

# Validation des critères de substitution de type survie

5 mai 2017

Journées du club SMAC — Cancéropôle Grand Sud-Ouest  
Actualité des critères de jugement en oncologie

**Federico Rotolo**

**Xavier Paoletti, Tomasz Burzykowski, Marc Buyse, Stefan Michiels**



Université Paris-Saclay,  
Uni. Paris-Sud, UVSQ,  
CESP, U1018 Oncostat



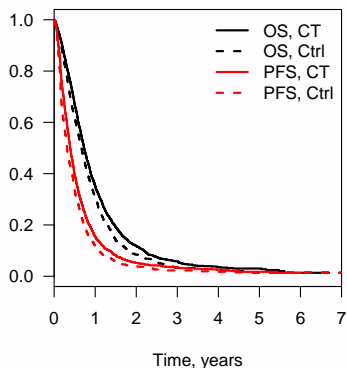
Gustave Roussy  
Service de Biostatistique  
et d'Epidémiologie



La Ligue contre le Cancer  
Plate-forme de Méta-analyse  
en Oncologie

# Méta-analyses dans le cancer digestif

**Advanced GASTRIC  
meta-analysis**



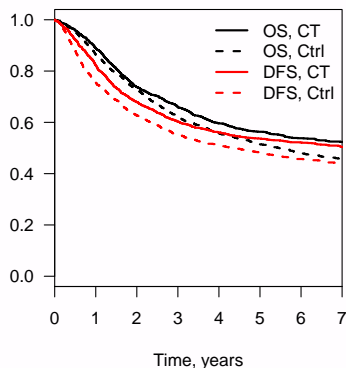
20 essais, 4069 pts

Niveau individuel  $\tau = 0.68$  (0.68–0.68)

Niveau essai  $R^2 = 0.61$  (0.04–1.00)

GASTRIC group (2013); Paoletti et al. (2013)

**Adjuvant GASTRIC  
meta-analysis**



14 essais, 3288 pts

Niveau individuel  $\tau = 0.88$  (0.88–0.89)

Niveau essai  $R^2 = 0.96$  (0.93–1.00)

GASTRIC group (2010); Oba et al. (2013)

# Approche de validation méta-analytique

(Buyse et al., 2000)

Dans le modèle linéaire :

$$\begin{cases} S_{ij} | Z_{ij} = \mu_{Si} + \alpha_i Z_{ij} + \epsilon_{Sij} \\ T_{ij} | Z_{ij} = \mu_{Ti} + \beta_i Z_{ij} + \epsilon_{Tij} \end{cases} \quad \text{essai } i, \text{ patient } j$$

► **niveau individuel, corrélation**

entre le **critère de substitution** et le **critère final**

$$\begin{pmatrix} \epsilon_{Sij} \\ \epsilon_{Tij} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_S^2 & \sigma_S \sigma_T \rho_{\text{ind}} \\ \sigma_S \sigma_T \rho_{\text{ind}} & \sigma_T^2 \end{pmatrix} \right), \quad R_{\text{ind}}^2 = \rho_{\text{ind}}^2$$

► **niveau essai, corrélation** entre les **effets du traitement**

sur le critère de substitution et le critère final

$$\begin{pmatrix} \alpha_i \\ \beta_i \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \theta_a^2 & \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} \\ \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} & \theta_b^2 \end{pmatrix} \right), \quad R_{\text{trial}}^2 = \rho_{\text{trial}}^2$$

# Deux critères de type survie

(Burzykowski et al., 2001)

Modèle de survie bivarié à risques proportionnels :

$$\begin{cases} h_{Sij}(s; Z_{ij}) = h_{Sij}(s) \exp \{ \alpha_i Z_{ij} \} \\ h_{Tij}(t; Z_{ij}) = h_{Tij}(t) \exp \{ \beta_i Z_{ij} \} \end{cases} \quad \text{essai } i, \text{ patient } j$$

► **niveau individuel, corrélation**

entre le **critère de substitution** et le **critère final**

$$S(s, t) = P(S \geq s, T \geq t) = C_{\tau}(S_S(s), S_T(t)), \quad \tau \text{ de Kendall}$$

avec  $C_{\tau}(\cdot, \cdot)$  une fonction de copule

► **niveau essai, corrélation** entre les **effets du traitement**

sur le critère de substitution et le critère final

$$\begin{pmatrix} \alpha_i \\ \beta_i \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \theta_a^2 & \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} \\ \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} & \theta_b^2 \end{pmatrix} \right), \quad R_{\text{trial}}^2 = \rho_{\text{trial}}^2$$

# Deux critères de type survie

(Burzykowski et al., 2001)

Estimation en deux étapes :

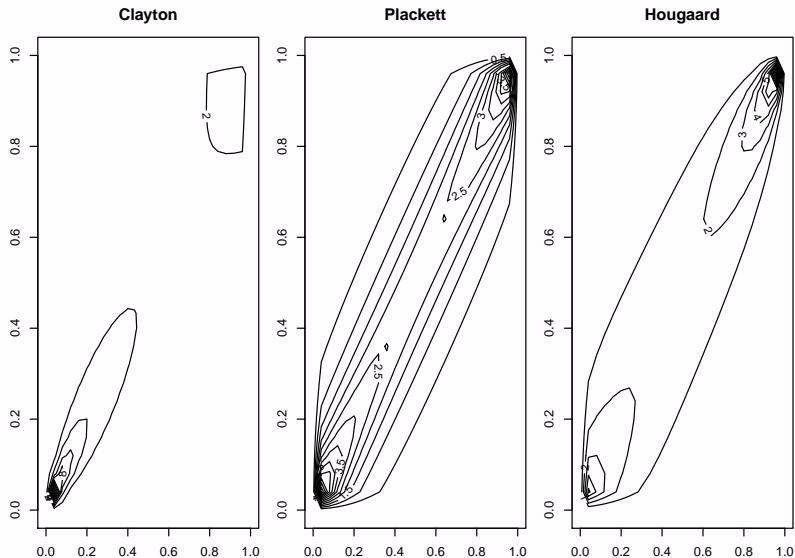
**[1]** Estimation du  $\tau$  de Kendall et des  $(\alpha_i, \beta_i)$   
par le maximum de la vraisemblance du modèle de copule

**[2]** Estimation du  $R_{\text{trial}}^2 = \rho_{\text{trial}}^2$

$$\begin{pmatrix} \hat{\alpha}_i \\ \hat{\beta}_i \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \theta_a^2 & \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} \\ \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} & \theta_b^2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \omega_{a,i} & \omega_{ab,i} \\ \omega_{ab,i} & \omega_{b,i} \end{pmatrix} \right)$$

en prenant en compte les erreurs d'estimation des  $(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i)$   
(van Houwelingen et al., 2000; Gasparrini et al., 2012)

# Familles paramétriques

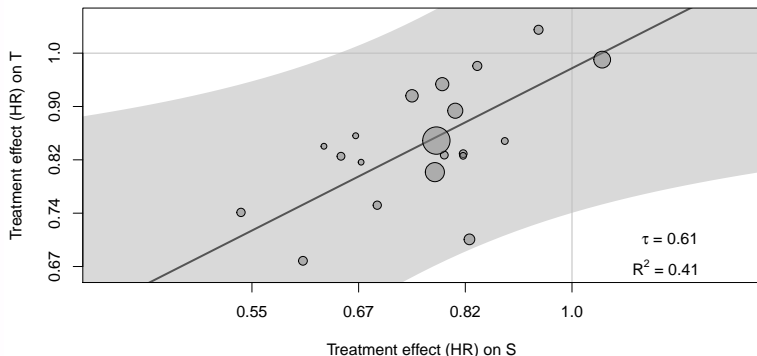


## Deux critères de type survie

[2] Estimation du  $\rho_{\text{trial}}^2$

$$\begin{pmatrix} \hat{\alpha}_i \\ \hat{\beta}_i \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \theta_a^2 & \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} \\ \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} & \theta_b^2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \omega_{a,i} & \omega_{ab,i} \\ \omega_{ab,i} & \omega_{b,i} \end{pmatrix} \right)$$

en prenant en compte les erreurs d'estimation des  $(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i)$



## Deux critères de type survie

Les estimations du modèle en deux étapes prenant en compte les erreurs d'estimation des  $(\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i)$  sont parfois instables et les procédures d'estimation ne convergent pas toujours à un maximum fiable.

Approches alternatives :

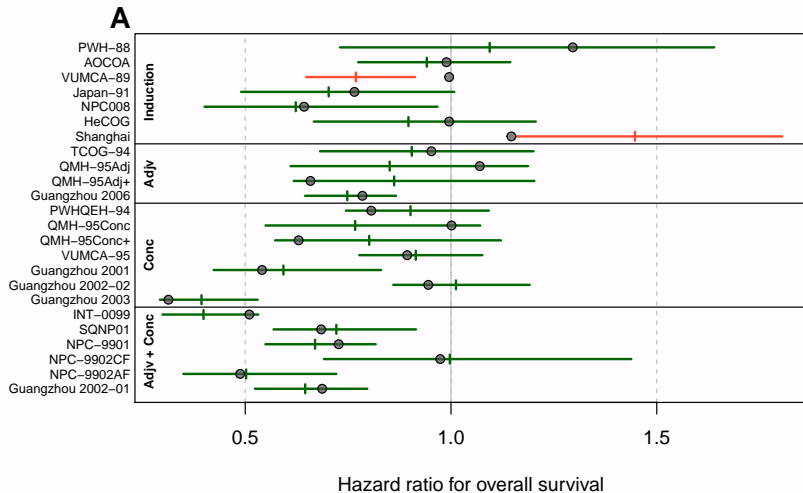
- ▶ régression linéaire non-ajustée sur l'erreur d'estimation
- ▶ régression linéaire pondérée sur la taille de l'essai
- ▶ régression linéaire à partir des estimations dans les modèles marginaux (Shi et al., 2011)
- ▶ approche bayésienne (Renfro et al., 2012)



# Validation croisée

(Michiels et al., 2009)

Rotolo et al. (2017)



# Approche par modèle de Poisson mixte

Rotolo et al. (Under Review)

Nous avons récemment développé une approche basée sur un **modèle de Cox** mixte bivarié

$$\begin{cases} h_{Sij}(t) = h_{S0}(t) \exp \left\{ m_{Si} + \alpha_i Z_{ij} + u_{ij} \right\} \\ h_{Tij}(t) = h_{T0}(t) \exp \left\{ m_{Ti} + \beta_i Z_{ij} + u_{ij} \right\} \end{cases}$$

Corrélation au niveau individuel :  $u_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\text{indiv}}^2)$   
( $\tau$  estimé par l'approximation de Laplace)

Corrélation au niveau essai :  $R_{\text{trial}}^2 = \rho_{\text{trial}}^2$

$$\begin{pmatrix} \alpha_i \\ \beta_i \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left( \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \theta_a^2 & \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} \\ \theta_a \theta_b \rho_{\text{trial}} & \theta_b^2 \end{pmatrix} \right)$$

# Approche par modèle de Poisson mixte

Rotolo et al. (Under Review)

Nous avons approximé (Whitehead, 1980; Crowther et al., 2012)  
ce **modèle de Cox** mixte bivarié

$$\begin{cases} h_{Sij}(t) = h_{S0}(t) \exp \left\{ m_{Si} + \alpha_i Z_{ij} + u_{ij} \right\} \\ h_{Tij}(t) = h_{T0}(t) \exp \left\{ m_{Ti} + \beta_i Z_{ij} + u_{ij} \right\} \end{cases}$$

par une régression log-linéaire de **Poisson** bivariée

$$\begin{cases} \log(\mu_{Sij}^{(k)}) = \mu_S^{(k)} + m_{Si} + \alpha_i Z_{ij} + u_{ij} + \log(y_{Sij}^{(k)}) \\ \log(\mu_{Tij}^{(k)}) = \mu_T^{(k)} + m_{Ti} + \beta_i Z_{ij} + u_{ij} + \log(y_{Tij}^{(k)}) \end{cases}$$

avec  $y_{Sij}^{(k)}$  et  $y_{Tij}^{(k)}$  le temps passé dans le  $k$ -ème intervalle  
selon les deux critères  $S$  et  $T$ .

# Approche par modèle de Poisson mixte

## Modèles simplifiés

$$\begin{cases} \log(\mu_{Sij}^{(k)}) = \mu_S^{(k)} + m_{Si} + \alpha_i Z_{ij} + u_{ij} + \log(y_{Sij}^{(k)}) \\ \log(\mu_{Tij}^{(k)}) = \mu_T^{(k)} + m_{Ti} + \beta_i Z_{ij} + u_{ij} + \log(y_{Tij}^{(k)}) \end{cases}$$

### Poisson T1

Même risque de base pour tous les essais :

$$m_{Si} = m_{Ti} \equiv 0$$

### Poisson T1a

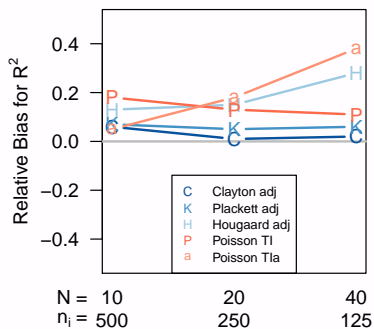
Avec ajustement pour l'essai à l'aide d'un même effet aléatoire :

$$m_{Si} = m_{Ti} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{ab}^2)$$

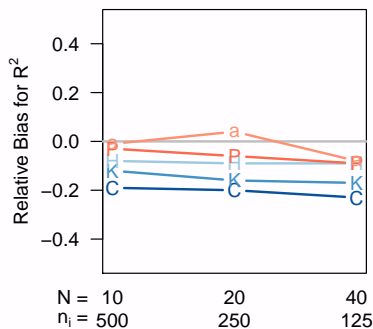
# Biais relatif (réf. : vraie valeur) pour le $R^2$

avec données simulées à partir du modèle de survie bivarié

$R^2 = 0.4$ , Kendall's  $\tau = 0.4$



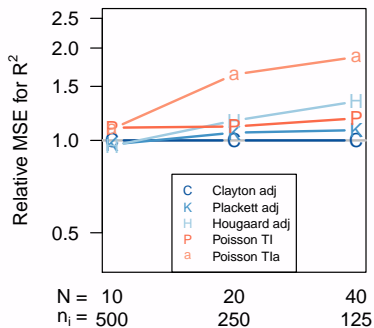
$R^2 = 0.8$ , Kendall's  $\tau = 0.6$



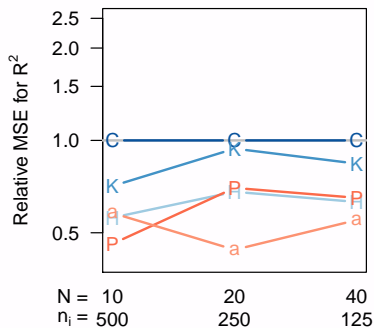
# MSE relatif (réf. : Clayton adj) pour le $R^2$

avec données simulées à partir du modèle de survie bivarié

$R^2 = 0.4$ , Kendall's  $\tau = 0.4$



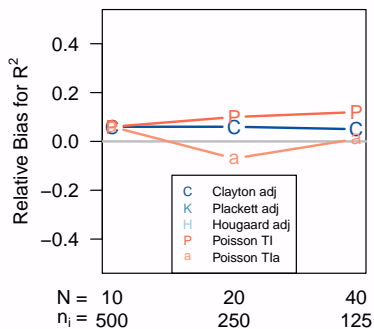
$R^2 = 0.8$ , Kendall's  $\tau = 0.6$



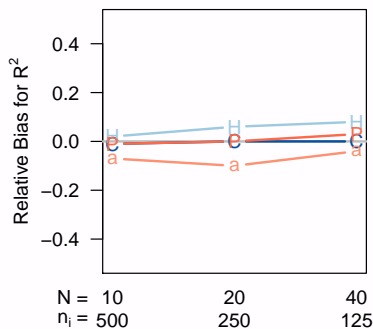
# Biais relatif (réf. : vraie valeur) pour le $R^2$

avec données simulées à partir du modèle de copule de Clayton

$R^2 = 0.4$ , Kendall's  $\tau = 0.4$



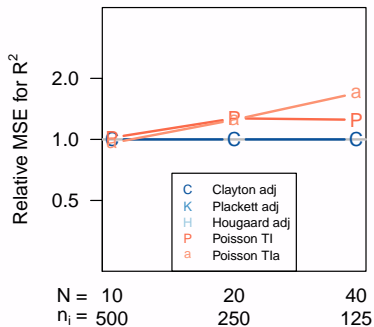
$R^2 = 0.8$ , Kendall's  $\tau = 0.6$



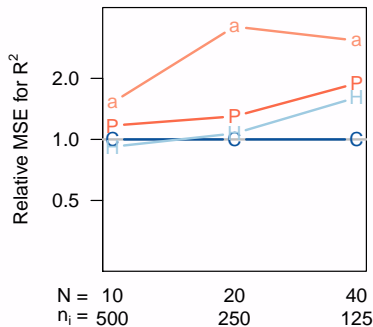
# MSE relatif (réf. : Clayton adj) pour le $R^2$

avec données simulées à partir du modèle de copule de Clayton

$R^2 = 0.4$ , Kendall's  $\tau = 0.4$



$R^2 = 0.8$ , Kendall's  $\tau = 0.6$

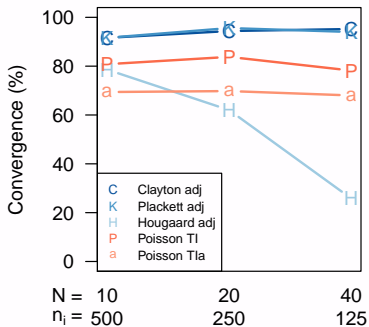




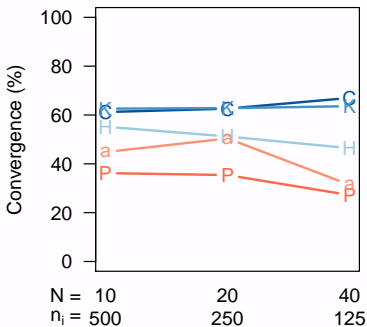
# Taux de convergence

avec données simulées à partir du modèle de survie bivarié

$R^2 = 0.4$ , Kendall's  $\tau = 0.4$



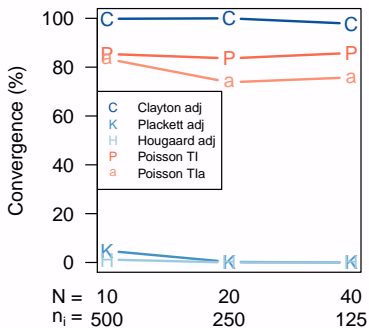
$R^2 = 0.8$ , Kendall's  $\tau = 0.6$



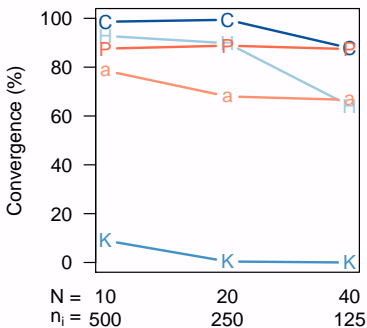
# Taux de convergence

avec données simulées à partir du modèle de copule de Clayton

$R^2 = 0.4$ , Kendall's  $\tau = 0.4$



$R^2 = 0.8$ , Kendall's  $\tau = 0.6$



# Meta-analyse GASTRIC cancer digestif avancé

20 essais, 4069 patients

	$R^2_{\text{trial}}$	Kendall's $\tau$
<b>Clayton adj</b>	0.41 (0.15–1.00)	0.61 (0.59–0.62)
<b>Plackett adj</b>	0.40 (0.04–1.00)	0.62 (0.60–0.63)
<b>Hougaard adj</b>	0.38 (0.01–1.00)	0.32 (0.32–0.33)
<b>Poisson TI</b>	0.63 (0.32–1.00)	0.51 (0.50–0.52)
<b>Poisson TIa</b>	0.83 (0.24–1.00)	0.51 (0.50–0.52)
<b>Paoletti et al. (2013) (Plackett adj)</b>	0.61 (0.04–1.00)	0.68 (0.68–0.68)

# Meta-analyse GASTRIC cancer digestif opérés

14 essais, 3288 patients

	$R^2_{\text{trial}}$	Kendall's $\tau$
<b>Clayton adj</b>	0.97 (0.46–1.00)	0.81 (0.80–0.91)
<b>Plackett unadj</b>	0.96 (0.85–0.98)	0.82 (0.81–0.83)
<b>Plackett adj</b>	1.00 (0.69–1.00)	0.82 (0.81–0.83)
<b>Hougaard adj</b>	0.94 (0.08–1.00)	0.18 (0.17–0.19)
<b>Poisson TI</b>	0.54 (0.02–1.00)	0.80 (0.78–0.81)
<b>Poisson TIa</b>	1.00 (0.08–1.00)	0.74 (0.73–0.76)
<b>Oba et al. (2013) (Plackett <u>unadj</u>)</b>	0.96 (0.93–1.00)	0.88 (0.88–0.89)

# Discussion

- ▶ La méthode de **référence** pour des critères de type survie est basée sur une procédure d'estimation en **deux étapes** (Burzykowski et al., 2001)
- ▶ Le **choix du modèle paramétrique** de copule peut affecter le **biais** d'estimation du  $R^2$  (et le taux de convergence)
  - ▶ direction de la copule (Renfro et al., 2014)
- ▶ Prendre en compte l'**erreur de mesure** à la seconde étape permet de **reduire le biais** mais cela peut entraîner des **problèmes de convergence**
- ▶ Une modélisation par **modèles de Poisson mixtes**
  - ▶ peut donner des meilleures estimations dans le cas de forte corrélation
  - ▶ est un outil supplémentaire dans le cas de problèmes de convergence

# Outils logiciels

- ▶ SAS : macros pour la méthode en deux étapes (copule)  
<https://ibiostat.be/online-resources/online-resources/surrogate>
  - ▶ R : package `surrosurv` sur le CRAN  
<https://cran.r-project.org/package=surrosurv>  
avec fonctions pour
    - ▶ méthode en deux étapes (copule)
    - ▶ méthode par modèles de Poisson mixtes
    - ▶ validation croisée
    - ▶ prédiction dans un nouveau essai
    - ▶ simulation des données
- Voir aussi la vignette('surrosurv')

# Acknowledgments



**GASTRIC  
collaborative  
group**

# References I

- The GASTRIC group. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: An individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 49(7):1565–77, 2013. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.016.
- X Paoletti, K Oba, Y-J Bang, H Bleiberg, N Boku, O Bouché, P Catalano, N Fuse, S Michiels, M Moehler, S Morita, Y Ohashi, A Ohtsu, A Roth, P Rougier, J Sakamoto, D Sargent, M Sasako, K Shitara, P Thuss-Patience, E Van Cutsem, T Burzykowski, and M Buyse. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in advanced/recurrent gastric cancer trials: a meta-analysis. *J Ntl Cancer Inst*, 105(21):1667–70, 2013. doi:10.1093/jnci/djt269.
- The GASTRIC group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*, 303(17):1729–1737, 2010. doi:10.1001/jama.2010.534.
- K Oba, X Paoletti, S Alberts, Y-J Bang, J Benedetti, H Bleiberg, P Catalano, F Lordick, S Michiels, S Morita, Y Ohashi, J-P Pignon, P Rougier, M Sasako, J Sakamoto, D Sargent, K Shitara, E Van Cutsem, M Buyse, and T Burzykowski. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Ntl Cancer Inst*, 105(21):1600–7, 2013. doi:10.1093/jnci/djt270.
- M Buyse, G Molenberghs, T Burzykowski, D Renard, and H Geys. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics*, 1(1):49–67, 2000. doi:10.1093/biostatistics/1.1.49.
- T Burzykowski, G Molenberghs, and M Buyse. *The evaluation of surrogate endpoints*. Springer, New York, NY, 2006.
- R L Prentice. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*, 8(4):431–440, 1989. doi:10.1002/sim.4780080407.
- M Buyse and G Molenberghs. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. *Biometrics*, 54(3):1014–29, 1998. doi:10.2307/2533853.
- T Burzykowski, G Molenberghs, M Buyse, H Geys, and D Renard. Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points. *J R Statist Soc C*, 50(4):405–422, 2001. doi:10.1111/1467-9876.00244.
- H C van Houwelingen, L R Arends, and T Stijnen. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*, 21:589–624, 2000. doi:10.1002/sim.1040.



# References II

- A Gasparri, B Armstrong, and M G Kenward. Multivariate meta-analysis for non-linear and other multi-parameter associations. *Stat Med*, 31:3821–3839, 2012. doi:10.1002/sim.5471.
- Q Shi, L A Renfro, B M Bot, T Burzykowski, M Buyse, and D J Sargent. Comparative assessment of trial-level surrogacy measures for candidate time-to-event surrogate endpoints in clinical trials. *Comput Statist & Data Anal*, 55(9):2748–2757, 2011. doi:10.1016/j.csda.2011.03.014.
- L A Renfro, Q Shi, D J Sargent, and B P Carlin. Bayesian adjusted  $R^2$  for the meta-analytic evaluation of surrogate time-to-event endpoints in clinical trials. *Stat Med*, 31(8):743–761, 2012. doi:10.1002/sim.4416.
- F Rotolo, J-P Pignon, J Bourhis, S Marguet, J Leclercq, W T Ng, J Ma, ATC Chan, P-Y Huang6, G Zhu, DTT Chua, Y Chen, H Q Mai, D L W Kwong, Y L Soong, J Moon, Y Tung, K H Chi, G Fountzilias, L Zhang, E Pun Hui, A W M Lee, P Blanchard, and S Michiels. Surrogate endpoints for overall survival in loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis. *J Ntl Can Inst*, 109(4), 2017. doi:10.1093/jnci/djw239.
- S Michiels, A Le Maître, M Buyse, T Burzykowski, E Maillard, J Bogaerts, J B Vermorken, W Budach, T F Pajak, K K Ang, J Bourhis, and J-P Pignon. Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. *Lancet Oncol*, 10(4):341–50, April 2009. ISSN 1474-5488. doi:10.1016/S1470-2045(09)70023-3.
- F Rotolo, X Paoletti, M Buyse, T Burzykowski, and S Michiels. A Poisson approach to the evaluation of failure time surrogate endpoints in individual patient data meta-analyses. Under Review.
- J Whitehead. Fitting Cox's regression model to survival data using GLIM. *J R Statist Soc C*, (3):268–275, 1980. doi:10.2307/2346901.
- M J Crowther, R D Riley, J A Staessen, J Wang, F Gueyffier, and P C Lambert. Individual patient data meta-analysis of survival data using poisson regression models. *BMC Med Res Methodol*, 12(1):34, 2012. doi:10.1186/1471-2288-12-34.
- F Rotolo. `surrosurv`: Evaluation of failure time surrogate endpoints in individual patient data meta-analyses. R package version 1.1.15, 2017. URL <https://cran.r-project.org/package=surrosurv>.
- D Bates, M Mächler, B Bolker, and S Walker. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Software*, 67(1):1–48, 2015. doi:10.18637/jss.v067.i01.
- L A Renfro, H Shang, and D J Sargent. Impact of copula directional specification on multi-trial evaluation of surrogate endpoints. *J Biopharm Statist*, 2014. doi:10.1080/10543406.2014.920870.