

Evaluation de méthodes bayésiennes de construction de prior (type Power et MAP prior)

Contexte : évaluation de la supériorité d'un effet traitement par rapport à un groupe contrôle dans les études Proof-of-Concept (PoC) des essais cliniques en phase précoce.

Journée B&S de la SFDS
23 Novembre 2015

Dorian BANKOVIC

Stagiaire 3^{ème} année ENSAI

Maitre de stage : Karine FLORIN

Sanofi / CEP Biostatistique

- Introduction
 - **Sujet de stage**
 - **Mission**
- Les méthodes étudiées
 - **MAP prior**
 - **Power prior**
- Application sur un exemple
 - **Cas de données binaire**
- Simulation
- Conclusion

- SANOFI :

- Un des leaders mondial et diversifié de la santé
- Divers domaines de recherche

- Contexte du stage :

- Service « Biostatistique et programmation »
- Etude de phase précoce du développement clinique

- **Sujet:**
 - **Evaluer et implémenter sous SAS des méthodes d'intégration de données historiques**
 - **Contexte: Etudes « Proof-of-Concept » (PoC)**
 - Supériorité d'un traitement par rapport à un groupe contrôle (Placebo ou Référence)
 - Design parallèle
 - Intégration de différentes sources de données historiques :
 - Publications
 - Etudes antérieures
 - **Objectif:**
 - Evaluer la supériorité en fonction de la probabilité de succès a posteriori $P(\theta_T - \theta_C > 0)$
 - Augmenter ces probabilités de succès avec l'intégration de données historiques

- **Mission:**
 - **Evaluation de méthodes de construction de prior et mise en œuvre sous SAS 9.4**
 - **Comparaison des méthodes**
 - Entre elles
 - Avec les méthodes fréquentistes actuellement utilisées
 - Sur des données simulées et sur des jeux de données réelles disponibles
 - Selon des critères statistiques d'intérêt comme par exemple la puissance ou le contrôle de l'erreur de type I
 - **Emettre des recommandations sur les méthodes à utiliser et comment les utiliser**

- Introduction
 - Sujet de stage
 - Mission
- **Les méthodes étudiées**
 - **MAP prior**
 - **Power prior**
- Application sur un exemple
 - Cas de données binaire
- Simulation
- Conclusion

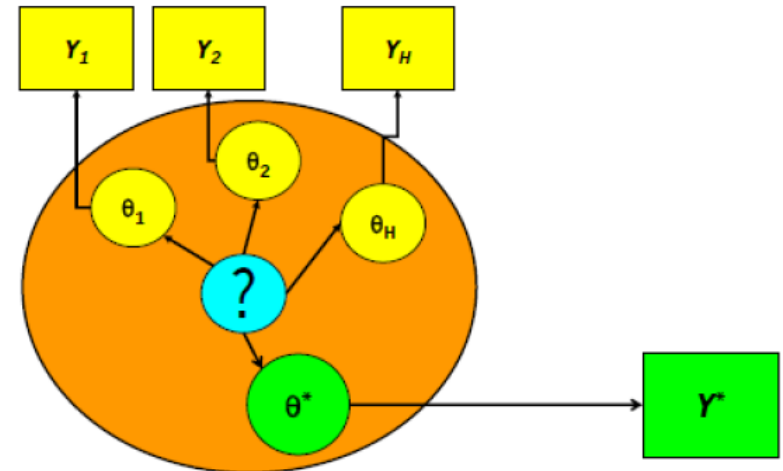
- Deux types de méthodes :
 - Meta-Analytic Predictive (MAP) prior
 - basées sur les modèles hiérarchiques [3]
 - Power prior
 - basées sur la pondération [2]

- Principe commun :
 - Première étape: Construction du prior
 - Synthétiser l'information apportée par les études historiques dans une distribution de probabilité

 - Deuxième étape: Utilisation du prior
 - Utiliser cette distribution comme loi *a priori* avec les données de l'étude actuelle.

Notations :

- Nouvel essai : $Y^*|\theta^* \sim F(\theta^*)$
- Essais historiques : (Y_1, \dots, Y_H) ,
- Structure : Modèle hiérarchique
 - $\forall i = 1 \dots H, \forall j = 1 \dots N_i,$
 - $Y_i^{(j)} | \theta_i \sim F(\theta_i)$
 - $g(\theta_i) | \Theta, \tau \sim N(\Theta, \tau^2)$: Hypothèse d'échangeabilité
 - $\Theta \sim T, \tau^2 \sim L$ (en général $\Theta \sim N(0, 10^6)$ et $\tau^2 \sim IG(10^{-3}, 10^{-3})$)
- Notation : $\psi_i = g(\theta_i)$ avec g bijective.
 - Dans le cas de données binaires ($Y_i^{(j)} = 0$ ou $Y_i^{(j)} = 1$) :
 - $Y_i^{(j)} | \theta_i \sim B(\theta_i)$ et $\psi_i = \text{logit}(\theta_i)$



Première étape: Construction du MAP prior



- Premier temps: Meta analyse bayésienne à effet aléatoire (modèle hiérarchique)

- Générer la distribution jointe a posteriori :

- $\pi_{\text{posteriori}}(\Theta, \psi, \tau | Y_1, \dots, Y_H) \propto \pi(Y_1, \dots, Y_H | \psi_1, \dots, \psi_H) \pi(\psi_1, \dots, \psi_H | \Theta, \tau) \pi(\Theta) \pi(\tau)$

- Deuxième temps: Générer la distribution prédictive a posteriori du paramètre ψ :

- $\pi_{\text{MAP}}(\psi | Y_1, \dots, Y_H) = \iint \pi(\Theta, \psi, \tau | Y_1, \dots, Y_H) d\Theta d\tau$

Deuxième étape: Utilisation du MAP prior



- Utiliser la distribution prédictive a posteriori $\pi_{\text{MAP}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H)$ comme prior pour ψ^* avec les données Y^* du nouvel essai :

- $\pi(\psi^* | Y^*) \propto \pi(Y^* | \psi^*) \pi_{\text{MAP}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H)$

- Générer la distribution du paramètre d'intérêt θ^* à partir de la distribution finale obtenue $\pi(\psi^* | Y^*)$, à l'aide de la relation $\psi^* = g(\theta^*)$.
- Utiliser cette distribution pour calculer la probabilité $P(\theta_{\text{traite}} - \theta_{\text{contrôle}} > 0)$ et conclure

- Avantages:
 - Incorporation de la variance inter-étude τ^2
 - Modèle hiérarchique bayésien

- Inconvénients de la méthode:
 - Choix du prior sur τ^2

- On utilise la distribution $\pi_{\text{MAP}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H)$ obtenue précédemment, à laquelle on rajoute une distribution non-informative :
 - $\pi_{\text{MAP_robuste}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H) = w \times \pi_{\text{MAP}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H) + (1-w) \times \pi_Z(\psi^*)$
 - On peut prendre par exemple $Z \sim U(0,1)$ (cas loi binomiale) ou $Z \sim N(0, 10^6)$ (cas loi normale)
 - w : probabilité a priori que le nouvel essai va être similaire avec les données historiques
- Deuxième étape : Exactement comme pour le MAP prior classique :
 - $\pi(\psi^* | Y^*) \propto \pi(Y^* | \psi^*) \pi_{\text{MAP_robuste}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H)$
- Inconvénient du MAP prior robuste : Choix arbitraire du paramètre w
 - 0.9 souvent utilisé dans les études, Schmidli [6]

Power prior : Première étape (construction du power prior)



- Introduction d'un paramètre a_0 tel que $0 < a_0 < 1$
- Application de la formule de Bayes sur les données historiques avec a_0 :

- $\pi_{\text{PowerPrior}}(\theta | Y_1, \dots, Y_H) \propto \pi(Y_1, \dots, Y_H | \theta)^{a_0} \pi(\theta)$

- $a_0 = 1$: Formule de Bayes classique
- $a_0 = 0$: On ne prend pas en compte les données historiques
- $\pi(\theta)$: prior non informatif

Deuxième étape: Utilisation du power prior

- Utiliser le Power Prior comme prior avec les données du nouvel essai :

- $\pi(\theta^*|Y^*) \propto \pi(Y^*|\theta^*) \pi_{\text{PowerPrior}}(\theta|Y_1, \dots, Y_H)$

- Utiliser la distribution a posteriori du paramètre d'intérêt θ^* pour calculer la probabilité $P(\theta_{\text{traite}} - \theta_{\text{contrôle}} > 0)$ et conclure

- **Avantages:**
 - Pondération possible des données historiques avec le paramètre a_0

- **Inconvénients de la méthode:**
 - Choix arbitraire de a_0

 - **Si prior sur a_0 , alors violation du principe de vraisemblance :**
 - Si on multiplie la vraisemblance par K , le prior sur a_0 est modifié et devient $K^{a_0} \times \pi(a_0)$, ce qui change les estimations

- Solution : Le power prior normalisé

- $\pi_{\text{NormalizedPowerPrior}}(\theta|Y_1, \dots, Y_H) \propto \frac{\pi(Y_1, \dots, Y_H|\theta)^{a_0} \pi(\theta)}{\int \pi(Y_1, \dots, Y_H|\theta)^{a_0} \pi(\theta)} \pi(a_0)$
- La valeur K^{a_0} s'annule avec celle du dénominateur
- Restera le choix du prior sur a_0 (souvent pris peu ou non informatif)

- Introduction
 - Sujet de stage
 - Mission
- Les méthodes étudiées
 - MAP prior
 - Power prior
- **Application sur un exemple**
 - **Cas de données binaires**
- Simulation
- Conclusion

Application / données binaires

Contexte de l'étude

- **Projet Peanut / Allergie à la cacahuète**
 - **Contexte:**
 - Comparaison entre le traitement et un placebo
 - Critère de jugement principal binaire
 - **On se base sur des hypothèses de réponses connues**

Données historiques prises pour la construction de prior		Données actuelles sur lesquelles on veut conclure
Publications	TDR	POC
PBO: 15% de réponses sur 20 sujets (3/20)	PBO: 10% de réponses sur 12 sujets (1/12) TRAITEMENT : 50% de réponses sur 8 sujets (4/8)	PBO: 10 % de réponses sur 9 sujets (1/9) TRAITEMENT : 60% de réponses sur 27 sujets (16/27)

Application / données binaires Résultat de méthode actuelle : test de Fisher

- On utilise uniquement les données de l'étude PoC (nouvel essai)
- Méthodologie fréquentiste prévue: Test exact de Fisher (unilatéral) au niveau $\alpha = 5\%$

	traité	Non traité
réponse	16	1
non réponse	11	8
Total	27	9

- P-value (test unilatéral)= 0,0146

- Mais difficile d'avoir la probabilité $P(\theta_T - \theta_C > 0)$
- N'intègre pas les données que l'on possède déjà

Application / données binaires

Mise en œuvre sous SAS 9.4

- **MAP prior**

- **Première étape : Construction du prior**

- Méta analyse bayésienne à effet aléatoire
 - Choix des priors [7] :
Prior $\theta \sim N(0, 10^{-6})$
Prior $\tau \sim HN(1)$ [3] ou $\tau^2 \sim IG(10^{-3}, 10^{-3})$ [7]
 - Modèle avec effet aléatoire sur ψ
 - Génération de la distribution prédictive
- Approximation de la distribution prédictive a posteriori du paramètre ψ
$$\hat{\pi}_{\text{MAP}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H) \sim \sum_{k=1}^K m_k \text{Beta}(a_k, b_k)$$
 - Possible évaluation de cette approximation et du nombre de Beta à choisir grâce au critère de Kulback-Leibler

- **Seconde étape : utilisation de cette distribution comme prior avec les données du nouvel essai :**

$$\pi(\psi^* | Y^*) \propto \pi(Y^* | \psi^*) \hat{\pi}_{\text{MAP}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H)$$

Application / données binaires

Mise en œuvre sous SAS 9.4



- Power prior:

- $\pi(\theta^*|Y^*) \propto \pi(Y^*|\theta^*) \pi_{\text{PowerPrior}}(\theta|Y_1, \dots, Y_H)$

$$\propto \pi(Y^*|\theta^*) \pi(Y_1, \dots, Y_H|\theta)^{a_0} \pi(\theta)$$

- Mise en œuvre sur l'exemple après:

$$\pi(\theta) \sim \text{Beta}(0.5, 0.5) \text{ (prior de Jeffreys dans le cas binomial)}$$

Application / données binaires

Mise en œuvre sous SAS 9.4

- Normalized Power prior:

- Rappel : $\pi_{\text{NormalizedPowerPrior}}(\theta|Y_1, \dots, Y_H) \propto \frac{\pi(Y_1, \dots, Y_H|\theta)^{a_0} \pi(\theta)}{\int \pi(Y_1, \dots, Y_H|\theta)^{a_0} \pi(\theta)} \pi(a_0)$
- Création de la fonction de densité présente dans l'intégrale grâce à la procédure FCMP
- Calcul au sein de la procédure MCMC grâce à l'instruction CALL QUAD
- A nécessité l'installation de la troisième maintenance release TS1M3 de SAS 9.4

Application / données binaires

Mise en œuvre sous SAS 9.4

- 7 méthodes utilisées

Méthode bayésienne
Prior informatif
Paramètres estimés
Avec données historiques

1. MAP prior
2. MAP prior robuste
3. Power prior
4. Power prior Normalisé
5. Prior classique informatif

Méthode bayésienne
Prior non ou peu
informatif
Idée: Equivalent
Méthodes
fréquentistes

6. Prior non informatif / Non prise en compte des données historiques
7. Prior non informatif / Prise en compte des données historiques
Vraisemblance sur Pool (données historiques + PoC)

Application / données binaires

Résultat

- Probabilité à posteriori
 - Différence $[p_{\text{traite}} - p_{\text{PBO}}] > \text{seuil}$

<i>méthode</i>	<i>P(différence > 0)</i>	<i>P(différence > 0.2)</i>	<i>P(différence > 0.3)</i>	<i>P(différence > 0.4)</i>
MAP prior	99.96	98.93	93.63	73.726
MAP prior robuste	99.94	99.2	95.16	77.95
Normalized Power prior	99.97	98.29	90.88	67.6
Power prior $a_0 = 0.2$	99.94	96.8	87.96	66.05
Power prior $a_0 = 0.5$	99.98	98.36	90.26	66.34
Power prior $a_0 = 0.9$	99.99	99.1	91.8	66.16
Pooled	100	99.15	92.082	66.016
Sans données historiques	99.51	94.07	83.97	64.23

Pooled : analyse bayésienne des données poolées (historiques + POC); Sans données historiques: uniquement POC , les deux avec un prior classique peu informatif $B(0.5, 0.5)$

Power prior: $a_0 = 0.2, 0.5$ et 0.9 ; MAP & MAP robuste : prior $\tau^2 \sim \text{IG}(10^{-3}, 10^{-3})$

MAP prior robuste : $w=0.9$

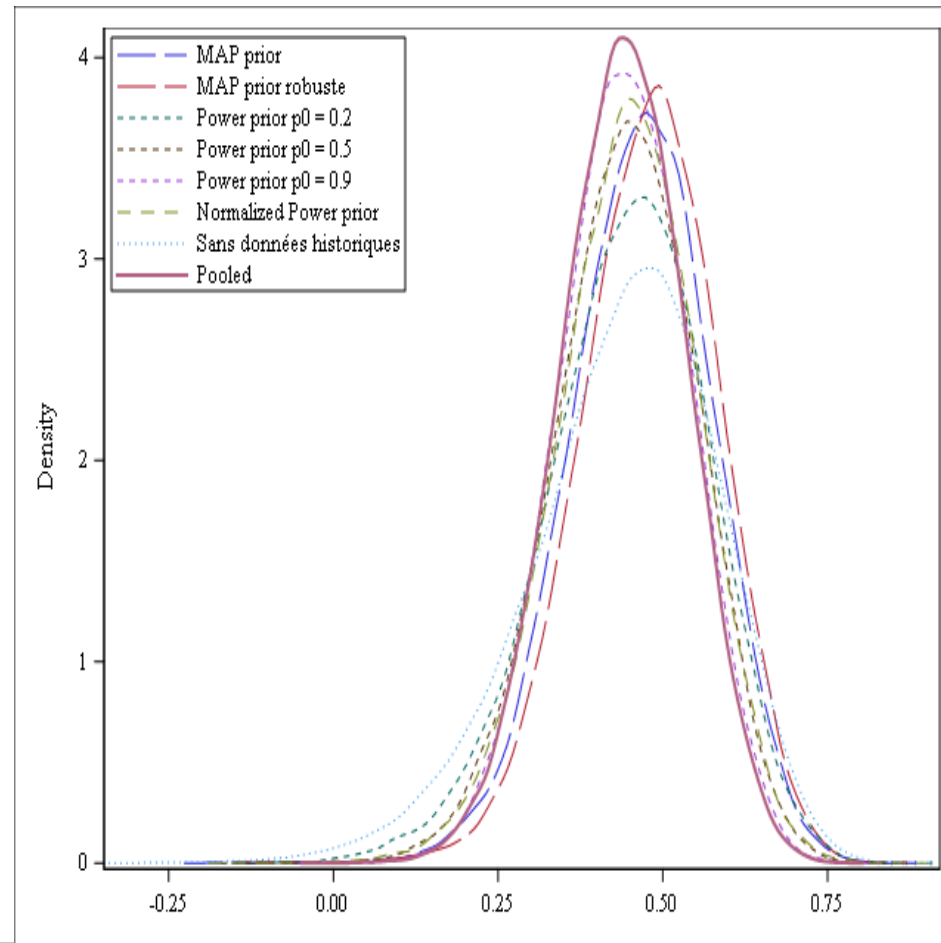
Application / données binaires

Résultat

Estimation et 90% IC

<i>méthode</i>	<i>borne basse</i>	<i>borne haute</i>	<i>moyenne différence</i>
MAP prior	0.29	0.64	0.466
MAP prior robuste	0.3	0.64	0.478
Normalized Power prior	0.24	0.6	0.427
Power prior $a_0 = 0.2$	0.23	0.63	0.444
Power prior $a_0 = 0.5$	0.26	0.61	0.442
Power prior $a_0 = 0.9$	0.27	0.59	0.439
Pooled	0.28	0.59	0.438
Sans données historiques	0.18	0.65	0.439

Densité a posteriori de la différence



Application / données binaires

Interprétation



- Apport des données historiques:
 - Probabilité de succès plus forte que sans données historiques
- MAP:
 - Peu de différence entre MAP et MAP prior robuste
 - $w=0.9$
 - peu de données historiques, peu de différence entre elles
 - Probabilité de succès plus forte avec le MAP prior robuste
- Power prior: résultats dépendant du a_0
 - $a_0=0.9$: proche du pool

-
- Introduction
 - Sujet de stage
 - Mission
 - Les méthodes étudiées
 - MAP prior
 - Power prior
 - Application sur un exemple
 - Cas de données binaire
 - **Simulation**
 - Conclusion

- Objectif : Comparaison des méthodes et vérification des « operating characteristics » (propriétés fréquentistes telles que l'erreur de type I et la puissance) des méthodes bayésiennes
- **Cadre projet Peanut :**
 - Critère : % Répondeurs (loi binomiale)
 - Groupes : PBO et TRAITE
 - Etude de supériorité du groupe TRAITE par rapport au groupe PBO
 - Règles de décision pour la supériorité :
 - Supériorité si $P(\text{TRAITE} - \text{PBO} > 0) > 0,95$

- Données utilisées :

Données historiques prises pour la construction de prior		Données actuelles sur lesquelles on veut conclure
Publications	TDR	POC
PBO: 15% de réponse sur 20 sujets (3/20)	PBO: 10% de réponse sur 12 sujets (1/12) TRAITE: 50% de réponse sur 8 sujets (4/8)	PBO: p_0^* % de réponse sur N_0 sujets TRAITE: $p_0^* + \text{delta}$ % de réponse sur N_T sujets

Nombre de simulations = 1000

● Paramètres

● Delta : Traité – PB0

- 0% (pour contrôle risque alpha) et 50% (pour la puissance)

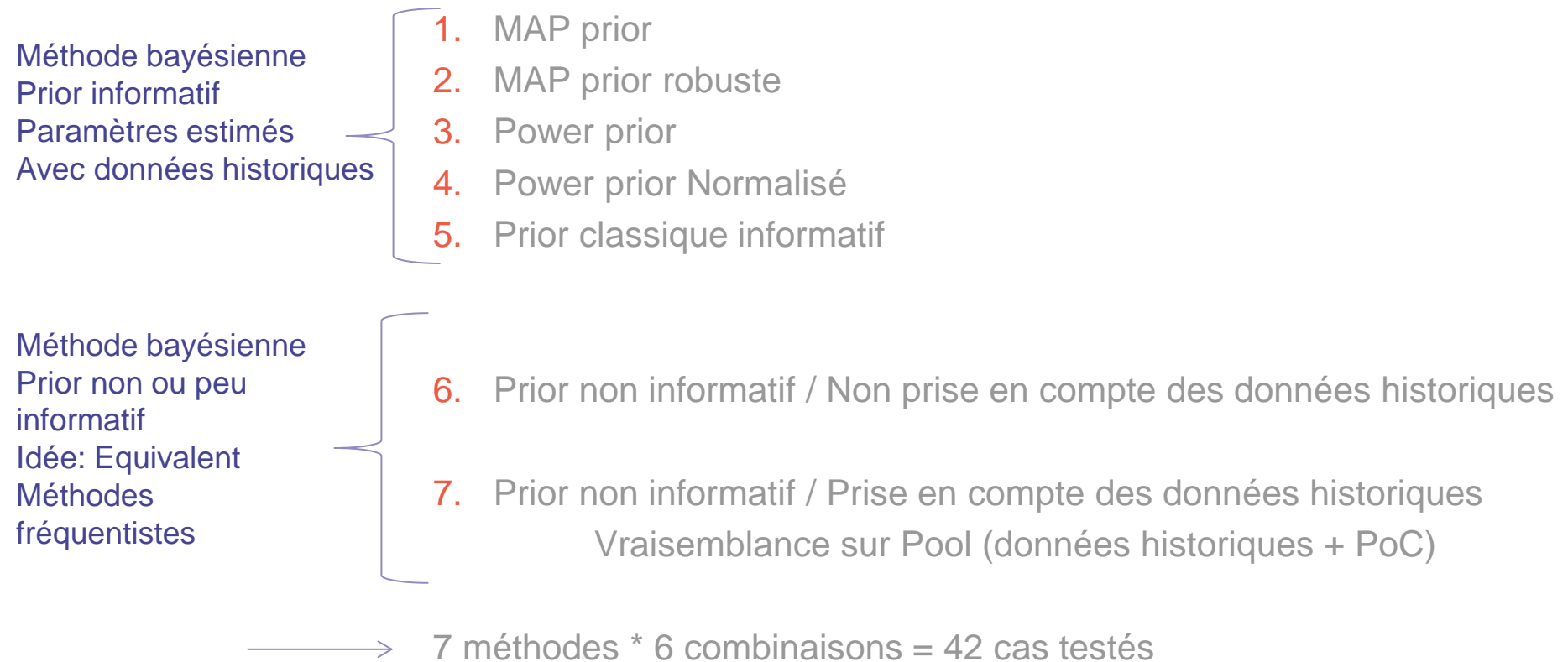
● $N_{\text{traité}}/N_{\text{placebo}}$

- 27/9

● Le taux p_0^* du Placebo :

- 5%, 10% et 20%

- 7 méthodes à tester



- Critères calculés:

- Puissance

- Définition : Nombre de fois où la règle de décision $P[\theta_T - \theta_C > 0] > 0.95$ est satisfaite.
- Pour un delta=0% pour vérifier le control du risque alpha
- Pour un delta=50%

- Biais

- Différence entre la moyenne du p_0 estimé à posteriori et le p_0^* pris pour les simulations.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_{obs,i} - X_{model,i})^2}{n}}$$

- RMSE :

- $X_{obs}=p_0$ observé des simulations et $X_{model}=p_0$ estimé par la loi à posteriori

- Couverture:

- Nombre de fois où la vraie valeur (p_0^* pris) tombe dans l'intervalle de crédibilité de l'estimation de p_0

- Premier temps: Evaluer l'impact des paramètres clés des méthodes
 - MAP prior
 - Evaluer l'impact du choix du prior sur τ^2 :
 - Prior non informatif : HN (1) ; HN(0.5)
 - Prior informatif : IG(ε , ε) avec $\varepsilon = 0.1, 0.01$ et 0.001
 - MAP prior robuste
 - Evaluer l'impact du choix de w :
 - Faire varier le w : 0.3, 0.5, 0.8, 0.9
 - Power prior
 - Impact du a_0 :
 - Faire varier a_0 de 0 à 1 par pas de 0.1
- Deuxième temps: comparaison des 7 méthodes avec les paramètres les plus pertinents pour les méthodes MAP, MAP robuste et Power prior.

- Méthode MAP prior : Prior utilisé sur le paramètre τ^2 :

<i>Prior utilisé</i>	<i>Puissance</i>	<i>Erreur alpha</i>	<i>Biais</i>	<i>Couverture</i>
HN(0.5)	98.65	3.61	0.02	98.2
HN(1)	98.74	2.6	0.019	98.8
IG(shape=0.001, scale=0.001)	98.9	2.1	0.015	99.4
IG(shape=0.01, scale=0.01)	99.4	1.6	0.013	99.5
IG(shape=0.1, scale=0.1)	97.3	3.8	0.011	99.2

- Choix pour la suite : IG (0.001,0.001)
 - IG meilleur résultats que HN
 - Proche des résultats de Viele [7]

Simulation sur l'impact des paramètres clé

- Méthode MAP prior robuste : Valeur du paramètre w

w	<i>Puissance</i>	<i>Erreur alpha</i>	<i>Biais</i>	<i>Couverture</i>
0.3	89.52	0.5	0.046	94.9
0.5	90.64	1.6	0.037	95
0.8	94.8	2.6	0.023	98.6
0.9	98	3.1	0.018	99.1

- Choix pour la suite : $w = 0.9$
 - Meilleure résultats pour la puissance et le biais
 - Préconisation de Schmidli [6] en cas de faible hétérogénéité entre études

Simulation sur l'impact des paramètres clé

- Méthode Power prior : valeur utilisée pour le paramètre a_0 :

<i>a_0</i>	<i>Puissance</i>	<i>Erreur alpha</i>	<i>Couverture</i>	<i>Biais</i>
0.1	94.2	0.2	94.3	0.061
0.2	97.7	0.2	95.6	0.052
0.3	98.7	0.6	94.7	0.052
0.4	99.4	1.3	95.2	0.047
0.5	99.6	1	94.5	0.044
0.6	100	2.3	95.3	0.043
0.7	100	2.7	95.8	0.04
0.8	100	4.8	96.7	0.039
0.9	100	6.4	97.8	0.039
1	100	5.5	98	0.037

- Choix $a_0 = 0.5$
 - Meilleur équilibre entre la puissance et l'erreur de type 1
 - Normalized power prior: estimation de a_0 autour de 0.5

Simulations Résultats

- $P_0 = 0.05$

<i>Méthode</i>	<i>Puissance</i>	<i>Erreur alpha</i>	<i>Biais</i>	<i>Couverture</i>	<i>RMSE</i>
MAP prior	99.6	0.1	0.045	92.8	0.002
MAP prior robuste	99.3	0.1	0.047	93	0.0019
Normalized Power prior	99.7	0.1	0.076	63.6	0.0029
Power prior	99.7	0.1	0.077	63.6	0.0029
Pooled	100	1	0.067	66.1	0.0029
Classique	100	0.7	0.059	73.2	0.0026
Sans données historiques	96.5	0	0.042	93.1	0.0014

MAP et MAP robuste: prior sur τ^2 : IG (0.001,0.001) / MAP robuste: $w=0.9$

Power prior: $a_0 = 0.5$

Pooled : analyse bayésienne des données poolées (historiques + POC) avec un prior B(0.5,0.5)

Sans données historiques : analyse bayésienne des données de la POC avec un prior B(0.5,0.5)

Classique: uniquement POC mais avec un prior informatif estimé (Contrôle: B(4,28) et Traité: B(4,4))

Nombre de simulation mcmc: 1300 / Nombre de simulation: 1000

Simulations

Résultats

- $P_0 = 0.1$

<i>Méthode</i>	<i>Puissance</i>	<i>Erreur alpha</i>	<i>Biais</i>	<i>Couverture</i>	<i>RMSE</i>
MAP prior	99.29	1.4	0.016	99.2	0.0019
MAP prior robuste	98.4	1.6	0.019	98.7	0.0018
Normalized Power prior	99.6	0.7	0.046	93.3	0.0024
Power prior	99.9	0.8	0.045	93.1	0.0025
Pooled	100	6.9	0.027	99.4	0.0026
Classique	100	9.1	0.019	99.3	0.0026
Sans données historiques	92.1	1.6	0.036	95.2	0.0013

MAP et MAP robuste: prior sur τ^2 : IG (0.001,0.001) / MAP robuste: $w=0.9$

Power prior: $a_0 = 0.5$

Pooled : analyse bayésienne des données poolées (historiques + POC) avec un prior B(0.5,0.5)

Sans données historiques : analyse bayésienne des données de la POC avec un prior B(0.5,0.5)

Classique: uniquement POC mais avec un prior informatif estimé (Contrôle: B(4,28) et Traité: B(4,4))

Nombre de simulation mcmc: 1300 / Nombre de simulation: 1000

Simulations

Résultats

- $P_0 = 0.2$

<i>Méthode</i>	<i>Puissance</i>	<i>Erreur alpha</i>	<i>biais</i>	<i>Couverture</i>	<i>RMSE</i>
MAP prior	97.49	11.22	-0.04	85.6	0.0026
MAP prior robuste	95.5	10	-0.03	86	0.0022
Normalized Power prior	98.3	9.9	-0.018	99.8	0.0026
Power prior	99.9	10.5	-0.022	100	0.0029
Pooled	100	34.7	-0.05	86.7	0.0036
Classique	100	34.3	-0.059	86.7	0.0037
Sans données historiques	88.4	7.6	0.027	81.2	0.001

MAP et MAP robuste: prior sur τ^2 : IG (0.001,0.001) / MAP robuste: $w=0.9$

Power prior: $a_0 = 0.5$

Pooled : analyse bayésienne des données poolées (historiques + POC) avec un prior B(0.5,0.5)

Sans données historiques : analyse bayésienne des données de la POC avec un prior B(0.5,0.5)

Classique: uniquement POC mais avec un prior informatif estimé (Contrôle: B(4,28) et Traité: B(4,4))

Nombre de simulation mcmc: 1300 / Nombre de simulation: 1000

- Apport des données historiques de toutes les méthodes:
 - Puissance plus forte que sans données historiques
- Même résultat Pooled ou classique
 - Attendu par formules explicites de la distribution a posteriori
- Meilleur control du risque alpha pour les méthodes MAP ou Power par rapport aux méthodes sans données historiques, classique et pooled

- MAP:
 - Peu de différence entre MAP et MAP prior robuste
- Power prior:
 - Peu de différence entre Power et Normalized power prior
- Comparaison MAP versus Power prior
 - Power prior (en particulier Normalized): puissance plus élevée, erreur alpha plus faible
 - MAP: Biais plus faible, meilleure couverture pour $p_0=0.05$ et $p_0=0.1$

- Comparaison des méthodes d'un point de vue théorique:

	Avantage	Inconvénient
MAP prior	Modèle hiérarchique bayésien qui permet de modéliser la variance inter-étude τ^2	Choix du prior sur τ , influence reconnue du prior sur τ
MAP prior robuste	Paramètre w qui réduit l'influence des données historiques, utile en cas de disparité entre les données historiques et actuelles	Choix arbitraire de w
Power prior	Pondération possible des données historiques avec le paramètre a_0	Choix arbitraire de a_0 , impossible de poser un prior dessus à cause du principe de vraisemblance
Normalized Power prior	Résout le problème du principe de vraisemblance et permet de poser un prior sur le paramètre a_0	Choix du prior sur a_0 , parfois trop faible prise en compte des données historiques et trop forte erreur quadratique (possible en cas de contradiction entre les données historiques et actuelles),

- Apport évident des données historiques:
 - Probabilité de succès ou Puissance plus élevée
- MAP:
 - Peu de différence entre MAP et MAP prior robuste
 - Attendu: choix $w=0.9$, peu de données historiques, peu de différence entre elles
- Power prior:
 - Résultats dépendant du a_0
 - Peu de différence entre Power et Normalized power prior
- Résultat proche Pooled ou classique dans le cas binomial
 - Attendu par formules explicites

- **Recommandations générales sur l'orientation d'une méthode:**
 - **Si idée du poids a_0 : Power prior**
 - **Sinon: Normalized power prior**
 - Mais à ce jour: mise en œuvre compliquée sous SAS
 - Code disponible avec une release TS1M3 de SAS 9.4 à installer
 - Cas binomial uniquement
 - Si hétérogénéité entre études importantes: reconnue comme ayant une erreur quadratique importante
 - **Si nombre assez important (au moins 3) d'études historiques et variance inter étude non négligeable :**
 - MAP prior
 - Choix du prior sur Tau: $IG(\epsilon, \epsilon)$ avec un ϵ faible, comme le recommande Viele [7]
 - Si forte hétérogénéité entre les études : MAP prior dans version robuste
 - Choix arbitraire de w souvent fixé à 0.5 dans ce cas, Schmidli [6]

-
- Ce qui a été fait :
 - Revue bibliographique des méthodes
 - Comparaison des méthodes d'un point de vue théorique
 - Implémentation des méthodes sous SAS pour des exemples dans les cas binaires et continus
 - Réalisation de simulations dans le cas de données binaires

- Ce qui reste à faire :
 - Finaliser les simulations dans le cas de la loi binomiale
 - Faire les simulations sur des données suivant une loi normale
 - Explorer d'autres méthodes comme le commensurate power prior
 - Effective Sample Size (ESS) à calculer
- Un autre stage est prévu pour 2016

- [1] Pocock S.J. The combination of randomized and historical controls in clinical trials, *Journal of Chronic Diseases* (1976) ; 29 :175188.
- [2] Ibrahim J.G., Chen M.H., Power prior distributions for regression models. *Statistical Science* (2000) ; 15 :4660.
- [3] Neuenschwander B., Capkun-Niggli G., Branson M., Spiegelhalter D.J., Summarizing historical information on controls in clinical trials, *Clinical Trials* (2010) ; 7 ; 5-18.
- [4] Neuenschwander B., From historical data to priors *Biometrics section* (2011)
- [5] Hobbs B.P., Carlin B.P., Mandrekar S.J., Sargent D.J., Hierarchical commensurate and power prior models for adaptive incorporation of historical information in clinical trials. *Biometrics* (2011) ; 67(3) : 10471056.
- [6] Schmidli H., Gsteiger S., Roychoudhury S., OHagan A., Spiegelhalter D., and Beat Neuenschwander B., Robust Meta-Analytic-Predictive Priors in Clinical Trials with Historical Control Information. *Biometrics* (2014) ; DOI : 10.1111/biom.12242
- [7] Viele K., Berry S., Neuenschwander B., Amzal B., Chen F., Enas N., Hobbs B., Ibrahim J. G., Kinnersley N., Lindborg S., Micallef S., Roychoudhury S. and Thompson L., Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials, *Pharmaceutical Statistics* (2014), 13 : 4154. doi : 10.1002/pst.1589

- [8] Food and Drug Administration (FDA), Guidance for the use of bayesian statistics in medical device clinical trials, *Guidance for industry and FDA staff* (2010)
- [9] Chen M.H, Ibrahim J.G, The relationship between the power prior and hierarchical models, *Bayesian Analysis* (2006)
- [10] Duan Y., Ye K., Smith P.E., Evaluating water quality using power priors to incorporate historical information, *Wiley InterScience* (2005)
- [11] Gelman A., Prior distributions for variance parameters in hierarchical models, *Bayesian Analysis* (2006)
- [12] The network meta-analytic predictive approach to non-inferiority trials, *Statistical Methods in Medical Research* (2011)
- [13] Di Scala L., Kerman J., Collection, synthesis, and interpretation of evidence : a proof-of-concept study in COPD
- [14] Neelon B., O'malley A.J., Bayesian Analysis Using Power Priors with Application to Pediatric Quality of Care *Journal of Biometrics and Biostatistics* (2010)
- [15] Ibrahim G., Chen M.H, The power prior : theory and applications *Statistics in Medicine* (2015)

Merci pour votre attention

A large, stylized letter 'S' composed of three overlapping, teardrop-like shapes in a lighter shade of blue, centered on a dark blue background.

Back up

- Etape préliminaire: sélection des données historiques
 - Pas de raisons permettant de s'attendre à des résultats différents
 - Caractéristiques importantes doivent être comparables
 - Même design
 - Même traitement (Pbo ou traité)
 - Mêmes critères d'inclusion et d'exclusion
 - Même critère d'intérêt
 - Même organisation avec mêmes investigateurs
 - Attention aux biais: antériorité des études, localisation des études...

Application / données binaires

Mise en œuvre sous SAS 9.4

- Comparaison des résultats selon le prior initial dans les méthodes Power Prior

- Power prior avec $a_0 = 0.5$:

Prior Beta (1,1)

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.1487	0.0673	0.0333	0.2807

Controle

Prior Beta(0.5,0.5)

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.1342	0.0648	0.0257	0.2635

Traité

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.5758	0.0851	0.4109	0.7431

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.5779	0.0861	0.4091	0.7437

Analysis Variable : diffpp	
5th Pctl	95th Pctl
0.242	0.598

Analysis Variable : diffpp	
5th Pctl	95th Pctl
0.255	0.614

Application / données binaires

Mise en œuvre sous SAS 9.4

- Comparaison des résultats selon le prior initial dans les méthodes Power Prior

- **Normalized Power prior:**

Prior Beta (1,1)

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.1475	0.0665	0.0302	0.2779
a0	50000	0.6121	0.2577	0.1541	0.9999

Prior Beta(0.5,0.5)

Control

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.1347	0.0650	0.0265	0.2668
a0	50000	0.6084	0.2563	0.1474	0.9999

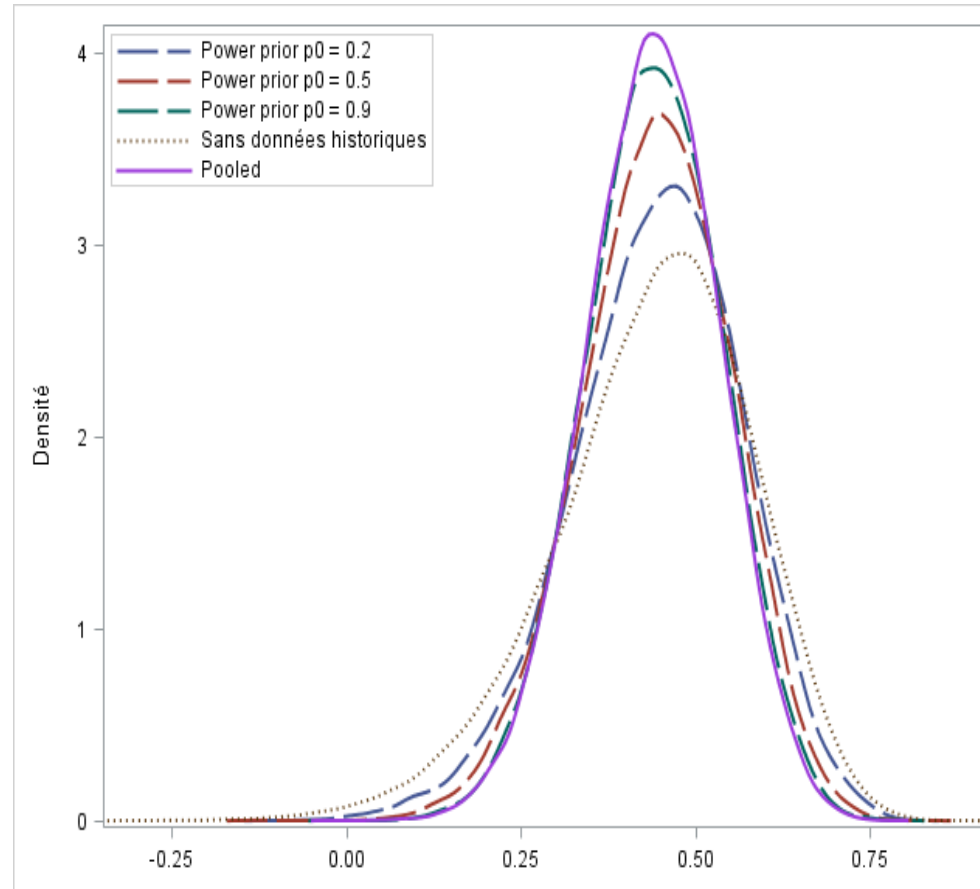
Traité

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.5750	0.0850	0.4024	0.7323
a0	50000	0.5474	0.2812	0.0778	0.9996

Posterior Summaries and Intervals					
Parameter	N	Mean	Standard Deviation	95% HPD Interval	
p	50000	0.5768	0.0865	0.4104	0.7464
a0	50000	0.5436	0.2805	0.0736	0.9999

Application / données binaires, Résultat méthode Power prior pour plusieurs a_0

<i>méthode</i>	<i>borne basse</i>	<i>borne haute</i>	<i>moyenne différence</i>
Power prior $a_0 = 0.2$	0.23	0.63	0.444
Power prior $a_0 = 0.5$	0.25	0.61	0.442
Power prior $a_0 = 0.9$	0.27	0.59	0.439
Sans données historiques	0.18	0.64	0.438
Pooled	0.27	0.59	0.438



L'Effective Sample Size (ESS)



- Quantifie en terme de nombre de patients l'information apportée par l'utilisation des données historiques

“ ESS is sample size such that expected information of posterior under non-informative prior is same as information of informative prior . Morita, Thall and Müller (2008, 2012)”

- Exemple simple dans le cadre binomial:
 - $Y \sim B(n, \theta)$
 - Prior = $\text{beta}(a, b)$ implique posterior = $\text{beta}(a + Y, b + n - Y)$
 - Alors $\text{ESS} = a + b$
- Pour le MAP prior et le Robust MAP prior (Neuenschwander [3]) :

$$n^* = \frac{\text{Var}_{\tau=0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)}{\text{Var}_{\tau>0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)} \times N$$

Exemple binomial, ESS pour le MAP prior (en utilisant $\tau \sim \text{HN}(1)$)

MAP prior

● Pour le bras contrôle :

- $n^* = \frac{\text{Var}_{\tau=0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)}{\text{Var}_{\tau>0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)} \times N$
- $n^* = \left(\frac{0,5619}{1,2268}\right)^2 \times 32$
- $n^* = 6,98$

● Pour le bras traité :

- $n^* = \frac{\text{Var}_{\tau=0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)}{\text{Var}_{\tau>0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)} \times N$
- $n^* = \left(\frac{0,7545}{1,6038}\right)^2 \times 8$
- $n^* = 1,77$

Robuste MAP prior

● Pour le bras contrôle :

- $n^* = \frac{\text{Var}_{\tau=0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)}{\text{Var}_{\tau>0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)} \times N$
- $n^* = \left(\frac{0,5619}{1,2199}\right)^2 \times 32$
- $n^* = 8,28$

● Pour le bras traité :

- $n^* = \frac{\text{Var}_{\tau=0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)}{\text{Var}_{\tau>0}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H, \tau)} \times N$
- $n^* = \left(\frac{0,7545}{1,4437}\right)^2 \times 8$
- $n^* = 2,18$

Exemple binomial ESS pour le power prior

● Pour le bras contrôle :

- $n^* = a_1 + b_1 - 2$
- $n^* = 2,9744 + 14,7305 - 2$
- $n^* = 17,7 - 2 = 15,7$

Pour le bras traité :

$$n^* = 3,0913 + 2,9862 - 2$$
$$n^* = 6,07 - 2 = 4,07$$

- But : évaluer la qualité de l'approximation :

$$\hat{\pi}_{\text{MAP}}(\psi^* | Y_1, \dots, Y_H) \sim \sum_{k=1}^K m_k \text{Beta}(a_k, b_k)$$

- $KL = \int \log(\pi_{\text{MAP}}(\psi^*)) \pi_{\text{MAP}}(\psi^*) d\psi^* - \int \log(\hat{\pi}_{\text{MAP}}(\psi)) \pi_{\text{MAP}}(\psi^*) d\psi^*$
- DIC : Deviance Information Criterion

Avec $\tau^2 \sim \text{HN}(1)$

- Bras traité :

	1 Beta	2 Beta	3 beta
DIC	-1684.43	-2304.95	-3540.33
Kulback	0.19	0.166	0.12

- Bras contrôle :

	1 Beta	2 Beta	3 beta
DIC	-86962.2	-96438.1	-97231.0
Kulback	0,11	0,076	0,068