

Prise en compte de l'hétérogénéité inter-centres et du biais de non-comparabilité avec un modèle à fragilité pour estimer la mortalité en excès dans les essais cliniques multicentriques

J. A. Goungounga¹ N. Grafféo¹ H. Charvat² R. Giorgi^{1,2}

¹Aix Marseille Université, UMR 1252, IRD ²Epidemiology and Prevention Group, National Cancer Center. ³BioSTIC, APHM

EPICLIN 13/CLCC 26, 2019



Inserm



Institut de Recherche
pour le Développement
FRANCE



1/13

Survie nette dans les études populationnelles

- L'analyse des données de survie : étude du délai écoulé jusqu'à la survenue de l'évènement d'intérêt
 - Survie nette $S_E(t)$: évènement « décès dû au cancer étudié »

Survie nette dans les études populationnelles

- L'analyse des données de survie : étude du délai écoulé jusqu'à la survenue de l'évènement d'intérêt
 - Survie nette $S_E(t)$: évènement « décès dû au cancer étudié »
 - ☞ Survie que l'on observerait si le cancer étudié était la seule cause possible de décès¹
 - ☞ Cause de décès inconnue ou non fiable : méthodes « populationnelles »
 - ☞ Registre de cancer : enregistrement continu, exhaustif des diagnostics de cancer sur un territoire défini

1. ESTEVE, BENHAMOU, CROASDALE et RAYMOND 1990.

Hypothèse d'indépendance et de comparabilité

➔ Sous l'hypothèse d'indépendance

$$\underbrace{\lambda_{O,i}(t)}_{\text{Décès}} = \underbrace{\lambda_{E,i}(t)}_{\text{Cancer}} + \underbrace{\lambda_{P,i}(t)}_{\text{Autres causes}}$$

Hypothèse d'indépendance et de comparabilité

➔ Sous l'hypothèse d'indépendance

$$\underbrace{\lambda_{O,i}(t)}_{\text{Décès}} = \underbrace{\lambda_{E,i}(t)}_{\text{Cancer}} + \underbrace{\lambda_{P,i}(t)}_{\text{Autres causes}}$$

➔ Hypothèse de comparabilité :

- En l'absence des décès dus au cancer : mortalité attendue dans la cohorte égale à celle de la population générale
- Invalide en présence d'un facteur influençant la mortalité autres causes : certains essais cliniques

👉 Correction du biais de non-comparabilité
(GOUNGOUNGA et al. 2019)

Hétérogénéité inter-centres

- Essais multicentriques : critères de sélection similaires
- Caractéristiques des centres : différences d'un centre à l'autre
→ Impact sur la mortalité due au cancer dans chaque centre
- ➡ Niveau de la prise en charge (grand CHU/CH)

2. GLIDDEN et VITTINGHOFF 2004.

3. DUPONT, BOSSARD, REMONTET et BELOT 2013; CHARVAT et al. 2016.

Hétérogénéité inter-centres

- Essais multicentriques : critères de sélection similaires
- Caractéristiques des centres : différences d'un centre à l'autre
→ Impact sur la mortalité due au cancer dans chaque centre
 - ➡ Niveau de la prise en charge (grand CHU/CH)
- Prise en compte de ces différences : hétérogénéité inter-centres en survie globale² et hétérogénéité inter-départements en survie nette³

2. GLIDDEN et VITTINGHOFF 2004.

3. DUPONT, BOSSARD, REMONTET et BELOT 2013; CHARVAT et al. 2016.

Objectif général - Objectifs spécifiques

- Proposer un modèle prenant en compte la présence d'hétérogénéité et de biais de non comparabilité

Objectif général - Objectifs spécifiques

- Proposer un modèle prenant en compte la présence d'hétérogénéité et de biais de non comparabilité
- Évaluer les performances de ce modèle suivant différents critères
 - nombre de centres
 - force de l'hétérogénéité inter-centres
 - importance de l'effet du biais de non comparabilité

Objectif général - Objectifs spécifiques

- Proposer un modèle prenant en compte la présence d'hétérogénéité et de biais de non comparabilité
- Évaluer les performances de ce modèle suivant différents critères
 - nombre de centres
 - force de l'hétérogénéité inter-centres
 - importance de l'effet du biais de non comparabilité
- Comparer ce modèle à celui ne prenant pas en compte l'hétérogénéité
 - par étude de simulation
 - empiriquement : essai multicentrique sur le cancer du sein

Modélisation de l'hétérogénéité et du biais de non comparabilité

$$\overbrace{\lambda_{E,0}(t)}^{\hat{\lambda}_E(t|X)} \exp[\beta X] = \lambda_O(t | X) - \alpha \lambda_P(t | Z),$$

(Modèle I corrigeant la non-comparabilité)

(GOUNGOUNGA et al. 2019)

Modélisation de l'hétérogénéité et du biais de non comparabilité

$$\overbrace{\lambda_{E,0}(t) \exp[\beta X]}^{\hat{\lambda}_E(t|X)} = \lambda_O(t | X) - \alpha \lambda_P(t | Z),$$

(Modèle I corrigeant la non-comparabilité)

(GOUNGOUNGA et al. 2019)

$$\overbrace{\lambda_{E,0}(t) \exp[\beta X + u_c]}^{\hat{\lambda}_E(t|X)} = \lambda_O(t | X) - \alpha \lambda_P(t | Z), \text{ avec } u_c \sim \mathbb{N}(0, \sigma^2)$$

(Modèle II proposé)

Génération des données et critères de performance⁴

- Simulation de 1000 jeux de données avec 2000 patients
- Pour chaque patient, nous avons généré indépendamment :
 - ☛ Âge : $\beta_{age} = 0,05$
 - ☛ Traitement : $P(\text{trt}) = 50\%$ $\beta_{trt} = -0,5$
 - ☛ Effet centre : $u_c \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ avec $\sigma = (0,25; 0,5; 1)$
 - ☛ Nombre de centres (équilibré) : $(10; 20; 50; 100)$
 - ☛ $T_P \sim \alpha \cdot \lambda_P$ et $\alpha = (0,5; 1; 2; 4)$
 - ☛ $T_E \sim \exp(u_c)$. Weibull généralisée
 - ☛ $T_C \sim \mathcal{U}[0, b]$ et $T_{X_C} = 50\%$
 - ☛ $T_O = \min(T_P, T_E, T_C)$;
- Critères de performance : Biais, REQM, TRE ($\theta; S_E; \lambda_E$)
 - ☛ Synthèse par catégorisation : satisfaisant ; insatisfaisant

4. GOUNGOUNGA 2018.

- Absence de biais de non comparabilité sur les taux attendus

Modèles <i>σ théorique</i>	Modèle I			Modèle II		
	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$
Ncentre : 10	Bon			Bon		
Ncentre : 20	Insatisfaisant			Bon		
Ncentre : 50	Bon			Bon		
Ncentre : 100	Bon			Bon		
$\theta/\lambda_E/S_E$	Insatisfaisant			Satisfaisant		

- Absence de biais de non comparabilité sur les taux attendus

Modèles <i>σ théorique</i>	Modèle I			Modèle II		
	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$
Ncentre : 10	Bon	Mauvais	Mauvais	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 20	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 50	Bon	Bon	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 100	Bon	Mauvais	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
$\theta/\lambda_E/S_E$	Insatisfaisant			Satisfaisant		

- Absence de biais de non comparabilité sur les taux attendus

Modèles $\sigma_{théorique}$	Modèle I			Modèle II		
	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$
Ncentre : 10	Bon	Mauvais	Mauvais	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 20	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 50	Bon	Bon	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 100	Bon	Mauvais	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
$\theta/\lambda_E/S_E$	Insatisfaisant			Satisfaisant		

- Biais de non comparabilité sur les taux attendus à 0.5

Modèles $\sigma_{théorique}$	Modèle I			Modèle II		
	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$	$\sigma = 0,25$	$\sigma = 0,5$	$\sigma = 1$
Ncentre : 10	Insatisfaisant	Mauvais	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 20	Bon	Mauvais	Insatisfaisant	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 50	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon
Ncentre : 100	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon	Bon
$\theta/\lambda_E/S_E$	Insatisfaisant			Satisfaisant		

Estimation de l'effet des covariables sur le risque en excès en utilisant les Modèles I à II

- 1407 patientes de stade I ou II dans 13 centres : période d'inclusion de janvier à décembre 1997⁵
- Patientes ayant bénéficié d'une mastectomie à l'inclusion

5. HENNEQUIN et al. 2013.

Estimation de l'effet des covariables sur le risque en excès en utilisant les Modèles I à II

- 1407 patientes de stade I ou II dans 13 centres : période d'inclusion de janvier à décembre 1997⁵
- Patientes ayant bénéficié d'une mastectomie à l'inclusion

Paramètres	Modèle I $\exp(\hat{\theta})$ [IC 95%]	Modèle II $\exp(\hat{\theta})$ [IC 95%]
$\hat{\sigma}$	-	0,13 [0,02 ; 0,69]
$\hat{\alpha}$	0,75 [0,44 ; 1,27]	0,73 [0,13 ; 1,26]

Estimation de l'effet des covariables sur le risque en excès en utilisant les Modèles I à II

- 1407 patientes de stade I ou II dans 13 centres : période d'inclusion de janvier à décembre 1997⁵
- Patientes ayant bénéficié d'une mastectomie à l'inclusion

Paramètres	Modèle I	Modèle II
	$\exp(\hat{\theta})$ [IC 95%]	$\exp(\hat{\theta})$ [IC 95%]
Présence de ganglions	3,17 [1,85 ; 5,43]	3,14 [1,83 ; 5,40]
Absence d'irradiation	1,13 [0,88 ; 1,44]	1,12 [0,88 ; 1,44]
age > 50	1,08 [0,80 ; 1,45]	1,06 [0,79 ; 1,43]
$\hat{\sigma}$	-	0,13 [0,02 ; 0,69]
$\hat{\alpha}$	0,75 [0,44 ; 1,27]	0,73 [0,13 ; 1,26]

Conclusion et perspectives

- Conclusion
 - ➔ Modèle proposé complète le modèle I : essais multicentriques
 - ➔ Bonnes performances : taille des centres, force de l'effet du biais de non comparabilité, taille d'hétérogénéité

Conclusion et perspectives

- Conclusion
 - Modèle proposé complète le modèle I : essais multicentriques
 - Bonnes performances : taille des centres, force de l'effet du biais de non comparabilité, taille d'hétérogénéité

- Perspectives
 - Fragilité multivariée : individus différents par centre (plausibilité clinique)
 - Package \mathbb{R} intégrant ces nouveaux développement : intérêt pour l'utilisation en recherche clinique

Références

- [1] Hadrien CHARVAT et al. « A multilevel excess hazard model to estimate net survival on hierarchical data allowing for non-linear and non-proportional effects of covariates ». In : *Statistics in medicine* 35.18 (2016), p. 3066–3084.
- [2] Cyrielle DUPONT, Nadine BOSSARD, Laurent REMONTET et Aurélien BELOT. « Description of an approach based on maximum likelihood to adjust an excess hazard model with a random effect ». In : *Cancer epidemiology* 37.4 (2013), p. 449–456.
- [3] Jacques ESTEVE, Ellen BENHAMOU, Martin CROASDALE et Luc RAYMOND. « Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion ». In : *Statistics in medicine* 9.5 (1990), p. 529–538.
- [4] David V GLIDDEN et Eric VITTINGHOFF. « Modelling clustered survival data from multicentre clinical trials ». In : *Statistics in medicine* 23.3 (2004), p. 369–388.
- [5] Juste GOUNGOUNGA et al. « Correcting for misclassification and selection effects in estimating net survival in clinical trials ». In : *BMC medical research methodology* (2019).
- [6] Juste aristide GOUNGOUNGA. « Extension de l'analyse de la survie nette au domaine de la recherche clinique ». Thèse de doctorat dirigée par Giorgi, Roch Pathologie humaine. Recherche clinique et santé publique. Thèse de doct. Aix Marseille Univ, ED 62, 2018. URL : <https://www.theses.fr/s137068>.
- [7] 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.

QUESTIONS ?

Merci de votre attention !

Juste Aristide Goungounga

email : juste.goungounga@univ-amu.fr



Prise en compte de l'hétérogénéité inter-centres et du biais de non-comparabilité avec un modèle à fragilité pour estimer la mortalité en excès dans les essais cliniques multicentriques

J. A. Goungounga¹ N. Grafféo¹ H. Charvat² R. Giorgi^{1,2}

¹Aix Marseille Université, UMR 1252, IRD ²Epidemiology and Prevention Group, National Cancer Center. ³BioSTIC, APHM

EPICLIN 13/CLCC 26, 2019



Inserm



Institut de Recherche
pour le Développement
FRANCE

