

LA MÉTHODE DE FLEMING

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 FLEMING.

*en
pratique*

Traitement statistique
DES ETUDES CLINIQUES

NF EN ISO 9001 Ed. 2000



N°0071-2003-FR-COFRAC-QUA



INTRODUCTION

En oncologie, les essais de phase II à un seul bras sont utilisés pour détecter de façon précoce, avec un minimum de sujets, des molécules à l'efficacité suffisante pour justifier des études de phase III.

L'objectif est de minimiser le risque d'éliminer une molécule active ou a contrario, de rejeter rapidement des molécules insuffisamment

actives et d'éviter ainsi d'y exposer inutilement des patients.

Pour ces essais de phase II à un seul groupe, différentes méthodes ont été proposées : Gehan, Fleming, Simon, ... La méthode de Gehan a fait l'objet d'un précédent fascicule. Nous présentons aujourd'hui la méthode de Fleming.

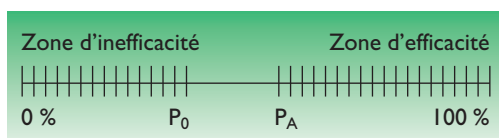
1

Principes généraux

Thomas R. Fleming a publié en 1982 une méthode proposant des plans en 1, 2 ou 3 étapes permettant l'arrêt précoce de l'étude dans le cas où les premiers résultats penchent de façon indiscutable en faveur d'une efficacité ou d'une inefficacité du traitement étudié.

■ Plan à 1 étape

Que le plan soit à une ou plusieurs étapes, devront être définis au préalable les paramètres P_A et P_0 représentant respectivement les seuils d'efficacité et d'inefficacité.



Le paramètre P_0 représente le pourcentage d'inefficacité maximale et P_A le pourcentage d'efficacité minimale.

La réponse au traitement est bimodale, succès ou échec, et suit une loi binomiale : la probabilité réelle de succès est définie par le paramètre π .

Les 2 hypothèses à considérer sont :

$H_0 : \pi \leq P_0$ (H_0 : hypothèse nulle d'efficacité)

$H_1 : \pi \geq P_A$ (H_1 : hypothèse alternative d'efficacité)

Les risques de première espèce α en situation unilatérale et de deuxième espèce β sont définis en tenant compte de l'impact que le niveau choisi pour ces risques d'erreur peut avoir sur les décisions futures, notamment sur les conséquences de retenir une molécule inefficace ou au contraire de rejeter une molécule efficace.

Ainsi :

- Si $\pi \leq P_0$, la molécule étudiée sera considérée comme insuffisamment efficace
- Si $\pi \geq P_A$, la molécule étudiée sera considérée comme suffisamment efficace pour entreprendre des essais de phase III.

■ Plan à plusieurs étapes

Pour les plans à plusieurs étapes, le principe est le suivant : n_1 sujets sont inclus lors de la première étape ; en fonction des résultats, n_2 sujets sont ajoutés ou non dans une seconde étape et éventuellement n_3 sujets dans une 3^{ème} étape. Ainsi, à chaque étape, une décision est prise en fonction des résultats observés.

r_i est défini comme étant le nombre de succès observés à l'issue de chaque étape i sur n_i sujets.

A la fin de chaque étape i , l'efficacité du traitement est considérée comme insuffisante si le nombre cumulé de succès depuis l'étape 1, $R_i = \sum_{j=1}^i r_j$ est inférieur à une valeur a_i appelée limite de décision.

L'hypothèse alternative $H_1 : \pi \geq P_A$ est alors rejetée et il est

conclu à une efficacité insuffisante de la molécule pour être développée en phase III.

Par contre, si le nombre cumulé de succès R_i est supérieur ou égal à une valeur b_i , autre limite de décision, l'hypothèse nulle $H_0 : \pi \leq P_0$ est rejetée et la molécule est considérée comme suffisamment efficace pour être développée en phase III.

Si R_i est compris entre a_i et b_i , $n_{(i+r)}$ sujets supplémentaires sont inclus dans l'étape suivante $i+1$ et ainsi de suite.

A la dernière étape, on considère $a_k = b_k$ et on conclut à l'inefficacité de la molécule si R_k est inférieur à b_k ou à son efficacité si $R_k \geq b_k$.

Le tableau ci-après illustre cette démarche.

Notations utilisés pour les plans en

Etape	Effectif par étape	Effectif cumulé	Succès par étape	Succès cumulé	Ine
1	n_1	n_1	r_1	$R_1 = r_1$	<
2	n_2	$n_1 + n_2$	r_2	$R_2 = r_1 + r_2$	<
3	n_3	$n_1 + n_2 + n_3$	r_3	$R_3 = r_1 + r_2 + r_3$	<
k	n_k	$\sum n_i$	r_k	$R_k = \sum r_i$	<

^a α_k : erreur associée à la conclusion de l'efficacité alors que le po

^b β_k : erreur associée à la conclusion de l'inefficacité alors que le

^c $PAP_k|H_0$: la probabilité d'un arrêt précoce si le pourcentage de

^d $PAP_k|H_1$: la probabilité d'un arrêt précoce si le pourcentage de

^e $E(N|H_0)$: nombre moyen de sujets inclus sous H_0

^f $E(N|H_1)$: nombre moyen de sujets inclus sous H_1

2

Calculs

■ Nombre de sujets

1) Plan à 1 étape

Le calcul est réalisé en fonction des risques α en situation unilatérale et β pour tester les hypothèses $\pi \leq P_0$ et $\pi \geq P_A$ des paramètres P_0 et P_A estimés, pourcentages d'inefficacité maximale et d'efficacité minimale. Ces 4 paramètres sont fixés *a priori* par l'expérimentateur.

Le nombre total de sujets N est obtenu par la formule suivante :

$$N = \frac{z_{1-\beta}(P_A[1-P_A])^{1/2} + z_{1-\alpha}(P_0[1-P_0])^{1/2}}{(P_A - P_0)^2} \quad (1)$$

2) Plan à plusieurs étapes

Le nombre total de sujets est d'abord déterminé comme pour un plan à 1 étape, le nombre d'étapes est ensuite défini arbitrairement et le nombre total de sujets réparti arbitrairement entre les étapes.

phase II ($H_0 : \pi \leq P_0$ / $H_A : \pi \geq P_A$)

Efficace si $R_k < a_k$	Efficace si $R_k \geq b_k$	Erreurs de type I et II	Probabilité d'arrêt précoce (PAP) et nombre moyen de sujets E (N)
$< a_1$	$\geq b_1$	α_1, β_1	$PAP_1 H_0, PAP_1 H_1$
$< a_2$	$\geq b_2$	α_2, β_2	$PAP_2 H_0, PAP_2 H_1$
$< a_3$	$\geq b_3$	α_3, β_3	
$< a_k$	$\geq b_k$	${}^a\alpha_k = \Pr(R_k \geq b_k H_0)$ ${}^b\beta_k = \Pr(R_k < a_k H_1)$	${}^cPAP_k H_0, {}^dPAP_k H_1$ ${}^eE(N H_0), {}^fE(N H_1)$

pourcentage de succès réel π est inférieur ou égal à P_0 à l'étape k
 pourcentage de succès réel π est supérieur ou égal à P_A à l'étape k
 succès réel est inférieur ou égal à P_0 à l'étape k
 succès réel est supérieur ou égal à P_A à l'étape k

■ Evaluation de l'efficacité

1) Plan à 1 étape

Soit S le nombre de succès, soit $\pi = S/N$

L'hypothèse $H_0 : \pi \leq P_0$ sera rejetée au risque $\alpha = 0,05$ en situation unilatérale si $S \geq R$.

$$R = [NP_0 + z_{1-\alpha}(NP_0(1-P_0))^{1/2}] + 1 \quad (2)$$

2) Plan à plusieurs étapes

Pour chaque étape, les limites de décision a_i et b_i sont calculées en fonction du risque α , du nombre de sujets par étape n_i , des pourcentages d'inefficacité maximale P_0 pour b_i et d'efficacité minimale P_A pour a_i selon les formules suivantes :

$$b_k = [\sum_{i=1}^k n_i P_0 + z_{1-\alpha}(NP_0(1-P_0))^{1/2}] + 1 \quad (3)$$

$$a_k = [\sum_{i=1}^k n_i P_A + z_{1-\alpha}(NP_A(1-P_A))^{1/2}] \quad (4)$$

$$\bar{P}_A = \frac{[(NP_0)^{1/2} + (1-P_0)^{1/2} z_{1-\alpha}]^2}{N + z_{1-\alpha}^2} \quad (5)$$

• Si $\sum_{i=1}^k r_i \leq a_i$, l'étude est arrêtée et l'hypothèse $H_1 : \pi \geq P_A$ rejetée (ou $\bar{H}_1 : \pi \geq \bar{P}_A$)

• Si $\sum_{i=1}^k r_i \geq b_i$, l'étude est arrêtée et l'hypothèse $H_0 : \pi \leq P_0$ rejetée

• Si $a_i < \sum_{i=1}^k r_i < b_i$, l'étude continue avec une étape supplémentaire

3

Exemple d'un plan à 2 étapes

Soit un essai de phase II réalisé selon la méthode de Fleming à 2 étapes fixées arbitrairement.

Le nombre total de patients nécessaires, calculé en fonction de la formule (1), est d'environ 35. La répartition des patients a été arbitrairement fixée à $n_1 = 20$ patients pour la 1^{ère} étape et $n_2 = 15$ patients pour la 2^{ème} étape. En considérant $\alpha = 0,05$, les limites de décision ont été calculées selon la formule (3) pour b_1 et b_2 , selon les formules (4) et (5) pour a_1 et a_2 . Les valeurs de a_1 et de b_1 sont, après arrondi, respectivement de 2 et de 6.

• Si $R_1 \leq 2$, le traitement est jugé inefficace

• Si $R_1 \geq 6$, le traitement est jugé suffisamment efficace

• Si $2 < R_1 < 6$, on passe à la 2^{ème} étape et on inclut $n_2 = 15$ patients

Ayant observé 4 succès (r_1), on passe donc à la 2^{ème} étape en incluant les $n_2 = 15$ patients prévus. Les valeurs de a_2 et b_2 , calculées comme ci-dessus, sont respectivement de 6 et de 7. On considère $a_2 = b_2 = 7$.

• Si le nombre total de succès $r_1 + r_2$ est ≥ 7 , le traitement est déclaré efficace

• Si $r_1 + r_2 < 7$, il est conclu à une efficacité insuffisante du traitement

On observe 3 succès (r_2) dans la 2^{ème} étape. Ainsi, $r_1 + r_2 = 4 + 3 = 7 = b_2$: le traitement est par conséquent déclaré efficace.

LA MÉTHODE DE FLEMING EN PRATIQUE

4

Conclusion

La méthode de Fleming permet de déterminer rapidement, sur un effectif réduit, si un produit doit être rejeté ou bénéficier d'un développement ultérieur dans des études de phase III, ceci en minimisant le risque d'éliminer une molécule active ou d'exposer inutilement des patients à une molécule inactive.

A l'inverse de la méthode de Gehan qui présente l'inconvénient d'exposer beaucoup de sujets à un produit inefficace lors de la 2^{ème} étape, les plans à plusieurs étapes de Fleming permettent un arrêt précoce de l'étude dans le cas où les résultats intermédiaires sont extrêmes, en faveur de l'efficacité ou de l'inefficacité.

De plus, la méthode de Fleming fixe dès le départ la taille de l'échantillon voulue et détermine les règles de décision à partir de α , β , P_0 et P_A .

Une des particularités de la méthode réside dans le fait que les pourcentages retenus pour conclure à l'efficacité ou à l'inefficacité de la molécule étudiée sont

très extrêmes au départ : très nettement supérieurs à P_A ou très nettement inférieurs à P_0 . Ceci vient du fait que pour minimiser les risques d'erreur de rejeter $\pi \leq P_0$ alors que la molécule est inefficace et de rejeter $\pi \geq P_A$ alors que la molécule est efficace, il faut être d'autant plus sévère que le nombre de sujets inclus dans l'étude est faible.

5

Bibliographie

1. Armitage P., Mc Pherson C.K., Rowe B.C.

Repeated significance tests on accumulating data
Journal of the Royal Statistical Society 1969; Series A 132: 235-244

2. Fleming T.R.

One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials
Biometrics 1982; 38: 143-151

3. Gehan E.A.

The determination of the number of patients required in a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent

Journal of Chronic Diseases 1961; 13: 346-353

4. Herson J.

Pediatric probability early termination plans for phase II clinical trials
Biometrics 1979; 35: 775-783

5. Krafiar A., Potvin D., Hill C.

Plans expérimentaux pour l'inclusion de patients dans les essais de phase II
Revue Epidémiologie et Santé Publique 1996 ; 44 : 364-371

6. Machin D., Campbell M.J.

Phase II Trials (Fleming's single stage procedure)
Statistical tables for the design of clinical trials
Blackwell scientific publications 1987; 178-202

7. O'Brien P.C., Fleming T.R.

A multiple testing procedure for clinical trials
Biometrics 1979; 35: 549-555

8. Sylvester R., Jand S., Aquet M.J.

An application of decision theory to phase II clinical trials in cancer
In recent advances in cancer treatment
H.J. Tagnon and M.J. Stagnet (eds) 1-11 - New-York: Raven Press

