

LE TEST TRIANGULAIRE

Spécialisé dans le traitement statistique des études cliniques, le Département Biométrie de FOVEA vous propose au travers de ce fascicule quelques notions simples concernant
LE TEST TRIANGULAIRE (1^{ère} partie).

*en
pratique*

Traitement statistique

DES ETUDES CLINIQUES

INTRODUCTION

Les essais randomisés sont souvent de longue durée, ce qui peut poser des problèmes éthiques majeurs, notamment dans les essais de phase II en cancérologie.

La possibilité de démontrer, avant la fin de l'essai, la supériorité d'un traitement sur son comparateur, en interrompant l'essai plus tôt que prévu permettrait à la fois de faire bénéficier plus rapidement tous les malades de ce nouveau traitement et d'éviter l'utilisation prolongée d'un traitement d'efficacité moindre.

Les méthodes séquentielles permettent de limiter la durée d'un essai randomisé et donc de recommander plus rapidement la meilleure attitude thérapeutique.

D'une manière générale, elles aboutissent à réduire le nombre de patients d'au moins 30% par rapport à un essai randomisé. Elles ont en outre l'avantage d'éviter que la répétition sans précaution d'analyses statistiques en cours d'essai ne conduise à des conclusions erronées.

Ces méthodes, adaptées à la décision d'arrêt d'un essai thérapeutique, ont vu le jour dans les années 1980, notamment avec la publication par Jones et Whitehead des procédures séquentielles du Test Triangulaire et du Test Séquentiel du Rapport des Probabilités appelées méthodes séquentielles groupées.

1

Principe des méthodes séquentielles groupées

Le principe de ces méthodes consiste à réaliser des analyses répétées au cours de l'essai en incluant des malades par petits groupes de nombre pair et en pratiquant une analyse séquentielle portant sur l'ensemble des sujets inclus depuis le début de l'essai.

Chaque analyse détermine un point situé dans un plan séquentiel délimité par des frontières. Lorsque la courbe reliant les points (chemin séquentiel) franchit l'une des frontières du plan séquentiel, l'étude est terminée et une conclusion en est donnée. Dans le cas contraire, de nouveaux patients sont inclus en vue d'une nouvelle analyse.

Les analyses séquentielles peuvent porter sur des critères de jugement binaires, quantitatifs ou censurés.

Le plan séquentiel se situe dans un ensemble défini par 2 axes orthogonaux, Z en ordonnée et V en abscisse, et 2 droites constituant les frontières d'une région dite de continuation par rapport à une région dite de rejet de H_0 et une autre région dite de non rejet de H_0 . La conclusion est donnée quand le chemin séquentiel quitte la région de continuation pour pénétrer dans la région de rejet de H_0 ou la région de non rejet de H_0 .

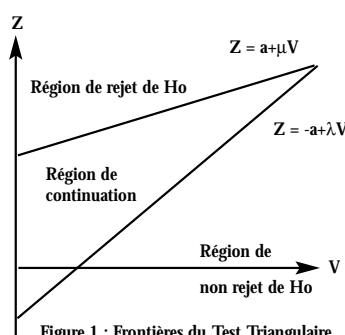


Figure 1 : Frontières du Test Triangulaire, en formulation unilatérale

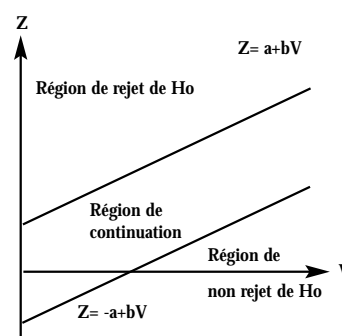


Figure 2 : Frontières du Test Séquentiel du rapport de probabilités en formulation unilatérale

Pour le Test Séquentiel du Rapport des Probabilités, les frontières sont constituées de 2 droites parallèles délimitant une région de continuation ouverte, d'où le risque d'essais de longue durée, le nombre d'analyses n'étant pas limité. Cet inconvénient rend cette méthode moins intéressante que le Test Triangulaire.

En effet, pour le Test Triangulaire en formulation unilatérale, les frontières sont constituées de 2 droites sécantes délimitant une région de continuation triangulaire fermée, d'où un nombre d'analyses maximal prédéterminé. C'est le Test Triangulaire que nous étudierons plus précisément dans ce fascicule.

2

Détermination des valeurs attribuées aux paramètres

■ Choix des risques α et β

Il s'agit de déterminer respectivement les probabilités de déclarer efficace une molécule dont le taux de réponse est égal à P_S et de ne pas détecter l'efficacité d'une molécule dont le taux de réponse est égal à P_N .

Le meilleur choix serait de prendre $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,05$ mais il entraînerait l'inclusion d'un nombre élevé de patients. Si l'on choisit 2 valeurs différentes pour α et β , on privilégie ainsi un bon compromis entre le nombre de sujets nécessaires pour conclure et une valeur admissible du risque α (exemple : $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,10$).

■ Choix de P_S

Il s'agit de déterminer le taux de réponse maximum pour lequel on considère qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre l'évaluation du produit en phase III.

■ Choix de P_N

Il s'agit de déterminer le bénéfice minimum cliniquement intéressant par rapport à P_S , c'est-à-dire le taux de réponse pour lequel les investigateurs considèrent qu'il est absolument indispensable de poursuivre les études de phase III.

3

Détermination des frontières de la région de continuation

La région de continuation du test triangulaire est déterminée par l'axe des ordonnées et 2 droites sécantes qui constituent les frontières supérieure avec la région de rejet de H_0 et inférieure avec la région de non rejet de H_0 .

L'axe des ordonnées, statistique Z , mesure la différence entre les 2 groupes. L'axe des abscisses, statistique V , représente la quantité d'information.

L'équation de la frontière supérieure s'écrit :

$$Z = a + \mu V$$

Celle de la frontière inférieure :

$$Z = -a + \lambda V$$

a et $-a$ représentent les ordonnées à l'origine, μ et λ les pentes.

Les valeurs de ces 3 paramètres dépendent des valeurs des risques α et β , de la différence θ_a à mettre en évidence et de la fréquence des analyses.

Si les valeurs des risques α et β sont égales, les paramètres entrant en ligne de compte dans l'établissement de l'équation se calculent de la façon suivante :

$$a = a' - 0,583\sqrt{I}$$

$$a' = \frac{2}{\theta_a} \ln \frac{1}{2\alpha}$$

$$\lambda = \frac{3\theta_a}{4}$$

$$\mu = \frac{\theta_a}{4}$$

Le terme $0,583\sqrt{I}$ est une correction afin de tenir compte du caractère groupé de l'analyse des données. I représente l'accroissement de la quantité d'information entre 2 analyses et détermine ainsi la fréquence des analyses réalisées tous les n patients. Le calcul de I varie en fonction de la typologie du critère de jugement.

Critère	I	Légende
Binaire	$\frac{2n}{4} \bar{p} (1 - \bar{p})$	\bar{p} = taux de succès moyen $2n$ sujets = fréquence des analyses
Quantitatif	$\frac{2n}{4\sigma^2}$	σ = variance du critère de jugement commune aux 2 groupes
Censuré	$\frac{d}{4}$	Analyse tous les d événements

LE TEST TRIANGULAIRE EN PRATIQUE

La valeur de θ_a se calcule également de façon différente selon la typologie du critère de jugement.

Critère	θ_a	Légende
Binaire	$\text{Ln} \frac{P_N(1 - P_S)}{P_S(1 - P_N)}$	$p = \text{proportion de succès}$
Quantitatif	$\mu_N - \mu_S$	$\mu = \text{moyenne du critère}$
Censuré	$\text{Ln} \frac{\lambda_N(t)}{\lambda_S(t)}$	$\lambda(t) = \text{risque instantané}$

L'indice N se réfère au nouveau traitement, alors que l'indice S se réfère au traitement de référence ou au placebo.

Si les risques de 1^{ère} espèce α et de 2^{ème} espèce β ont des valeurs différentes, on utilise une valeur corrigée de θ_a : θ'_a

$$\theta'_a = \theta_a \frac{2\phi^{-1}(1-\alpha)}{\phi^{-1}(1-\alpha) + \phi^{-1}(1-\beta)}$$

ϕ se lit dans la table des fractiles de la loi normale réduite.

Pour $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,10$:

$$\begin{aligned}\phi^{-1}(1-\alpha) &= 1,6449 \\ \phi^{-1}(1-\beta) &= 1,2816\end{aligned}$$

D'où :

$$\theta'_a = \theta_a \frac{2 \times 1,6449}{1,6449 + 1,2816} = \theta_a \times 1,1241$$

En situation bilatérale, la valeur $\alpha/2$ doit être utilisée dans les calculs.

Exemples de calcul des équations des frontières de la zone de continuation

■ Critère de jugement binaire

On cherche à mettre en évidence une amélioration du pourcentage de succès p de 60% à 80%.

● 1^{ère} hypothèse

$\alpha = 0,05$ (situation unilatérale),
 $\beta = 0,05$, $n=10$ (analyse tous les 20 sujets)

En appliquant les formules précédentes :

$$\theta_a = \text{Ln} \frac{p_N(1 - p_S)}{p_S(1 - p_N)} = \text{Ln} \frac{0,80(1 - 0,60)}{0,60(1 - 0,80)} = 0,981$$

$$a' = \frac{2}{\theta_a} \text{Ln} \frac{1}{2\alpha} = \frac{2}{0,981} \text{Ln} \frac{1}{0,10} = 4,694$$

$$a = a' - 0,583 \sqrt{l}$$

$$l = \frac{2n}{4} \hat{p}(1 - \hat{p}) = \frac{20}{4} (0,70 \times 0,30) = 1,05$$

$$a = 4,694 - 0,583 \sqrt{1,05} = 4,097$$

$$\lambda = \frac{3\theta_a}{4} = 0,736$$

$$\mu = \frac{\theta_a}{4} = 0,245$$

D'où les équations :

$$\begin{aligned}Z &= 4,097 + 0,245V \\ Z &= -4,097 + 0,736V\end{aligned}$$

● 2^{ème} hypothèse

$\alpha = 0,05$ (situation unilatérale),
 $\beta = 0,10$, $n = 10$ (analyse tous les 20 sujets)

Dans la mesure où α et β ont des valeurs différentes, on remplace θ_a par θ'_a dans le calcul des paramètres.

$$\theta'_a = \theta_a \frac{2\phi^{-1}(1-\alpha)}{\phi^{-1}(1-\alpha) + \phi^{-1}(1-\beta)}$$

$$= \frac{2 \times 1,645}{1,645 + 1,282}$$

$$\theta_a \times 1,124 = 0,981 \times 1,124 = 1,103$$

Ce qui implique :

$$\begin{aligned}a' &= 4,177 & a &= 3,580 \\ \lambda &= 0,827 & \mu &= 0,276\end{aligned}$$

D'où les frontières suivantes :

$$\begin{aligned}Z &= 3,580 + 0,276V \\ Z &= -3,580 + 0,827V\end{aligned}$$

■ Critère de jugement quantitatif

On cherche à mettre en évidence une augmentation de 1 unité de la moyenne.

● 1^{ère} hypothèse

$\alpha = 0,05$ (situation unilatérale),
 $\beta = 0,05$, $n=10$ (analyse tous les 20 sujets), $\sigma^2 = 2$ (variance commune)

En appliquant les formules précédentes :

$$\theta_a = \mu_N - \mu_S = 1$$

$$l = \frac{2n}{4\sigma^2} = \frac{20}{8} = 2,5$$

$$a' = \frac{2}{\theta_a} \text{Ln} \frac{1}{2\alpha} = 2 \text{Ln} \frac{1}{0,10} = 4,605$$

$$a = a' - 0,583 \sqrt{l} = 4,605 - 0,583 \sqrt{2,5} = 3,683$$

$$\lambda = \frac{3\theta_a}{4} = 0,750$$

$$\mu = \frac{\theta_a}{4} = 0,250$$

D'où :

$$\begin{aligned}Z &= 3,683 + 0,250V \\ Z &= -3,683 + 0,750V\end{aligned}$$

● 2^{ème} hypothèse

$\alpha = 0,05$ (situation unilatérale),
 $\beta = 0,10$

On remplace dans les formules θ_a par θ'_a :

$$\theta'_a = \theta_a \frac{2\phi^{-1}(1-\alpha)}{\phi^{-1}(1-\alpha) + \phi^{-1}(1-\beta)}$$

$$= \frac{2 \times 1,645}{1,645 + 1,282}$$

$$\theta_a \times 1,124 = 1 \times 1,124 = 1,124$$

$$\begin{aligned}a' &= 4,097 & a &= 3,175 \\ \lambda &= 0,843 & \mu &= 0,281\end{aligned}$$

D'où les frontières suivantes :

$$\begin{aligned} Z &= 3,175 + 0,281V \\ Z &= -3,175 + 0,843V \end{aligned}$$

■ Critère de jugement censuré

On cherche à mettre en évidence une diminution par 1,5 du risque de survenue de l'événement.

● 1^{ère} hypothèse

$\alpha = 0,05$ (situation unilatérale),
 $\beta = 0,05$, analyse tous les 20 événements

En appliquant les formules précédentes :

$$\begin{aligned} \theta_a &= \text{Ln} \frac{\lambda_N(t)}{\lambda_S(t)} = \text{Ln} 1,5 = 0,405 \\ l &= \frac{d}{4} = \frac{20}{4} = 5 \\ a' &= \frac{2}{\theta_a} \text{Ln} \frac{1}{2\alpha} = \frac{2}{0,405} \times 2,303 = 11,373 \\ a &= a' - 0,583\sqrt{l} = 11,373 - 1,304 \\ &= 10,069 \\ \lambda &= \frac{3\theta_a}{4} = \frac{3 \times 0,405}{4} = 0,304 \\ \mu &= \frac{\theta_a}{4} = \frac{0,405}{4} = 0,101 \end{aligned}$$

d'où :

$$\begin{aligned} Z &= 10,069 + 0,101V \\ Z &= -10,069 + 0,304V \end{aligned}$$

● 2^{ème} hypothèse

$\alpha = 0,05$ (situation unilatérale),
 $\beta = 0,10$, analyse tous les 20 événements

Dans la mesure où α et β ont des valeurs différentes, on remplace θ_a par θ'_a dans le calcul des paramètres.

$$\begin{aligned} \theta'_a &= \theta_a \times 1,124 \\ &= 0,405 \times 1,124 = 0,456 \\ a' &= 10,105 \\ a &= 8,801 \\ \lambda &= 0,342 \\ \mu &= 0,114 \end{aligned}$$

D'où les frontières suivantes :

$$\begin{aligned} Z &= 8,801 + 0,114V \\ Z &= -8,801 + 0,342V \end{aligned}$$

4

Conclusion

Le Test Triangulaire, qui appartient à la catégorie des méthodes séquentielles groupées, permet de réaliser **des analyses répétées au cours du temps** et de décider l'arrêt de l'essai **dès que les données recueillies sont suffisantes pour conclure**.

Grâce à sa région de continuation fermée, le nombre d'analyses à effectuer avec le Test Triangulaire est **limité**, ce qui lui donne l'avantage sur le Test Séquentiel du Rapport des Probabilités.

En outre, le Test Triangulaire est **facile à mettre en œuvre, les équations des frontières aisément calculables** ainsi que les valeurs de Z et V déterminées à chaque analyse. Il peut aussi bien s'appliquer aux **critères binaires ou quantitatifs** qu'aux **données censurées**. De plus, il permet **une réduction de l'ordre de 30 à 50% du nombre de sujets à inclure** par rapport aux essais cliniques se déroulant en une seule étape.

Enfin et surtout, le Test Triangulaire permet d'apporter **une solution aux problèmes éthiques** soulevés par les essais de trop longue durée.

5

Bibliographie

1. **Armitage P.**
Sequential Medical Trials
Blackwell Oxford 1975
2. **Bellissant E., Benichou J., Chastang C.**
Application of the triangular test to phase II cancer clinical trials
Statistics in Medicine
1990; Vol. 9: 907-917
3. **Bellissant E., Benichou J., Chastang C.**
Développement d'une méthode séquentielle pour analyser les essais de phase II en cancérologie
Thérapie 1989; 44: 457- 471
4. **Bellissant E., Benichou J., Chastang C.**
Planification et analyse des essais de phase II en cancérologie avec une méthode séquentielle groupée, le test triangulaire
Thérapie 1991; 46: 21-27
5. **Bellissant E., Benichou J., Chastang C.**
The group sequential triangular test for phase II cancer clinical trials
Am. J Clin Oncol (CCT)
1996; 19(4): 422-430
6. **Bellissant E., Duhamel J.F., Guillot M., Pariente-Kayat A., Olive G. and Pons G.**
The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux
Clin Pharmacol
Ther 1997; 61: 377-384

LE TEST TRIANGULAIRE EN PRATIQUE

7. **Benichou J., Chastang C.**
A simulation study of three sequential methods for the comparison of two treatment groups when the response criterion is censored
Statistics in Medicine 1986; Vol. 5: 375-385
8. **Benichou J., Chastang C.**
Analyse séquentielle des essais thérapeutiques randomisés dont le critère de jugement est la survie – Utilisation du test triangulaire
Thérapie 1987; 42: 295-299
9. **Benichou J., Chastang C.**
Aspects pratiques de la planification et de l'analyse d'un essai thérapeutique randomisé selon le test triangulaire
Springer-Verlag – Méthodes nouvelles en pharmacologie clinique pédiatrique 1992
10. **Benichou J., Chastang C.**
Méthodes d'analyses répétées d'essais de phase II non randomisés – Intérêt du test triangulaire
Springer-Verlag – Méthodes nouvelles en pharmacologie clinique pédiatrique 1992
11. **Benichou J., Chastang C.**
Règle d'arrêt dans les essais thérapeutiques Apport des procédures séquentielles
Springer-Verlag – Méthodes nouvelles en pharmacologie clinique pédiatrique 1992
12. **Huguier M., Flahault A.**
Analyses séquentielles, essais croisés
Biostatistiques au Quotidien 2000 Elsevier; 143-146
13. **Jones D.R., Newman C.E. and Whitehead J.**
The design of a sequential clinical trial for the comparison of two lung cancer treatments
Statistics in Medicine 1982; Vol.1: 73-82
14. **Pocock SJ.**
Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials
Biometrika 1977; 64: 191-199
15. **Pocock SJ.**
Interim analysis for randomized clinical trials: the group sequential approach
Biometrics 1982; 62: 38-153
16. **Todd S., Whitehead A., Stallard N. & Whitehead J.**
Interim analysis and sequential designs in phase III studies
Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 394-399
17. **Whitehead J.**
The design and analysis of sequential clinical trials
Ellis Horwood 1983
18. **Whitehead J., Jones D.R.**
The analysis of sequential trials
Biometrika 1979; 66: 443-452
19. **Whitehead J., Jones D.R., Ellis S.H.**
The analysis of a sequential clinical trial for the comparison of two lung cancer treatments
Statistics in Medicine 1983; Vol.2: 183-190
20. **Whitehead J., Stratton I.**
Group sequential clinical trial with triangular continuation regions
Biometrics 1983; 39: 227-236

