

L'importance des biostatistiques dans une demande de subvention

Benoît R. Mâsse, PhD

Professeur de biostatistiques, U de Montréal

Chef, Unité de recherche clinique appliquée, CHU Ste-Justine

Atelier d'écriture des demandes de subventions

CR-CHUM, 5 mai 2016

CRCHUM
CENTRE DE RECHERCHE



Centre de
Recherche du
CHU Sainte-Justine
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

Université 
de Montréal

Statistical Center for
HIV/AIDS Research & Prevention
SCHARP

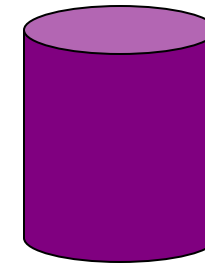
FRED HUTCHINSON
CANCER RESEARCH CENTER
VACCINE AND INFECTIOUS DISEASE INSTITUTE

Produit d'une étude typique

Données Sources



Base de Données



Plan: gestion des données



Plan: procédures cliniques



Protocole



Équipe de Recherche

Plan: analyse des données



Publications

Subvention





Une étude produit des données

- Une question de recherche principale dans un protocole
 - Des questions secondaires
- Exécution du protocole produit des données
- Questions de recherche répondues par l'analyse des données

Une étude produit des données

- La demande doit donc bien décrire:
 - Comment ces données seront obtenues?
 - Comment elles seront analysées?
 - Combien on en aura besoin
- Également:
 - Qui les analysera?
 - Comment elles seront protégées?
 - À quelle fréquence elles seront analysées?
 - +les contrôles de qualité qui seront mis en place pour assurer la qualité de ces données.

Erreur quadratique moyenne (EQM)

$$\text{EQM} = \text{Espérance de } (\text{Estimé} - \text{Vrai Valeur})^2$$

$$\text{EQM} = \text{Variabilité Éch.} + \text{Biais}^2$$

Composante Aléatoire

**Taille d'échantillon
Échantillonnage
Analyse
Critère de résultat**

Composante Systématique

**Design
Analyse
Critère de résultat**

Variabilité versus Biais

□ Réviseur-statisticien

- On se préoccupe du 'biais' en premier lieu
- Augmenter la taille d'échantillon ne règle pas le problème de biais
- De façon générale, la variabilité s'estime mais pas les biais

“Un de vos collaborateurs sur une étude vous mentionne qu'il n'est pas nécessaire de se soucier du 'biais systématique' sur la mesure du critère de résultat principal car le nouveau traitement sera comparé au traitement standard. Pour ce, la moyenne des patients randomisés au groupe avec le nouveau traitement sera comparée à celle des patients randomisés au groupe avec le traitement standard. Lors de cette comparaison, les biais s'annuleront tout simplement.” **En théorie oui mais complètement inacceptable en pratique.**

Contrôle des biais

- Important de bien aborder dans la demande les façons/méthodes pour contrôler toutes les sources majeures de biais
 - Devis non-expérimental versus expérimental
 - Étude de cohorte versus essai clinique randomisé (ECR)
- De façon générale, le plan d'analyse pour une étude avec un devis non-expérimental est beaucoup plus complexe

Contrôle des biais

«Un chercheur essaie de vous convaincre qu'au contraire des études observationnelles qui ne peuvent contrôler tous les biais; seul un ECR peut établir un lien de causalité sans biais. À son avis, la randomisation dans les ECRs élimine toutes les sources de biais. »

Est-ce VRAI?

- **FAUX !!!** Quelle est la plus grande source de biais dans les études, et ce, peu importe le devis?
 - Les pertes au suivi
 - Les données manquantes
- Pour les études épidémiologiques, la sélection des contrôles est une grande source de biais

Contrôle des biais

- Les chercheurs négligent le biais potentiellement induit par les pertes au suivi
 - Les arguments « *real life* », « *best we can do in this patient population* », « *what others have achieved/observed in their studies* » ... peut être 'vrai' mais ceci n'élimine en rien les biais
 - Ces biais peuvent être dans toutes les directions
 - Vers l'hypothèse nulle
 - Vers l'hypothèse alternative

Contrôle des biais

- Bien souvent une demande estimera que 20%, par exemple, des patients seront perdus au suivi
 - Augmenter la taille d'échantillon [$N/(1-20\%)$] pour compenser pour les pertes au suivi ne règle en rien le biais potentiel induit par les pertes au suivi
 - Préférable de demander du budget supplémentaire pour maximiser la rétention des patients plutôt que de se replier sur des méthodes statistiques pour tenir compte des valeurs manquantes

Contrôle des biais

- Erreur fréquente:
 - Planifier une analyse en intention de traiter (ITT) dans un ECR avec une proportion non négligeable de perte au suivi.
 - Un non sens car dans une analyse en ITT tous les patients randomisés, perdu au suivi ou non, doivent être inclus dans l'analyse ... donc une analyse sans aucune donnée manquante

*“The sponsor should minimize lost-to-follow-ups and other types of missing data with appropriate planning, including use of incentives that do not interfere with the clinical trial interpretations. ... Endpoint analysis, sponsors should perform sensitivity analysis where all lost-to-follow-ups are imputed by the placebo arm hazard.” **FDA Guidance for the Industry, Nov. 2014.***

Contrôle de la variabilité

- Principalement, c'est la taille d'échantillon
 - La demande doit contenir les informations nécessaires sur tous les présupposés pour que le réviseur-statisticien puisse refaire le calcul (ou du moins son propre calcul)
- De tous les paramètres dans le calcul, c'est *l'effect size* qui doit être très bien justifié.

Contrôle de la variabilité

- *Effect size* dans les demandes, bien souvent:
 - Non justifié
 - Aucune discussion sur l'impact clinique
 - Chercheur confond 'effet attendu' avec 'effet' d'intérêt (qui changera le statu quo)

Ex: Dans le contexte d'un ECR

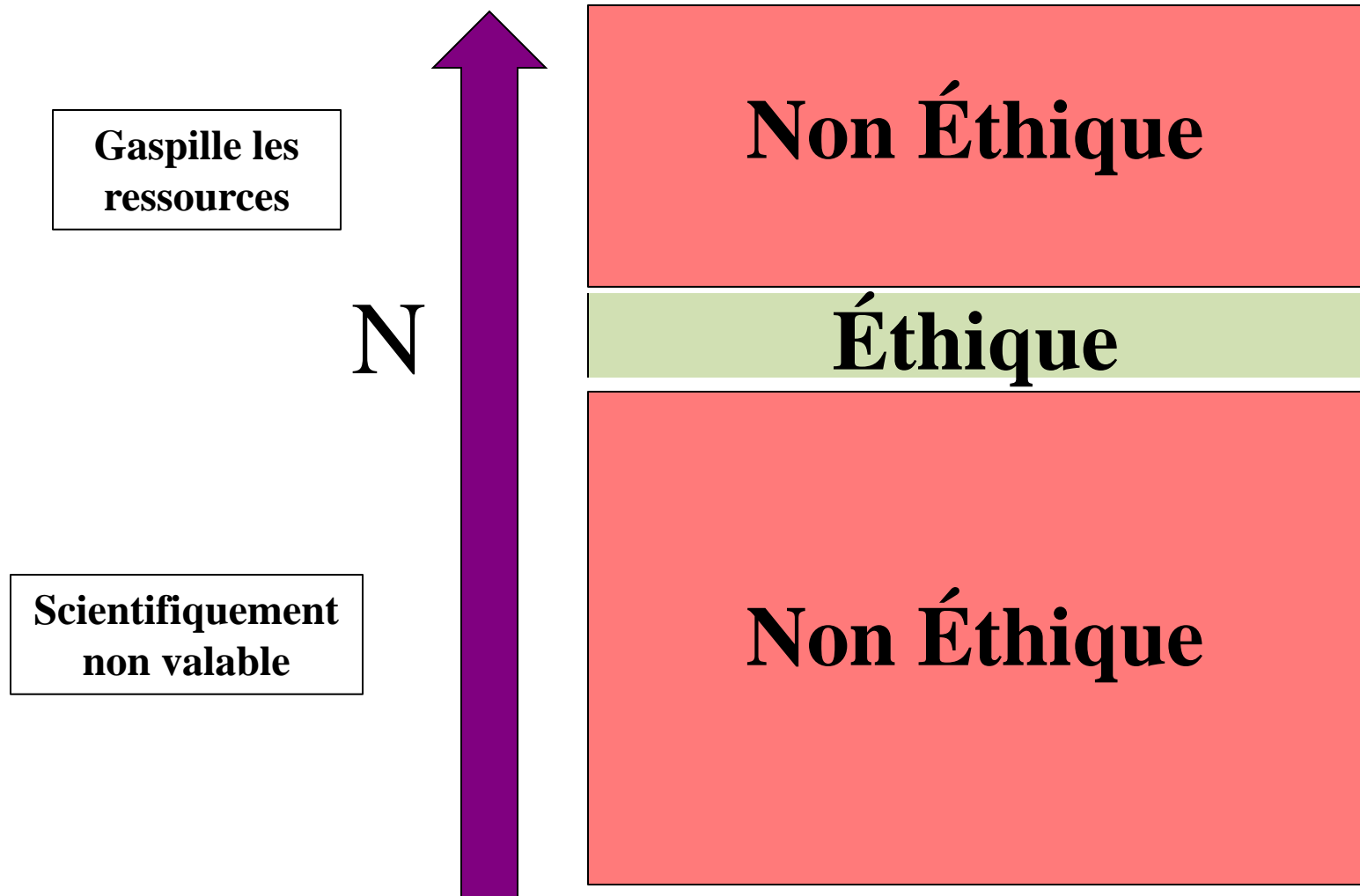
- Différence clinique minimum (DCM) détectable
 - Il faut déterminer l'hypothèse alternative H_1
 - En gros, DCM est la différence entre les 2 interventions qui est cliniquement importante ou la différence qu'on ne voudrait pas manquer!
 - Ex. tension artérielle systolique (TAS)

Une intervention qui réduit de 0.01 mm HG la TAS n'aura probablement aucun impact sur la pratique clinique et n'est d'aucune utilité pratique même si cette réduction est statistiquement significative (DCM trop petite)

Considération éthique

- Éthiquement, on doit utiliser des participants dans une étude ... que le nombre minimum de participants nécessaire afin de répondre à la question de recherche principale
 - On doit aussi limiter la durée de la participation
- Une étude avec une puissance statistique faible est scientifiquement déficiente car elle ne permet pas de répondre à la question de recherche principale (ou du moins les chances sont très faibles)
 - Une étude scientifiquement non valable est *de facto* non éthique
- Taille d'échantillon = ni trop grande et ni trop petite!

Considération éthique



Considération pragmatique

- La détermination de la taille d'échantillon est bien souvent une longue négociation entre le chercheur et le statisticien qui mène à un compromis (... ou un divorce!)
 - Idem pour le design, critère de résultat principal, et autres composantes de l'étude
 - Budget et faisabilité sont mis devant la '*science*'
- Cette '*négociation*' est très bien connue et le réviseur-statisticien va chercher à déterminer, à la lecture de la demande, où se trouvent les compromis (et l'impact de ces compromis)

OK biais, puissance (beta) ... et le alpha lui?

- Le réviseur-statisticien se préoccupe du maintien du niveau global alpha à 5%
 - Niveau global alpha \neq de la valeur-p d'un test statistique
 - Contrôle du *False discovery rate*
- Niveau global alpha d'une étude augmente avec :
 - la multiplicité des tests statistiques
 - le # d'analyses statistiques
 - le # de critère de résultats

Demande: principes généraux

- Complète cohérence entre :
 - question de recherche
 - design de l'étude
 - critère de résultat principal
 - analyse
 - détermination de la taille d'échantillon

- Le réviseur-statisticien examine de très près cette cohérence.
 - Les incohérences sont très fréquentes dans les demandes ... signe que la demande n'a pas été lue par un statisticien d'expérience et/ou d'un chercheur inexpérimenté

Demande : principes généraux

- On *analyse* comme on *randomise* et *expérimente* (design de l'étude)
 - Exemple: si randomisation stratifiée par centre (étude multi-centrique), l'analyse principale doit être stratifiée
- On détermine la taille d'échantillon en fonction de l'analyse principale
 - Exemple: si le critère de résultat principal est une proportion, la description des analyses doit être sur la base d'une mesure dichotomique et la taille d'échantillon sur la base de mesures dichotomiques

Conseils / Commentaires

- Il faut y croire à la « *biostatistique* »
- Consulter un biostatisticien expérimenté très tôt (très très très tôt)
 - Les biostatisticiens expérimentés au Qc sont rares
- Biais plus important que la taille d'échantillon
 - Mais si la taille d'échantillon est sous-estimée, on ne peut recommander le financement car généralement pas assez de budget
- La cohérence est cruciale
 - Incohérence sème le doute ... abaisse mon enthousiasme pour la demande et mon score initial
 - Indique possiblement que le co-investigateur statisticien (si il y a) n'a pas lu la demande

Conseils / Commentaires

- Réviseur-statisticien va rarement améliorer son score initial de la demande
 - Souvent le résultat d'un problème méthodologique majeur
 - Peut diminuer son score initial suite aux commentaires des autres réviseurs sur les aspects non-méthodologiques de la demande (e.g., pertinence et impact clinique)

Conseils / Commentaires



- Surestimer le recrutement ne biaise par l'étude mais risque de générer une étude avec une puissance $\lll 80\%$... c'est se tirer dans le pied!
 - Réputation d'un chercheur est sur sa capacité à écrire et, une fois financé, à bien exécuter l'étude
- Aborder les problèmes dans la demande
 - *Dont sweep them under the rug!* ... car le réviseur-statisticien risque de trouver ces problèmes

Procrastination



**YOUR
DEADLINE
IS NOT MY
DEADLINE**



Merci!