

Double randomisation séquentielle.

Peut-on encore interpréter les résultats de la première randomisation ?

Loïc LEBELLEC, <u>André Michel BIMBAI</u>, Emilie BOGART, Marie-Cécile LE DELEY **Centre Oscar Lambret, Lille** 

Oscar Lambret

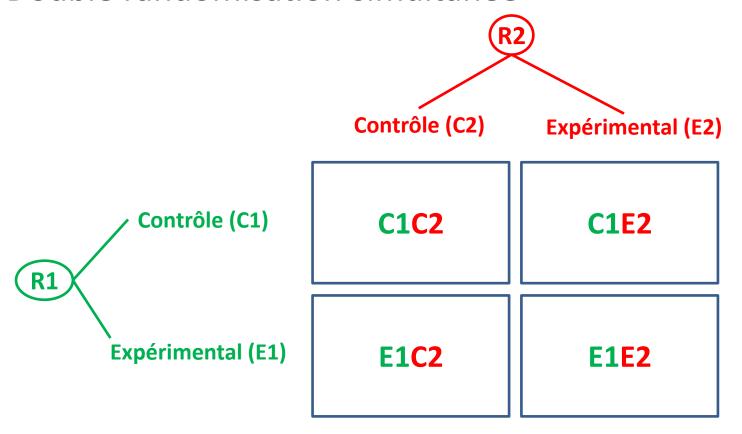
# INTRODUCTION (1)

- Essai contrôlé randomisé
  - Gold standard de l'évaluation thérapeutique
  - Requiert beaucoup de ressources (patients, temps...)
- Les chercheurs peuvent envisager d'évaluer plus d'une intervention sur un seul échantillon de patients
- Plan factoriel possible pour optimiser les ressources
- Intérêt en particulier dans les pathologies rares

# INTRODUCTION (2)

Essai en plan factoriel

Double randomisation simultanée

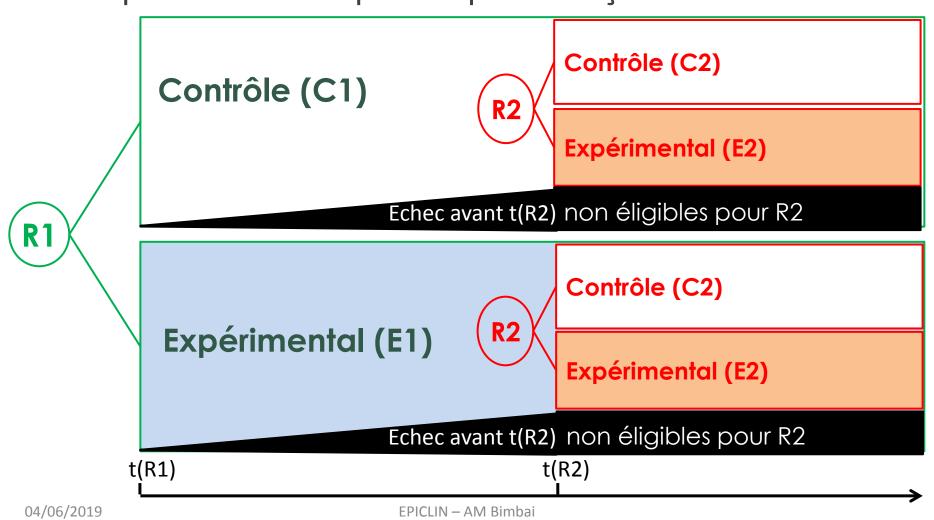


Analyse de R1 ajustée / stratifiée sur R2 (et vice-versa)

# INTRODUCTION (3)

☐ Double randomisation séquentielle

Deux questions ne se posent pas de façon simultanée



# INTRODUCTION (4)

### Double randomisation séquentielle : exemples

- Sarcome d'Ewing : projet d'essai comparant
  - 2 traitements systémiques néo-adjuvants,
     puis
  - 2 types de traitements locaux (modalités radiothér.)
- Cancer ovaire métastatique chirurgie intervallaire :
  - comparaison de 2 timings de chirurgie, d'une part après 3 cures vs. après 6 cures
  - o comparaison de 2 modalités de chirurgie, d'autre part avec *vs.* sans chimiothérapie intra-péritonéale

# INTRODUCTION (5)

### Double randomisation séquentielle : problèmes ?

- ☐ Problèmes communs avec plan factoriel habituel
  - Interaction entre les 2 effets traitement
  - Perte de puissance possible
- ☐ Problèmes spécifiques possibles
  - Tous les patients ne participent pas aux deux essais
  - En particulier si l'éligibilité pour l'essai R2 est conditionnée par la réponse à R1 : patient vivant sans échec à t(R2).

### **PROBLEMATIQUE**

- 1. Comment analyser le 1er essai, R1, si les patients sont susceptibles de participer à un essai ultérieur R2 ?
- ⇒ Qu'en est-il de l'effet de R2 sur l'interprétation de R1, en particulier si l'éligibilité pour R2 est conditionnée par la réponse à R1 ?
- 2. Peut-on recommander une double randomisation séquentielle ?
  - Versus standardiser le traitement ultérieur sans variation dans la prise en charge
  - Versus laisser les décisions thérapeutiques ultérieures au choix de l'investigateur (allocation directe), avec risque de biais car non aléatoire

# MÉTHODES (1)

### ⇒Etude de simulations

- 2 randomisations séquentielles (R1 et R2)
- Critère de jugement censuré pour les deux essais
- Nombre de patients inclus dans R1 calculé en ignorant R2
  - effet espéré du traitement de R1, hazard ratio : HR1=0.6
  - puissance de 80%
  - alpha 5% bilatéral
  - fonction de survie exponentielle ( $\lambda_c$ =0.223), avec S(3 ans)=51%
  - recrutement=100 pts/an
  - suivi jusqu'à la fin de l'étude, 2 ans après l'inclusion du dernier pt

# MÉTHODES (2)

### Scénarios

- Absence d'interaction entre effet de R1 et effet de R2
- L'effet du traitement R1 : HR1 = 0.6, 0.8, 1, 1.2
- L'effet du traitement R2 : HR2 = 0.3, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.5
- Moment de la  $2^{\text{ème}}$  randomisation : t(R2) = 6 mois ou 1 an
- Taux de non randomisation parmi les patients éligibles à la  $2^{\text{ème}}$  randomisation (screen failures) : SF = 0 ou 30%
- Allocation des traitements E2 versus C2 :
  - Essai randomisé R2, équilibré (1:1) et stratifié sur R1

ou

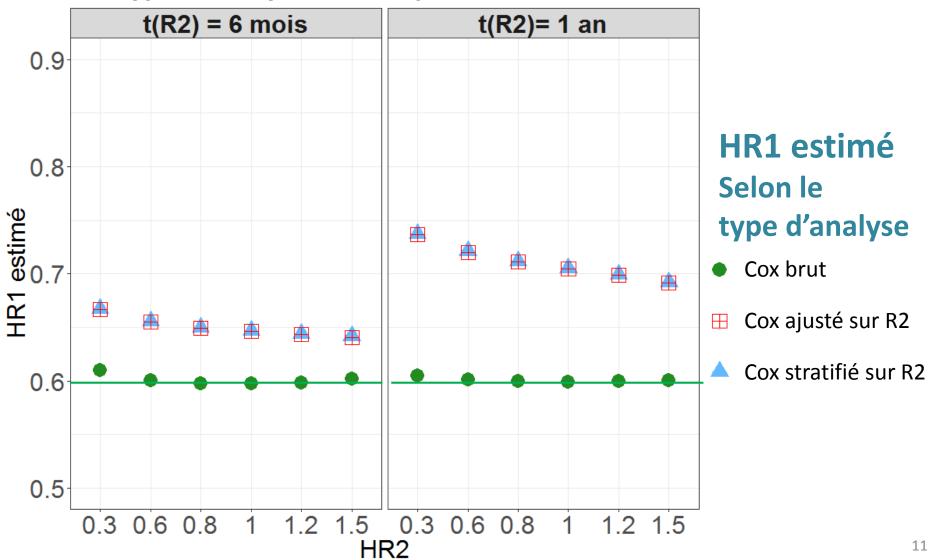
- Allocation laissée au choix de l'investigateur, sans randomisation.
   Choix du traitement E2 vs. C2 non indépendant du traitement R1
  - -p(E2|E1) = 30% et p(C2|E1) = 70%, p(E2|C1) = 60% et p(C2|C1) = 40%
  - -p(E2|E1) = 60% et p(C2|E1) = 40%, p(E2|C1) = 30% et p(C2|C1) = 70%

# MÉTHODES (3)

- ☐ Analyses statistiques de chaque essai R1
  - Régression de Cox brute
  - Régression de Cox ajustée sur R2 (C2 vs. E2 vs. nonR2)
  - Régression de Cox stratifiée sur R2 (C2 vs. E2 vs. nonR2)
- ☐ Pour chaque scénario, 5000 répétitions d'essais
- ☐ Métriques
  - $\circ$  HR1 estimé,  $\widehat{HR}_1$  => Biais dans l'estimation de l'effet R1 ?
  - Puissance de la comparaison E1 vs. C1

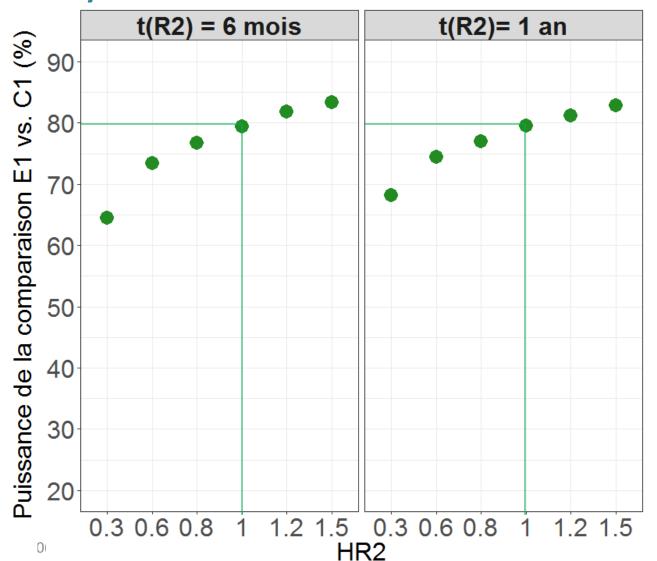
### Analyse de l'essai randomisé R1

Scénario: R2 randomisé HR1 = 0.6 Screen failure: SF = 0% Quel type d'analyse statistique faut-il recommander?



### Puissance de la comparaison E1 versus C1 (R1)

Scénario : R2 randomisé HR1 = 0.6 Screen failure : SF = 0% Analyse brute

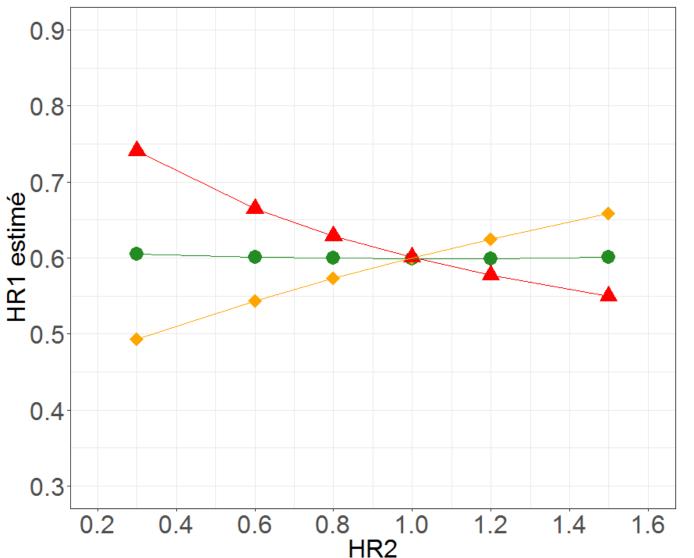


Puissance (%)

### Allocation de traitement E2 versus C2?

Randomisation équilibrée stratifiée sur R1 vs. allocation directe

Scénario: HR1 = 0.6 Screen failure: SF = 0% Analyse brute



# HR1 estimé Selon le type d'allocation

Randomisation R2
équilibrée et
stratifiée sur R1

Allocation directe (non randomisée)

- p(E2 | E1) = 30% p(E2 | C1) = 60%
- p(E2 | E1) = 60%p(E2 | C1) = 30%

### CONCLUSION

- Double randomisation séquentielle peut être recommandée sans risque de biais si R2 stratifié sur le groupe d'intervention, E1 versus C1
- Analyse statistique de R1 : régression de Cox brute
- Si E2 plus efficace que C2,
  - perte de puissance de la comparaison R1
  - peut être compensée par une augmentation de la taille de l'échantillon comme pour un plan factoriel habituel
- Risque de biais important de R1 si attribution libre et non contrôlée des interventions secondaires
- Double randomisation séquentielle préférable

# WERCIPOUR VOTRE ATTENTION

### Analyse de l'essai randomisé R1

Scénario: R2 randomisé HR1 = 0.6 Screen failure: SF = 30% Quel type d'analyse statistique faut-il recommander?

