

# Prédiction d'événements en aveugle dans les essais basés sur les évènements

MedianaDesigner package

## 1. Introduction

Ce document fournit une description de la méthodologie statistique utilisée dans le module de prédiction d'événement (Fonction EventPred).

Pour plus d'information sur le paquet MedianaDesigner, veuillez-vous référer aux pages internet suivantes :

<http://www.mediana.us/medianadesigner>

<http://medianasoft.github.io/MedianaDesignerFrench>

## 2. Prédiction d'événements dans les essais basés sur les évènements

### 2.1. Design de l'essai clinique

Considérons un essai de phase II ou de phase III avec un design basé sur les événements et où le moment des points de décision (analyses intermédiaires et finales) est déterminé en fonction d'un nombre prédéfini d'événements d'intérêt. Les designs basés sur les événements sont utilisés lorsque le critère d'évaluation principal de l'efficacité est défini comme le temps jusqu'à un événement spécifique tel que le décès ou la progression de la maladie. D'un point de vue opérationnel, il est important de développer des outils pour prédire le nombre d'événements à un moment donné.

Une méthode populaire pour la prévision d'événements dans les essais avec des designs basés sur les événements est présentée dans ce module. Cette méthode permet au sponsor de l'essai de projeter le nombre d'événements à un moment futur à partir de données d'essai en aveugle. Étant donné que les prédictions d'événements reposent sur les données en aveugle, la méthode peut être appliquée par le sponsor (plutôt que par une organisation externe) et la prévision des événements peut être effectuée à tout moment au cours de l'essai.

La méthodologie de prédiction d'événements basée sur une approche bayésienne est présentée dans la Section 2.2 et illustrée dans la Section 3.

## 2.2. Méthodologie de la prédiction d'événements

La méthode de prédiction d'événements présentée dans ce module s'appuie sur le cadre proposé dans Bagiella et Heitjan (2001).

Considérant un essai avec un design basé sur les événements, désignons  $t_1$  le moment où les données en aveugle (recrutement des patients, temps jusqu'à l'événement ou la censure, indicateurs d'événement et d'abandon des patients) sont disponibles et indiquons  $t_2$  le moment dans le futur auquel une prédiction du nombre d'événements doit être calculée. La méthode de prédiction d'événements fait les hypothèses paramétriques suivantes :

- Le temps jusqu'à l'événement d'intérêt et le temps jusqu'à l'abandon ou la fin prématurée du suivi du patient suivent tous deux des distributions exponentielles. Notons  $\lambda$  et  $\nu$  les taux de risque ("hazard rates") pour les temps jusqu'à l'événement ou l'abandon, respectivement.
- Le recrutement des patients est régi par un processus de Poisson homogène et le paramètre d'intensité de ce processus est noté par  $\mu$ .

Pour permettre des prédictions bayésiennes, les distributions antérieures pour les trois paramètres ( $\lambda$ ,  $\nu$  et  $\mu$ ) doivent être supposées. Il est commode de supposer que chaque paramètre suit une distribution gamma. En particulier, notons  $\alpha_\lambda$  et  $\beta_\lambda$  les paramètres de forme et de vitesse de la distribution gamma antérieure pour  $\lambda$ . Puisque des distributions antérieures conjuguées sont utilisées, les distributions postérieures des trois paramètres sont facilement trouvées comme suit. En utilisant  $\lambda$  comme exemple, la distribution postérieure de ce paramètre suit également une distribution gamma avec les paramètres de forme et de vitesse donnés par

$$\alpha_\lambda + d \text{ and } \beta_\lambda + t,$$

respectivement, où  $d$  est le nombre total d'événements et  $t$  est la somme des temps observés jusqu'à l'événement ou la censure au moment  $t_1$ . Les distributions postérieures des deux autres paramètres sont définies de manière similaire, voir Bagiella et Heitjan (2001).

Une prédiction bayésienne pour le nombre d'événements est facile à effectuer en calculant les distributions postérieures pour  $\lambda$ ,  $\nu$  et  $\mu$  à partir des données d'essai en aveugle disponibles à  $t_1$  et en échantillonnant à partir de ces distributions postérieures pour trouver la distribution du nombre d'événements à  $t_2$ . Le nombre moyen d'événements et un intervalle prédictif à 95% sont calculés à partir de cette distribution.

La méthode bayésienne de prédiction des événements est illustrée dans la Section 3 à l'aide d'un essai de phase III en oncologie. Cette section décrit également des règles simples pour sélectionner les paramètres des distributions antérieures pour  $\lambda$ ,  $\nu$  et  $\mu$ .

### 3. Étude de cas

Un essai de phase III à deux bras pour le traitement du cancer colorectal est utilisé pour illustrer le processus d'application de la méthode de prédiction des événements introduite dans la Section 2.2. La principale analyse d'efficacité de cet essai se concentre sur la comparaison de la survie globale dans les deux bras de l'essai. Un aperçu de la base de données en aveugle qui comprend les informations sur le recrutement, les événements et abandons des 457 patients est obtenu 12 mois après le début de l'étude (les données en aveugle sont incluses dans la base de données nommé EventPredData). Le sponsor de l'essai est intéressé par prédire le nombre d'événements à 18 et 24 mois.

Le nombre moyen d'événements avec un intervalle prédictif à 95% a été calculé aux deux moments d'intérêts à l'aide de la méthode bayésienne de prédiction des événements. La règle suivante a été appliquée pour sélectionner les paramètres de forme et de vitesse des distributions gamma antérieures pour les trois paramètres clés ( $\lambda$ ,  $\nu$  and  $\mu$ ). En commençant par le taux de risque pour le temps jusqu'à l'événement ( $\lambda$ ), désignons  $\lambda_0$  le taux de risque attendu (notez que le taux de risque global calculé à partir des données en aveugle est utilisé dans ce cas) et désignons  $\lambda_1$  le paramètre d'incertitude. En utilisant le cadre général introduit par Herson (1979), le paramètre d'incertitude de 0.1 définit une distribution antérieure de confiance élevée et des valeurs plus élevées de ce paramètre correspondent à des niveaux de confiance décroissants, par exemple, le paramètre d'incertitude de 0.5 définit une distribution antérieure de faible confiance. Les paramètres de forme et de vitesse de la distribution antérieure ( $\alpha_\lambda$  and  $\beta_\lambda$ ) ont été sélectionnés pour s'assurer que la moyenne de la distribution résultante est égale à  $\lambda_0$  et que le coefficient de variation est égal à  $\lambda_1$ . En supposant que

$$\lambda_0 = \frac{\log(2)}{15} = 0.0462 \text{ et } \lambda_1 = 0.3,$$

qui correspond à un niveau de confiance moyen pour la distribution antérieure, les paramètres de forme et de vitesse sont donnés par

$$\alpha_\lambda = \frac{1}{\lambda_1^2} = 11.11 \text{ and } \beta_\lambda = \frac{\alpha_\lambda}{\lambda_0} = 240.5.$$

Les distributions gamma antérieures pour les deux autres paramètres ( $\nu$  and  $\mu$ ) sont trouvées en utilisant une approche similaire. Le temps d'abandon médian prévu a été supposé être de 80 mois, ce qui correspond à un taux d'abandon annuel de 10%, et le taux de recrutement attendu des patients a été fixé à 35 patients par mois. Les coefficients de variation pour les deux paramètres sont égaux à 0.3.

Les résultats des prédictions sont résumés dans la Table 1 et la Figure 1. La table présente le nombre moyen d'événements et l'intervalle prédictif à 95% à 18 et 24 mois, tandis que le graphique illustre le nombre d'événements mensuels prévus sur une période plus longue (de 12 à 24 mois).

De plus, une étude de simulation a été réalisée pour évaluer les principales caractéristiques de la méthode de prédiction des événements définie dans la Section 2.2. En utilisant un cadre similaire à celui décrit ci-dessus, un essai clinique avec 900 patients est mis en place avec des temps jusqu'à l'événement d'intérêt et l'abandon des patients supposés être distribués de manière exponentielle avec des temps médians de 15 et 100 mois, respectivement. Les 900 patients sont supposés être recrutés de manière uniforme sur une période de 24 mois, c'est-à-dire que le taux de recrutement était de 37.5 patients par mois. Un aperçu de la base de données de l'essai a été pris à 12 mois pour prédire le nombre d'événements à 24 mois. Les distributions antérieures pour les taux de risque des temps jusqu'à l'événement et l'abandon ( $\lambda$  and  $\nu$ ) ainsi que pour le taux de recrutement des patients ( $\mu$ ) ont été sélectionnées en utilisant les règles décrites ci-dessus. Les moyennes des distributions gamma antérieures ont été trouvées en supposant les médianes de 15 et 80 mois pour les temps jusqu'à l'événement et l'abandon des patients et le taux d'intensité de 35 patients par mois pour le processus de recrutement des patients. Le coefficient de variation pour les trois distributions gamma a été fixé à 0.3, c'est-à-dire un niveau de confiance moyen pour les distributions antérieures a été supposé.

L'étude de simulation s'appuie sur 100 simulations, c'est-à-dire qu'une centaine de bases de données complètes ont été créés avec les résultats du recrutement des patients, des événements et des abandons pour l'ensemble de la période de 24 mois. Pour chaque base de données, le nombre moyen d'événements et un intervalle prédictif à 95% à  $t_2 = 24$  mois ont été calculés à partir du sous-ensemble extrait à  $t_1 = 12$  mois. Le nombre d'événements et l'intervalle prédictif à 95% ont été obtenus sur la base de 1 000 tirages à partir des distributions postérieures. Une comparaison du nombre réel d'événements à 24 mois et de l'intervalle à 95% correspondant au nombre d'événements prédit est présentée pour chaque simulation dans la Figure 1. Le nombre réel d'événements a été couvert par l'intervalle prédictif à 95% du temps dans cette étude de simulation, ce qui est conforme aux attentes. La différence entre le nombre réel et le nombre prévu d'événements a été calculée pour chaque simulation. Les différences moyennes et médianes étaient de 4.6 et 5.1, respectivement. Étant donné que le nombre moyen d'événements à 24 mois était d'environ 350, ces résultats correspondent à une précision relative d'environ 1.5%.

## Références

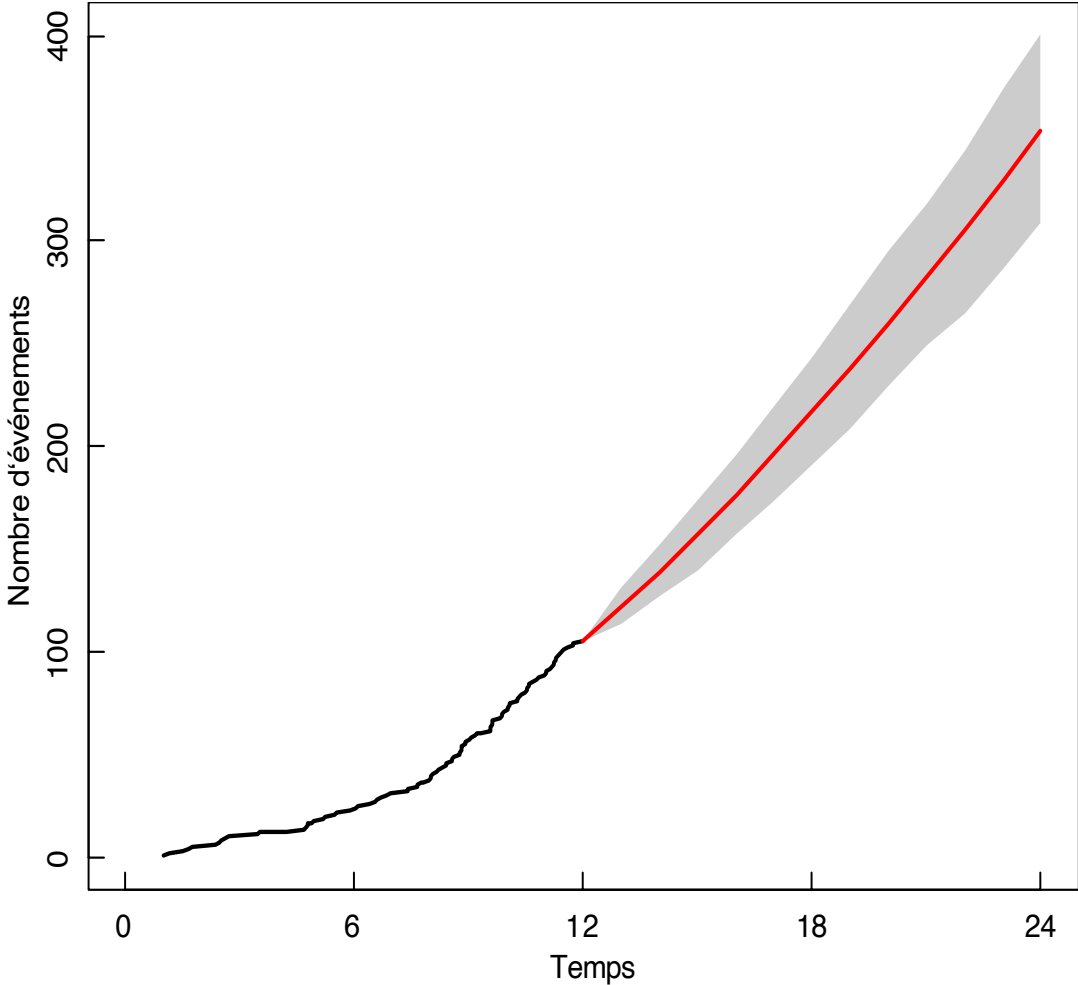
Bagiella, E., Heitjan, D.F. (2001). Predicting analysis times in randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*. 20, 2055-2063.

Herson, J. (1979). Predictive probability early termination plans for Phase II clinical trials. *Biometrics*. 35, 775-783.

**Table 1. Prédiction d'événements à 18 et 24 mois dans l'essai de phase III en oncologie**

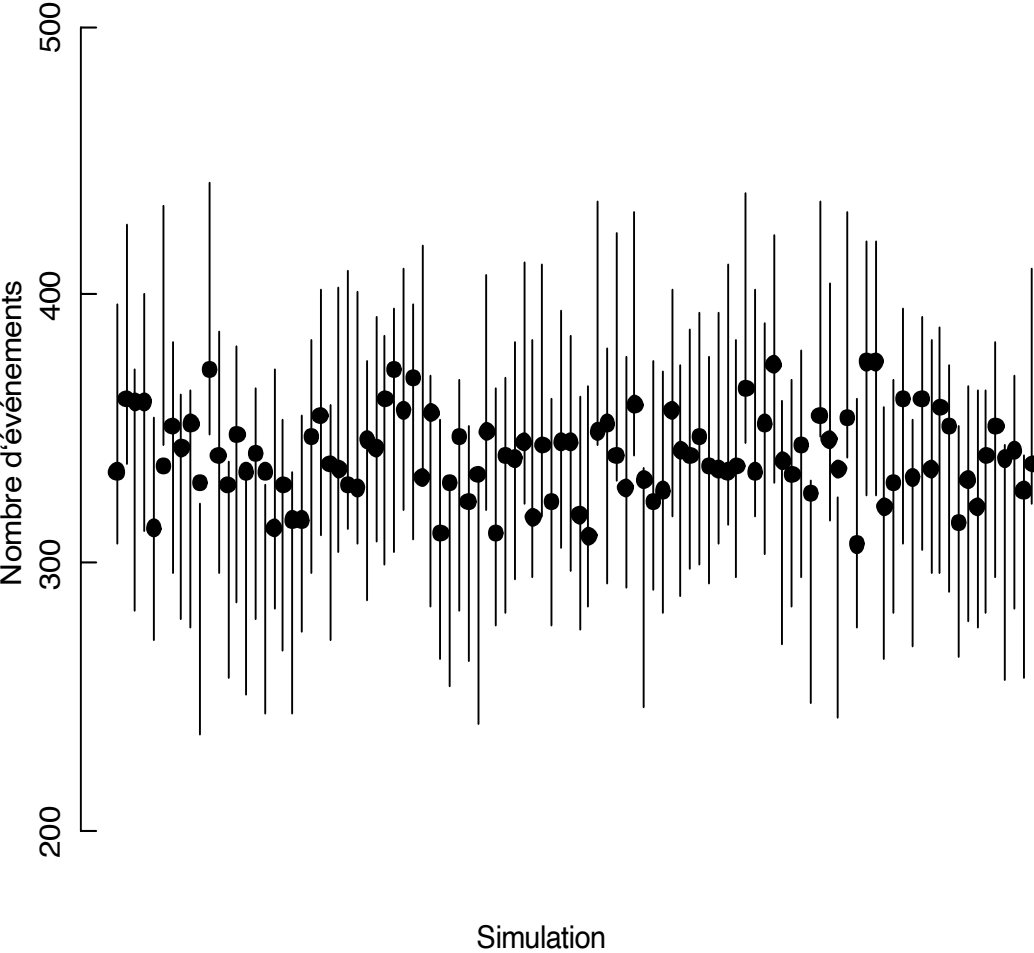
<b>Temps</b>	<b>Nombre moyen d'événements</b>	<b>Intervalle prédictif à 95%</b>
18 mois	216.7	(191, 243)
24 mois	353.5	(309, 401)

Figure 1. Prédiction d'événements dans l'essai de phase III en oncologie



Courbe noire : événements observés. Courbe rouge : nombre moyen d'événements prédit. Bande grise: intervalle prédictif à 95%.

**Figure 2. Comparaison du nombre d'événements réel et prédit dans une étude de simulation**



Points : nombre réel d'événements pour chaque simulation. Intervalles : intervalles prédictifs à 95% pour chaque simulation.