

Efficient treatment allocation in 2x2 cluster randomized and multicentre trials

Citation for published version (APA):

Lemme, F. (2016). *Efficient treatment allocation in 2x2 cluster randomized and multicentre trials*. Datawise / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2016

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Efficiënte toewijzing aan behandelingen in 2x2 Cluster Randomized en Multicentre Trials

Samenvatting

Dit proefschrift richt zich op het optimale ontwerp (design), dat wil zeggen, op het meest efficiënte design, zowel in termen van power als in termen van de precisie van de schatting van het behandelingseffect, van Cluster Randomized en Multicenter Trials met een 2×2 factorieel design, uitgaande van een (beperkt) onderzoeksbudget.

In het inleidende hoofdstuk 1 leggen we uit wat een Cluster Randomized Trial, Multicenter Trial en 2×2 factorieel design zijn, en introduceren we de regressiemodellen voor het analyseren van Cluster Randomized en Multicentre Trials met een 2×2 design, alsook de optimaliteitscriteria die gebruikt worden in dit proefschrift. We besluiten hoofdstuk 1 met een overzicht van het proefschrift.

Uitgaande van een gegeven totale steekproefomvang op elk niveau van de datastructuur (d.w.z. cluster of centrum, en individu) en van homogeniteit van de kosten en van de variantie van de uitkomstmaat, leiden we in hoofdstuk 2 de optimale toewijzingsverhouding af, dat wil zeggen, de optimale steekproefomvang in elke behandeling. Wij beschouwen Cluster Randomized en Multicenter Trials, met een 2×2 factorieel design. Voor elk van een aantal groepen van klinisch relevante hypothesen leiden we de optimale toewijzingsverhouding af. Vervolgens evalueren we de efficiëntie van elke toewijzingsverhouding voor elke groep van hypothesen. We tonen aan dat, onder aanname van homogeniteit van de kosten en van de variantie van de uitkomstmaat, gebalanceerde en bijna gebalanceerde designs optimaal of uiterst efficiënt zijn voor een reeks onderzoeksvragen. Dit geldt zowel voor Cluster Randomized als voor Multicenter Trials met een 2×2 factorieel design. Tot slot presenteren we eenvoudige formules voor de totale steekproefomvang die nodig zijn om elk behandelingseffect te testen in een gebalanceerd design, als functie van de effectgrootte, het onderscheidingsvermogen (de power) en de kans op de type I fout.

In hoofdstuk 3 richten we ons op Cluster Randomized Trials met een 2×2 factorieel design en beschouwen we de gangbare praktijk waarin, in de design fase van een studie, clusters meestal gelijk (gebalanceerd) verdeeld zijn over de behandelingscondities, hetgeen optimaal is onder homogene variantie van de uitkomstmaat. De variantie kan echter heterogeen zijn, en een ongebalanceerde verdeling is dan optimaal. Deze optimale allocatie is echter onpraktisch, omdat deze afhangt van de variantie in elke behandelconditie, welke onbekend is in de design fase. Daarom behandelen we twee vragen: Gegeven een zeker budget en kosten per cluster en per individu, hoeveel efficiëntie gaat er verloren wanneer een gebalanceerd design wordt gebruikt in plaats van het optimale design onder heterogeniteit van variantie? Gegeven een gebalanceerd

Samenvatting

design, hoeveel power gaat verloren wanneer de varianties heterogeen zijn in plaats van homogeen, en hoe kan de steekproefomvang hieraan worden aangepast? We concluderen dat het gebalanceerde design zeer robuust is tegen heterogeniteit van variantie op elk design-niveau (cluster, individueel of beide). We tonen ook aan dat het verlies aan efficiëntie als gevolg van de heterogeniteit van de variantie gemakkelijk gecompenseerd kan worden door één of twee extra clusters per behandelconditie, afhankelijk van de verwachte mate van heterogeniteit van de variantie en de gewenste kans op een type I fout.

In hoofdstuk 4 beschouwen we dat de kosten in de design fase van een studie gewoonlijk bekend, en heterogeen, kunnen zijn. Een design dat optimaal is voor heterogene kosten en variantie van de uitkomstmaat is dan efficiënter dan een gebalanceerd design, maar ook onpraktisch omdat de uitkomstvariantie voor iedere behandeling onbekend is in de design fase. Een praktisch alternatief voor het gebalanceerde design is dan het design dat optimaal is voor de bekende en mogelijk heterogene kosten en homogene varianties. Echter dit praktische design zal ook aan efficiëntie verliezen onder heterogeniteit van variantie ten opzichte van het optimale design voor heterogene kosten en variantie. Daarom evalueren we voor Cluster Randomized Trials met een 2×2 factorieel design de relatieve efficiëntie van de twee praktische designs, ten opzichte van het optimale design voor heterogene kosten en heterogene varianties, onder verschillende kosten en variantie scenario's en voor verschillende niveaus van heterogeniteit. We tonen aan dat een optimaal design voor heterogene kosten en homogene varianties in het algemeen een betere optie is dan een gebalanceerd design. Alleen als de duurste behandeling maximaal vier keer zo duur is als de goedkoopste behandeling, en de volgorde van de vier behandelingen qua kosten overeenkomt met de volgorde qua varianties, is een gebalanceerd design ook een goede keuze.

In hoofdstuk 5 richten we ons op Multicentre Trials met een 2×2 factorieel design. Net zoals in hoofdstuk 4, onderzoeken we de relatieve efficiëntie van een gebalanceerd design en van een optimaal design voor heterogene kosten en homogene varianties ten opzichte van optimale designs voor heterogene kosten en heterogene varianties. Net zoals in hoofdstuk 4 laten we zien dat onder heterogeniteit van de kosten en varianties, een optimaal design voor heterogene kosten en homogene varianties in het algemeen een betere keuze is dan een gebalanceerd design. Een gebalanceerd design is wel een goede optie als de duurste behandeling maximaal vier maal zo duur is als de goedkoopste behandeling en de volgorde van de behandelingen qua kosten overeenkomt met de volgorde qua varianties. Hoofdstuk 4 en 5 verschillen in twee opzichten. Ten eerste, hoofdstuk 4, waar de random toewijzing aan behandelingen op het clusterniveau is, gaat over de heterogeniteit van kosten en van varianties op zowel het cluster als het individuele niveau. Hoofdstuk 5, waar de random toewijzing aan behandelingen op individueel niveau is, gaat over de heterogeniteit van kosten en varianties enkel op het individuele niveau. Ten tweede, hoewel in hoofdstukken 4 en 5 alle optimaliteitscriteria dezelfde optimale toewijzingverhouding tussen behandelingen opleveren, verschilt de relatieve efficiëntie van de praktische designs enigszins tussen de optimaliteitscriteria

Samenvatting

in hoofdstuk 5, afhankelijk van het gebruikte model en van de aan- of afwezigheid van een interactie tussen behandeling en centrum.

De resultaten van alle hoofdstukken geven aan dat ten minste één van de twee praktische designs, meestal een hoge relatieve efficiëntie heeft in vergelijking met het optimale design. Zowel voor Cluster Randomized Trials als voor Multicentre Trials hangt de keuze tussen de twee praktische designs af van de omvang van de heterogeniteit van de kosten en van de congruentie tussen de verwachte volgorde van de behandelingen qua varianties en de volgorde qua kosten. Hieronder worden vijf gevallen onderscheiden en wordt bij elk geval een advies gegeven voor de keuze van het design:

Geval 1: "De kosten zijn homogeen."

In dit geval is een gebalanceerd design een goede keuze.

Geval 2: "De kosten zijn heterogeen en er wordt verwacht dat de varianties van de uitkomstmaat homogeen zullen zijn."

In dit geval is het optimale design voor heterogene kosten en homogene varianties de beste keuze.

Geval 3: "De kosten zijn heterogeen en de duurste behandeling is hooguit vier maal zo duur als de goedkoopste behandeling. Bovendien kan worden verwacht dat de goedkoopste behandeling ook de kleinste variantie heeft en de duurste behandeling de grootste variantie heeft."

In dit geval zijn zowel het gebalanceerde design als het optimale design voor heterogene kosten en homogene varianties een goede keuze, omdat ze beide zeer efficiënt zijn tot op een hoge mate van heterogeniteit van de variantie.

Geval 4: "De kosten zijn heterogeen en de duurste behandeling is hooguit vier maal zo duur als de goedkoopste behandeling. Bovendien kan incongruentie van de volgorde van de behandelingen qua kosten met de volgorde qua varianties niet worden uitgesloten."

In dit geval is het optimale design voor heterogene kosten en homogene varianties een betere keuze. Merk op dat onder deze omstandigheden zowel het gebalanceerde design als het optimale design voor heterogene kosten en homogene varianties mogelijk veel efficiëntie verliezen in vergelijking met het optimale design. Echter, het efficiëntieverlies van het optimale design voor heterogene kosten en homogene varianties is duidelijk lager dan dat van het gebalanceerde design, waardoor het een betere keuze is.

Merk op dat voor een Cluster Randomized Trial, wanneer de kosten heterogeen zijn op zowel het cluster niveau als het individuele niveau, en aangenomen wordt dat de varianties heterogeen zullen zijn op beide niveaus, de vraag naar congruentie van de volgorde van behandelingen naar kosten en variantie zich voordoet op elk niveau, zowel

Samenvatting

het cluster niveau als het individuele niveau. De keuze tussen geval 3 en geval 4 is dan afhankelijk van de verwachte congruentie van de volgorde op beide niveaus. Indien congruentie wordt verwacht op elk van beide niveaus (waarbij echter de volgorde van behandelingen qua kosten en varianties op het cluster niveau anders mag zijn dan die op het individuele niveau), dan is geval 3 van toepassing. In alle andere gevallen is geval 4 van toepassing.

Geval 5: "De duurste behandeling is meer dan vier keer zo duur als de goedkoopste behandeling."

In dit geval is het optimale design voor heterogene kosten en homogene varianties de beste keuze.