

# Méthode de validation en une étape des critères de substitution dans de multiples essais cliniques randomisés en Cancer, avec des temps d'évènements

Casimir Ledoux Sofeu\*

*INSERM, U1219 (Biostatistic), Bordeaux, F-33076, France  
Université de Bordeaux Segalen, Bordeaux, F-33076, France.*

Takeshi Emura

*Graduate Institute of Statistics, National Central University, Taoyuan, Taiwan*

Virginie Rondeau

*INSERM, U1219 (Biostatistic), Bordeaux, F-33076, France  
Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, F-33076, France.*

[\\*casimir.sofeu@u-bordeaux.fr](mailto:*casimir.sofeu@u-bordeaux.fr)

## Résumé

Un critère de substitution est un critère de jugement qui pourrait être utilisé en lieu et place du paramètre clinique le plus pertinent pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement. Avant d'être utilisé, un critère de substitution se doit d'être validé en s'appuyant sur des méthodes appropriées. Lorsque le critère de jugement principal et le critère de substitution sont tous deux des temps d'évènements, le consensus actuel est de baser l'évaluation du critère de substitution sur une stratégie de modélisation en deux étapes [1]. Deux mesures d'association sont généralement utilisées: le taux de Kendall ( $\tau$ ) définit au niveau individuel et le coefficient de détermination ajusté ( $\text{adj}R^2$ ) définit au niveau de l'essai. Cependant, l' $\text{adj}R^2$  n'est pas toujours disponible en raison des problèmes d'estimation du modèle. Nous proposons dans cette étude une approche de validation en une étape basée sur un modèle conjoint à fragilité. Les paramètres du modèle ont été estimés par l'approche semi-paramétrique de la log-vraisemblance marginale pénalisée, et diverses approches d'intégrations numériques ont été comparées. Nous avons ainsi obtenu des estimateurs lisses des fonctions de risques de bases en les approximant par des splines. De nouvelles définitions du  $\tau$  de Kendall et du coefficient de détermination ont été proposées pour l'évaluation des critères de substitutions au niveau individuel et au niveau essai. Les performances des estimateurs ont été évaluées à l'aide des études de simulation, et des résultats satisfaisants ont été obtenus. Des résultats comparables ont été obtenus indépendamment des approches d'intégration, en ce qui concerne les critères d'évaluations des critères de substitution. Le modèle proposé a été appliqué à une méta-analyse de données individuelles sur le cancer gastrique pour évaluer la survie sans maladie (DFS) comme critère de substitution à la survie globale (OS), dans le cadre de l'évaluation d'un traitement adjuvant.

**Mots clés :** Cancer; essais cliniques; modèles conjoints à fragilité; Meta-analyses; méthode de validation en une étape; vraisemblance pénalisée; critères de substitutions

## Références :

1. Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M., Geys, H., and Renard, D. (2001). Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 50, 405-422.