

Evaluation de la qualité du calcul du nombre de sujets dans les essais randomisés

Pierre Charles

Rationnel

- Calcul du nombre de sujets = préoccupation majeure dans la planification des essais¹ :
 - Ethique :
 - Puissance suffisante
 - Ne pas exposer trop de malades
 - Faisabilité / Contraintes budgétaires
- Doit être décrit (recommandations CONSORT²)
- Repose sur des hypothèses sur le groupe contrôle, l'effet traitement et le choix de la puissance et du risque α
- *1 Schulz Lancet 2005 2 Altman Annals of Internal Medicine 2001*

Objectifs

- Evaluer la qualité de la description du calcul du nombre de sujets dans les essais randomisés
- Evaluer l'exactitude des calculs d'effectifs rapportés
- Evaluer la différence entre les hypothèses et les résultats observés
 - Pour le groupe contrôle
 - Pour l'effet traitement

Matériel et méthodes

- Recherche MEDLINE des articles rapportant:
 - Essais randomisés
 - Supériorité
 - Deux bras parallèles
 - Un seul critère de jugement principal
 - Entre le 01/01/2005 et le 01/01/2007
- Dans *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *The Lancet*, *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal (BMJ)* et *Plos Medicine*

Grille de recueil de données standardisée

- Recueil des caractéristiques générales de l'étude
- Recueil des différents paramètres nécessaires pour le calcul d'effectif
 - Dans l'article
 - Dans les appendices en ligne
 - Dans les articles décrivant le protocole
- Recueil des données observées dans l'essai concernant le groupe contrôle et l'effet traitement
- Recueil du nombre de sujets randomisés, de la direction des résultats et de la valeur de p

Analyses statistiques

- Calcul d'un effectif à partir des données de l'article et comparaison avec l'effectif cible
 - L'effectif est recalculé avec un test bilatéral au risque 5% si donnée manquante.
- Comparaisons des hypothèses avec les résultats
 - Groupe contrôle
 - Effet traitement

Résultats

- 1070 citations identifiées dans MEDLINE
- 696 articles exclus après la lecture du titre et de l'abstract
- 215 études sélectionnées après lecture du texte

Caractéristiques générales des essais

- Nombre médian de patients par essais = 425 (IQR 158-1041)
- Multicentriques : 76%
- Essais pharmacologiques : 62%

- Critères dichotomiques : 45%
- Critères censurés : 31%
- Critères quantitatifs : 22 %

- 52% résultats dits « significatifs » pour le critère de jugement principal

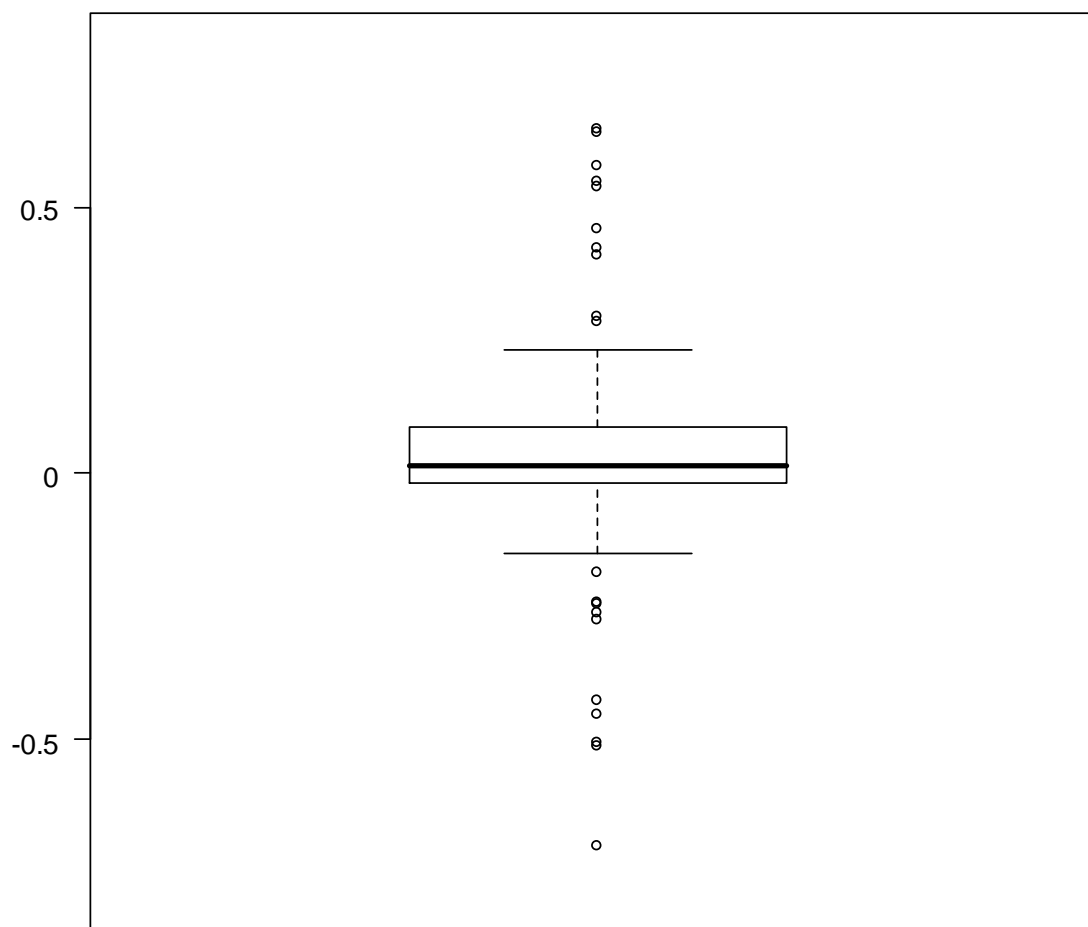
Description des éléments nécessaires au calcul du nombre de sujets

- 203 articles avec calcul rapporté
- 189 rapportent l'effectif cible
- Hypothèses dans le groupe contrôle décrites dans 165 articles (80%)
- Effets traitements attendus décrits dans 186 articles (91%)
- Correction du nombre de sujets en fonction des écarts au protocole dans 78 articles (38%)

Au total toutes les données nécessaires présentes dans 113 articles (53%) et effectifs recalculés dans 164 articles (76%)

Exactitude du calcul d'effectif

- Même résultat dans 27 articles (17%)
- Résultat proche (différence <5%) dans 76 articles (48%)
- Résultats différents de plus de 10% dans 45 cas (29%)



Différences entre les effectifs cibles rapportés et les effectifs recalculés

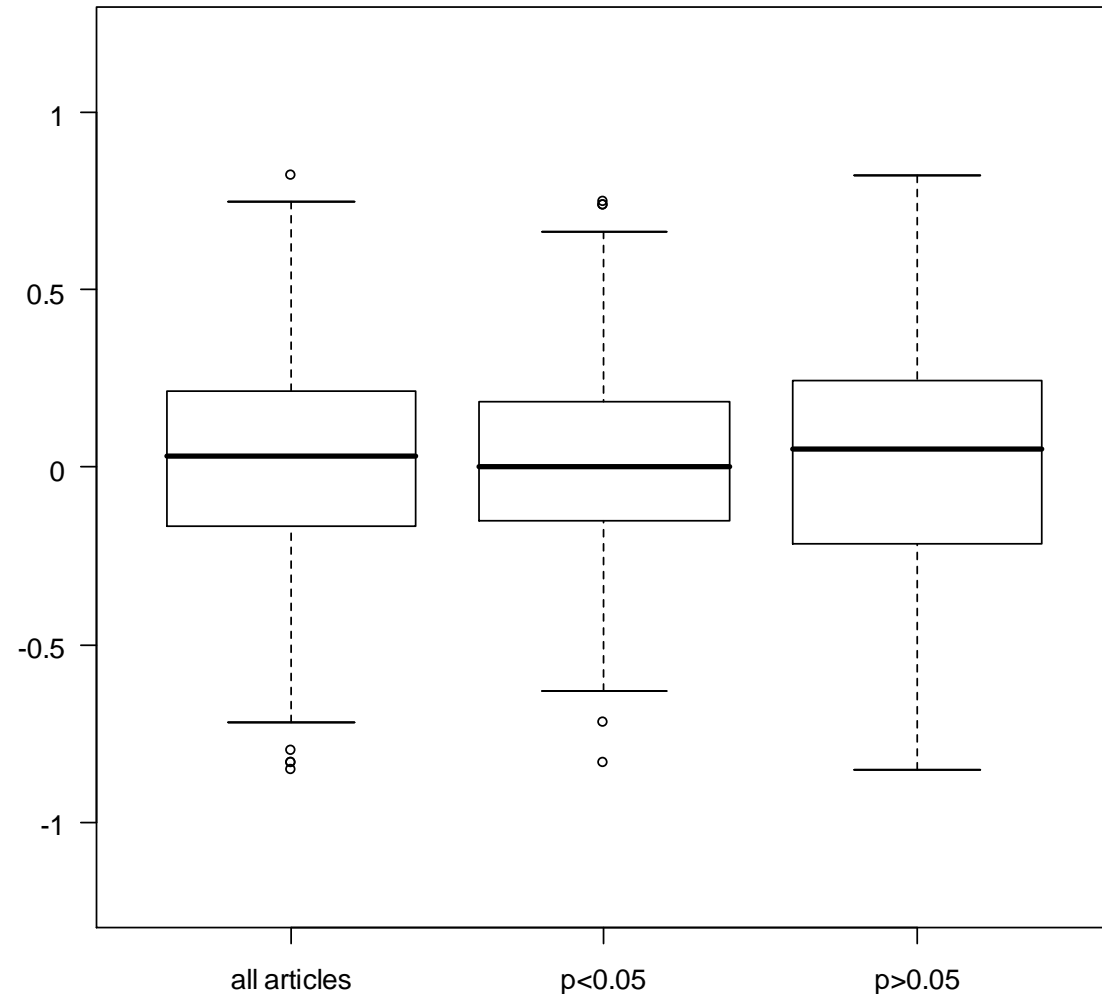
Écarts entre les hypothèses et les résultats du groupe contrôle

- Médiane des écarts = 3.4% (-15.1% 23.2%)

- Écarts supérieurs à 50% dans 24 articles (16%)

- Pas de corrélation entre les écarts et la taille des essais

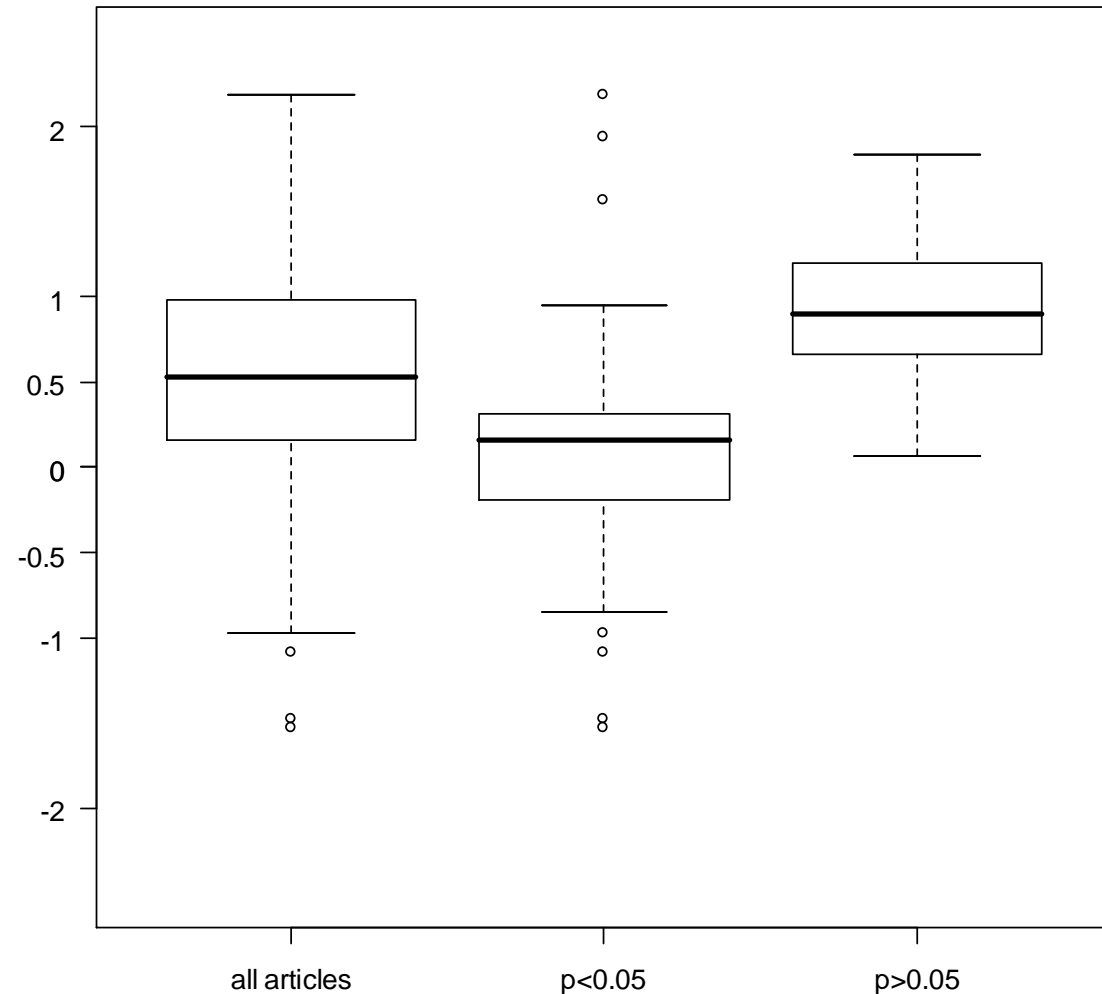
$r=0,07$



Écart entre les effets traitements attendus et observés

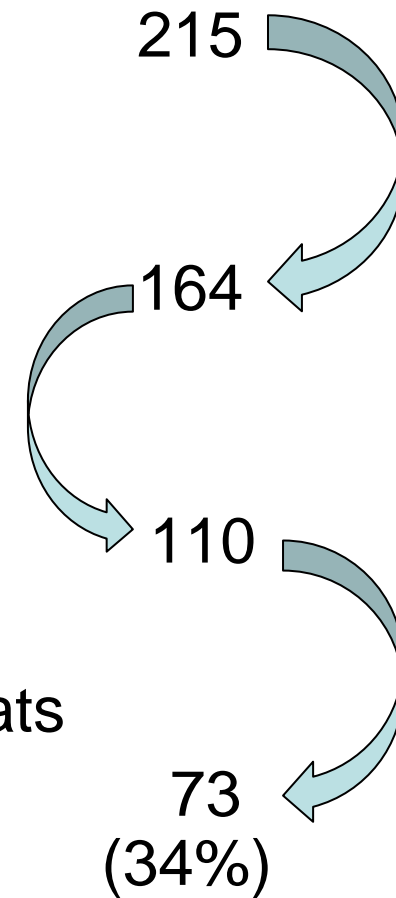
- Effet traitement surestimé dans 80% des articles
- Médiane des écarts = 52.3% (9.3% 104.8%)
- Écarts supérieurs à 50% dans 89 articles (57%)
- Pas de corrélation entre les écarts et la taille des essais

$r = -0,02$



Evaluation globale du calcul d'effectif

- Articles inclus dans l'analyse
- Articles avec suffisamment de données pour recalculer l'effectif
- Ecart entre l'effectif cible et l'effectif recalculé < 10%
- Ecart entre les hypothèses et les résultats observés < 30%



Limites de l'étude

- Essais dont le « design » est le plus simple
- Un seul logiciel pour recalculer le nombre de sujets
- Hypothèse d'un test bilatéral avec un risque α égal à 5% quand les données étaient manquantes

Conclusion

- Le calcul du nombre de sujets est inadéquat :
 - Description du calcul
 - Validité du calcul
 - Pertinence des hypothèses
- Des efforts doivent être réalisés par les promoteurs d'essais, les investigateurs, les auteurs et les reviewers pour améliorer ces différents problèmes.
- Connexion avec le débat sur les essais sous-puissants

BMJ medical publication of the year

Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P . Problems in sample size calculation reporting in randomized controlled trials. *Bmj*, In press