
Analyse conjointe de la qualité de vie relative à la santé et de la survie chez des patients atteints de cancer du pancréas métastatique

Application à l'essai clinique PRODIGE 4/ACCORD 11

Célia Touraine, Benjamin Cuer, Thierry Conroy, Beata Juzyna, Sophie Gourgou, Caroline Mollevi

EPICLIN 13 / 26^{ème} Journées des Statisticiens des CLCC

15-17 mai 2019 (Toulouse)

Qualité de Vie relative à la santé (QdV) en oncologie

QdV $\Rightarrow$ aspects de la qualité de vie qui sont affectés par l'état de santé

Dans la recherche clinique en oncologie

- En général, QdV = critère secondaire / critère principal de survie
- Plus rarement (gériatrie, soins de support) : critère ou co-critère principal

Une notion complexe

- Evaluée plusieurs fois au cours de la prise en charge (dynamique)
- Utilisation de questionnaires
 - ▶ Auto-administrés $\rightarrow$ PRO (*patient-reported outcome*) (subjective)
 - ▶ Composés d'items regroupés par échelles/dimensions (multidimensionnelle)

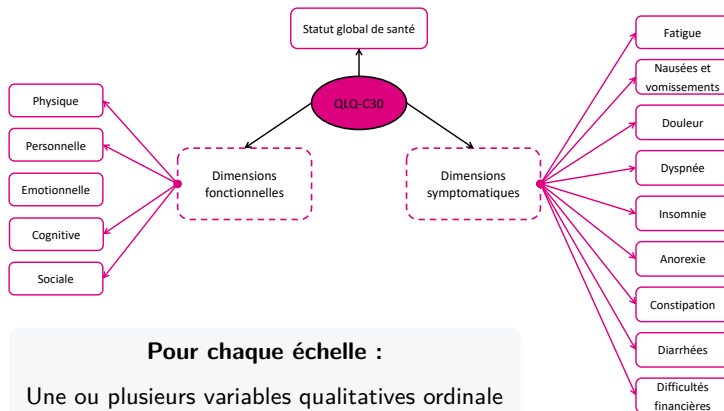
Le QLQ-C30

- Questionnaire générique de l'EORTC^a le plus utilisé en Europe
- 30 items = affirmations pour lesquelles le patient exprime son degré d'accord $\rightarrow$ (ex. : 1 "Pas du tout" ; 2 "Un peu" ; 3 "Assez" ; 4 "Beaucoup")

a. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

Questionnaire QLQ-C30

30 items regroupés en 15 échelles :



Pour chaque échelle :

Une ou plusieurs variables qualitatives ordinale



Calcul d'un score entre 0 et 100

Essai clinique PRODIGE4/ACCORD11

- Essai randomisé de phase II-III
- N=342 patients avec un cancer du pancréas métastatique recevant en 1^{ère} ligne de chimiothérapie les traitements
 - ▶ FOLFIRINOX : bras expérimental (exp)
 - ▶ Gemcitabine : bras contrôle (ctrl)
- Critère principal : Survie globale¹
 - ▶ Médiane de 11.1 mois (exp) vs. 6.8 mois (ctrl)
 - ▶ HR=0.57 (95% IC=[0.45 ; 0.73], $p<0.001$)
- Critère secondaire : QdV
 - ▶ Utilisation du questionnaire QLQ-C30 : 6 échelles d'intérêt
 - ▶ Temps d'évaluation
 - ~ toutes les 2 semaines pendant le traitement (durée recommandée : 6 mois)
 - ~ tous les 2 mois pendant le suivi
 - ~ tous les 6 mois après progression

1. Conroy, et al. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(19), 1817-1825.

Analyse des données longitudinales de QdV

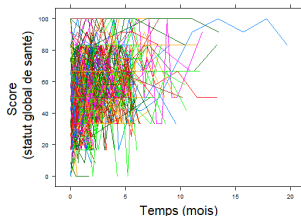
Modèle linéaire mixte (MLM)

Le score de QdV du patient i au temps t s'écrit :

$$Y_i(t) = \underbrace{\beta^T X_i(t)}_{\text{Trajectoire moyenne}} + \underbrace{b_i^T Z_i(t)}_{\text{Déviations individuelles}} + \epsilon_i$$

où β est le vecteur des **effets fixes** et b_i le vecteur des **effets aléatoires**

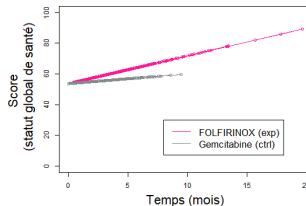
Trajectoires individuelles observées



MLM



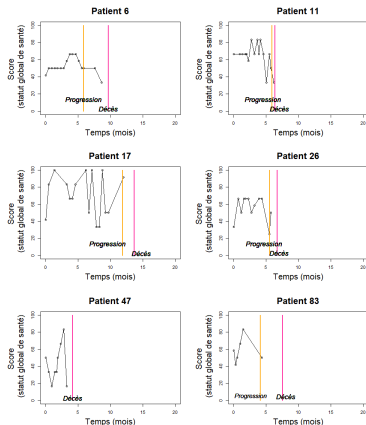
Trajectoires moyennes prédites



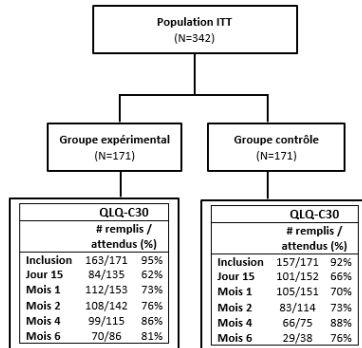
Période d'observation des données longitudinales de score de QdV

Fin d'observation spécifique au patient

→ Survenue du décès



QLQ-C30 : diagramme d'observance pendant les 6 premiers mois (PRODIGE4/ACCORD11)



Problématique et objectif

Ce qu'on sait

- Estimation biaisée des MLMs pour l'analyse de l'évolution d'une variable longitudinale en présence de sorties d'études *informatives*
- On peut présumer que le niveau de QdV n'est pas indépendant de la survenue du décès

Question

Obtient-on des estimations biaisées en analysant la QdV avec des MLMs dans l'essai PRODIGE4/ACCORD11 ? Si oui :

- Sur quels paramètres ?
- Modification de la conclusion sur l'impact du bras sur la QdV ?

Objectif

Comparer les résultats d'analyse de QdV de l'essai PRODIGE 4/ACCORD 11 en tenant compte ou pas du lien potentiel entre QdV et risque de décès

Modèles

MLM à coefficients (intercept et pente) aléatoires

Modèle pour le score de QdV :

$$Y_i(t) = \beta_0 + \beta_1 \times t + \beta_2 \{\text{bras}_i \times t\} + b_{0i} + b_{1i} \times t + \epsilon_{it} \quad (1)$$

avec $\begin{pmatrix} b_0 \\ b_1 \end{pmatrix} \sim \mathcal{N}(0, \Sigma)$ avec $\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{b_0}^2 & \sigma_{b_0 b_1} \\ \sigma_{b_0 b_1} & \sigma_{b_1}^2 \end{pmatrix}$ et $\epsilon_{it} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$

- β_0, b_{0i} : intercepts fixe et aléatoire (score à l'inclusion)
- β_1, b_{1i} : pentes fixe et aléatoire (changement par unité de temps dans le groupe contrôle)
- β_2 : effet d'interaction (différence de pente entre les groupes expérimental et contrôle)

Modèle conjoint

Sous-MLM (1) + Sous-modèle de survie (2) pour le temps de décès :

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) e^{\gamma \text{bras}_i + \alpha Y_i^*(t)} \quad (2)$$

où λ_0 est le risque instantané de base et $Y_i^*(t)$ est le score courant de QdV au temps t (débarassé de l'erreur résiduelle)

- γ : effet du bras sur le risque de décès
- α : degré d'association entre QdV et risque de décès

Application

MLM

- Logiciel R, fonction lme (nlme)
- Estimation par maximum de vraisemblance restreinte

Modèle conjoint

- Logiciel R, package JM^a, fonction jointModel avec :
 - ▷ Forme de λ_0 constant par morceaux (7 intervalles)
 - ▷ Approximation des intégrales sur les effets aléatoires : méthode de Gauss-Hermite pseudo-adaptative (15 points de quadrature)
- Estimation par maximum de vraisemblance de la distribution conjointe du score de QdV et du temps de décès
⇒ Les paramètres des deux sous-modèles (dont ceux « partagés ») sont estimés conjointement

a. Rizopoulos, D. (2010). JM : An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. Journal of Statistical Software, 35(9), 1-33.

Estimation de β_1 : effet du temps sur la QdV

La trajectoire moyenne s'écrit : $Y_i(t) = \beta_0 + \beta_1 \times t + \beta_2 \{\text{bras}_i \times t\}$ où β_1 caractérise l'évolution du score par unité de temps (mois) dans le bras contrôle

	Modèle conjoint			Modèle linéaire mixte		
	$\hat{\beta}_1$	(SE)	p	$\hat{\beta}_1$	(SE)	p
Statut global	0.31	(0.39)	0.420	0.63	(0.41)	0.121
Fonctions						
Physique	-0.77	(0.47)	0.101	-0.33	(0.43)	0.439
Personnelle	0.27	(0.61)	0.663	0.80	(0.60)	0.183
Sociale	-0.35	(0.56)	0.533	0.11	(0.53)	0.831
Symptômes						
Fatigue	-0.78	(0.54)	0.148	-1.30	(0.54)	0.016
Douleur	-1.99	(0.52)	<0.001	-2.47	(0.55)	<0.001

Avec le modèle conjoint par rapport au MLM :

- Augmentation moins importante du niveau de QdV (statut global, fonction personnelle, **fatigue**, **douleur**)
- Diminution plus importante (fonction physique)
- Diminution au lieu d'augmentation (fonction sociale)

MLM $\Rightarrow$ Surestimation du niveau de QdV au cours du temps
(pente dans le bras contrôle)

Estimation de α : degré d'association entre QdV et décès

Le risque instantané de décès s'écrit : $\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{\gamma_{bras_i} + \alpha Y_i^*(t)}$ où α caractérise l'association entre le score courant de QdV et le risque de décès

	Modèle conjoint			Modèle linéaire mixte		
	α	(SE)	p	α	(SE)	p
Statut global	-0.029	(0.006)	$<10^{-4}$	-	-	-
Fonctions						
Physique	-0.028	(0.004)	$<10^{-4}$	-	-	-
Personnelle	-0.018	(0.003)	$<10^{-4}$	-	-	-
Sociale	-0.017	(0.003)	$<10^{-4}$	-	-	-
Symptômes						
Fatigue	0.019	(0.004)	$<10^{-4}$	-	-	-
Douleur	0.017	(0.005)	$<10^{-3}$	-	-	-

Association significative entre un niveau faible de QdV et la survenue du décès pour les 6 échelles

Interprétation α : une augmentation (resp. diminution) de m points du score de QdV multiplie le risque instantané de décès par $e^{\alpha \times m}$ (resp. $e^{-\alpha \times m}$) à temps et bras égal
 → Ex. : Diminution du score de statut de santé global de 8.33 points (différence minimale entre 2 valeurs adjacentes de score) $\Rightarrow$ risque de décès multiplié par $e^{-\hat{\alpha} \times 8.33} = 1.27$

Estimation de β_2 : effet d'interaction bras $\times$ temps sur la QdV

La trajectoire moyenne s'écrit : $Y_i(t) = \beta_0 + \beta_1 \times t + \beta_2 \{\text{bras}_i \times t\}$ où β_2 caractérise la différence de pente entre les bras expérimental et contrôle

	Modèle conjoint			Modèle linéaire mixte		
	$\hat{\beta}_2$	(SE)	p	$\hat{\beta}_2$	(SE)	p
Statut global	1.19	(0.43)	0.006	1.18	(0.47)	0.013
Fonctions						
Physique	0.86	(0.50)	0.086	0.64	(0.52)	0.222
Personnelle	1.24	(0.68)	0.065	1.10	(0.70)	0.116
Sociale	1.32	(0.63)	0.036	1.15	(0.62)	0.065
Symptômes						
Fatigue	-0.72	(0.60)	0.235	-0.51	(0.64)	0.422
Douleur	-0.88	(0.57)	0.125	-1.01	(0.61)	0.098

Avec le modèle conjoint par rapport au MLM (pour 5 échelles / 6) :

- Effet bénéfique du bras expérimental plus important
- Valeur p plus petites
→ Effet devient significatif au seuil de 5% pour la fonction sociale

MLM $\Rightarrow$ Sous-estimation de la différence entre les bras expérimental et contrôle

Estimation de γ : effet du bras sur le risque de décès

Le risque instantané de décès s'écrit : $\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{\gamma \text{bras}_i + \alpha Y_i^*(t)}$ où γ caractérise l'effet du bras sur le risque de décès

	Modèle conjoint			Modèle linéaire mixte		
	HR= e^γ	(SE)	p	HR= e^γ	(SE)	p
Statut global	0.65	(0.15)	0.003	-	-	-
Fonctions						
Physique	0.52	(0.15)	$<10^{-4}$	-	-	-
Personnelle	0.56	(0.15)	$<10^{-4}$	-	-	-
Sociale	0.57	(0.14)	$<10^{-4}$	-	-	-
Symptômes						
Fatigue	0.53	(0.14)	$<10^{-4}$	-	-	-
Douleur	0.61	(0.14)	$<10^{-3}$	-	-	-

Effet protecteur du traitement expérimental sur le risque de décès

En conclusion

- Sur PRODIGE 4/ACCORD 11, **le risque de décès est d'autant plus grand que le niveau de QdV est faible** (association significative pour toutes les échelles)
 - Analyser la QdV en ignorant cette association aurait pour conséquence :
 - ▶ **Niveau de QdV au cours du temps** (dans le bras contrôle) : surestimation
 - ▶ **Différence d'évolution de QdV entre bras** :
 - Si survie similaire dans les deux bras : estimation correcte car même surestimation dans le bras expérimental
 - Si meilleure (resp. moins bonne) survie dans le bras expérimental : surestimation moins (resp. plus) importante dans le bras expérimental
⇒ Estimation biaisée de la différence entre bras
- ⇒ Assertions à vérifier sur des simulations

Quelques éléments bibliographiques

Qualité de vie relative à la santé

- ▶ Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... & Kaasa, S. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376.
- ▶ Bottomley, A., Pe, M., Sloan, J., Basch, E., Bonnetain, F., Calvert, M., ... & Dueck, A. C. (2018). Moving forward toward standardizing analysis of quality of life data in randomized cancer clinical trials. *Clinical Trials*, 15(6), 624-630.

Essai clinique PRODIGE 4/ACCORD 11

- ▶ Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., Guimbaud, R., Bécouarn, Y., ... & Bennouna, J. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(19), 1817-1825.
- ▶ Gourgou-Bourgade, S., Bascoul-Mollevi, C., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., Guimbaud, R., ... & Bérille, J. (2013). Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer : results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*, 31(1), 23-29.
- ▶ Barbieri, A., Anota, A., Conroy, T., Gourgou-Bourgade, S., Juzyna, B., Bonnetain, F., ... & Bascoul-Mollevi, C. (2016). Applying the longitudinal model from item response theory to assess health-related quality of life in the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *Medical Decision Making*, 36(5), 615-628.

Modèles conjoints

- ▶ Rizopoulos, D. (2012). *Joint models for longitudinal and time-to-event data : With applications in R*. Chapman and Hall/CRC.
- ▶ Rizopoulos, D. (2010). JM : An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *Journal of Statistical Software*, 35(9), 1-33.
- ▶ Albert, P. S. (2019). Shared random parameter models : A legacy of the biostatistics program at the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Statistics in medicine*, 38(4), 501-511.