Imputation par modèles conjoints pour estimer l'effet du traitement sur la survie à long terme à l'aide d'événements auxiliaires

Audrey Mauguen, Stefan Michiels et Virginie Rondeau
Biostatistics Team - INSERM U1219 - University of Bordeaux

WORKSHOP "Actualité des critères de jugement en oncologie" 6ème journées GSO, Montpellier, 4-5 Mai 2017

JOURNAL OF BIOPHARMACEUTICAL STATISTICS
2017, VOL. 00, NO. 00, 1–11
http://dx.doi.org/10.1080/10543406.2017.1295249

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Joint Model Imputation to Estimate the Treatment Effect on Long-Term Survival Using Auxiliary Events

Audrey Mauguen[a,b], Stefan Michiels[c,d], and Virginie Rondeau[a,b]

[a]Univ. Bordeaux ISPED, Centre INSERM U1219-Epidémiologie-Biostatistique, Bordeaux, France; [b]INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219-Epidémiologie-Biostatistique, Bordeaux, France; [c]Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Gustave Roussy, Villejuif, France; [d]University Paris-Saclay, University Paris-Sud, CESP, INSERM U1018, Villejuif, France

ABSTRACT

Clinical trial duration may be a concern in clinical research, especially in cancer trials where the endpoint is overall survival. A surrogate endpoint can be used as an auxiliary variable to analyze the treatment effect earlier. At an early time point, the high number of censored observations can be compensated by the imputation of the unobserved deaths times. We propose to use predictions of the risk of death from a joint model for a recurrent event and a terminal event, which account for disease relapse information. Two imputation methods were compared: sampling from the estimated parametric distribution of the survival time and sampling using its nonparametric estimation. The treatment effect and its standard error were estimated via multiple imputations. The performances of the two methods were compared in terms of bias in the estimates, standard errors, and coverage probability. Both methods were then retrospectively applied to two randomized clinical trials studying the effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients.

ARTICLE HISTORY
Received 3 March 2016
Accepted 6 February 2017

KEYWORDS
Cancer; joint model; multiple imputation; prediction; randomized clinical trial; surrogate endpoint; survival

Introduction

© virginie rondeau

- **Essais cliniques en oncologie**
  - Patients randomisés entre 2 ou plus bras de traitement
  - Compare l'effet du traitement entre les bras
  - Critère de jugement principal : survie globale
  - Peut prendre des années à être observée

Introduction

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

- **Essais cliniques en oncologie**
  - Patients randomisés entre 2 ou plus bras de traitement
  - Compare l'effet du traitement entre les bras
  - Critère de jugement principal : survie globale
  - Peut prendre des années à être observée
- **Exemple - cancer du sein** *[Conforti et al. Ann Oncol 2007]*
  - 2 essais randomisés : effet d'une chimiothérapie adjuvante
  - 935 patientes incluses entre 1989 et 1996
  - suivies jusqu'en 2005
  - effet estimé sur la survie globale non significatif (HR=0.83 [0.68-1.02])

$\rightarrow$ **pouvait on le savoir plus tôt ?**

Introduction

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

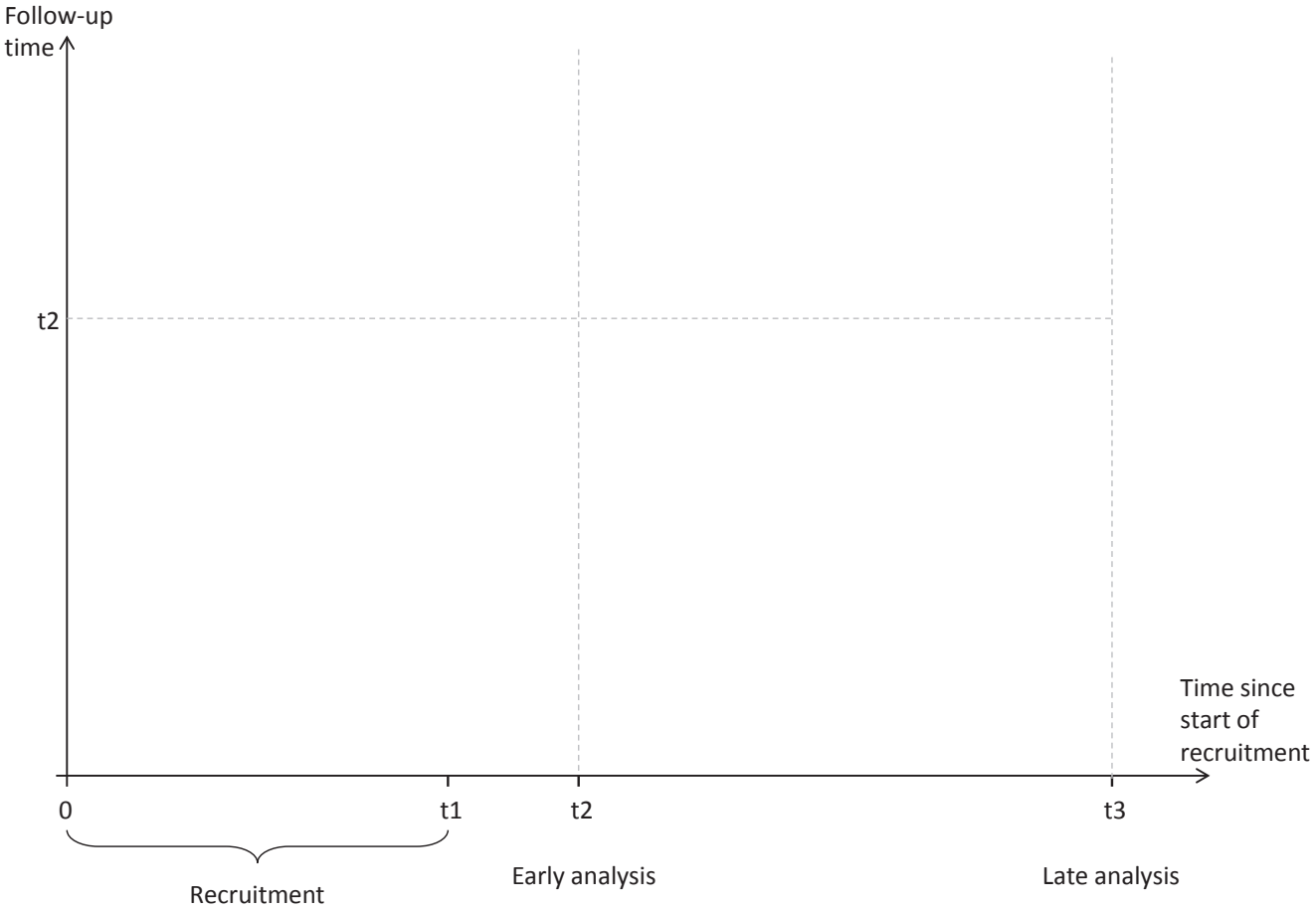
- **Réduire la durée des essais** : sujet de recherche depuis plus de 20 ans
- Intérêt des critères de substitution
  - événement observable à plus court terme
  - pour lequel l'effet du traitement observé sur le critère de substitution peut aider à conclure sur l'effet du traitement sur le critère principal
  - littérature importante sur leur validation
- Utilisation en pratique
  $\rightarrow$ Prédire l'événement principal non observé, puis estimer l'effet du traitement sur les prédictions *[Faucett et al. Biometrics 2002]*
  - imputer l'information manquante sur le décès, basée sur les rechutes observées

Introduction

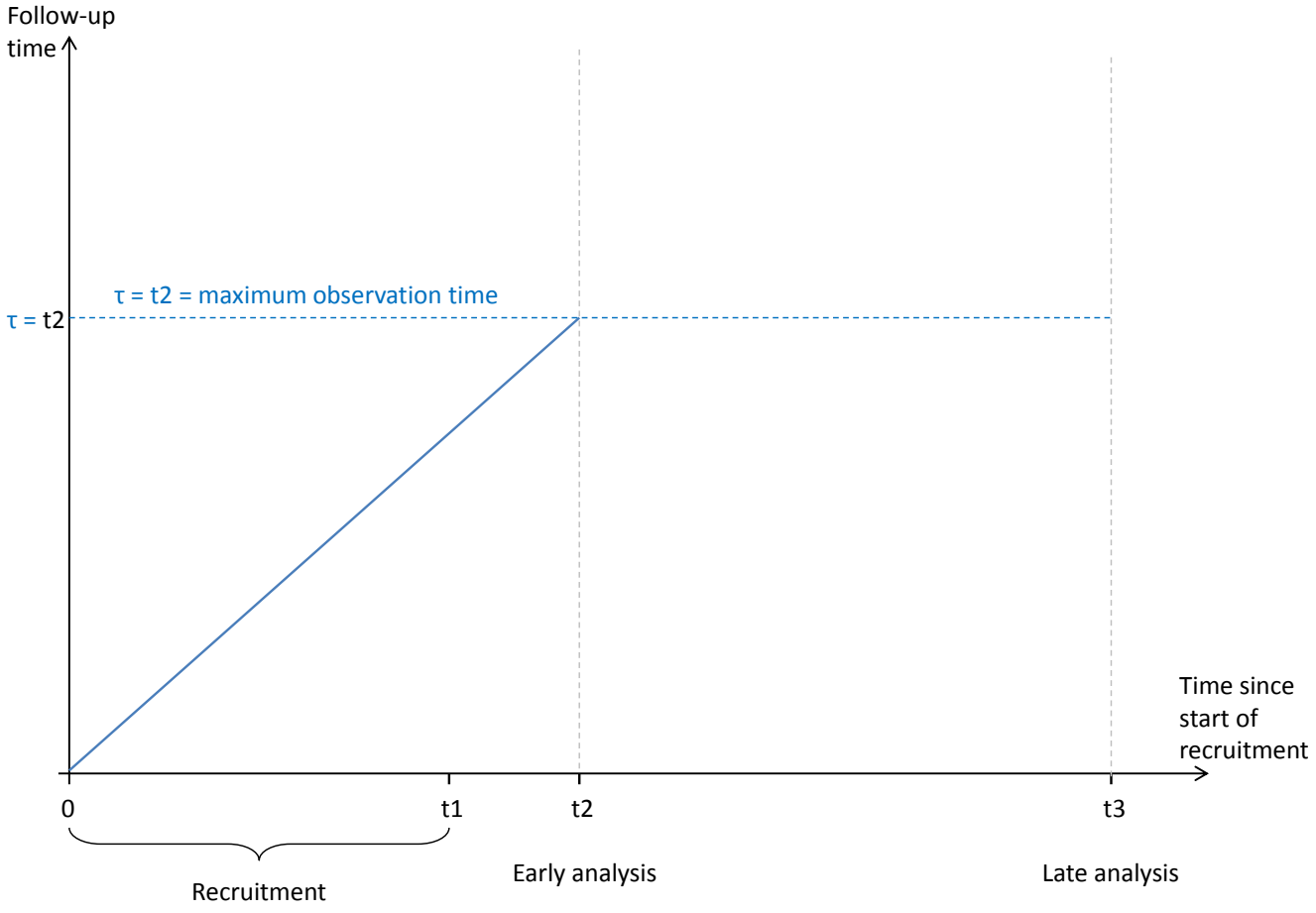
© virginie rondeau

Objectif :
Proposer une méthode pour estimer plus tôt l'effet du traitement sur le décès à partir de données prédites

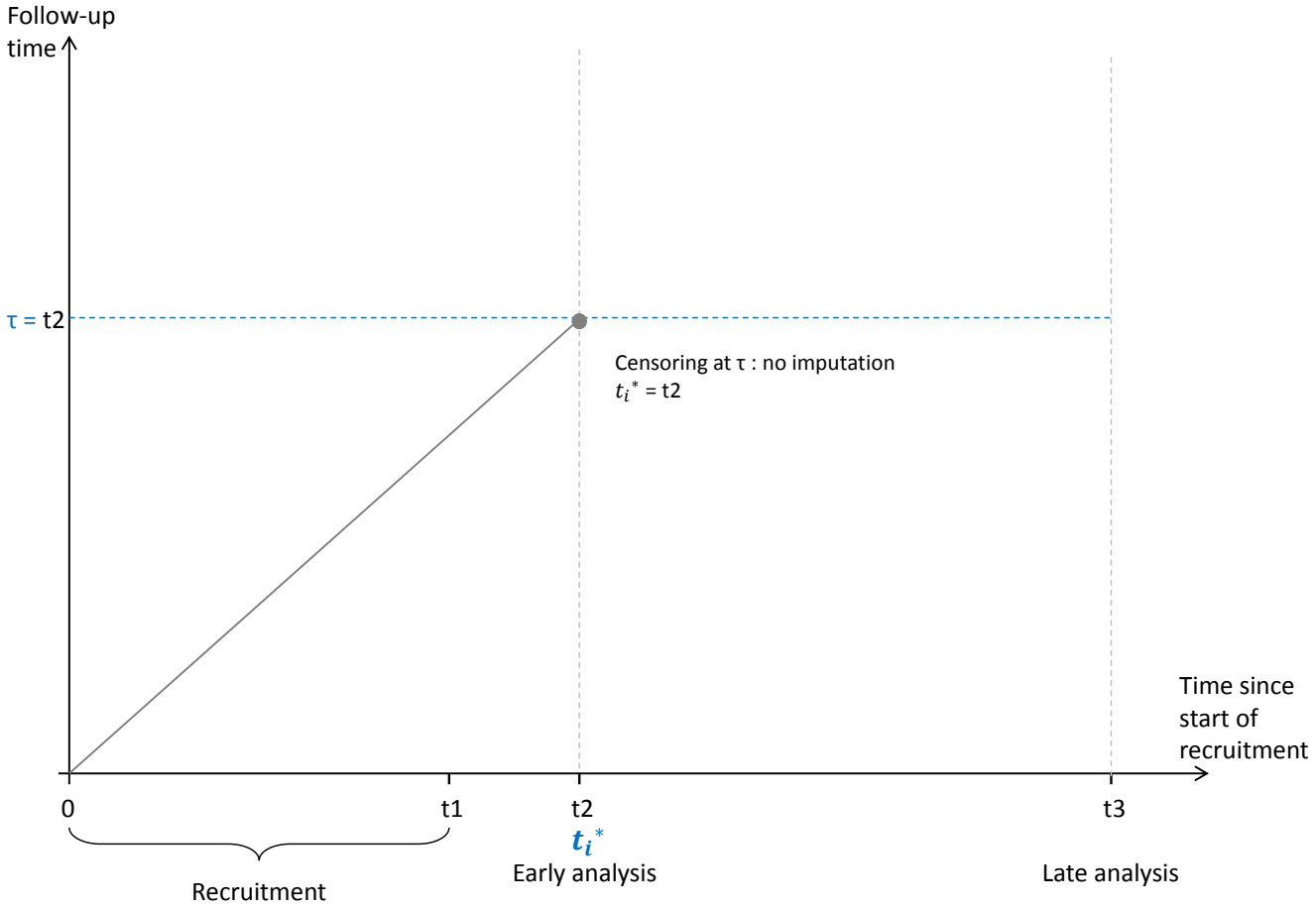
Imputation - principe



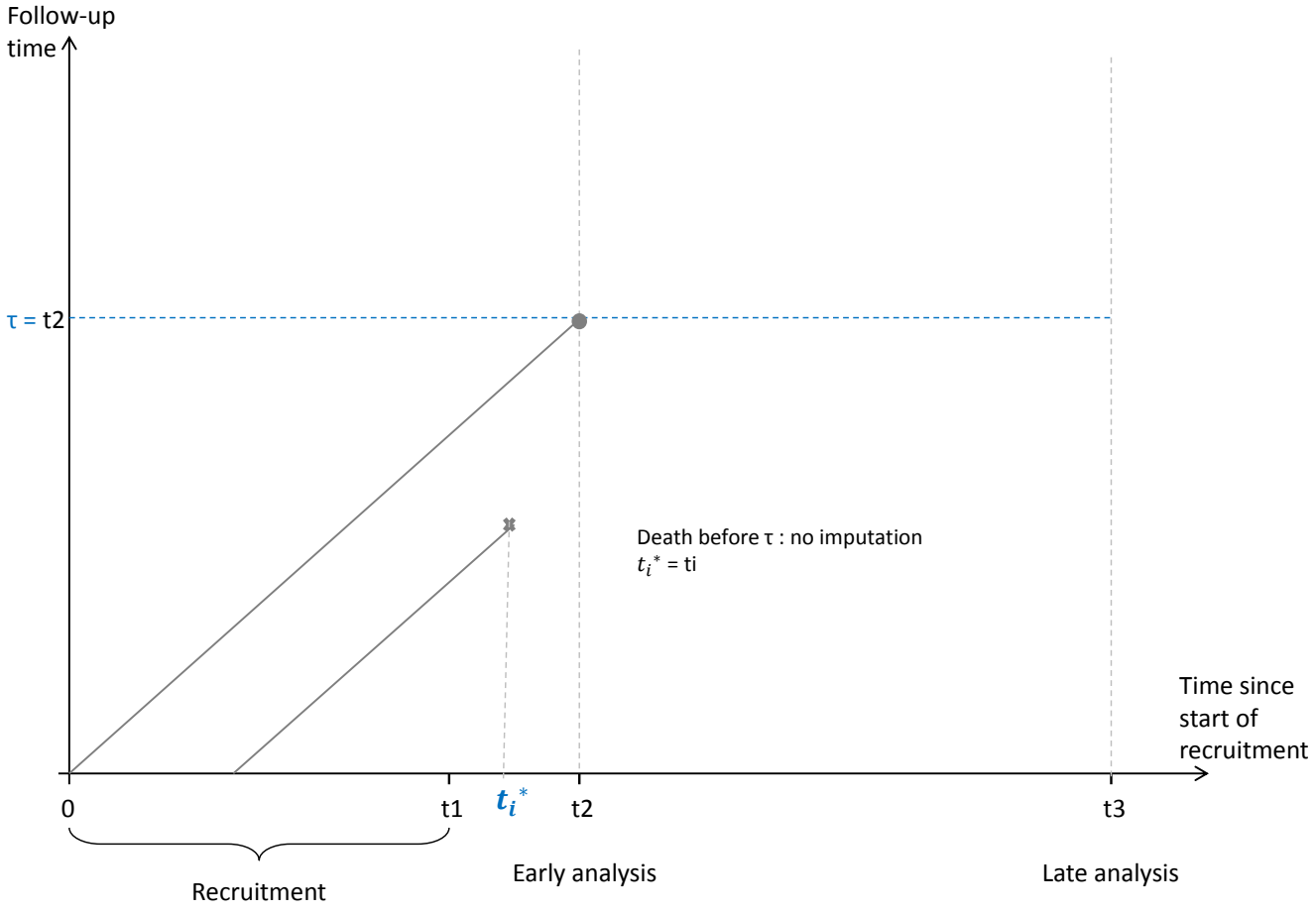
Imputation - principe



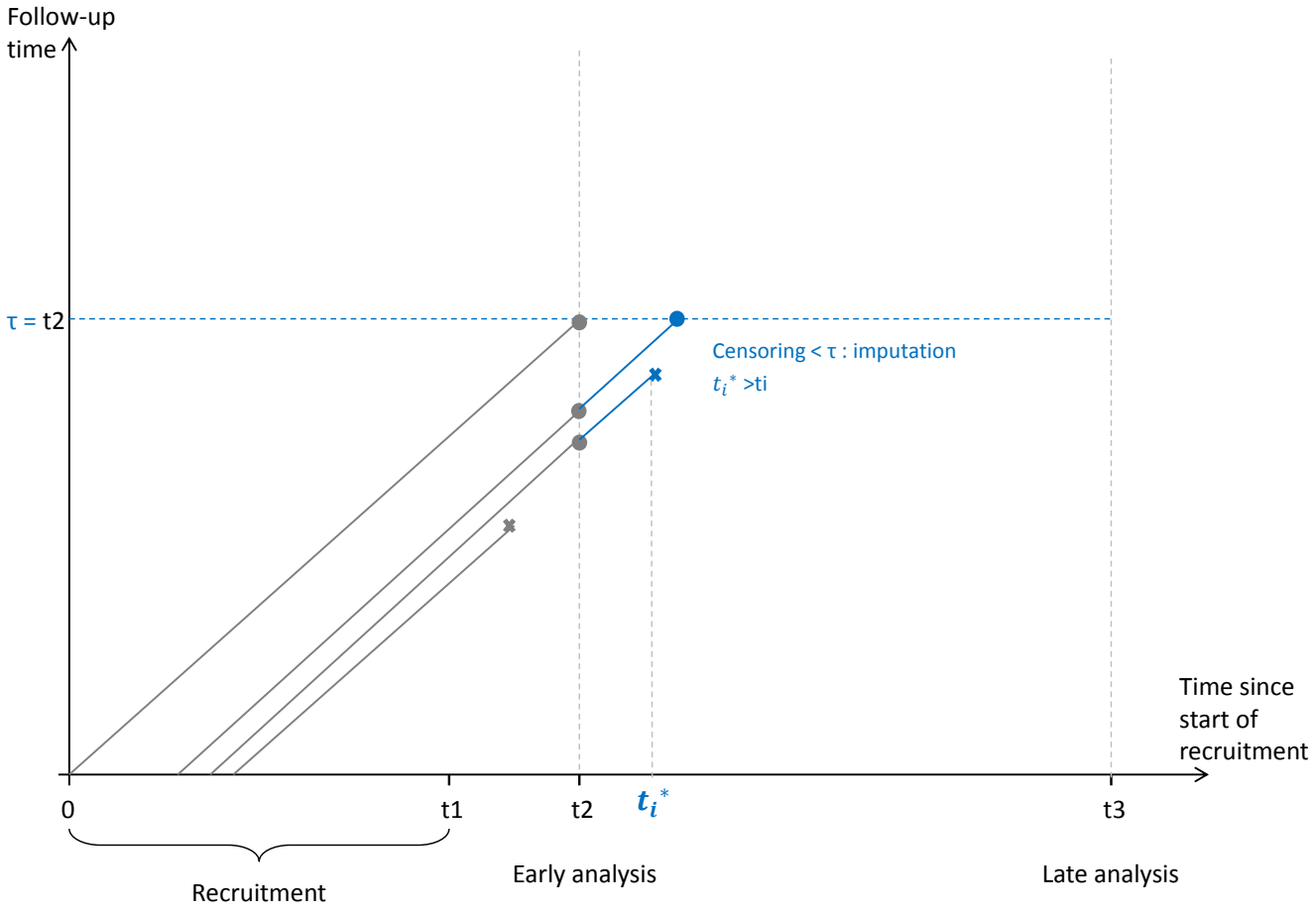
Imputation - principe



Imputation - principe

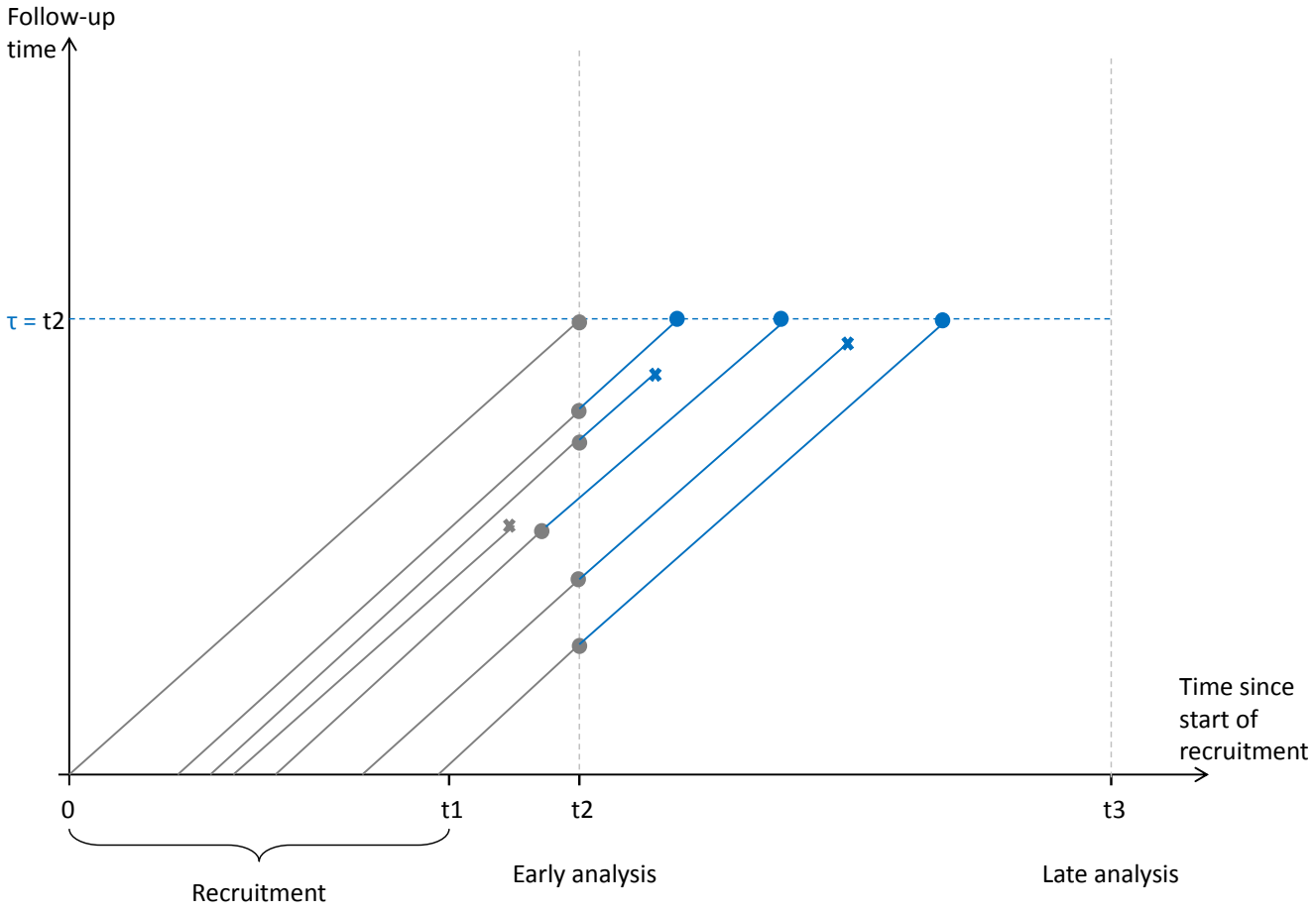


Imputation - principe



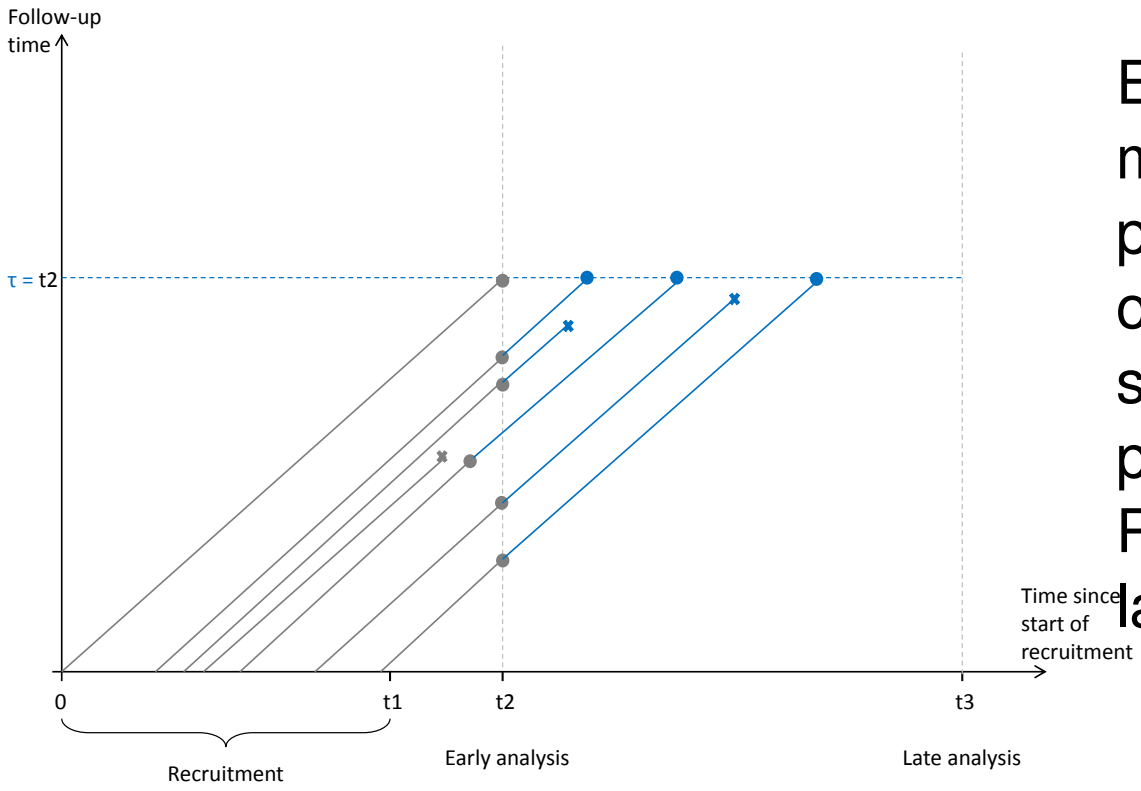
– : temps observés ; – : temps imputés

Imputation - principe



– : temps observés ; – : temps imputés

Question :



Est ce que les mêmes conclusions pouvaient être obtenues plus tôt sans perte de précision ?
Pouvait-on réduire la durée de l'essai ?

Méthode : Modèle

Inserm
© virginie rondeau

Modélisation conjointe d'un événement récurrent (rechute) et d'un événement terminal (décès) :

$$\begin{cases} \lambda_{ij}^R(t|u_i) = u_i \lambda_0^R(t) \exp(\beta_1' Z_{ij}^R) \\ \lambda_i^D(t|u_i) = u_i^\alpha \lambda_0^D(t) \exp(\beta_2' Z_i^D) \end{cases}$$

- $u_i \sim \Gamma(1/\theta; 1/\theta)$, i.e. $E(u_i) = 1$ et $var(u_i) = \theta$
- θ dépendance entre les événements récurrents et le décès
- α sens et force de l'association (plus de flexibilité)
- $\xi = (\lambda_0^R(.)\lambda_0^D(.), \beta_1, \beta_2, \theta, \alpha)$

(Liu et al. Biometrics 2004 ; Rondeau et al. Biostatistics 2007)

Méthode : prédiction

Inserm
© virginie rondeau

- Prediction individuelle issue de modèles conjoints
  - effets de covariables
  - effet des rechutes pour le patient i ayant J rechutes avant t

$$\mathcal{H}_i^J(s) = \{N_i^R(t) = J, X_{i1}, ..., X_{iJ} \leq t\}$$

- Prédiction :

$$P^D(s, s+w; \xi) = P(D_i \leq s+w | D_i > s, \mathcal{H}_i^J(s), Z_{s,ij}^R, Z_{s,i}^D, \xi)$$

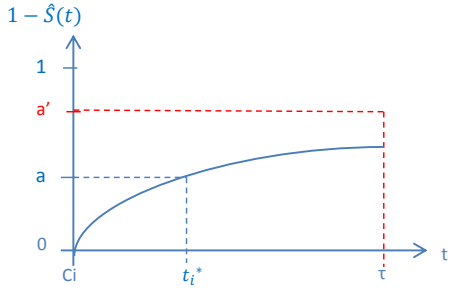
$$\hat{S}^D(t = s+w | t > s, \mathcal{H}_i^J(s)) = 1 - \hat{P}^D(s, s+w; \hat{\xi})$$

$\Rightarrow$ prédiction utilisée pour imputer les décès manquants

[Mauguen et al. Stat Med 2013]

*http ://cran.r-project.org/web/packages/**frailtypack***

1ère méthode d'imputation : echantillonnage



Echantillonne dans la distribution de $P_i^D(C_i, \tau; \hat{\xi})$

M imputation multiple

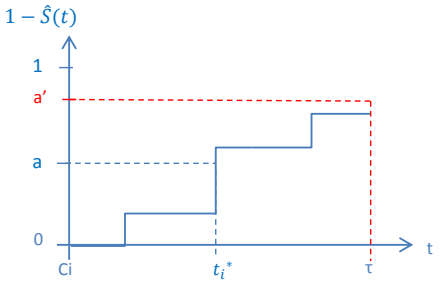
Pour chaque jeu de données m **:** *(Faucett et al. Biometrics 2002)*

- génère $\xi_m \sim MN(\hat{\xi}, \hat{\Sigma}_\xi)$ avec, $\hat{\xi} = (\hat{\lambda}_0^R(.), \hat{\lambda}_0^D(.), \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \hat{\theta}, \hat{\alpha})$
- **pour chaque patient censuré** i

1. estimer la prédiction $\hat{P}_{i,m}^D(C_i, t; \hat{\xi}_m), \forall\ t \in [C_i, \tau]$
2. générer une variable aléatoire $a_{i,m} \sim U[0, 1]$
3. trouver $T_{i,m}^*$ tel que $\hat{P}_{i,m}^D(C_i, T_{i,m}^*; \hat{\xi}_m) = a_{i,m}\ \forall\ T_{i,m}^* \in [C_i, \tau]$
4. si $T_i^* < \tau$, remplacer la valeur de C_i par T_i^*, et remplacer $\delta_i^D = 0$ par $\delta_i^D = 1$ (sinon $\delta_i^D = 0$ et $T_i^* = \tau$)

combiner les M résultats selon les règles de Rubin

2ème méthode d'imputation : estimation non paramétrique



Echantillonne dans la distribution de $\hat{S}(t)$: estimateur de Kaplan-Meier, basé sur les 25 individus les plus proches (NN)

Pour chaque jeu de données m *(Hsu et al. Stat med 2009)*

- on selectionne un echantillon boostrapé
- **Pour chaque patient censuré** i
  1. on selectionne NN=25 patients les plus proches de i (par $\hat{P}^D(C_i, \tau; \hat{\xi})$) et encore à risque en C_i
  2. estimer $\hat{S}^{NN}_{i,m}(t|t > t_i)$ par Kaplan Meier sur les NN patients
  3. générer une variable aléatoire $a_{i,m} \sim U[0,1]$
  4. trouver la valeur de T_i^* tel que $1 - \hat{S}^{NN}_{i,m}(t|t > T_i^*) = a_{i,m}$
  5. si $T_i^* < \tau$ alors $\delta_i^D = 1$

combiner les M résultats selon les règles de Rubin

Imputation Multiple

Inserm
© virginie rondeau

Pour chaque méthode : imputation multiple

- **Critères de Rubin** *[Rubin. JASA 1996]*
- Crée M fichiers de données, avec différentes imputations
- Estime $\hat{\beta}_m$ et $\hat{\sigma}^2_{\beta,m}$ (= effet du traitement) sur chaque jeu de données m
- Combiner les estimations

$$\bar{\beta} = \frac{1}{M}\sum_{m=1}^{M}\hat{\beta}_m$$

$$\bar{\sigma}^2_\beta = \frac{1}{M}\sum_{m=1}^{M}\hat{\sigma}^2_{\beta,m} + (1+1/M)\frac{1}{M-1}\sum_{m=1}^{M}\left(\hat{\beta}_m - \bar{\beta}\right)^2$$

Simulations

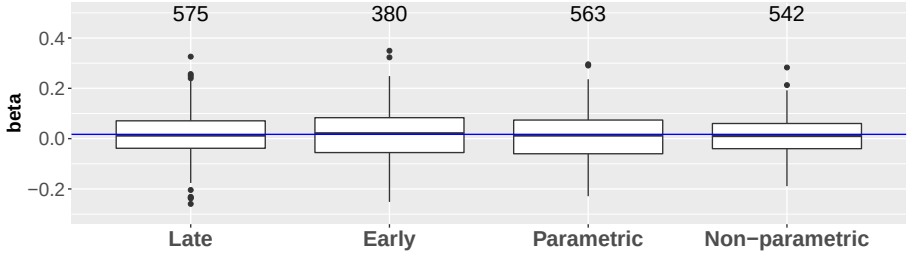
Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

500 essais simulés

- n=1000
- durée d'inclusion time=5 ans ; anlyse intermédiaire =6 ans ; analyse finale = 10 ans
- la survie de base suit une loi exponentielle (rechute) ou Weibull (décès)
- Evènements corrélés ($\theta = 0.8$ et $\alpha = 1$)
- $X_{1,i} \sim B(0.5)$ et $X_{2,i} \sim \mathcal{N}(0,1)$
- $HR_{1,rec} = 0.9$ et $HR_{2,rec} = 1.1$
  H0 : $HR_{1,death} = 1$
  H1 : $HR_{1,death} = 0.8$
- Imputation : M=10 jeux
- Imputation utilisant des modèles conjoints
  Analyse par modèle de Cox

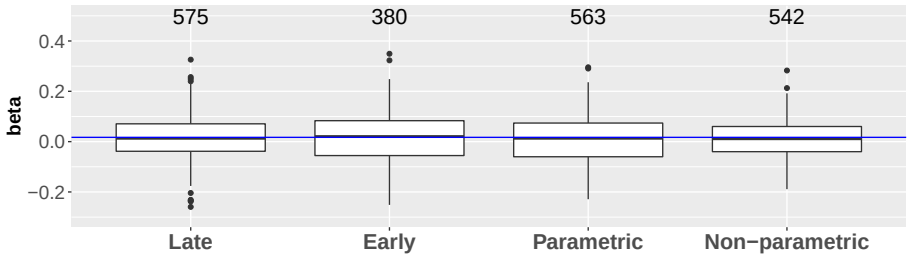
Résultats des simulations

- H0 : $HR_{death} = 1, HR_{rec} = 0.9, \alpha = 1, \theta = 0.8$

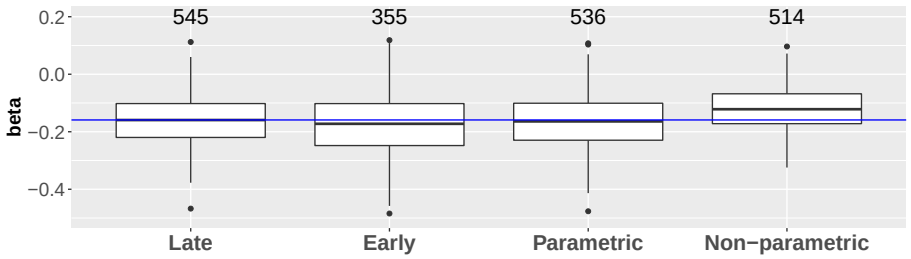


Résultats des simulations

- H0 : $HR_{death} = 1, HR_{rec} = 0.9, \alpha = 1, \theta = 0.8$

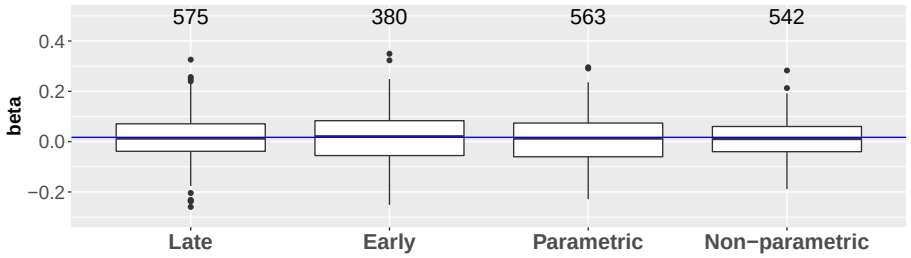


- H1 : $HR_{death} = 0.8, HR_{rec} = 0.9, \alpha = 1, \theta = 0.8$

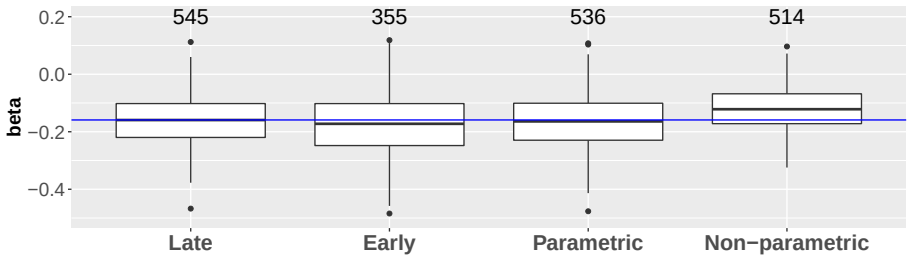


Résultats des simulations

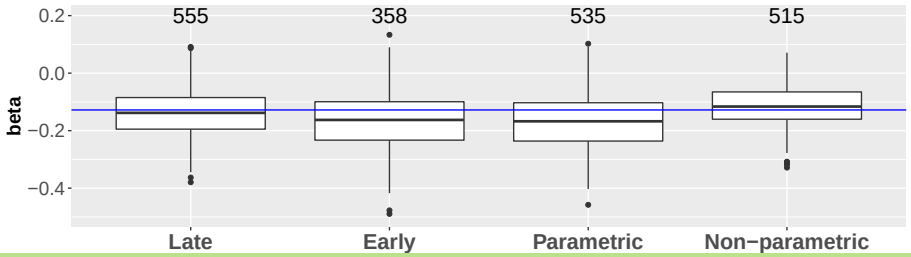
- H0 : $HR_{death} = 1, HR_{rec} = 0.9, \alpha = 1, \theta = 0.8$



- H1 : $HR_{death} = 0.8, HR_{rec} = 0.9, \alpha = 1, \theta = 0.8$



- H2 : $HR_{death} = 0.8, HR_{rec} = 0.7, \alpha = 1, \theta = 0.8$



Résultats des simulations

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

En faisant varier

- $\alpha = 1.5$
- $\theta = 1.2$ et $\theta = 2$

Conclusions similaires :

- **gain modeste en efficacité** (SE par rapport à l'analyse intermédiaire)
- **imputation paramétrique meilleure** quand $HR_{rec} = 0.9$ (effet faible du traitement sur les rechutes)
- **imputation non paramétrique meilleure** quand $HR_{rec} = 0.7$ (effet plus marqué, i.e. moins de rechutes observées)

Application : Cancer du sein

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

- 2 essais randomisés : effet d'une chimiothérapie anthracycline adjuvante (en plus d'une chirurgie) ?
- 935 patientes pre et post-ménopausées incluses entre 1989 et 1996 (7 ans de recrutement)
- suivies jusqu'en 2005 (16 ans de suivi= *late analysis*)
- effet estimé sur la survie globale non significatif (HR=0.83 [0.68-1.02]) *[Conforti et al. Ann Oncol 2007]*
- Analyse des données par un modèle conjoint pour données récurrentes (rechutes) et événement terminal (décès)
- Deux analyses intermédiaires : 8 et 10 ans *= early analysis*

Application : Cancer du sein

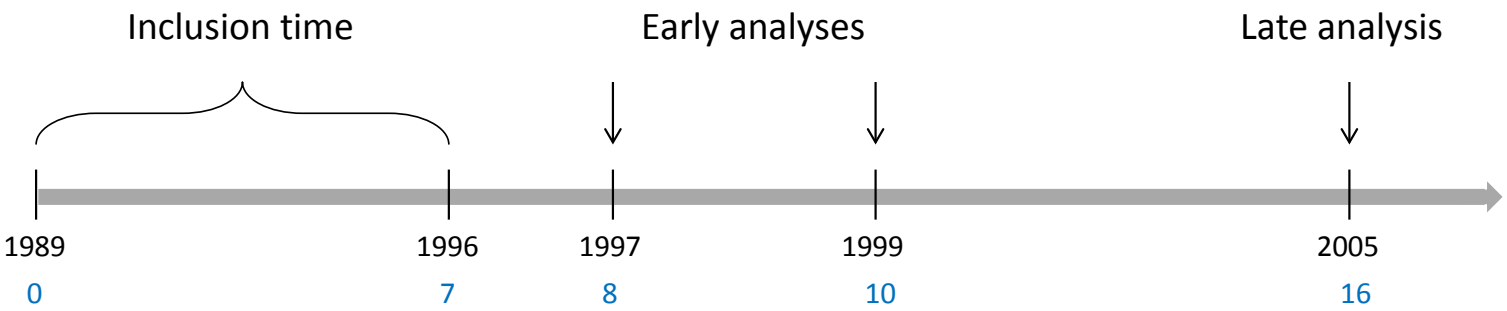
Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

- 2 essais randomisés : effet d'une chimiothérapie anthracycline adjuvante (en plus d'une chirurgie) ?
- 935 patientes pre et post-ménopausées incluses entre 1989 et 1996 (7 ans de recrutement)
- suivies jusqu'en 2005 (16 ans de suivi= *late analysis*)
- effet estimé sur la survie globale non significatif (HR=0.83 [0.68-1.02]) *[Conforti et al. Ann Oncol 2007]*
- Analyse des données par un modèle conjoint pour données récurrentes (rechutes) et événement terminal (décès)
- Deux analyses intermédiaires : 8 et 10 ans *= early analysis*

Objectif : Pouvait-on obtenir des résultats équivalents de l'effet de la chimiothérapie sur l'OS plus tôt ?

Application *[Conforti et al. Ann Oncol 2007]*

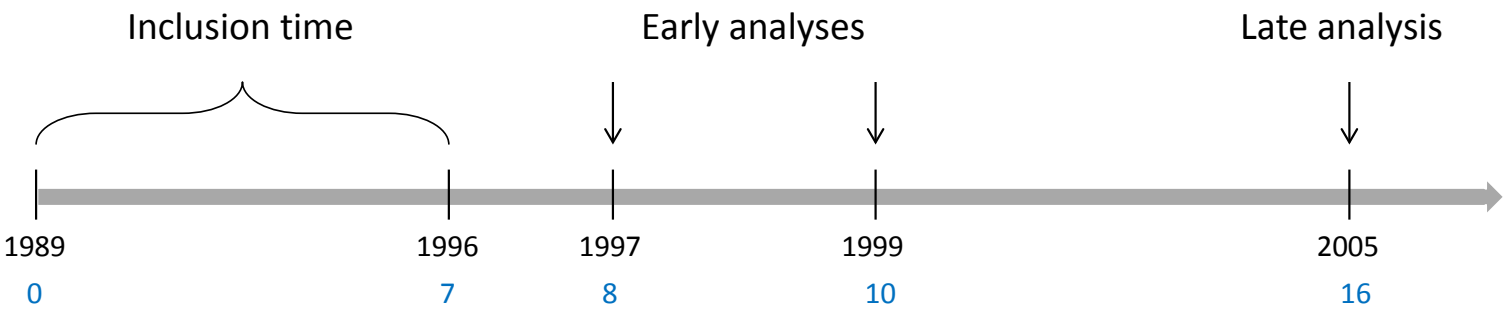
Inserm
© virginie rondeau



Number of deaths			
Observed	99	144	236
Parametric imputation	227	264	
Non-parametric imputation	307	335	

Application *[Conforti et al. Ann Oncol 2007]*

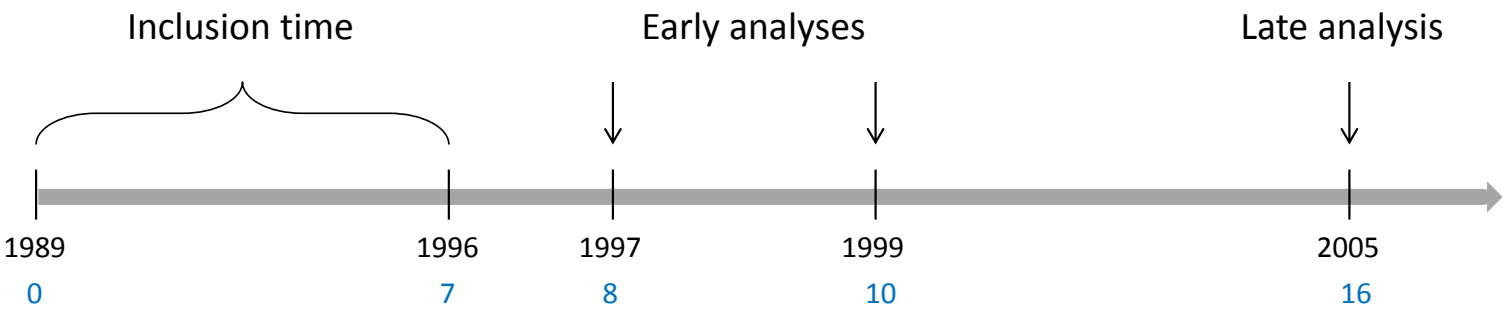
Inserm
© virginie rondeau



Number of deaths			
Observed	99	144	236
Parametric imputation	227	264	
Non-parametric imputation	307	335	
Parametric	**0.88 [0.61– 1.26] se=0.19**	**0.83 [0.62-1.11] se=0.15**	**0.87 [0.67 – 1.12] se=0.13**
Non-parametric	**0.87 [0.62– 1.23] se=0.18**	**0.90 [0.69-1.17] se=0.13**	
No imputation	**0.90 [0.61– 1.32] se=0.20**	**0.86 [0.63-1.19] se=0.16**	

Application *[Conforti et al. Ann Oncol 2007]*

Inserm
© virginie rondeau



Number of deaths	99	144	236
Observed	227	264	(observed)
Parametric imputation	307	335	
Non-parametric imputation			
Parametric	**0.88 [0.61 – 1.26] se=0.19**	**0.83 [0.62-1.11] se=0.15**	**0.87 [0.67 – 1.12] se=0.13**
Non-parametric	**0.87 [0.62 – 1.23] se=0.18**	**0.90 [0.69-1.17] se=0.13**	

La durée totale de l'essai aurait pû être divisée par deux avec peu de perte d'efficacité.

Conclusion

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

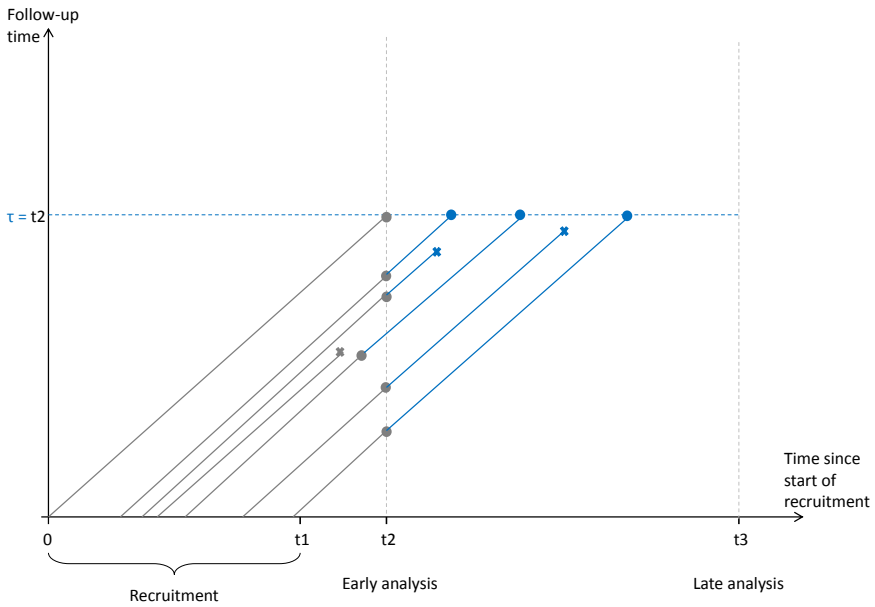
- Bénéfice modeste avec les données imputées (à appliquer sur d'autres données)
- Possibilité de **retrouver une information manquante** en utilisant des probabilités prédites de décès

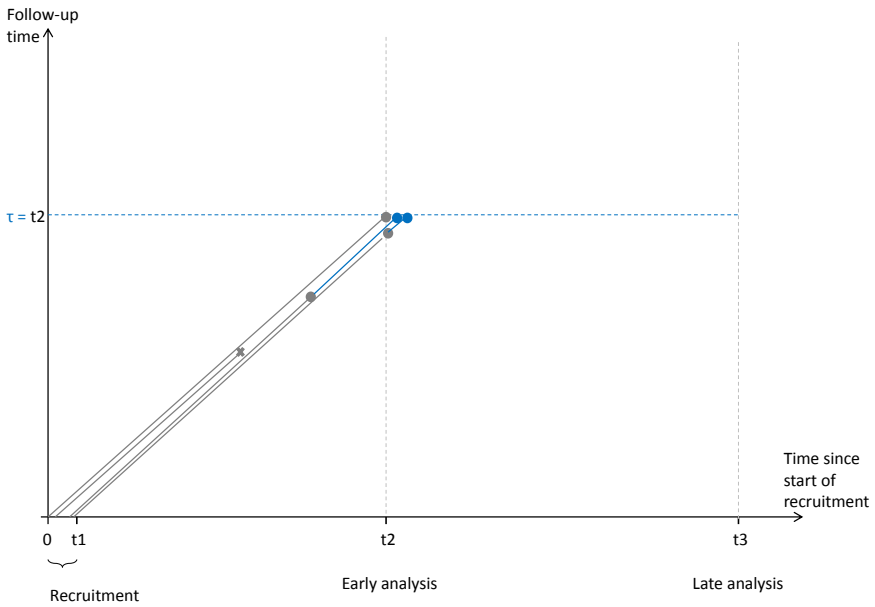
  $\hookrightarrow$ permet de considérer une réduction de la durée des essais **sans perte de puissance statistique**

- l'imputation n'a pas permis d'améliorer l'efficacité (par un SE plus petit), mais nous a permis d'obtenir une efficacité équivalente avec un suivi plus court

Conclusion

méthode particulièrement intéressante pour les essais de grande taille avec une longue période de recrutement (car plus d'information pour l'imputation : ex Phase III)





Conclusion

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
© virginie rondeau

Limites :

- hypothèse des risques proportionnels (1 solution : coefficients dependants du temps)
- possible problème de mauvaise spécification du modèle conjoint
- mais, résultats concordants avec les résultats précédents *[Colon et al. clin Trials 2011, parast et al. JASA 2014]*

Références

Conforti et al. (2007) *Breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant anthracyclines-based chemotherapy : a biomarker study from two randomized trials* Annals of Oncology

Mauguen et al. (2013) *Dynamic prediction of risk of death using history of cancer recurrences in joint frailty models.* Statistics in Medicine

Royston and Parmar (2011) *The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt* Statistics in Medicine

Faucett et al. (2002) *Survival analysis using auxiliary variables via multiple imputation, with application to AIDS clinical trial data* Biometrics

Rubin (1996) *Multiple Imputation After 18+ Years* Journal of the American Statistical Association

http ://cran.r-project.org/web/packages/**frailtypack**/

Mauguen et al. (2017) *Joint model imputation to estimate the treatment effect on long-term survival using auxiliary events* Journal of Biopharmaceutical Statistics

Supported by : Institut National du Cancer