

Estimation de la survie nette dans les essais cliniques : intérêts des méthodes utilisées dans les études populationnelles

Juste Aristide Goungounga

Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM

Webinar QanTIM, 17 juin 2016



Etudes populationnelles vs Essais cliniques : Importance de l'information sur la cause de décès

- La survie dans les essais cliniques : intention d'estimer la survie due à la maladie étudiée
 - ➞ Approche traditionnelle utilise la cause de décès¹ (CD) : survie nette **spécifique**

-
1. VAN ROMPAYE, GOETGHEBEUR et JAFFAR 2010.
 2. PERME, STARE et ESTÈVE 2012.
 3. DANIELI et al. 2012.

Etudes populationnelles vs Essais cliniques : Importance de l'information sur la cause de décès

- La survie dans les essais cliniques : intention d'estimer la survie due à la maladie étudiée
 - ➔ Approche traditionnelle utilise la cause de décès¹ (CD) : survie nette **spécifique**
- Dans les études populationnelles : survie nette **populationnelle**
- La mortalité observée : somme de deux forces (CD et \bar{CD})
 - ➔ Approche s'affranchissant de la CD : utilisation de table de mortalité
 - ➡ Estimateur de Pohar Perme² et regression ajusté sur les **covariables démographiques**³

1. VAN ROMPAYE, GOETGHEBEUR et JAFFAR 2010.

2. PERME, STARE et ESTÈVE 2012.

3. DANIELI et al. 2012.

Survie nette dans les Essais Cliniques : non-représentativité et Correction des biais de sélection des patients

- Critères de sélection dans les essais cliniques : patients non-représentatifs de la population couverte par les tables
- Hypothèse : mortalité \bar{CD} des patients est proportionnelle à celle de la population⁴
- **model de Cheuvart et Ryan** : sur données groupées
- **model de Cheuvart et Ryan étendu** : données individuelles⁵

4. CHEUVART et RYAN 1991.

5. TOURAINE et al. 2014.

Objectif général - objectifs spécifiques

- Comparer les performances
 - ➔ Estimateurs de la survie nette spécifique
 - ➔ Estimateurs de survie nette populationnelle
- dans le cadre des essais cliniques
- par étude de simulation,

Objectif général - objectifs spécifiques

- Comparer les performances
 - Estimateurs de la survie nette spécifique
 - Estimateurs de survie nette populationnelle
- dans le cadre des essais cliniques
- par étude de simulation,
 - Estimateur de Kaplan-Meier (KM)
 - Estimateur de Nelson-Aalen pondéré (wNA)

Objectif général - objectifs spécifiques

- Comparer les performances
 - ➔ Estimateurs de la survie nette spécifique
 - ➔ Estimateurs de survie nette populationnelle
- dans le cadre des essais cliniques
- par étude de simulation,
 - ➔ Estimateur de Kaplan-Meier (KM)
 - ➔ Estimateur de Nelson-Aalen pondéré (wNA)
 - ➔ Estimateur de Pohar-Perme (PP)
 - ➔ Modèle d'Estève (Est.)
 - ➔ Modèle de Cheuvart-Ryan étendue (CRe)

Estimateurs and Modèles

Estimateurs de la survie nette

$$KM : \hat{S}_E(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i} \quad (1)$$

$$wNA : \hat{\Lambda}_E^w(t) = \int_0^t \frac{dN_{\textcolor{red}{E}}^w(u)}{Y^w(u)} \quad (2)$$

Estimateurs and Modèles

Estimateurs de la survie nette

$$KM : \hat{S}_E(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i} \quad (1)$$

$$wNA : \hat{\Lambda}_E^w(t) = \int_0^t \frac{dN_E^w(u)}{Y^w(u)} \quad (2)$$

$$PP : \hat{\Lambda}_E(t) = \int_0^t \frac{dN^w(u)}{Y^w(u)} - \int_0^t \frac{\sum_{i=1}^n Y_i^w(u) d\Lambda_{P_i}(u)}{Y^w(u)} \quad (3)$$

$$Estève : \hat{\lambda}_E = \lambda_O(t) - \lambda_P(t) \quad (4)$$

$$CRe : \hat{\lambda}_E = \lambda_O(t) - \hat{\alpha} \lambda_P(t) \quad (5)$$

Design de simulation d'un essai clinique randomisé unicentrique

- Simulation de 1000 jeux de données avec 2000 patients
- Pour chaque patient, nous générons les variables :
 - ➔ Sexe : $P(\text{femme}) = 100\%$;
 - ➔ Age : dans les deux bras⁶ ; $\beta_{\text{age}} = (0, 0.05)$
 - ➔ Traitement : $P(\text{trt}) = 50\%$; $\beta_{\text{trt}} = (-0.5, 0, 0.5)$

Design de simulation d'un essai clinique randomisé unicentrique

- Simulation de 1000 jeux de données avec 2000 patients
- Pour chaque patient, nous générons les variables :
 - Sexe : $P(\text{femme}) = 100\%$;
 - Age : dans les deux bras⁶ ; $\beta_{\text{age}} = (0, 0.05)$
 - Traitement : $P(\text{trt}) = 50\%$; $\beta_{\text{trt}} = (-0.5, 0, 0.5)$
 - Temps :
 - 👉 $T_{\text{Pop}} \sim \alpha \lambda_{\text{pop}}$ et $\alpha = (0.5, 1, 2, 4)$
 - 👉 $T_{\text{Spe}} \sim \text{Weibull généralisée}$
 - 👉 $T_{\text{Cens.}} \sim \mathcal{U}[0, b]$; $T_{\text{XCens.}} = 50\%$ et $\text{Cens.Ad} = 15 \text{ ans}$
 - 👉 $T_{\text{Obs.}} = \min(T_{\text{Pop.}}, T_{\text{Spe.}}, T_{\text{Cens.}})$;
 - 👉 $T_{\text{Hypo.}} = \min(T_{\text{Cens.}}, T_{\text{Spe.}})$

Design de simulation d'un essai clinique randomisé unicentrique

➞ Statut

👉 $status = 1$ si $T_{Obs.} \leq T_{Cens.}$, 0 sinon

👉 $cause = 1$ si $T_{Obs.} = T_{Spe.}$, 0 sinon

➞ 0% d'erreur sur la CD après 5 ans

➞ 20% d'erreur sur la CD après 5 ans

➞ 30% d'erreur sur la CD après 5 ans

👉 $cause_{Hypo.} = 1$ si $T_{Hypo} = T_{Spe.}$, 0 sinon

Estimation de la survie nette et information sur la CD

Structure des données

TObs	THypo	Tpop	Tspe	tpsCens	statut	cause0%	miscause20%	MIScause30%	CauseHypo
4.61	11.27	4.61	11.27	15.00	1	0	0	0	1
9.21	9.21	63.78	9.21	15.00	1	1	1	1	1
7.83	7.83	65.06	7.83	15.00	1	1	1	0	1
12.47	12.47	58.17	12.47	15.00	1	1	0	1	1
15.00	15.00	52.64	25.12	15.00	0	0	0	0	0
15.00	15.00	52.64	25.12	15.00	0	0	0	0	0

TABLE – Méthodes d'estimation

Méthode	T_{Obs}	Statut	Cause (0, 20, 30%)	$T_{Hypo.}$	$Cause_{Hypo.}$
Kaplan-Meier hypothétique				✓	✓
Kaplan-Meier (KM)	✓		✓		
Nelson-Aalen pondéré (wNA)	✓		✓		
Maja Pohar Perme (PP)	✓	✓			
Esteve(Est.)	✓	✓			
Cheuvart-Ryan étendu (CRe)	✓	✓			

Indicateurs statistiques de performance

$$Biais = 1/M \sum_{j=1}^M (\hat{S}_{ej}(t) - S_e(t)) \quad (6)$$

$$EQM = \sqrt{1/M \sum_{j=1}^M (\hat{S}_{ej}(t) - S_e(t))^2} \quad (7)$$

$$TRE = 1/M \sum_{j=1}^M (\hat{S}_{ejinf}(t) \leq S_e(t) \leq \hat{S}_{ejsup}(t)) * 100 \quad (8)$$

Biais et EQM : effet de sélection α , de l'âge et du traitement

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – Biais en termes de survie nette

Temps	5	10	15	15
	$\alpha=0.5$			$\alpha=4$
KM 0%	0.000	0.000	0.000	0.029
KM 20%		0.027	0.042	0.068
KM 30%		0.042	0.064	0.088
wNA 0%	0.000	0.000	0.000	0.029
wNA 20%		0.027	0.042	0.067
wNA 30%		0.042	0.064	0.088
PP	0.013	0.030	0.056	-0.181
Est.	0.020	0.042	0.059	-0.167
CRe	0.001	0.004	0.004	0.022

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – Biais en termes de survie nette

Temps	5	10	15	15
		$\alpha=0.5$		$\alpha=4$
KM 0%	0.000	0.000	0.000	0.029
KM 20%		0.027	0.042	0.068
KM 30%		0.042	0.064	0.088
wNA 0%	0.000	0.000	0.000	0.029
wNA 20%		0.027	0.042	0.067
wNA 30%		0.042	0.064	0.088
PP	0.013	0.030	0.056	-0.181
Est.	0.020	0.042	0.059	-0.167
CRe	0.001	0.004	0.004	0.022

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – Biais en termes de survie nette

Temps	5	10	15	15
	$\alpha=0.5$			$\alpha=4$
KM 0%	0.000	0.000	0.000	0.029
KM 20%		0.027	0.042	0.068
KM 30%		0.042	0.064	0.088
wNA 0%	0.000	0.000	0.000	0.029
wNA 20%		0.027	0.042	0.067
wNA 30%		0.042	0.064	0.088
PP	0.013	0.030	0.056	-0.181
Est.	0.020	0.042	0.059	-0.167
CRe	0.001	0.004	0.004	0.022

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – EQM en termes de survie nette

Temps	5	10	15	15
	$\alpha=0.5$			$\alpha=4$
KM 0%	0.007	0.010	0.010	0.033
KM 20%		0.029	0.043	0.069
KM 30%		0.043	0.065	0.089
wNA 0%	0.007	0.010	0.011	0.033
wNA 20%		0.029	0.043	0.069
wNA 30%		0.043	0.065	0.089
PP	0.015	0.033	0.058	0.181
Est.	0.022	0.043	0.060	0.167
CRe	0.009	0.014	0.018	0.043

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – EQM en termes de survie nette

Temps	5	10	15	15
		$\alpha=0.5$		$\alpha=4$
KM 0%	0.007	0.010	0.010	0.033
KM 20%		0.029	0.043	0.069
KM 30%		0.043	0.065	0.089
wNA 0%	0.007	0.010	0.011	0.033
wNA 20%		0.029	0.043	0.069
wNA 30%		0.043	0.065	0.089
PP	0.015	0.033	0.058	0.181
Est.	0.022	0.043	0.060	0.167
CRe	0.009	0.014	0.018	0.043

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – EQM en termes de survie nette

Temps	5	10	15	15
		$\alpha=0.5$		$\alpha=4$
KM 0%	0.007	0.010	0.010	0.033
KM 20%		0.029	0.043	0.069
KM 30%		0.043	0.065	0.089
wNA 0%	0.007	0.010	0.011	0.033
wNA 20%		0.029	0.043	0.069
wNA 30%		0.043	0.065	0.089
PP	0.015	0.033	0.058	0.181
Est.	0.022	0.043	0.060	0.167
CRe	0.009	0.014	0.018	0.043

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – Taux de recouvrement empirique

Temps	5	10	15	15
	$\alpha=0.5$			$\alpha=4$
KM 0%	95.0	95.2	95.5	47.1
KM 20%		20.0	1.8	0.0
KM 30%		0.6	0.0	0.0
wNA 0%	95.5	95.3	95.3	47.6
wNA 20%		20.0	1.9	0.5
wNA 30%		0.4	0.0	0.0
PP	68.5	26.4	1.9	0.0
Est.	57.6	48.5	36.5	0.0
CRe	99.0	99.6	99.9	98.5

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – Taux de recouvrement empirique

Temps	5	10	15	15
		$\alpha=0.5$		$\alpha=4$
KM 0%	95.0	95.2	95.5	47.1
KM 20%		20.0	1.8	0.0
KM 30%		0.6	0.0	0.0
wNA 0%	95.5	95.3	95.3	47.6
wNA 20%		20.0	1.9	0.5
wNA 30%		0.4	0.0	0.0
PP	68.5	26.4	1.9	0.0
Est.	57.6	48.5	36.5	0.0
CRe	99.0	99.6	99.9	98.5

Pas d'effet de l'âge ni du traitement

TABLE – Taux de recouvrement empirique

Temps	5	10	15	15
	$\alpha=0.5$			$\alpha=4$
KM 0%	95.0	95.2	95.5	47.1
KM 20%		20.0	1.8	0.0
KM 30%		0.6	0.0	0.0
wNA 0%	95.5	95.3	95.3	47.6
wNA 20%		20.0	1.9	0.5
wNA 30%		0.4	0.0	0.0
PP	68.5	26.4	1.9	0.0
Est.	57.6	48.5	36.5	0.0
CRe	99.0	99.6	99.9	98.5

Effet de l'âge = 0.05 ; effet du traitement = 0.5

TABLE – Estimation de l'effet de sélection, de l'âge et du traitement

α	Méthode	$\hat{\alpha}$		$\hat{\beta}_{age}$		$\hat{\beta}_{trt}$	
		Biais	EQM	Biais	EQM	Biais	EQM
1	Est. CRe	0.00	0.37	-0.001	0.003	0.018	0.006
				-0.001	0.004	0.021	0.008

Effet de l'âge = 0.05 ; effet du traitement = 0.5

TABLE – Estimation de l'effet de sélection, de l'âge et du traitement

α	Méthode	$\hat{\alpha}$		$\hat{\beta}_{age}$		$\hat{\beta}_{trt}$	
		Biais	EQM	Biais	EQM	Biais	EQM
0.5	Est.			-0.005	0.005	-0.438	0.205
	CRe	0.11	0.13	0.000	0.001	-0.043	0.020
1	Est.			-0.001	0.003	0.018	0.006
	CRe	0.00	0.37	-0.001	0.004	0.021	0.008

Effet de l'âge = 0.05 ; effet du traitement = 0.5

TABLE – Estimation de l'effet de sélection, de l'âge et du traitement

α	Méthode	$\hat{\alpha}$		$\hat{\beta}_{age}$		$\hat{\beta}_{trt}$	
		Biais	EQM	Biais	EQM	Biais	EQM
0.5	Est. CRe	0.11	0.13	-0.005	0.005	-0.438	0.205
				0.000	0.001	-0.043	0.020
1	Est. CRe	0.00	0.37	-0.001	0.003	0.018	0.006
				-0.001	0.004	0.021	0.008
2	Est. CRe	0.14	0.52	0.005	0.006	-0.077	0.011
				-0.002	0.005	0.033	0.013
4	Est. CRe	0.15	0.54	0.015	0.015	-0.498	0.253
				0.001	0.007	-0.050	0.026

Conclusions et perspectives

- Première évaluation par simulation sur design unicentrique
- La survie nette spécifique : moins biaisée en théorie (données hypothétiques)
- Mauvaise classification de la cause de décès⁷ : recours aux approches utilisant les tables de mortalité
 - ➞ Le model de CRe : alternative à recommander

Conclusions et perspectives

- Première évaluation par simulation sur design unicentrique
- La survie nette spécifique : moins biaisée en théorie (données hypothétiques)
- Mauvaise classification de la cause de décès⁷ : recours aux approches utilisant les tables de mortalité
 - ➞ Le model de CRe : alternative à recommander
- Perspectives
 - ➞ Scénarios sur essai clinique multicentrique
 - ➞ Investigations de l'impact de l'utilisation du code postal du centre vs département des patients

Remerciements



Collaborateurs



Biostatisticiens










Méthodologistes



Epidemiologistes

Quelques références

-  **B CHEUVART** et **L RYAN**. “Adjusting for age-related competing mortality in long-term cancer clinical trials”. In : *Statistics in medicine* 10.1 (1991), p. 65–77.
-  **Coraline DANIELI** et al. “Estimating net survival : the importance of allowing for informative censoring”. In : *Statistics in medicine* 31.8 (2012), p. 775–786.
-  **Christophe HENNEQUIN** et al. “Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy”. In : *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 86.5 (2013), p. 860–866.
-  **Maja Pohar PERME**, **Janez STARE** et **Jacques ESTÈVE**. “On estimation in relative survival”. In : *Biometrics* 68.1 (2012), p. 113–120.
-  **Célia TOURAINE** et al. “An excess hazard model adjusting for lack of additional life table variables”. In : *ISCB 2014, 35th annual conference of International Society for Clinical Biostatistics*. Vienna, Austria, 2014.
-  **Bart VAN ROMPAYE**, **Els GOETGHEBEUR** et **Shabbar JAFFAR**. “Design and testing for clinical trials faced with misclassified causes of death”. In : *Biostatistics* (2010), kxq011.
-  **Bart VAN ROMPAYE**, **Shabbar JAFFAR** et **Els GOETGHEBEUR**. “Estimation with Cox models : Cause-specific survival analysis with misclassified cause of failure”. In : *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 23.2 (2012), p. 194.

QUESTIONS ?

Merci de votre attention !

Juste Aristide Goungounga
email : juste.goungounga@univ-amu.fr

