

Justyna Kolat

Instytut Matematyki i Informatyki, Politechnika Wroclawska

1 WPROWADZENIE

Celem pracy jest zaprezentowanie najczęściej wykorzystywanych i optymalnych w pewnym sensie, sekwencyjnych procedur alokacji pacjentów, jak również przedstawienie ich własności. W pracy zostały omówione trzy odrębne klasy procedur alokacji. Mianowicie:

- 1 Procedury alokacji dla dwóch sposobów leczenia.
- 2 Procedury alokacji dla więcej niż dwóch metod leczenia.
- 3 Procedury alokacji dla dwóch sposobów leczenia, uwzględniające czynniki charakteryzujące danego pacjenta, mogące mieć potencjalny wpływ na efekt leczenia.

Statystyczna literatura zawiera opis wielu sekwencyjnych procedur alokacji. W tej pracy zostały omówione tylko takie procedury, dzięki którym można dokonać porównania efektów leczenia, oraz takie, które są poprawne z etycznego punktu widzenia.

Wszystkie omówione w pracy procedury bazują na wprowadzonej przez Efrona w 1971 roku zasadzie, zwanej „procedurą obciążonej monety” lub „procedurą fałszywej monety”.

W drugiej części przedstawiono podstawowe pojęcia związane z sekwencyjną alokacją.

W części trzeciej omówiono oryginalną procedurę Efrona (1971) [*biased coin design*], zaproponowaną jedynie w przypadku alokacji do dwóch metod leczenia. Zaprezentowano również „ulepszoną procedurę obciążonej monety” [*adaptive biased coin design*] pochodzącą od Wei. Omówione zostały szczegółowo własności owych procedur oraz przedstawiono korzyści płynące z ich stosowania. Część piąta zawiera

opis procedur alokacji również dla dwóch sposobów leczenia, jednak przy uwzględnieniu dodatkowych czynników, mogących mieć wpływ na efekt leczenia. Przedstawione procedury są uogólnieniem procedur z rozdziału trzeciego. Wszystkie zawarte tu zasady mają podobną konstrukcję. Najbardziej szczegółowo została zaprezentowana procedura Smitha (1984), będąca kompromisem pomiędzy dwiema innymi procedurami: Atkinsona (1982) oraz Begga i Iglewicza (1980).

W literaturze najczęściej spotykamy się z alokacją do dwóch sposobów leczenia. Przypadek, w którym występują więcej niż dwie metody, jest traktowany raczej „po macoszemu”. W tej pracy zaprezentowana została jedna procedura dla $R > 2$ sposobów. Stanowi ona rozszerzenie procedury alokacji opisywanej w części czwartej na więcej niż dwa sposoby leczenia.

2 PODSTAWOWE POJĘCIA ZWIĄZANE Z SEKWENCYJNĄ ALOKACJĄ

2.1 *Nakreślenie problemu*

Badania kliniczne stanowią podstawę oceny nowych sposobów leczenia i leków. Polegają one na doborze chorych do badanych sposobów leczenia lub doborze badanych leków dla osób chorych⁴¹.

W przypadku eksperymentów medycznych rzadko występuje sytuacja, w której wszyscy pacjenci mogą zostać poddani leczeniu w tym samym czasie. Badania kliniczne często dotyczą

⁴¹ Dla ułatwienia w całej pracy będzie używane pojęcie badań klinicznych tylko w sensie porównań sposobów leczenia.

przypadków, w których pacjenci zostają poddani leczeniu w sposób sekwencyjny.

W eksperymencie, który ma na celu porównanie dwóch lub więcej sposobów leczenia, każdemu z pacjentów jest przydzielany jeden ze sposobów leczenia. Statystyczny problem polega na doborze odpowiedniego sposobu leczenia dla nowo włączanego do eksperymentu pacjenta. Zagadnienie to zwane jest sekwencyjną alokacją, a zasady wyboru sposobu leczenia – procedurami alokacji. Procedury alokacji powinny mieć takie własności jak:

- **Balans (równowaga).** Mówimy, że procedura alokacji osiąga balans wtedy, gdy liczba pacjentów włączona do każdego sposobu leczenia przy użyciu tej procedury jest taka sama.
- **Obciążenie doboru**⁴² definiowane jest jako miara błędu „niełosości” związana z alokacją pacjentów.

2.2 Balans

Założmy, że rozważamy tylko dwa sposoby leczenia. Wtedy prostym przykładem procedury gwarantującej balans jest całkowicie niełosowa, zwana dalej deterministyczną, procedurą alokacji: $S_1 S_2 S_1 S_2 \dots$, gdzie S_i oznacza przydzielenie do i -tego sposobu, $i = 1, 2, \dots$. Taki sposób rozmieszczenia gwarantuje balans, czyli równą liczbę osób włączoną do każdego ze sposobów.

2.3 Obciążenie doboru

Obciążenie doboru jest pewną miarą błędu „niełosości” związanego z alokacją pacjentów. Obciążenie doboru nie występuje:

- w przypadku procedury całkowicie losowej,
- gdy wszyscy pacjenci (lub ich bardzo duża liczba) są dostępni w jednym momencie, tzn. nie są włączani w sposób sekwencyjny.

Druga sytuacja jest bardzo rzadko spotykana w praktyce, gdyż najczęściej niezbędne jest poddanie leczeniu pacjenta tak szybko, jak tylko choroba zostanie u niego wykryta. Lekarz nie może czekać z kuracją do momentu zebrania grupy pacjentów o podobnych cechach tylko po to, by uniknąć obciążenia doboru.

Rozważmy na wstępie dwa sposoby leczenia. Obciążenie doboru, oznaczane przez U_n , definiuje się następująco:

$$U_n = \frac{\sum_{k=1}^{n-1} |2\phi^{(k)} - 1|}{n},$$

gdzie:

$\phi^{(k)}$ – funkcja określająca prawdopodobieństwo przydzielenia k -tego pacjenta do pierwszego sposobu leczenia, a n oznacza całkowitą liczbę pacjentów poddanych leczeniu.

Łatwo można zauważyć, że w przypadku deterministycznej procedury alokacji funkcja ϕ jest równa na przemian zero i jeden. Zatem obciążenie doboru jest równe $U_n = \frac{n-1}{n}$.

Inaczej wygląda sytuacja dla procedury całkowicie zrandomizowanej. W tym przypadku $\phi = \frac{1}{2}$, $U_n = 0$, tak więc procedura alokacji jest nieobciążona. Nieco inną miarę będziemy stosować dla więcej niż dwóch sposobów leczenia i proponowaną w literaturze miarą jest

$$U_n = \frac{\sum_{k=1}^{n-1} \max_r \phi_r^{(k)}}{n},$$

gdzie:

$\phi_r^{(k)}$ – funkcja określająca prawdopodobieństwo przydzielenia k -tego pacjenta do r -tego sposobu leczenia.

Losowość eliminuje obciążenie doboru, a procedura systematyczna maksymalizuje go. Przypadkowość w doborze sposobu leczenia ma swoje wady. Najważniejszą jest brak równowagi. Przykład mogą stanowić badania, w których możemy poddać leczeniu niewielką liczbę pacjentów. Jeżeli pacjenci są alokowani zgodnie z procedurą całkowicie zrandomizowaną, to końcowy rozkład (liczba osób przydzielonych do poszczególnych sposobów leczenia) może być bardzo nierównomierny.

Zatem głównym problemem sekwencyjnej alokacji jest znalezienie kompromisu pomiędzy procedurą deterministyczną a całkowicie losową. Pierwsza z tych procedur zapewnia nam balans, druga zaś uniknięcie obciążenia doboru. Procedurami stanowiącymi taki kompromis są procedury *biased coin design*.

⁴² Pojęcie to zostało użyte po raz pierwszy w pracy Blackwella i Hodgesa (1957), w oryginalnej wersji występuje jako „selection bias”.

2.4 Uwarstwienie czynników prognostycznych i tworzenie podgrup

Przypuśćmy, że badamy efekt leczenia kilku metod. Załóżmy, że z wcześniejszych badań mamy informacje, że przebieg choroby jest inny u osób z nadciśnieniem i osób nie cierpiących na nadciśnienie. W tym przypadku powinniśmy stosować procedurę alokacji gwarantującą jednakową proporcję osób z nadciśnieniem w każdym ze sposobów leczenia. Jeżeli proporcje różnią się znacznie w tych grupach, to badanie efektu leczenia może być niewiarygodne. Dlatego też najkorzystniejszym rozwiązaniem wydaje się użycie schematu alokacji, który gwarantuje balans pomiędzy czynnikami prognostycznymi.

W badaniach sekwencyjnych szczególnie ważne jest osiągnięcie balansu jak najwcześniej i utrzymanie go przez cały czas trwania badań. Zależy nam na zachowaniu balansu, ponieważ moment zatrzymania badań klinicznych może nastąpić w każdej chwili.

W celu osiągnięcia balansu między czynnikami prognostycznymi najbardziej sensowne wydaje się „uwarstwienie” owych czynników.

Czynniki prognostyczne mogą przyjmować różne wartości. Określimy je mianem warstw. Dla przykładu – czynnik płeć przyjmuje dwie wartości: kobieta i mężczyzna, zatem składa się z dwóch warstw. W przypadku zmiennych ciągłych warstwy uzyskujemy poprzez grupowanie wartości. Na przykład dla zmiennej wiek możemy zaproponować zdefiniowanie trzech warstw: poniżej 40, 40-60, powyżej 60.

Warstwy rozważanych czynników powinny być znane wcześniej, tzn. przed przystąpieniem do alokacji pacjentów. Pozwoli nam to na rozpoczęcie procedury bez opóźnień.

Jeżeli badanych czynników jest więcej niż jeden, to dokonujemy tzw. „klasyfikacji”, czyli dokonujemy podziału populacji na wzajemnie wykluczające się podgrupy. Wykorzystujemy do tego celu uwarstwienia czynników. Załóżmy, że pacjentów włączanych do badań charakteryzują trzy czynniki prognostyczne, takie jak: płeć (kobieta, mężczyzna), wiek (poniżej 40, 40-60, powyżej 60) oraz przeprowadzona operacja serca (tak, nie). Te czynniki mogą być użyte do zdefiniowania dwunastu podgrup, np. kobiety w wieku poniżej 40, u których przeprowadzono operację serca.

W wielu pracach statystycznych rozważa się alokację sposobów leczenia dla każdej podgrupy

oddzielnie. Przykład mogą stanowić prace Efrona (1971), Wei (1978a) i Atkinsona (1982).

3 PROCEDURY ALOKACJI W PRZYPADKU DWÓCH SPOSOBÓW LECZENIA

3.1 Procedura Efrona

Efron (1971) wprowadził procedurę zwaną *biased coin design* (w wolnym tł. procedura „obciążonej monety”). Procedura ta stanowi kompromis pomiędzy procedurą deterministyczną a procedurą całkowicie losową. Pozwala ona na alokację pacjenta do danego sposobu leczenia w zależności od losowego składnika, na który mają wpływ wcześniejsze wybory.

Możemy opisać tę zasadę alokacji w następujący sposób. Przypuśćmy, że w każdym momencie k , kiedy włączamy nowego pacjenta do eksperymentu, obliczamy wartość D_k , zdefiniowaną jako różnicę pomiędzy liczbą pacjentów przydzielonych do pierwszego sposobu leczenia a liczbą pacjentów przydzielonych do drugiego sposobu leczenia.

Procedura 1 (*biased coin design*)

- Jeżeli $D_k = 0$, to wprowadzany do eksperymentu pacjent zostanie poddany leczeniu pierwszym sposobem z prawdopodobieństwem $1/2$ lub drugim sposobem również z prawdopodobieństwem $1/2$;
- jeżeli $D_k < 0$, to pacjent jest poddawany z prawdopodobieństwem η leczeniu pierwszym sposobem lub z prawdopodobieństwem $1 - \eta$ drugim;
- jeżeli $D_k > 0$, to pacjent jest poddawany z prawdopodobieństwem $1 - \eta$ leczeniu pierwszym sposobem lub z prawdopodobieństwem η drugim, gdzie $\eta \geq 1/2$.

Przypadek, dla którego $\eta = 1/2$ sprowadza się do procedury całkowicie zrandomizowanej. Efron (1971) w swoich rozważaniach zaproponował przyjęcie za η wartości $2/3$.

3.2 Procedura Wei

Niech Ψ będzie klasą funkcji ϕ takich, że:

- $\phi : [-1, 1] \rightarrow [0, 1]$,
- $\phi(x)$ jest nierosnąca,
- $\phi(x) + \phi(-x) = 1$.

Zatem funkcja ϕ spełnia warunki:

$$\begin{cases} \phi(x) \geq \frac{1}{2}, & \text{gdzie } x \leq 0, \\ \phi(x) = \frac{1}{2}, & \text{gdzie } x = 0, \\ \phi(x) \leq \frac{1}{2}, & \text{gdzie } x \geq 0. \end{cases}$$

Łatwo można zauważyć, że funkcja ϕ jest też taką funkcją, że $\phi(x) = 1 - F(x)$, gdzie $F(x)$ jest dystrybuantą rozkładu o nośniku $[-1,1]$ i funkcji gęstości symetrycznej względem zera.

Oznaczmy:

$$\delta_k = \begin{cases} 1, & \text{gdy } k\text{-ty pacjent został poddany} \\ & \text{leczeniu pierwszym sposobem} \\ -1, & \text{gdy } k\text{-ty pacjent został poddany} \\ & \text{leczeniu drugim sposobem} \end{cases}$$

Zauważmy, że $D_0 = 0$, $D_n = \sum_{k=1}^n \delta_k = N_1 - N_2$,

gdzie N_i dla $i=1,2,\dots$, oznacza liczbę pacjentów leczonych i -tym sposobem leczenia do chwili n .

Wei (1978a) rozważał klasę procedur alokacji bazujących na zasadzie *biased coin design* postaci:

Procedura 2 (*adaptive biased coin design*)

Wybór metody leczenia dla pierwszego pacjenta ($n = 1$) jest ustalany poprzez rzut „symetryczną monetą”. Zatem pierwszy włączany do eksperymentu pacjent jest poddawany leczeniu pierwszym lub drugim sposobem z prawdopodobieństwem równym $1/2$. Dla n -tego pacjenta ($n \geq 2$) prawdopodobieństwo przydziału do danego sposobu leczenia jest równe:

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | D_n\} = \phi\left(\frac{D_n}{n}\right), \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | D_n\} = 1 - \phi\left(\frac{D_n}{n}\right). \end{cases}$$

Procedura Wei jest losowa. Randomizacja pozwala zmniejszyć wartość obciążenia doboru. Wiele argumentów przemawia za użyciem funkcji ϕ ciągłej, jednym z nich jest fakt, że dla funkcji ϕ ciągłej średnie obciążenie doboru jest zbieżne do zera, gdy $n \rightarrow \infty$.

Jeśli przyjmiemy, że ϕ jest funkcją stałą przedziałowo, taką że:

$$\phi(x) = \begin{cases} \eta, & \text{gdy } x \in [-1,0), \\ \frac{1}{2}, & \text{gdy } x = 0, \\ 1 - \eta, & \text{gdy } x \in (0,1], \end{cases}$$

to otrzymamy procedurę Efrona, która jest szczególnym przypadkiem procedury Wei.

Załóżmy, że do n -tej chwili N_1 pacjentów zostało poddanych leczeniu pierwszym sposobem, a N_2 drugim. Atkinson (1982) rozważał klasę procedur alokacji będących szczególnym przypadkiem procedury Wei. Zaproponował on, że:

– jeżeli interesuje nas średni efekt leczenia każdego ze sposobów, to powinniśmy przyjąć:

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | N_1, N_2\} = \frac{N_2}{n}, \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | N_1, N_2\} = \frac{N_1}{n}, \end{cases}$$

– jeżeli interesuje nas średnia różnica efektów leczenia, to powinniśmy przyjąć:

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | N_1, N_2\} = \frac{N_2^2}{N_1^2 + N_2^2}, \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | N_1, N_2\} = \frac{N_1^2}{N_1^2 + N_2^2}. \end{cases}$$

Naturalnym jest rozważenie pewnej podklasy procedur Wei postaci

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | N_1, N_2\} = \frac{N_2^\rho}{N_1^\rho + N_2^\rho}, & \rho \geq 0, \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | N_1, N_2\} = \frac{N_1^\rho}{N_1^\rho + N_2^\rho}, \end{cases}$$

do której należą procedury Atkinsona.

Powyższe procedury są szczególnymi przypadkami procedury Wei dla klasy funkcji:

$$\tilde{\Psi} = \left\{ \phi(x) = \frac{(1-x)^\rho}{(1-x)^\rho + (1+x)^\rho} := \phi_\rho(x), \rho \geq 0 \right\} \subset \Psi, \quad (1)$$

ponieważ $D_n = N_1 - N_2$.

Dla $\rho = 0$ procedura alokacji określona wzorem (1) jest równoważna $\phi_0(x)$ (procedurze całkowicie losowej). Wraz ze wzrostem wartości ρ wzrasta zaangażowanie do osiągnięcia balansu. Łatwo zauważyć, że $\rho = -2\phi'_\rho(0)$.

3.3 Własności procedur

3.3.1 Balans

Sensowną miarą balansu w procedurach alokacji wydaje się być różnica pomiędzy liczbą osób przydzielonych do pierwszego i drugiego sposobu. Ponieważ nie wiemy, kiedy badania zostaną zakończone, czyli kiedy przestaniemy poddawać leczeniu kolejnych pacjentów, dlatego „idealny balans” jest osiągany, gdy w każdym momencie, tzn. w momencie włączania kolejnego pacjenta, eksperyment jest w równowadze. Zatem eksperyment pozostaje w idealnym

balansie, gdy D_k jest bliskie zero dla każdego $k = 1, 2, \dots, n$.

Poniższe twierdzenie odzwierciedla asymptotyczne własności balansu w procedurze Wei.

Twierdzenie 1

$$\frac{D_n}{n^{\frac{1}{2}}} \xrightarrow{d} N(0, \frac{1}{1-4\phi'(0)}), \text{ gdy } n \rightarrow \infty.$$

3.3.2 Obciążenie doboru

Twierdzenie przedstawione w tym podrozdziale obrazuje zachowanie obciążenia doboru. Łatwo można zauważyć, że wzrost liczby osób poddanych leczeniu powoduje zmniejszenie obciążenia doboru.

Twierdzenie 2

Jeżeli funkcja $\phi(x)$ jest funkcją ciągłą w punkcie $x = 0$, to $E\phi(\frac{D_n}{n}) \rightarrow \frac{1}{2}$ przy $n \rightarrow \infty$.

Zatem średnie obciążenie doboru:

$$EU_n = \frac{\sum_{k=1}^{n-1} E \left| 2\phi\left(\frac{D_k}{k}\right) - 1 \right|}{n} \text{ przy } n \rightarrow \infty.$$

Pokazaliśmy więc asymptotyczne zachowanie średniego obciążenia doboru.

Poniższe twierdzenie wyraża w sposób jawny średnie obciążenie doboru w chwili n .

Twierdzenie 3

Średnie obciążenie doboru w chwili n w procedurze Wei jest równe

$$EU_n = 2\rho \left(\frac{2}{n\pi(1+2\rho)} \right)^{\frac{1}{2}},$$

gdzie: $\rho = -2\phi'_\rho(0)$.

Jawne wyrażenie średniego obciążenia doboru pozwala na wybór najlepszego ρ , a co za tym idzie – najlepszej funkcji ϕ do procedury.

Łatwo można zauważyć, że dla $\rho = 0$, czyli w przypadku procedury całkowicie losowej, średnie obciążenie doboru jest równe zero. Wraz ze wzrostem wartości ρ wzrasta średnie obciążenie doboru.

4 PROCEDURA ALOKACJI W PRZYPADKU $R > 2$ SPOSOBÓW LECZENIA

4.1 Opis procedur

Procedura alokacji dla $R > 2$ opisana w tym rozdziale jest uogólnieniem procedury Wei. Stanowi ona rozszerzenie zasady *biased coin design* w przypadku dwóch sposobów leczenia na więcej niż dwa sposoby.

Oznaczmy przez $D_{k,r}$ liczbę pacjentów przydzielonych do r -tego sposobu leczenia, do chwili k . Łatwo można zauważyć, że dla

$$i = 1, \dots, r, D_{0,i} = 0. \text{ Ponadto } \sum_{r=1}^R D_{n,r} = n.$$

Oznaczmy:

$$\delta_{k,r} = \begin{cases} 1, & \text{gdy } k\text{-ty pacjent został poddany} \\ & \text{leczeniu } r\text{-tym sposobem} \\ 0, & \text{gdy } k\text{-ty pacjent nie został poddany} \\ & \text{leczeniu } r\text{-tym sposobem} \end{cases}$$

Niech $\Psi^{(R)}$ będzie klasą funkcji $\phi^{(R)} = (\phi_1, \dots, \phi_R)$ takich, że:

- $\phi_{(i)} : \Omega \rightarrow \Omega$, gdzie $i = 1, \dots, r$,
 $\Omega = \{y = (y_1, \dots, y_R) : y_r \geq 0, \sum_{i=1}^R y_r = 1\}$,
- $\phi^{(R)}$ jest dwukrotnie różniczkowalna i druga pochodna jest ograniczona,
- $\begin{cases} \phi_i \geq \phi_j, & \text{gd}y \quad y_i < y_j \\ \phi_i = \phi_j, & \text{gd}y \quad y_i = y_j \end{cases}$, dla $i = 1, \dots, R$,
 $j = 1, \dots, R$, i $i \neq j$,
- Załóżmy, że ω jest permutacją wektora (y_1, \dots, y_R) , to $\phi^{(R)} \circ \omega(y) = \omega \circ \phi^{(R)}(y)$ dla $y \in \Omega$,
- $\phi_r(y_1, \dots, y_{r-1}, \frac{1}{R}, y_{r+1}, \dots, y_R) = \frac{1}{R}$ dla $r = 1, \dots, R$ i $i \neq j$ oraz $\sum_{i \neq j} y_j = 1 - \frac{1}{R}$,
- $\phi_r(y)$ jest ciągła w punkcie $(\frac{1}{R}, \dots, \frac{1}{R})$ dla $r = 1, \dots, R$.

Założmy, że \mathfrak{T}_n jest δ -ciałem generowanym przez $\{D_{k,r}, 1 \leq k \leq n, 1 \leq r \leq R\}$.

Procedura 3

W pierwszym kroku, czyli dla $n = 0$ prawdopodobieństwo przydzielenia dla każdego z R sposobów jest jednakowe i równe $1/R$.

W kroku $n \geq 2$:

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1,r} = 1 \mid \mathfrak{T}_n\} = \phi_r(\frac{D_{n,1}}{n}, \dots, \frac{D_{n,R}}{n}), \\ P\{\delta_{n+1,r} = 0 \mid \mathfrak{T}_n\} = 1 - \phi_r(\frac{D_{n,1}}{n}, \dots, \frac{D_{n,R}}{n}). \end{cases}$$

Atkinson (1982) zaproponował użycie jako funkcji $\phi^{(R)} = (\phi_1, \dots, \phi_R)$ funkcji:

$$\phi_r(\mathbf{y}) = \frac{1 - y_r^{-1}}{R - \sum_{q=1}^R y_q^{-1}}, \text{ gdy } r = 1, \dots, R.$$

4.2 Własności procedur

4.2.1 Balans

Własności opisywanej procedury opisuje poniższa zbieżność:

$$\frac{\bar{D}_{n,r}}{n} \xrightarrow{P} 0, \text{ gdy } n \rightarrow \infty, \text{ dla } r = 1, \dots, R.$$

4.2.2 Obciążenie doboru

Proponowaną w literaturze miarą obciążenia doboru w przypadku $R > 2$ sposobów leczenia, jest:

$$U_n = \frac{\sum_{k=1}^{n-1} \max_r \phi_r(\frac{D_{k,1}}{k}, \dots, \frac{D_{k,R}}{k})}{n}.$$

Poniżej zaprezentowany został pomocniczy lemat oraz pomocnicze twierdzenie. Posłużą one do wyznaczenia średniego obciążenia doboru.

Lemat 1

Jeżeli $\phi^{(R)} \in \Psi^{(R)}$, to:

$$E(\max_{1 \leq r \leq R} \phi_r(\frac{D_{n,r}}{n})) \rightarrow \frac{1}{R}, \text{ przy } n \rightarrow \infty.$$

Twierdzenie 4

$\{(Z_{n,1}(t), \dots, Z_{n,R}(t)), 0 \leq t \leq 1\}$ jest słabo zbieżny w C_ρ^R do procesu granicznego $\{(Z_1(t), \dots, Z_R(t)), 0 \leq t \leq 1\}$, który jest procesem Wienera ze średnią zero i funkcją kowariancji równą:

$$E\{(Z_r(s)Z_q(t))\} = \begin{cases} (\frac{1}{R} - (\frac{1}{R})^2)s^{1+\rho}t^{-\rho}, & r = q \\ -(\frac{1}{R})^2s^{1+\rho}t^{-\rho}, & r \neq q \end{cases},$$

gdy $0 \leq s \leq t \leq 1$.

Korzystając z twierdzenia 4:

$$E\{n^{\frac{1}{2}}(\max_r \phi_r(\frac{D_{n,1}}{n}, \dots, \frac{D_{n,R}}{n}) - \frac{1}{R})\} \rightarrow \rho(1 + 2\rho)^{\frac{1}{2}} E\{\max_r Z_r(1)\}.$$

Przypuśćmy, że U_1, \dots, U_R są niezależnymi zmiennymi z rozkładu $N(0,1)$. Zdefiniujmy dla $r = 1, \dots, R$, V_r jako:

$$V_r = R^{-\frac{1}{2}}(U_r - R^{-1} \sum_{q=1}^R U_q).$$

Łatwo można zauważyć, że łączny rozkład (V_1, \dots, V_R) jest taki sam jak $(Z_1(1), \dots, Z_R(1))$. Zatem:

$$E\{\max_r Z_r(1)\} = E\{\max_r V_r\} = R^{-\frac{1}{2}} E\{\max_r U_r\}.$$

W pracy Dawida (1981) przedstawiono szczegółowe wyliczenie $E\{\max_r U_r\}$. Wartość ta jest podobnie jak w przypadku procedury alokacji Wei dla dwóch sposobów leczenia proporcjonalna do $\rho(1 + 2\rho)^{-\frac{1}{2}}$.

5 PROCEDURY ALOKACJI W PRZYPADKU DWÓCH SPOSOBÓW LECZENIA Z UWZGLĘDNIENIEM CZYNNIKÓW PROGNOSTYCZNYCH

W tej części opisano procedury alokacji w przypadku dwóch sposobów leczenia, uwzględniając czynniki prognostyczne, tj. czynniki mogące mieć wpływ na stopień zaawansowania choroby (mogą to być np. wiek, płeć, wzrost itp.). Wszystkie opisane w tym rozdziale procedury nie tylko wymuszają balans pomiędzy liczbą osób przydzieloną do danego sposobu, ale również pomiędzy czynnikami prognostycznymi.

Rozważmy model liniowy postaci:

$$E\{y_i\} = \alpha\delta_i + \sum_{j=1}^p z_{ij}\beta_j, \quad i = 1, \dots, n, \tag{2}$$

gdzie:

- y_i – reakcja i -tego pacjenta,
- α – efekt leczenia,

$$\delta_n = \begin{cases} 1, & n\text{-ty pacjent został poddany le-} \\ & \text{czeniu pierwszym sposobem} \\ -1, & n\text{-ty pacjent został poddany le-} \\ & \text{czeniu drugim sposobem} \end{cases}$$

$$\mathbf{z}_i = \begin{bmatrix} z_{i1} \\ \vdots \\ z_{ip} \end{bmatrix} - \text{wektor czynników prognostycz-}$$

nych np. wiek, płeć, wzrost itp.,

$$\boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_p \end{bmatrix} - \text{wektor parametrów zakłócają-}$$

cych.

Model (2) możemy zapisać w notacji macierzowej:

$$E\{\mathbf{Y}_n\} = \mathbf{X}_n \begin{bmatrix} \alpha \\ \boldsymbol{\beta} \end{bmatrix} = \boldsymbol{\Delta}_n \alpha + \mathbf{Z}_n \boldsymbol{\beta},$$

równoważny modelowi:

$$\mathbf{Y}_n = \mathbf{X}_n \begin{bmatrix} \alpha \\ \boldsymbol{\beta} \end{bmatrix} + \boldsymbol{\varepsilon} = \boldsymbol{\Delta}_n \alpha + \mathbf{Z}_n \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon},$$

gdzie:

$$\mathbf{Y}_i = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}, \quad \mathbf{Z}_n = \begin{bmatrix} \mathbf{z}_1^T \\ \vdots \\ \mathbf{z}_n^T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} z_{11} & \cdots & z_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ z_{n1} & \cdots & z_{np} \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\Delta}_n = \begin{bmatrix} \delta_1 \\ \vdots \\ \delta_n \end{bmatrix},$$

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_p \end{bmatrix}, \quad \mathbf{X}_n = [\boldsymbol{\Delta}_n \quad \mathbf{Z}_n] = \begin{bmatrix} \delta_1 & z_{11} & \cdots & z_{1p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \delta_n & z_{n1} & \cdots & z_{np} \end{bmatrix}.$$

Założmy, że błędy w tym modelu regresji są nieskorelowane, mają średnią równą zero i wariancję równą σ^2 .

W ogólności w modelu nie ma stałej, ale możemy ją wprowadzić, przyjmując $z_{i1} = 1$ dla $i = 1, \dots, n$, czyli:

$$\mathbf{Z}_n = \begin{bmatrix} 1 & z_{11} & \cdots & z_{1p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & z_{n1} & \cdots & z_{np} \end{bmatrix}.$$

Nowo włączanego do eksperymentu $n+1$ pacjenta określa grupa p cech zwanych czynnikami prognostycznymi, które możemy opisać za pomocą wektora z_{n+1} . Procedura alokacji, która zostanie omówiona, należy do Smitha (1984). Stanowi ona kompromis pomiędzy dwoma procedurami: procedurą za-

proponowaną przez Atkinsona (1982) oraz procedurą Begga i Iglewicz (1980).

W naszych rozważaniach jesteśmy zainteresowani minimalizowaniem wariancji dla parametru α , czyli dla efektu leczenia. Estymator parametru α wyznaczamy metodą najmniejszych kwadratów. Zakładamy, że obie macierze: $\mathbf{X}_n^T \mathbf{X}_n$ i $\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n$ są odwracalne.

Chcemy minimalizować poniższą sumę:

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \alpha \delta_i - \sum_{j=1}^p z_{ij} \beta_j)^2.$$

Tak, więc estymator wyznaczony metodą najmniejszych kwadratów musi spełniać następujący układ równań:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial \alpha} \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha \delta_i - \sum_{j=1}^p z_{ij} \beta_j)^2 = 0, \\ \frac{\partial}{\partial \beta_j} \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha \delta_i - \sum_{j=1}^p z_{ij} \beta_j)^2 = 0 \quad \text{dla } j = 1, \dots, p, \end{cases}$$

co jest równoważne w zapisie macierzowym układowi:

$$\begin{cases} \boldsymbol{\Delta}_n^T \mathbf{Y}_n - \alpha \boldsymbol{\Delta}_n^T \boldsymbol{\Delta}_n - \boldsymbol{\Delta}_n^T \mathbf{Z}_n \boldsymbol{\beta} = 0, \\ \mathbf{Z}_n^T \mathbf{Y}_n - \alpha \mathbf{Z}_n^T \boldsymbol{\Delta}_n - \mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n \boldsymbol{\beta} = 0. \end{cases}$$

Z powyższego układu równań wyznaczamy estymator $\hat{\alpha}$ parametru α .

Ostatecznie otrzymujemy estymator postaci:

$$\hat{\alpha} = n^{-1} \frac{\boldsymbol{\Delta}_n^T \mathbf{Y}_n - \boldsymbol{\Delta}_n^T \mathbf{Z}_n (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n)^{-1} \mathbf{Z}_n^T \mathbf{Y}_n}{1 - n^{-1} \boldsymbol{\Delta}_n^T \mathbf{Z}_n (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n)^{-1} \boldsymbol{\Delta}_n}.$$

Korzystając z równości $\text{Var}(\mathbf{Y}_n) = \text{Var}(\boldsymbol{\varepsilon}) = \sigma^2 \mathbf{D}_n$ oraz z założenia, że $\mathbf{D}_n = \mathbf{Z}_n^T \boldsymbol{\Delta}_n$, wariancja estymatora $\hat{\alpha}$ jest postaci:

$$\text{Var}(\hat{\alpha}) = n^{-1} \sigma^2 (1 - n^{-1} \mathbf{D}_n^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n) \mathbf{D}_n)^{-1}.$$

Sensowne jest przyjęcie, że \mathbf{D}_n jest wektorem balansu (równowagi), który jest identycznie równy zero, kiedy wszystkie czynniki prognostyczne są w równowadze dla wszystkich sposobów leczenia.

Wariancja estymatora $\hat{\alpha}$ może być zapisana w postaci:

$$\text{Var}(\hat{\alpha}) = \sigma^2 (n - \mathbf{D}_n^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n) \mathbf{D}_n)^{-1} = \frac{\sigma^2}{n - L_n},$$

gdzie $L_n = \mathbf{D}_n^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n) \mathbf{D}_n$, przyjmujemy za funkcję straty po n próbach. Ta postać funkcji straty jest bardzo wygodna. Nie zależy ona

tylko od liczby pacjentów przydzielonych do pierwszego i drugiego sposobu, ale również od czynników prognostycznych. Im większy brak równowagi w eksperymencie i pomiędzy czynnikami prognostycznymi, tym funkcja straty większa.

Na podstawie powyższego wzoru funkcji straty możemy wyciągnąć wnioski o postaci funkcji w przypadku, gdy nie mamy informacji o czynnikach prognostycznych. Wtedy \mathbf{Z}_n jest wektorem jedynek i $\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n = n$. Jeżeli tak jak poprzednio oznaczymy przez N_i liczbę pacjentów przydzielonych do i -tego sposobu, to $\mathbf{D}_n = \mathbf{Z}_n^T \Delta_n$ jest równe różnicy $N_1 - N_2$, gdzie N_i oznacza liczbę osób przydzielonych do i -tego sposobu do chwili n . Otrzymujemy więc postać funkcji straty:

$$L_n = \frac{(N_1 - N_2)^2}{n}.$$

Łatwo można zauważyć, że funkcja straty jest równa zero, gdy procedura osiąga balans.

Niech Ψ^* będzie klasą funkcji ϕ^* takich, że:

- $\phi^* : \mathbf{R} \rightarrow [0, 1]$,
- $\phi^*(x)$ jest rosnąca,
- $\phi^*(x) + \phi^*(-x) = 1$.

(3)

5.1 Procedura Begga i Iglewicz

Procedura Begga i Iglewicz zakłada, że $\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n \approx n\mathbf{I}$, dlatego zasada alokacji bazuje na $\mathbf{z}_{n+1}^T \mathbf{Z}_n \Delta_n$. Jest to procedura deterministyczna.

Procedura 4 (Begg i Iglewicz (1980))

$$\begin{cases} \delta_{n+1} = 1, & \text{gdy } \mathbf{z}_{n+1}^T \mathbf{Z}_n \Delta_n \geq 0, \\ \delta_{n+1} = -1, & \text{gdy } \mathbf{z}_{n+1}^T \mathbf{Z}_n \Delta_n < 0. \end{cases}$$

Możemy dokonać uogólnienia powyższej procedury do procedury zrandomizowanej na dwa sposoby. Po pierwsze:

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} = \phi^*(\mathbf{z}_{n+1}^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n)^{-1} \mathbf{Z}_n^T \Delta_n), \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} = 1 - \phi^*(\mathbf{z}_{n+1}^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n)^{-1} \mathbf{Z}_n^T \Delta_n), \end{cases}$$

lub

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} = \phi^*(n^{-1} \mathbf{z}_{n+1}^T \mathbf{Z}_n^T \Delta_n), \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} = 1 - \phi^*(n^{-1} \mathbf{z}_{n+1}^T \mathbf{Z}_n^T \Delta_n), \end{cases}$$

gdzie funkcja ϕ^* jest funkcją spełniającą warunek (3).

5.2 Procedura Atkinsona

Kolejnym przykładem procedury alokacji w przypadku dwóch sposobów leczenia z uwzględnieniem czynników prognostycznych jest procedura Atkinsona postaci:

Procedura 5 (Atkinson (1982))

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} \propto (1 - \mathbf{z}_{n+1}^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n)^{-1} \mathbf{Z}_n^T \Delta_n)^2, \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} \propto (1 + \mathbf{z}_{n+1}^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n)^{-1} \mathbf{Z}_n^T \Delta_n)^2. \end{cases}$$

5.3 Procedura Smitha

Procedura zaproponowana przez Smitha stanowi kompromis pomiędzy procedurą Begga i Iglewicz (1980) i procedurą Atkinsona (1982).

Niech $\{\mathbf{z}_n, n \geq 1\}$ będą niezależnymi wektorami losowymi i $E\{\mathbf{z}_n \mathbf{z}_n^T\} = \mathbf{Q}$, gdzie $\mathbf{Q}_{p \times p}$ jest nieosobliwa i wszystkie trzy momenty \mathbf{z}_n są skończone.

Procedura 6 (Smith (1984))

$$\begin{cases} P\{\delta_{n+1} = 1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} = \phi^*(n^{-1} \mathbf{z}_{n+1}^T \mathbf{Q}^{-1} \mathbf{Z}_n^T \Delta_n), \\ P\{\delta_{n+1} = -1 | \Delta_n, \mathbf{z}_{n+1}, \mathbf{Z}_n\} = 1 - \phi^*(n^{-1} \mathbf{z}_{n+1}^T \mathbf{Q}^{-1} \mathbf{Z}_n^T \Delta_n). \end{cases}$$

5.4 Balans

Konstrukcja tej procedury nie polega jedynie na osiągnięciu balansu w każdym momencie trwania badań. Przewiduje ona również równowagę pomiędzy czynnikami prognostycznymi.

Łatwo można zauważyć, że za miarę balansu powinniśmy przyjąć \mathbf{D}_n . „Idealny balans” jest osiągnięty, gdy $\mathbf{D}_n = \mathbf{Z}_n^T \Delta_n = 0$.

Naturalnym kryterium mierzącym brak równowagi w eksperymencie jest wariancja różnicy efektów leczenia, czyli $Var(\hat{\alpha})$ (analogicznie jak w procedurze dla dwóch sposobów leczenia bez czynników prognostycznych),

$$Var(\hat{\alpha}) = n^{-1} \delta^2 (1 - n^{-1} p(1 + 2\rho)^{-1})^{-1}.$$

Brak równowagi w eksperymencie wzrasta (wariancja rośnie) wtedy, gdy $E\{\mathbf{D}_n^T (\mathbf{Z}_n^T \mathbf{Z}_n)^{-1} \mathbf{D}_n\}$ rośnie.

5.5 Obciążenie doboru

Za miarę obciążenia doboru przyjmuje się

$$U_n = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^{n-1} |2\phi^*(k^{-1} \mathbf{z}_{k+1}^T \mathbf{Q}^{-1} \mathbf{D}_k) - 1|.$$

Twierdzenie 5

Średnie obciążenie doboru w procedurze Smitha jest równe:

$$EU_n = \rho \left(\frac{2}{n\pi(1+2\rho)} \right)^{\frac{1}{2}} E(\mathbf{z}^T \mathbf{Q}^{-1} \mathbf{z}),$$

gdzie \mathbf{z} oznacza arbitralny element losowej sekwencji $\{\mathbf{z}_n\}$.

Podobnie jak w przypadku procedury Wei (dwa sposoby leczenia bez uwzględniania czynników prognostycznych), jawne wyrażenie średniego obciążenia doboru pozwala na wybór najlepszego ρ , a zatem najlepszej funkcji ϕ do procedury.

6 PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy zaprezentowane zostały najczęściej wykorzystywane sekwencyjne procedury alokacji, jak również ich własności.

Przedstawiona została klasa procedur zwanych „procedurami obciążonej monety” (*biased coin design*) w odniesieniu zarówno do dwóch jak i do większej liczby metod leczenia.

Procedury te stanowią kompromis pomiędzy procedurami deterministycznymi a procedurami całkowicie losowymi. Taka klasa procedur ma wiele pożądaných własności. Przede wszystkim zapewnia balans i pozwala uniknąć obciążenia doboru.

Procedury, które nie zapewniają osiągnięcia balansu w każdym momencie, oraz takie, których obciążenie jest duże, nie powinny być wykorzystywane w trakcie badań klinicznych. Ich użycie może prowadzić do błędnych wyników.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Atkinson, A.C. (1982). Optimum biased coin designs for sequential clinical trials with prognostic factors. *Biometrika* 69, 61-68.
- 2) Atkinson, A.C. (2001). The comparison of designs for sequential clinical trials with covariate information. *Journal of the Royal Statistical Society*. 165, 349-373.
- 3) Begg, C.B., Iglewicz, B. (1980). A treatment allocation procedure for sequential clinical trials. *Biometrics*, 36, 81-90.
- 4) Blackwell, D., Hodges, H.L. (1957). Design for the control of selection bias. *The Annals of Mathematical Statistics*. 28, 449-460.
- 5) David, H.A. (1981). *The designs and analysis of sequential clinical trials*. 2nd edition, Wiley, New York.
- 6) Efron, B. (1971). Forcing a sequential experiment to be balanced. *Biometrika*. 58, 403-417.

- 7) Smith, R.L. (1984). Properties of biased coin designs in sequential clinical trials. *The Annals of Statistics*. 12, 1018-1034.
- 8) Wei, L.J. (1978a). The adaptive biased coin designs for sequential experiments. *The Annals of Statistics*. 6, 92-100.
- 9) Wei, L.J. (1978b). A class of treatment assignment rules for sequential experiments. *Communications of Statistics – Theory and Methods*. A7, 285-295.