

# Analyse de survie en présence de Noisy Events

*Journée annuelle du groupe B&S de la SFdS*

**Emmanuelle Besse**



Stage encadré par Gaëlle Saint-Hilary  
27 Novembre 2014



# Sommaire

---

## 1) Introduction

- Contexte du sujet de stage
- Définition et effets potentiels d'un Noisy Event
- Objectifs
- Méthodes usuellement utilisées pour déterminer l'effet traitement

## 2) RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time models)

## 3) Évaluation de la nouvelle méthode

## 4) Conclusion

# Sujet de stage

*Analyse de survie en présence de « noisy events »*

---

## ■ Contexte :

- Essais cliniques randomisés
- 2 bras : traitement de référence, traitement expérimental
- Critère principal : Survie globale (*overall survival*) (*temps entre la randomisation et le décès pour toutes causes*)

## ■ Objectif : évaluer la différence en terme de survie globale du traitement expérimental versus le placebo

# Noisy Events à prendre en compte

---

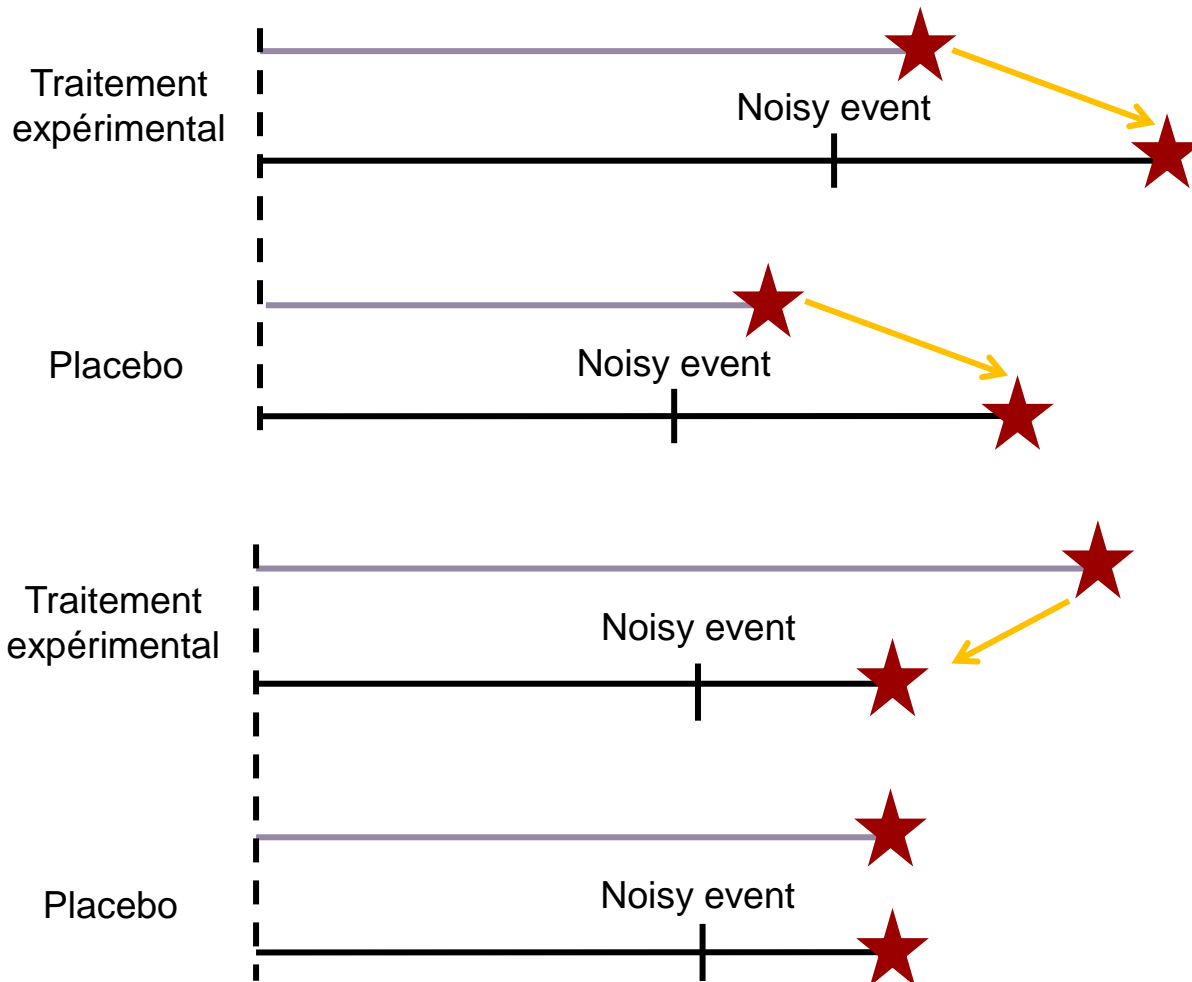
- Mais, certains patients de l'étude peuvent présenter un **Noisy Event (NE)**

**Noisy Events:** *événements ayant lieu avant l'événement d'intérêt qui peuvent affecter le risque individuel du patient de présenter cet événement d'intérêt*

- **Exemples:** *Transplantation, intervention chirurgicale, prise d'un nouveau traitement, changement de bras de traitement (treatment switching),..*

# Effets potentiels d'un Noisy Event

Randomisation



Les Noisy events peuvent modifier (augmenter/réduire) la survie des patients, dans les deux bras de traitement

Les Noisy events peuvent modifier (voire supprimer) l'effet traitement

★ Décès

# Objectif du stage

- **Question clinique**

Comment peut-on évaluer l'effet “pur” du traitement ?  
(en supprimant le bruit induit par les Noisy Events)

- **Objectif du stage**

Développer une méthode statistique non biaisée,  
puissante et robuste pour déterminer l'effet “pur” du  
traitement

# Méthodes usuellement utilisées pour déterminer l'effet traitement

- Analyse en intention de traiter (ITT)
  - Les patients avec un Noisy Event sont analysés même si ce Noisy Event a un impact sur l'événement d'intérêt
  - L'effet traitement estimé correspond à l'effet combiné du traitement et du Noisy Event : ce n'est pas l'effet « pur » du traitement.
- Analyse en censurant au temps de Noisy Event
  - On parle de **censure informative** si le noisy event est associé au pronostic des patients.
    - *Exemple* : les patients ayant un meilleur pronostic ont plus de chance de recevoir une transplantation
  - Dans ce cas : les résultats obtenus peuvent être biaisés
- Ces 2 méthodes ne répondent pas à l'objectif du stage

# Sommaire

---

## 1) Introduction

## 2) RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time models)

- Principe
- Méthode actuelle
- Amélioration : Algorithme pour estimer les paramètres
- Estimation de l'effet « pur » du traitement

## 3) Évaluation de la nouvelle méthode

## 4) Conclusion



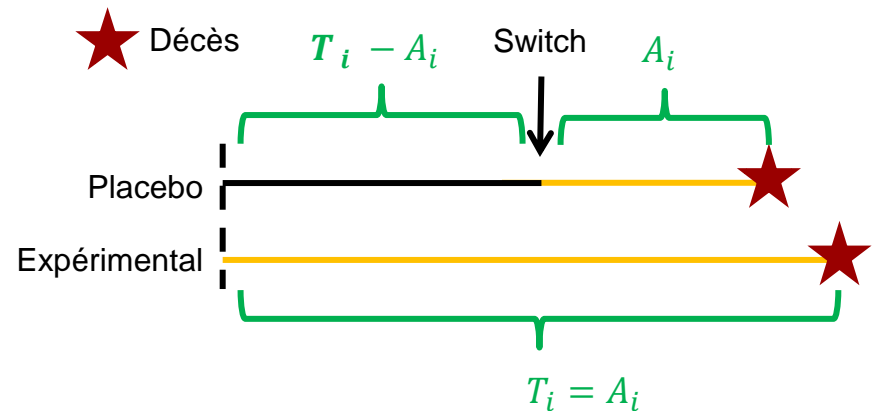
# Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFT)

## Dans le cas de Treatment Switching

- **Principe:** comparer les temps de survie qui auraient été observés *si aucun patient n'avait reçu du traitement expérimental*

### Notations :

- $i = 1, \dots, n$  : les patients,
- $T_i$  le temps de survie observé
- $A_i$  le temps passé sous traitement expérimental
- $e^{-\alpha}$  l'effet traitement
- $U_i$  le temps hypothétique de survie = le temps de survie qui aurait été observé si le patient n'avait pas reçu de traitement expérimental



**Temps hypothétiques de survie :**  $U_i(\alpha) = (T_i - A_i) + e^{\alpha} A_i$

→ Nous n'attendons pas de différence entre les temps hypothétiques de survie des deux groupes.

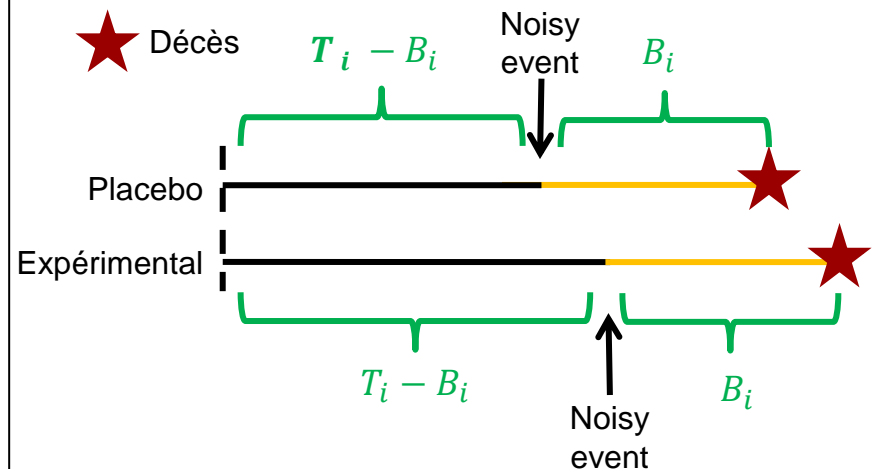
# Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFT)

## Adaptation au cas des Noisy Events

- **Principe:** comparer les temps de survie qui auraient été observés *si aucun Noisy Event n'avait eu lieu.*

### Notations :

- $i = 1, \dots, n$  : les patients,
- $T_i$  le temps de survie observé
- $B_i$  le temps entre le Noisy Event et le décès (ou la censure)
- $e^{-\beta_{pbo}}$  l'effet du Noisy Event dans le bras placebo
- $e^{-\beta_{trt}}$  l'effet du Noisy Event sans le bras de trt expérimental
- $U_i$  le temps hypothétique de survie = le temps de survie qui aurait été observé si le patient n'avait pas présenté de Noisy Event



### Temps hypothétiques de survie :

- Dans le bras placebo :  $U_i(\beta_{pbo}) = (T_i - B_i) + e^{\beta_{pbo}} B_i$
- Dans le bras de traitement expérimental :  $U_i(\beta_{trt}) = (T_i - B_i) + e^{\beta_{trt}} B_i$

→ Dans chacun des 2 bras de traitement, on n'attend pas de différence entre les temps hypothétiques de survie des patients avec et sans Noisy Event.

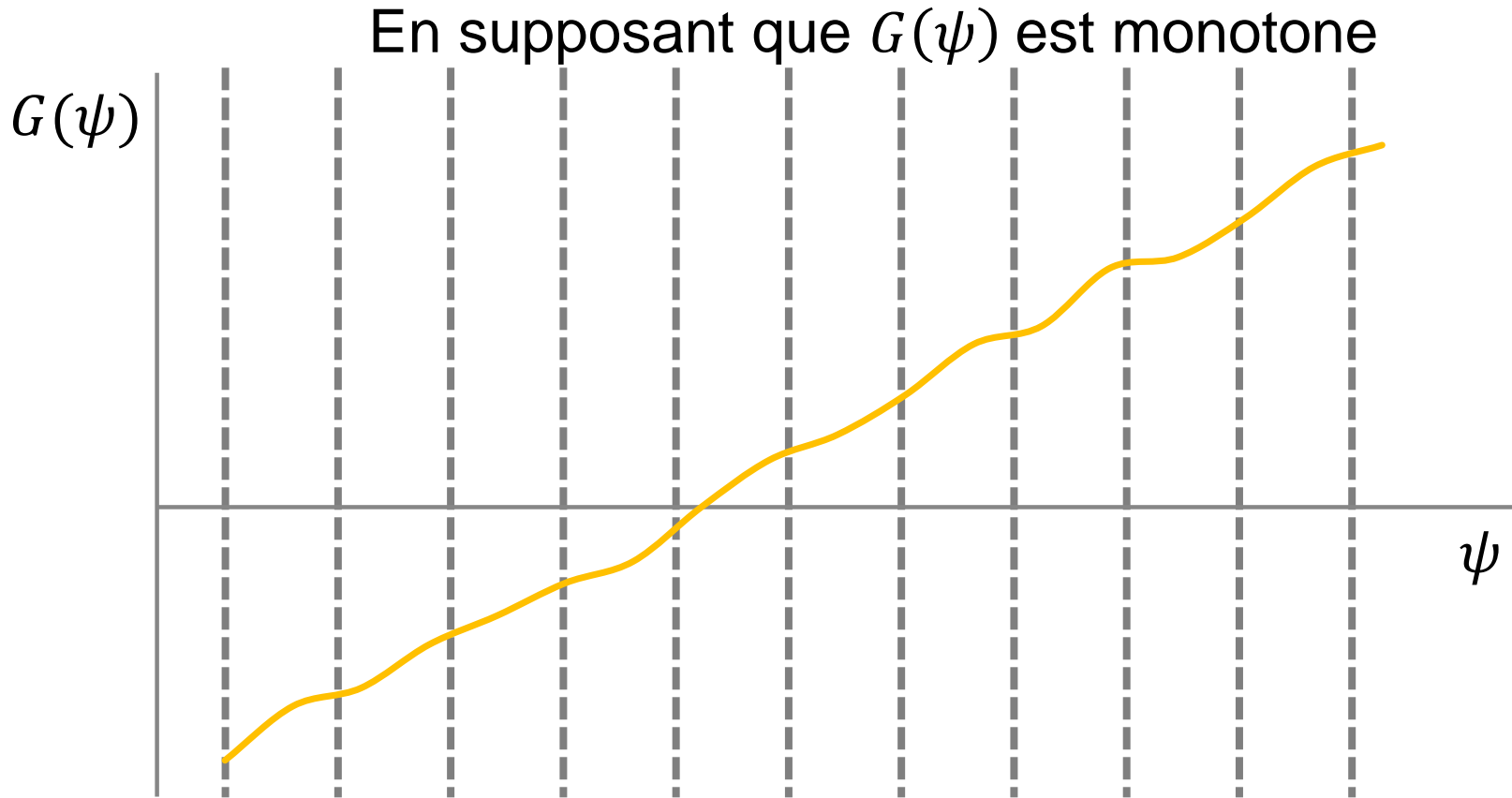
# Estimation du paramètre structurel

## ■ Notations

- Notation générale pour le paramètre structurel  $\psi$ :
  - Treatment switching :  $\psi$  est le paramètre pour l'effet traitement (précédemment noté  $\alpha$ )
  - Noisy events : pour chaque bras,  $\psi$  est le paramètre pour l'effet du **noisy event** (précédemment notés  $\beta_{pbo}$  and  $\beta_{trt}$ )
- $G(\psi)$  = Statistique de test du Log-rank pour comparer les distributions des temps hypothétiques de survie  $U_i(\psi)$  dans chaque groupe :
  - Treatment switching: groupes = les deux bras de traitement randomisés
  - Noisy events: groupes = patients avec ou sans noisy event, dans chaque bras de traitement

# Estimation du paramètre structurel

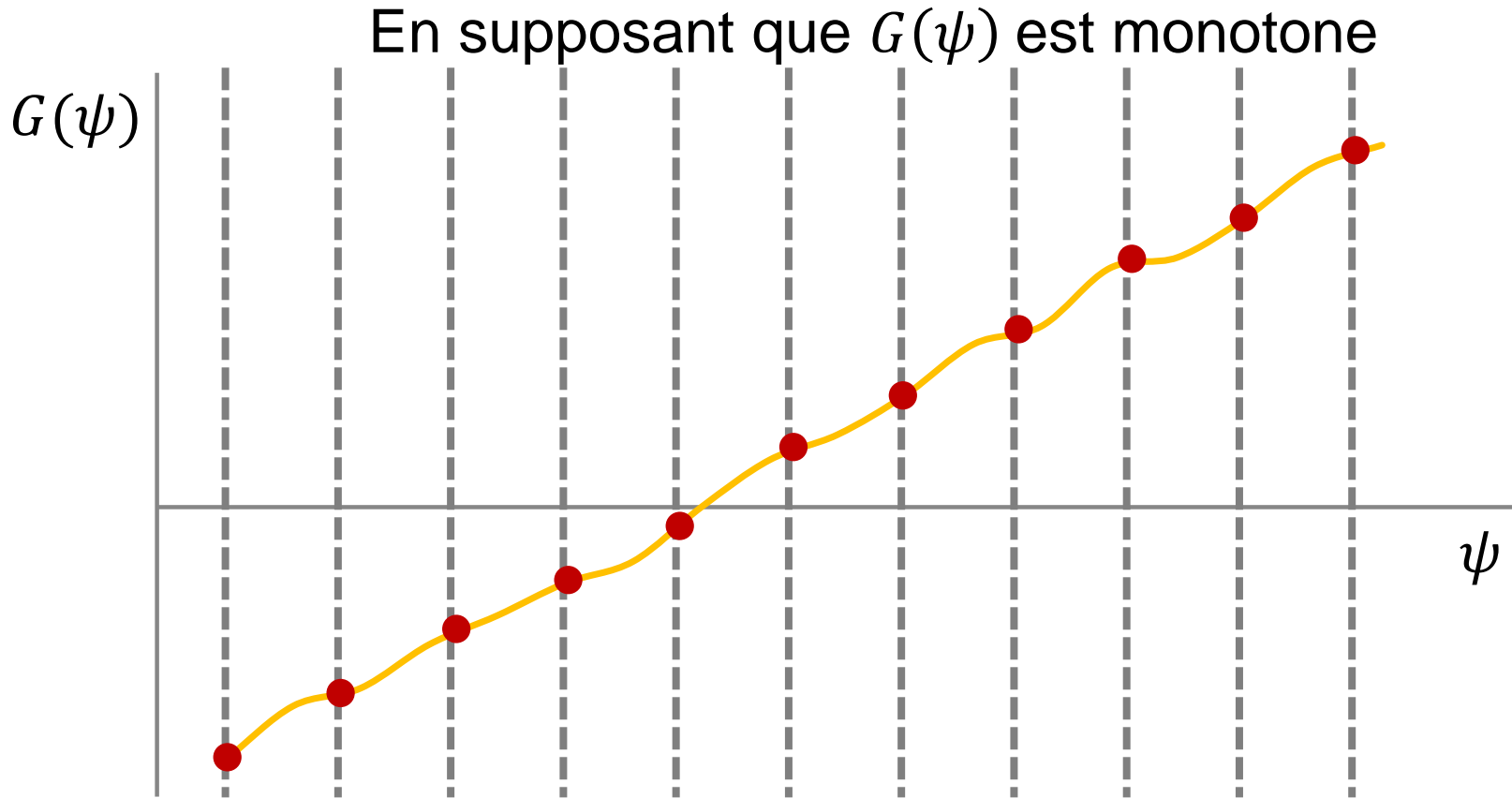
*Méthode actuelle*



Déterminer une grille prédéfinie de valeurs possibles pour le paramètre  $\psi$

# Estimation du paramètre structurel

## Méthode actuelle

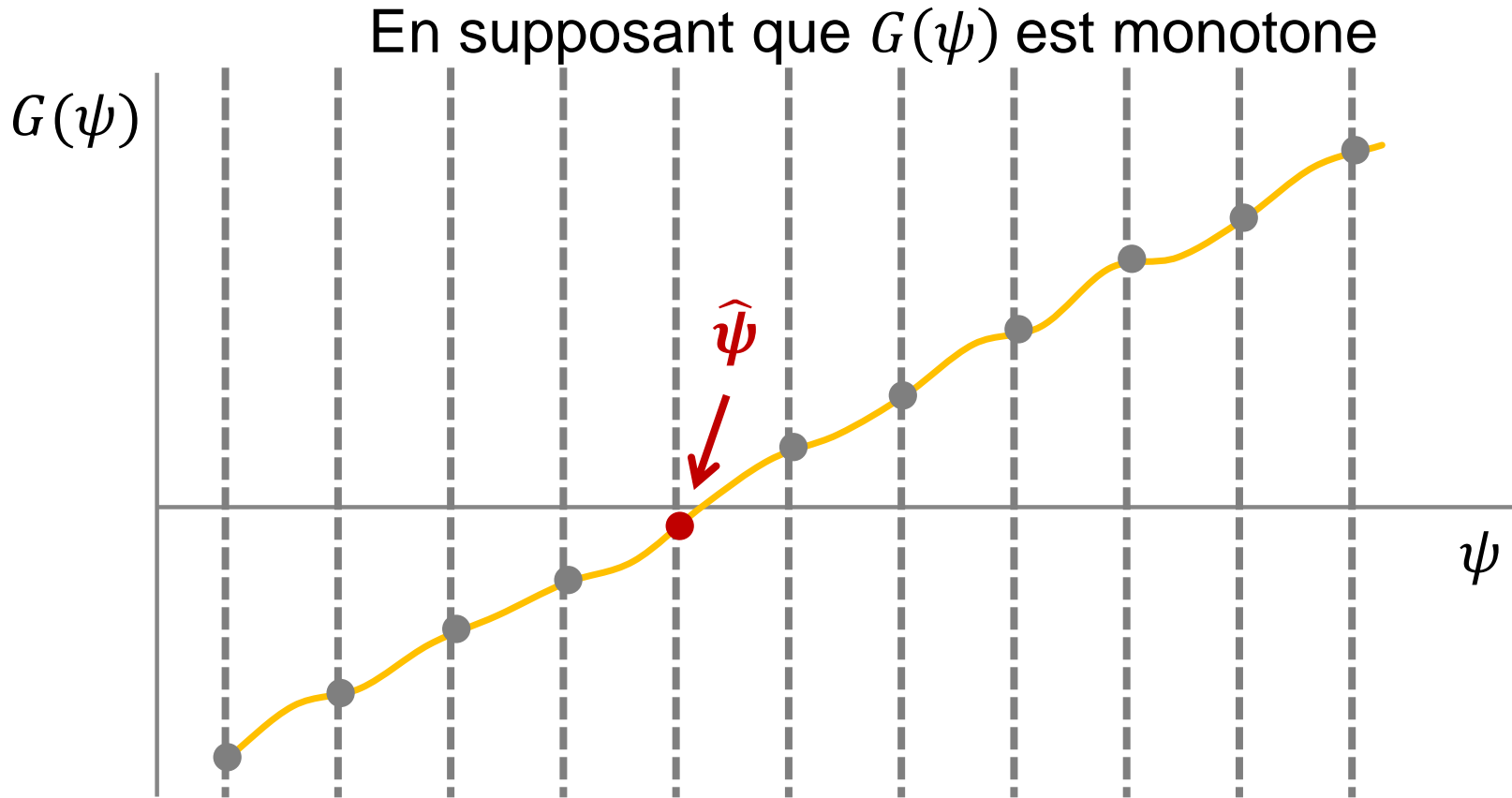


Calculer les temps hypothétiques de survie  $U_i(\psi)$  pour tous les patients  $i$  pour toutes les valeurs de  $\psi$  de la grille prédéfinie

Calculer la statistique de test du Log-rank  $G(\psi)$  pour comparer leurs distributions de survie entre les deux groupes

# Estimation du paramètre structurel

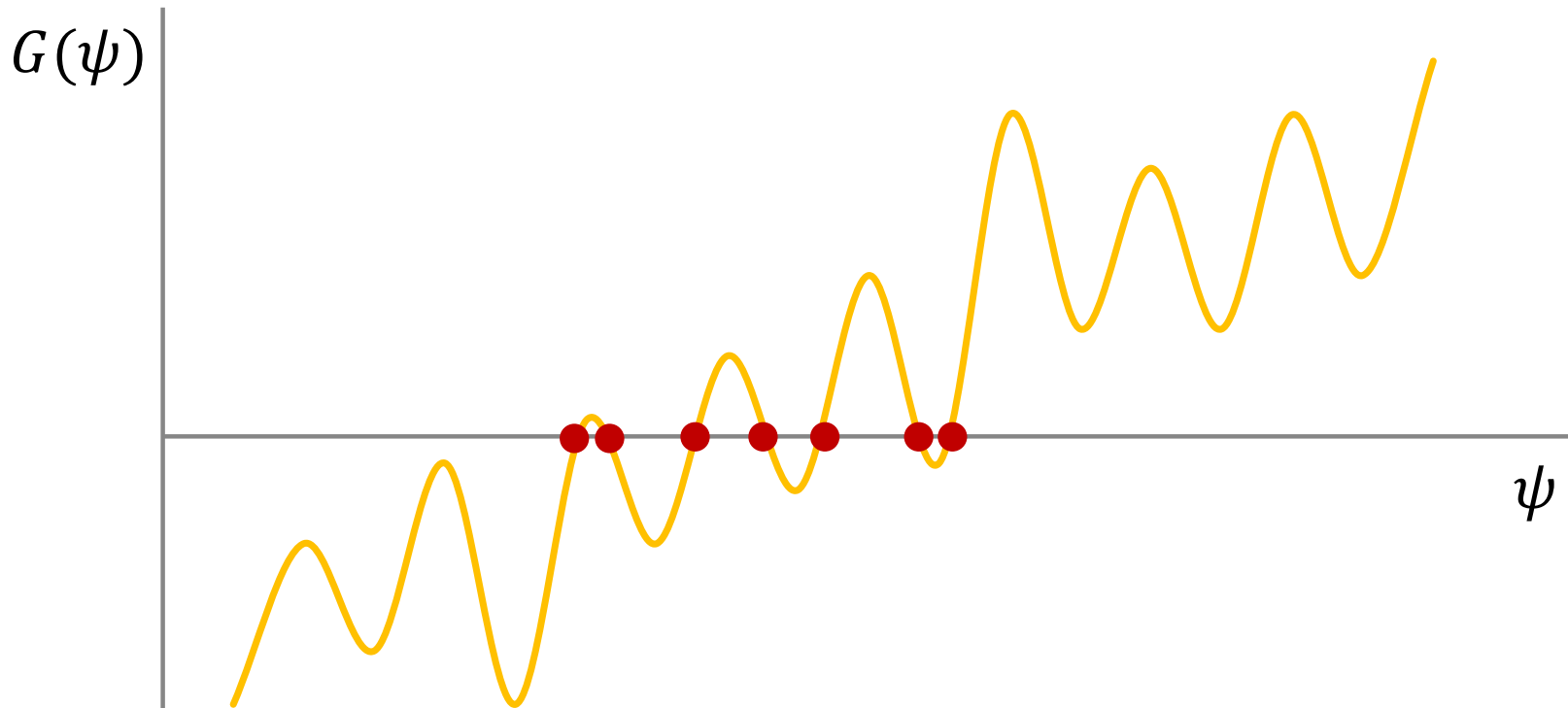
## Méthode actuelle



Trouver la valeur de  $\psi$  pour laquelle  $G(\psi)$  est la plus proche de 0, i.e. pour laquelle la p-valeur associée est la plus grande

## Méthode actuelle

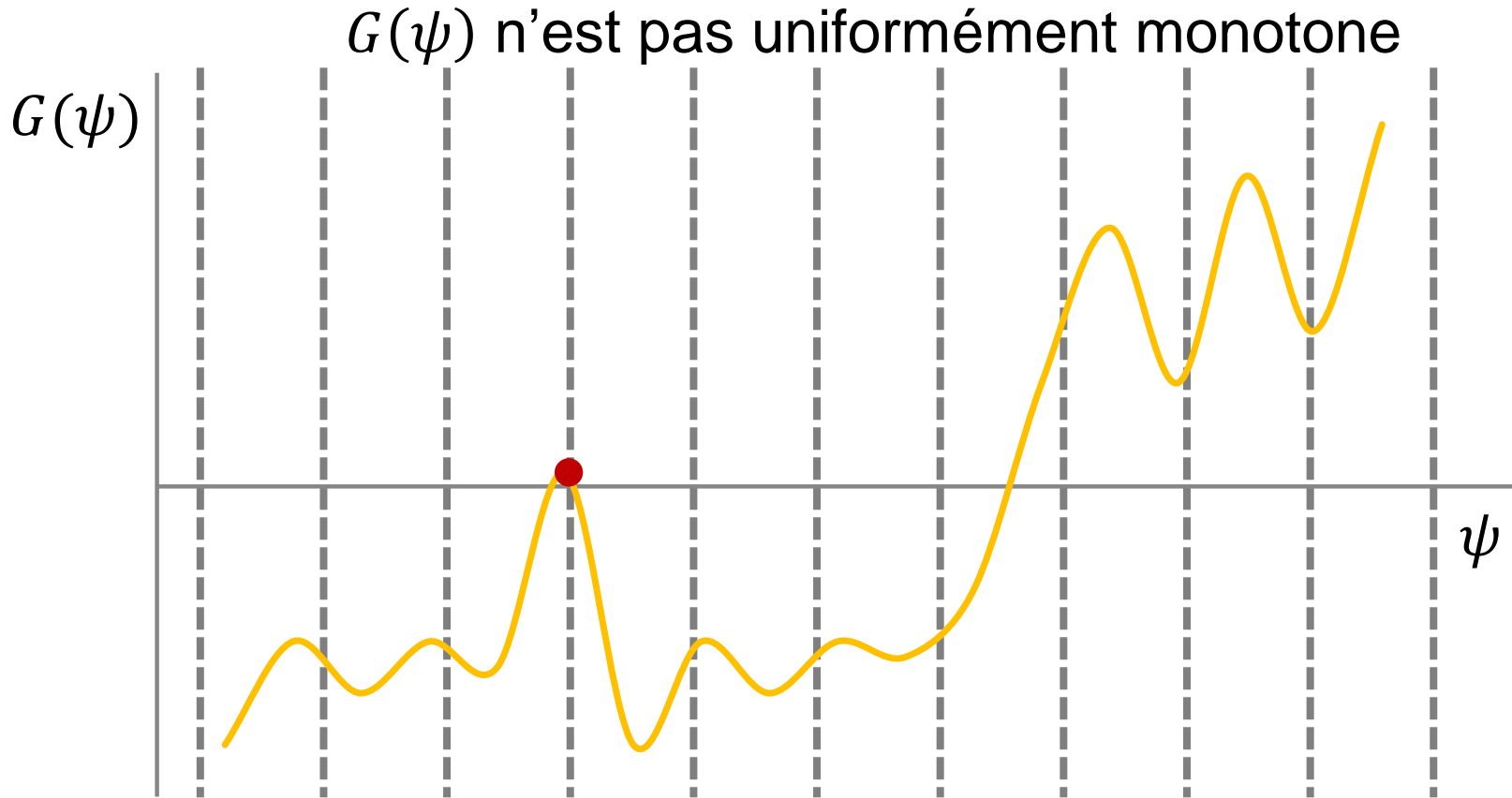
Mais...  $G(\psi)$  n'est pas uniformément monotone



- Nous pourrions choisir le  $\psi$  le plus conservateur, ou la moyenne, ou le point moyen entre la première et la dernière valeur (où  $G(\psi) = 0$ )...
- Proposition, White (1999):**  $\psi^* = \psi_1 - \psi_2 + \psi_3 - \dots + \psi_m$   
*~ barycentre, “average of the extreme crossing points, weighted by the length of time for which  $G(\psi)$  is positive and negative”*

# Estimation du paramètre structurel

*Méthode actuelle*



Le procédé d'estimation actuel peut aboutir à une racine locale de  $G(\psi)$



# Estimation du paramètre structurel

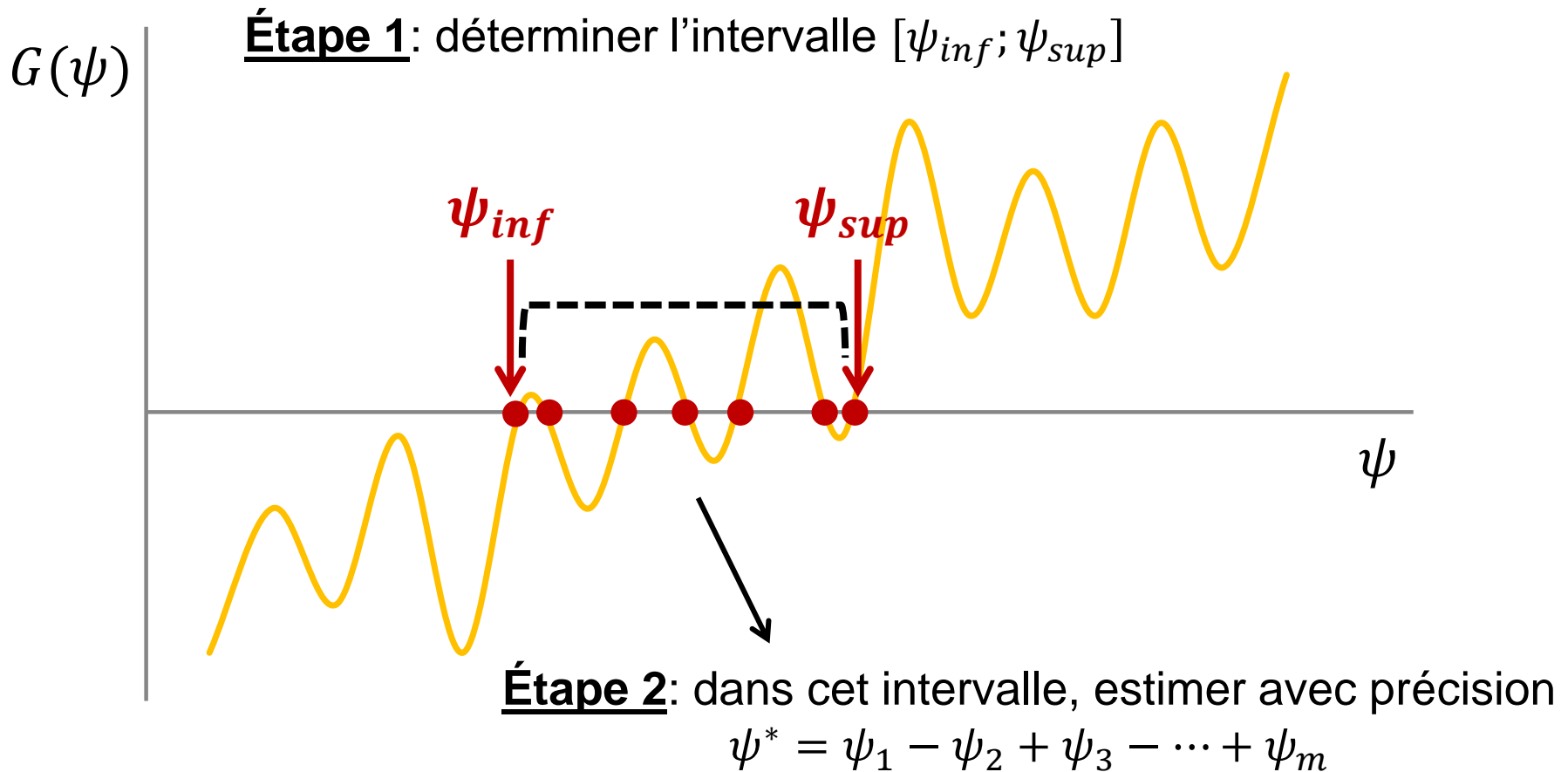
## *Méthode actuelle : résumé*

- L'exactitude de l'estimation dépend de la précision de la grille
- Long processus : la statistique de test doit être calculée pour toutes les valeurs de la grille
- $G(\psi)$  est une fonction par paliers en  $\psi$ , globalement monotone mais pas uniformément monotone, et donc il peut y avoir plusieurs valeurs de  $\psi$  pour lesquelles  $G(\psi)=0$

→ **Implémentation d'un algorithme** pour estimer un unique  $\psi^*$  sans dépendre d'une grille prédéfinie de valeurs pour  $\psi$

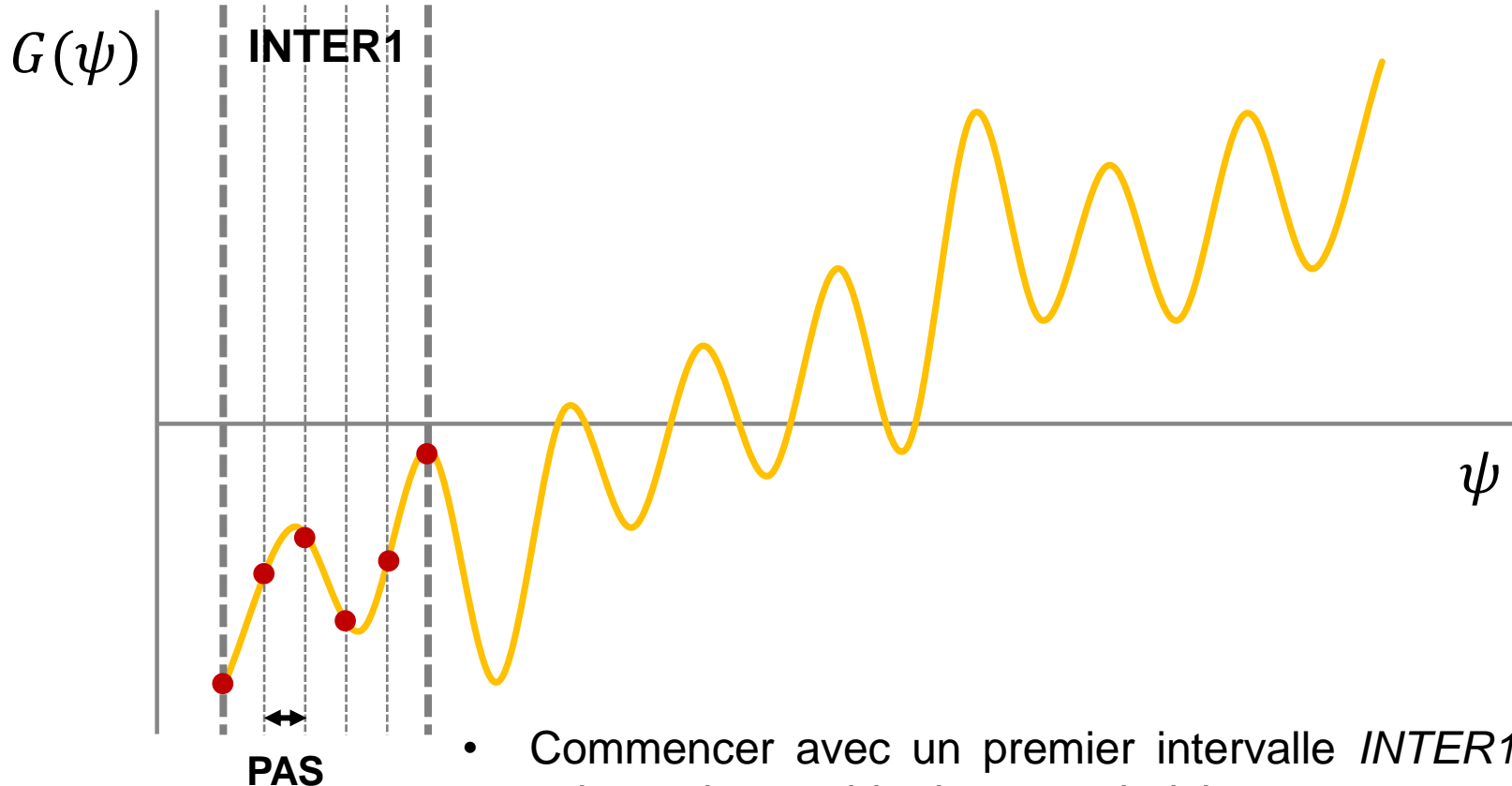
- Plus rapide
- Plus précis
- Qui devrait repérer toutes les valeurs de  $\psi$  pour lesquelles  $G(\psi) = 0$

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel



# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

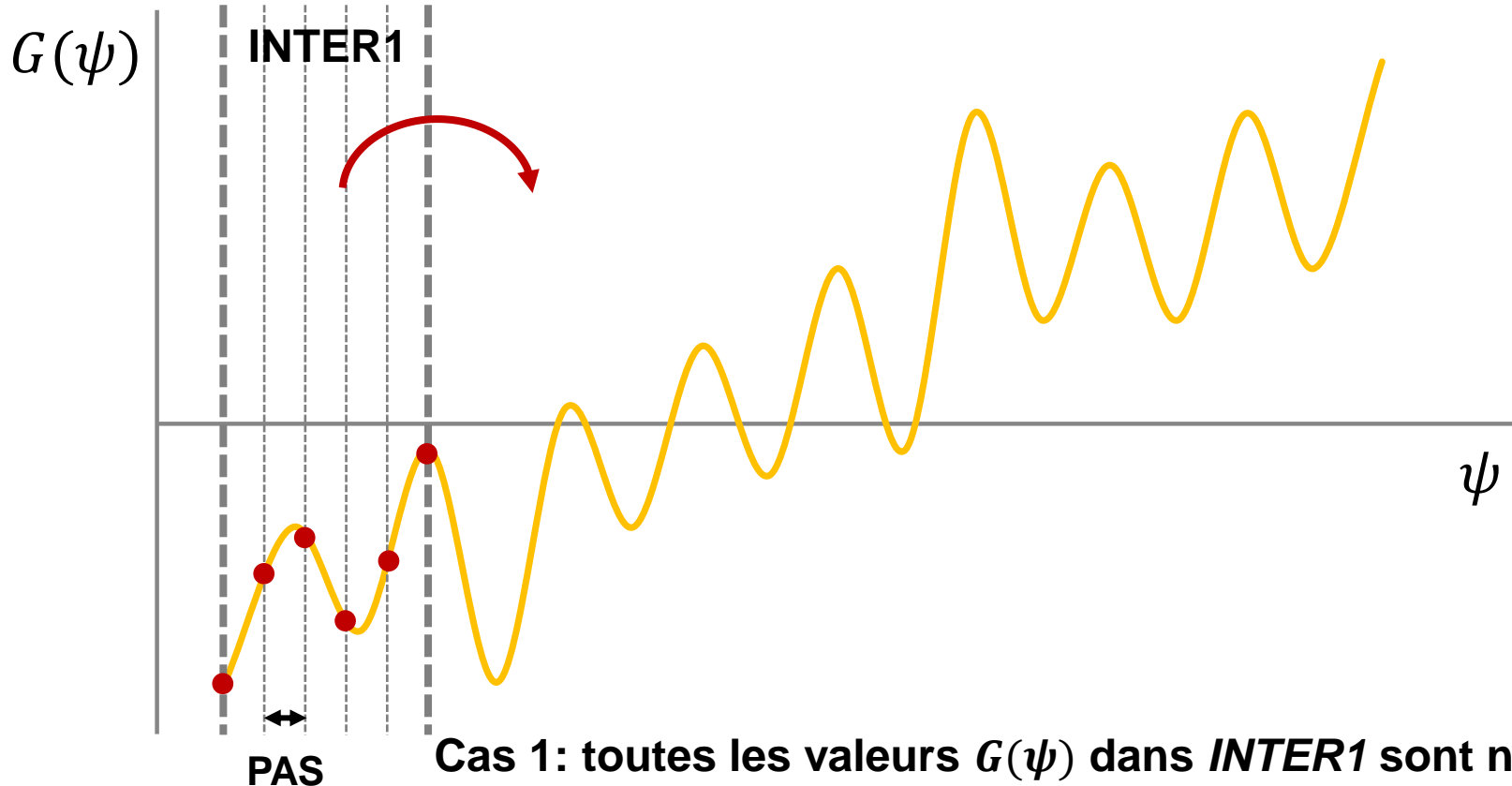
**Étape 1:** déterminer l'intervalle  $[\psi_{inf}; \psi_{sup}]$



- Commencer avec un premier intervalle *INTER1* de *nVal* valeurs de  $\psi$ , arbitrairement choisi
- Chaque valeur est séparée de la suivante par *PAS*
- Calculer  $G(\psi)$  pour les *nVal* valeurs de  $\psi$  de *INTER1*

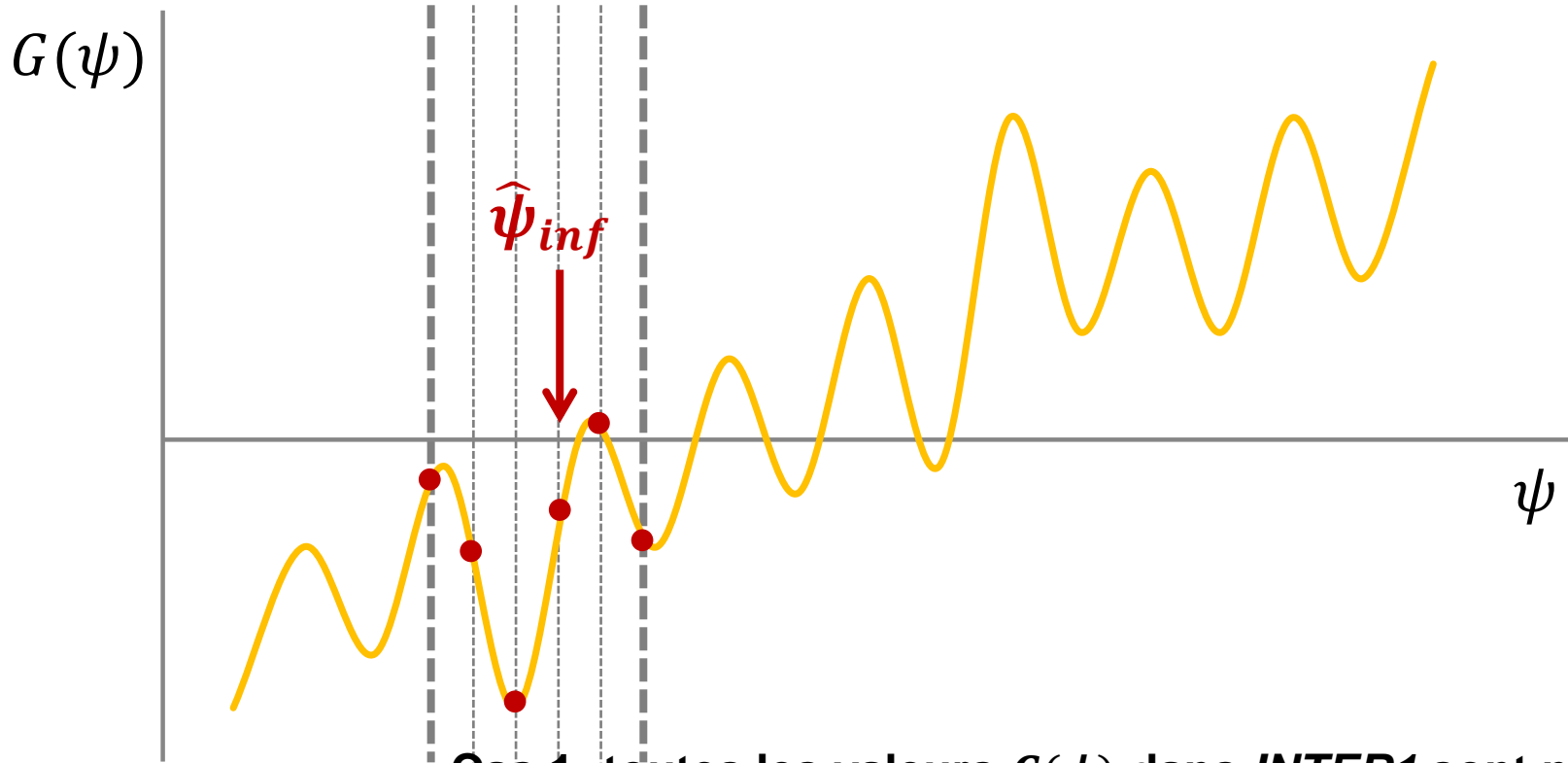
# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 1:** déterminer l'intervalle  $[\psi_{inf}; \psi_{sup}]$



# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 1:** déterminer l'intervalle  $[\psi_{inf}; \psi_{sup}]$

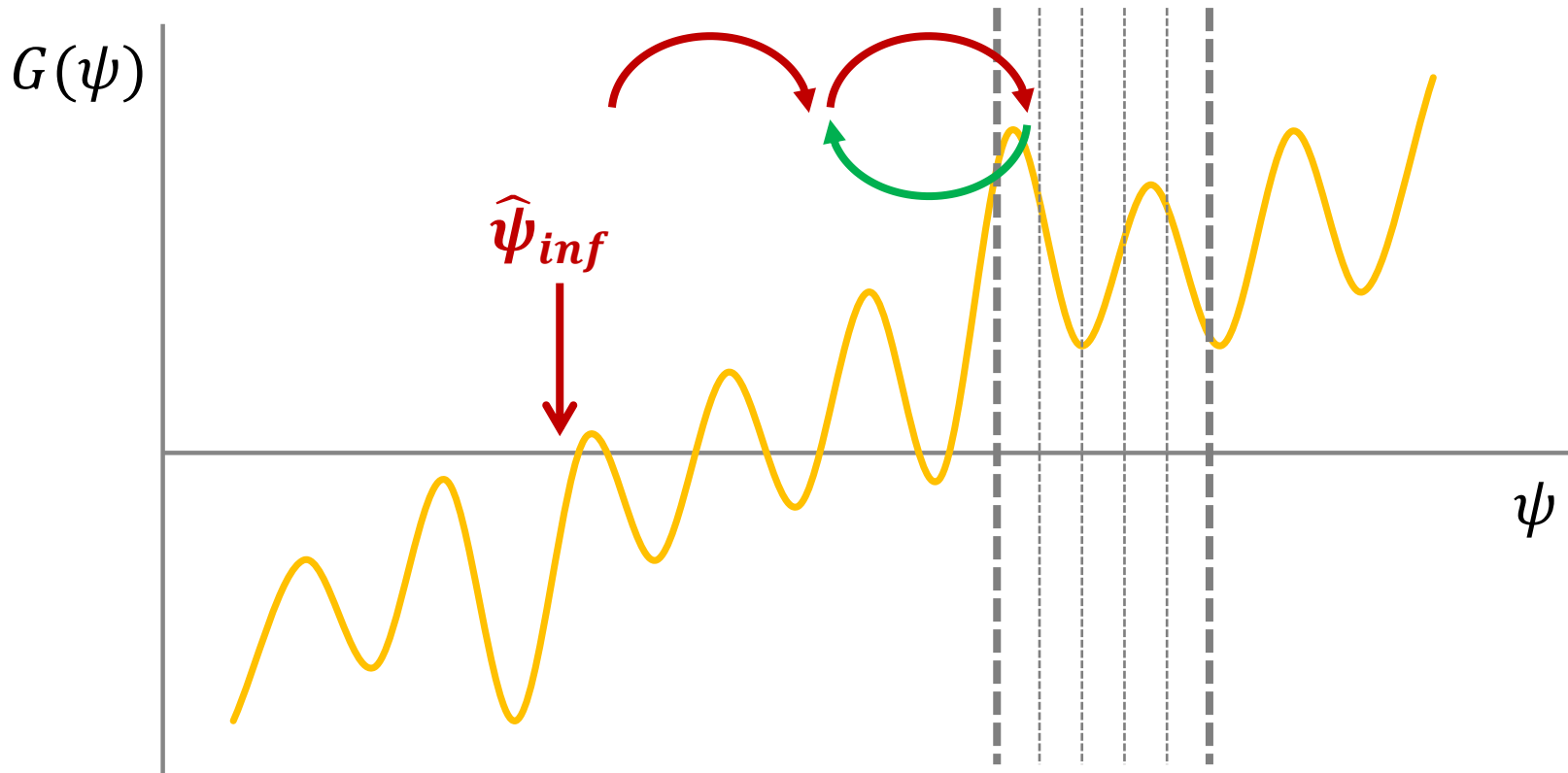


**Cas 1: toutes les valeurs  $G(\psi)$  dans *INTER1* sont négatives**

- Déplacer l'intervalle sur la droite
- Continuer jusqu'à trouver un intervalle de  $\psi$  où  $G(\psi)$  prend des valeurs positives et négatives
- $\hat{\psi}_{inf}$  = le plus grand  $\psi$  en dessous duquel  $G(\psi') < 0 \quad \forall \psi' < \psi$

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 1:** déterminer l'intervalle  $[\psi_{inf}; \psi_{sup}]$

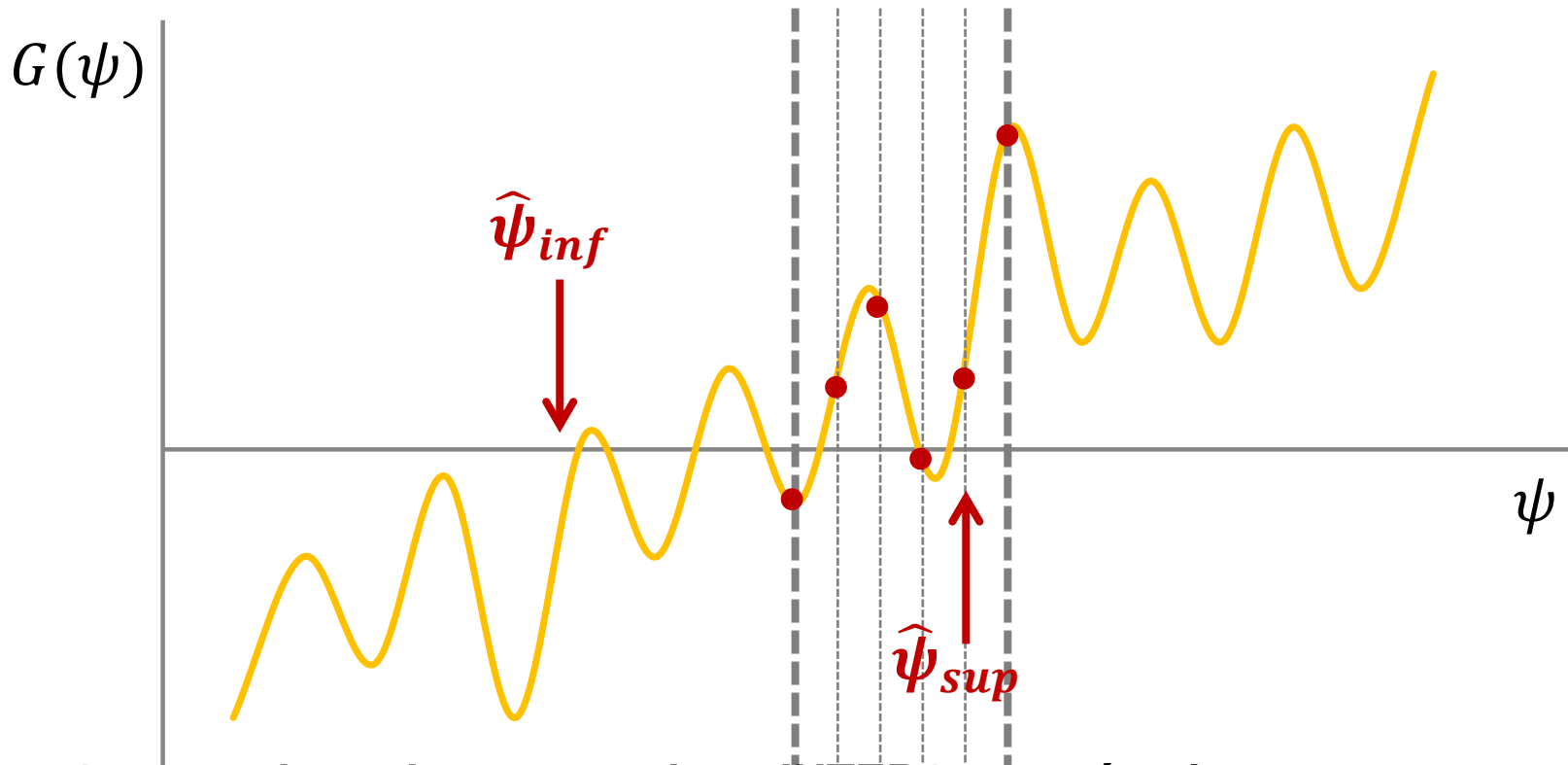


**Cas 1: toutes les valeurs  $G(\psi)$  dans *INTER1* sont négatives**

- Continuer de déplacer l'intervalle sur la droite jusqu'à trouver un intervalle de  $\psi$  avec uniquement des valeurs positives pour  $G(\psi)$  (→)
- Revenir à l'intervalle précédent, avec des valeurs positives et négatives pour  $G(\psi)$  (↔)

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 1:** déterminer l'intervalle  $[\psi_{inf}; \psi_{sup}]$

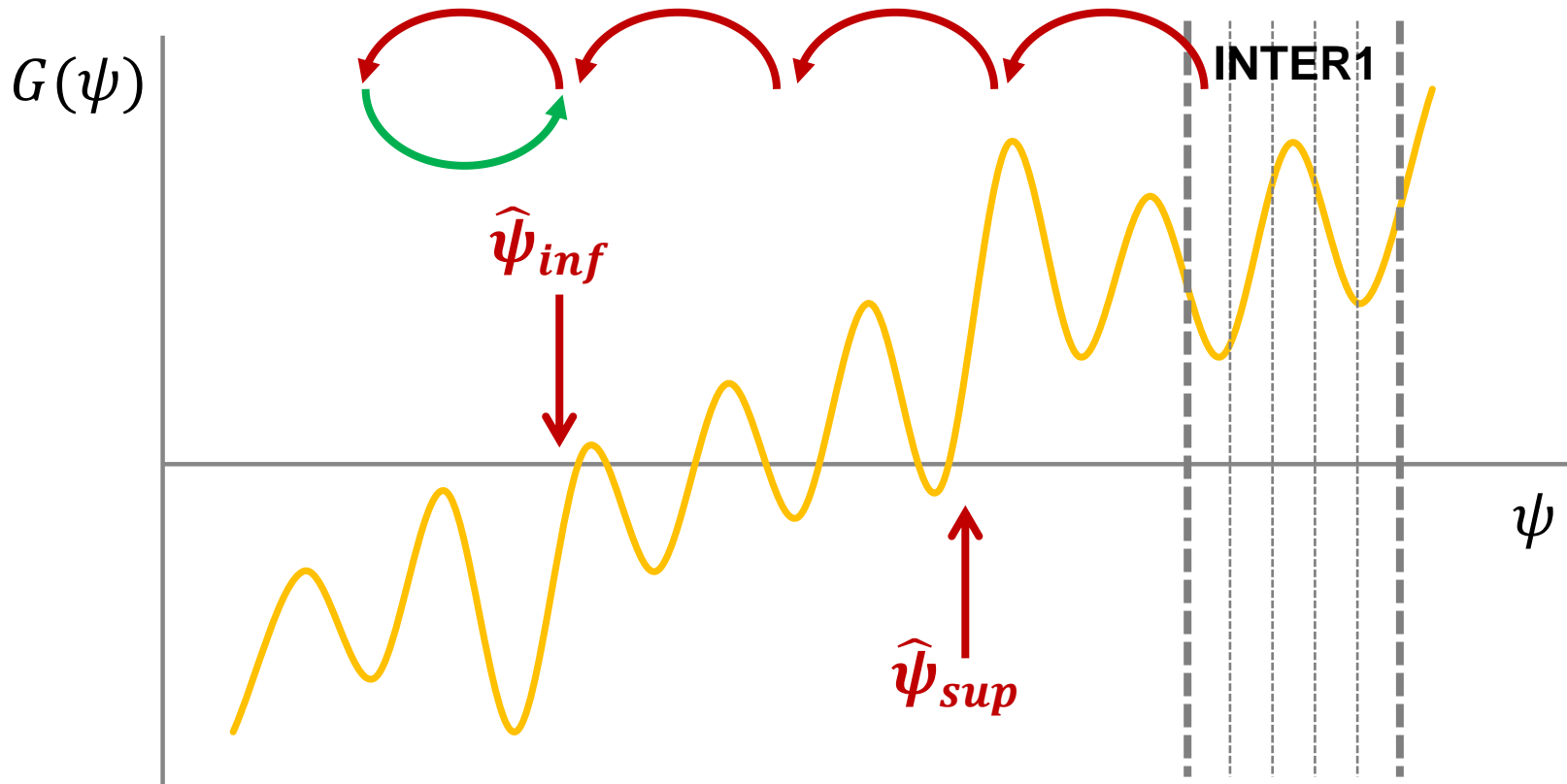


**Cas 1: toutes les valeurs  $G(\psi)$  dans  $INTER1$  sont négatives**

- Continuer de déplacer l'intervalle sur la droite jusqu'à trouver un intervalle de  $\psi$  avec uniquement des valeurs positives pour  $G(\psi)$  (→)
- Revenir à l'intervalle précédent, avec des valeurs positives et négatives pour  $G(\psi)$  (→)
- $\hat{\psi}_{sup}$  = le plus petit  $\psi$  au dessus duquel  $G(\psi') > 0 \quad \forall \psi' > \psi$

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 1:** déterminer l'intervalle  $[\psi_{inf}; \psi_{sup}]$



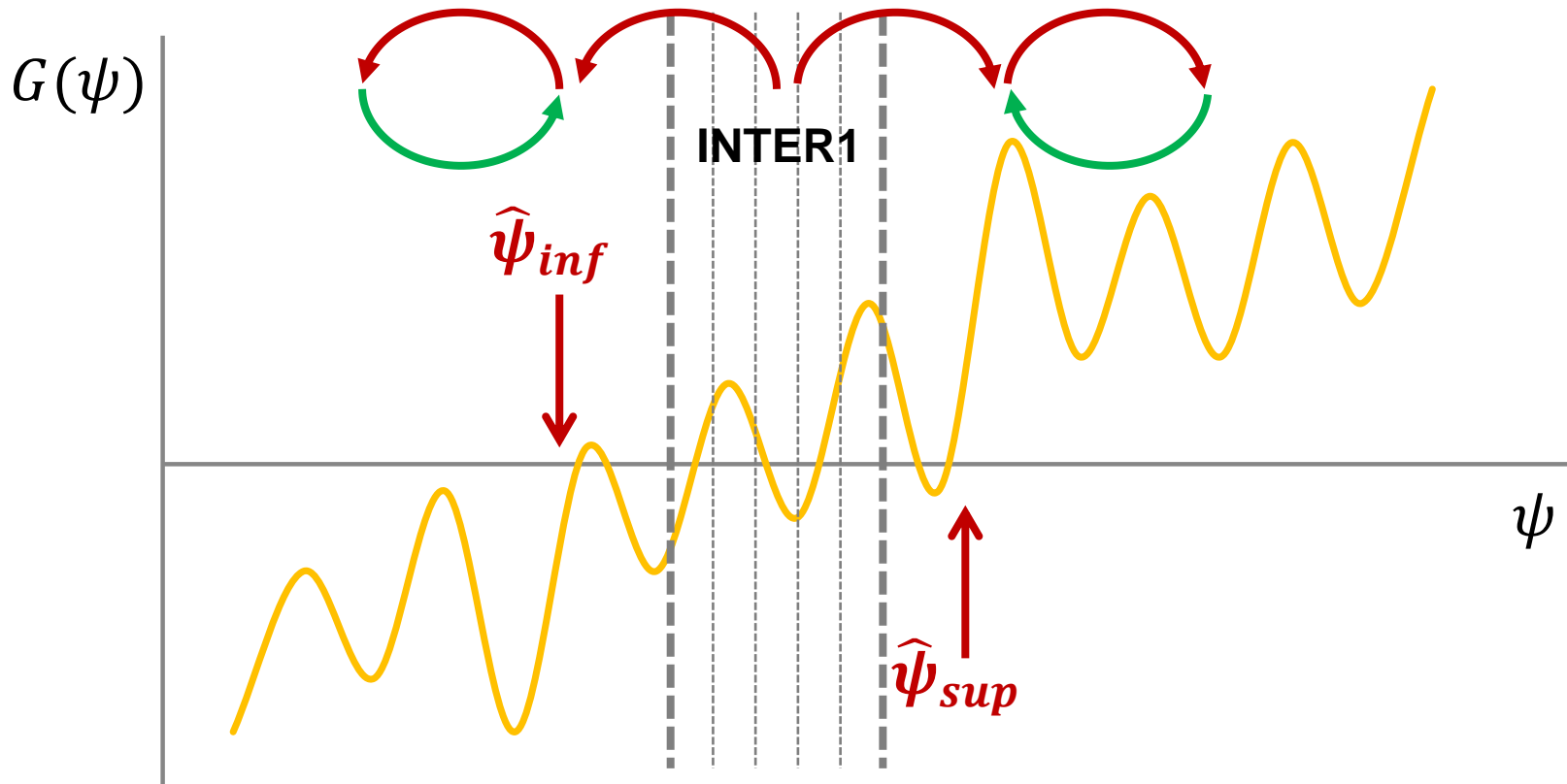
**Cas 2:** toutes les valeurs  $G(\psi)$  dans **INTER1** sont positives

- Déplacer l'intervalle sur la gauche
- $\hat{\psi}_{sup}$  = le plus petit  $\psi$  au dessus duquel  $G(\psi') > 0 \quad \forall \psi' > \psi$
- $\hat{\psi}_{inf}$  = le plus grand  $\psi$  en dessous duquel  $G(\psi') < 0 \quad \forall \psi' < \psi$



# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 1:** déterminer l'intervalle  $[\psi_{inf}; \psi_{sup}]$



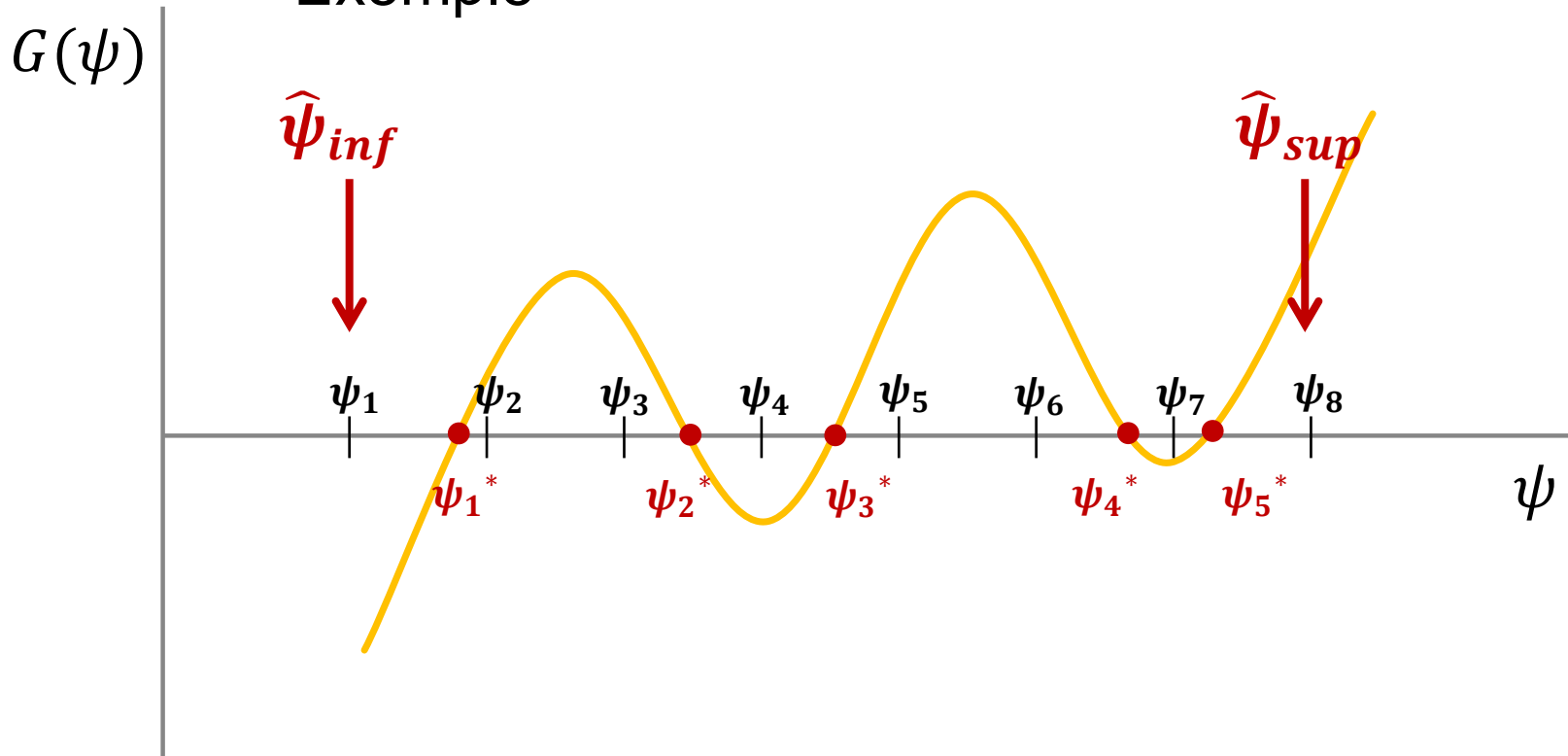
**Case 3: valeurs positives et négatives pour  $G(\psi)$  dans  $INTER1$**

- Déplacer l'intervalle dans les deux directions
- $\hat{\psi}_{sup}$  = le plus petit  $\psi$  au dessus duquel  $G(\psi') > 0 \quad \forall \psi' > \psi$
- $\hat{\psi}_{inf}$  = le plus grand  $\psi$  en dessous duquel  $G(\psi') < 0 \quad \forall \psi' < \psi$

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 2:** estimer avec précision un unique  $\psi^*$  dans  $[\hat{\psi}_{inf}; \hat{\psi}_{sup}]$

Exemple



$\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_8$  ont été observés à l'étape 1

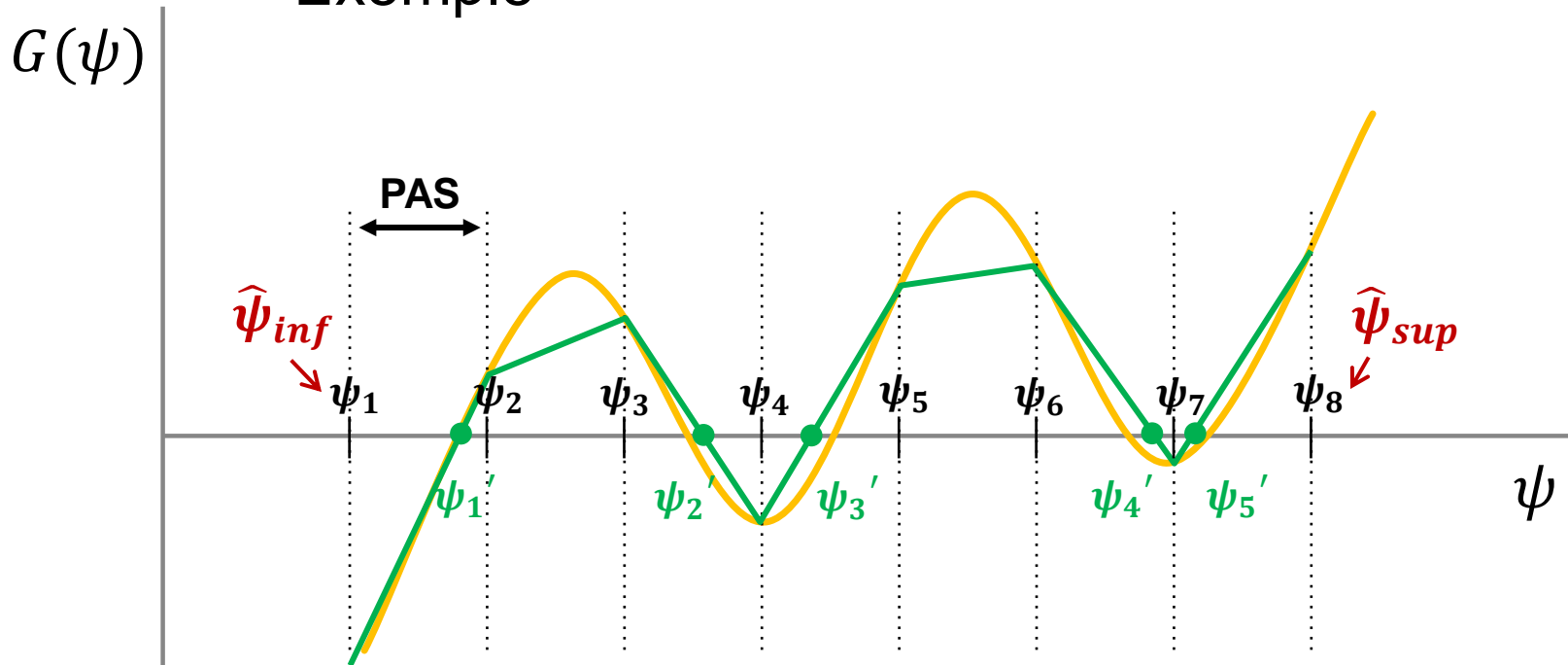
$\psi_1^*, \psi_2^*, \dots, \psi_5^*$  sont les valeurs à estimer

→ pour estimer l'unique  $\psi^* = \psi_1^* - \psi_2^* + \psi_3^* - \psi_4^* + \psi_5^*$

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 2:** estimer avec précision un unique  $\psi^*$  dans  $[\hat{\psi}_{inf}; \hat{\psi}_{sup}]$

## Exemple

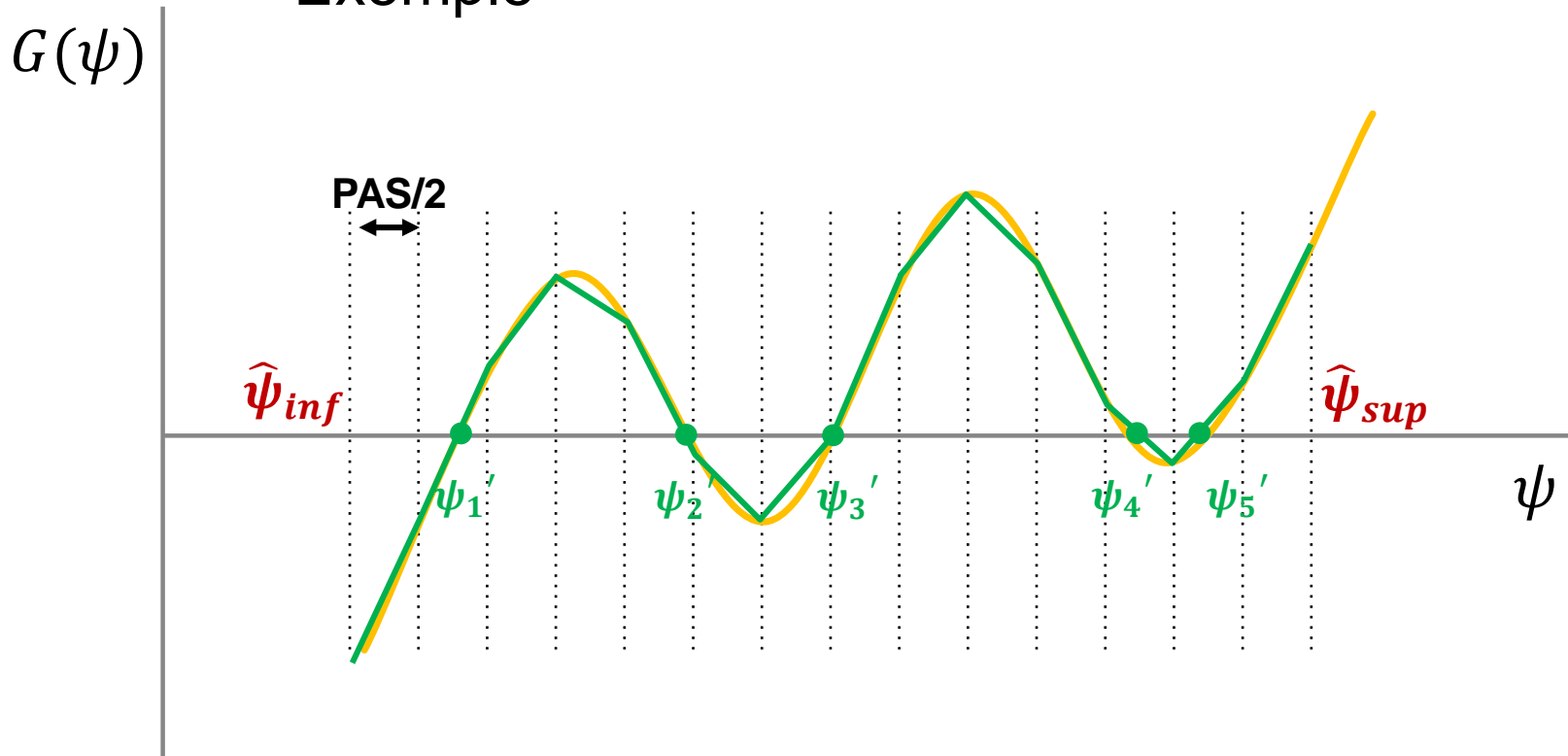


- Approcher la courbe  $G(\psi)$  par une **courbe polygonale**, en joignant par des segments  $G(\psi_1)$  et  $G(\psi_2)$ ,  $G(\psi_2)$  et  $G(\psi_3)$  etc.
- Estimer les intersections entre la courbe polygonale et l'axe des abscisses, notés  $\psi'_1, \psi'_2, \dots, \psi'_5$
- $\psi^{(1)} = \psi'_1 - \psi'_2 + \psi'_3 - \psi'_4 + \psi'_5$  est un **premier estimateur de  $\psi^*$**

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 2:** estimer avec précision un unique  $\psi^*$  dans  $[\hat{\psi}_{inf}; \hat{\psi}_{sup}]$

Exemple



- Répéter le même procédé avec  $PAS/2$
- $\psi'^{(2)} = \psi_1' - \psi_2' + \psi_3' - \psi_4' + \psi_5'$  est un second estimateur de  $\psi^*$

# Algorithme pour estimer le paramètre structurel

**Étape 2**: estimer avec précision un unique  $\psi^*$  dans  $[\hat{\psi}_{inf}; \hat{\psi}_{sup}]$

- $|\psi'^{(2)} - \psi'^{(1)}| \leq 10^{-5}$  ?
  - Notre estimation ne dépend plus de la précision de la courbe polygonale  
**→ STOP**
  - L'estimateur final est  $\psi'^{(2)}$
  
- $|\psi'^{(2)} - \psi'^{(1)}| > 10^{-5}$  ?
  - Répéter le même procédé, avec PAS/4 → nouvel estimateur  $\psi'^{(3)}$
  - $|\psi'^{(3)} - \psi'^{(2)}| \leq 10^{-5}$  ? **→ STOP**, l'estimateur final est  $\psi'^{(3)}$
  - Sinon, continuer avec PAS/8, etc., jusqu'à atteindre la convergence

# Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFT)

*Estimation de l'effet « pur » du traitement*

- Nous avons maintenant estimé le paramètre structurel du modèle RPSFT ( $\alpha$  dans le cas de *treatment switching*,  $\beta_{pbo}$  et  $\beta_{trt}$  dans le cas des *noisy event*)
- Nous utilisons les temps :
  - **Patients avec switch/noisy event** : temps hypothétiques de survie, i.e. temps où **l'effet traitement/noisy event est enlevé**
  - **Les autres patients** : temps de survie observés
- Alors nous comparons les groupes de traitement en utilisant **un modèle de Cox**.

# Sommaire

---

## 1) Introduction

## 2) RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time models)

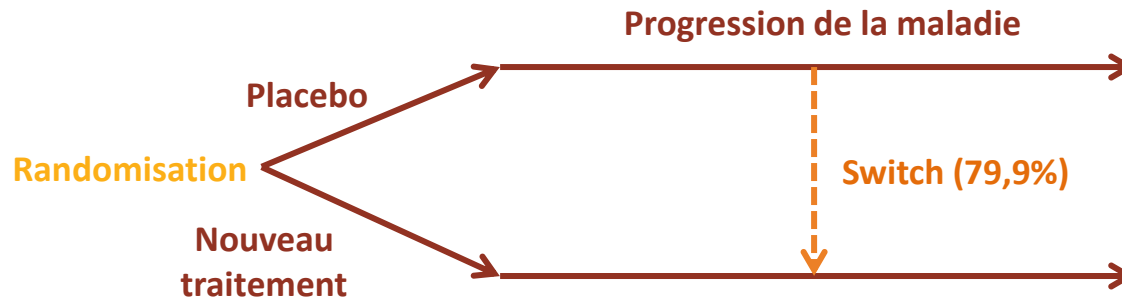
## 3) Évaluation de la nouvelle méthode

- Avec des scénarios de simulations
- Application sur deux études Novartis

## 4) Conclusion

# Application de RPSFT dans le cas de Treatment Switching

- Essai clinique de phase III, randomisé et en double-aveugle,
- Nouveau traitement VS Placebo
- Patients avec cancer métastatique du rein



- Pour des raisons éthiques, les patients recevant le placebo peuvent bénéficier du nouveau traitement après une progression de la maladie.
- Les patients passant du Placebo au Nouveau traitement ont un meilleur pronostic de survie que les patients restant sous Placebo

→ Analyse secondaire : effet « pur » du Nouveau traitement sur la survie globale



# Résultats

- Analyse en intention de traiter :

HR=1,152 (IC 95% : [0,869;1,1526])

- Avec RPSFT et le nouvel algorithme (initialisé arbitrairement)

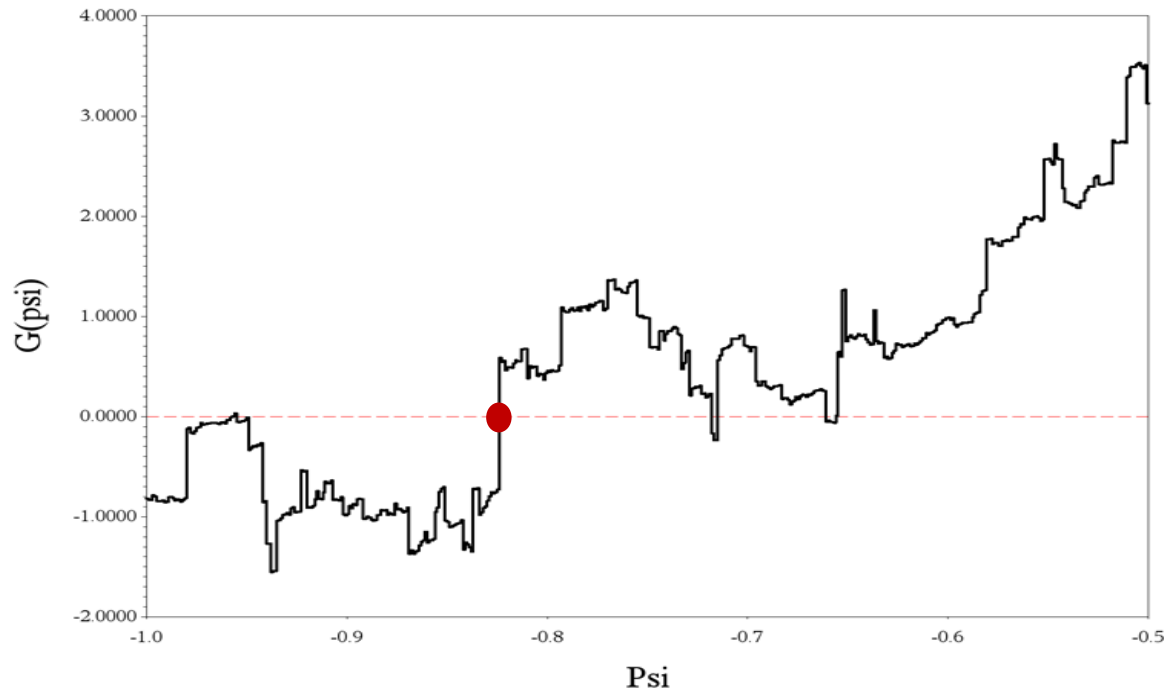
- Paramètre structurel estimé :  $\psi^* = -0,8189$  ( $e^{-\psi^*} = 2,27$ )
- Effet « pur » du traitement (Modèle de Cox) :

HR=1,871 (IC 95% : [1,329;2,635])

- Test de la robustesse de la méthode à l'initialisation de l'algorithme

# Tracé de la statistique de test

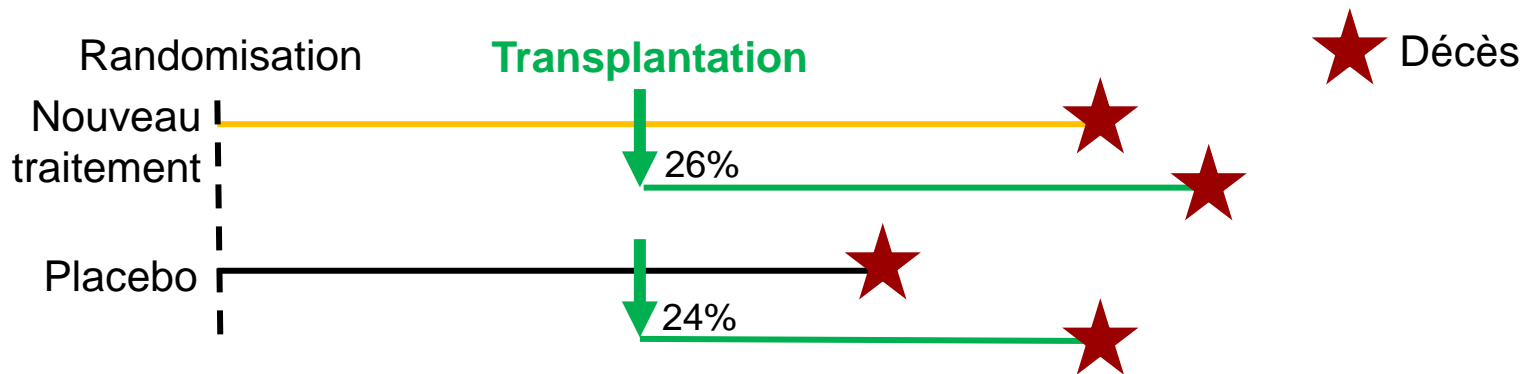
- Plusieurs intervalles de départ testés
- L'estimateur final du paramètre structurel est presque toujours environ égal à -0,82 (formule de White)



- Toutes les racines ne sont pas toujours détectées
- Un cas où seule une racine locale est détectée

# Application de RPSFT dans le cas de Noisy Events (Transplantations)

- Essai clinique de phase III, randomisé et en double-aveugle
- Nouveau Traitement VS Placebo
- Patients diagnostiqués avec une AML - mutation FLT3



- Les transplantations prolongent la survie de tous les patients (~ + 10 mois selon les hypothèses du protocole)
- Pas de traitement reçu après la transplantation → HR=1 pour les patients recevant une transplantation

# Résultats

- Vraies données actuellement indisponibles à Novartis (travail avec un groupe externe) → données simulées
- Méthode RPSFT appliquée dans un sous-groupe des patients de l'étude (ceux susceptibles d'avoir une transplantation)

	Effet traitement	Médiane de survie [IC 95%] Groupe pbo	Médiane de survie [IC 95%] Groupe trt	Puissance (%)
<b>Vraies valeurs</b>	<b>1,4</b>	<b>13,9</b>	<b>19,6</b>	<b>90,0</b>
<b>ITT</b>	<b>1,30</b> [1,09;1,53]	<b>15,46</b> [13,24;17,98]	<b>20,73</b> [17,68;24,30]	84,8
<b>Censure à la Transplantation</b>	<b>1,41</b> [1,14;1,71]	<b>13,93</b> [11,73;16,61]	<b>19,62</b> [16,47;23,31]	92,1
<b>RPSFT</b>	<b>1,41</b> [1,14;1,72]	<b>13,94</b> [11,78;16,46]	<b>19,65</b> [16,52;23,22]	93,7

# Sommaire

---

- 1) Introduction
- 2) RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time models)
- 3) Évaluation de la nouvelle méthode
- 4) Conclusion

# Conclusion

Méthode performante et prometteuse, mais à tester encore de façon exploratoire sur des études passées et futures

## ■ Simulations et Application 2 (Transplantations)

- Bonnes estimations de l'effet du traitement et des médianes de survie avec RPSFT
- Résultats biaisés de l'analyse en censurant au temps de NE pas toujours montrés

## ■ Application 1 (Treatment Switching) :

- Performance et robustesse de l'algorithme MAIS un cas où l'estimateur du paramètre structurel est une racine locale
- Formule de White pertinente
  - Tracé de la statistique de test
  - Initialisation : Intervalle relativement large avec peu de valeurs

!!! RPSFT dans le cas de Noisy Events : les groupes comparés ne sont pas randomisés, donc potentiellement non comparables

→ estimer l'effet du NE dans une sous-population

---

Merci de votre attention.

# Principales références

- Korhonen et al. (2012). Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. *J Biopharm Stats*, **22**: 1258-1271.
- Robin and Tsiatis (1991). Correction for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, **20**: 2609-2631.
- White et al. (1999). Randomization-based methods for correcting for treatment changes: examples from the CONCORDE trial. *Statist. Med*, **18**: 2617-2634.
- Zuber et al. (2010). Correcting overall survival (OS) effect for the impact of cross-over via rank-preserving structural failure time (RPSFT) model: Case of mRCC RECORD-1 trial of everolimus (EVE). *J Clin Oncol*, **28**: 15s (suppl; abstr 4690). ASCO 2010.

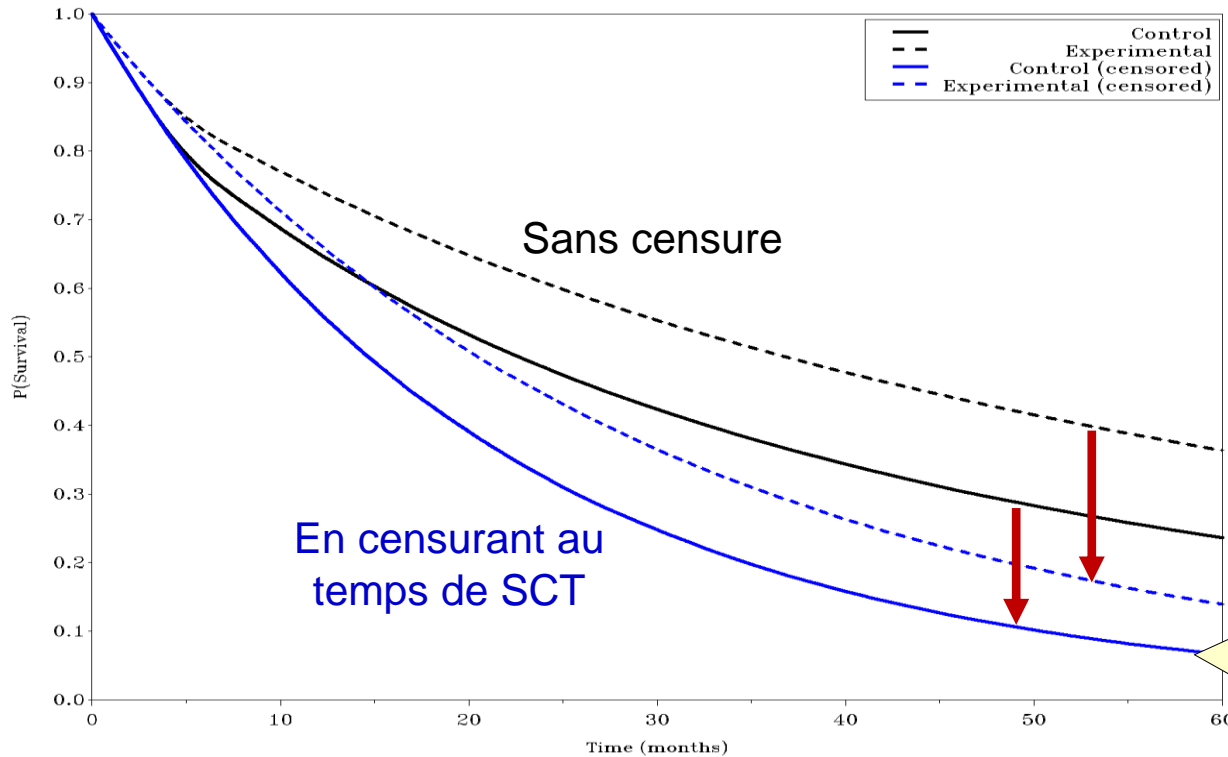


---

# Complément

# Analyse en censurant au temps de NE

## *Impacts possibles*



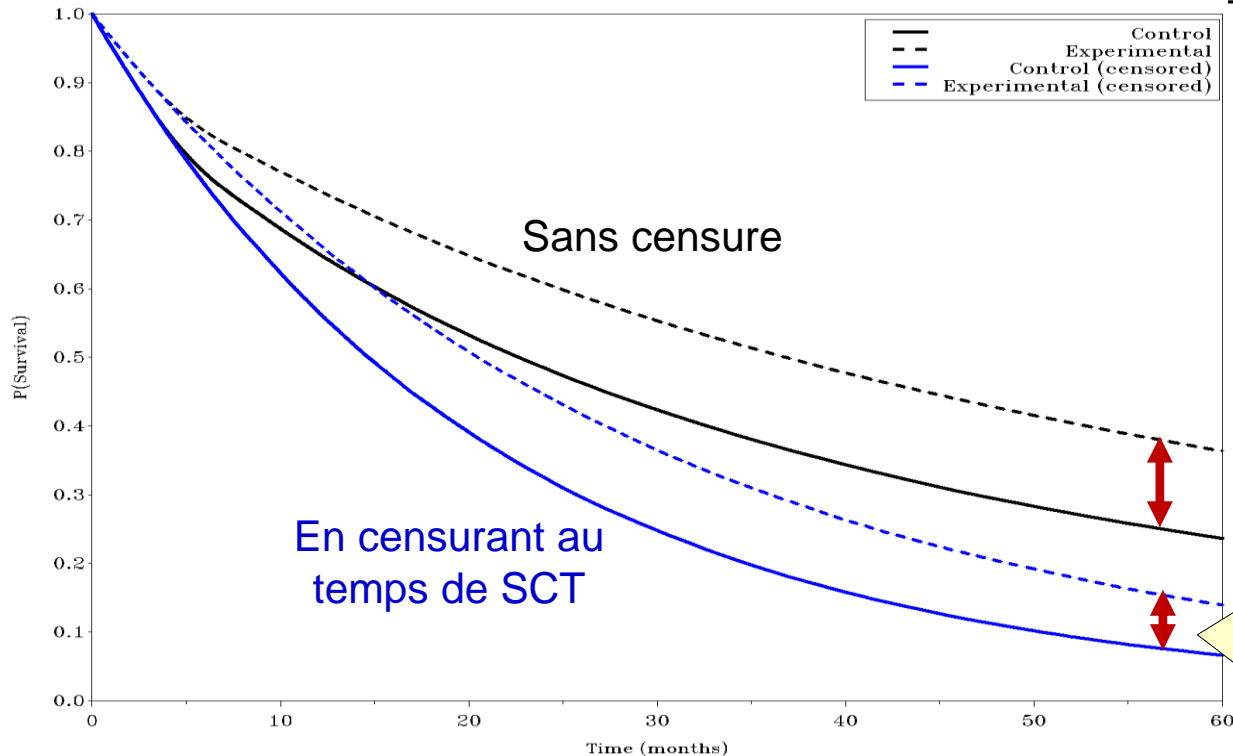
Hypothèses pour ce scénario :

- 15% SCTs dans bras Pbo
- 25% SCTs dans bras Trt

Courbes de KM  
apparaissent moins  
favorables qu'en réalité

# Analyse en censurant au temps de NE

## *Impacts possibles*



Hypothèses pour ce scénario :

- 15% SCTs dans bras Pbo
- 25% SCTs dans bras Trt

Plus de SCT dans le bras Trt que dans le bras Pbo  
→ Plus petite différence qu'en réalité