



Sciences Economiques et Sociales de la Santé
& Traitement de l'Information Médicale

sesstim.univ-amu.fr

Juste Aristide GOUNGOUNGA

Doctorant au sein de l'équipe QuantIM - UMR 1252 - SESSTIM

**Analyse de la mortalité en excès dans les essais cliniques en cancérologie :
Intérêt de la modélisation pour corriger un biais de sélection**

juin 2018



Cliquez ici pour voir l'intégralité des ressources associées à ce document

Analyse de la mortalité en excès dans les essais cliniques en cancérologie : intérêt de la modélisation pour corriger un biais de sélection

Juste Aristide Goungounga

Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM

SEMINAIRE INTERNE SESSTIM, 8 juin 2018

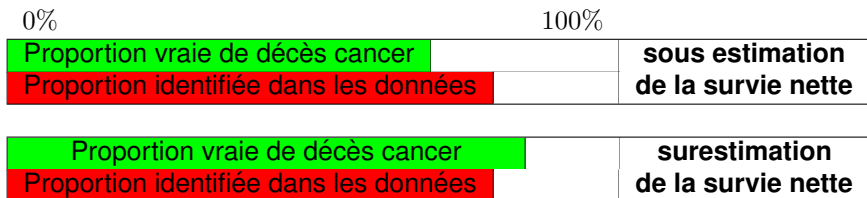


Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

Méthode de survie spécifique : biais de classification

- Potentiels biais : erreurs de classification de la cause de décès²



2. SCHAFFAR et al. 2015.

Études populationnelles : hypothèse de comparabilité

- Études populationnelles : cause de décès **non disponible**
- Registre de cancer : enregistrement continu et exhaustif des diagnostics de cancer sur un territoire défini
- Hypothèse de comparabilité :
 - En l'absence des décès dus au cancer, la mortalité attendue dans la cohorte est égale à celle de la population générale³.

3. ESTEVE et al. 1990.

Études populationnelles

- **Mortalité observée** : somme de deux forces

$$\underbrace{\lambda_{\text{Observé},i}}_{\text{Décès}} = \underbrace{\lambda_{P,i}}_{\text{NON CANCER}} + \underbrace{\lambda_{E,i}}_{\text{CANCER}}$$

- **Mortalité attendue** : table de mortalité
- **Mortalité en excès**

Intérêt de la survie nette en recherche clinique

- Estimations de la survie nette :
 - ↳ Estimateur de Pohar-Perme⁴
 - ↳ Modèle de régression ajusté sur des variables démographiques⁵
- Intérêt dans les essais cliniques : suivi à long terme
 - ↳ Erreurs sur la cause de décès
 - ↳ Patients âgés : compétition entre la mortalité due aux autres causes et due au cancer

4. PERME, STARE et ESTÈVE 2012.

5. DANIELI et al. 2012 ; GRAFFEO, JOOSTE et GIORGI 2012.

Objectif général - Objectifs spécifiques

- Clarifier l'intérêt de la survie nette en recherche clinique

Objectif général - Objectifs spécifiques

- Clarifier l'intérêt de la survie nette en recherche clinique
 - Présenter des méthodes d'estimation de la survie nette
 - Soulever un défi méthodologique dans l'estimation de la survie nette en recherche clinique

Exemple d'introduction du concept de survie nette en recherche clinique (1/4)

J Cancer Res Clin Oncol (2018) 144:629–635
<https://doi.org/10.1007/s00432-017-2529-9>



ORIGINAL ARTICLE – CANCER RESEARCH

Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials; a joint study from the LYSA group and French cancer registries

Alix Augustin¹ · Steven Le Gouill^{2,3} · Rémy Gressin^{4,5} · Aurélie Bertaut⁶ · Alain MonnerEAU⁷ · Anne-Sophie Woronoff⁸ · Brigitte Trétarre⁹ · Patricia Delafosse¹⁰ · Xavier Troussard¹¹ · Anne Moreau¹² · Olivier Hermine¹³ · Marc Maynadie¹

Received: 21 July 2017 / Accepted: 3 October 2017 / Published online: 11 October 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

- Objectif du papier : Comparaison de
 - ☛ Caractéristiques cliniques
 - ☛ **Survie nette** des patients (lymphome du manteau)
- Deux essais cliniques (phase II et III) vs six registres de cancer français (2008-2012)

Exemple d'introduction du concept de survie nette en recherche clinique (3/4)

- Résultats

- 312 patients issus des registres vs 372 patients inclus dans deux essais cliniques
- Différences entre les patients (registres et essais)
 - 👉 Plus jeunes dans les essais cliniques (âge médian 60 vs 74 ans)
 - 👉 Âge et le stade IV (Ann Arbor) associés à l'inclusion
 - 👉 Meilleure survie nette après 4 ans de suivi chez les patients des essais (79,9% vs 60.3%)
 - 👉 Analyse multivariée sur les plus de 65 ans : faible mortalité en excès chez les patients inclus dans les essais cliniques.

Méthodes d'estimation de la survie nette dans l'article

- Estimateur non paramétrique⁸

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

8. PERME, STARE et ESTÈVE 2012.

9. NELSON et al. 2007.

Méthodes d'estimation de la survie nette dans l'article

- Estimateur non paramétrique⁸

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

- Modèle paramétrique⁹

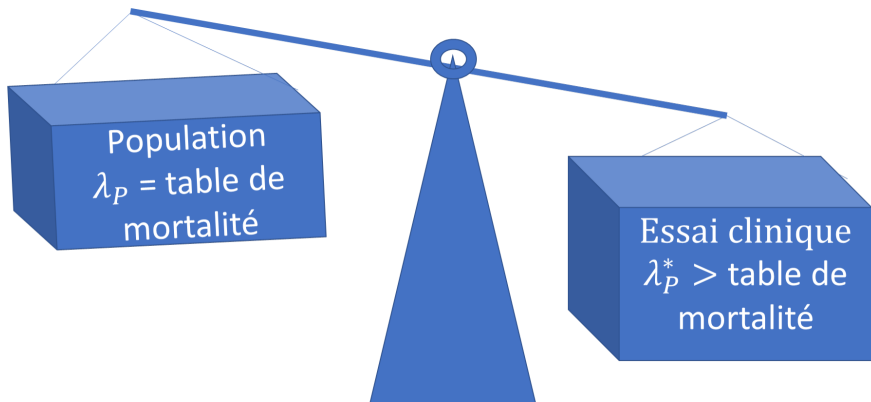
$$Nelson : \underbrace{\log(\Lambda_E^0(t))}_{\text{splines cubiques restreintes}} + \beta Z = \Lambda_O(t | z) - \Lambda_P(t | z_D)$$

8. PERME, STARE et ESTÈVE 2012.

9. NELSON et al. 2007.

Essais clinique vs études populationnelles

Cas 2 : mortalité attendue dans l'essai $> \lambda_P$ (cancer du poumon)



Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (2018) 144:791–793
<https://doi.org/10.1007/s00432-017-2559-3>

LETTER TO THE EDITOR

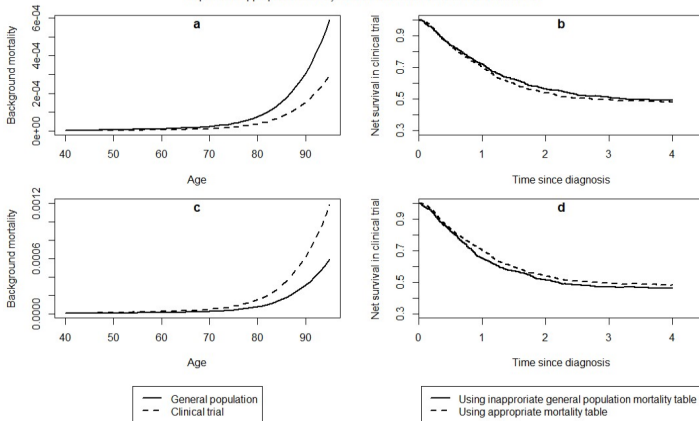


Commentary on: Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials; a joint study from the LYSA group and French cancer registries

Juste Aristide Goungounga¹ · Roch Giorgi^{1,2}

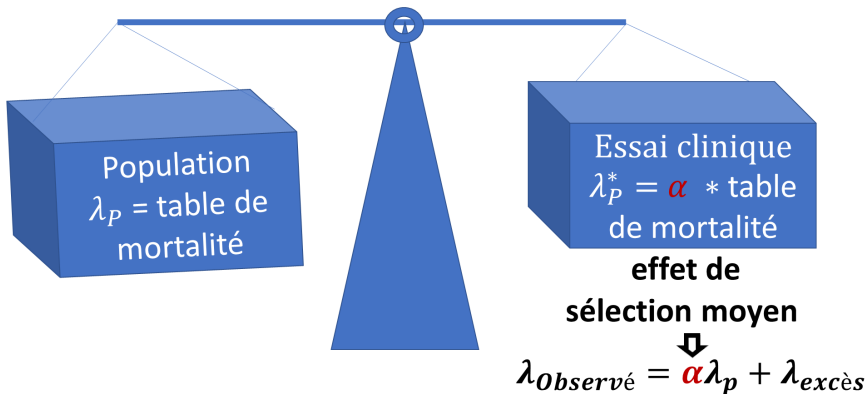
Received: 28 October 2017 / Accepted: 11 December 2017 / Published online: 29 January 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Impact of inappropriate mortality table for net survival estimation in clinical trial



Correction de la mortalité attendue dans les essais cliniques

- Une solution à ce problème pourrait consister à :



Modèle de mortalité en excès en recherche clinique

$$RBS : \underbrace{\lambda_E^0(t)}_{\text{mortalité en excès}} e^{\beta Z} = \lambda_O(t | z) - \alpha \lambda_P(t | z_D)$$

B-Splines

- Corrige les biais de sélection dans les essais cliniques
- Flexibilité du taux de base en excès : cohérent avec l'histoire naturelle et l'évolution de la maladie
- Généralisation des modèles de mortalité en excès : effet de selection nul (études populationnelles)

Quelques références

-  **A AUGUSTIN et al.** "Lymphome du manteau dans deux essais cliniques du groupe LYSA : comparaison avec les données de population". In : *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 64 (2016), S220.
-  **Coraline DANIELI et al.** "Estimating net survival : the importance of allowing for informative censoring". In : *Statistics in medicine* 31.8 (2012), p. 775–786.
-  **J ESTEVE et al.** "Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion". In : *Statistics in medicine* 9.5 (1990), p. 529–538.
-  **Juste Aristide GOUNGOUNGA et Roch GIORGI.** "Commentary on : Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials ; a joint study from the LYSA group and French cancer registries". In : *Journal of cancer research and clinical oncology* 144.4 (2018), p. 791–793.
-  **Nathalie GRAFFEO, Valerie JOOSTE et Roch GIORGI.** "The impact of additional life-table variables on excess mortality estimates". In : *Stat. Med.* 31.30 (30 déc. 2012). WOS :000312451000008, p. 4219–4230. ISSN : 0277-6715. DOI : 10.1002/sim.5493.
-  **Christopher P. NELSON et al.** "Flexible parametric models for relative survival, with application in coronary heart disease". In : *Stat. Med.* 26.30 (30 déc. 2007). WOS :000252595600012, p. 5486–5498. ISSN : 0277-6715. DOI : 10.1002/sim.3064.
-  **Maja Pohar PERME, Janez STARE et Jacques ESTÈVE.** "On estimation in relative survival". In : *Biometrics* 68.1 (2012), p. 113–120.
-  **Diana SARFATI, Tony BLAKELY et Neil PEARCE.** "Measuring cancer survival in populations : relative survival vs cancer-specific survival". In : *International journal of epidemiology* 39.2 (2010), p. 598–610.
-  **Robin SCHAFFAR et al.** "Cause-specific or relative survival setting to estimate population-based net survival from cancer? An empirical evaluation using women diagnosed with breast cancer in Geneva between 1981 and 1991 and followed for 20 years after diagnosis". In : *Cancer epidemiology* 39.3 (2015), p. 465–472.
-  **Bart VAN ROMPAYE, Els GOETGHEBEUR et Shabbar JAFFAR.** "Design and testing for clinical trials faced with misclassified causes of death". In : *Biostatistics* (2010), kxq011.

QUESTIONS ?

Merci de votre attention !

Juste Aristide Goungounga

email : juste.goungounga@univ-amu.fr



A*Midex
Initiative d'excellence Aix-Marseille
●●●●●●●●



Faculté
de Médecine
Aix-Marseille Université