
Planification d'essais cliniques reposant sur les différences de quantiles de survie

Beatriz Farah Norões Gonçalves^{*1,2,3}, Xavier Paoletti^{2,3}, Olivier Bouaziz , and Aurelien Latouche²

¹Mathématiques Appliquées Paris 5 (MAP5 - UMR 8145) – Institut National des Sciences Mathématiques et de leurs Interactions - CNRS Mathématiques, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paris Cité – UFR Mathématiques et Informatique, 45 rue des Saints-Pères 75270 PARIS CEDEX 06, France

²Cancer et génome: Bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie d'un système complexe – Mines Paris - PSL (École nationale supérieure des mines de Paris), Institut Curie [Paris], Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – 26 rue d'Ulm - 75248 Paris cedex 05, France

³Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ) – Institut Curie, Inserm U900, Mines Paris Tech, PSL Research University – 55 avenue de Paris - 78035 Versailles cedex, France

Résumé

Lors de l'évaluation de l'effet d'un traitement, il est courant de se fier au rapport de risques, généralement estimé sous un modèle de Cox. Dans les essais cliniques randomisés, des méthodes existent déjà pour déterminer la taille de l'échantillon lorsque l'estimand est un rapport de risque, fondé soit sur le test du log-rank (D. Schoenfeld, 1981), soit sur le modèle de Cox (D. A. Schoenfeld, 1983). Cependant, certains traitements peuvent avoir un effet tardif et l'hypothèse de risques proportionnels du modèle de Cox n'est plus vérifiée. Dans nos recherches, nous nous intéressons à la comparaison des effets des traitements de l'immunothérapie et de la chimiothérapie dans la survie des patients atteints de cancer. Le mécanisme d'action indirecte de l'immunothérapie implique un effet de traitement retardé, ce qui viole l'hypothèse de risque proportionnel sur laquelle repose le modèle de Cox. Ainsi, nous proposons de nous affranchir de l'hypothèse de risque proportionnel et d'utiliser la différence de quantiles de temps de survie comme paramètre à estimer car :

cela permet de quantifier des effets de traitement différents en fonction des quantiles;

la régression quantile ne fait pas l'hypothèse de risque proportionnel, ce qui permet de prendre en compte les effets tardifs liés à l'immunothérapie;

cela nous fournit une interprétation clinique du bénéfice d'un traitement par rapport à l'autre comme fonction du temps.

Notre objectif est de proposer une formule de calcul du nombre de sujets nécessaires pour évaluer les effets du traitement sur la différence de quantiles.

*Intervenant

Les propositions actuelles des tests d'égalité de quantiles ont une faible puissance. Une méthode prometteuse a été développée par Kosorok (1999), qui permet notamment de tester simultanément l'égalité de différents quantiles à un temps donné ou l'égalité du même quantile à différents temps d'analyse. Nous présentons une version corrigée du test de Kosorok qui repose sur une méthode de rééchantillonnage pour l'estimation de la densité de survie des groupes de traitement comme suggéré par Lin et al. (2015).

Nous établissons également une expression explicite de la puissance ce qui nous permet d'en déduire une formule pour le calcul du nombre de sujets. Des études de simulation approfondies qui comparent la puissance de cette méthode avec les autres méthodes existantes dans la littérature sont également présentées.

Nous présentons les résultats des simulations dans le cadre des risques proportionnels ainsi que non proportionnels (effet tardifs). Nous considérons également des simulations avec des distributions à queues lourdes afin de pouvoir détecter l'effet du traitement à long terme dans le contexte des études sur le cancer.