



1^{eres} Rencontres R Bordeaux 2-3 Juillet 2012

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

J.Gal¹, A.Kramar², E.Chamorey¹, T.Filleron³

¹ Département de Recherche Clinique Innovation et statistiques, Unité d'épidémiologie et Biostatistiques, Centre Antoine Lacassagne, Nice

² Unité de méthodologie et Biostatistiques, Centre Oscar Lambert, Lille

³ Unité de méthodologie et Biostatistiques, Institut Claudius Régaud, Toulouse

PLAN

- I. Introduction
 - II. Méthodologie
 - III. Description de la fonction plansurvct.func
 - IV. Application: plansurvct.func
 - V. Description de la fonction powersurvct.func
 - VI. Application: powersurvct.func
 - VII. Conclusion/Discussion
-

I. Introduction

- Estimation du nombre de sujets dans un essai clinique randomisé :

Défi important pour le Biostatisticien

- Le critère de jugement principal est un délai de survie
- La puissance d'une étude ne dépend pas du nombre de patients inclus mais du nombre d'évènements observés
- Le calcul du nombre de sujets nécessaire s'effectue en 2 étapes:
 1. Calcul du nombre d'évènements à observer
 2. Calcul du nombre de patients à inclure

Problématique

Nombre de patients inclus insuffisant



Nombre d'événements insuffisant



Manque de puissance pour permettre de mettre en évidence une différence significative

Il est impératif pour déterminer la taille de l'échantillon de prendre en considération plusieurs paramètres:

- **Durée des inclusions**
- **Durée de l'étude**
- **Durée de suivi**
- **Taux de perdus de vue**

II. Méthodologie

1. Calcul du nombre d'événements

A. Essai de supériorité

$H_0 : \lambda_E = \lambda_C$ VS $H_1 : \lambda_E \neq \lambda_C$ (resp $H_1 : \lambda_E < \lambda_C$)

$H_0 : h = (\lambda_E / \lambda_C) = 1$ VS $H_1 : h \neq 1$ (resp $H_1 : h < 1$)

Le nombre total d'événements nécessaire est donc:

$$e = \frac{\left[z_{1-\alpha/k} + z_{1-\beta} \right]^2}{p_E (1 - p_E) [\ln(h_a)]^2}$$

K=1 (unilatéral)

K=2 (bilatéral)

α =risque de type 1

β =risque de type 2

II. Méthodologie

B. Essai de non infériorité

$$H_0: h = \lambda_E / \lambda_C \geq 1 + \delta_0 \quad \text{VS} \quad H_1: h = \lambda_E / \lambda_C < 1 + \delta_0$$

Le nombre total d'événements nécessaire est donc:

$$e = \frac{[z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}]^2}{p_E (1 - p_E) [\ln(h_0)]^2}$$

II. Méthodologie

c. Essai d'équivalence

H01: $\ln(h) \geq \delta_0$ VS H11: $\ln(h) < \delta_0$

H02: $\ln(h) \leq -\delta_0$ VS H12: $\ln(h) > \delta_0$

Le nombre total d'événements nécessaire est donc:

$$e = \frac{[z_{1-\alpha} + z_{1-\beta/2}]^2}{p_E (1 - p_E) [\ln(h_0)]^2}$$

II. Méthodologie

2. Calcul du nombre de sujets

Le nombre de sujets nécessaire est :

$$N = e / \Psi$$

La probabilité $\Psi(t, \lambda, \gamma)$ est la somme de la probabilité d'un échec dans le bras expérimental et un échec dans le bras control

$$\Psi(t, \lambda, \gamma) = p_E \times \Psi_E(t, \lambda_E, \gamma_E) + (1 - p_E) \Psi_C(t, \lambda_C, \gamma_C)$$

$\lambda = (\lambda_E, \lambda_C)$ Taux de décès dans chaque bras

$\gamma = (\gamma_E, \gamma_C)$ Taux de perdus vue dans chaque bras

III. Description de la fonction plansurvct.func

La fonction R plansurvct.func permet de planifier des essais de supériorité et de non infériorité ou d'équivalence

Les arguments d'entrés sont les suivants:

- Type d'essai (Supériorité[unilatéral ou bilatéral], Non infériorité, Équivalence)
- Hypothèses (Taux de survie, Hazard Ratio)
- Proportion de patients randomisés dans le bras expérimental
- Risque de 1^{ère} espèce
- Puissance
- Durée des inclusions
- Durée du suivi
- Planification d'analyse intermédiaire (efficacité et /ou futilité)
 - Méthode de Pocock [6]
 - Méthode de O'Brien Fleming [7]
- Délai souhaité pour l'analyse
- Taux de perdus de vue dans chaque bras de traitement



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

III. Description de la fonction plansurvct.func

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



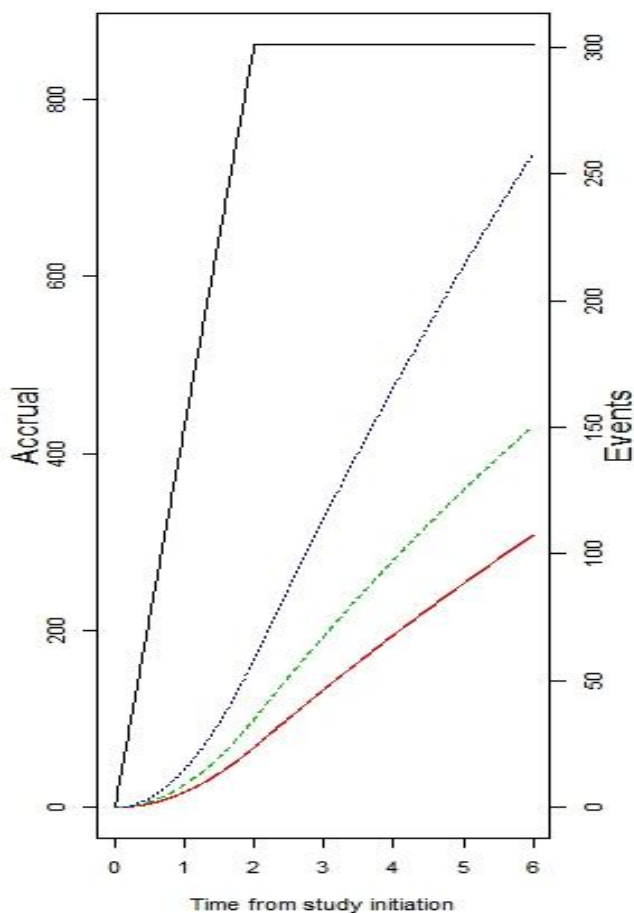
Les résultats ainsi obtenus en retour sont les suivants:

- Nombre d'événements à observer
- Nombre de patients à inclure
- Hazard ratio sous l'hypothèse alternative
- Hazard ratio sous l'hypothèse nulle (seulement pour les essais de non infériorité)
- Nombre de patients à inclure dans chaque bras de traitement
- Si des analyses intermédiaires sont prévues des informations relatives à chaque analyses intermédiaires sont affichées :
 - Nombre d'évènements
 - p value et les Frontières de rejet de H0
 - Date des analyses sous H0 ou H1

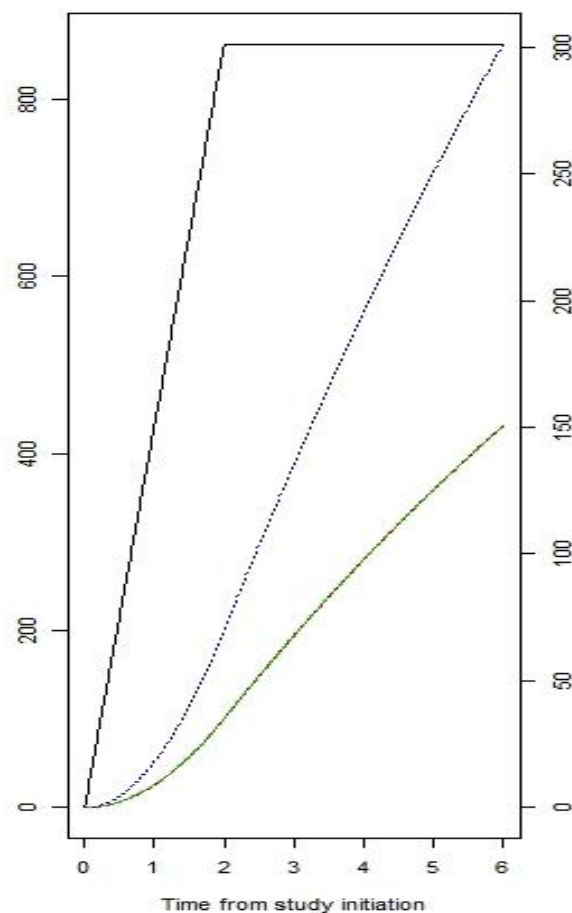
IV. Application : plansurvct.func

Essai de supériorité sans durée de suivi fixé, sans analyses intermédiaires et sans perdus de vue

Under H1

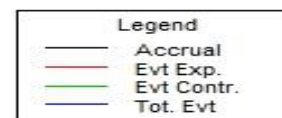


Under H0



Survival Superiority Trial: Two-Sided

Alpha=0.05 / Power=0.9
Accrual Duration : 2
Follow-up: No Fixed Follow-up
Study Duration: 6
Assigned Fraction Experimental Arm: 0.5
Drop Out: No Drop Out
Number of Planned Analysis: 1
Survival Control (S_c): 0.65
 δ Ratio under Alternative Hypothesis (HR):
Number of Events: 258
Total Number of Subjects: 862



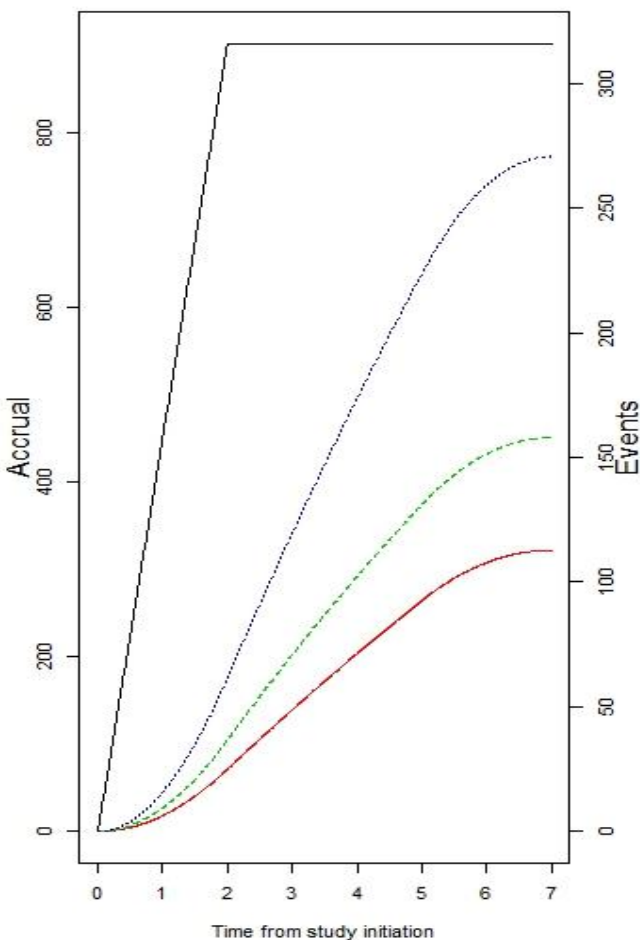
Résultats avec EAST

Nombre d'évènements: 258
Nombre de sujets : 861

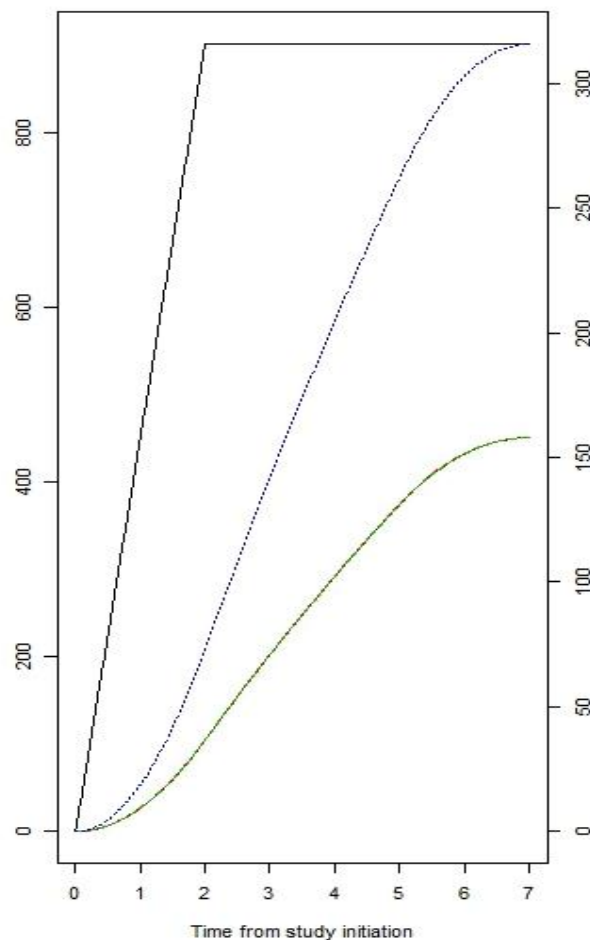
IV. Application : plansurvct.func

Essai de supériorité avec une durée de suivi fixé, avec analyses intermédiaires et sans perdus de vue

Under H1

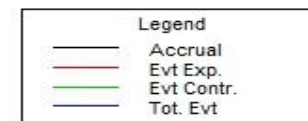


Under H0



Survival Superiority Trial: Two-Sided

Alpha=0.05 / Power=0.9
Accrual Duration : 2
Follow-up: Fixed Follow-up of duration 5
Study Duration: 6
Assigned Fraction Experimental Arm: 0.5
Drop Out: No Drop Out
Number of Planned Analysis: 2
Survival Control (Sc): 0.65
Hazard Ratio under Alternative Hypothesis (HR): 0.668
Number of Events: 259
Total Number of Subjects: 902



Résultats avec EAST

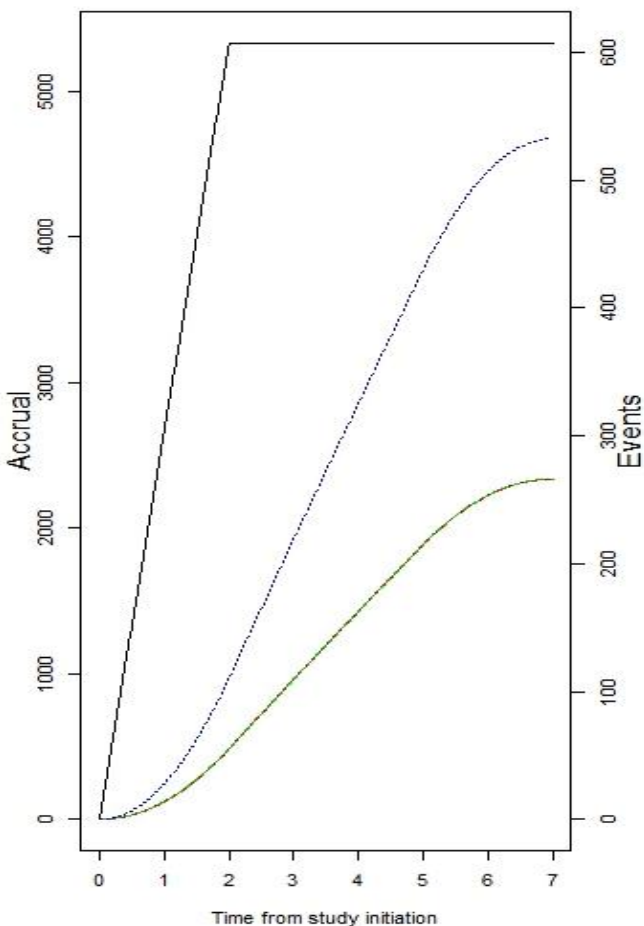
Nombre d'évènements: 259

Nombre de sujets : 901

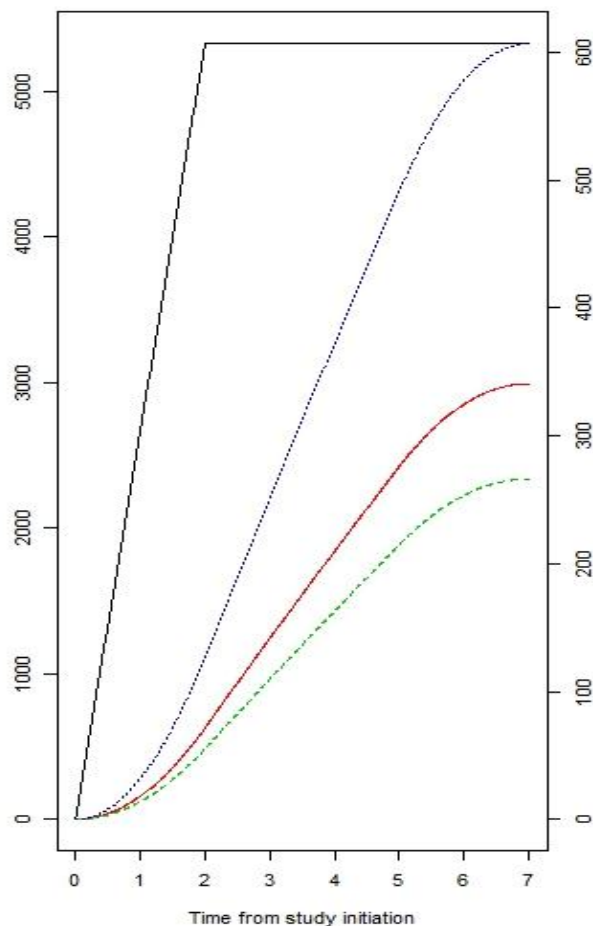
IV. Application : plansurvct.func

Essai de non infériorité avec une durée de suivi fixé, avec analyses intermédiaires et sans perdus de vue

Under H1

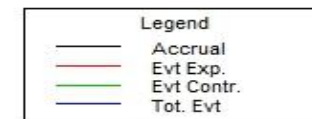


Under H0



Survival Non Inferiority Trial

Alpha=0.05 / Power=0.9
Accrual Duration : 2
Follow-up: Fixed Follow-up of duration 5
Study Duration: 6
Assigned Fraction Experimental Arm: 0.5
Drop Out: No Drop Out
Number of Planned Analysis: 3
Survival Control (Sc): 0.9
Hazard Ratio under Null Hypothesis (HR): 1.3
Hazard Ratio under Alternative Hypothesis (HR): 1
Number of Events: 507
Total Number of Subjects: 5326



Résultats avec EAST

Nombre d'évènements: **507**

Nombre de sujets : **5327**

IV. Application : plansurvct.func

Essai d'équivalence

Under H1

Under H01

Under H02

Survival Equivalence Trial

Alpha=0.1 / Power=0.95

Accrual Duration : 4

Follow-up: No Fixed Follow-up

Study Duration: 10

Assigned Fraction Experimental Arm: 0.5

Drop Out: No Drop Out

Number of Planned Analysis: 1

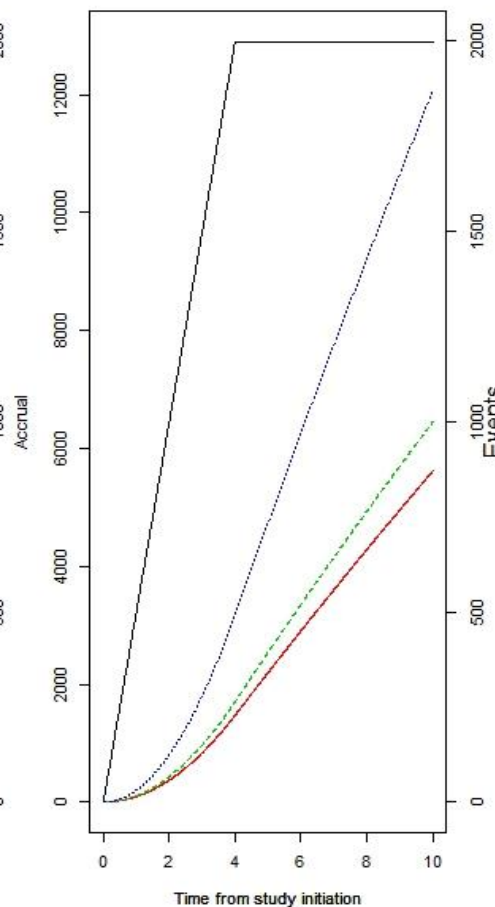
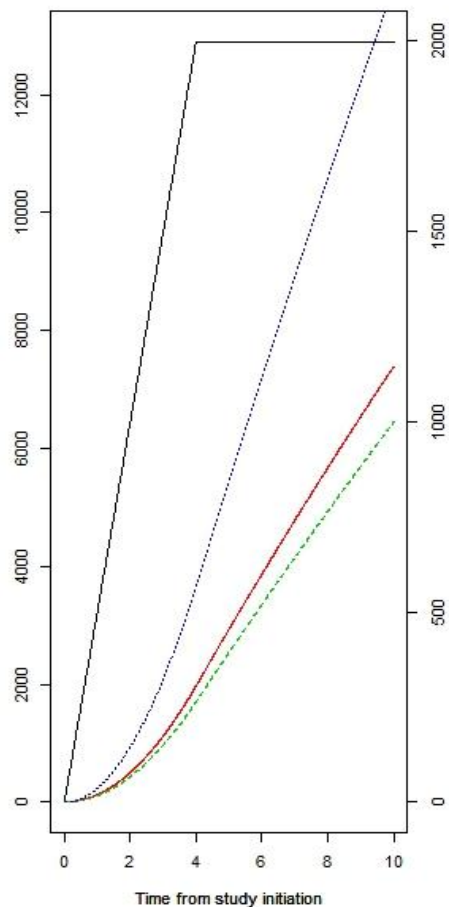
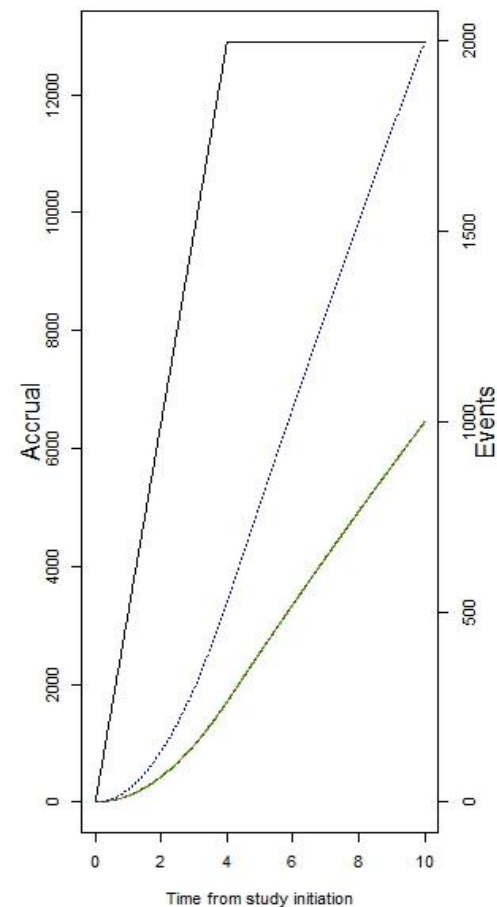
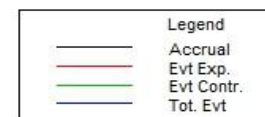
Survival Control (Sc): 0.9

H01: $h \geq 1.162$ vs H11: $h < 1.162$

H02: $h \leq 0.861$ vs H12: $h > 0.861$

Number of Events: 1868

Total Number of Subjects: 12894



IV. Application : plansurvct.func

Comparaisons des résultats obtenus avec le logiciel EAST

Table 2 – Results obtain using East for group sequential trials.

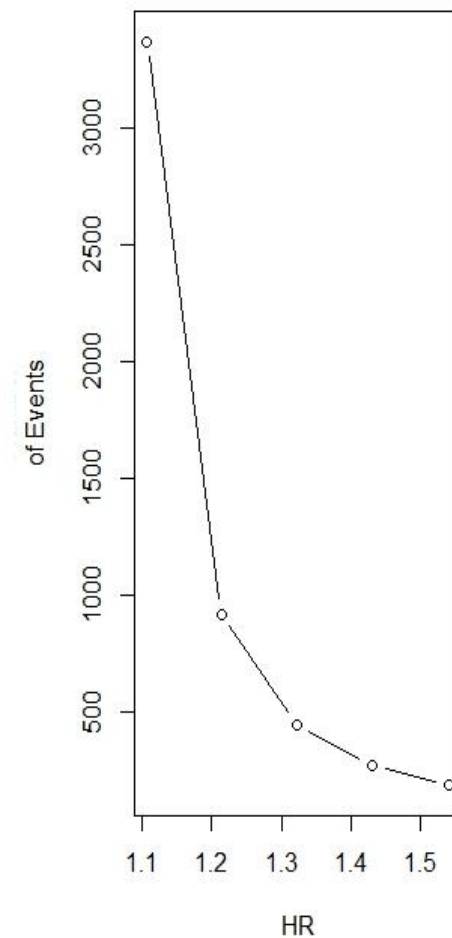
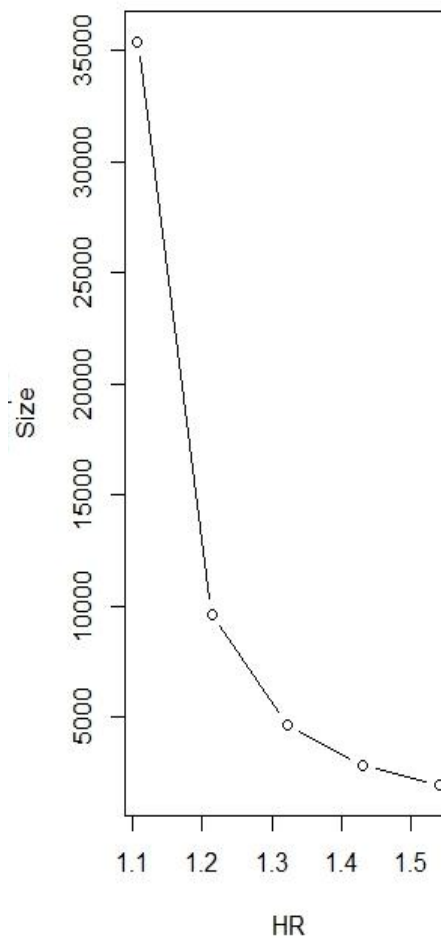
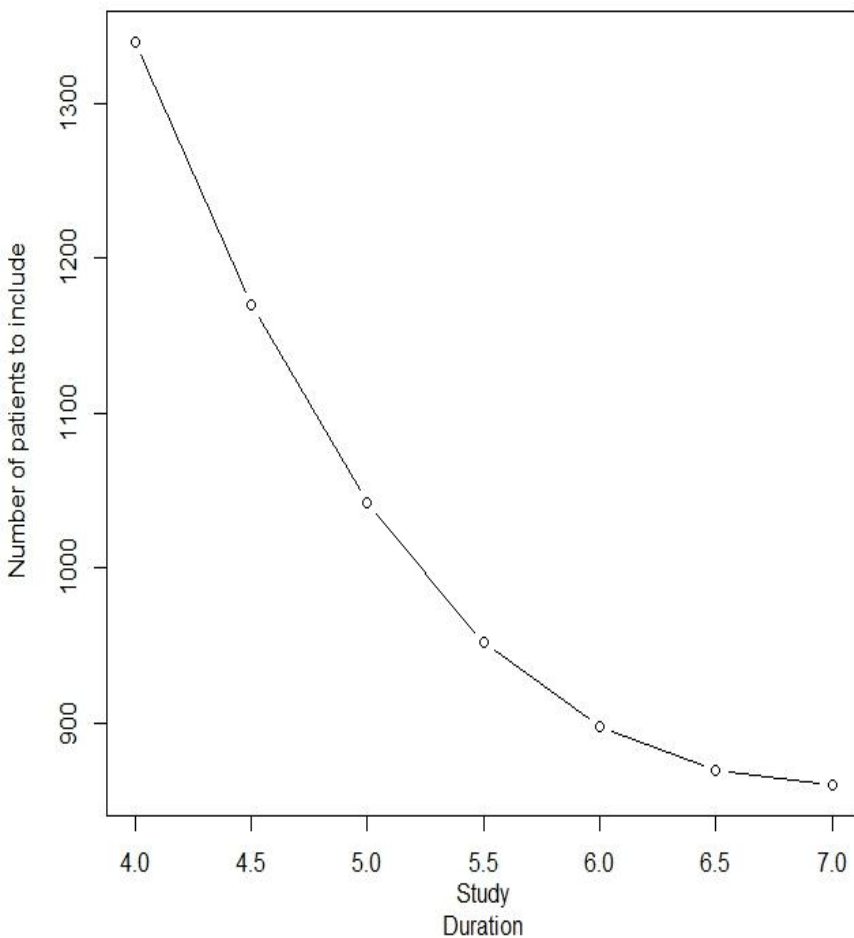
	Information fraction	Cumulative events	Boundaries Values to reject (z-scale)		Analysis time Under		Maximum sample size	Maximum Number of events
					H0	H1		
Example 1.4			H0–	H0+			901	259
	0.5	129.356	–2.963	2.963	2.814	3.177		
	1	258.712	–1.969	1.969	4.945	6.000		
Exemple 1.4b			H0–	H0+			1113	320
	0.5	159.912	–2.680	3.460	2.814	3.177		
	1	319.825	–1.764	2.330	4.945	6.000		
Example 2.2			H0				5325	507
	0.333	169.018	3.200		2.366	2.534		
	0.667	338.036	2.141		3.712	4.116		
	1	507.054	1.695		5.142	6.000		
Example 2.2b			H0	H1			5596	533
	0.333	177.638	3.200	–0.873	2.336	2.534		
	0.667	355.277	2.141	0.751	3.712	4.116		
	1	532.915	1.695	1.695	5.142	6.000		

H0–: lower boundaries to reject H0.

H0+: upper boundaries to reject H0.

IV. Application : plansurvct.func

Fonctions complémentaires



V. Description de la fonction powersurvct.func

La fonction R powersurvct.func permet de calculer la puissance de l'étude en fonction du nombre de patients inclus et du nombre d'événements observés

Les arguments d'entrés sont les suivants:

- Type d'essai (Supériorité[unilatéral ou bilatéral], Non infériorité, Équivalence)
- Hypothèses (Taux de survie, Hazard Ratio) attendus
- Proportion de patients randomisés dans le bras expérimental
- Risque de 1^{ère} espèce
- Taille de l'échantillon
- Taux de survie attendu dans chaque bras
- Durée des inclusions
- Durée du suivi
- Délai souhaité pour l'analyse
- Taux de perdus de vue dans chaque bras de traitement



powersurvct.func(design,hypexpexct,pe,apha,nsample,obseved,duraccrual,durstudy,fup,dropout)

V. Description de la fonction powersurvct.func

powersurvct.func(design,hypexpexct,pe,apha,nsample,obseved,duraccrual,durstudy,fup,dropout)



Les résultats ainsi obtenus en retour sont les suivants:

- Nombre d'événements attendus
- Puissance de l'étude

VI. Application: powersurvct.func

Essai de supériorité bilatéral sans suivi fixé et sans perdus de vue dans les 2 bras

Entrée de la fonction

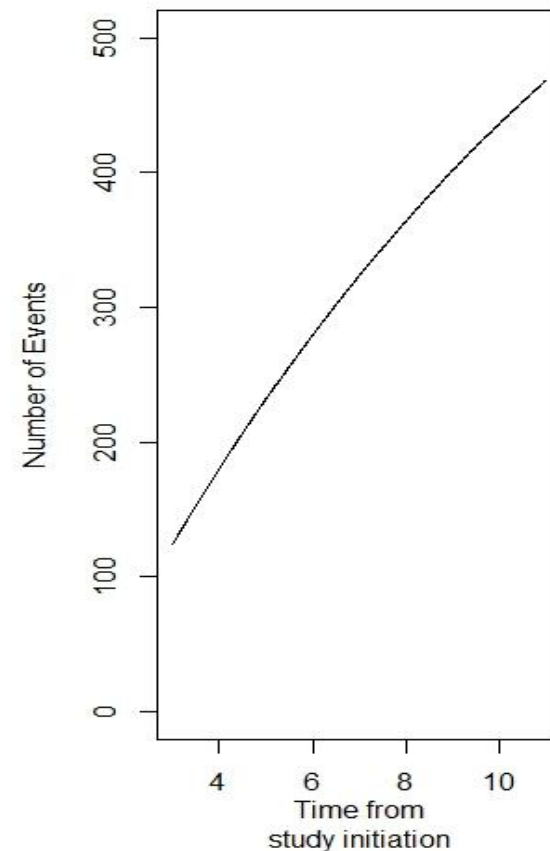
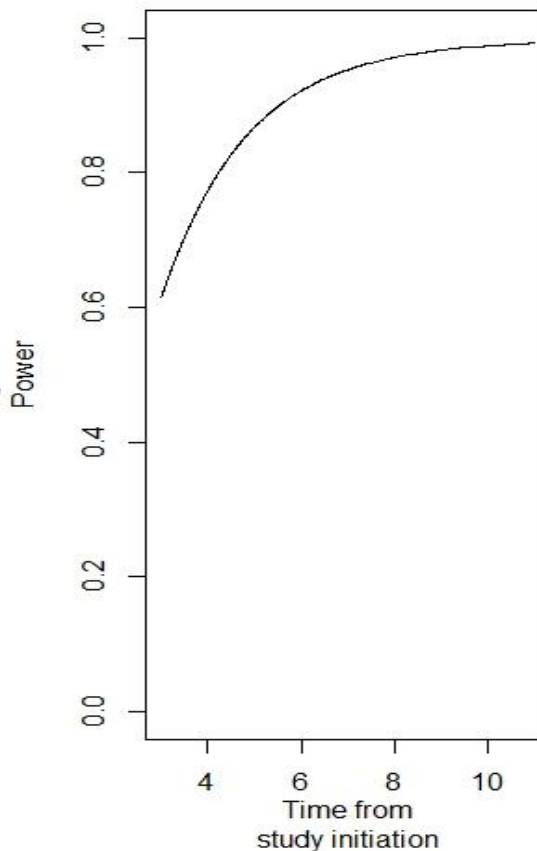
- design: c(1,2)
- hypexpect: 0.668
- pe: 0.5
- alpha : 0.05
- nsample : c(1,862)
- observed : c(5,0.75,0.65)
- duraccrual : 2
- durstudy : 6
- fup : 0
- dropout : 0

Powersurvct.func

Sortie de la fonction

Power of the Study

- Number of events Observed: 258
- Power of the Study: 0.9



VII. Conclusion/Discussion

Le but de notre fonction est de rendre plus facile la conception de groupes séquentiels des essais cliniques ayant comme critère de jugement un délai de survie.

L'intérêt de la fonction **plansurvct.func** c'est qu'elle calcule en une seule fois :

- Le nombre d'événements
- Le nombre de sujets nécessaire pour les essais cliniques

De nombreuses options sont disponibles:

- Définir une période de suivi
- Définir un taux de perdus de vue
- Planifier des analyses intermédiaires

En utilisant une fonction de boucle, il est possible de comparer plusieurs modèles

Cette fonction permet aussi de planifier de analyses intérimaires en utilisant différentes fonctions de dépenses du risque alpha, mais il est également possible de paramétrer le temps des ces analyses dans le cadre des hypothèses nulles et alternatives.

Les résultats obtenus par notre fonction sont similaires à ceux obtenus en utilisant le logiciel EAST

VII. Conclusion/Discussion

Dans de nombreux essais cliniques, le taux d'inclusions est généralement lent au début et augmente au fur et à mesure du nombre de centres ouverts.

Intérêt d'un axe de recherche à engager sur la modélisation du taux d'inclusion des patients lors d'un essai clinique

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.rproject.org/web/packages/powerSurvEpi/index.html>
- [4] K. Anderson, gsDesign : Group Sequential Design-R Package Version 2.4-01, 2011,
<http://CRAN.Rproject.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 Biomedecine 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.



Merci de votre attention

jocelyn.gal@nice.unicancer.fr