

# MODÈLE POISSON-GAMMA POUR LE RECRUTEMENT DE PATIENTS LORS D'ESSAIS CLINIQUES. ÉTUDE DES LIMITES DE PERTINENCE DU MODÈLE PAR SIMULATIONS.

Nathan Minois <sup>1,2</sup> & Guillaume Mijoule <sup>3</sup> & Stéphanie Savy <sup>1,2</sup> & Valérie Lauwers-Cances <sup>4</sup> & Sandrine Andrieu <sup>1,2,4</sup> & Nicolas Savy <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> *Université Toulouse III, F-31000, Toulouse, France.*

<sup>2</sup> *INSERM, UMR 1027, F-31000 Toulouse, France.*

<sup>3</sup> *Département de Mathématiques, Université Paris XI, F-91405, Orsay, France.*

<sup>4</sup> *Unité Épidémiologique, CHU Toulouse, F-31000, Toulouse, France.*

<sup>5</sup> *Institut Mathématiques de Toulouse, UMR 5219, CNRS, F-31062, Toulouse, France.*

**Résumé.** Étant donné un nombre de patients nécessaire pour la mise en place d'un essai clinique ou d'une cohorte, une des questions importantes est l'estimation du temps minimum requis, suivant les moyens de recrutement déployés, permettant d'atteindre ce nombre de sujets nécessaire.

Depuis une quinzaine d'année, l'utilisation de processus de Poisson est devenue une approche acceptable, avec cependant un manque de prise en compte de la variabilité des intensités de recrutement entre les centres recruteurs.

Pour pallier à ce problème Anisimov et Fedorov [2] utilisent le modèle nommé gamma-Poisson dans lequel l'ensemble des intensités est considéré comme distribué selon une loi Gamma. Ce modèle s'est montré efficace sous les hypothèses d'un nombre de centres important (les résultats théoriques sont asymptotiques) et lorsque les intensités de recrutement sont constantes dans le temps.

Dans le but d'évaluer son application sur données réelles, nous avons étudié dans [4] son efficacité lorsque ces hypothèses ne sont pas respectées. L'impact de telles erreurs de spécifications est estimé via des études par simulation suivant différents scénarios. Nous finissons par donner des recommandations dans l'utilisation du modèle lorsqu'au moins une des hypothèses n'est pas respectée.

**Mots-clés.** MODÈLE POISSON-GAMMA; ANALYSE DE SENSIBILITÉ; PRÉDICTION DE RECRUTEMENT; PROCESSUS DE COX.

**Abstract.** Given a number of patients needed in the framework of a clinical trial, one of the questions raised is the time it will takes, considering the recruitment means involved, to reach this number.

During the past fifteen years, the use of Poisson processes has become an acceptable approach, even if the variability between the different rates is not considered.

To do so Anisimov and Fedorov [2] introduced the so-called Poisson-gamma model in

which the rates are supposed distributed according to a Gamma distribution. It is effective under the hypothesis of a large number of centers involved (the results come from asymptotic theories) and the stability in time of the rates.

In order to investigate its application to real data, we investigated in [4] its efficiency when these hypothesis are not respected. The impact of such mis-specification is estimated thanks to simulated studies, that follow several Scenarios. We give in the end recommendations in the use of the model in the case of such mis-specifications.

**Keywords.** POISSON-GAMMA MODEL; SENSITIVITY ANALYSIS; RECRUITMENT PREDICTION; COX PROCESS.

## 1 Introduction au modèle Poisson-gamma

Le modèle gamma-Poisson utilise l'analyse bayésienne pour estimer la loi a posteriori des intensités de recrutement. Une fois celles-ci ré-estimées, Le temps d'inclusion prévue est approché sous des conditions asymptotiques par une loi Pearson IV dont l'espérance nous donne l'estimation des paramètres du modèle.

### 1.1 Notations

Soient un recrutement visant  $n$  patients,  $C$  le nombre de centres recruteurs et  $(u_i)_{i=1:C}$  les dates d'ouverture des centres. Le processus de recrutement du centre  $i$ , noté  $\{N_i(t), t \geq u_i\}$  est modélisé par un processus de Poisson d'intensité  $\lambda_i$ . Le processus d'inclusion global est quant à lui noté  $N = \sum_{i=1:C} N_i$ . La quantité d'intérêt est le temps d'arrêt :

$$T = \{\inf_{t \geq 0} : N(t) = n\}.$$

Les  $\lambda_i$  sont supposés suivre a priori une loi Gamma de paramètres  $(\alpha, \mu)$ . Nous noterons enfin  $\theta$  le temps où les observations du processus sont récupérées pour l'analyse bayésienne,  $(\tau_i = (\theta - u_i) \vee 0)_{i=1:C}$  les temps d'activité et  $(k_i = N_i(\theta))_{i=1:C}$  les recrutements des différents centres.

### 1.2 Méthode empirique bayésienne pour la loi a priori

Les paramètres a priori de la loi Gamma utilisée dans le modèle sont rarement connus ou estimés à l'avance. Les techniques de calibrage du modèle par estimation empirique bayésienne sont donc utilisées grâce aux données collectées jusqu'à  $\theta$ .

**Theorem 1.1 (Anisimov and Fedorov [2])** *L'estimateur du maximum de vraisemblance  $(\hat{\alpha}, \hat{\beta})$  des paramètres  $(\alpha, \beta)$  est obtenu par maximisation de la fonction :*

$$M_C^{\Gamma}(\alpha, \beta) = \alpha \ln(\beta) - \ln \Gamma(\alpha) + \frac{1}{C} \sum_{i=1}^C [\ln \Gamma(\alpha + k_i) - (\alpha + k_i) \ln(\beta + \tau_i)].$$

### 1.3 Estimation des paramètres a posteriori

Les intensités de recrutement a posteriori  $\lambda_i$  sachant  $\{N_i(\theta) = k_i\}$  sont égales à  $\lambda_i(t) = \hat{\lambda}_i \mathbf{1}_{\{t_i^{\theta} \leq t\}}$  (où  $t_i^{\theta} = \max(\theta, u_i)$ ), avec les  $\hat{\lambda}_i$  qui suivent respectivement des lois Gamma de paramètres  $(\alpha + k_i, \beta + \tau_i)$ . Le processus prédictif de recrutement sachant  $n_{\theta} = \sum_{i=1}^C k_i$  s'exprime pour tout  $t > \theta$ , comme :

$$N(t) = n_{\theta} + \tilde{N}(t), \quad \text{où} \quad \tilde{N}(t) = \sum_{i=1}^C \tilde{N}_i(t),$$

où  $\tilde{N}_i$  est un processus de Cox dont l'intensité est égale à  $\lambda_i$  ([1]).

### 1.4 Estimation du temps d'inclusion

Considérons  $\tilde{n} = n - n_{\theta}$  le nombre de patients restant à recruter et  $\tilde{T} = \inf_{t \geq 0} \{\tilde{N}(t) = \tilde{n}\}$  le temps d'inclusion restant. On note  $\Lambda = \sum_{i=1}^C \lambda_i$  et  $P_{VI}(n, a, b)$  désigne la distribution Pearson VI dont la fonction de densité est :

$$p_{n,a,b}(x) = \frac{1}{\mathcal{B}(n, a)} \frac{x^{n-1} b^a}{(x + b)^{n+a}},$$

avec  $\mathcal{B}(a, b) = \int_0^1 x^{a-1} (1-x)^{b-1} dx$  la fonction beta.

**Theorem 1.2 (Anisimov and Fedorov [1])** *La distribution de  $\tilde{T}$  peut être approximée pour  $n$  assez grand par une loi  $P_{VI}(\tilde{n}, A, B)$ , avec*

$$\mathbf{A} = \frac{\left(\sum_{i=1}^C \hat{\mathbf{m}}_i\right)^2}{\sum_{i=1}^C \hat{\mathbf{b}}_i^2}, \quad \mathbf{B} = \frac{\sum_{i=1}^C \hat{\mathbf{m}}_i}{\sum_{i=1}^C \hat{\mathbf{b}}_i^2} \quad \text{où} \quad \hat{\mathbf{m}}_i = \mathbb{E}[\lambda_i | (\mathbf{k}_i, \tau_i)] \quad \text{et} \quad \hat{\mathbf{b}}_i^2 = \mathbb{V}[\lambda_i | (\mathbf{k}_i, \tau_i)]$$

Une conséquence du Théorème 1.2 est que l'estimateur du temps d'inclusion total est :

$$\mathbb{E}[T] = \begin{cases} \theta + \tilde{n} \frac{B}{A-1} & \text{si } A > 1 \\ +\infty & \text{si } 0 < A \leq 1. \end{cases}$$

## 2 Génération des données

Considérons un essai multicentrique impliquant  $C$  centres. Nous voulons recruter  $n = 1000$  patients en 156 semaines. S'il ne sont pas spécifiés les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  sont fixés respectivement à 0.7 et 2. Dans l'optique de tester les performances du modèle dans le cas où les hypothèses initiales ne sont pas respectées, nous procédons par étude simulée. La génération des données se fait en deux étapes :

- La génération de  $R$  processus de recrutement globaux  $\{N^r(t), 0 \leq t \leq T^r, 1 \leq r \leq R\}$  où  $T^r$  est le premier temps vérifiant  $N^r(T^r) = 1000$ . Ces processus sont générés selon des scénarios spécifiques. Les différents scénarios ont pour but l'étude de la sensibilité du temps estimé vis-à-vis de multiples paramètres du recrutement effectué.

### **Scénario 1 : Sensibilité au nombre de centres.**

Les variables d'étude seront le nombre de centres ainsi que le paramètre  $\alpha$  de la loi Gamma.

### **Scénario 2 : Sensibilité aux pauses de recrutement.**

Les variables d'étude seront les 7 configurations (équiprobabilité, pseudo-équiprobabilités : 1/2 pour un événement, 1/10 pour les autres) de proportions des centres dont les pauses sont de durée  $d \in \{0, 2, 4, 8, 12, 24\}$  ainsi que le nombre de pauses (1, 2 ou 3) de durée  $d$ .

### **Scénario 3 : Sensibilité aux dates d'ouvertures.**

La variable d'étude sera les 10 configurations de proportions des centres dont les durées d'ouvertures sont de  $d \in \{0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24\}$ .

### **Scénario 4 : Sensibilité aux changements d'intensités au cours du temps.**

Les variables d'étude seront la variable phase d'apprentissage : phase durant laquelle l'intensité croît de manière linéaire de 0 à sa valeur maximum, faisant intervenir les 5 configurations des proportions de centres dont le temps de croissance est de  $d \in \{0, 2, 4, 8\}$ . Les autres variables concernent la phase de tarissement : phase durant laquelle à partir d'un instant  $t \in \{108, 120\}$  en mois l'intensité décroît selon une pente  $a \in \{0, -0.05, -0.1, -0.2\}$  où les 5 configurations de proportions sont analysées.

- Étant donné  $\theta$ .
  1. les paramètres  $(\alpha, \beta)$  du modèle Poisson-gamma sont estimés en appliquant le Théorème 1.1 à partir des données récoltées sur l'intervalle  $[0, \theta]$ .
  2. Le temps prévu  $T_\theta^r$  est calculé selon le Théorème 1.2 au temps  $\theta$ .
  3. La performance du modèle au temps intermédiaire  $\theta$  est calculée grâce à l'erreur relative définie comme:

$$E_\theta^r = \frac{T_\theta^r - T^r}{T^r}.$$

4. Nous calculons également des variables unidimensionnelles spécifiques à chacun des 3 derniers scénarios qui définissent le phénomène étudié de manière globale (à savoir la proportion de temps d'inactivité pour les scénarios 2 et 3 et la proportion relative de perte en intensité pour le scénario 4).

**Remarque.** Le scénario 1 est différent des trois autres dans le sens où les données générées, ne sont pas modifiées (pour les trois derniers scénarios les variables d'étude sont intégrées après que la génération ait été faite). C'est pourquoi seule la précision de l'estimation sera considérée. Nous pouvons coupler cette analyse avec une analyse de sensibilité [3].

### 3 Résultats et recommandations

Une analyse comme décrite au scénario 1 permet d'identifier les couples  $(C, \alpha)$  pour lesquels l'erreur relative est suffisamment faible pour considérer le modèle gamma-Poisson comme pertinent. C'est un outil essentiel pour la faisabilité d'un essai clinique.

Pour les autres scénarios il s'agit d'identifier l'influence des paramètres du modèle. Ceci a été évalué au moyen d'Analyses de Variance à un ou deux facteurs. Le lien entre erreur relative et paramètres du modèle a été établi au moyen d'un nouveau paramètre unidimensionnel construit à partir des paramètres initiaux du modèle. Par exemple, une analyse du scénario 2 réalisées dans [4], ce paramètre est la proportion d'inactivité.

La figure 1 illustre le résultat obtenu avec  $\varepsilon = 10\%$  et  $\theta = 78$  semaines et mènent à considérer les pauses si elles excèdent en moyenne 10.48 % du temps de recrutement et les pertes d'intensité supérieures à 8 % en moyenne.

Il est important de remarquer l'importance du temps intermédiaire  $\theta$  où les paramètres du modèle gamma-Poisson sont estimés (Figure 1). En effet grâce aux résultats nous pouvons conclure que plus  $\theta$  est petit, plus les erreurs de spécifications augmente la variabilité de l'estimation et donc l'erreur commise par le modèle.

Dans l'optique d'une utilisation du modèle Poisson-gamma, nous préconisons de :

1. Définir  $\theta$  permettant d'estimer les paramètres  $(\alpha, \beta)$  de la distribution Gamma.
2. Vérifier leur compatibilité grâce à une étude simulée selon le Scénario 1.
3. Fixer un seuil  $\varepsilon$  au delà duquel l'erreur commise sera considérée comme trop importante.
4. Effectuer une simulation suivant les Scénarios 2, 3 et 4. Utiliser les résultats des estimations linéaires à partir des variables unidimensionnelles pour déterminer les paramètres exogènes de chaque Scénario entraînant en moyenne une erreur supérieure à  $\varepsilon$ .

Pour finir il est important de noter que la modélisation de la dynamique de recrutement doit être adaptée à **chaque** essai thérapeutique. En vertu de la nature multifactorielle du système, aucun résultat général ne peut être établi.

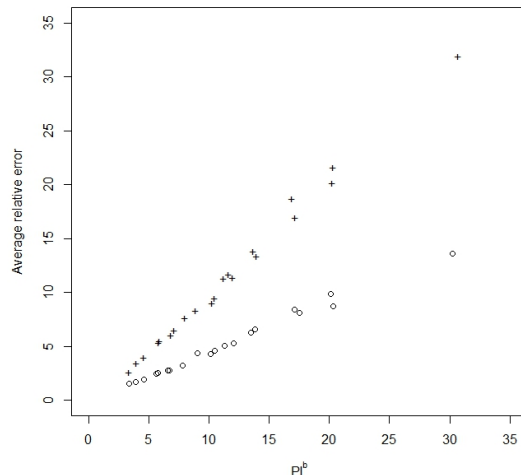


Figure 1: Erreur relative moyenne d'estimation calculée en  $\theta = 78$  semaines : '+' et  $\theta = 104$  semaines : 'o', comme fonction de la proportion d'inactivité  $PI^b$ .

**Remerciements.** Cette étude a reçu l'aide de l'IRESP durant l'appel à projet effectué en 2012 par le "Plan Cancer 2009-2013" français.

## References

- [1] Vladimir V. Anisimov. Statistical modeling of clinical trials (recruitment and randomization). *Comm. Statist. Theory Methods*, 40(19-20):3684–3699, 2011.
- [2] Vladimir V. Anisimov and Valerii V. Fedorov. Modelling, prediction and adaptive adjustment of recruitment in multicentre trials. *Statistics in Medicine*, 26(27):4958–4975, 2007.
- [3] Guillaume Mijoule, Stéphanie Savy, and Nicolas Savy. Models for patients' recruitment in clinical trials and sensitivity analysis. *Statistics in Medicine*, 31(16):1655–1674, 2012.
- [4] Nathan Minois, Guillaume Mijoule, Stéphanie Savy, Valérie Lauwers-Cances, Sandrine Andrieu, and Nicolas Savy. Poisson-gamma model for patients' recruitment in clinical trials. Investigations on boundaries of relevancy by simulation study. *Biometrical journal*, 2014. En révision.