

# Randomized Play-the-Winner (RPW)

Department of Biostatistics  
College of Medicine  
Korea Univ.  
2023.2.01  
Jaehyuk Kim

# Contents

---

1. Phase II
2. Adaptive design
3. Randomized Play-the-Winner (RPW)
4. Examples
5. Simulation
6. Reference

## Phase II

# 1. Phase II

---

- Phase I 을 통과한 치료법의 **유효성, 안전성** 등을 평가
- 안전성, 적정 용량에 대한 확인 (Phase 2는 **탐색적 성격**을 지고 있다.)
- Phase III study를 설계하는데 필요한 기본 자료를 제공하는 것이 목적
  - 기존의 표준 치료제와 비교하여 효과가 있는가를 평가하는 3상 시험을 진행할 것인지 판단하기 위한 근거를 확보하는 것이 주된 목적이라고 볼 수 있다.
- Oncology trials에서의 Phase2는 Single arm으로 진행
  - 2상 시험에서는 3상 시험과 달리 환자들의 예후요인들에 의해 통제 X
  - 대조치료군 없이 신약치료군 단독으로 시행된다.
- 2상 시험설계
  - 효능을 **어떻게 측정**할 것인가 정해야 한다.
  - 반응률의 추정치가 어느 정도의 통계적 효율을 가질 수 있도록 **필요한 환자 수**를 정해야 한다.

## 2상 시험의 주 관심

- 신약의 반응률
- 독성률 (허용정도 이상의 독성을 보이는 환자수)
- 반응을 유지하는 기간 (반응을 보인 시점부터 재발할 때까지 경과한 시간)

# 1. Phase II

---

- Phase IIa
  - Dose-response를 추정하기 위해 용량을 단계적으로 증량하는 설계 자주 이용
  - 최적의 투약빈도 탐색된다.
- Phase IIb
  - Dose-response design을 사용해 indication에 대한 dose-response relationship 확정함
  - 질병의 치료, 예방 또는 진단에 얼마나 성공적인지와 관련하여 약물의 효능을 엄격하게 테스트
- 임상적 목표점(endpoint)과 표지자(marker)을 사용하여 약물과 질병 간의 상호작용을 평가한다.
- 암이나 고혈압에서의 예시
  - 결정적 표지자(definitive marker): 사망률이나 뇌졸중 비율
  - 대리 표지자(surrogate marker): 종양의 크기, 종양연관 단백질, 혈압, 콜레스테롤 수치
- Stage에 따른 design
  - Single-Stage Design: 설계와 결과분석에 필요한 통계이론이 단순하다는 장점이 있으나 **시행상, 윤리상** 장점을 능가하는 **문제점들을 안고 있다.**

→오늘날 NIH, FDA 임상시험 감독기관에서는 **Multi-Stage Design 의무화**하고 있다

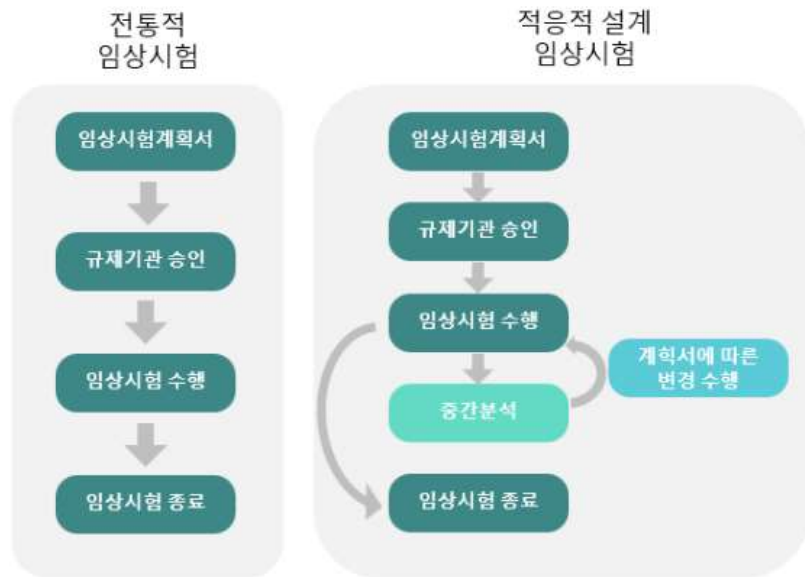
**2상시험의 윤리적인 문제점:** 시험의 중반까지 충분한 반응을 보이지 않는 시험에서 환자를 계속 모집하는 것이 합리화 될 수 있는가?

# **Adaptive design**

## 2. Adaptive design

### 적응적 설계란?

- 임상시험 중 발생 가능한 요소들을 미리 지정하고, 임상시험 중 축적되는 자료에 대한 중간분석에 근거하여 임상설계 요소들의 변경을 인정하는 임상시험



전통적 임상시험과 적응적 설계 임상시험 비교

장점	단점
<ul style="list-style-type: none"><li>- 연구설계가 유동적임</li><li>- 연구의 유효성을 높일 수 있음</li><li>- 대상자의 불필요한 피해를 줄일 수 있음</li><li>- 의사결정이 빠름</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 규제당국과의 이슈 발생 가능성이 있어 긴밀한 협조가 필요함.</li><li>- 사전에 엄밀하게 계획이 이루어져야함.</li><li>- 디자인이 복잡해져 임상수행에 어려움이 있음.</li><li>- 분석이나 통계처리가 어려움.</li></ul>

## 2. Adaptive design

---

“Long Term. High Risk. High Return.”

혁신신약 개발의 특징을 함축적으로 표현한 말이다. 혁신신약 개발은 평균 10~15년 이상의 연구개발 기간(Long Term), 수천억에 달하는 투자규모와 1/5,000~1/10,000의 성공확률(High Risk), 성공 시 고수익 기대(High Return)라는 3개 요소가 첨예하게 맞물리는 과정이다.

2008년 기준으로 혁신신약의 개발비용은 13억 달러(USD)로 파악되며, 그 중 절반 정도인 6억4천만 달러가 임상시험 단계에서 쓰여지고 있다. 아울러 임상 3상에서의 실패율은 2005년 기준 50%에 육박하는 것으로 나타났다. 임상 3상 단계에 진입하더라도 2개 중 하나는 최종적으로 허가를 받지 못한다는 것. 임상시험 단계에서 낮아져 가는 성공률은 곧 허가를 득한 신약의 수가 감소한다는 것을 의미하고 있다.

최근 개최된 글로벌 바이오 콘퍼런스(GBC) 행사에서는 임상시험의 효율성을 높이는 혁신적 임상설계에 대한 세부적인 발표가 있었다. ‘적응적 설계 임상시험(Adaptive Design Clinical Trials)’은 임상시험 중 발생 가능한 요소들을 사전에 지정하고, 임상시험 중 축적되는 자료의 중간분석을 통해 임상설계 요소들의 변경을 인정해 주는 효율적 의사결정 흐름이다.

최석태 박사는 “임상설계 및 분석에 대한 유연성을 가져가는 큰 장점에도 불구하고 아직까지는 적응적 설계 임상시험이 현장에서 활발하게 활용되고 있지는 않다”며 제약회사와 규제기관 간 입장차이를 언급했다.

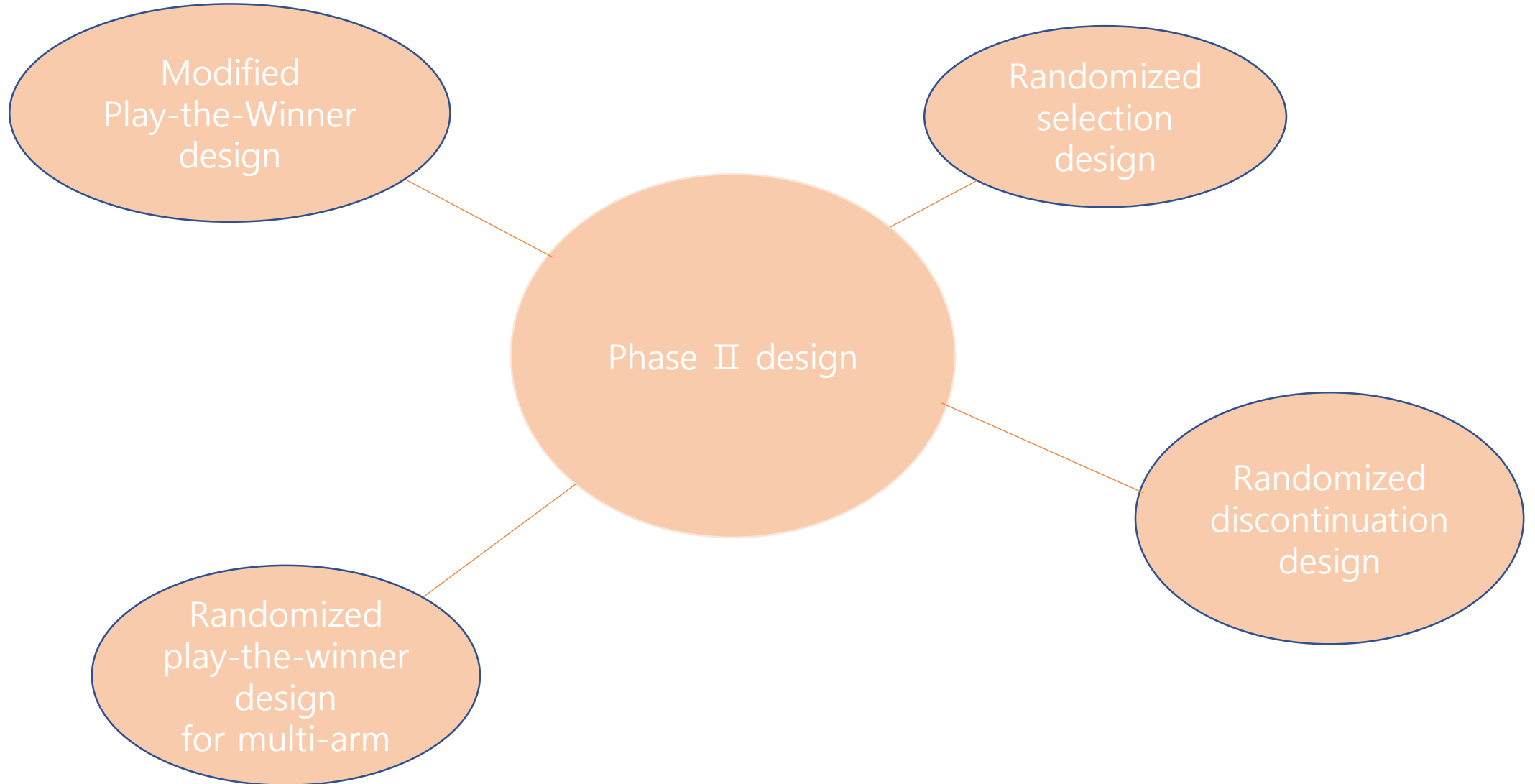
최 박사는 미국의 예로 들며 제약회사는 계획된 적응적 설계에 대한 규제적 측면에서 FDA의 승인을 얻기가 쉽지 않다는 입장을 나타내고 있는 반면, FDA는 계획된 적응적 설계의 타당성과 정당성을 입증하는 충분한 근거를 반드시 제시해야 한다는 입장이 존재하며, 그 간격이 좁아져야 한다고 제언했다.



# **Randomized Play-the-Winner (RPW)**

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

---



### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

---

- Play the Winner Rule (PW or PWR)      **PW** → Sampling **without replacement**

→ Play the Winner Rule and the Controlled Clinical Trial (M. Zelen et al., 1969)

<https://www.jstor.org/stable/2283724>

- Randomized Play the Winner (RPW)      **RPW** → Sampling **with replacement**

→ The Randomized Play-the-Winner Rule in Medical Trials (L. J. Wei, S. Durham et al., 1978)

<https://www.jstor.org/stable/2286290>

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

---

#### PW design의 간단한 설명

We shall assume:

RPW에서도 동일한 가정

- (a) that there are two treatments denoted by zero and one;
- (b) patients enter the trial one at a time sequentially;
- (c) the outcome of a trial is a success or failure and only depends on the treatment given.

Treatment 0:	SSF	SSSSF	...
Treatment 1:	SF	SSF	...

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

---

#### Notation

*Treatment*에 대한 환자의 이분법적 반응 :  $S$  (*Success*),  $F$  (*Failure*)

*Treatment*  $i$ 에 대한 단일 시험 성공확률 :  $p_i$ , where  $0 < p_i < 1$  and  $i = A, B$

*Treatment type* :  $A, B$

*We start with  $u$  balls of each type*

*Treatment* 반응이  $S$  이면 *type*  $i$ 의  $\beta$  balls 추가, *type*  $j$ 의  $\alpha$  balls 추가

*Treatment* 반응이  $F$  이면 *type*  $i$ 의  $\alpha$  balls 추가, *type*  $j$ 의  $\beta$  balls 추가

각 응답 후 정확히  $\alpha + \beta$ 의 balls가 추가된다. where  $\beta \geq \alpha \geq 0$ ,  $i, j = A, B$ ,  $i \neq j$

상자가 비면 공정한 동전을 던져 다음 시험에 어떠한 *treatment*를 할당할지 결정

$R_A(n)$  :  $n$ 개의 응답 후 *treatment*  $A$ 의 공의 수

$R_B(n)$  :  $n$ 개의 응답 후 *treatment*  $B$ 의 공의 수

$S_i(n)$  :  $n$ 개 할당 후 *treatment*  $i$ 의 성공 수

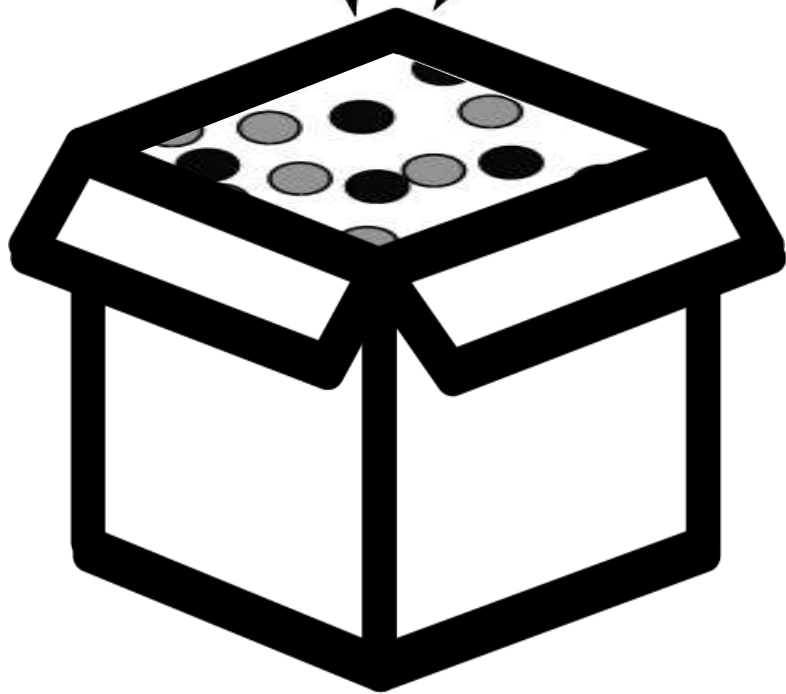
$F_i(n)$  :  $n$ 개 할당 후 *treatment*  $i$ 의 실패 수

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

*Treatment* 반응이  $S$  이면

*type i*의  $\beta$  balls 추가

*type j*의  $\alpha$  balls 추가



*Randomized Play – the – Winner :*

1.  $u$  balls of each type
2. 박스에서 공을 무작위로 선택한다.
3. 뽑힌 공이 *type i*인 공인 경우, *treatment* 반응이  $S$ 이면  
*type i*의  $\beta$  balls 추가, *type j*의  $\alpha$  balls 추가
4. 상자가 비면 공정한 동전을 던져 다음 시험에 어떠한 *treatment*를 할당할지 결정

따라서 향후 환자는 더 많은 치료 반응을 보이는 군에 할당을 할 가능성이 더 높아진다.

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

$$\begin{aligned} R_A(n) &= u + \beta[S_A(n) + F_B(n)] \\ &\quad + \alpha[S_B(n) + F_A(n)] , \\ R_B(n) &= u + \beta[S_B(n) + F_A(n)] \\ &\quad + \alpha[S_A(n) + F_B(n)] . \end{aligned} \quad (2.1)$$

$$\begin{aligned} \Pr[R_A(n+1) = R_A(n) + \beta | R_A(n)] &= [p_A R_A(n) + q_B R_B(n)] / T_n , \\ \Pr[R_A(n+1) = R_A(n) + \alpha | R_A(n)] &= [q_A R_A(n) + p_B R_B(n)] / T_n , \end{aligned} \quad (2.2)$$

$$\begin{aligned} E[R_A(n+1)] &= (1 + (p_A - q_B)(\beta - \alpha)/T_n)E[R_A(n)] \\ &\quad + \alpha p_B + \beta q_B . \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\begin{aligned} E[R_A^2(n+1)] &= (1 + 2(p_A - q_B)(\beta - \alpha)/T_n)E[R_A^2(n)] \\ &\quad + 2(\alpha p_B + \beta q_B)E[R_A(n)] + o(n) . \end{aligned} \quad (2.4)$$

$$\Pr[R_A(n+1)] = \begin{cases} \Pr[R_A(n) + \beta | R_A(n)] = \frac{p_A R_A(n) + q_B R_B(n)}{T_n} \\ \Pr[R_A(n) + \alpha | R_A(n)] = \frac{q_A R_A(n) + p_B R_B(n)}{T_n} \end{cases}$$

$$\begin{aligned} E[R_A(n+1)] &= E[E[R_A(n+1) | R_A(n)]] \\ &= E\left[(R_A(n) + \beta) \Pr[R_A(n) + \beta | R_A(n)] + (R_A(n) + \alpha) \Pr[R_A(n) + \alpha | R_A(n)]\right] \\ &= E\left[(R_A(n) + \beta) \frac{p_A R_A(n) + q_B R_B(n)}{T_n} + (R_A(n) + \alpha) \frac{q_A R_A(n) + p_B R_B(n)}{T_n}\right] \\ &= E\left[(R_A(n) + \beta) \left(\frac{(p_A - q_B)R_A(n)}{T_n} + q_B\right) + (R_A(n) + \alpha) \left(\frac{(q_A - p_A)R_A(n)}{T_n} + p_B\right)\right] \because R_B(n) = T_n - R_A(n) \\ &= E\left[R_A(n) \left\{ \underbrace{q_B + p_B}_{=1} + \underbrace{\frac{\beta(p_A - q_B) + \alpha(q_A - p_A)}{T_n}}_{= \frac{(p_A - q_B)(\beta - \alpha)}{T_n}} + \underbrace{R_A(n) \left(\frac{(p_A - q_B) + (q_A - p_A)}{T_n}\right)}_{=0} \right\} + \alpha p_B + \beta q_B\right] \\ &= \left(1 + \frac{(p_A - q_B)(\beta - \alpha)}{T_n}\right) E[R_A(n)] + \alpha p_B + \beta q_B \end{aligned}$$

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

$$E[N_A(n)] = [ER_A(n) - u - n(\beta q_B + \alpha p_B)] / [(p_A - q_B)(\beta - \alpha)] , \quad (2.5) \quad \text{by (2.1)}$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E[R_A(n)]/n$$

$$= (\alpha p_B + \beta q_B) / [1 - (p_A - q_B)(\beta - \alpha) / (\alpha + \beta)]$$

and

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E[R_A^2(n)]/n^2 = [\alpha + \beta + \phi(p_A, p_B, \alpha, \beta)]^2 / 4 ,$$

where

$$\phi(p_A, p_B, \alpha, \beta) = (\beta - \alpha)(p_A - p_B) / \{1 - [(p_A - q_B)(\beta - \alpha) / (\alpha + \beta)]\} .$$

By (2.3), (2.4), and Lemma 6.6 of Freedman (1965)

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E[N_A(n)]/n$$

$$= (\alpha p_B + \beta q_B) / [\alpha(p_A + p_B) + \beta(q_A + q_B)] . \quad (2.6)$$

Increasing in  $\frac{\beta}{\alpha}$

Tends to  $\frac{q_B}{q_A + q_B}$  as  $\frac{\beta}{\alpha} \rightarrow \infty$



### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

1. The Expected Number of Patients Treated by A

$P_A$	$P_B$	$n$	PW	RPW(0,0,1)
.8	.1	10	7.89	7.94
		15	11.98	12.04
		20	16.07	16.14
		30	24.26	24.33
		40	32.44	32.52
		50	40.62	40.71
.8	.7	10	5.80	5.65
		15	8.80	8.57
		20	11.80	11.50
		30	17.80	17.38
		40	23.80	23.29
		50	29.80	29.20
.3	.2	10	5.31	5.33
		15	7.98	8.00
		20	10.64	10.66
		30	15.98	16.00
		40	21.31	21.33
		50	26.64	26.66

```
Expected_Number <- function(u,a,b,pa,pb,n){
  qa <- 1-pa
  qb <- 1-pb
  #초기 E(R_A(1))
  Expected_R <- (1/2)*pa*b+(1/2)*qb*b
  for(i in 1:n) {
    Expected_R <- (1+((pa-qb)*(b-a))/(2*u+(a+b)*i))*Expected_R+a*pb+b*qb
    if ( i == n-1 ){
      break
    }
  }
  out <- (Expected_R-u-n*(b*qb+a*pb))/((pa-qb)*(b-a))
  return(out)
}
```

$$E[R_A(1)] = \frac{1}{2}p_A\beta + \frac{1}{2}q_B\beta$$

```
> Expected_Number(0,0,1,0.8,0.1,10)
[1] 7.943978
> Expected_Number(0,0,1,0.8,0.1,15)
[1] 12.04477
> Expected_Number(0,0,1,0.8,0.1,20)
[1] 16.14235
> Expected_Number(0,0,1,0.8,0.1,30)
[1] 24.33316
> Expected_Number(0,0,1,0.8,0.1,40)
[1] 32.52109
> Expected_Number(0,0,1,0.8,0.1,50)
[1] 40.70752
```

```
> Expected_Number(0,0,1,0.8,0.7,10)
[1] 5.647606
> Expected_Number(0,0,1,0.3,0.2,10)
[1] 5.327151
```

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

$$P(\text{Correct Guess} \mid n+1) = \frac{1}{2} + E[|D_n|/2T_n] , \text{ where } D_n = R_A(n) - R_B(n).$$

$$P(\text{Correct Guess}) \rightarrow \frac{1}{2} + \frac{(\beta - \alpha)(p_A - p_B)}{2\alpha(p_A + p_B) + 2\beta(q_A + q_B)}$$

*2. The Expected Number of Correct Guesses  
by the Experimenter for RPW(0,0,1)*

		Size of the trial					
$p_A$	$p_B$	5	10	15	25	35	50
.6	.3	3.70	7.11	10.39	16.84	23.24	32.81
.8	.1	4.03	8.15	12.25	20.44	28.63	40.91
.3	.1	3.42	6.49	9.45	15.25	20.97	29.50
.9	.7	4.17	8.30	12.28	20.00	27.55	38.74

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

---

성공과 실패의 수를 고려한 **Inverse stopping rule**

$r$ 이 주어진 값이라고 할 때

$S_A(n) + F_B(n) = r$  이면 시험 종료하고 *treatment A*가 *treatment B*보다 더 나은 치료로 선택.

$S_B(n) + F_A(n) = r$  이면 시험 종료하고 *treatment B*가 *treatment A*보다 더 나은 치료로 선택.

# 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

*CS : Correct Selection*

3. The Probabilities of Correct Selection and Average Sample Numbers

$p_A$	$p_B$	$r$	PW		RPW(0,0,1)	
			Pr(CS)	ASN	Pr(CS)	ASN
.3	.1	5	.78	8.16	.72	7.98
		10	.87	17.16	.80	16.89
		15	.92	26.14	.85	25.87
		30	.98	52.93	.93	52.77
		50	1.00	88.54	.97	88.51
.7	.5	5	.74	7.03	.73	7.01
		10	.82	15.15	.81	15.11
		15	.87	23.33	.86	23.29
		30	.94	47.75	.94	47.74
		50	.98	80.02	.98	80.06
.9	.7	5	.78	6.17	.71	6.09
		10	.87	13.17	.77	13.00
		15	.92	20.16	.81	20.05
		30	.98	40.71	.87	41.37
		50	1.00	67.60	.92	69.63
.5	.1	5	.92	7.42	.89	7.40
		10	.98	15.29	.96	15.31
		15	.99	23.10	.98	23.15
		30	1.00	46.44	1.00	46.53
		50	1.00	77.55	1.00	77.64
.8	.4	5	.91	6.50	.90	6.50
		10	.97	13.37	.96	13.40
		15	.99	20.12	.99	20.17
		30	1.00	40.16	1.00	40.25
		50	1.00	66.83	1.00	66.94
.7	.1	5	.98	6.53	.98	6.54
		10	1.00	13.22	1.00	13.25
		15	1.00	19.89	1.00	19.92
		30	1.00	39.89	1.00	39.92
		50	1.00	66.55	1.00	66.59

※  $CS$ 가 발생하기 위해선 다음의 조건이 만족해야 된다.

$$n \leq 2r - 1, R_A(n) \geq r$$

$$※ R_A(n)/n \rightarrow q_B/(q_A + q_B) \text{ as } n \rightarrow \infty$$

$$※ \text{ If } p_A > p_B, \text{ then } q_B/(q_A + q_B) > \frac{1}{2}$$

$$[CS] \text{ if and only if } [R_A(2r - 1) \geq r]$$

$$\Rightarrow \Pr(R_A(2r - 1)/(2r - 1) \geq \frac{1}{2} + \delta) \rightarrow 1, \text{ as } r \rightarrow \infty, \text{ for some } \delta > 0.$$

$$\therefore \Pr(CS) \rightarrow 1, \text{ as } r \rightarrow \infty.$$

# 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

---

## 기타 우려사항

### 확실한 서술

1. 더 나은 치료법이 실제로 임상시험에서 더 잘 수행될 거라고 가정해야 한다.
2. 더 나은 결과를 가진 치료가 심각한 독성을 일으키지 않는다고 가정해야 한다.

### 지연된 응답

- RPW design은 환자의 반응이 나와야 다음 환자에게 치료를 할당할 수 있으므로 지연된 응답에 치명적이다. 그러므로 failure-time distribution, etc 가정하여 시뮬레이션을 자주 사용한다.

### 맹검

- 환자가 시험에서 자신의 시퀀스 번호를 알지 못 하도록 해야 한다.

### 3. Randomized Play-the-Winner (RPW)

---

#### 결론

**Table 4** Conditions Under Which the RPW Rule Is Reasonable

- The therapies have been evaluated previously for toxicity.
- Response is binary.
- Delay in response is moderate, allowing adapting to take place.
- Sample sizes are moderate (at least 50 subjects).
- Duration of the trial is limited and recruitment can take place during the entire trial.
- The trial is carefully planned with extensive computations done under different models and initial urn compositions.
- The experimental therapy is expected to have significant benefits to public health if it proves effective.

현대 임상 시험에서 적응 설계를 무시할 수 없다!

# Examples

## 4. Examples

---

### 체외막산소요법 (ECMO, 1985)

ECMO와 표준 인공호흡기 비교하기 위하여  
심각한 호흡 부전으로 인해 사망 가능성이 높은 신생아 대상으로 시행된 시험

ECMO 환자의 대다수가 살아남고, 대조군 환자의 대다수가 사망할 것으로 예상되었다.  
그렇기에 윤리적 관점에서 전통적 RCT를 어렵게 만들었고, 반응이 빠르게 알려질 것이기에  
RPW(1,1,1)로 시험을 실행하기로 결정

정지규칙은 예상되는 이점이 나타나는 경우 가능한 빨리 연구 중지  
한 유형의 공 10개가 유골에 추가될 때마다 무작위화를 중지하고 더 나은 결과를 제공하는 치료만  
계속하도록 요구



## 4. Examples

### 체외막산소요법(ECMO), 1985

#### 결과

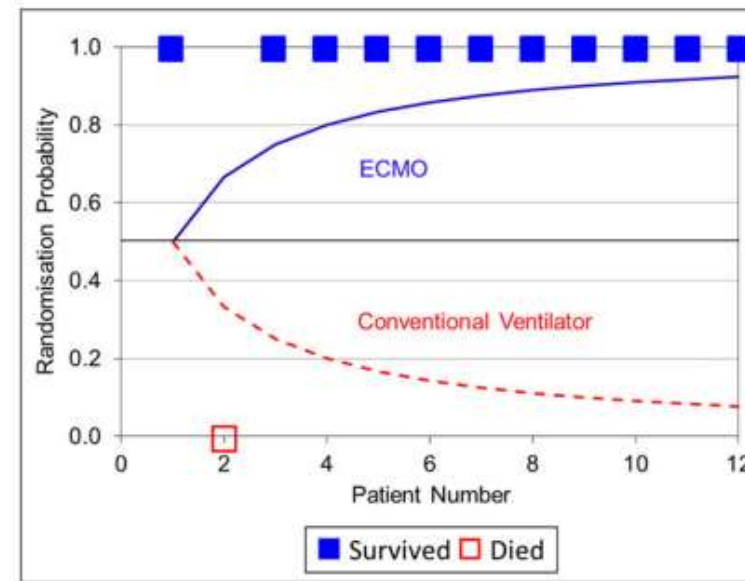
ECMO를 선호하는 중요한 증거가 제시되었기 때문에 12번째 환자의 결과가 알려진 후 연구가 중단되었다.

#### 논란

1. 데이터의 적절한 통계 분석에 대한 통계학자들 간의 합의가 없었다.
2. 한 명의 환자만 표준 치료를 했을 때 ECMO의 이점을 확실하게 결론짓는 것이 현명한가?

2번에 대한 논란은 다음으로 해결된다.

1. RPW(10,1,1)를 사용하여 ECMO에 대한 불균형을 늦출 수 있다.
2. 모델 진행 전 환자 10명 무작위 블록 사용하고 balls의 초기 비율을 무작위 블록의 결과에 의해 결정되게 한다.



**Figure 9.** Randomised play-the-winner design comparing ECMO with a conventional ventilator for the treatment of neonatal respiratory failure (Bartlett *et al.* [52]).

# 4. Examples

---

## The Fluoxetine Trial (1994)

우울 장애에 대한 Fluoxetine과 위약을 비교하는 다기관 임상 시험에서 RPW 규칙을 사용하였다.

1. Staggered entry. Entry time was approximately uniformly distributed over a 270-day time interval [10].
2. The trial stratified patients into two groups: normal and shortened rapid eye movement latency (REML).
3. The trial assigned the first six patients in each stratum with permuted block randomization. Thereafter, the RPW rule with initial composition  $(1, 1)$  and  $\beta = 1$  was employed by stratum (i.e., the trial used two independent urns).
4. The primary outcome, a reduction of 50% or greater in Hamilton Depression Scale (HAM-D<sub>17</sub>) between baseline and final active visit after a minimum of 3 weeks of therapy, could only be ascertained after approximately 8 weeks. Determining that this was **too long a period** in which to run an adaptive trial, investigators used a **surrogate marker** to update the urn. They defined a surrogate responder as **a patient exhibiting a reduction greater than 50% in HAM-D<sub>17</sub>** in two consecutive visits after at least 3 weeks of therapy.
5. The trial was stopped after 61 patients had responded in accordance with the surrogate criterion. No further surrogate response was obtained for the remaining 89 patients.

## 4. Examples

---

### 중증도 COVID-19 질병 환자를 위한 Sarilumab (2021)

#### SAP

- Sarilumab for Patients With Moderate COVID-19 Disease

[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359901?term=design&phase=1&u\\_prot=Yes&draw=2&rank=2](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359901?term=design&phase=1&u_prot=Yes&draw=2&rank=2)

#### 결과

- Subcutaneous sarilumab for the treatment of hospitalized patients with moderate to severe COVID19 disease: A pragmatic, embedded randomized clinical trial (Westyn Branch-Elliman et al., 2022)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724866/>

## 4. Examples

---

### 중증도 COVID-19 질병 환자를 위한 Sarilumab (2021)

- 이 시험은 SARS-CoV-2 감염으로 인한 입원 중 삽관 또는 사망의 복합 endpoint인 primary endpoint와 관련하여 Treatment C와 비교하여 Treatment A의 **우월성을 평가**하도록 설계
- 이 연구의 목적은 SARS-CoV-2에 대한 양성 검사로 정의된 중증도 COVID-19 질병이 있는 피험자의 치료에서 활성 치료의 **안전성과 효능을 평가**하는 것
- 제안된 임상 시험은 전향적이고 무작위적이며 통제된 연구
- 총 120명의 피험자를 무작위화하고, 연구소별로 계층화하며, Active treatment (치료 A)가 Standard of Care treatment(치료 C)보다 우수한 사후 확률에 기초한 response adaptive randomization 사용한다
- **Beta-Binomial conjugate model**을 사용하는 베이지안 접근 방식을 사용하여
  1. Treatment A 가 Treatment C에 비해 우월성을 공식적으로 평가하고
  2. 수집된 데이터가 선호하는 치료 암에 유리하도록 무작위화 비율을 적응적으로 변경하기 위해 사용된다.

# 4. Examples

## 중증도 COVID-19 질병 환자를 위한 Sarilumab (2021)

**Table 1:** Operating characteristics of the Proposed Design (Alternative Hypothesis); *Group A* – Active Treatment, *Group C* – Standard of Care

	Primary Scenario	Scenario A1	Scenario A2	Scenario A3
True rate (Group A)	10.00%	5.00%	5.00%	5.00%
True rate (Group C)	30.00%	30.00%	25.00%	20.00%
Exit Probability (Group A)	85.7%	98.1%	93.4%	80.9%
Exit Probability (Group C)	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Final Analysis (No Decision)	14.3%	1.9%	5.0%	81.0%
Mean Sample Size	74	57.3	68.0	82.1
Median Group A Size	42	30	38	49
Median Group C Size	27	21	24	30

**Table 2:** Operating characteristics of the Proposed Design (Null Hypothesis); *Group A* – Active Treatment, *Group C* – Standard of Care

	Primary Scenario
True rate (Group A)	30.00%
True rate (Group C)	30.00%
Exit Probability (Group A)	7.1%
Exit Probability (Group C)	2.1%
Final Analysis (No Decision)	90.6%

# 4. Examples

## 중증도 COVID-19 질병 환자를 위한 Sarilumab (2021)

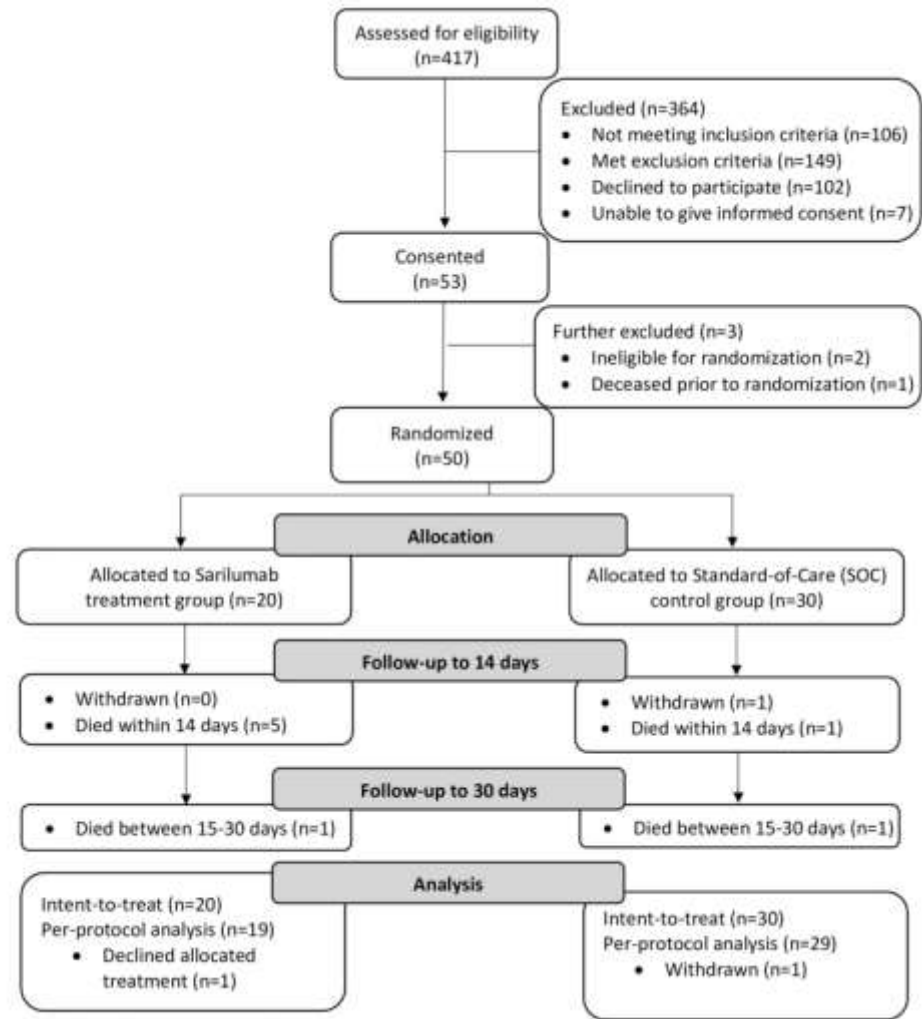


Table 5. Analysis and adaptation based on the primary outcome.

Time	Study Milestone	Sarilumab (Events/Subjects)	Standard of Care (Events/Subjects)
	Randomization Ratio = 50% Sarilumab/50% SOC		
	Study Start until N = 30 Enrolled	5/14	1/15
	First Interim Analysis		
		Probability Sarilumab Superior = 7.9%	Probability Sarilumab Inferior = 86.8%
	Updated Randomization Ratio = 21.9% Sarilumab/78.1% SOC		
	Additional Analyzed after First Interim Analysis	0/5	0/9
	Second Interim Analysis		
		5/19 Total	1/24 Total
		Probability Sarilumab Superior = 5.78%	Probability Sarilumab Inferior = 87.6%
	Updated Randomization Ratio = 19.4% Sarilumab/ 80.6% SOC		
	Follow-up after Second Interim Analysis	0/0	0/6
	Third Interim Analysis		
		5/19 total/final	1/30 total/final
		Probability Sarilumab Superior = 3.36%	Probability Sarilumab Inferior = 92.6%
	Study Stopped		
	Subset Limited to Dose 400 mg (N = 41)	2/15	0/25
		Probability Sarilumab Superior = 11.2%	Probability Sarilumab Inferior = 78.6%

## 4. Examples

---

### 중증도 COVID-19 질병 환자를 위한 Sarilumab (2021)

- 이 연구의 **주요 강점**은
  1. 환자를 등록하고 실제 임상 환경에서 가능한 한 빨리 가설을 테스트하는 것을 목표로 하는 디자인
  2. 신속한 구현 및 배포
- 시험 동안 실시간으로 확률을 재계산하기 위해 베이지안 디자인이 사용

### **결론**

이익의 증거를 찾지 못하였고 해를 끼칠 가능성이 있음을 시사하였다.

# Simulation



# 5. Simulation

In SAS Macro 20.1, the initial numbers of balls in the urn is denoted by **a0** and **b0**. Next **a1** or **b1** balls are added to the urn if a response is observed in arm *A* or arm *B*. The SAS variables are defined as follows: **RR1**, **RR2** = the response rates in group 1 and 2, respectively, **nSbjs** = total number of subjects (two groups combined), **nMin** (>0) = the minimum sample size per group required to avoid an extreme imbalance situation, **nAnlys** = number of analyses (approximately an equal information-time design). All interim analyses are designed for randomization adjustment and only the final analysis is for hypothesis testing. **aveP1** and **aveP2** = the average response rates in group 1 and 2, respectively. **Power** = probability of the test statistic > **Zc**. Note: **Zc** = function of (**nSbjs**, **nAnlys**, **a0**, **b0**, **a1**, **b1**, **nMin**).

```
RPW = function(nSims=1000, Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=3,
              RR1=0.2, RR2=0.3, a0=1, b0=1, a1=1, b1=1, nMin=1) {
  set.seed(21823)
  Power=0; aveP1=0; aveP2=0; aven1=0; aven2=0
  for (isim in 1:nSims) {
    nResp1=0; nResp2=0; N1=0; N2=0
    nMax=nSbjs-nMin
    a=a0; b=b0; r0=a/(a+b)
    for (isbj in 1:nSbjs) {
      nIA=round(nSbjs/nAnlys)
      if (isbj/nIA==round(isbj/nIA)) {r0=a/(a+b)}
      if ((rbinom(1,1,r0)==1 & N1<nMax) | N2>=nMax) {
        N1=N1+1
        if (rbinom(1,1,RR1)==1) {nResp1=nResp1+1; a=a+a1}
      }
      else
      {
        N2=N2+1
        if (rbinom(1,1,RR2)==1) { nResp2=nResp2+1; b=b+b1 }
      }
    }
    aven1=aven1+N1/nSims; aven2=aven2+N2/nSims
    p1=nResp1/N1; p2=nResp2/N2
    aveP1=aveP1+p1/nSims; aveP2=aveP2+p2/nSims
    sigma1=sqrt(p1*(1-p1)); sigma2=sqrt(p2*(1-p2))
    sumscf=sigma1^2/(N1/(N1+N2))+sigma2^2/(N2/(N1+N2))
    TS = (p2-p1)*sqrt((N1+N2)/sumscf)
    if (TS>Zc) {Power=Power+1/nSims}
  }
  return (cbind(nSbjs, aven1, aven2, aveP1, aveP2, Zc, Power))
}
```

SAS code



R code



```
%Macro RPW(nSims=100000, Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=3, RR1=0.2,
RR2=0.3, a0=1, b0=1, a1=1, b1=1, nMin=1);
Data RPW; Keep nSbjs aveP1 aveP2 Zc Power;
seed1=364; seed2=894; Power=0; aveP1=0; aveP2=0;
Do isim=1 to &nSims;
  nResp1=0; nResp2=0; a0=&a0; b0=&b0; Zc=&Zc; N1=0; N2=0;
  nSbjs=&nSbjs; nAnlys=&nAnlys; nMax=nSbjs-&nMin;
  a=a0; b=b0; r0=a/(a+b);
  Do isbj=1 To nSbjs;
    If Mod(isbj,Round(nSbjs/nAnlys))=0 Then r0=a/(a+b);
    rnAss=Ranuni(seed1);
    If (rnAss < r0 And N1<nMax) Or N2>=nMax Then
      Do;
        N1=N1+1; rnRep=Ranuni(seed2);
        if rnRep <=&RR1 Then Do;
          nResp1=nResp1+1; a=a+a1;
        End;
      End;
    Else
      Do;
        N2=N2+1; rnRep=Ranuni(seed2);
        If rnRep <=&RR2 Then Do;
          nResp2=nResp2+1; b=b+b1;
        End;
      End;
    End;
  p1=nResp1/N1; p2=nResp2/N2;
  aveP1=aveP1+p1/&nSims; aveP2=aveP2+p2/&nSims;
  sigma1=sqrt(p1*(1-p1)); sigma2=sqrt(p2*(1-p2));
  Sumscf=sigma1**2/(N1/(N1+N2))+sigma2**2/(N2/(N1+N2));
  TS = (p2-p1)*Sqrt((N1+N2)/sumscf);
  If TS>Zc Then Power=Power+1/&nSims;
End;
Output;
Run;
Proc Print data=RPW; Run;
%Mend RPW;
```

# 5. Simulation

## Example 20.1 Randomized Play-the-Winner Design

Suppose we are designing an oncology clinical study with tumor response as the primary endpoint. The response rate is estimated to be 0.3 in the control group and 0.5 in the test group. The response rate is 0.4 in both groups under the null condition. We want to design the trial with about 80% power at a one-sided  $\alpha$  of 0.025.

We first check the type-I error of a classical two-group design with  $n = 200$  (100/group) using the following SAS macro calls.

2 1  
%RPW(Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=200, RR1=0.4, RR2=0.4, a0=1, b0=1, a1=0, b1=0, nMin=1);

Ol	3	Power	aveP1	aveP2	Zc	nSbjs
	1	0.02575	0.39989	0.39979	1.96	200

4 5  
%RPW(Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=200, RR1=0.3, RR2=0.5, a0=1, b0=1, a1=0, b1=0, nMin=1);

O	6	Power	aveP1	aveP2	Zc	nSbjs
	1	0.8312	0.29991	0.49970	1.96	200

```
rpw1=RPW(nSims=100000, Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=200, RR1=0.4, RR2=0.4, a0=1, b0=1, a1=0, b1=0, nmin=1)
rpw2=RPW(nSims=100000, Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=200, RR1=0.3, RR2=0.5, a0=1, b0=1, a1=0, b1=0, nmin=1)
rpw1; rpw2;
```

# 5. Simulation

## Example 20.1 Randomized Play-the-Winner Design

Suppose we are designing an oncology clinical study with tumor response as the primary endpoint. The response rate is estimated to be 0.3 in the control group and 0.5 in the test group. The response rate is 0.4 in both groups under the null condition. We want to design the trial with about 80% power at a one-sided  $\alpha$  of 0.025.

We first check the type-I error of a classical two-group design with  $n = 200$  (100/group) using the following SAS macro calls.

21

```
%RPW(Zc=1.96, nSbjs=200, nAnlys=200, RR1=0.4, RR2=0.4, a0=1, b0=1, a1=1, b1=1, nMin=1);
```

Obs	Power	aveP1	aveP2	Zc	nSbjs
1	0.05532	0.38094	0.38062	1.96	200

4

```
%RPW(Zc=2.7, nSbjs=200, nAnlys=200, RR1=0.4, RR2=0.4, a0=1, b0=1, a1=1, b1=1, nMin=1);
```

Obs	Power	aveP1	aveP2	Zc	nSbjs
1	0.02555	0.38094	0.38062	2.7	200

```
%RPW(Zc=2.7, nSbjs=200, nAnlys=200, RR1=0.3, RR2=0.5, a0=1, b0=1, a1=1, b1=1, nMin=1);
```

Obs	Power	aveP1	aveP2	Zc	nSbjs
1	0.44637	0.26652	0.49370	2.7	200

# 5. Simulation

## Example 20.1 Randomized Play-the-Winner Design

Suppose we are designing an oncology clinical study with tumor response as the primary endpoint. The response rate is estimated to be 0.3 in the control group and 0.5 in the test group. The response rate is 0.4 in both groups under the null condition. We want to design the trial with about 80% power at a one-sided  $\alpha$  of 0.025.

We first check the type-I error of a classical two-group design with  $n = 200$  (100/group) using the following SAS macro calls.

```
%RPW(Zc=2.05, nSbjs=200, nAnlys=5, RR1=0.4, RR2=0.4, a0=1, b0=1, a1=1, b1=1, nMin=1);
```

OBS	Power	aveP1	aveP2	Zc	nSbjs
1	0.02519	0.39547	0.39555	2.05	200

```
%RPW(Zc=2.05, nSbjs=200, nAnlys=5, RR1=0.3, RR2=0.5, a0=1, b0=1, a1=1, b1=1, nMin=1);
```

OBS	Power	aveP1	aveP2	Zc	nSbjs
1	0.79082	0.29233	0.49787	2.05	200

# Reference

# 6. Reference

---

- Play the Winner Rule and the Controlled Clinical Trial (M. Zelen et al., 1969)  
<https://www.jstor.org/stable/2283724>
- The Randomized Play-the-Winner Rule in Medical Trials (L. J. Wei, S. Durham et al., 1978)  
<https://www.jstor.org/stable/2286290>
- PLAY THE WINNER FOR PHASE II/III CLINICAL TRIALS (Q Yao, L J Wei et al., 1996)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931210/>
- Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations (WF Rosenberger et al., 1999)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10440560/>
- Phase II Clinical Trial Design: Methods in Translational Research from the Genitourinary Committee at the Eastern Cooperative Oncology Group (Robert Gray et al., 2006)  
<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/12/7/1966/284917/Phase-II-Clinical-Trial-Design-Methods-in>
- A randomized play-the-winner design for multi-arm clinical trials (John Andersen, Doug Faries & Roy Ramura et al., 2007)  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03610929408831257?journalCode=lst20>
- Response-adaptive clinical trials: case studies in the medical literature (Andrew P Grieve et al., 2017)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730735/>
- Pragmatic, adaptive clinical trials: Is 2020 the dawning of a new age? (Westyn Branch-Elliman et al., 2020)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724866/>
- Subcutaneous sarilumab for the treatment of hospitalized patients with moderate to severe COVID19 disease: A pragmatic, embedded randomized clinical trial (Westyn Branch-Elliman et al., 2022)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724866/>

# 6. Reference

---

- Sarilumab for Patients With Moderate COVID-19 Disease  
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359901?term=design&phase=1&u\\_prot=Yes&draw=2&rank=2](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359901?term=design&phase=1&u_prot=Yes&draw=2&rank=2)
- Design general concepts, Phases I, II and (III) Week 4 (이준영 교수님, 자료)
- 임상시험의 단계별 이해 및 실제 (최성구 et al., 2012 )  
<https://www.kci.go.kr/kciportal/ci/sereArticleSearch/ciSereArtiView.kci?sereArticleSearchBean.artild=ART001715266>
- 암환자에서 임상시험 설계 (이재원 조숙정, 자료)
- 제2상 시험의 설계 및 통계분석법 (정신호 et al., 1997)  
<https://tcpharm.org/pdf/10.12793/jksct.1997.5.1.7>
- Adaptive Design Theory and Implementation Using SAS and R Second Edition
- 적응적 설계 임상시험 Adaptive Design Clinical Trials (빠빨's 소담한 하루 blog)  
<https://ppurple.tistory.com/entry/%EC%A0%81%EC%9D%91%EC%A0%81-%EC%84%A4%EA%B3%84-%EC%9E%84%EC%83%81%EC%8B%9C%ED%97%98Adaptive-Design-Clinical-Trials>
- [바이오ABC]임상 2/3상이 뭐야? (머니투데이)  
<https://news.mt.co.kr/mtview.php?no=2006122911585279845>
- 혁신신약 개발에는 혁신적 임상설계가 필요하다. (약업신문)  
[https://www.yakup.com/news/news\\_print.html?nid=207532](https://www.yakup.com/news/news_print.html?nid=207532)

**Thank you**