



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

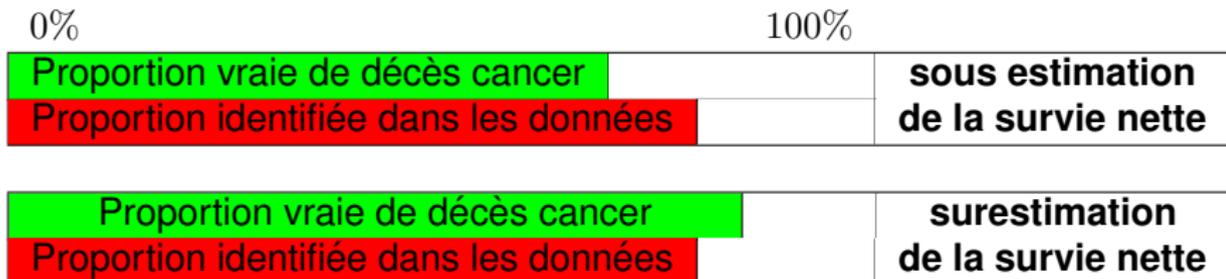


Faculté
de Médecine

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.

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>



CrossMark

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 (2/4)

- Méthodes utilisées

- La régression logistique : identifier les variables associées à l'inclusion dans les deux essais
- Estimateur de Pohar-Perme⁶ et le modèle de régression de Nelson et al.⁷ : estimation de la survie nette et identification des facteurs pronostiques sur la mortalité en excès

6. PERME, STARE et ESTÈVE 2012.

7. NELSON et al. 2007.

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

$$Nelson : \underbrace{\log(\text{mortalité en excès cumulé})}_{\log(\Lambda_E^0(t))} + \beta Z = \Lambda_O(t | z) - \Lambda_P(t | z_D)$$

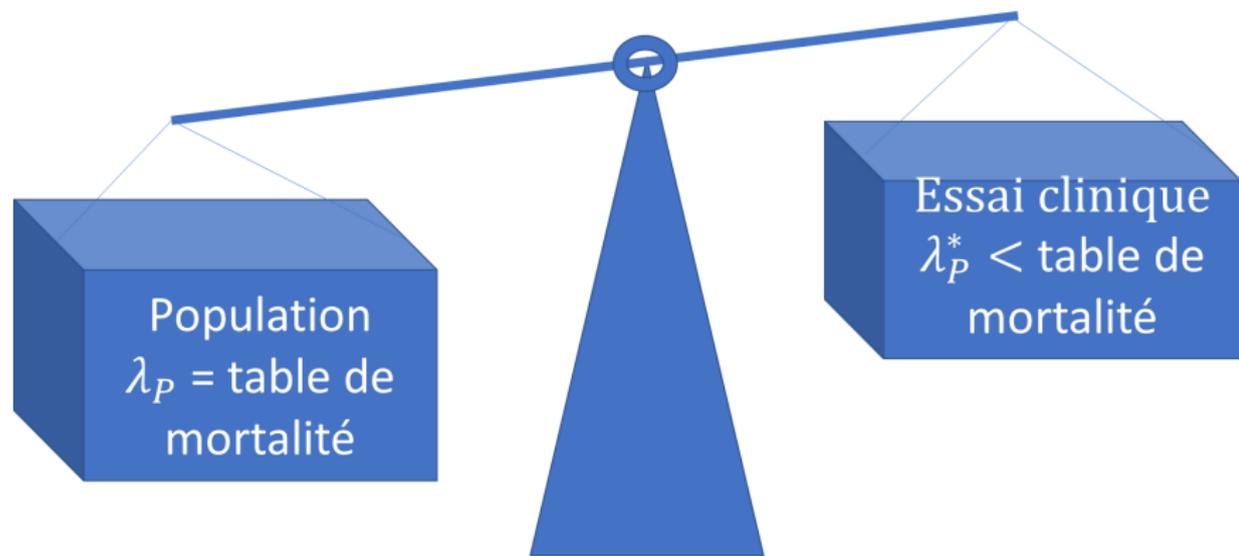
splines cubiques restreintes

8. PERME, STARE et ESTÈVE 2012.

9. NELSON et al. 2007.

Essais clinique vs études populationnelles

Cas 1 : mortalité attendue dans l'essai $< \lambda_P$ (mélanome)



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

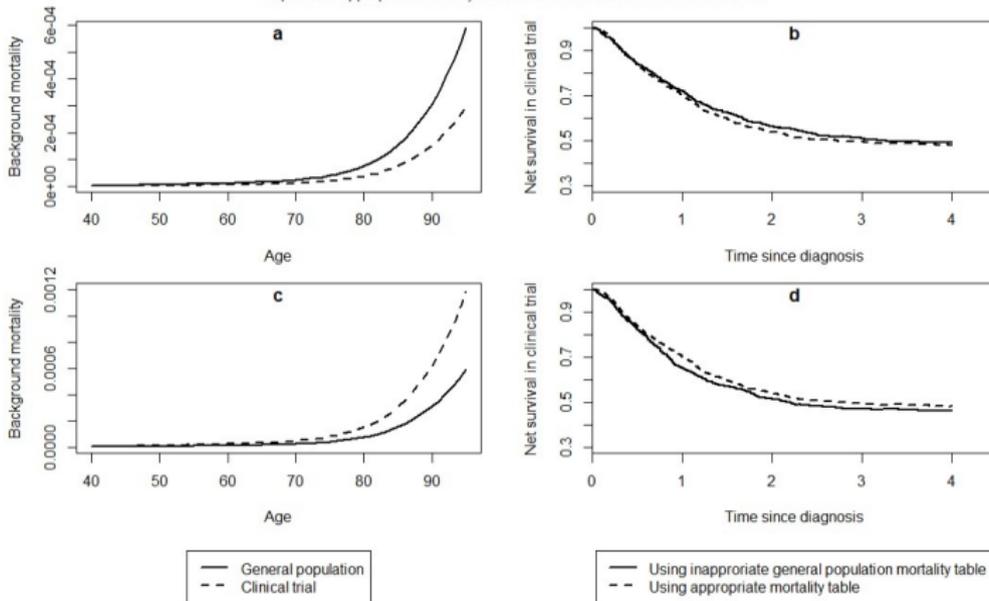


Commentary on: Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials; a joint study from the LYSA group and French cancer registries

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

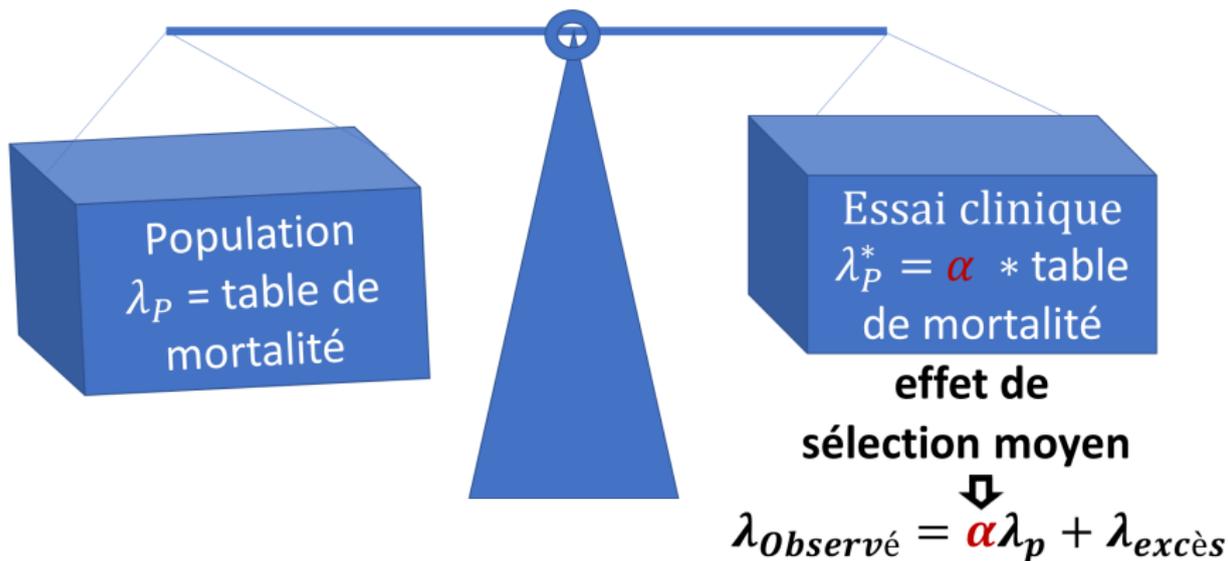
Received: 28 October 2017 / Accepted: 11 December 2017 / Published online: 29 January 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

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