

Optimisation et implémentation de designs adaptatifs d'enrichissement de population dans les essais cliniques en oncologie

Flavie Simon

Encadrée par Gautier Paux

Institut de Recherches Internationales Servier

23/11/15



Sommaire

Contexte

Cas d'étude

Comparaison des règles de décision

Intérêts et limites du design

Conclusions et Perspectives

Sommaire

Contexte

Cas d'étude

Comparaison des règles de décision

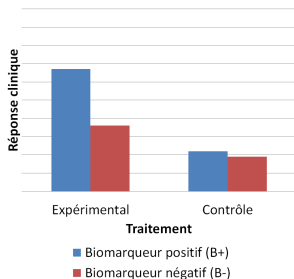
Intérêts et limites du design

Conclusions et Perspectives

Motivation

Thérapie ciblée

- ▶ Prise en compte du profil moléculaire du cancer pour traiter les patients de façon individualisée.
- ▶ Utilisation de *biomarqueurs prédictifs* :

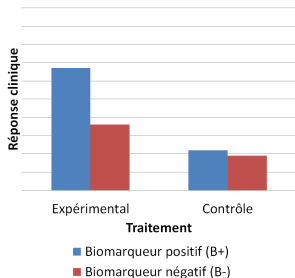


- Les patients B+ bénéficient plus du traitement que les patients B-

Motivation

Thérapie ciblée

- ▶ Prise en compte du profil moléculaire du cancer pour traiter les patients de façon individualisée.
- ▶ Utilisation de *biomarqueurs prédictifs* :



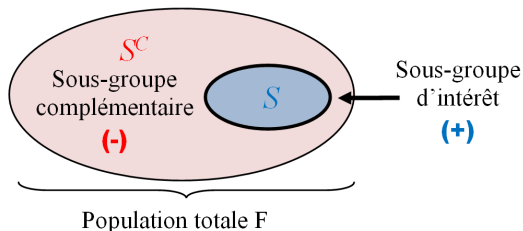
- Les patients B+ bénéficient plus du traitement que les patients B-

⇒ Pour donner l'opportunité à tous les patients de bénéficier du traitement, un **design adaptatif d'enrichissement de population** peut être envisagé

Contexte

Hypothèse

- Un biomarqueur prédictif est connu avant le début de l'étude
- La population totale F (de taille N) est divisée en deux sous-populations :
 - un sous-groupe d'intérêt S (B+) de taille τN , avec τ = prévalence de S dans F
 - son complémentaire S^C (B-) de taille $(1 - \tau)N$



NB : On suppose que le seuil distinguant B+ et B- est connu

Contexte

Données de survie

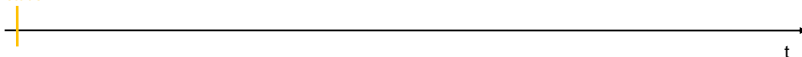
- ▶ Hazard Ratio : $HR = \frac{\lambda_T}{\lambda_C}$
 - λ_T le risque instantané de présenter l'événement dans le groupe Traitement
 - λ_C dans le groupe Contrôle
- ▶ Effet traitement : $\theta = -\log(HR)$, supposé suivre une loi normale
- ▶ Critère principal : **Survie globale (OS)**
- ▶ Analyse des données : Modèle de Cox
- ▶ Test de l'effet traitement : Test du score

Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)

Début de
l'étude



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

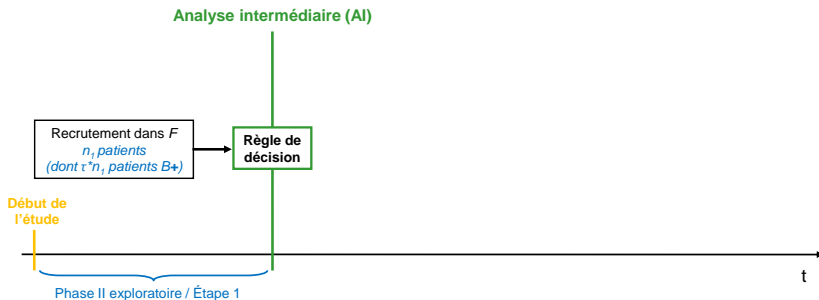
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

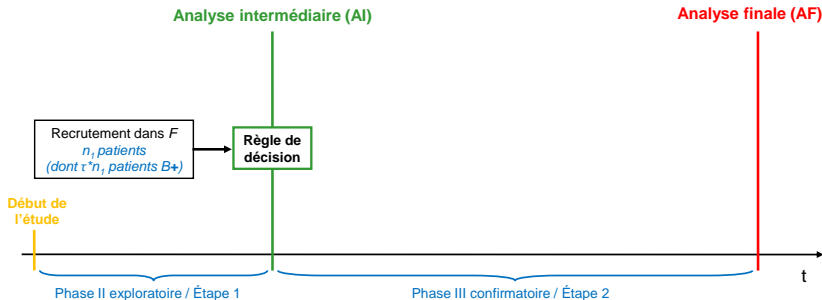
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

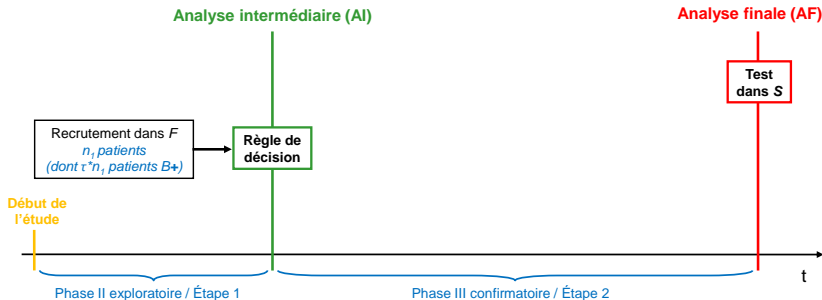
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

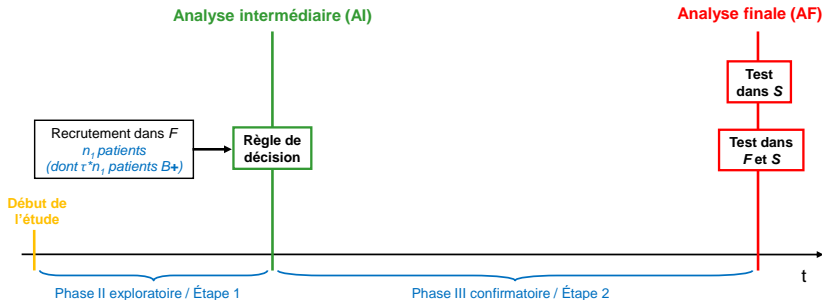
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

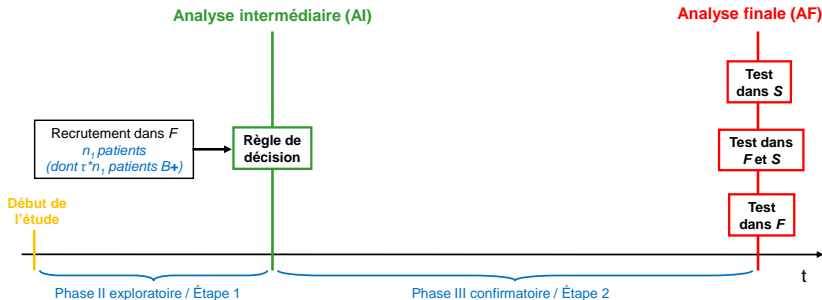
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

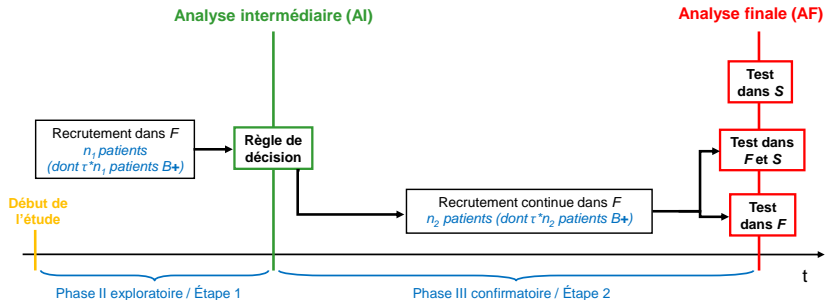
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

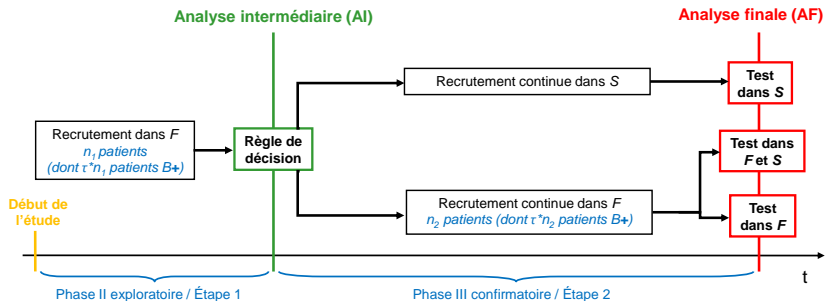
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

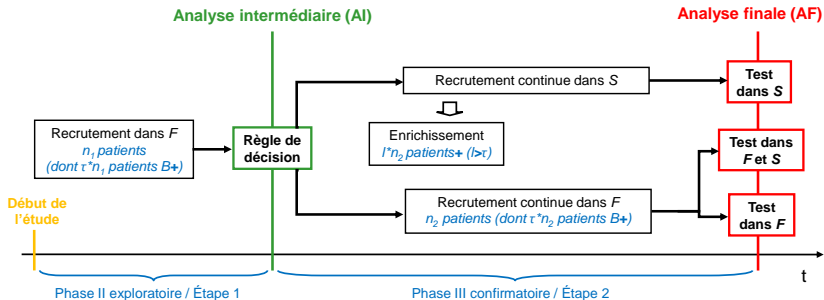
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

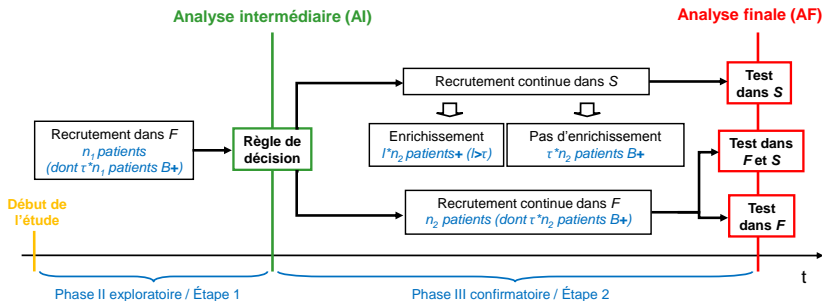
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

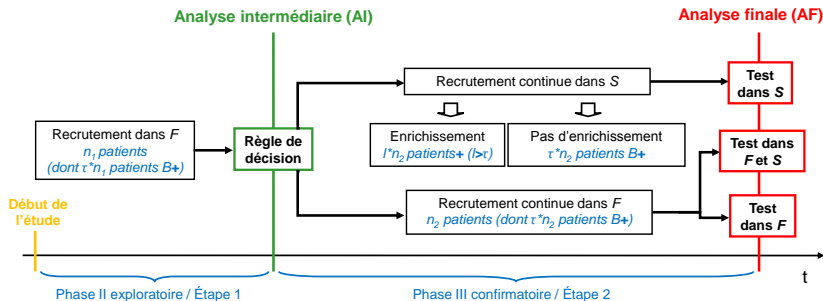
- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



Principe général

Design adaptatif d'enrichissement de population

- ▶ Peut remplacer la phase II et la phase III (design de phase II/III)
- ▶ Peut aussi être utilisé dans une phase III (design en deux étapes)



- ▶ Éventuellement arrêt pour efficacité et/ou futilité à l'AI

Problématique statistique

Contrôle de l'erreur de type I

Plusieurs sources d'inflation du risque alpha :

- ▶ Arrêt précoce pour efficacité/futilité à l'AI
- ▶ Adaptations du design basées sur les résultats de l'AI
- ▶ Problème de multiplicité des tests d'hypothèses

Règle de décision à l'analyse intermédiaire

- ▶ Sélection des hypothèses à tester lors de l'analyse finale

Revue bibliographique

Méthodes présentées dans l'article de Stallard *et al.*

- ▶ Stallard N. (2014). Adaptive designs for confirmatory clinical trials with subgroup selection. *J Biopharm Stat.*

Contrôle de l'erreur de type I

Choix des hypothèses



Articles	Combinaison des analyses	Procédure de tests multiples	Règle de décision
Brannath <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Simes	Outils bayésiens
Jenkins <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Bonferroni/Simes	Seuils de détection
Friede <i>et al.</i>	Fonction d'erreur conditionnelle	Spiessens et Debois	Epsilon-rule

Méthodes non détaillées ici

↓
Comparaison

Revue bibliographique

Méthodes présentées dans l'article de Stallard *et al.*

- ▶ Stallard N. (2014). Adaptive designs for confirmatory clinical trials with subgroup selection. *J Biopharm Stat.*

Contrôle de l'erreur de type I

Choix des hypothèses



Articles	Combinaison des analyses	Procédure de tests multiples	Règle de décision
Brannath <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Simes	Outils bayésiens
Jenkins <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Bonferroni/Simes	Seuils de détection
Friede <i>et al.</i>	Fonction d'erreur conditionnelle	Spiessens et Debois	Epsilon-rule

Méthodes non détaillées ici

↓
Comparaison

Revue bibliographique

Méthodes présentées dans l'article de Stallard *et al.*

- ▶ Stallard N. (2014). Adaptive designs for confirmatory clinical trials with subgroup selection. *J Biopharm Stat.*

Contrôle de l'erreur de type I

Choix des hypothèses



Articles	Combinaison des analyses	Procédure de tests multiples	Règle de décision
Brannath <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Simes	Outils bayésiens
Jenkins <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Bonferroni/Simes	Seuils de détection
Friede <i>et al.</i>	Fonction d'erreur conditionnelle	Spiessens et Debois	Epsilon-rule

Méthodes non détaillées ici

Comparaison

Revue bibliographique

Méthodes présentées dans l'article de Stallard *et al.*

- ▶ Stallard N. (2014). Adaptive designs for confirmatory clinical trials with subgroup selection. *J Biopharm Stat.*

Contrôle de l'erreur de type I

Choix des hypothèses



Articles	Combinaison des analyses	Procédure de tests multiples	Règle de décision
Brannath <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Simes	Outils bayésiens
Jenkins <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Bonferroni/Simes	Seuils de détection
Friede <i>et al.</i>	Fonction d'erreur conditionnelle	Spiessens et Debois	Epsilon-rule

Méthodes non détaillées ici

Comparaison

Revue bibliographique

Méthodes présentées dans l'article de Stallard *et al.*

- ▶ Stallard N. (2014). Adaptive designs for confirmatory clinical trials with subgroup selection. *J Biopharm Stat.*

Contrôle de l'erreur de type I

Choix des hypothèses



Articles	Combinaison des analyses	Procédure de tests multiples	Règle de décision
Brannath <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Simes	Outils bayésiens
Jenkins <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Bonferroni/Simes	Seuils de détection
Friede <i>et al.</i>	Fonction d'erreur conditionnelle	Spiessens et Debois	Epsilon-rule

Méthodes non détaillées ici

↓
Comparaison

Revue bibliographique

Méthodes présentées dans l'article de Stallard *et al.*

- ▶ Stallard N. (2014). Adaptive designs for confirmatory clinical trials with subgroup selection. *J Biopharm Stat.*

Contrôle de l'erreur de type I

Choix des hypothèses



Articles	Combinaison des analyses	Procédure de tests multiples	Règle de décision
Brannath <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Simes	Outils bayésiens
Jenkins <i>et al.</i>	Fonction de combinaison inverse normale	Bonferroni/Simes	Seuils de détection
Friede <i>et al.</i>	Fonction d'erreur conditionnelle	Spiessens et Debois	Epsilon-rule

Méthodes non détaillées ici



Comparaison

Notations

Hypothèses nulles

$H_0^F : \theta^F \leq 0$ avec $\theta^F =$ vrai effet du traitement dans F

$H_0^S : \theta^S \leq 0$ avec $\theta^S =$ vrai effet du traitement dans S

De même, $\theta^{S^C} =$ vrai effet du traitement dans S^C

Design en 2 étapes

	Étape 1	Étape 2
Populations	(F, S)	(F, S)
Nombres de patients	$(n_1, \tau n_1)$	$(n_2, \tau n_2)$
Statistiques de test	(Z_1^F, Z_1^S)	(Z_2^F, Z_2^S)
p-valeurs	(p_1^F, p_1^S)	(p_2^F, p_2^S)

Sommaire

Contexte

Cas d'étude

Comparaison des règles de décision

Intérêts et limites du design

Conclusions et Perspectives

Design proposé par Jenkins *et al.* : PFS à l'AI

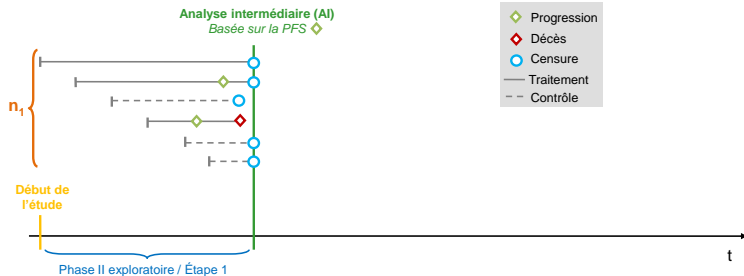


Début de
l'étude



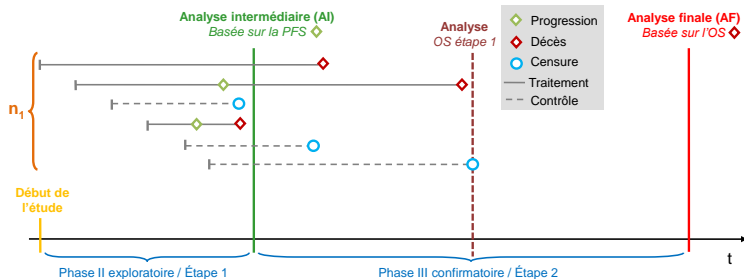
- Recrutement de n_1 patients de F dans l'étape 1
 - AI réalisée sur la PFS *après l'obtention d'un certain nombre d'événements de PFS pré-spécifié*
- Prolongement du suivi des patients de l'étape 1 *jusqu'à l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié*
- Recrutement de n_2 patients dans l'étape 2
 - AF réalisée sur l'OS *après l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié*

Design proposé par Jenkins *et al.* : PFS à l'AI



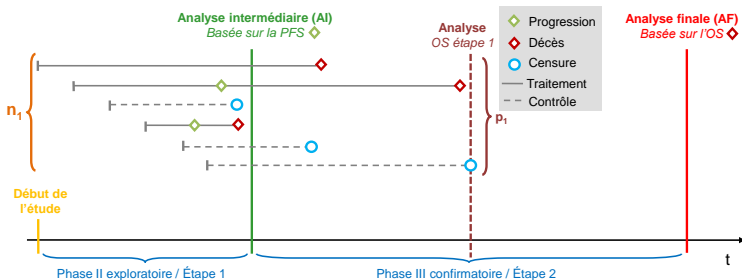
- ▶ Recrutement de n_1 patients de F dans l'étape 1
 - AI réalisée sur la PFS *après l'obtention d'un certain nombre d'événements de PFS pré-spécifié*
- ▶ Prolongement du suivi des patients de l'étape 1 *jusqu'à l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié*
- ▶ Recrutement de n_2 patients dans l'étape 2
 - AF réalisée sur l'OS *après l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié*

Design proposé par Jenkins *et al.* : PFS à l'AI



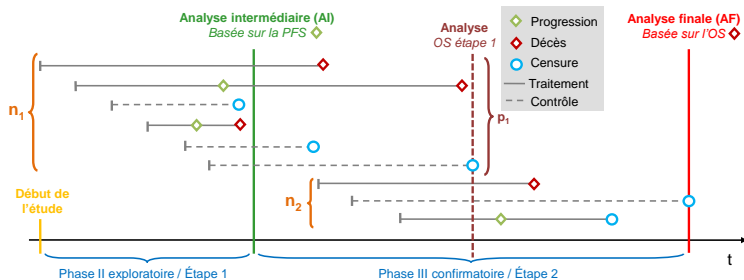
- ▶ Recrutement de n_1 patients de F dans l'étape 1
 - AI réalisée sur la PFS après l'obtention d'un certain nombre d'événements de PFS pré-spécifié
- ▶ Prolongement du suivi des patients de l'étape 1 jusqu'à l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié
- ▶ Recrutement de n_2 patients dans l'étape 2
 - AF réalisée sur l'OS après l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié

Design proposé par Jenkins et al. : PFS à l'AI



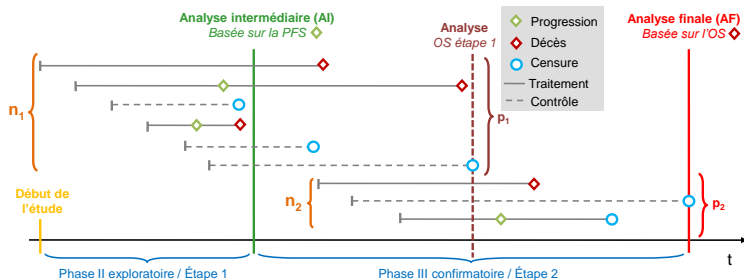
- Recrutement de n_1 patients de F dans l'étape 1
 - AI réalisée sur la PFS après l'obtention d'un certain nombre d'événements de PFS pré-spécifié
- Prolongement du suivi des patients de l'étape 1 jusqu'à l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié
- Recrutement de n_2 patients dans l'étape 2
 - AF réalisée sur l'OS après l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié

Design proposé par Jenkins et al. : PFS à l'AI



- ▶ Recrutement de n_1 patients de F dans l'étape 1
 - AI réalisée sur la PFS après l'obtention d'un certain nombre d'événements de PFS pré-spécifié
- ▶ Prolongement du suivi des patients de l'étape 1 jusqu'à l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié
- ▶ Recrutement de n_2 patients dans l'étape 2
 - AF réalisée sur l'OS après l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié

Design proposé par Jenkins et al. : PFS à l'AI



- ▶ Recrutement de n_1 patients de F dans l'étape 1
 - AI réalisée sur la PFS après l'obtention d'un certain nombre d'événements de PFS pré-spécifié
- ▶ Prolongement du suivi des patients de l'étape 1 jusqu'à l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié
- ▶ Recrutement de n_2 patients dans l'étape 2
 - AF réalisée sur l'OS après l'obtention d'un certain nombre d'événements d'OS pré-spécifié

Paramètres du design

- ▶ On suppose :
 - Prévalence : $\tau = 20\%$
 - Corrélation entre PFS et OS : $\rho = 0.7$
 - Médiane de survie globale : 15 mois
 - Médiane de survie sans progression : 4 mois
- ▶ Scénario attendu : meilleur effet dans S que dans S^C

Scénario	PFS			OS		
	HR^{S^C}	HR^S	HR^F	HR^{S^C}	HR^S	HR^F
1	0.80	0.65	0.77	0.85	0.70	0.82

Paramètres du design

- Nombre de patients et d'événements :

	Durée de recrutement	Nombre de patients recrutés	Nombre d'événements nécessaire PFS	Nombre d'événements nécessaire OS
Étape 1	12 mois	500 (F)	300	400
Étape 2				
test de H_0^S et H_0^F	24 mois	1000 (F)	-	700
test de H_0^F	24 mois	1000 (F)	-	700
test de H_0^S	24 mois	400 (S)	-	300

- **Contrôle du risque α avec la fonction de combinaison inverse normale associée au test de Simes**
 - Poids : $w_1 = \sqrt{\frac{\text{Nombre d'événements de l'étape 1}}{\text{Nombre d'événements total}}}$, $w_2 = \sqrt{1 - w_1^2}$
- $\alpha = 2.5\%$
- Nombre de simulations : 10 000
- Aucun arrêt pour efficacité n'est autorisé à l'analyse intermédiaire et aucune règle contraignante de futilité n'est appliquée

Règles de décision

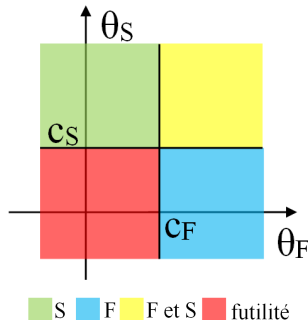
Méthodes de sélection des hypothèses à tester à l'analyse finale :

- ▶ Basées sur l'estimation de l'effet traitement dans S et F ou dans S et S^C
- ▶ De type fréquentiste ou bayésien
- ▶ Permettant ou non l'arrêt pour futilité lors de l'analyse intermédiaire
 - si oui, cela constitue une règle *non contraignante* de futilité (*non-binding futility rule*)
- ▶ Règles présentées ici :
 - Règle des seuils de détection (Friede *et al.*)
 - Règle de conditions d'influence et d'interaction (Millen *et al.*)

Règles de décision fréquentistes

Seuils de détection

- Basée sur θ^F et θ^S :

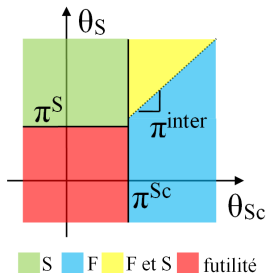


- Pré-spécification d'un seuil pour chaque population (c_F et c_S)
- Sélection des populations $j = \{F, S\}$ telles que $\theta^j > c_j$ à l'AI
- Arrêt pour futilité si $\theta^F \leq c_F$ et $\theta^S \leq c_S$

Règles de décision fréquentistes

Conditions d'influence et d'interaction

- ▶ Basée sur θ^S et θ^{Sc}



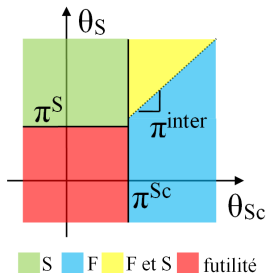
Influence

- ▶ *Condition d'influence remplie si : $\theta^{Sc} > \pi^{Sc}$*
- ▶ Arrêt pour futilité si $\theta^{Sc} \leq \pi^{Sc}$ et $\theta^S \leq \pi^S$
- ▶ *Condition d'interaction remplie si : $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > \pi^{inter}$*

Règles de décision fréquentistes

Conditions d'influence et d'interaction

- ▶ Basée sur θ^S et θ^{Sc}

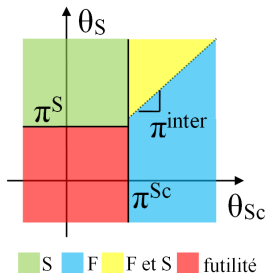


- ▶ Condition d'influence remplie si : $\theta^{Sc} > \pi^{Sc}$
- ▶ Arrêt pour futilité si $\theta^{Sc} \leq \pi^{Sc}$ et $\theta^S \leq \pi^S$
- ▶ Condition d'interaction remplie si : $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > \pi^{inter}$

Règles de décision fréquentistes

Conditions d'influence et d'interaction

- Basée sur θ^S et θ^{Sc}

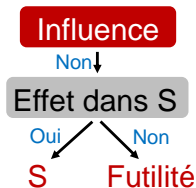
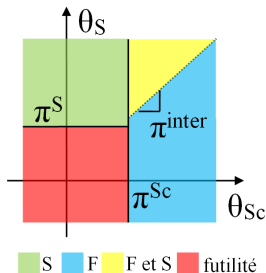


- Condition d'influence remplie si : $\theta^{Sc} > \pi^{Sc}$
- Arrêt pour futilité si $\theta^{Sc} \leq \pi^{Sc}$ et $\theta^S \leq \pi^S$
- Condition d'interaction remplie si : $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > \pi^{inter}$

Règles de décision fréquentistes

Conditions d'influence et d'interaction

- Basée sur θ^S et θ^{Sc}

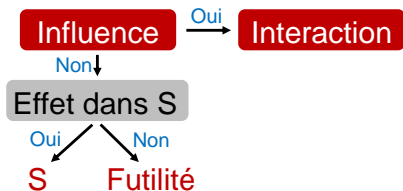
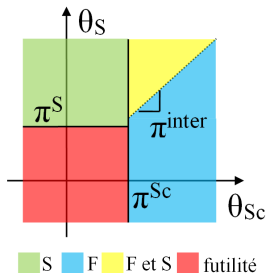


- Condition d'influence remplie si : $\theta^{Sc} > \pi^{Sc}$
- Arrêt pour futilité si $\theta^{Sc} \leq \pi^{Sc}$ et $\theta^S \leq \pi^S$
- Condition d'interaction remplie si : $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > \pi^{inter}$

Règles de décision fréquentistes

Conditions d'influence et d'interaction

- Basée sur θ^S et θ^{Sc}

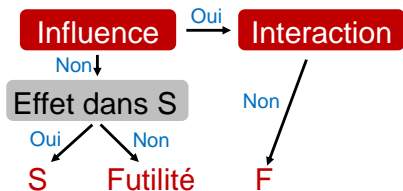
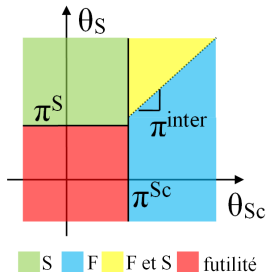


- Condition d'influence remplie si : $\theta^{Sc} > \pi^{Sc}$
- Arrêt pour futilité si $\theta^{Sc} \leq \pi^{Sc}$ et $\theta^S \leq \pi^S$
- Condition d'interaction remplie si : $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > \pi^{inter}$

Règles de décision fréquentistes

Conditions d'influence et d'interaction

- Basée sur θ^S et θ^{Sc}

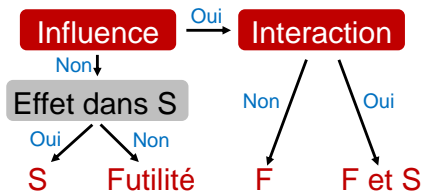
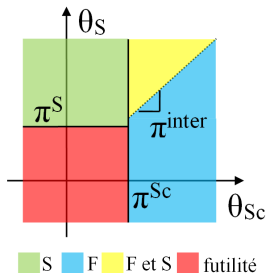


- Condition d'influence remplie si : $\theta^{Sc} > \pi^{Sc}$
- Arrêt pour futilité si $\theta^{Sc} \leq \pi^{Sc}$ et $\theta^S \leq \pi^S$
- Condition d'interaction remplie si : $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > \pi^{inter}$

Règles de décision fréquentistes

Conditions d'influence et d'interaction

- Basée sur θ^S et θ^{Sc}

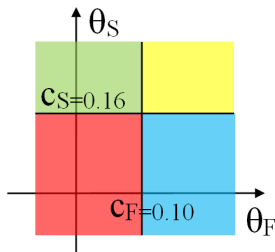


- Condition d'influence remplie si : $\theta^{Sc} > \pi^{Sc}$
- Arrêt pour futilité si $\theta^{Sc} \leq \pi^{Sc}$ et $\theta^S \leq \pi^S$
- Condition d'interaction remplie si : $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > \pi^{inter}$

Seuils dans les règles de décision

Règles fréquentistes

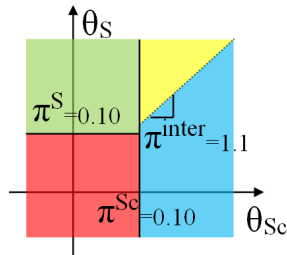
Seuils de détection



■ S ■ F ■ F et S ■ futilité

F et S sélectionnées si
 $\theta^F > 0.10$ et $\theta^S > 0.16$

Conditions d'influence et d'interaction



■ S ■ F ■ F et S ■ futilité

F et S sélectionnées si
 $\theta^{Sc} > 0.10$ et $\frac{\theta^S}{\theta^{Sc}} > 1.1$

► $\theta = 0.16 \Leftrightarrow HR = 0.85$

► $\theta = 0.10 \Leftrightarrow HR = 0.9$

Sommaire

Contexte

Cas d'étude

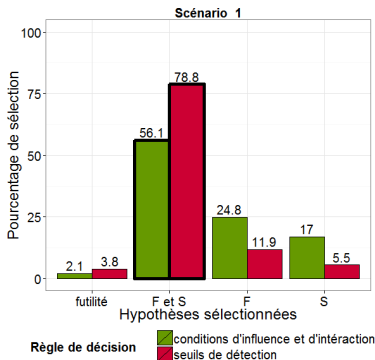
Comparaison des règles de décision

Intérêts et limites du design

Conclusions et Perspectives

Scénario attendu : on souhaite rejeter H_0^F et H_0^S

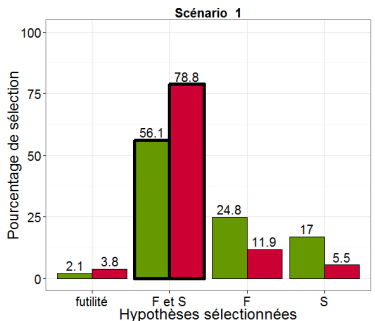
Pourcentages de *sélection* à l'AI



- Meilleure prise de décision avec Seuils de détection

Scénario attendu : on souhaite rejeter H_0^F et H_0^S

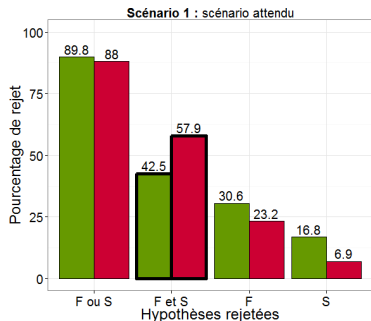
Pourcentages de *sélection* à l'AI



Règle de décision

- conditions d'influence et d'interaction
- seuils de détection

Pourcentages de *rejet* à l'AF



Règle de décision

- conditions d'influence et d'interaction
- seuils de détection

- ▶ Meilleure prise de décision avec Seuils de détection
- ▶ Donc H_0^F et H_0^S plus souvent rejetées avec Seuils de détection
- ▶ La puissance totale est néanmoins peu affectée

Scénarios « déviants »

- ▶ Le scénario observé peut être différent de celui attendu
- ▶ Étudier les règles de décision dans des scénarios « déviants » :

Scénario	Nom	PFS		OS	
		HR^{S^C}	HR^S	HR^{S^C}	HR^S
1	scénario attendu	0.80	0.65	0.85	0.70

- ▶ A : On souhaite s'arrêter pour futilité
- ▶ B : On souhaite sélectionner H_0^S uniquement
- ▶ C : On souhaite sélectionner H_0^F uniquement

Scénarios « déviants »

- ▶ Le scénario observé peut être différent de celui attendu
- ▶ Étudier les règles de décision dans des scénarios « déviants » :

Scénario	Nom	PFS		OS	
		HR^{S^C}	HR^S	HR^{S^C}	HR^S
1	scénario attendu	0.80	0.65	0.85	0.70
A	pas d'effet dans S ni S^C	1	1	1	1

- ▶ A : On souhaite s'arrêter pour futilité
- ▶ B : On souhaite sélectionner H_0^S uniquement
- ▶ C : On souhaite sélectionner H_0^F uniquement

Scénarios « déviants »

- ▶ Le scénario observé peut être différent de celui attendu
- ▶ Étudier les règles de décision dans des scénarios « déviants » :

Scénario	Nom	PFS		OS	
		HR^{S^C}	HR^S	HR^{S^C}	HR^S
1	scénario attendu	0.80	0.65	0.85	0.70
A	pas d'effet dans S ni S^C	1	1	1	1
B	pas d'effet dans S^C	1	0.65	1	0.70

- ▶ A : On souhaite s'arrêter pour futilité
- ▶ B : On souhaite sélectionner H_0^S uniquement
- ▶ C : On souhaite sélectionner H_0^F uniquement

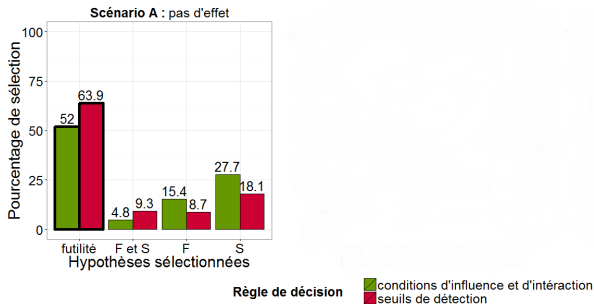
Scénarios « déviants »

- ▶ Le scénario observé peut être différent de celui attendu
- ▶ Étudier les règles de décision dans des scénarios « déviants » :

Scénario	Nom	PFS		OS	
		HR^{S^C}	HR^S	HR^{S^C}	HR^S
1	scénario attendu	0.80	0.65	0.85	0.70
A	pas d'effet dans S ni S^C	1	1	1	1
B	pas d'effet dans S^C	1	0.65	1	0.70
C	même effet dans S et S^C	0.80	0.80	0.85	0.85

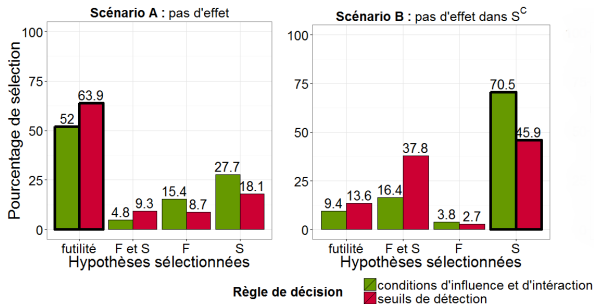
- ▶ A : On souhaite s'arrêter pour futilité
- ▶ B : On souhaite sélectionner H_0^S uniquement
- ▶ C : On souhaite sélectionner H_0^F uniquement

Scénarios « déviants »



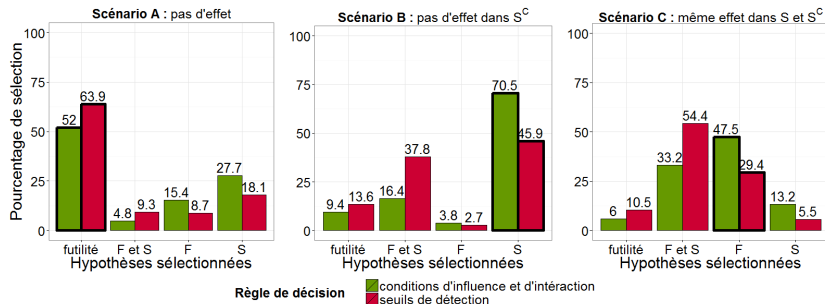
- **Scénario A : plus de futilité avec Seuils de détection**

Scénarios « déviants »



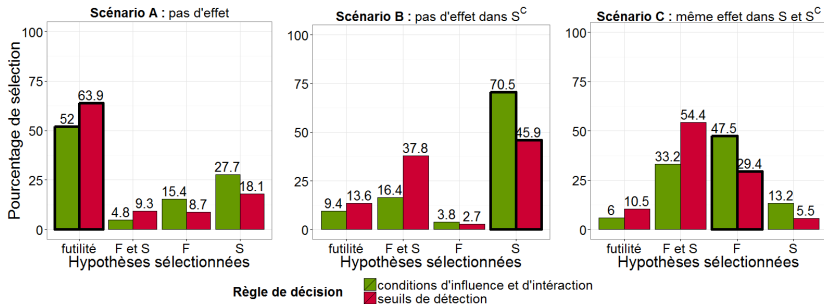
- ▶ **Scénario A** : plus de futilité avec Seuils de détection
- ▶ **Scénario B** : « bonne » hypothèse sélectionnée plus souvent avec Conditions d'influence et d'interaction

Scénarios « déviants »



- ▶ **Scénario A** : plus de futilité avec Seuils de détection
- ▶ **Scénario B et C** : « bonne » hypothèse sélectionnée plus souvent avec Conditions d'influence et d'interaction

Scénarios « déviants »



- **Scénario A** : plus de futilité avec Seuils de détection
- **Scénario B et C** : « bonne » hypothèse sélectionnée plus souvent avec Conditions d'influence et d'interaction
- Conditions d'influence et d'interaction *plus homogène* sur l'ensemble des scénarios et *plus facile à interpréter*

Sommaire

Contexte

Cas d'étude

Comparaison des règles de décision

Intérêts et limites du design

Conclusions et Perspectives

Influence des paramètres

► On distingue :

- les **paramètres non fixés** par le statisticien (prévalence, corrélation entre la PFS et l'OS)
→ des *analyses de sensibilité* sont nécessaires afin d'évaluer leur impact sur les caractéristiques opérationnelles du design
- les **paramètres fixés** (nombre d'événements de PFS à l'AI, enrichissement)
→ les simulations aident à choisir ces paramètres

Influence des paramètres

► Prévalence :

- $\tau=0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$
- Logiquement $\nearrow \tau \Rightarrow \nearrow$ puissance
- Conditions d'influence et d'interaction plus robuste

Influence des paramètres

► Prévalence :

- $\tau=0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$
- Logiquement $\nearrow \tau \Rightarrow \nearrow$ puissance
- Conditions d'influence et d'interaction plus robuste

► Nombre d'événements de PFS à l'analyse intermédiaire :

- Meilleure prise de décisions avec 400 événements au lieu de 300 *dans tous les scénarios*
- Mais l'AI est repoussée de 5 mois (17,3 mois 12,7 mois)

Influence des paramètres

► Prévalence :

- $\tau=0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$
- Logiquement $\nearrow \tau \Rightarrow \nearrow$ puissance
- Conditions d'influence et d'interaction plus robuste

► Nombre d'événements de PFS à l'analyse intermédiaire :

- Meilleure prise de décisions avec 400 événements au lieu de 300 *dans tous les scénarios*
- Mais l'AI est repoussée de 5 mois (17,3 mois 12,7 mois)

► Enrichissement :

- Gain en puissance dans le scénario attendu :

Enrichissement	Pourcentage de rejet de H_0^S sachant que S a été sélectionnée	Puissance totale
Sans : $200^1/130^2$	71.0	86.3
Avec : $400^1/300^2$	91.8	89.8

¹Nombre de patients, ²Nombre d'événements d'OS

- Influence encore plus grande dans le scénario B (gain de 15% de puissance totale)

Utilisation d'un design adaptatif d'enrichissement

- ▶ Utilisation de la règle de conditions d'influence et d'interaction
- ▶ Deux possibilités :
 - Dans une phase III : c'est alors un design en 2 étapes
 - En remplacement d'une phase II et d'une phase III
- ▶ Comparaison par rapport à une phase III en 1 étape :
 - 1500 patients recrutés pour obtenir 1100 événements d'OS
 - Les deux hypothèses nulles sont testées à la fin (test de Simes)
- ▶ Comparaison par rapport à deux phases (II et III) séparées :
 - Les mêmes nombres de patients et d'événements que dans le design adaptatif d'enrichissement sont obtenus
 - La *règle de conditions d'influence et d'interaction* est utilisée à la fin de la phase II pour choisir les hypothèses testées dans la phase III
 - Seuls les patients recrutés dans la phase III interviennent dans l'analyse finale

Utilisation d'un design adaptatif d'enrichissement

- ▶ Utilisation de la règle de conditions d'influence et d'interaction
- ▶ **Deux possibilités :**
 - Dans une phase III : c'est alors un design en 2 étapes
 - En remplacement d'une phase II et d'une phase III
- ▶ Comparaison par rapport à une phase III en 1 étape :
 - 1500 patients recrutés pour obtenir 1100 événements d'OS
 - Les deux hypothèses nulles sont testées à la fin (test de Simes)
- ▶ Comparaison par rapport à deux phases (II et III) séparées :
 - Les mêmes nombres de patients et d'événements que dans le design adaptatif d'enrichissement sont obtenus
 - La *règle de conditions d'influence et d'interaction* est utilisée à la fin de la phase II pour choisir les hypothèses testées dans la phase III
 - Seuls les patients recrutés dans la phase III interviennent dans l'analyse finale

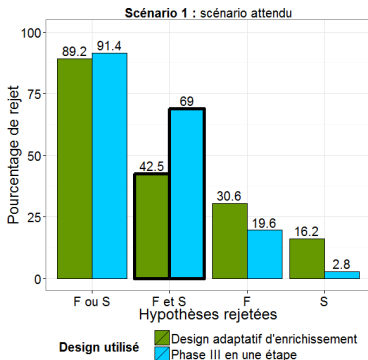
Utilisation d'un design adaptatif d'enrichissement

- ▶ Utilisation de la règle de conditions d'influence et d'interaction
- ▶ **Deux possibilités :**
 - Dans une phase III : c'est alors un design en 2 étapes
 - En remplacement d'une phase II et d'une phase III
- ▶ **Comparaison par rapport à une phase III en 1 étape :**
 - 1500 patients recrutés pour obtenir 1100 événements d'OS
 - Les deux hypothèses nulles sont testées à la fin (test de Simes)
- ▶ **Comparaison par rapport à deux phases (II et III) séparées :**
 - Les mêmes nombres de patients et d'événements que dans le design adaptatif d'enrichissement sont obtenus
 - La *règle de conditions d'influence et d'interaction* est utilisée à la fin de la phase II pour choisir les hypothèses testées dans la phase III
 - Seuls les patients recrutés dans la phase III interviennent dans l'analyse finale

Utilisation d'un design adaptatif d'enrichissement

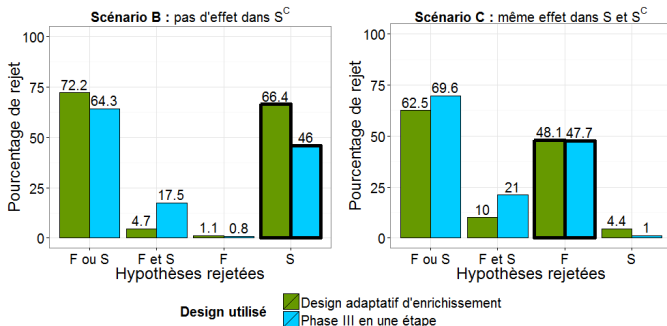
- ▶ Utilisation de la règle de conditions d'influence et d'interaction
- ▶ **Deux possibilités :**
 - Dans une phase III : c'est alors un design en 2 étapes
 - En remplacement d'une phase II et d'une phase III
- ▶ **Comparaison par rapport à une phase III en 1 étape :**
 - 1500 patients recrutés pour obtenir 1100 événements d'OS
 - Les deux hypothèses nulles sont testées à la fin (test de Simes)
- ▶ **Comparaison par rapport à deux phases (II et III) séparées :**
 - Les mêmes nombres de patients et d'événements que dans le design adaptatif d'enrichissement sont obtenus
 - La *règle de conditions d'influence et d'interaction* est utilisée à la fin de la phase II pour choisir les hypothèses testées dans la phase III
 - Seuls les patients recrutés dans la phase III interviennent dans l'analyse finale

Dans une phase III : scénario attendu



- Les deux hypothèses nulles sont rejetées plus souvent dans la phase III en 1 étape

Dans une phase III : scénarios déviants



- ▶ Scénario B : le design adaptatif d'enrichissement est plus puissant grâce notamment à l'enrichissement
- ▶ Scénario C : phase III en une étape plus puissante

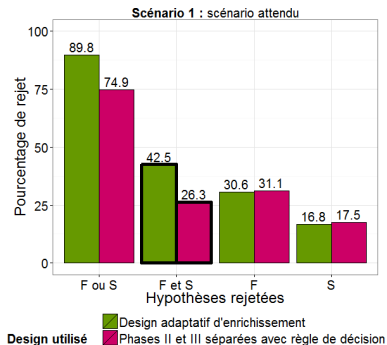
Dans une phase III : nombre de patients recrutés

- Pour le design adaptatif d'enrichissement, le nombre de patients correspond seulement aux cas où l'étude a continué à l'étape 2

Scénario	Design adaptatif d'enrichissement	Phase III en une étape
1	1396	1500
B	1033	1500
C	1415	1500

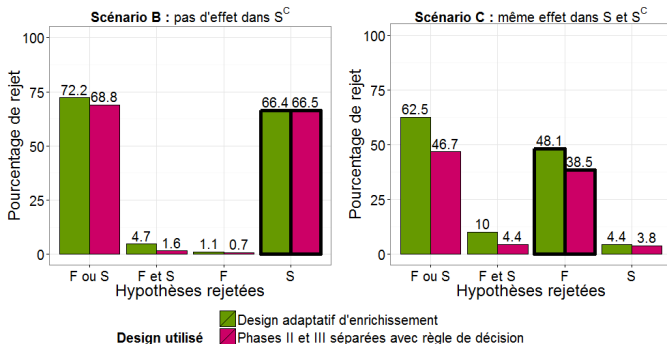
- Gain en nombre de patients dans le design adaptatif d'enrichissement, en particulier dans le scénario B

À la place de deux phases séparées : scénario attendu



- Le design adaptatif d'enrichissement est beaucoup plus puissant

À la place de deux phases séparées : scénarios déviants



- Le design adaptatif d'enrichissement est plus puissant

Sommaire

Contexte

Cas d'étude

Comparaison des règles de décision

Intérêts et limites du design

Conclusions et Perspectives

Conclusions et Perspectives

- ▶ Les méthodes de combinaison des analyses et d'ajustement pour la multiplicité sont proches
- ▶ Les règles de décision ont un impact très important sur les résultats
 - L'étape de calibration est primordiale
 - Travail sur l'amélioration des règles existantes / la création de nouvelles règles
 - Dérivation de priors dans les règles bayésiennes
- ▶ Programme R permettant d'évaluer les caractéristiques opérationnelles du design
 - Implémentation à partir du package *asd* de R
 - Implémentation des nouvelles méthodes

Conclusions et Perspectives

- ▶ Les méthodes de combinaison des analyses et d'ajustement pour la multiplicité sont proches
- ▶ Les règles de décision ont un impact très important sur les résultats
 - L'étape de calibration est primordiale
 - Travail sur l'amélioration des règles existantes / la création de nouvelles règles
 - Dérivation de priors dans les règles bayésiennes
- ▶ Programme R permettant d'évaluer les caractéristiques opérationnelles du design
 - Implémentation à partir du package *asd* de R
 - Implémentation des nouvelles méthodes

Conclusions et Perspectives

- ▶ Les méthodes de combinaison des analyses et d'ajustement pour la multiplicité sont proches
- ▶ Les règles de décision ont un impact très important sur les résultats
 - L'étape de calibration est primordiale
 - Travail sur l'amélioration des règles existantes / la création de nouvelles règles
 - Dérivation de priors dans les règles bayésiennes
- ▶ Programme R permettant d'évaluer les caractéristiques opérationnelles du design
 - Implémentation à partir du package *asd* de R
 - Implémentation des nouvelles méthodes

Conclusions et Perspectives





- ▶ Un design adaptatif d'enrichissement de population est très intéressant pour remplacer la phase II et la phase III, et aussi dans une phase III si l'effet dans θ^{S^C} est incertain
- ▶ Quelques pistes de travail :
 - L'enrichissement dans l'étape 2 pourrait être adapté à l'AI en fonction de la puissance conditionnelle
 - Considération de plusieurs biomarqueurs
 - Designs ne supposant pas la connaissance préalable du biomarqueur
 - ...

Conclusions et Perspectives

- ▶ Un design adaptatif d'enrichissement de population est très intéressant pour remplacer la phase II et la phase III, et aussi dans une phase III si l'effet dans θ^{SC} est incertain
- ▶ Quelques pistes de travail :
 - L'enrichissement dans l'étape 2 pourrait être adapté à l'AI en fonction de la puissance conditionnelle
 - Considération de plusieurs biomarqueurs
 - Designs ne supposant pas la connaissance préalable du biomarqueur
 - ...

Merci de votre attention

Références :

-  Stallard N, Hamborg T, Parsons N, Friede T (2014). Adaptive designs for confirmatory clinical trials with subgroup selection. *J Biopharm Stat.* 24(1) :168-87.
-  Brannath W, Zuber E, Branson M, Bretz F, Gallo P, Posch M, Racine-Poon A (2009). Confirmatory adaptive designs with Bayesian decision tools for a targeted therapy in oncology. *Stat Med.* 28(10) :1445-63.
-  Jenkins M, Stone A, Jennison C (2011). An adaptive seamless phase II/III design for oncology trials with subpopulation selection using correlated survival endpoints. *Pharm Stat.* 10(4) :347-56.
-  Friede T, Parsons N, Stallard N (2012). A conditional error function approach for subgroup selection in adaptive clinical trials. *Stat Med.* 31(30) :4309-20.

Exponentielle bivariée : méthode des copules

- ▶ Simulation selon une loi normale bivariée :

$$(Z^{PFS}, Z^{OS}) \sim \mathcal{N} \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{pmatrix} \right)$$

où ρ est la corrélation entre la PFS et l'OS.

- ▶ On se ramène ensuite à une distribution uniforme sur $[0,1]$:

$$(U^{PFS}, U^{OS}) = (\Phi(Z^{PFS}), \Phi(Z^{OS}))$$

- ▶ Méthode de l'inversion de la fonction de répartition :

$$(X^{PFS}, X^{OS}) = (\mathcal{G}(Z^{PFS}), \mathcal{G}(Z^{OS}))$$

où $\mathcal{G} = F^{-1}(U) = \frac{-\log(u)}{\lambda}$, $u \in [0,1]$ pour une loi $\mathcal{E}(\theta)$.

Le paramètre λ est différent selon les groupes de patients :

- ▶ $\lambda = \log(2)/\text{médiane de survie}$ pour le groupe contrôle
- ▶ $\lambda = HR^S \times \log(2)/\text{médiane de survie}$ pour S traité
- ▶ $\lambda = HR^{S^C} \times \log(2)/\text{médiane de survie}$ pour S^C traité

Contrôle du risque α dans les designs adaptatifs

Fonction de combinaison

- Fonction $C(p_1, p_2)$ croissante en p_1 et p_2
- Frontières d'arrêt α_0 , α_1 et c : **rejet de H_0 si $C(p_1, p_2) \leq c$**

Étape 1

p_1

Étape 2

p_2

Analyse finale

$C(p_1, p_2)$

$> \alpha_0$
futilité

$\leq \alpha_1$
efficacité

$\in]\alpha_1; \alpha_0]$
aller à l'étape 2

$> c$
accepter H_0

$\leq c$
rejeter H_0

→ α_0 , α_1 et c calculées avec une fonction de dépense du risque

Remarque : la règle de futilité représente ici une règle *contraignante* de futilité (binding futility rule)

Cas particulier : si pas d'arrêt pour efficacité ($\alpha_1 = 0$) ni de règle contraignante (binding) de futilité ($\alpha_0 = 1$) : **test final réalisé au niveau $c = \alpha$**

Contrôle du risque α dans les designs adaptatifs

Fonction de combinaison

- ▶ fonction $C(p_1, p_2)$ croissante en p_1 et p_2
- ▶ frontières d'arrêt α_0 , α_1 et c : **rejet de H_0 si $C(p_1, p_2) \leq c$**
 - arrêt pour futilité à l'AI si $p_1 > \alpha_0$
 - arrêt pour efficacité à l'AI si $p_1 \leq \alpha_1$
 - rejet de H_0 à l'AF si $\alpha_1 < p_1 \leq \alpha_0$ et $C(p_1, p_2) < c$

Test à un niveau $\alpha \Rightarrow c$ vérifie :

$$\alpha_1 + \int_{\alpha_1}^{\alpha_0} \int_0^1 I_{[C(x,y) \leq c]} dy dx = \alpha$$

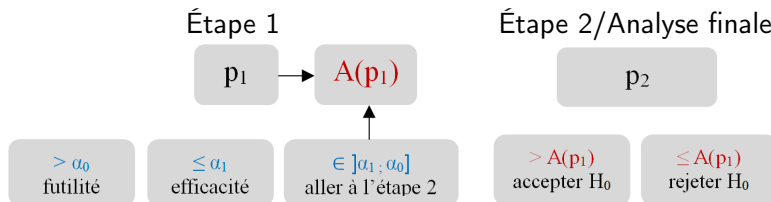
Cas particulier :

- ▶ pas d'arrêt pour efficacité : $\alpha_0 = 1$
- ▶ pas de règle contraignante (binding) de futilité : $\alpha_1 = 0$

Contrôle du risque α dans les designs adaptatifs

Fonction d'erreur conditionnelle

- Fonction d'erreur conditionnelle $A(p_1) = P_{H_0}(\text{rejeter } H_0 | p_1)$
- Test final réalisé au niveau de $A(p_1)$: H_0 rejetée si $p_2 \leq A(p_1)$



Contrôle du risque α dans les designs adaptatifs

Fonction d'erreur conditionnelle

- ▶ Fonction d'erreur conditionnelle $A(p_1) = P_{H_0}(\text{rejeter } H_0 | p_1)$
 - $E_{H_0}(A) \leq \alpha$
 - si $A(p_1) = 1$, arrêt pour efficacité
 - si $A(p_1) = 0$, arrêt pour futilité
- ▶ Test final réalisé au niveau de $A(p_1)$: H_0 rejetée si $p_2 < A(p_1)$

Définition par rapport à une fonction de combinaison $C(p_1, p_2)$:

$$A(p_1) = \begin{cases} 1 & \text{si } p_1 \leq \alpha_0 \\ \max_{x \in [0,1]} \{x | C(p_1, x) \leq c\} & \text{si } \alpha_0 < p_1 < \alpha_1 \\ 0 & \text{si } p_1 > \alpha_1 \end{cases}$$

Définition directe d'une fonction $A(p_1)$ monotone non décroissante telle que :

$$\alpha_1 + \int_{\alpha_1}^{\alpha_0} A(p_1) dp_1 = \alpha$$

Multiplicité : Contrôle du FWER

- ▶ Design en 1 étape permettant de tester 2 hypothèses nulles H_0^F et H_0^S (= famille d'hypothèses nulles $\{H_0^F, H_0^S\}$) :
 - (Z^F, p^F) pour la population totale F
 - (Z^S, p^S) pour le sous-groupe d'intérêt S
- ▶ 3 intersections d'hypothèses impliquant H_0^F et H_0^S :
- ▶ **Principe des tests fermés** : rejet de H_0^F au niveau α si rejet de

$$\begin{cases} H_0^F \cap H_0^S \\ H_0^F \end{cases} \text{ au niveau } \alpha$$
- ▶ Procédures de tests multiples classiques pour tester $H_0^F \cap H_0^S$:
Bonferroni, Simes et Spiessens et Debois

$$\begin{matrix} H_0^F \cap H_0^S \\ p^{FS} \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} H_0^F \\ p^F \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} H_0^S \\ p^S \end{matrix}$$

Multiplicité : Contrôle du FWER

- Design en 1 étape permettant de tester 2 hypothèses nulles H_0^F et H_0^S (= famille d'hypothèses nulles $\{H_0^F, H_0^S\}$) :
 - (Z^F, p^F) pour la population totale F
 - (Z^S, p^S) pour le sous-groupe d'intérêt S
- 3 intersections d'hypothèses impliquant H_0^F et H_0^S :

$H_0^F \cap H_0^S$
 p^{FS}

H_0^F
 p^F

H_0^S
 p^S
- Principe des tests fermés : rejet de H_0^F au niveau α si rejet de $\begin{cases} H_0^F \cap H_0^S \\ H_0^F \end{cases}$ au niveau α
- Procédures de tests multiples classiques pour tester $H_0^F \cap H_0^S$:
Bonferroni, Simes et Spiessens et Debois

Procédure de tests multiples

Bonferroni (4)

Rejet de $H_0^F \cap H_0^S$ si $p^F < \frac{\alpha}{2}$ ou $p^S < \frac{\alpha}{2}$

$$\Rightarrow p_{FS} = \min(1, 2\min(p_F, p_S))$$

Simes (2,3,4)

Rejet de $H_0^F \cap H_0^S$ si $\min(p^F, p^S) < \frac{\alpha}{2}$ ou $\max(p^F, p^S) < \alpha$

$$\Rightarrow p_{FS} = \min(2\min(p^F, p^S), \max(p^F, p^S))$$

Spießens et Debois (5), test paramétrique qui prend en compte la corrélation entre Z^F et Z^S

$$\begin{pmatrix} Z^F \\ Z^S \end{pmatrix} \sim_{H_0^{FS}} \mathcal{MN} \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & \sqrt{\tau} \\ \sqrt{\tau} & 1 \end{pmatrix} \right)$$

$$\Rightarrow p_{FS} = 1 - \int_{-\infty}^{Z_{\max}} \Phi\left(\frac{Z_{\max} - \sqrt{\tau} Z^F}{\sqrt{1-\tau}}\right) \Phi(Z^F), \text{ avec } Z_{\max} = \max(Z^F, Z^S)$$

Procédure de tests multiples

Spiessens et Debois, prise en compte de la corrélation entre Z^F et Z^S

$$\begin{pmatrix} Z^F \\ Z^S \end{pmatrix} \sim_{H_0^{F,S}} \text{MN} \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & \sqrt{\tau} \\ \sqrt{\tau} & 1 \end{pmatrix} \right)$$

$$P(Z^F < z_{\alpha_F} \text{ ou } Z^S < z_{\alpha_S} | H_0^{F,S}) = \alpha$$

$$P(\sqrt{\tau}Z^S + \sqrt{(1-\tau)}Z^{S^c} \leq z_{\alpha_F}, Z^S \leq z_{\alpha_S} | H_0^{F,S}) = 1 - \alpha$$

$$\dots$$

$$\int_{-\infty}^{z_{\alpha_S}} \Phi\left(\frac{z_{\alpha_F} - \sqrt{\tau}Z^S}{\sqrt{(1-\tau)}}\right) \phi(Z^S) dZ^S = 1 - \alpha$$

En posant $\alpha_F = \alpha_S$ et $Z^{\max} = \max(Z^S, Z^F)$,

$$\Rightarrow p_{FS} = 1 - \int_{-\infty}^{Z^{\max}} \Phi\left(\frac{Z^{\max} - \sqrt{\tau}Z^F}{\sqrt{1-\tau}}\right) \phi(Z^F)$$

Procédure adaptative de tests multiples

1) Test dans F et S

Étape 1

$$p_1^{FS}$$

Étape 2

$$p_2^{FS}$$

Analyse finale

$$C(p_1^{FS}, p_2^{FS})$$

$$p_1^F$$

$$p_1^S$$

$$p_2^F$$

$$p_2^S$$

$$C(p_1^F, p_2^F)$$

$$C(p_1^S, p_2^S)$$

⇒ Combinaison de p-valeurs + procédure de tests fermés

Procédure adaptative de tests multiples

1) Test dans F et S : test de H_0^F

Étape 1

p_1^{FS}

Étape 2

p_2^{FS}

Analyse finale

$C(p_1^{FS}, p_2^{FS})$

p_1^F

p_1^S

p_2^F

p_2^S

$C(p_1^F, p_2^F)$

$C(p_1^S, p_2^S)$

\Rightarrow Rejet de H_0^F si $C(p_1^{FS}, p_2^{FS}) \leq c$ et $C(p_1^F, p_2^F) \leq c$

Procédure adaptative de tests multiples

1) Test dans F et S : test de H_0^S

Étape 1

p_1^{FS}

Étape 2

p_2^{FS}

Analyse finale

$C(p_1^{FS}, p_2^{FS})$

p_1^F

p_1^S

p_2^F

p_2^S

$C(p_1^F, p_2^F)$

$C(p_1^S, p_2^S)$

\Rightarrow Rejet de H_0^S si $C(p_1^{FS}, p_2^{FS}) \leq c$ et $C(p_1^S, p_2^S) \leq c$

Procédure adaptative de tests multiples

2) Test dans F uniquement : test de H_0^F

Étape 1

p_1^{FS}

Étape 2

p_2^F

Analyse finale

$C(p_1^{FS}, p_2^F)$

p_1^F

p_1^S

p_2^F

$C(p_1^F, p_2^F)$

\Rightarrow Rejet de H_0^F si $C(p_1^{FS}, p_2^F) \leq c$ et $C(p_1^F, p_2^F) \leq c$

Procédure adaptative de tests multiples

3) Test dans S uniquement : test de H_0^S

Étape 1

p_1^{FS}

Étape 2

p_2^S

Analyse finale

$C(p_1^{FS}, p_2^S)$

p_1^F

p_1^S

p_2^S

$C(p_1^S, p_2^S)$

\Rightarrow Rejet de H_0^S si $C(p_1^{FS}, p_2^S) \leq c$ et $C(p_1^S, p_2^S) \leq c$

Contrôle du risque α dans les designs adaptatifs

Vérification de la condition p-clud

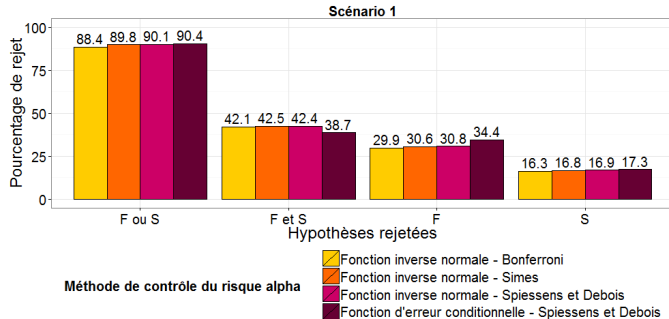
- ▶ Les p-valeurs p_1 et p_2 n'ont en fait pas besoin d'être indépendantes
- ▶ Il suffit qu'elles soient p-clud :

$$P_{H_0}(p_1 \leq \alpha) \leq \alpha \text{ et } P_{H_0}(p_2 \leq \alpha | p_1) \leq \alpha, \forall \alpha \in [0, 1]$$

→ la condition p-clud est vérifiée dès que les p-valeurs proviennent d'échantillons indépendants

→ on verra comment vérifier cette condition dans le cas de données de survie

Combinaison des analyses et procédure de tests multiples



- Très peu de différence entre les méthodes en termes de puissance totale (« F ou S »)

Vérification de la condition p-clud

Si des informations contribuant à Z_2 sont aussi utilisées pour adapter le design à l'AI, un biais est introduit.

→ 2 méthodes différentes sont proposées par les auteurs pour garantir la condition p-clud dans le cas de données de survie :

► **Jenkins *et al.***

- le prolongement de suivi des patients de l'étape 1 pendant l'étape 2 contribue à l'étape 1

► **Brannath *et al.***

- le prolongement de suivi des patients de l'étape 1 pendant l'étape 2 contribue à l'étape 2
- calcul des p-valeurs basé sur des incréments du logrank, afin de se ramener à des p-valeurs vérifiant la condition p-clud
- stratification du modèle de Cox dans F sur l'appartenance à S ou S^C nécessaire dans le cas de sélection de population

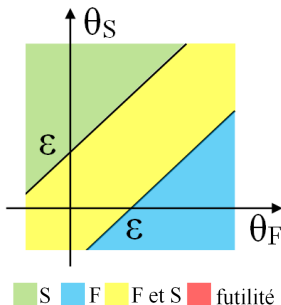
Critère à court terme (PFS) / critère à long terme (OS)

- ▶ La survie globale (OS) est un critère long à obtenir, **Jenkins *et al.*** proposent de baser l'AI sur un critère plus rapide comme la **survie sans progression (PFS)**
 - ▶ L'AF combine les p-valeurs basées sur le critère à long terme des deux étapes :
 - (p_1^F, p_1^S) basées sur l'OS des patients recrutés dans l'étape 1 suivis jusqu'à l'observation du nombre d'événements requis pour cette étape
 - (p_2^F, p_2^S) basées sur l'OS des patients recrutés dans l'étape 2
- ⇒ pré-spécifier le nombre d'événements nécessaire à l'étape 1 pour l'OS afin de garantir la condition p-clud

Règles de décision

Epsilon rule (Friede *et al.*)

- Basée sur θ^F et θ^S :



- Pré-spécification d'un seuil $\epsilon \geq 0$
- Sélection des populations F et S si $|\theta^F - \theta^S| < \epsilon$, sinon, sélection de la population présentant le plus grand effet traitement (pas d'arrêt pour futilité)

Règles de décision

Règle bayésienne basée sur des probabilités prédictives (Brannath *et al.*)

- ▶ Choix seulement entre $[S]$ et $[F \text{ et } S]$ avec cette règle (suppose par défaut l'efficacité dans S)
 - PP = Probabilité prédictive dans $[F \text{ et } S]$ et $[S]$
 - P^{S^c} = Probabilité a posteriori que $\theta^{S^c} \geq \delta$
 - ▶ Arrêt pour futilité si $PP^{FetS} \leq \pi^{FetS}$ et $PP^S \leq \pi^S$
 - ▶ Continuer avec S si
 - $PP^{FetS} \leq \pi^{FetS}$ et $PP^S > \pi^S$
 ou
 - $PP^{FetS} > \pi^{FetS}$ et $PP^S > \pi^S$ et $P^{S^c} < \pi^{S^c}$
 - ▶ Continuer avec F et S si
 - $PP^{FetS} > \pi^{FetS}$ et $PP^S \leq \pi^S$
 ou
 - $PP^{FetS} > \pi^{FetS}$ et $PP^S > \pi^S$ et $P^{S^c} \geq \pi^{S^c}$
- pré-spécification des seuils π^S , π^{FetS} , π^{S^c} et δ

Règles de décision bayésiennes

On note X les données de l'AI.

Rappel : on suppose que l'effet traitement θ suit une loi normale.

Conditions d'influence et d'interaction bayésienne

- ▶ $\theta^{SC} \geq \pi^{SC}$ devient $P(\theta^{SC} \geq \pi^{SC} | X) \geq \gamma^{SC}$
- ▶ $\frac{\theta^S}{\theta^{SC}} \geq \pi^{inter}$ devient $P(\frac{\theta^S}{\theta^{SC}} \geq \pi^{inter} | X) \geq \gamma^{inter}$
- ▶ $\theta^S \geq \pi^S$ devient $P(\theta^S \geq \pi^S | X) \geq \gamma^S$

Seuils de détection bayésienne

- ▶ $\theta^F > c_F$ devient $P(\theta^F > c_F | X) \geq \gamma^F$
- ▶ $\theta^S > c_S$ devient $P(\theta^S > c_S | X) \geq \gamma^S$

→ une *loi a priori normale* est considérée dans chaque cas (*lois conjuguées*).

Seuils dans les règles de décision

Règles bayésiennes

- ▶ On garde les seuils c_F , c_S , π^F , π^S et π^{inter} définis dans les règles fréquentistes
- ▶ X =données de l'AI
- ▶ Seuils de probabilités entre 50% et 60% :

Seuils de détection

$$P(c_S > 0.16|X) > 60\%$$

$$P(c_F > 0.10|X) > 60\%$$

Conditions d'influence et d'interaction

$$P(\pi^S > 0.10|X) > 60\%$$

$$P(\pi^{SC} > 0.10|X) > 60\%$$

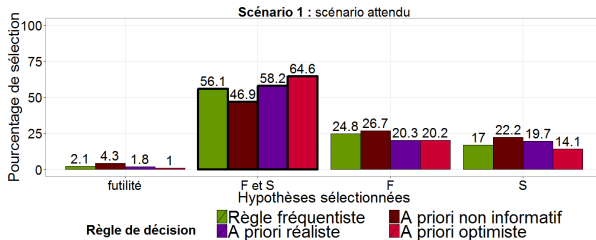
$$P(\frac{\theta^S}{\theta^{SC}} > 1.1|X) > 50\%$$

Règles de décisions bayésiennes

- ▶ Illustration avec la *règle de conditions d'influence et d'interaction bayésienne*
- ▶ Trois types d'a priori ont été testés (tous des lois normales) :
 - non informatif
 - réaliste
 - optimiste

Règles de décisions bayésiennes

- ▶ Illustration avec la *règle de conditions d'influence et d'interaction bayésienne*
- ▶ Trois types d'a priori ont été testés (tous des lois normales) :
 - non informatif
 - réaliste
 - optimiste
- ▶ Pourcentages de sélection dans le scénario attendu :



- ▶ Meilleure prise de décision avec a priori informatifs

Règles de décisions bayésiennes

- ▶ Amélioration des pourcentages de sélection dans le scénario 1, au détriment des autres scénarios
- ▶ Intérêt du bayésien dans la communication des résultats :
 - prise en compte de l'incertitude associée aux effets traitement à l'AI
 - probabilité a posteriori peut être plus simple à communiquer :
« la probabilité que l'effet traitement soit supérieur au seuil fixé est de 70% »
 - la règle fréquentiste ne permet pas de quantifier cette probabilité

Règles de décision bayésiennes

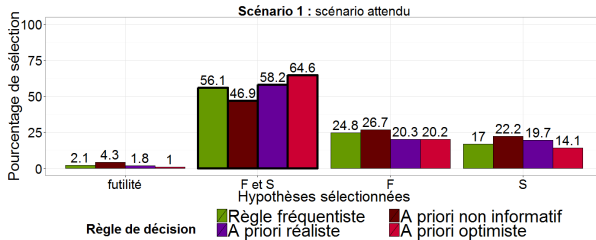
- ▶ Trois types d'a priori ont été testés (tous des lois normales) :

A priori	Prior sur HR_{PFS}^S		Prior sur HR_{PFS}^C	
	Moyenne	Variance	Moyenne	Variance
Non inf.	1	1000000	1	1000000
Réaliste	HR_{PFS}^S attendu + 0,05	0,15	HR_{PFS}^C attendu + 0,05	0,03
Optimiste	HR_{PFS}^S attendu	0,15	HR_{PFS}^C attendu	0,03

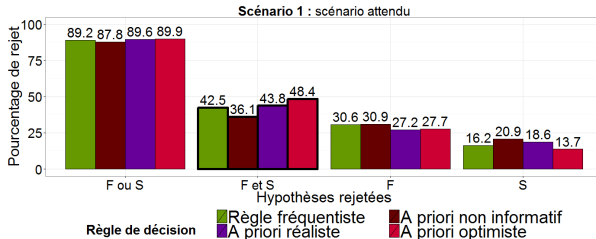
- ▶ La variance des priors informatifs correspond à celle d'une phase II avec 200 patients (150 événements de PFS)
- ▶ Illustration avec la règle de conditions d'influence et d'interaction bayésienne

Règle de conditions d'influence et d'interaction bayésienne

► Pourcentages de sélection :

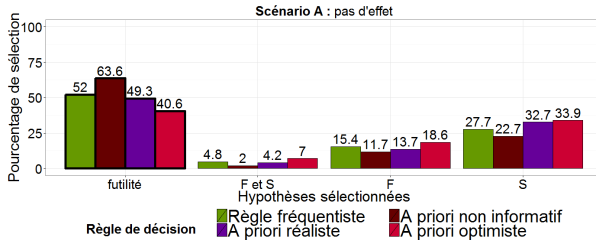


► Pourcentages de rejet :

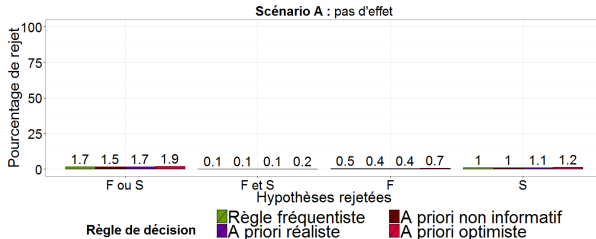


Règle de conditions d'influence et d'interaction bayésienne

► Pourcentages de sélection :

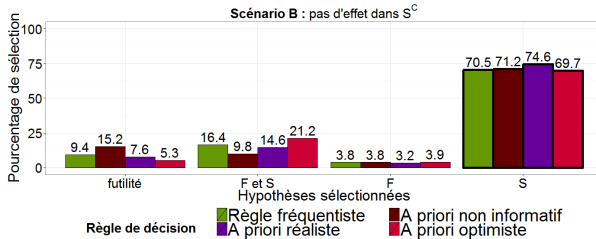


► Pourcentages de rejet :

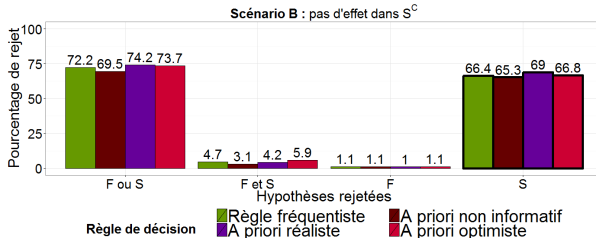


Règle de conditions d'influence et d'interaction bayésienne

► Pourcentages de sélection :

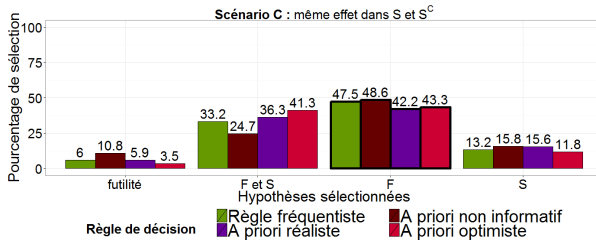


► Pourcentages de rejet :



Règle de conditions d'influence et d'interaction bayésienne

► Pourcentages de sélection :



► Pourcentages de rejet :

