



Planification d'essais randomisés séquentiels ayant comme critère de jugement un délai de survie à l'aide de la fonction `plansurvct.func`

Jocelyn Gal

► To cite this version:

Jocelyn Gal. Planification d'essais randomisés séquentiels ayant comme critère de jugement un délai de survie à l'aide de la fonction `plansurvct.func`. 1ères Rencontres R, Jul 2012, Bordeaux, France. hal-00717532

HAL Id: hal-00717532

<https://hal.science/hal-00717532>

Submitted on 13 Jul 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Planification d'essais randomisés séquentiels ayant comme critère de jugement un délai de survie à l'aide de la fonction `plansurvct.func`

J. Gal^a, A. Kramar^b, T. Filleron^c

^aDépartement Recherche Clinique Innovation et Statistiques
Centre Antoine Lacassagne
33, Avenue de Valombrose 06189 NICE
jocelyn.gal@nice.unicancer.fr

^bUnité de Méthodologie et Biostatistique
Centre Oscar Lambret
3, rue Frédéric Combemale, BP 307, 59020 Lille
a-kramar@o-lambret.fr

^cUnité de Biostatistique
Institut Claudius Régaud
20-24 rue du Pont Saint Pierre, 31052 Toulouse
Filleron.Thomas@claudiusregaud.fr

Mots clefs : Fonction R, Nombre de sujets nécessaires, Délai de survie, Essais randomisés séquentiels.

L'estimation du nombre de sujets nécessaires dans un essai randomisé est un défi particulièrement important pour le statisticien, en particulier dans le cas où le critère de jugement est un délai de survie. En effet, la puissance de l'étude ne dépend pas du nombre de patients inclus mais du nombre d'événements observés. Il est donc primordial de déterminer le nombre de patients à inclure dans l'essai afin d'observer le nombre d'événements nécessaires. Le calcul du nombre de sujets nécessaires s'effectue donc en deux étapes :

1. Calcul du nombre d'événements à observer.
2. Calcul du nombre de patients à inclure.

Un des défauts récurrents des essais ayant comme critère de jugement la survie, est l'inclusion de trop peu de patients pour obtenir la puissance nécessaire. Il est donc impératif pour déterminer la taille de l'échantillon de prendre en considération plusieurs paramètres : la durée des inclusions, la durée de suivi ainsi que le taux de perdus de vues. Plusieurs logiciels commerciaux [1][2], permettent d'estimer la taille de l'échantillon en considérant ces différents facteurs. Certains d'entre eux permettent également de planifier des essais séquentiels [1]. Certains packages [3], comme le package `gsDesign` [4], ont été développés sous R afin d'utiliser certaines de ces méthodes. La fonction `plansurvct.func` a été implémentée afin de compléter et de simplifier l'utilisation du package `gsDesign` [5].

Cette fonction permet de planifier des essais de supériorité et de non-infériorité ou d'équivalence dans le cas d'analyse des données de survie en faisant varier différents paramètres :

- Type de l'essai (Supériorité, Non infériorité, Equivalence)
- Hypothèses (Taux de survie, Hazard Ratio,....)
- Proportion de patients randomisés dans le bras expérimental

- Risque de 1^{iere} Espèce
- Puissance
- Durée des inclusions
- Durée du suivi
- Délai souhaité pour l'analyse
- Taux de perdu de vue dans chaque bras de traitement
- Planification d'analyse Intermédiaire (Efficacité et/ou futilité)
 - Méthode de Pocock [6]
 - Méthode de O'Brien Fleming [7]

L'expression de la fonction sous R est la suivante :

plansurvct.func(design, Survhyp, pe, α , β , duraccrual, durstudy, look, fup, dropout)

Les résultats obtenus en retour sont les suivants :

- Nombre d'événements à observer
- Nombre de patients à inclure
- Date d'analyse théorique sous les hypothèses nulle et alternative
- Frontière de rejet
- Si des analyses intermédiaires sont prévues
- Frontière de Rejet
- Date d'analyse sous H0 ou H1

L'utilisation de cette fonction R sera présentée à l'aide de différents exemples inspirés d'essais thérapeutiques en cancérologie. Les résultats obtenus seront comparés avec ceux de East.

Références

- [1] East 5.3 A software for the design and interim monitoring of group-sequential clinical trials, Cytel Software Corporation, Cambridge, 2009.
- [2] Statistical and Power Analysis Software PASS, in, NCCS, <http://www.ncss.com/pass.html>.
- [3] Weiliang Qiu, powerSurvEpi : Power and sample size calculation for survival analysis of epidemiological studies, Version 0.05, 2009, <http://cran.r-project.org/web/packages/powerSurvEpi/index.html>
- [4] K. Anderson, gsDesign : Group Sequential Design-R Package Version 2.4-01, 2011, <http://CRAN.R-project.org/package=gsDesign>.
- [5] T. Filleron, J. Gal, A. Kramar, *Designing group sequential randomized clinical trials with time to event end points using a R function*, Computer Methods and Programs in Biomedicine 2012(In press)
- [6] S.J. Pocock, Interim analyses for randomized clinical trials : the group sequential approach, Biometrics 38 (1982) 153-162.
- [7] P.C. O'Brien, T.R. Fleming, A multiple testing procedure for clinical trials, Biometrics 35 (1979) 549-556.