

# M1 SSD - UE Tests - TP3

## Exercice 1 : calcul du nombre de sujets nécessaires

On souhaite comparer un traitement de référence avec un nouveau traitement. On veut montrer que le nouveau traitement est plus efficace que le traitement de référence dont l'efficacité est mesurée par une valeur  $\mu_0$ . On voudrait montrer que la différence d'efficacité est supérieure à une valeur  $\delta > 0$ . Pour planifier l'étude clinique qui évaluera le nouveau traitement, on souhaite calculer le nombre d'individus minimal qui va assurer de pouvoir détecter la différence  $\delta$  avec une puissance  $1 - \beta$  donnée, tout en conservant un risque de première espèce  $\alpha$ .

On note  $X$  la mesure de l'efficacité du nouveau traitement qui suit une loi normale dont la moyenne vaut  $\mu$ . Dans cet exercice, on suppose la variance connue,  $\sigma^2$ . On veut tester

$$H_0 : \mu = \mu_0 \quad \text{versus} \quad H_1 : \mu > \mu_0 + \delta$$

1. On dispose d'un n-échantillon de  $X$ . Donner la statistique de test et la zone de rejet de  $H_0$ .
2. On note  $\mu_1$  l'espérance de  $X$  sous  $H_1$ . Dans un premier temps, on s'intéresse à l'hypothèse simple  $H_1 : \mu_1 = \mu_0 + \delta$ . Ecrire la puissance du test en fonction de  $n$  et de la taille d'effet  $\delta/\sigma$  (*effect size* en anglais, qui mesure l'amplitude de la différence attendue). Puis, en fixant cette puissance à  $1 - \beta$ , en déduire la valeur de  $n$ .
3. On veut maintenant tester  $H_1 : \mu_1 > \mu_0 + \delta$ . Comme  $H_1$  est une hypothèse composite, le calcul du nombre de sujet nécessaires pour assurer une puissance  $1 - \beta$  est réalisé en assurant que la plus petite puissance sous  $H_1$  est égale à  $1 - \beta$ . Ecrire l'infimum des puissances sous  $H_1$  et en déduire le nombre de sujets nécessaires.
4. Illustrer avec des simulations ce calcul. Comparer les résultats avec la fonction `pwr.t.test` du package `pwr`.
5. Généraliser au cas de la comparaison de deux traitements avec deux échantillons indépendants  $X_1, \dots, X_n$  et  $Y_1, \dots, Y_n$ , de lois respectives  $\mathcal{N}(\mu_1, \sigma^2)$  et  $\mathcal{N}(\mu_2, \sigma^2)$ . On cherchera alors à tester

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \quad \text{versus} \quad H_1 : \mu_1 - \mu_2 > \delta$$

Calculer le nombre de sujets nécessaires. Illustrer cette propriété.

## Exercice 2 : Test d'équivalence

Les tests statistiques classiques ne permettent de conclure que sur la présence d'une différence. Si l'hypothèse nulle est rejetée, on conclue à la présence d'une différence. Au contraire, si l'hypothèse nulle n'est pas rejetée, on ne conclue pas à l'absence de différence, on dit seulement "les observations ne permettent pas de conclure à la différence".

Dans certains cas, on aimerait pouvoir conclure sur l'équivalence de deux traitements et pas sur leur différence. C'est par exemple le cas pour des études d'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques. Il faut évaluer si leur efficacité est équivalente à celle du traitement de référence.

On considère le cas d'une efficacité mesurée par une variable continue  $X$  qui suit une loi normale. On suppose que pour le traitement de référence, les paramètres sont  $\mu_1$  et  $\sigma^2$  alors que les paramètres du générique sont  $\mu_2$  et  $\sigma^2$ .

L'équivalence est quantifier par des bornes d'équivalence, notées  $\delta_L$  et  $\delta_U$ . Ces bornes décrivent l'étendue à l'intérieure de laquelle la différence entre les deux moyennes sera considérée comme négligeable. Elles sont fixées par la personne spécialiste du domaine (et pas par la statisticienne ou le statisticien).

On va considérer le cas d'un intervalle d'équivalence symétrique autour de 0, c'est-à-dire  $\delta_U = -\delta_L = \delta$ . On souhaite alors tester

$$H_0 : |\mu_1 - \mu_2| \geq \delta \quad \text{versus} \quad H_1 : |\mu_1 - \mu_2| < \delta$$

Dans la suite, on suppose que les deux échantillons observés ont la même taille  $n$ . On s'intéresse à la différence d'efficacité dont la moyenne est notée  $\theta = \mu_1 - \mu_2$ .

1. La solution recommandée par l'agence du médicament consiste à utiliser deux tests classiques unilatéraux, combinés.
  - Le test A teste si la différence moyenne est supérieure à la borne inférieure de l'intervalle de bioéquivalence. On note  $H_{0A}$  et  $H_{1A}$  ses deux hypothèses.
  - Le test B évalue si la différence moyenne est inférieure à la borne supérieure d'équivalence. On note  $H_{0B}$  et  $H_{1B}$  ses deux hypothèses.
  - Si on rejette  $H_{0A}$  et  $H_{0B}$ , alors, on rejette  $H_0$ .

Ecrire les hypothèses  $H_{0A}$  et  $H_{1A}$ ,  $H_{0B}$  et  $H_{1B}$ . Illustrer numériquement la procédure. Quel est le niveau de la procédure globale ?

2. On peut aussi étudier la loi de l'estimateur de  $\theta$  et calculer la probabilité que cet estimateur appartienne à l'intervalle  $[-\delta, \delta]$ . Si cette probabilité est supérieure à  $1 - \alpha$ , on rejette  $H_0$ . Quelle est la différence avec la procédure précédente ?

Mettre en place cette procédure.