

# LA METHODE DE GEHAN

Spécialisé dans le traitement statistique des études cliniques,  
le Département Biométrie de FOVEA vous propose  
au travers de ce fascicule quelques notions simples  
concernant la méthode de Gehan.

*en  
pratique*

*Traitement statistique*  
DES ETUDES CLINIQUES

## INTRODUCTION

Dans le cycle de développement de nouveaux médicaments, après les expérimentations animales, l'expérimentation sur l'homme commence par la recherche de la dose optimale à administrer (phase I). Elle se poursuit ensuite, avant les essais comparatifs, par la détermination de l'intérêt thérapeutique de la substance à la dose optimale prédéterminée (phase II).

Dans ces études de phase II, l'évaluation de l'efficacité est réalisée sur **un nombre limité de patients** et **aucun groupe contrôle** n'est proposé. Si une étude comparative était instaurée d'emblée pour rechercher des différences d'efficacité minimales entre un nouveau médicament et un témoin, il faudrait recruter un très grand nombre de patients. Ainsi, pour rechercher 10%

d'efficacité en plus, par rapport à un groupe témoin montrant 5% d'efficacité, il faudrait inclure 191 patients dans chaque groupe (avec  $\alpha=0,05$  et  $\beta=0,10$ ). Une telle étude serait coûteuse en patients, en temps et en efforts. De plus, un certain nombre de problèmes éthiques pourrait éventuellement se poser.

C'est la raison pour laquelle certaines **méthodes de « screening »** ont été proposées par différents auteurs dont Edmond A. Gehan en 1960. L'objectif de ces méthodes est **d'éliminer rapidement une molécule qui ne tiendrait pas ses promesses et d'interrompre des études comparatives longues et coûteuses**, qui pourraient s'avérer à la fin préjudiciables pour les patients.

# 1

## Méthode de Gehan

La méthode de Gehan comporte **2 phases successives** :

- la phase préliminaire
- la phase de follow-up

### ■ PHASE PRÉLIMINAIRE

#### 1) Généralités

L'objectif de la phase préliminaire est de **décider si le médicament nécessite une étude complémentaire** et donc de **rejeter rapidement un médicament inefficace dans la pathologie étudiée**. **Aucun groupe contrôle** n'est proposé à ce stade.

Lors de la phase préliminaire, **des hypothèses** sont faites **sur l'efficacité a priori du médicament à tester** : 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%. **La taille de l'échantillon** dépend à la fois du **taux d'efficacité supposé** et de **l'erreur  $\beta$  admise** d'éliminer à tort un produit qui mériterait de bénéficier d'études complémentaires.

#### 2) Taille de l'échantillon

Faisons l'hypothèse d'un taux d'efficacité théorique de 20%. Un taux

d'efficacité de 20% signifie que si le produit est administré à un patient, celui-ci a 20% de chances de répondre au médicament. Ainsi, le risque d'avoir  $N$  échecs consécutifs sera :

Nombre d'échecs	Probabilité d'échec
1	0,80
2	$(0,80)^2 = 0,64$
3	$(0,80)^3 = 0,512$
4	$(0,80)^4 = 0,410$
5	$(0,80)^5 = 0,328$
6	$(0,80)^6 = 0,262$
7	$(0,80)^7 = 0,210$
8	$(0,80)^8 = 0,168$
9	$(0,80)^9 = 0,134$
10	$(0,80)^{10} = 0,107$
11	$(0,80)^{11} = 0,086$
12	$(0,80)^{12} = 0,069$
13	$(0,80)^{13} = 0,055$
14	$(0,80)^{14} = 0,044$

Nous sommes dans le même schéma que celui, bien connu, du dé. Si l'on vise le 4, il y a une chance sur 6 (1/6) de le tirer et 5 chances sur 6 (5/6) de ne pas le tirer.

Le risque de ne pas tirer le 4 est :

- pour 1 dé  $5/6 = 0,833$
- pour 2 dés  $5/6 \times 5/6 = 0,694$
- pour 3 dés  $5/6 \times 5/6 \times 5/6 = 0,578$
- ....

Pour en revenir à nos patients, le risque d'avoir 11 échecs consécutifs est de 0,086, celui d'avoir 14 échecs consécutifs est de 0,044. Ainsi, avec un produit dont l'effica-

cité a priori est de 20%, il y a 95% de chances, avec un échantillon de 14 patients, d'observer au moins 1 succès. Le risque de rejeter, à tort, le médicament pour inefficacité est quant à lui inférieur à 5% (dans le cas d'un échantillon de 11 patients, ce risque est inférieur à 10%).

Le tableau I ci-après donne les effectifs à inclure dans la phase préliminaire en fonction de l'efficacité a priori du traitement et du risque  $\beta$  choisi.

$\beta$	% d'efficacité									
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
5%	59	29	19	14	11	9	7	6	6	5
10%	45	22	15	11	9	7	6	5	4	4

#### 3) Règle de suivi

En fonction des résultats observés, le produit sera évalué ou non au travers d'une **2<sup>ème</sup> phase**, dite **phase de follow-up**.

Si l'on observe 0 succès, l'étude est arrêtée. Si l'on observe de 1 à  $N$  succès, **le nombre de patients à inclure dans la 2<sup>ème</sup> phase** est déterminé par 4 critères :

- % d'efficacité a priori
- nombre de succès observés lors de la phase préliminaire : de 1 à  $N$
- valeur du risque  $\beta$  retenue : 5% ou 10%
- % de précision (standard-error) retenu : 5% ou 10%

## ■ PHASE DE FOLLOW-UP

### 1) Précision / Erreur standard

L'erreur standard (SE) du pourcentage estimé d'efficacité d'après l'échantillon de  $n_1$  patients de la phase préliminaire est :

$$SE = \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1}}$$

où :

$p_1$  : % d'efficacité obtenu lors de la phase préliminaire

$n_1$  : taille de l'échantillon de la phase préliminaire

Si le pourcentage d'efficacité est approximativement le même pour les patients de la phase de follow-up, l'erreur standard pour le nombre total de patients à inclure sera à peu près :

$$SE = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

où :

$p$  : % d'efficacité obtenu lors de la phase préliminaire

$n$  :  $n_1 + n_2$

### 2) Calcul du nombre de patients de la phase de follow-up ( $n_2$ )

Connaissant  $p$  et en fixant a priori une valeur à l'erreur standard (0,05 ou 0,10), la formule précédente permet de calculer l'effectif  $n_2$  de la 2<sup>e</sup> phase :

$$SE = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

↓

$$n = \sqrt{\frac{p(1-p)}{SE^2}}$$

$$n = n_1 + n_2$$

↓

$$n_2 = \frac{p(1-p)}{SE^2} n_1$$

A la fin de la 1<sup>ère</sup> phase, nous conviendrons que :

$$p_1 = \frac{r_1}{n_1}$$

$r_1$  : nombre de succès observés à partir de l'échantillon de la 1<sup>ère</sup> phase

$p$  peut être estimé à partir de  $p_1$  ( $p=p_1$ ). Cependant  $n_1$  étant petit,  $p_1$  peut ne pas être suffisamment précis. Gehan propose de remplacer  $p_1 = \frac{r_1}{n_1}$  par la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 75% (notée  $\Pi_U$ ).

Pour cela, nous utiliserons la **méthode d'approximation binomiale des limites de confiance** décrites par Yoritake Fujino du Département de Statistiques de l'Université Technologique de Nagaoka, Niigata-Ken, Japon en 1980.

Calculons d'abord :

$$\hat{p}^* = \frac{r_1 + d}{n_1 + e}$$

$\hat{p}^*$  est l'estimateur corrigé de  $p$

$$d = \frac{z_{1-\alpha}^2 + 2}{3}$$

$z_{1-\alpha}$  est la fonction de répartition de la loi normale centrée réduite

$$e = 2d - 1$$

$$\Pi_U = \hat{p}^* + z_{1-\alpha} \sqrt{\frac{\hat{p}^*(1-\hat{p}^*)}{n_1 + e}}$$

$$SE = \sqrt{\frac{\Pi_U(1-\Pi_U)}{n}}$$

$$n = n_1 + n_2$$

d'où :

$$n_2 = \frac{\Pi_U(1-\Pi_U)}{SE^2} - n_1$$

### 3) Exemple

Calculons  $n_2$  pour les hypothèses suivantes :

$\beta = 5\%$

Précision (SE) = 5%

Efficacité a priori = 20%

Echantillon  $n_1 = 14$

Nombre de succès  $r_1 = 3$

Pour  $1 - \alpha = 0,75 \rightarrow z_{1-\alpha} = 0,67$

$$d = \frac{0,67^2 + 2}{3} = 0,8163$$

$$e = 2d - 1 = (2 \times 0,8163) - 1 = 0,6326$$

$$\hat{p}^* = \frac{3 + 0,8163}{14 + 0,6326} = \frac{3,8163}{14,6326} = 0,261$$

$$\Pi_U = 0,261 + 0,67 \sqrt{\frac{0,261 \times 0,739}{14,6326}} = 0,261 + 0,0769 = 0,338$$

$$n_2 = \frac{0,338 \times 0,662}{0,05^2} - 14 = 76$$

nombre que l'on retrouve dans le tableau 2 ci-après.

En effet, ce tableau donne le nombre de patients à recruter durant la phase de follow-up afin d'estimer la véritable efficacité du produit étudié, en fonction de la précision choisie.

- Tableau 2 -

Nombre de patients à inclure dans la phase de follow-up ( $n_2$ )  
afin de déterminer l'efficacité d'un produit avec un pourcentage  
de précision choisi (standard error)

$\beta$ DE LA PHASE PRELIMINAIRE	PRECISION CHOISIE (SE)	NB DE SUCCES LORS DE LA PHASE PRELIMINAIRE	EFFICACITÉ (%)					
			5	10	15	20	25	30
NB DE PATIENTS DANS LA PHASE PRELIMINAIRE			59	29	19	14	11	9
5%	5%	1	0	4	30	45	60	70
		2	0	17	45	63	78	87
		3	0	28	58	76	87	91
		4	0	38	67	83	89	91
		5	0	46	75	86	89	91
	10%	1	0	0	0	1	7	11
		2	0	0	0	6	12	15
		3	0	0	1	9	14	16
		4	0	0	3	11	14	16
		5	0	0	5	11	14	16
NB DE PATIENTS DANS LA PHASE PRELIMINAIRE			45	22	15	11	9	7
10%	5%	1	0	21	42	60	70	83
		2	0	35	60	78	87	93
		3	0	47	72	87	91	93
		4	4	57	81	89	91	93
		5	9	65	85	89	91	93
	10%	1	0	0	0	7	11	16
		2	0	0	4	12	15	18
		3	0	0	7	14	16	18
		4	0	0	9	14	16	18
		5	0	0	10	14	16	18

Dans le tableau 2, on voit par exemple que si un échantillon de 11 patients a été nécessaire dans l'étude préliminaire (avec un  $\beta = 0,10$ ), pour un médicament ayant a priori une efficacité de 20% et qu'un seul succès a été observé, alors 60 patients supplémentaires devront être recrutés pour garantir une estimation de la véritable efficacité du produit, avec une erreur standard (précision) d'environ 5%.

Si la précision requise est d'environ 10%, alors 7 patients supplémentaires seulement seront recrutés.

## 2

## Conclusion

En conclusion, la méthode de Gehan, avec son plan de **double échantillonnage**, permet de **déterminer rapidement, sur un effectif réduit, si un produit doit être rejeté ou bénéficier d'un développement ultérieur**, avec des études complémentaires.

La taille du 1<sup>er</sup> échantillon est déterminée à partir du niveau d'ef-

ficacité a priori testé et de l'erreur  $\beta$  acceptée. La taille du 2<sup>ème</sup> échantillon est déterminée en fonction de l'efficacité observée durant la 1<sup>ère</sup> phase, l'erreur  $\beta$  acceptée et une précision déterminée (standard error). Le 2<sup>ème</sup> échantillon est recruté si au cours de la 1<sup>ère</sup> phase au moins 1 succès a été observé. En réalité, les choses ne se passent pas tout à fait comme cela et, en fonction du **décalage observé entre l'efficacité a priori testée durant la 1<sup>ère</sup> phase et la réelle efficacité observée, la probabilité de continuer le développement du produit est variable**, comme le résume le

tableau 3 ci-après, le **facteur « intérêt » du produit pour le médecin** pesant dans la balance. Il est à noter que cette **probabilité est d'autant plus élevée que l'efficacité observée est égale ou supérieure à l'efficacité attendue**. Néanmoins, cette probabilité n'est pas négligeable dans le cas inverse. Ainsi, si un produit a une efficacité observée de 5%, alors que l'efficacité attendue est de 20%, la probabilité d'engager des études complémentaires est de 0,51. En effet, le facteur « intérêt » du médecin pour le produit pèse dans la décision de poursuivre les expérimentations.

- Tableau 3 -

Probabilité de poursuivre le développement d'un produit  
en fonction de l'efficacité observée  
(taille de l'échantillon donnée dans le tableau 1)

$\beta$ DE LA PHASE PRELIMINAIRE	EFFICACITE TESTEE	EFFICACITÉ OBSERVÉE (%)							
		1	3	5	10	20	30	40	50
5%	5% $n_1 = 59$	0,45	0,83	0,95	0,998	0,999	0,999	0,999	0,999
	10% $n_1 = 29$	0,25	0,59	0,77	0,95	0,998	0,999	0,999	0,999
	20% $n_1 = 14$	0,13	0,35	<b>0,51</b>	0,77	0,96	0,993	0,999	0,999
	30% $n_1 = 9$	0,09	0,24	0,37	0,61	0,87	0,96	0,99	0,998
	40% $n_1 = 6$	0,06	0,17	0,26	0,47	0,74	0,88	0,95	0,98
	50% $n_1 = 5$	0,05	0,14	0,23	0,41	0,67	0,83	0,92	0,97
	5%	0,37	0,75	0,90	0,99	0,999	0,999	0,999	0,999
	10%	0,20	0,49	0,68	0,90	0,99	0,999	0,999	0,999
10%	5% $n_1 = 45$	0,37	0,75	0,90	0,99	0,999	0,999	0,999	0,999
	10% $n_1 = 22$	0,20	0,49	0,68	0,90	0,99	0,999	0,999	0,999
	20% $n_1 = 11$	0,10	0,28	0,43	0,69	0,91	0,98	0,996	0,999
	30% $n_1 = 7$	0,07	0,19	0,30	0,52	0,79	0,92	0,97	0,992
	40% $n_1 = 5$	0,05	0,14	0,23	0,41	0,67	0,83	0,92	0,97
	50% $n_1 = 4$	0,04	0,11	0,19	0,34	0,59	0,76	0,87	0,94
	10%	0,10	0,28	0,43	0,69	0,91	0,98	0,996	0,999
	20%	0,07	0,19	0,30	0,52	0,79	0,92	0,97	0,992

# 3

## Bibliographie

### 1. Gehan E.

The determination of the number of patients required  
in a preliminary and a follow-up trial  
of a new chemotherapeutic agent  
J. Chrom. D15 ; 13, 346-353, 1991

### 2. Fujino Y.

Approximative binomial confidence limits  
Biometrika ; 67, 3, 677-681, 1980

### 3. Machin D., Campbell M.J.

Phase II trials (Gehan's Method)  
Statistical tables for the design of clinical trials  
Blackwell scientific publications ; 169-177, 1987

