

基于条件加权似然方法的 BOIN12 设计的改进研究*

中国药科大学生物统计与计算药理学研究中心(210009) 夏天 张语澄 杨文韞 言方荣[△]

【摘要】目的 基于条件加权似然方法对 BOIN12 设计进行改进,解决试验药物毒性和有效性出现延迟情况下的最优剂量探索问题。**方法** 利用条件加权似然方法给出延迟情况下的似然函数,对毒性率和条件有效率进行估计。通过模拟将改进后的 BOIN12 设计与其他 I-II 期设计方法进行比较,评估其性能。**结果** 模拟研究表明,在多个不同场景下,改进后的设计仍然具有优良的统计性能,同时大大缩短了试验时长。**结论** 改进后的设计可以解决 I-II 期试验中的毒性和有效性同时延迟问题。

【关键词】 条件加权似然 I-II 期设计 BOIN12 设计 延迟效应

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.01.002

Improved BOIN12 Design based on Conditional Weighted Likelihood Method

Xia Tian, Zhang Yucheng, Yang Wenyun, et al (Research Center of Biostatistics and Computational Pharmacy, China Pharmaceutical University(210009), Nanjing)

【Abstract】Objective The BOIN12 design was improved based on conditional weighted likelihood method to solve the optimal dose exploration in the case of delayed toxicity and efficacy of drugs. **Methods** The conditional weighted likelihood method was used to estimate the toxicity rate and conditional efficacy rate. The improved BOIN12 design was compared with other phase I-II design through simulation to evaluate its performance. **Results** Simulation results show that the improved design still has excellent statistical performance in different scenarios and the trial duration is greatly shortened. **Conclusion** The improved design can addresses both toxicity and efficacy delays in phase I-II trials.

【Key words】 Conditional weighted likelihood; Phase I-II design; BOIN12 design; Delayed effect

I 期临床试验的主要目的是确定最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD), II 期临床试验的主要目的是评估药物在最大耐受剂量或 II 期推荐剂量下的疗效,并且进一步监测药物毒性。在传统框架下, I 期试验和 II 期试验先后依次进行,先由 I 期试验确定最大耐受剂量或 II 期推荐剂量,再通过 II 期试验进行有效性的评估。这种“先 I 期后 II 期”试验设计框架建立在药物有效性和毒性随剂量递增的假定之上,而对于新型的分子靶向药物和免疫治疗药物,药物的有效性和毒性随剂量呈现出更复杂的变化趋势,这一假设往往不再成立。为此统计学家提出了 I-II 期临床试验设计, I-II 期试验设计将 I 期和 II 期临床试验组合成一个试验,同时评估新药毒性和有效性,并结合两者进行剂量升降和选择的决策^[1]。

针对 I-II 期设计,近年来已有一系列研究成果。Thall^[1]提出了有效性-毒性权衡(efftox)设计,通过构建毒性-有效性权衡等高线表示风险-效益权衡。Yuan^[3]在 effTox 设计基础上,将毒性和有效性结局视为时间事件结局,从而将毒性和有效性事件发生时间引入剂量决策,提出了 TTE-effTox 设计。此外,考虑到模型辅助设计在 I 期设计中的优越性,统计学家提

出了一些模型辅助的 I-II 期设计。Zhou^[4]对贝叶斯最优区间(Bayesian optimal interval design, BOIN)设计进行推广,提出了基于效用的 BOIN 设计(U-BOIN),该设计由两个无缝衔接的阶段组成,在第一阶段采用 BOIN 设计的方法进行剂量爬坡,第二阶段利用后验均值效用进行剂量选择。Lin^[5]提出的贝叶斯最优区间 I/II 期设计(BOIN12)同样是 BOIN 设计在 I-II 期设计中的一种拓展。不同于 U-BOIN, BOIN12 是一种单阶段设计。

上述试验都需要入组受试者的响应结局能尽快被观察到,因为当一个新的队列入组时,需要利用之前已经入组受试者的响应信息进行期中分析,来为新的受试者分配剂量。但在实际临床试验中,由于受试者入组速率快、随访时间较长等原因,期中分析时会有一部分患者的响应结果未知,即出现延迟响应。针对延迟响应问题,一种简单的策略是只利用已经观察到的数据,但这会导致毒性或有效性估计出现偏差;另一种策略是暂停试验,等待已入组受试者观察全部结束再入组新的队列,但是这会大大延长试验时长,并且推迟患者治疗会带来伦理上的问题。

为了解决延迟问题,统计学家提出了一系列方法。Cheung 和 Chappell^[6]提出了一种根据实际随访时间确定权重的加权似然方法。Liu^[7]将该方法应用到了一个基于贝叶斯动态模型的 I-II 期设计上以解决延

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81973145;82273735)

[△]通信作者:言方荣, E-mail: f.r.yan@163.com

迟问题。Yuan 和 Yin^[8] 将未观察的数据作为缺失数据, 提出用 EM 法进行数据填补。Yuan^[9] 还对 BOIN 设计进行了改良, 将单均值计算填补方法用于 BOIN 设计, 提出了 TITE-BOIN 设计。现有的大部分方法只考虑毒性延迟问题, 同时考虑毒性延迟和有效性延迟的方法则较少。

本文基于 Zhang 和 Zang^[10] 提出的条件加权似然 (conditional weighed likelihood, CWL) 方法, 对 BOIN12 设计进行改进。CWL 方法将毒性和有效性的联合概率分解成毒性边际概率和有效性条件概率, 并且利用患者实际随访时间进行加权。我们将改进后的设计称为 CWL-BOIN12, 这是一种同时考虑了毒性延迟和有效性延迟的 I - II 期设计方法, 通过多场景下的模拟我们证明了其优良的统计性能。

原理及方法

1. BOIN12 设计

BOIN12 设计是 BOIN 设计在 I - II 期上的一种拓展, 它是一种单阶段的 I - II 期设计, 目的是为了寻找最优生物剂量 (optimal biological dose, OBD)。在介绍本文提出的 CWL-BOIN12 设计之前, 我们首先回顾一下 BOIN12 设计。

令 $Y_T = 0, \dots, Q-1$ 表示 Q 个等级的毒性终点, 等级越高表明毒性越高; $Y_E = 0, \dots, R-1$ 表示 R 个等级的有效性终点, 等级越高表明有效性越高。为了方便讨论, 假定毒性和有效性终点都是二分类的, $Y_T = 1$ 表示出现剂量限制毒性 (dose limiting toxicity, DLT), 否则 $Y_T = 0$; $Y_E = 1$ 表示患者响应, 否则 $Y_E = 0$ 。此时毒性和有效性有四种联合结果:

$$Y = \{Y_{01}, Y_{00}, Y_{11}, Y_{10}\} \\ = \{(Y_T, Y_E) = (0, 1), (Y_T, Y_E) = (0, 0), (Y_T, Y_E) = (1, 1), (Y_T, Y_E) = (1, 0)\}$$

当 $(Y_T, Y_E) = (a, b), a, b \in \{0, 1\}$, 定义 $Y_{ab} = 1$, 否则 $Y_{ab} = 0$, 且记 $p_{ab} = \Pr(Y_{ab} = 1)$ 。

为了避免患者接受有毒或无效剂量, BOIN12 采用两个剂量可接受标准确定可接受剂量集。设 φ_T 为可接受毒性率的上限, φ_E 为可接受有效率的下限, $P_T(d)$ 和 $P_E(d)$ 分别表示剂量 d 的毒性率和有效率。如果观察到的数据 $D(d)$ 表明剂量 d 是安全 [$\Pr(p_T(d) > \varphi_T | D(d)) < c_T$] 且有效的 [$\Pr(p_E(d) < \varphi_E | D(d)) < c_E$], 其中 c_T 和 c_E 为概率阈值, 则剂量 d 是可接受的。

BOIN12 设计利用效用来进行毒性-有效性权衡^[11]。假定上述四种可能结果的效用值为 $U = (u_{01}, u_{00}, u_{11}, u_{10})$, 效用越大表明这种结果越理想。通常取 $u_{01} = 100, u_{10} = 0, u_{00}$ 和 u_{11} 的值需要由临床医生指定。给定 U , 剂量 d 的期望效用值可以表示成:

$$u(d) = \sum_{a=0b=0}^1 \sum_{ab} u_{ab} p_{ab} \quad a, b \in \{0, 1\}$$

利用 $u(d)$ 的后验分布 $f(u(d) | D(d))$ 进行决策, 其中 $D(d) = (n(d), y_{01}(d), y_{00}(d), y_{11}(d), y_{10}(d))$ 表示在剂量 d 上观察到的数据, $n(d)$ 表示剂量 d 上的总患者数, $y(d)$ 表示不同结果下的患者数。

BOIN12 设计基于拟似然理论对 $u(d)$ 进行建模。定义标准化效用 $u^*(d) = u(d)/100 \in [0, 1]$, 由于 $u^*(d)$ 是 $(p_{01}, p_{00}, p_{11}, p_{10})$ 的加权平均, 因此可以视其为概率, 并用拟二项数据 $(x(d), n(d))$ 对其进行建模。其中 $x(d) = \sum_{a=0b=0}^1 \sum_{ab} u_{ab} y_{ab}(d)/100$, 可以理解为剂量 d 下 $n(d)$ 个患者中观察到的“事件”数。因此观测数据 $D(d)$ 的拟二项似然为:

$$L(D(d) | u^*(d)) \propto (u^*(d))^{x(d)} (1-u^*(d))^{n(d)-x(d)}$$

在贝叶斯框架下假定先验 $u^*(d)$ 服从贝塔分布, 即 $u^*(d) \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$, 其中 α 和 β 是预设的超参数。 $u^*(d)$ 的后验分布如下:

$$u^*(d) | D(d) \sim \text{Beta}(\alpha+x(d), \beta+n(d)-x(d))$$

通过后验概率 $\Pr(u(d) > u_b | D(d))$ 来衡量和确定最优治疗剂量以治疗下一组患者。其中, $u_b = \underline{u} + (100 - \underline{u}) / 2, \underline{u} = u_{01}\varphi_E(1-\varphi_T) + u_{00}(1-\varphi_T)(1-\varphi_E) + u_{11}\varphi_T\varphi_E$ 。

2. 基于条件加权似然的 BOIN12 设计

条件加权似然方法的核心思想是把毒性和有效性的联合概率分解成边际概率和条件概率的乘积, 并且对概率进行加权, 权重取决于患者已经随访的时间。这一方法无需进行模型或参数的指定, 也无需指定毒性响应曲线, 因此具有较好的适用性。令 y_{Tdi} 为患者 i 在剂量 $d (d = 1, \dots, D; i = 1, \dots, n_d)$ 下的二元毒性结果, 即在整体随访期 $[0, U_T]$ 上, 如果患者出现毒性事件, 则 $y_{Tdi} = 1$, 否则 $y_{Tdi} = 0$ 。类似的, 定义 y_{Edi} 为二元有效性结果, 如果患者在整体随访期 $[0, U_E]$ 上出现有效性事件, 则 $y_{Edi} = 1$, 否则 $y_{Edi} = 0$ 。令 τ 为入组间隔时间, 即每隔 τ 时间, 一个新的患者队列进入试验并且进行期中分析确定他们接受的剂量。当 $\tau < \max(U_T, U_E)$ 时, 出现延迟问题, 入组时间短于毒性和有效性观察窗。

定义 v_{Tdi} 和 v_{Edi} 分别为某次期中分析时患者 i 在剂量 d 下已经进行的毒性和有效性随访时间, 显然有 $v_{Tdi} \leq U_T, v_{Edi} \leq U_E$ 。注意 τ 是固定值, 而 v_{Tdi} 和 v_{Edi} 会随着试验的进行发生变化, 在不同次的期中分析是不一样的。例如假定 τ 为 1 个月, U_T 为 3 个月, 患者在 2.5 个月时经历 DLT 事件, 则第 2, 3, 4 个患者队列进入试验 (即第 1, 2, 3 次期中分析) 时, v_{Tdi} 分别为 1, 2, 2.5。

令 x_{Tdi} 为患者 i 在剂量 d 下的毒性事件实际发生时间, 定义剂量 d 的毒性率为 $p_{Td} = \Pr(x_{Tdi} \leq U_T)$ 。如果患者在整体随访时间 v_{Tdi} 时没有经历毒性事件, 使用加权似然方法估计 $\Pr(x_{Tdi} > v_{Tdi})$:

$$\begin{aligned} \Pr(x_{Tdi} > v_{Tdi}) &= \Pr(x_{Tdi} > v_{Tdi} | x_{Tdi} > U_T) \Pr(x_{Tdi} > U_T) + \\ \Pr(x_{Tdi} > v_{Tdi} | x_{Tdi} \leq U_T) \Pr(x_{Tdi} \leq U_T) \\ &\approx 1 - p_{Td} + p_{Td} \left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) \\ &\approx 1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T} p_{Td} \end{aligned}$$

其中第二行的近似是因为假定毒性事件发生时间服从随访期内的均匀分布, 之前的研究已经证明这一假定具有稳健性和理想的统计性能^[6,8]。

为了构造毒性和有效性的关联性, 对毒性结局条件下的有效性结局构建模型。令 $x_{E di}$ 为患者 i 在剂量 d 下潜在的真实有效性事件发生时间, 定义 $p_{E1d} = \Pr(x_{E di} \leq U_E | y_{Tdi} = 1)$ 和 $p_{E0d} = \Pr(x_{E di} \leq U_E | y_{Tdi} = 0)$ 为在毒性事件发生和不发生条件下的有效率。类似于毒性率, 可以估计患者在实际随访时间 $v_{E di}$ 未经历有效性事件的条件概率:

$$\begin{aligned} \Pr(x_{E di} > v_{E di} | y_{Tdi} = 1) &\approx 1 - \frac{v_{E di}}{U_E} p_{E1d} \\ \Pr(x_{E di} > v_{E di} | y_{Tdi} = 0) &\approx 1 - \frac{v_{E di}}{U_E} p_{E0d} \end{aligned}$$

定义 $\Phi_{1di} = \Pr(x_{Tdi} \leq v_{Tdi}, x_{E di} \leq v_{E di})$, $\Phi_{2di} = \Pr(x_{Tdi} \leq v_{Tdi}, x_{E di} > v_{E di})$, $\Phi_{3di} = \Pr(x_{Tdi} > v_{Tdi}, x_{E di} > v_{E di})$, $\Phi_{4di} = \Pr(x_{Tdi} > v_{Tdi}, x_{E di} \leq v_{E di})$ 分别为患者 i 在剂量 d 下经历 v_{Tdi} 时间的毒性随访和 $v_{E di}$ 时间的有效性随访以后的四种毒性-有效性联合概率。其中 Φ_{1di} 表示观察到毒性事件和有效性事件, Φ_{2di} 表示观察到毒性事件而未观察到有效性事件, Φ_{3di} 表示未观察到毒性事件和有效性事件, Φ_{4di} 表示观察到有效性事件而未观察到毒性事件。

基于已有表达式, 可以写出这四种概率:

$$\begin{aligned} \Phi_{1di} &\approx \frac{v_{Tdi} v_{E di}}{U_T U_E} p_{Td} p_{E1d}, \\ \Phi_{2di} &\approx \frac{v_{Tdi}}{U_T} p_{Td} \left(1 - \frac{v_{E di}}{U_E} p_{E1d}\right), \\ \Phi_{3di} &\approx \left(1 - \frac{v_{E di}}{U_E} p_{E1d}\right) \left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) p_{Td} + \left(1 - \frac{v_{E di}}{U_E} p_{E0d}\right) p_{Td} \\ &= \left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T} p_{Td}\right) \left\{ 1 - \frac{v_{E di}}{U_E} \left(\frac{\left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) p_{Td}}{\left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) p_{Td} + 1 - p_{Td}} \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + p_{E0d} \frac{1 - p_{Td}}{\left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) p_{Td} + 1 - p_{Td}} \right) \right\}, \\ \Phi_{4di} &\approx \frac{v_{E di}}{U_E} (p_{Td} p_{E1d} \left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) + p_{E0d} (1 - p_{Td})) \end{aligned}$$

$$= \left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T} p_{Td}\right) \left\{ \frac{v_{E di}}{U_E} \left(\frac{\left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) p_{Td}}{\left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) p_{Td} + 1 - p_{Td}} + p_{E0d} \frac{1 - p_{Td}}{\left(1 - \frac{v_{Tdi}}{U_T}\right) p_{Td} + 1 - p_{Td}} \right) \right\}$$

令 $I(\cdot)$ 为指示函数, 定义 $I_{1di} = I(x_{Tdi} \leq v_{Tdi}, x_{E di} \leq v_{E di})$, $I_{2di} = I(x_{Tdi} \leq v_{Tdi}, x_{E di} > v_{E di})$, $I_{3di} = I(x_{Tdi} > v_{Tdi}, x_{E di} > v_{E di})$, $I_{4di} = I(x_{Tdi} > v_{Tdi}, x_{E di} \leq v_{E di})$ 。当 $I(\cdot) = 1$ 时表明观察到对应结果, 否则未观察到。可以写出所有患者的条件加权似然函数:

$$CWL = \prod_{d=1}^D \prod_{i=1}^{n_d} \prod_{j=1}^4 \Phi_{jdi}^{I_{jdi}}$$

在期中分析时, 利用已知数据写出该似然函数, 然后得到毒性率 p_{Td} 和条件有效率 p_{E1d}, p_{E0d} 的估计。

为了解决试验过程中的延迟问题, 我们利用条件加权似然方法对 BOIN12 设计进行改进。考虑延迟效应, 在对新入组患者进行剂量分配时, 无法获得所有患者的毒性、有效性信息。由条件加权似然方法可以获得毒性率的估计 \hat{p}_{Td} 和毒性条件下的有效率估计 \hat{p}_{E1d} 和 \hat{p}_{E0d} , 由条件有效率可以得到估计的有效率为:

$$\hat{p}_{Ed} = \hat{p}_{Td} \hat{p}_{E1d} + (1 - \hat{p}_{Td}) \hat{p}_{E0d}$$

由于在延迟条件下无法得到毒性和有效性结局的完整信息, 我们需要将 BOIN12 设计中的 $x(d)$ 表示为:

$$\begin{aligned} x^*(d) &= \frac{1}{100} \sum_{a=0}^1 \sum_{b=0}^1 \left\{ \psi_{ab} \sum_{i=1}^{n(d)} I(Y_{iT} = a) I(Y_{iE} = b) \delta_{iT} \delta_{iE} \right. \\ &\quad + \psi_{ab} \sum_{i=1}^{n(d)} I(Y_{iT} = a) \hat{p}_{Ed}^b (1 - \hat{p}_{Ed})^{1-b} \delta_{iT} (1 - \delta_{iE}) \\ &\quad + \psi_{ab} \sum_{i=1}^{n(d)} \hat{p}_{Td}^a (1 - \hat{p}_{Td})^{1-a} I(Y_{iE} = b) (1 - \delta_{iT}) \delta_{iE} \\ &\quad \left. + \psi_{ab} \sum_{i=1}^{n(d)} \hat{p}_{Td}^a (1 - \hat{p}_{Td})^{1-a} \hat{p}_{Ed}^b (1 - \hat{p}_{Ed})^{1-b} (1 - \delta_{iT}) (1 - \delta_{iE}) \right\} \quad (1) \end{aligned}$$

其中 δ_{iT} 和 δ_{iE} 是表示毒性和有效性结果是否出现的指示变量, $\delta_{iT} = 1$ 表示毒性结果已出现, 否则未出现, δ_{iE} 同理。 Y_{iT} 和 Y_{iE} 表示患者的毒性和有效性结果。表达式(1)中大括号内第一项表示已经观测到的结果; 第二项表示毒性事件未观察到而有效性事件已观察到, 此时利用估计的毒性率去表示这种情况下的“事件数”; 第三项表示毒性事件已经观察到而有效性事件仍在随访中, 此时利用估计的有效率去表示这种情况下的“事件数”; 最后一项表示毒性和有效性事件都还在观察的情况。这样一来我们就可以得到毒性、有效性延迟情况下的 $x^*(d)$ 。

仍然假定先验 $u^*(d)$ 服从贝塔分布, 即 $u^*(d) \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$ 。观测数据 $D(d)$ 的拟二项似然为 $L(D$

$(d | u^*(d)) \propto (u^*(d))^{x^*(d)} (1-u^*(d))^{n(d)-x^*(d)}$, 则 $u^*(d)$ 的后验分布为 $u^*(d) | D(d) \sim \text{Beta}(\alpha+x^*(d), \beta+n(d)-x^*(d))$ 。CWL-BOIN12 设计具体的剂量探索方法与 BOIN12 设计类似, 它只是对数据不完全时的毒性、有效性估计和 $x(d)$ 估计进行了处理, 本质上它还是 BOIN12 设计。根据 BOIN12 的剂量探索算法, 我们可以给出 CWL-BOIN12 设计的剂量探索算法。

λ_e 和 λ_d 为 BOIN 设计中采用的最佳剂量递增和递减边界, $n(d)$ 为剂量 d 的已入组人数, N^* 为样本量阈值。CWL-BOIN12 设计的剂量探索可分为以下三步:

(1) 以最低剂量或预先设定的剂量水平治疗第一组患者。

(2) 假设当前剂量水平为 d , 当下一组患者入组时,

①若 $\hat{p}_{Td} \geq \lambda_d$, 那么下一组患者接受剂量降为 $(d-1)$ 。

②若 $\lambda_e < \hat{p}_{Td} \leq \lambda_d$ 且 $n(d) \geq N^*$, 在 d 和 $(d-1)$ 中选择使 $\Pr(u(d') > u_b | D(d'))$, $d' \in (d-1, d)$ 更大的剂量入组下一队列患者。

③否则在 $d, (d-1), (d+1)$ 中选择使 $\Pr(u(d') > u_b | D(d'))$, $d' \in (d-1, d, d+1)$ 最大的剂量入组下一队列患者。

(3) 重复步骤(2)直到达到最大样本量。

当试验完成时, 根据以下两步选择最终的 OBD: 首先根据 φ_T 选择 MTD, 任何高于 MTD 的剂量水平认为是过毒; 其次在低于 MTD 的剂量中选择效用最大的剂量作为 OBD。在第一步中, 先计算每个剂量水平 d 下观察到的毒性率 \hat{p}_{Td} , 通过 PAVA 算法对其进行保序回归, 然后选择最接近目标毒性率的剂量作为 MTD, 即:

$$d^{MTD} = \underset{d}{\operatorname{argmin}} |\hat{p}_{Td} - \varphi_T|$$

第二步中各剂量水平 d 下效用的后验均值为:

$$\bar{u}(d) = \frac{x^*(d) + \alpha}{n(d) + \alpha + \beta}$$

因此最终的 OBD 为:

$$d^{OBD} = \underset{d \leq d^{MTD}}{\operatorname{argmin}} \{ \bar{u}(d) 1(\Pr(p_{Td} > \varphi_T | D(d)) < c_T) 1(\Pr(p_{Ed} < \varphi_E | D(d)) < c_E) \}。$$

模拟研究

1. 模拟设置

为了评估提出的 CWL-BOIN12 设计的性能表现, 在不同的毒性和有效性场景下对其进行模拟。考虑共有五个剂量水平, 最高可接受毒性率为 $\varphi_T = 0.35$, 最低可接受有效率为 $\varphi_E = 0.25$ 。共入组 12 个队列, 每个队列 3 人, 因此最大样本量为 36 人。定义((有毒,

无效), (无毒, 无效), (有毒, 有效), (无毒, 有效)) 四种结局的效用值分别为 (0, 40, 60, 100)。患者的毒性和有效性评估窗均为 3 个月, 每两个月入组一个新的患者队列。因此当第二个队列入组时, 第一个队列的毒性和有效性评估尚未结束, 此时就会出现延迟问题, 之后的队列入组时同样会出现先前入组患者评估未完全结束的情况。一共设置了 7 个不同的模拟场景, 在每个场景下进行 1000 次模拟。

表 1 展示了七种不同的模拟的场景, 其中粗体表示该场景下的最优生物剂量, 即应该选择的剂量。

表 1 模拟场景及各场景下的 OBD

	剂量水平				
	1	2	3	4	5
场景 1					
毒性率	0.03	0.06	0.20	0.25	0.45
有效率	0.05	0.20	0.50	0.65	0.70
效用	41.8	49.6	62.0	69.0	64.0
场景 2					
毒性率	0.03	0.06	0.10	0.30	0.45
有效率	0.10	0.20	0.40	0.45	0.50
效用	44.8	49.6	60.0	55.0	52.0
场景 3					
毒性率	0.05	0.10	0.25	0.30	0.50
有效率	0.20	0.40	0.40	0.40	0.40
效用	50.0	60.0	54.0	52.0	44.0
场景 4					
毒性率	0.02	0.05	0.10	0.20	0.30
有效率	0.05	0.15	0.40	0.40	0.40
效用	42.2	47.0	60.0	56.0	52.0
场景 5					
毒性率	0.05	0.15	0.30	0.45	0.60
有效率	0.08	0.45	0.30	0.20	0.10
效用	42.8	61.0	46.0	34.0	22.0
场景 6					
毒性率	0.03	0.05	0.07	0.09	0.11
有效率	0.45	0.30	0.25	0.20	0.10
效用	65.8	56.0	52.2	48.4	41.6
场景 7					
毒性率	0.01	0.15	0.20	0.40	0.50
有效率	0.45	0.45	0.45	0.65	0.80
效用	66.6	61.0	59.0	51.0	47.0

不同场景下的剂量-毒性曲线都是单调递增的。场景 1 和 2 的剂量-有效性曲线单调递增; 场景 3 和 4 的剂量-有效性曲线先递增再保持不变; 场景 5 剂量-有效性曲线先增后减; 场景 6 的剂量-有效性曲线单调递减; 场景 7 的剂量-有效性曲线先不变再递增。

2. 模拟结果

我们将提出的 CWL-BOIN12 设计与 BOIN12 设计和 CWL-U-BOIN 设计进行对比。CWL-U-BOIN 设计也是一种基于条件加权似然方法的 I-II 期设计, 它对 U-BOIN 设计进行了改进, 同时考虑了毒性和有效性延迟。

我们将不同设计方法的 OBD 选择率、分配至 OBD 患者数、过毒剂量下人数和试验时长四个指标进

行对比,具体结果如表 2 所示。

表 2 三种设计方法在不同场景下的模拟结果

设计方法	OBD 选择率 (%)	分配至 OBD 患者数(人)	过毒剂量下 人数(人)	试验时长 (月)
场景 1				
CWL-BOIN12	52.1	11.7	5.3	24.98
CWL-U-BOIN	50.3	10.8	7.1	24.97
BOIN12	51.2	11.6	3.9	51.91
场景 2				
CWL-BOIN12	48.1	10.7	5.2	24.97
CWL-U-BOIN	44.8	10.0	6.4	25.00
BOIN12	50.6	12.9	3.8	52.07
场景 3				
CWL-BOIN12	50.6	11.5	3.5	24.98
CWL-U-BOIN	46.5	9.8	4.4	25.00
BOIN12	50.9	13.4	2.0	52.02
场景 4				
CWL-BOIN12	46.6	10.9	0	25.00
CWL-U-BOIN	44.3	8.8	0	24.99
BOIN12	52.7	12.1	0	52.00
场景 5				
CWL-BOIN12	76.5	15.9	6.5	24.87
CWL-U-BOIN	74.2	13.1	8.1	24.99
BOIN12	82.1	18.5	4.5	51.92
场景 6				
CWL-BOIN12	61.9	13.0	0	25.00
CWL-U-BOIN	56.9	8.1	0	25.00
BOIN12	62.1	13.6	0	52.00
场景 7				
CWL-BOIN12	47.7	12.6	5.9	24.96
CWL-U-BOIN	42.7	7.5	10.6	25.00
BOIN12	48.7	15.0	4.2	52.02

模拟结果显示,与 BOIN12 设计相比,CWL-BOIN12 在四个指标上要稍差一些。在场景 1、2、3、6 和 7 下,CWL-BOIN12 和 BOIN12 的 OBD 选择率、分配至 OBD 患者数和过毒剂量下人数结果都接近;在场景 4 和 5 下,CWL-BOIN12 的表现要稍差一些,但仍然可以以较高的概率选中 OBD。这是因为 BOIN12 设计需要等待入组患者的结果完全观察到以后再入组下一队列,它能获得完整的信息,因此,BOIN12 设计的性能会更优。但是为了获得完整的受试者信息,BOIN12 所需的试验时长也会更长。在各个场景下 CWL-BOIN12 的试验时长都仅有 BOIN12 试验时长的一半不到。我们认为 CWL-BOIN12 设计相比 BOIN12 设计仅牺牲了较少的统计性能,但是大大缩短了试验时长,这一结果是可以接受的。

与 CWL-U-BOIN 相比,CWL-BOIN12 在七个场景下都具有更高的 OBD 选择率,并且将更多的患者分配到最优剂量上,过毒剂量上的人数也更少。尤其是在场景 4、6、7 中,CWL-U-BOIN 尽管仍能以较高的概率选中 OBD,在 OBD 上分配的人数却较少,分别是 8.8 人、8.1 人和 7.5 人,而 CWL-BOIN12 在这几个场景下的表现依然十分出色,不仅选择 OBD 的概率更高,并且在 OBD 上分配的人数达到了 12.1 人、13.6

人和 15.0 人。同时,CWL-BOIN12 也保证了将更少的受试者分配到过毒剂量上(由于场景 4 和 6 的五个剂量毒性均小于最高可接受毒性,过毒剂量下人数均为 0)。特别是在场景 7 中,CWL-U-BOIN 将 10.6 人分配至过毒剂量,而 CWL-BOIN12 在过毒剂量上仅有 5.9 人。因此 CWL-BOIN12 相比 CWL-U-BOIN 在保护受试者上也具有更好的表现。我们提出的 CWL-BOIN12 设计在模拟中比 CWL-U-BOIN 表现更好。

讨 论

本文提出了一种可以解决毒性和有效性延迟问题的 I-II 期设计方法,它兼具模型辅助 I-II 期设计和考虑延迟问题设计的优点。既可以同时考虑药物毒性和有效性,且避免了使用过程中复杂的运算,又可以缩短试验时长,加快研究进程。我们采用条件加权似然方法,将毒性和有效性的联合概率分解成毒性边际分别和有效性条件分布的乘积,利用已观察时间和总随访时间的比值构造权重,对似然函数进行加权处理,来解决毒性和有效性延迟下的剂量决策问题。通过模拟研究,我们证明了 CWL-BOIN12 设计具有良好的统计性能,在不同的毒性-有效性关系下都能选中最优剂量。与 BOIN12 这种不考虑毒性和有效性延迟,基于完整试验信息进行决策的设计相比,我们提出的 CWL-BOIN12 设计可以在仅牺牲少量性能的情况下加速受试者入组,减少试验时长;与同样考虑毒性和有效性延迟的 CWL-U-BOIN 设计相比,CWL-BOIN12 设计有着更为优越的模拟表现。

但本研究依然有一些不足和可以改进之处。在模拟中我们发现,某些场景下 CWL-BOIN12 设计的剂量选择略显激进,与 BOIN12 设计相比,选择毒性较高剂量的概率更大,并且会将更多的患者分配到过毒剂量上。因此,CWL-BOIN12 的适用场景以及该问题出现的原因还有待进一步讨论研究。此外,在模拟中我们仅考虑了一种延迟假设,即毒性和有效性观察期为 3 个月,每两个月入组一个患者队列。在其他延迟场景,如毒性和有效性观察期不同,入组速率更快等情况下,CWL-BOIN12 的表现还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yan F, Thall PF, Lu KH, et al. Phase I-II clinical trial design: a state-of-the-art paradigm for dose finding. *Annals of Oncology*, 2018, 29(3):694-699.
- [2] Thall PF, Cook JD. Dose-finding based on efficacy-toxicity trade-offs. *Biometrics*, 2004, 60(3):684-693.
- [3] Yuan Y, Yin G. Bayesian dose finding by jointly modelling toxicity and efficacy as time-to-event outcomes. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 2009, 58(5):719-736.

(下转第 17 页)