

# REVUE DE STATISTIQUE APPLIQUÉE

C. OUDIN

J. LELLOUCH

## **Application de la théorie de la décision aux essais thérapeutiques : une extension du modèle de Colton**

*Revue de statistique appliquée*, tome 23, n° 1 (1975), p. 35-41

[http://www.numdam.org/item?id=RSA\\_1975\\_\\_23\\_1\\_35\\_0](http://www.numdam.org/item?id=RSA_1975__23_1_35_0)

© Société française de statistique, 1975, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « *Revue de statistique appliquée* » (<http://www.sfds.asso.fr/publicat/rsa.htm>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme  
Numérisation de documents anciens mathématiques  
<http://www.numdam.org/>

# APPLICATION DE LA THÉORIE DE LA DÉCISION AUX ESSAIS THÉRAPEUTIQUES UNE EXTENSION DU MODÈLE DE COLTON <sup>(1)</sup>

C. OUDIN \* et J. LELLOUCH \*

## 1. INTRODUCTION

Depuis les articles de Colton [4] et Anscombe [1], qui les premiers considèrent un essai thérapeutique comme un problème de décision (comment maximiser une utilité ?), plutôt que comme un problème de test (y a-t-il une différence significative entre les traitements ?), plusieurs situations ont été envisagées de ce point de vue : par exemple, Canner [2] étudie le cas d'une réponse qualitative, Chernoff [3] celui où le nombre des malades à traiter tend vers l'infini ; Colton [5] propose un schéma en deux étapes.

La caractéristique commune de ces travaux est qu'ils supposent l'homogénéité du groupe à traiter vis à vis de la réponse aux traitements. Supposons, cependant, que disposant de deux traitements possibles  $T_1$  et  $T_2$ , on veuille traiter au mieux un groupe de  $N$  malades, et que l'on sache, ou que l'on ait de bonnes raisons de penser, que les résultats vont dépendre d'une caractéristique des malades ou de la maladie (sexe, âge, gravité. . .); comment modifier les procédés et les résultats connus ?

La méthode la plus immédiate consistant à faire autant d'essais indépendants qu'il y a de groupes homogènes (de catégories) n'est certainement pas la meilleure ; en effet, si un traitement apparaît comme bien plus efficace que l'autre pour une certaine catégorie de malades, il y a des chances qu'il en soit de même avec les autres catégories. Autrement dit, on a théoriquement intérêt à tenir compte, pour le traitement d'un malade d'une catégorie donnée, des résultats observés sur des malades de toutes les catégories. Nous verrons cependant que l'intérêt pratique est limité.

Nous étudions en détail le cas où il y a seulement deux catégories A et B, réservant pour la discussion des cas plus complexes.

-----

(1) Article remis le 17/1/74

\*I.N.S.E.R.M., Unité de Recherches Statistiques, 16 bis avenue Paul-Vaillant Couturier 94 - Villejuif

## 2. LE MODELE

C'est une extension directe du modèle de Colton [4].

a) Le nombre total de malades à traiter (l'horizon) est  $N$  ; le nombre des malades de chaque catégorie est  $N' = N/2$ . On dispose de deux traitements  $T_1$  et  $T_2$ . L'essai consiste en le traitement de  $2n$  malades dans chaque catégorie ( $n$  par  $T_1$ ,  $n$  par  $T_2$ ) ; l'essai terminé, on adopte un des traitements pour les  $N' - 2n$  malades restants du groupe A ; idem pour le groupe B, étant bien entendu que le choix peut être différent pour A et B.

b) La réponse au traitement  $T_i$  ( $i = 1, 2$ ) dans le groupe  $\alpha$  ( $\alpha = A, B$ ) est supposée distribuée normalement avec une moyenne  $\theta_i^\alpha$  inconnue et une variance  $\sigma^2$ , parfaitement connue et indépendante de  $i$  et de  $\alpha$ . Nous admettrons que plus  $\theta$  est grand, meilleur est le traitement.

c) Les  $\theta_i^\alpha$  sont eux mêmes supposés être des variables aléatoires ; de façon plus précise le vecteur  $\varphi_i = (\theta_i^A, \theta_i^B)$  a une distribution a priori, qui est binormale de moyenne  $\bar{\varphi} = (\bar{\theta}^A, \bar{\theta}^B)$  et de matrice de variances covariances

$$\Sigma_0 = \begin{bmatrix} \sigma_0^2 & \rho \sigma_0^2 \\ \rho \sigma_0^2 & \sigma_0^2 \end{bmatrix}$$

$\bar{\varphi}$  et  $\Sigma_0$  sont donc les mêmes pour les deux traitements.

L'interprétation de ces hypothèses est la suivante : un traitement donné est a priori jugé plus efficace pour une catégorie que pour l'autre ( $\bar{\theta}^A \neq \bar{\theta}^B$ ), mais l'incertitude qui s'attache à la connaissance de son efficacité est la même pour les deux catégories (même variance a priori  $\sigma_0^2$ ) ; d'autre part, l'introduction du coefficient de corrélation  $\rho$  entre  $\theta_i^A$  et  $\theta_i^B$  est indispensable si l'on veut comme signalé dans l'introduction, pouvoir profiter des résultats observés sur une catégorie pour améliorer l'information sur l'autre : en effet un résultat dans la catégorie A modifie la loi a posteriori de  $\theta_i^A$  et comme  $\theta_i^A$  et  $\theta_i^B$  sont corrélées, la loi de  $\theta_i^B$  est également modifiée. Il n'en reste pas moins vrai, cependant, que la signification concrète de  $\rho$  est difficile à saisir.

Enfin, le fait que  $\bar{\varphi}$  et  $\Sigma_0$  ne dépendent pas de  $i$ , signifie que les deux traitements sont a priori jugés équivalents. Cette hypothèse n'est pas réaliste dans le cas le plus usuel ou un des traitements est bien connu et où l'autre, nouveau est espéré être meilleur, la moyenne et la variance de ce dernier traitement devant alors être plus grandes.

Le problème est de trouver  $n$  et la règle du choix des traitements dans chacune des catégories, une fois observés les résultats de l'essai. On veut maximiser l'utilité  $U$  ainsi définie : espérance mathématique a priori de la somme des réponses observés sur chacun des malades.

## 3. SOLUTION

On démontre (voir annexe) qu'il faut choisir à la fin de l'essai, pour la catégorie  $\alpha$ , le traitement  $i$  qui apparaît le meilleur, c'est-à-dire celui dont la moyenne a posteriori  $\theta_i^{\alpha}$  est la plus grande.

$x_i^\alpha$  désignant la réponse moyenne dans l'essai pour la catégorie  $\alpha$  et le traitement  $i$ , on trouve que :

$$\theta_i^{\prime\prime\alpha} = k (a \bar{\theta}^\alpha + b x_i^\alpha + c (x_i^\beta - \bar{\theta}^\beta)) \quad (\alpha = A, B) \text{ et } (\beta = B, A)$$

avec :

$$\begin{aligned} 1/k &= (\sigma^2/n + \sigma_o^2)^2 - (\rho \sigma_o^2)^2 \\ a &= \sigma^2/n (\sigma^2/n + \sigma_o^2) \\ b &= \sigma_o^2 (\sigma^2/n + \sigma_o^2 (1 - \rho^2)) \\ c &= \rho \sigma_o^2 \sigma^2/n. \end{aligned}$$

On voit comme annoncé que les résultats relatifs à une catégorie influent sur le choix du traitement pour l'autre catégorie, et que le choix peut être différent pour les deux catégories.

Quant à l'utilité elle vaut :

$$U = N' \bar{\theta}^A + N' \bar{\theta}^B + (N - 4n) (\pi^{-1} V)^{1/2}$$

où

$$V = \frac{\sigma_o^2}{\sigma^2/n} \frac{\frac{1}{\sigma^2/n} + \frac{1 + \rho^2}{\sigma_o^2 (1 - \rho^2)}}{\left[ \frac{1}{\sigma^2/n} + \frac{1}{\sigma_o^2 (1 - \rho^2)} \right]^2 - \left[ \frac{\rho}{\sigma_o^2 (1 - \rho^2)} \right]^2}$$

La valeur de  $n$  cherchée est celle pour laquelle  $U$  est maximum ; l'équation  $\frac{dU}{dn} = 0$  se ramène à une équation du quatrième degré en  $p = \frac{2n}{N}$  et on peut montrer que cette équation a au moins une solution correspondant à un maximum entre 0 et 1/2 (s'il y a plusieurs solutions, on choisira la valeur de  $n$  qui fournit le maximum absolu de l'utilité).

#### 4. QUELQUES CAS PARTICULIERS

a) Si  $\rho = 0$ , c'est-à-dire si a priori les réponses moyennes au traitement  $T_i$  pour les catégories A et B ne sont pas corrélées, alors la décision ne dépend pour une catégorie de des résultats obtenus pour cette catégorie : en effet la moyenne a posteriori  $\theta_i^{\prime\prime\alpha}$  de la réponse au traitement  $T_i$  pour une catégorie  $\alpha$  vaut :  $\frac{\bar{\theta}^\alpha \sigma^2/n + x_i^\alpha \sigma_o^2}{\sigma^2/n + \sigma_o^2}$  où  $x_i^\alpha$  est le résultat de l'essai.

La valeur optimale de  $n$  est :

$$\frac{N}{2(3 + \sqrt{9 + 4R})} \quad \text{où } R = \frac{N \sigma_o^2}{2 \sigma^2}$$

C'est le résultat obtenu par Colton, dans la comparaison de deux traitements avec un groupe de  $N/2$  malades. Choisir  $\rho = 0$  revient donc à appliquer séparément dans chaque catégorie le modèle de Colton pour un groupe homogène de  $N/2$  malades.

b) Si  $\rho = 1$ , la décision à la fin de l'essai est la même pour les deux catégories en effet :

$$\theta_1^{\rho, \alpha} = \frac{\bar{\theta}^\alpha (\sigma^2/n + \sigma_0^2) - \bar{\theta}^\beta \sigma_0^2 + (x_1^\alpha + x_1^\beta) \sigma_0^2}{\sigma^2/n + 2 \sigma_0^2}$$

donc la décision dépend du signe de  $(x_1^A + x_1^B) - (x_2^A + x_2^B)$ .

La valeur optimale de  $n$  est : 
$$\frac{N}{2(3 + \sqrt{9 + 8R})}$$

Choisir  $\rho = 1$  conduit à utiliser le modèle de Colton pour un groupe homogène de  $N$  malades avec la contrainte supplémentaire de prendre dans l'essai un nombre égal de malades de chaque catégorie.

## 5. CAS GENERAL. RESULTATS NUMERIQUES

On donne (tableau 1) en fonction de  $R = \frac{N\sigma_0^2}{2\sigma^2}$  et de  $\rho$

a)  $p_R(\rho)$  qui est la valeur optimale de  $p = \frac{2n}{N}$

b)  $U_R(\rho, p_R(\rho))$  qui est l'utilité si on fait un essai avec le nombre optimum de malades. En fait on ne donne pas l'utilité mais (voir annexe)

$$U' = (U_-(N' \bar{\theta}^A + N' \bar{\theta}^B)) \pi^{1/2} N^{-1} \sigma_0^{-1}$$

qui est à une constante près l'utilité moyenne par malade.

c)  $U_R(\rho, p_R(0))$  qui est l'utilité quand on fait un essai avec le nombre de malades qui serait optimum si  $\rho$  valait 0 ; c'est-à-dire quand l'on suppose à tort que  $\rho$  est nul.

d)  $U_R(\rho, p_R(1))$  qui est l'utilité quand l'on suppose à tort que  $\rho$  vaut 1.

On notera que l'on a  $p_R(1) = p_{2R}(0)$ , c'est-à-dire qu'il faut la même proportion de sujets dans l'essai pour un groupe homogène de  $N$  malades que pour un groupe de  $2N$  malades qui réunit en fait deux groupes différents de  $N$  malades chacun.

L'utilité maximale est une fonction croissante de  $\rho$  et de  $R$  — donc du nombre total de malades à traiter — c'est-à-dire que si l'on a un grand nombre de malades le bénéfice individuel est plus grand.

L'utilité semble assez peu sensible à une erreur sur  $\rho$  puisque

$$\frac{U'(0, p_R(0)) - U'(0, p_R(1))}{U'(0, p_R(0))}$$

vaut 0 si  $R = 0$ , est maximum et égal à 1 % si  $R = 20$  et tend vers 0 quand  $R$  tend vers l'infini, et aussi puisque  $\frac{U'(1, p_R(1)) - U'(1, p_R(0))}{U'(1, p_R(1))}$  vaut 0 si  $R = 0$ , est maximum et égal à 0,9 % si  $R = 15$  et tend vers 0 quand  $R$  tend vers l'infini.

TABLEAU 1  
Variation de  $p$  et  $U$  en fonction de  $\rho$  et  $R$ .

		$p_R(\rho)$	$U'_R(\rho, p_R)$	$U'_R(\rho, p_R(0))$	$U'_R(\rho, p_R(1))$
$R = .5$	$\rho = 0$	.1583	.1851	.1851	.1850
	$\rho = .5$	.1555	.2040	.2040	.2040
	$\rho = 1$	.1514	.2528	.2526	.2528
$R = 1$	$\rho = 0$	.1514	.2528	.2528	.2523
	$\rho = .5$	.1469	.2758	.2757	.2756
	$\rho = 1$	.1404	.3367	.3361	.3367
$R = 10$	$\rho = 0$	.1000	.5657	.5657	.5603
	$\rho = .5$	.0932	.5848	.5842	.5825
	$\rho = 1$	.0804	.6590	.6532	.6590
$R = 1000$	$\rho = 0$	.0151	.9392	.9392	.9360
	$\rho = .5$	.0148	.9398	.9398	.9371
	$\rho = 1$	.0108	.9565	.9542	.9565
$R \rightarrow \infty$	$\rho = 0$	$\sim (4R)^{-1/2}$	$\sim 1 - 2R^{-1/2}$	—	$1 - 3(2R)^{-1/2}$
	$\rho = 1$	$\sim (8R)^{-1/2}$	$\sim 1 - 2^{1/2} R^{-1/2}$	$1 - \frac{3}{2} R^{-1/2}$	

## 6. EXTENSIONS POSSIBLES DU MODELE

On pourrait envisager de nombreuses extensions au modèle exposé, par exemple :

— Une généralisation au cas où le nombre des malades n'est pas le même dans les catégories A et B, ni dans l'essai, ni au total et où les réponses moyennes aux traitements ont a priori des distributions différentes. Il n'y a pas de problèmes théoriques mais les calculs sont nettement plus compliqués que dans le cas traité ici.

— Un analogue dans le cas où la réponse au traitement est dichotomique : bon ou mauvais résultat. Il faut alors écrire que les pourcentages de bons résultats pour un traitement et pour les deux catégories ont des distributions non indépendantes ; il conviendrait de prendre une distribution bivariate marginalement bêta et qui reste bêta a posteriori ; or une telle distribution n'existe peut être même pas.

Si on suppose que le logit des pourcentages a une distribution normale on est ramené au problème traité au paragraphe 2.

– Le caractère peut diviser le groupe de malades en plus de deux sous-groupes ; la méthode est la même, la réponse moyenne au traitement est un vecteur aléatoire dans  $R^i$ ,  $i$  étant le nombre de classes du caractère.

– On peut s'intéresser à plus d'un caractère. Le groupe des malades est encore divisé en plusieurs sous-groupes homogènes, la réponse moyenne au traitement est un vecteur de dimension égale au nombre de sous-groupes. La distribution a priori de ce vecteur permet de prendre en compte les interactions entre sous-groupes.

#### ANNEXE : CALCUL DE L'UTILITE SOMME DES REPNSES OBSERVES SUR LES N MALADES

Soit  $x_i = \begin{bmatrix} x_i^A \\ x_i^B \end{bmatrix}$  le résultat moyen de l'essai avec le traitement  $i$ ,  $x_i$  suit

une loi normale de moyenne  $\varphi_i$  et de matrice de variance  $\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma^2/n & 0 \\ 0 & \sigma^2/n \end{bmatrix}$ .

L'utilité, si on choisit à la fin de l'essai le traitement  $i$  pour la catégorie A et le traitement  $j$  pour la catégorie B, est :

$$U = n(x_1^A + x_2^A + x_1^B + x_2^B) + (N' - 2n)\theta_i^{''A} + (N' - 2n)\theta_j^{''B}$$

où  $\theta_i^{''\alpha}$  est la moyenne a posteriori de  $\theta_i^\alpha$ . Il faut donc prendre à la fin de l'essai les décisions qui rendent  $\theta_i^{''A}$  et  $\theta_j^{''B}$  maximum ; l'utilité devient alors :

$$U = n(x_1^A + x_2^A + x_1^B + x_2^B) + (N' - 2n) \max_{i=1,2} \theta_i^{''A} + (N' - 2n) \max_{i=1,2} \theta_i^{''B}$$

On prend l'esperance de cette quantité sur la loi marginale des  $x_i$  qui est binormale de moyenne  $\bar{\varphi}$  et de matrice  $\Sigma + \Sigma_o$ .

Donc, puisque l'on a :  $\begin{bmatrix} \theta_i^{''A} \\ \theta_i^{''B} \end{bmatrix} = \varphi''_i = (\Sigma^{-1} + \Sigma_o^{-1})^{-1} (\Sigma_o^{-1} x_i + \Sigma_o^{-1} \bar{\varphi})$ ,

$\varphi''_i$  suit une loi normale indépendante de  $i$ , de moyenne  $\bar{\varphi}$  et de variance :

$$(\Sigma^{-1} + \Sigma_o^{-1})^{-1} \Sigma^{-1} (\Sigma + \Sigma_o) ((\Sigma^{-1} + \Sigma_o^{-1})^{-1} \Sigma^{-1}),$$

et par conséquent  $\theta_1^{''\alpha}$  et  $\theta_2^{''\alpha}$  suivent des lois identiques de moyenne  $\bar{\theta}_\alpha$  et de variance :

$$V = \frac{\sigma_o^2}{\sigma^2/n} \frac{\frac{1}{\sigma^2/n} + \frac{1 + \rho^2}{\sigma_o^2 (1 - \rho^2)}}{\left(\frac{1}{\sigma^2/n} + \frac{1}{\sigma_o^2 (1 - \rho^2)}\right)^2 - \left(\frac{\rho}{\sigma_o^2 (1 - \rho^2)}\right)^2}$$

On a alors  $E(\max_{i=1,2} \theta_i^{\alpha}) = \bar{\theta}^{\alpha} + \pi^{-1/2} V^{1/2}$  et l'utilité moyenne vaut :

$$U = 2n \bar{\theta}^A + 2n \bar{\theta}^B + (N' - 2n) (\bar{\theta}^A + \pi^{-1/2} V^{1/2}) + (N' - 2n) (\bar{\theta}^B + \pi^{-1/2} V^{1/2})$$

$$U = N' \bar{\theta}^A + N' \bar{\theta}^B + (2N' - 4n) (V/\pi)^{1/2}$$

ou encore en faisant les changements de variables :

$$R = \frac{N' \sigma_0^2}{\sigma^2} = \frac{N \sigma_0^2}{2 \sigma^2} \text{ et } p = \frac{n}{N'} = \frac{2n}{N} :$$

$$U = N' \bar{\theta}^A + N' \bar{\theta}^B + 2N' \sigma_0 \pi^{-1/2} (1 - 2p) \left( \frac{p^2 R^2 (1 - \rho^2) + pR (1 + \rho^2)}{p^2 R^2 (1 - \rho^2) + 2pR + 1} \right)^{1/2}$$

U est maximum pour une valeur de p qui annule  $\frac{dU}{dp}$  donc telle que  $f(p) = 0$  où

$$f(p) = 4p^4 R^3 (1 - \rho^2)^2 + 2p^3 R^2 (1 - \rho^2) (7 + \rho^2) +$$

$$p^2 R [16 - R (1 - \rho^2)^2] + 2p [3 (1 + \rho^2) - R (1 - \rho^2)] - 1 + \rho^2$$

$f(p)$  est du signe de  $-\frac{dU}{dp}$  et on a  $f(0) > 0$  et  $f(1/2) < 0$ , U présente donc au moins un maximum entre 0 et 1/2.

## REFERENCES

- [1] ANSCOMBE, F.J. [1963] – *Sequential Medical Trials*. J. Amer. Statist. Ass. 58, 365–383.
- [2] CANNER, P.L. [1970] – *Selecting one of two Treatments when the Responses are Dichotomous*. J. Amer. Statist. Ass. 65, 293–306.
- [3] CHERNOFF, H. [1966] – *Sequential Models for Clinical Trials*. Technical Report N° 15, Stanford University.
- [4] COLTON, T. [1963] – *A Model for selecting one of two Medical Treatments*. J. Amer. Statist. Ass. 58, 388–400.
- [5] COLTON, T. [1965] – *A two stage Model for selecting one of two Treatments*. Biometrics 21, 169–180.