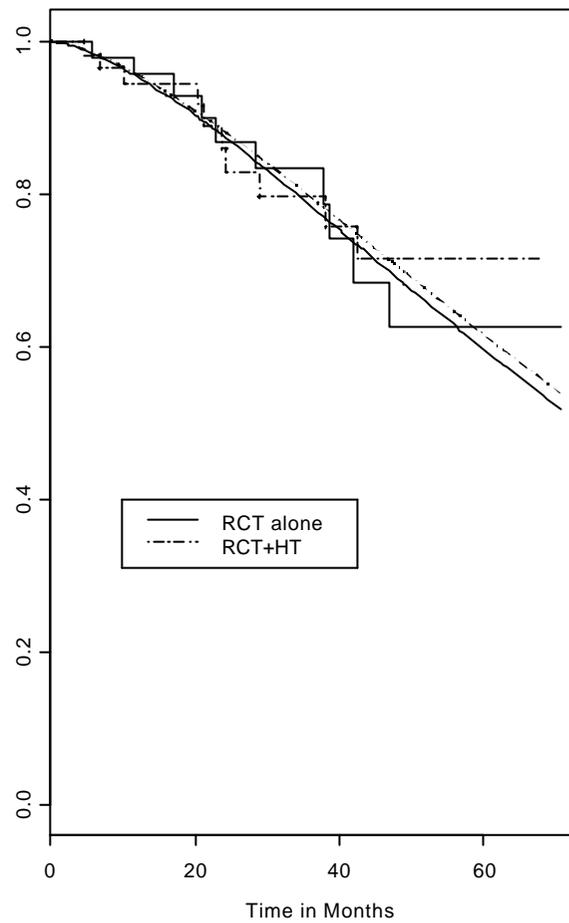
Tumour free survival



Exponential Model



Weibull Model



Parametrische Analyse der Hyperthermie Studie

Parametrische Regression: $\log(T) = \theta^T x + \sigma \cdot \log[E]$ $E \sim \text{Exp}[1]$

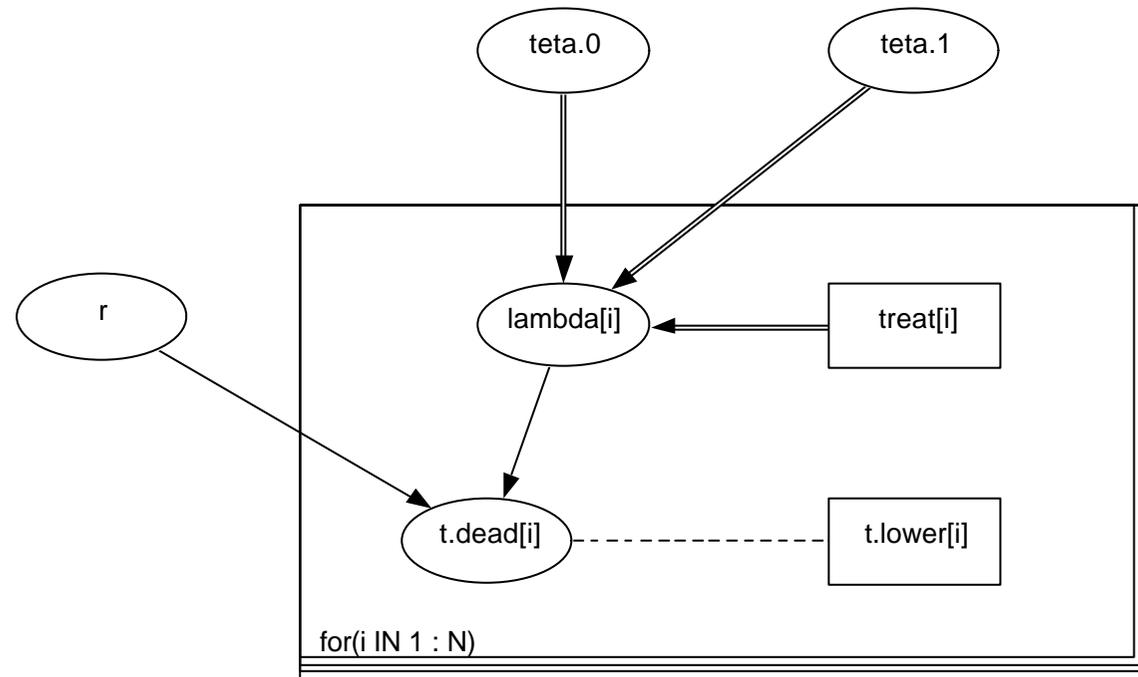
Exponentialmodell: $\log(T) = -\log(\lambda) + \log[E]$

Weibull Modell: $\log(T) = -\log(\lambda) + 1/\alpha \cdot \log[E]$ $S(t) = \exp\{-(\lambda \cdot t)^\alpha\}$

Lineare Präfaktor: $\theta^T x = \theta_0 + \theta_1 \cdot 1_{\{\text{HRCT}\}}$

	Exponential Modell	Weibull Modell
Intercept	4.9289 (0.707)	4.5413 (0.498)
Treatment	0.0929 (0.447)	0.0422 (0.303)
Log(1/α)		-0.3906 (0.183)
α		1.4779

Bayesianische Analyse der Hyperthermie Studie I



Bayesianische Analyse der Hyperthermie Studie II

Exponential Modell:

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
deviance	1383.0	47.92	1.484	1297.0	1381.0	1483.0	10001	10000
teta.0	-5.067	0.3322	0.0154	-5.794	-5.046	-4.463	10001	10000
teta.1	-0.096	0.4666	0.02211	-1.0	-0.094	0.8364	10001	10000

Deviance at mean(θ): 241.7723 **DIC:** 2·1383.0-241.7723 = **2524.228**

Weibull Modell:

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
deviance	241.9	2.41	0.1366	239.1	241.3	247.9	10001	10000
r	1.495	0.2862	0.0266	0.9708	1.469	2.092	10001	10000
teta.0	-6.869	1.135	0.1046	-9.234	-6.757	-4.912	10001	10000
teta.1	-0.099	0.445	0.0192	-0.971	-0.09	0.764	10001	10000

6.869/1.495 = 4.595 0.099/1.495 = 0.0662

Deviance at mean(θ): 238.94 **DIC:** 2·241.9-238.94 = **244.86**

Andersen's CP im Exponentialmodell I

[CCT, 1987]

N_i : Anzahl von Ereignissen in Gruppe i , X_i : Gesamte Beobachtungszeit in Gruppe i

λ_i : Hazard in Gruppe i , geschätzt durch N_i/X_i , $\theta = \lambda_1 / \lambda_2$

Unter $H_0: \theta=1$ ist die Teststatistik W standard normalverteilt.

$$W = \log \left(\frac{\hat{\theta}}{\sqrt{1/N_1 + 1/N_2}} \right)$$

Unter $H_A: \theta = \theta_A$ ist die Teststatistik W normalverteilt mit Varianz 1 und Mittelwert

$$\mu_A = \log \left(\theta_A / \sqrt{1/E_A[N_1] + 1/E_A[N_2]} \right)$$

Als Powerfunktion ergibt sich dann $\gamma(\theta_A) = \Phi(Z_{\alpha/2} - \mu_A) + 1 - \Phi(Z_{1-\alpha/2} - \mu_A)$.

Andersen's CP im Exponentialmodell II

Studie wird T Zeiteinheiten weitergeführt

D_i : Anzahl zusätzlicher Ereignisse in Gruppe i

s_i : Erwartete zusätzliche Beobachtungszeit $s_i = s_i^{\text{alt}} + s_i^{\text{neu}}$

$$s_i^{\text{alt}} = y_i [1 - \exp\{-q_i \cdot T\}] / q_i$$

$$s_i^{\text{neu}} = r_i \cdot T / q_i - r_i [1 - \exp\{-q_i \cdot T\}] / (q_i)^2$$

wobei y_i die Anzahl alter Patienten in Gruppe i ist, die in die neue Phase der Studie übergehen, q_i die kombinierte Drop-out und Sterberate und r_i die Anzahl pro Zeiteinheit rekrutierter Patienten angibt.

Für festes s_i ist D_i normalverteilt mit Mittelwert und Varianz $\lambda_i \cdot s_i$

Andersen's CP im Exponentialmodell III

Unter $H_A: \theta = \theta_A$ ist die Teststatistik

$$W_T = \log\left(\frac{N_2 + D_2}{X_2 + s_2}\right) - \log\left(\frac{N_1 + D_1}{X_1 + s_1}\right)$$

approximativ (Deltaregel) normalverteilt mit Mittelwert

$$\mu_{CP} = \log\left(\frac{\theta_A \cdot \lambda \cdot s_2 + n_2}{x_2 + s_2}\right) - \log\left(\frac{\lambda \cdot s_1 + n_1}{x_1 + s_1}\right)$$

und Varianz

$$v_{CP} = \frac{\theta_A \cdot \lambda \cdot s_2}{(\theta_A \cdot \lambda \cdot s_2 + n_2)^2} + \frac{\lambda \cdot s_1}{(\lambda \cdot s_1 + n_1)^2}$$

Andersen's CP im Exponentialmodell IV

Die konditionale Power (CP) ergibt sich als

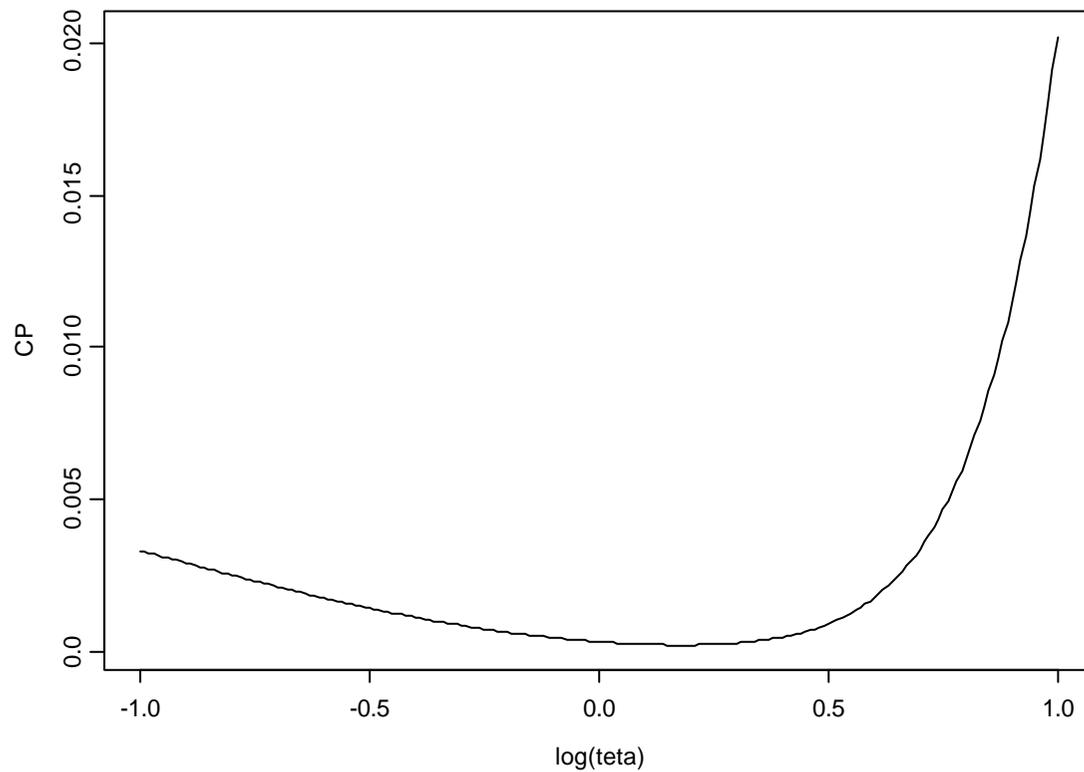
$$\gamma_{\text{CP}}(\theta_A) = \Phi\left(\frac{-k_\alpha - \mu_{\text{CP}}}{\sqrt{v_{\text{CP}}}}\right) + 1 - \Phi\left(\frac{k_\alpha - \mu_{\text{CP}}}{\sqrt{v_{\text{CP}}}}\right)$$

wobei

$$k_\alpha = Z_{1-\alpha/2} \cdot \text{Var}[W_T | \theta=1] \approx Z_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{(1/[x_1 + s_1] + 1/[x_2 + s_2]) / \hat{\lambda}}$$

gesetzt wird.

Konditionale Power für die Hyperthermie Studie



X.1 10
N.1 1516.813
X.2 10
N.2 1664.427
Drop-out 2/12
r 10/12
T 60
Zeiteinheit: Monat

Prädiktive Power im Exponentialmodell I

Spiegelhalter [CCT, 1986] schlägt die Intergration einer *klassischen* CP – wie etwa von Andersen entwickelt – bezüglich der a posteriori Verteilung der Modellparameter vor.

Berücksichtigung *plausibler* Parameterkonstellationen.

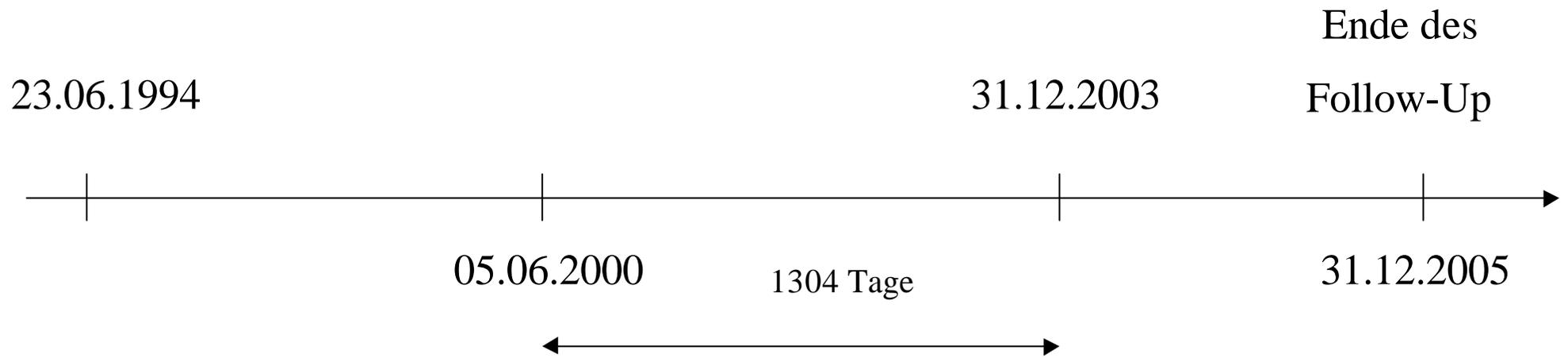
- `hyperterm.exp.pp.res<-apply(hyperterm.exp.teta,1,andersen.exp.cp.2.sfc)`
- `summary(hyperterm.exp.pp.res)`

Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.
7.164e-007	0.000118	0.0003094	0.001432	0.001087	0.09623

- `length(hyperterm.exp.pp.res[hyperterm.exp.pp.res>0.01]): 257`
- > `length(hyperterm.exp.pp.res[hyperterm.exp.pp.res>0.02]): 93`
- > `length(hyperterm.exp.pp.res[hyperterm.exp.pp.res>0.03]): 40`
- > `length(hyperterm.exp.pp.res[hyperterm.exp.pp.res>0.04]): 25`
- > `length(hyperterm.exp.pp.res[hyperterm.exp.pp.res>0.05]): 12`

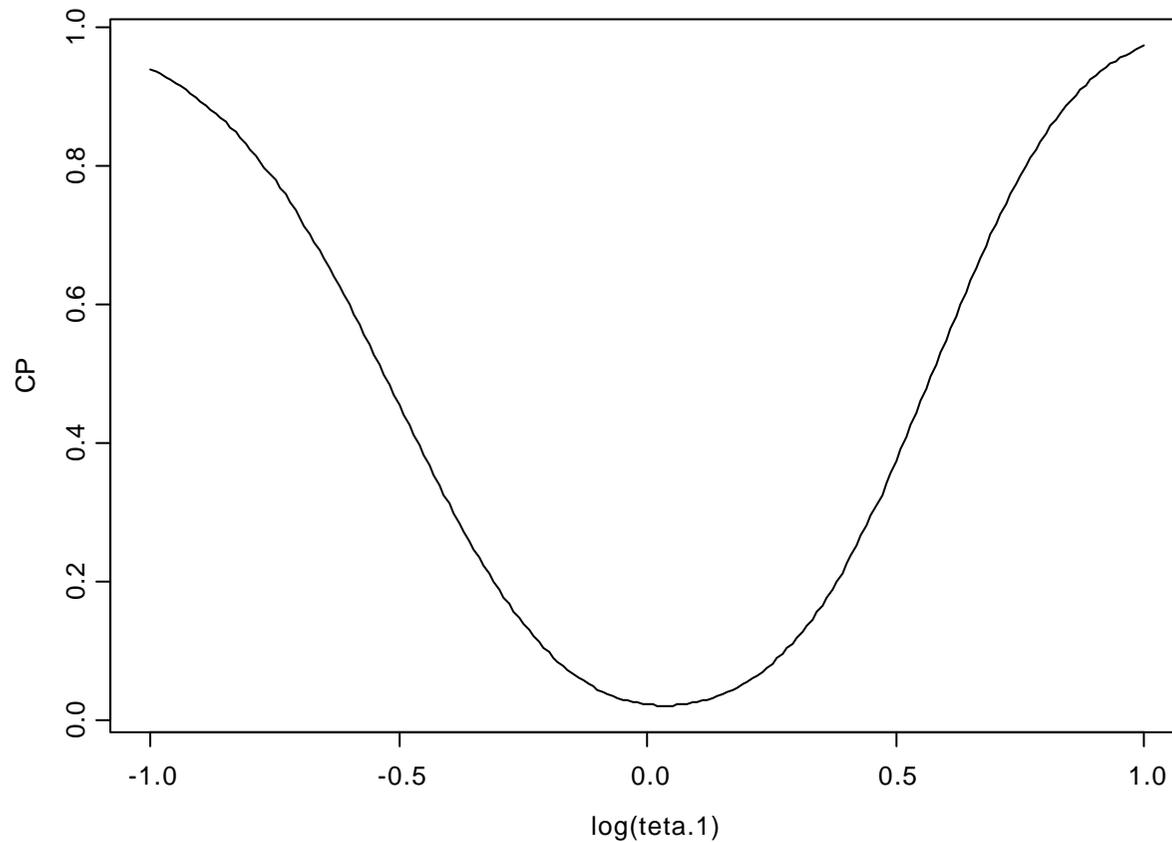
Erweiterung der Hyperthermiestudie

Szenario:



Zusätzliche Rekrutierung von 100 neuen
Patienten: ~ 30 pro Jahr, die *gleichmäßig*
in die Studie eingehen

Konditionale Power im Exponential Modell I



Integriert über der
aposteriori Verteilung der
Modellparameter:
Prädiktive Power von
0.299 (~30%)

Prädiktive Power im Weibull Modell I

Verwende WinBUGS zum Erzeugen der prädiktiven Verteilung der Strebezeit von
bisher zensierten und neuen Patienten – 10000 Cycles (10000·193 Zeiten)

Transfer der berechneten Sterbezeiten in Splus Umgebung

Anpassen der prädiktiven Sterbezeiten an Beobachtungsschema der
weiterlaufenden Studie

Berechnung der prädiktiven Verteilung der Teststatistik:

Weibull Regression – Behandlungsparameter/SE

Prädiktive Power im Weibull Modell II

Prädiktive Power: 0.1965

	Entscheidung für einen Effekt der HT	Entscheidung für einen Effekt der HT
wahre Parameter für HT $\text{teta.1} < 0$	4211	1791
wahre Parameter gegen HT $\text{teta.1} > 1$	3824	174

```
summary(hyperterm.weibull.teta.1)
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max.
-1.8 -0.4065 -0.1122 -0.1153 0.1913 1.335
```

Diskussion

- Bayesianischer Ansatz ohne subjektiven Apriori-Annahmen möglich
- *What given the data so far, are the chances of getting a conclusive result if the trial is completed.*
- Halperin's Ansatz wählt Hypothesen, ohne deren Berechtigung an den bisher gesammelten Daten zu evaluieren. Sind solche Hypothesen noch plausibel?
- WinBUGS bietet flexible Unterstützung bei der Berechnung prädiktiver Ereigniszeiten, auf deren Basis prädiktive Verteilungen der interessierenden Teststatistik berechnet werden können.
- WinBUGS Programme: mansmann@imbi.uni-heidelberg.de

Literatur

- Halperin M, Gordon KK, Ware JH, Johnson NJ, DeMets DL (1982) *An Aid to Data Monitoring in Long-Term Clinical Trials*, *Controlled Clinical Trials*, 3, 311-323
- Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Blackburn PR (1986) *Monitoring Clinical Trials: Conditional or Predictive Power*, *Controlled Clinical Trials*, 7, 8-17
- Andersen PK (1987) *Conditional Power Calculations as an Aid in the Decision Whether to Continue a Clinical Trial*, *Controlled Clinical Trials*, 8, 67-74
- WinBUGS, <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/welcome.shtml>