

Supporting Web Material for

Identifying a maximum tolerated contour in two-dimensional dose-finding

by Nolan A. Wages

Table 1: Proportion of recommendation and experimentation, allowing for shifts of 4 or more. Results for Scenarios I–III are based on 21 possible working models, and results for Scenarios IV–VI are based on 6 working models (allowing for shifts 0–5 between each row). The target toxicity rate is $\phi = 0.20$. The total sample size is $N = 54$ in Scenarios I–III, and $N = 36$ in Scenarios IV–VI.

Scenario		Recommendation						Experimentation					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
I	3	0.38	0.41	0.19	0.02	0.00	0.00	0.12	0.09	0.06	0.02	0.01	0.00
	2	0.06	0.33	0.42	0.15	0.03	0.00	0.05	0.09	0.10	0.05	0.02	0.01
	1	0.00	0.04	0.18	0.29	0.29	0.19	0.03	0.04	0.07	0.09	0.08	0.08
II	3	0.02	0.07	0.17	0.28	0.30	0.16	0.02	0.02	0.03	0.05	0.07	0.05
	2	0.00	0.01	0.07	0.20	0.35	0.37	0.02	0.02	0.04	0.06	0.08	0.10
	1	0.00	0.00	0.02	0.10	0.25	0.63	0.02	0.02	0.03	0.05	0.07	0.17
III	3	0.70	0.25	0.05	0.01	0.00	0.00	0.19	0.06	0.03	0.01	0.00	0.00
	2	0.21	0.33	0.27	0.15	0.04	0.00	0.08	0.08	0.08	0.05	0.02	0.01
	1	0.00	0.05	0.22	0.35	0.26	0.12	0.03	0.04	0.08	0.10	0.08	0.06
IV	2	0.12	0.25	0.36	0.22	0.05	0.00	0.11	0.10	0.12	0.08	0.03	0.01
	1	0.01	0.09	0.29	0.36	0.20	0.06	0.06	0.07	0.13	0.14	0.10	0.06
V	2	0.19	0.28	0.33	0.17	0.03	0.00	0.12	0.10	0.11	0.07	0.03	0.01
	1	0.00	0.03	0.15	0.30	0.30	0.23	0.04	0.05	0.09	0.12	0.12	0.12
VI	2	0.70	0.24	0.06	0.00	0.00	0.00	0.30	0.10	0.04	0.01	0.00	0.00
	1	0.26	0.40	0.26	0.07	0.01	0.00	0.17	0.16	0.13	0.06	0.02	0.01

Table 2: Proportion of trials that correctly recommend 0, 1, 2, and 3 maximum tolerated dose combinations, allowing for shifts of 4 or more. These results are compared with those that only allow shifts of 3 or less.

Scenario	Possible	0	1	2	3
	Shifts				
I	0-3	0.17	0.46	0.32	0.05
	0-5	0.19	0.51	0.26	0.03
II	0-3	0.18	0.43	0.29	0.10
	0-5	0.18	0.47	0.25	0.10
III	0-3	0.11	0.41	0.40	0.08
	0-5	0.11	0.47	0.35	0.07
IV	0-3	0.38	0.52	0.10	-
	0-5	0.38	0.53	0.10	-
V	0-3	0.41	0.49	0.10	-
	0-5	0.47	0.44	0.09	-
VI	0-3	0.15	0.62	0.23	-
	0-5	0.14	0.62	0.24	-

Table 3: Working models (skeletons) M_1 – M_8 for Scenarios I–III used in manuscript.

Model	Shift	Skeleton values					
M_1	$\Delta_3 = 0$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
	$\Delta_2 = 0$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
M_2	$\Delta_3 = 1$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
	$\Delta_2 = 0$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
M_3	$\Delta_3 = 2$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
	$\Delta_2 = 0$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
M_4	$\Delta_3 = 3$	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55	0.63
	$\Delta_2 = 0$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
M_5	$\Delta_3 = 0$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
	$\Delta_2 = 1$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.01	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29
M_6	$\Delta_3 = 1$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
	$\Delta_2 = 1$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.01	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29
M_7	$\Delta_3 = 2$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
	$\Delta_2 = 1$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.01	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29
M_8	$\Delta_3 = 3$	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55	0.63
	$\Delta_2 = 1$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.01	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29

Table 4: Working models (skeletons) M_9 – M_{15} for Scenarios I–III used in manuscript.

Model	Shift	Skeleton values					
M_9	$\Delta_3 = 0$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
	$\Delta_2 = 2$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_{10}	$\Delta_3 = 1$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
	$\Delta_2 = 2$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_{11}	$\Delta_3 = 2$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
	$\Delta_2 = 2$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_{12}	$\Delta_3 = 3$	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55	0.63
	$\Delta_2 = 2$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_{13}	$\Delta_3 = 0$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
	$\Delta_2 = 3$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_{14}	$\Delta_3 = 1$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
	$\Delta_2 = 3$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_{15}	$\Delta_3 = 2$	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55	0.63
	$\Delta_2 = 3$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20

Table 5: Working models (skeletons) for Scenarios IV–VI used in manuscript.

Model	Shift	Skeleton values					
M_1	$\Delta_2 = 0$	0.05	0.11	0.20	0.31	0.42	0.53
		0.05	0.11	0.20	0.31	0.42	0.53
M_2	$\Delta_2 = 1$	0.11	0.20	0.31	0.42	0.53	0.63
		0.05	0.11	0.20	0.31	0.42	0.53
M_3	$\Delta_2 = 2$	0.20	0.31	0.42	0.53	0.63	0.72
		0.05	0.11	0.20	0.31	0.42	0.53
M_4	$\Delta_2 = 3$	0.20	0.31	0.42	0.53	0.63	0.72
		0.02	0.05	0.11	0.20	0.31	0.42

Table 6: Alternative working models (skeletons) for Scenarios IV–VI.

Model	Shift	Skeleton values					
M_1	$\Delta_2 = 0$	0.01	0.03	0.10	0.20	0.33	0.47
		0.01	0.03	0.10	0.20	0.33	0.47
M_2	$\Delta_2 = 1$	0.03	0.10	0.20	0.33	0.47	0.60
		0.01	0.03	0.10	0.20	0.33	0.47
M_3	$\Delta_2 = 2$	0.10	0.20	0.33	0.47	0.60	0.70
		0.01	0.03	0.10	0.20	0.33	0.47
M_4	$\Delta_2 = 3$	0.10	0.20	0.33	0.47	0.60	0.70
		0.001	0.01	0.03	0.10	0.20	0.33

Table 7: Alternative working models (skeletons) for Scenarios IV–VI.

Model	Shift	Skeleton values					
M_1	$\Delta_2 = 0$	0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_2	$\Delta_2 = 1$	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_3	$\Delta_2 = 2$	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20
M_4	$\Delta_2 = 3$	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
		0.004	0.01	0.03	0.07	0.13	0.20

Table 8: Alternative working models (skeletons) for Scenarios IV–VI.

Model	Shift	Skeleton values					
M_1	$\Delta_2 = 0$	0.20	0.29	0.37	0.47	0.55	0.63
		0.20	0.29	0.37	0.47	0.55	0.63
M_2	$\Delta_2 = 1$	0.20	0.29	0.37	0.47	0.55	0.63
		0.13	0.20	0.29	0.37	0.47	0.55
M_3	$\Delta_2 = 2$	0.20	0.29	0.37	0.47	0.55	0.63
		0.07	0.13	0.20	0.29	0.37	0.47
M_4	$\Delta_2 = 3$	0.20	0.29	0.37	0.47	0.55	0.63
		0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.37

Table 9: Alternative working models (skeletons) for Scenarios IV–VI.

Model	Shift	Skeleton values					
M_1	$\Delta_2 = 0$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
		0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
M_2	$\Delta_2 = 1$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
		0.07	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47
M_3	$\Delta_2 = 2$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
		0.03	0.07	0.13	0.20	0.29	0.38
M_4	$\Delta_2 = 3$	0.13	0.20	0.29	0.38	0.47	0.55
		0.01	0.03	0.07	0.13	0.20	0.29

Table 10: Proportion of trials that correctly recommend 0, 1, and 2 maximum tolerated dose combinations.

Scenario	Working	0	1	2
	Models			
IV	Table 5	0.38	0.52	0.10
	Table 6	0.37	0.52	0.11
	Table 7	0.38	0.52	0.10
	Table 8	0.36	0.54	0.10
	Table 9	0.35	0.54	0.11
V	Table 5	0.41	0.49	0.10
	Table 6	0.37	0.52	0.11
	Table 7	0.39	0.52	0.09
	Table 8	0.41	0.50	0.09
	Table 9	0.41	0.51	0.08
VI	Table 5	0.15	0.62	0.23
	Table 6	0.16	0.60	0.24
	Table 7	0.14	0.62	0.23
	Table 8	0.12	0.64	0.23
	Table 9	0.13	0.63	0.24

Table 11: Three additional scenarios of true toxicity probabilities for 2×6 drug combination matrices. The target toxicity rate is $\phi = 0.20$ in each scenario. True maximum tolerated dose combinations are indicated in bold-type, and the set of maximum tolerated dose combinations forms a maximum tolerated contour. These scenarios represent very safe and very toxic cases.

Scenario		1	2	3	4	5	6
VII	2	0.22	0.32	0.40	0.56	0.65	0.74
	1	0.16	0.28	0.35	0.43	0.55	0.67
VIII	2	0.03	0.07	0.09	0.11	0.13	0.21
	1	0.02	0.05	0.08	0.10	0.12	0.18
IX	2	0.04	0.06	0.08	0.09	0.11	0.13
	1	0.01	0.03	0.05	0.06	0.09	0.12

Table 12: Proportion of recommendation and experimentation for additional Scenarios VII–IX. The target toxicity rate is $\phi = 0.20$. The total sample size is $N = 36$.

Scenario		Recommendation						Experimentation					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
VII	2	0.80	0.17	0.03	0.01	0.00	0.00	0.34	0.07	0.03	0.01	0.00	0.00
	1	0.49	0.34	0.13	0.04	0.00	0.00	0.24	0.15	0.09	0.04	0.02	0.01
VIII	2	0.01	0.05	0.11	0.16	0.28	0.39	0.05	0.05	0.07	0.08	0.09	0.16
	1	0.00	0.00	0.04	0.07	0.19	0.70	0.04	0.04	0.05	0.06	0.09	0.23
IX	2	0.00	0.03	0.07	0.12	0.15	0.62	0.04	0.04	0.06	0.06	0.07	0.24
	1	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.88	0.03	0.03	0.04	0.05	0.06	0.26

Table 13: Proportion of trials that correctly recommend 0, 1, and 2 maximum tolerated dose combinations for additional scenarios VII, VIII, and IX.

Scenario	0	1	2
IV	0.20	0.32	0.49
V	0.30	0.30	0.40
VI	0.12	0.26	0.62