



MODÈLE DE COX LORSQUE L'HYPOTHÈSE DE PROPORTIONNALITÉ DES RISQUES INSTANTANÉS N'EST PAS RESPECTÉE

ROMAIN MASSAL

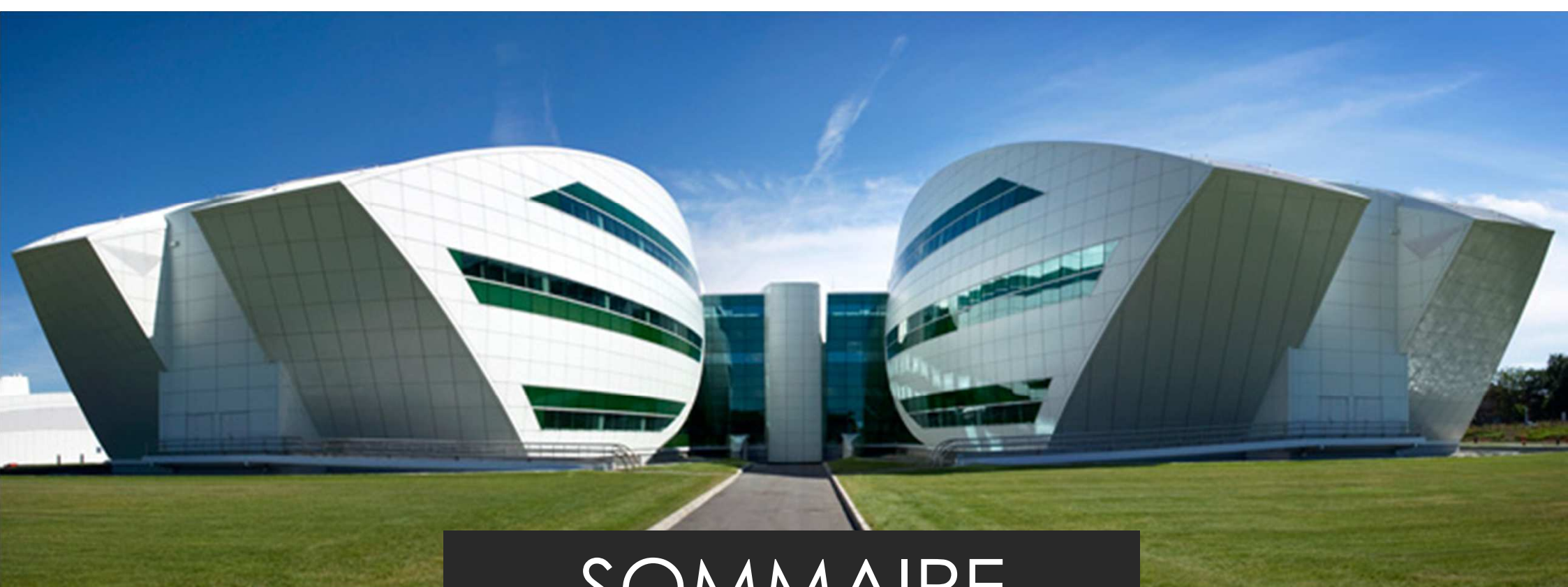
SANDRINE ROYE – LIONEL TRUQUET



Pierre Fabre



École nationale
de la statistique
et de l'analyse
de l'information



SOMMAIRE

01

Laboratoires
Pierre Fabre

02

Mélanome –
Phase III

03

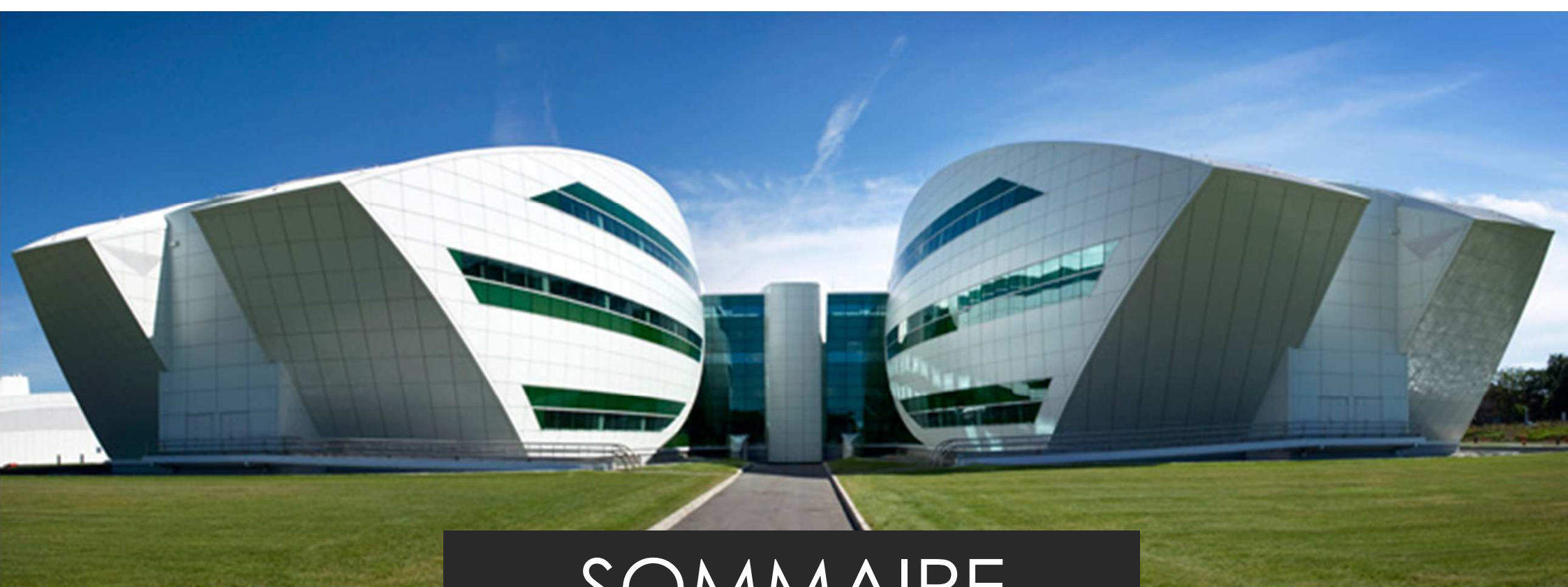
Invalidité des
hypothèses

04

Construction
du modèle

05

Amélioration –
Conclusion



SOMMAIRE

01

Laboratoires
Pierre Fabre

02

Mélanome –
Phase III

03

Invalidité des
hypothèses

04

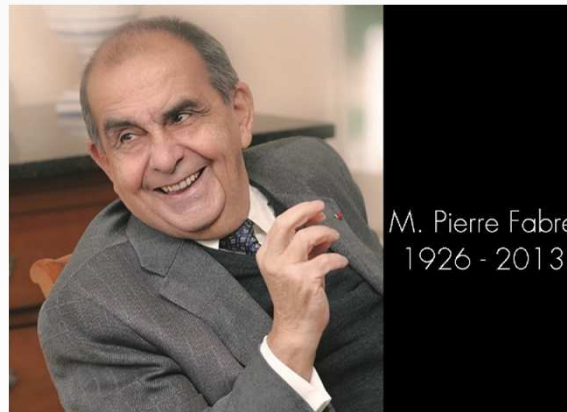
Construction
du modèle

05

Amélioration –
Conclusion

LABORATOIRES PIERRE FABRE

D'UNE PHARMACIE CASTRAISE AU LABORATOIRE MONDIAL



- 1951 : Ouverture de la Pharmacie Pierre Fabre (Castres)
- 1959 : Lancement du Cyclo 3
- 1962 : Assemblée constitutive des Laboratoires Pierre Fabre
- ...
- 2018 : 3^{ème} groupe pharmaceutique privé français
2nd laboratoire dermo-cosmétique mondial

LABORATOIRES PIERRE FABRE

UNE IDENTITÉ FRANÇAISE

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

EAU THERMALE
Avène

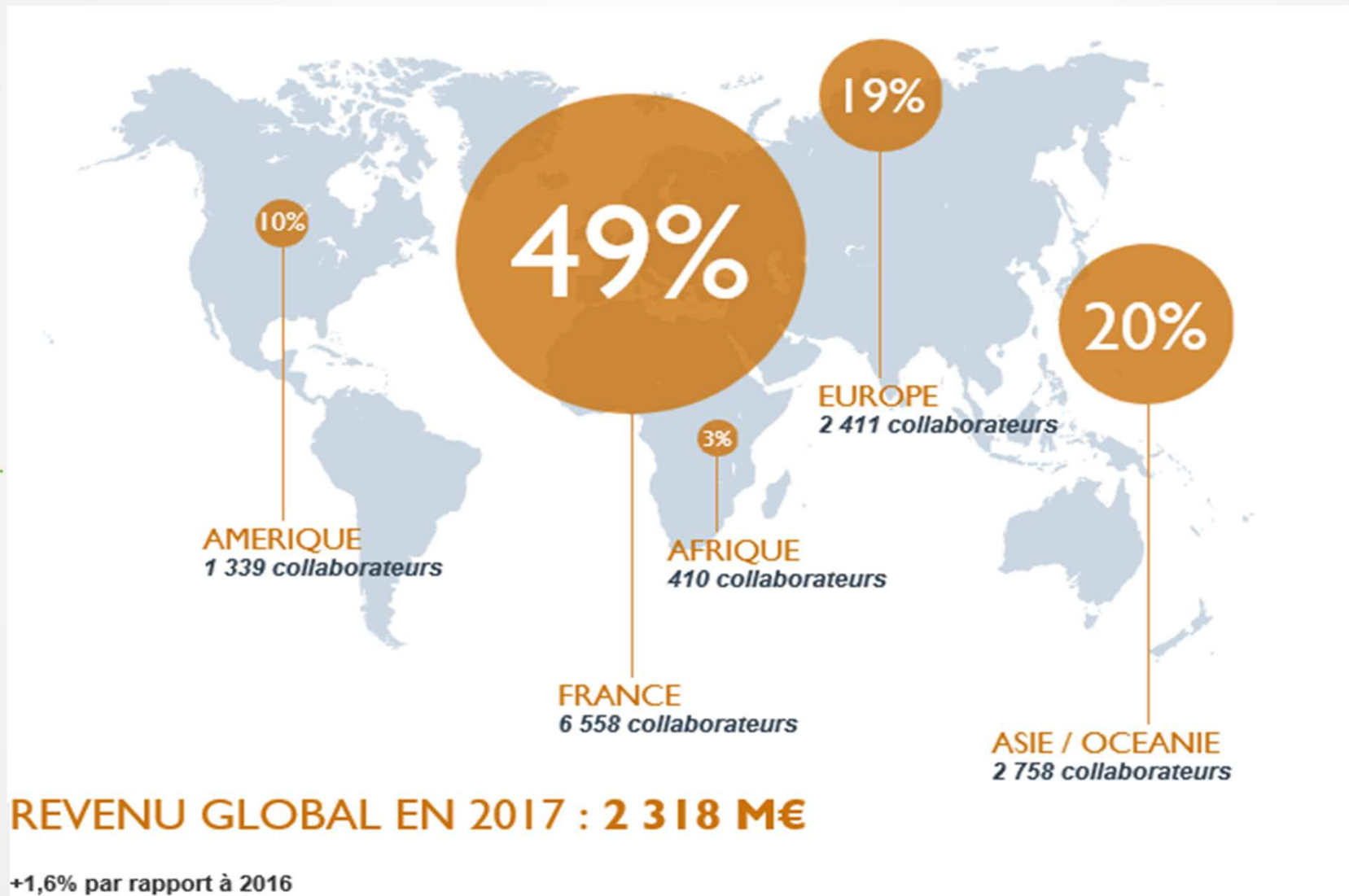
DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

ELANCYL
LABORATOIRE



REVE
FURTERER
PARIS

GALÉNIC
PARIS



LABORATOIRES

KLORANE

BOTANIQUE DE PRECISION

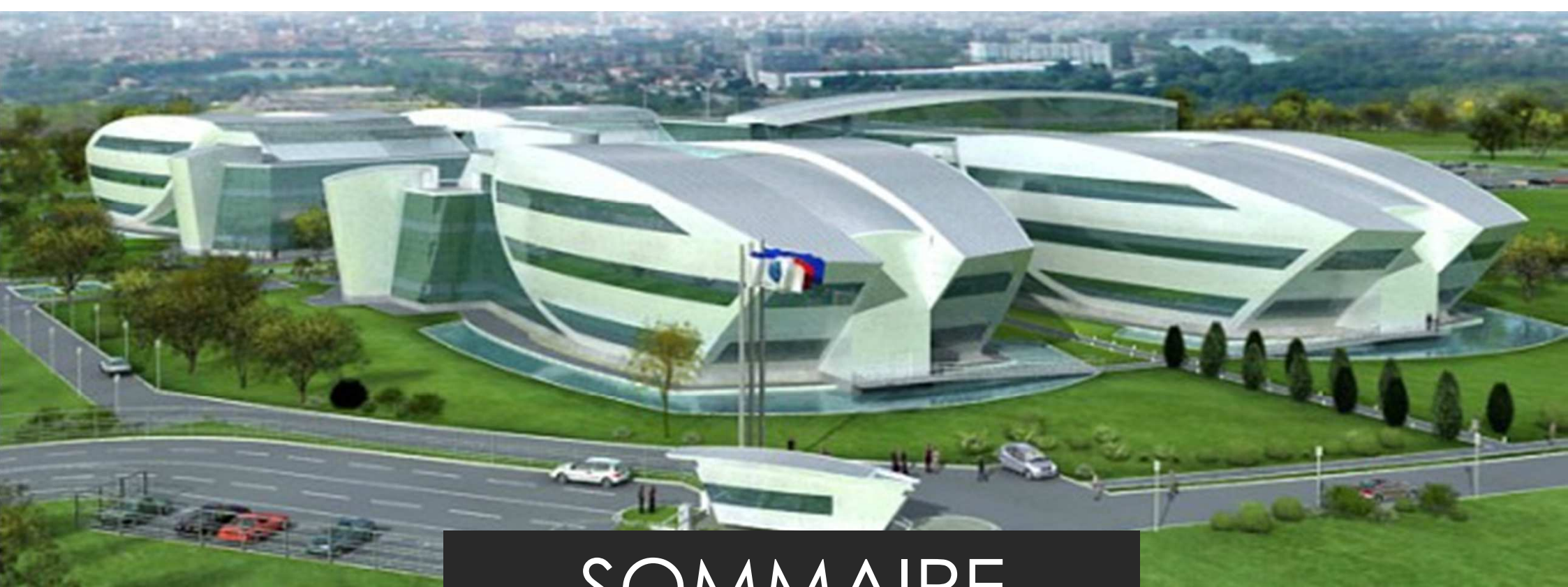
naturactive
LABORATOIRES PIERRE FABRE

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

Pierre Fabre
HEALTH CARE


Pierre Fabre
Médicament

Pierre Fabre
ORAL CARE



SOMMAIRE

01

Laboratoires
Pierre Fabre

02

Mélanome –
Phase III

03

Invalidité des
hypothèses

04

Construction
du modèle

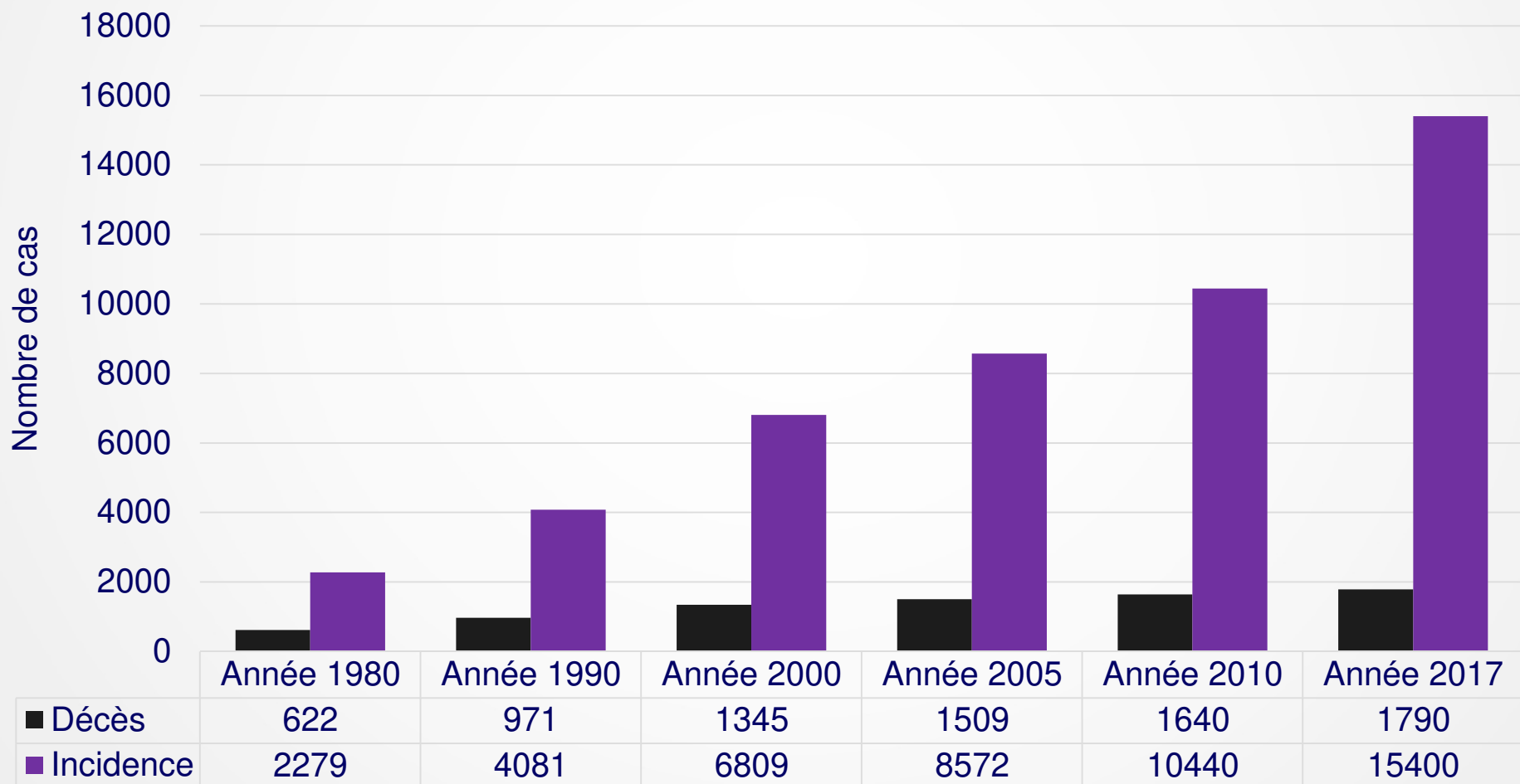
05

Amélioration –
Conclusion

LE MÉLANOME

UNE MALADIE EN EXPANSION

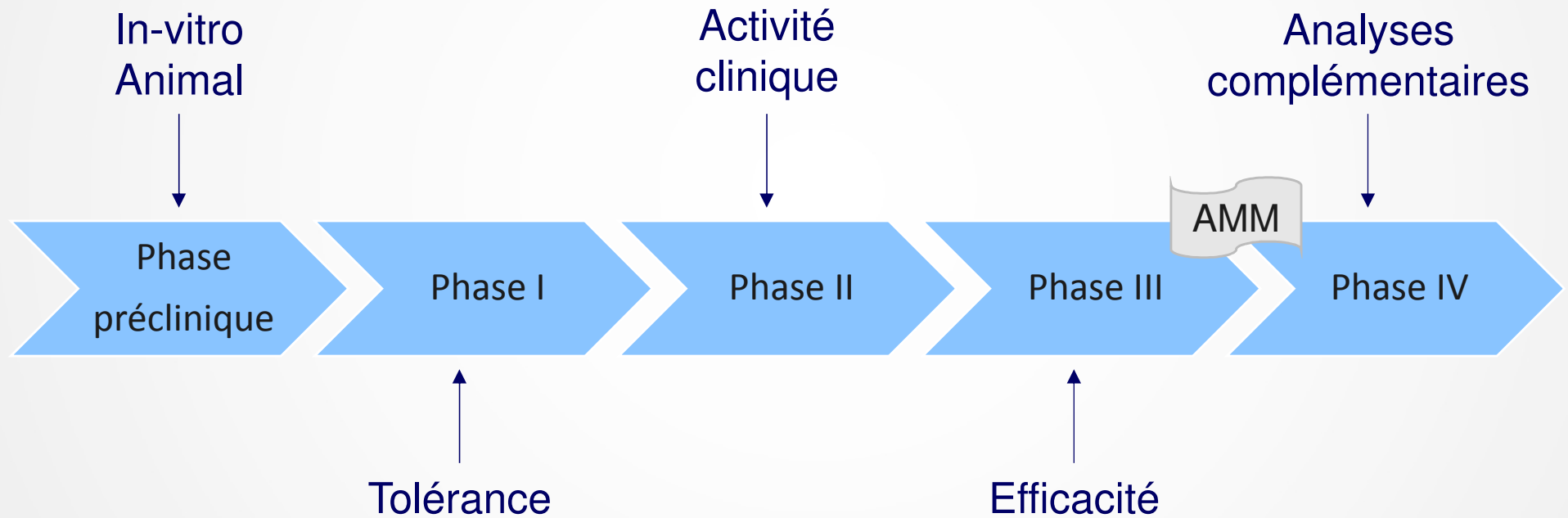
Incidence et mortalité du mélanome en France



Source : Institut National du Cancer

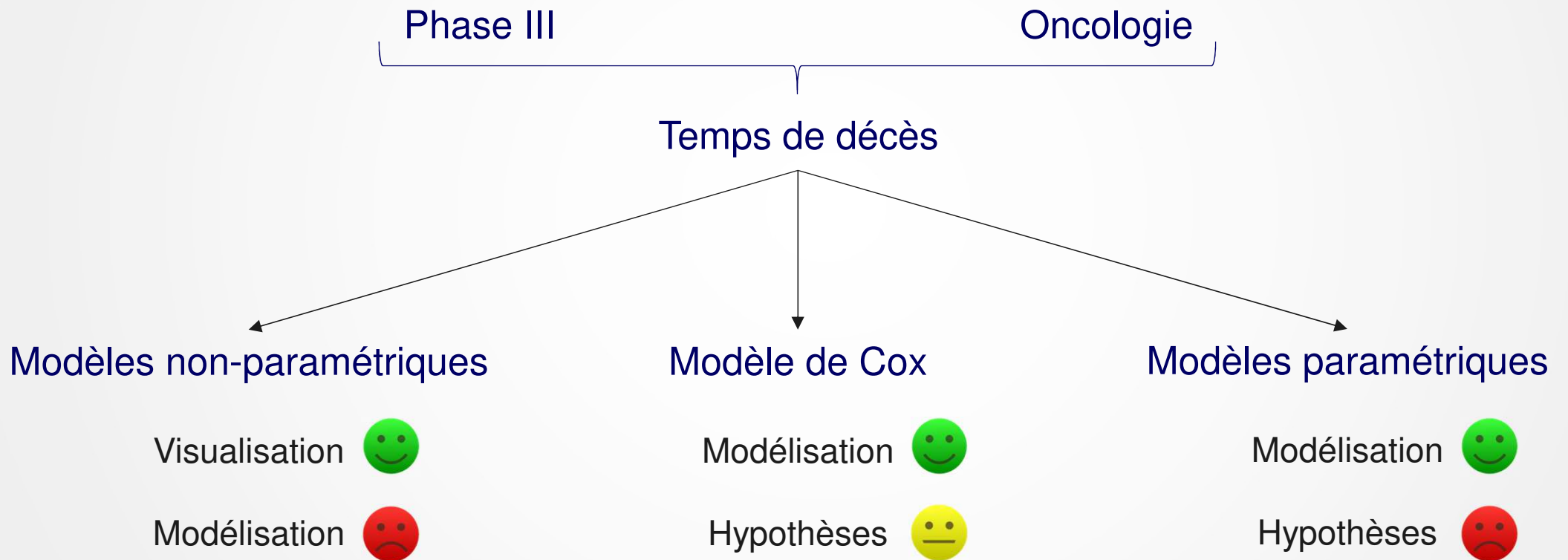
DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

PROCESSUS EN 5 ÉTAPES



NOTRE ÉTUDE

DONNÉES DE SURVIE

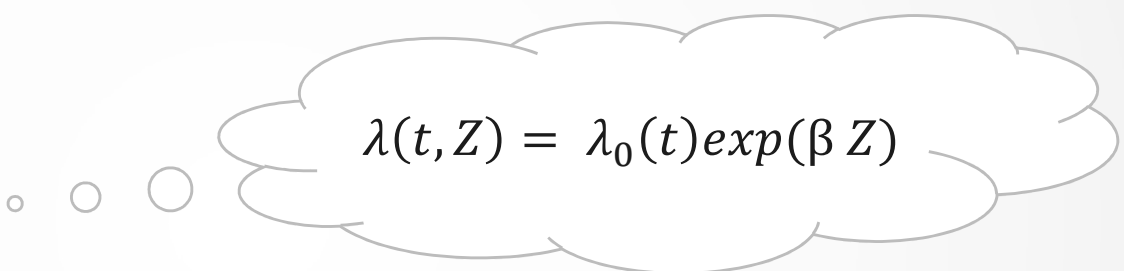


NOTRE ÉTUDE

MODÈLE DE COX

Deux hypothèses centrales :

- Log-linéarité


$$\lambda(t, Z) = \lambda_0(t) \exp(\beta Z)$$

- Proportionnalité des risques instantanés

$$\frac{\text{Risque de décès du patient A}}{\text{Risque de décès du patient B}} = \text{constant}$$

OBJECTIFS

HYPOTHÈSE DE HASARDS PROPORTIONNELS (HHP)

- Détecter la non-validité des hypothèses
- Résoudre ces problèmes
- Construire un modèle de Cox multivarié

NOTRE ÉTUDE

NOS DONNÉES



Traitement



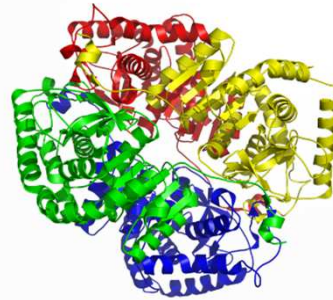
Continent



Genre

Temps de décès

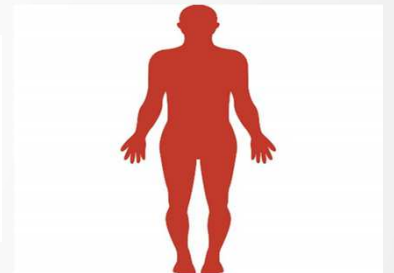
~



LDH



Âge



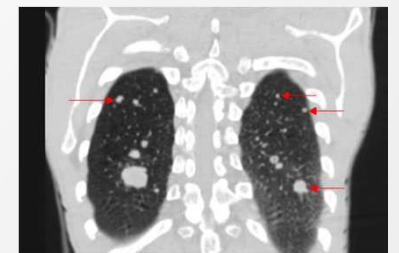
Nombre d'organes
touchés



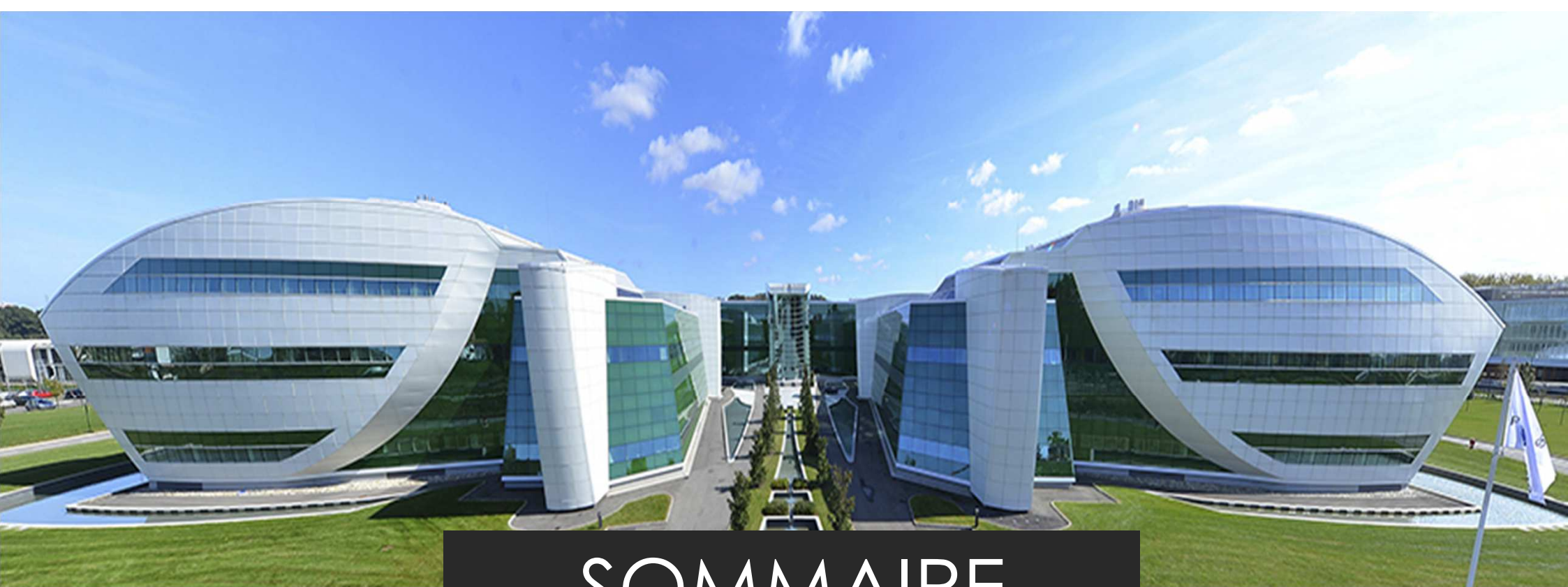
Maladie viscérale



Site de la tumeur



Métastases



SOMMAIRE

01

Laboratoires
Pierre Fabre

02

Mélanome –
Phase III

03

Invalidité des
hypothèses

04

Construction
du modèle

05

Amélioration –
Conclusion

MISE EN ÉVIDENCE D'UN PROBLÈME

L'EMBARRAS DU CHOIX

Graphe de la survie en fonction du temps

Résidus de Cox-Snell

Test d'interaction avec le temps

Résidus de Déviance

Estimation du Kernel-Smoothed Hazard

Graphe du log(risque cumulé) en fonction du temps

Transformation cloglog

Découpage par intervalle

Différence des log(risque cumulé)

Résidus de Martingale

Graphe d'Anderson

Graphe du risque cumulé en fonction du temps

MISE EN ÉVIDENCE D'UN PROBLÈME

L'EMBARRAS DU CHOIX

Résidus de Schoenfeld

Résidus de Score (Lin, Wei, Ying)

MISE EN ÉVIDENCE D'UN PROBLÈME

RÉSIDUS DE SCHOENFELD

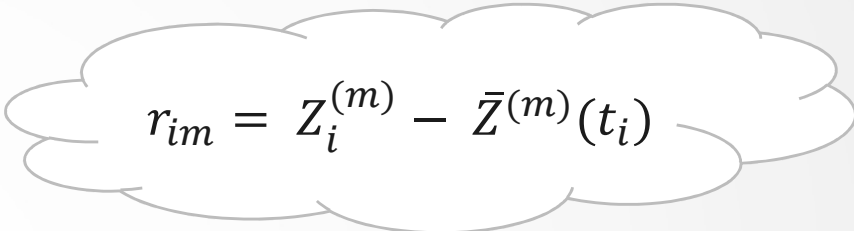
À chaque temps de décès t_i ,

Différence entre

Profil du patient décédé à t_i

et

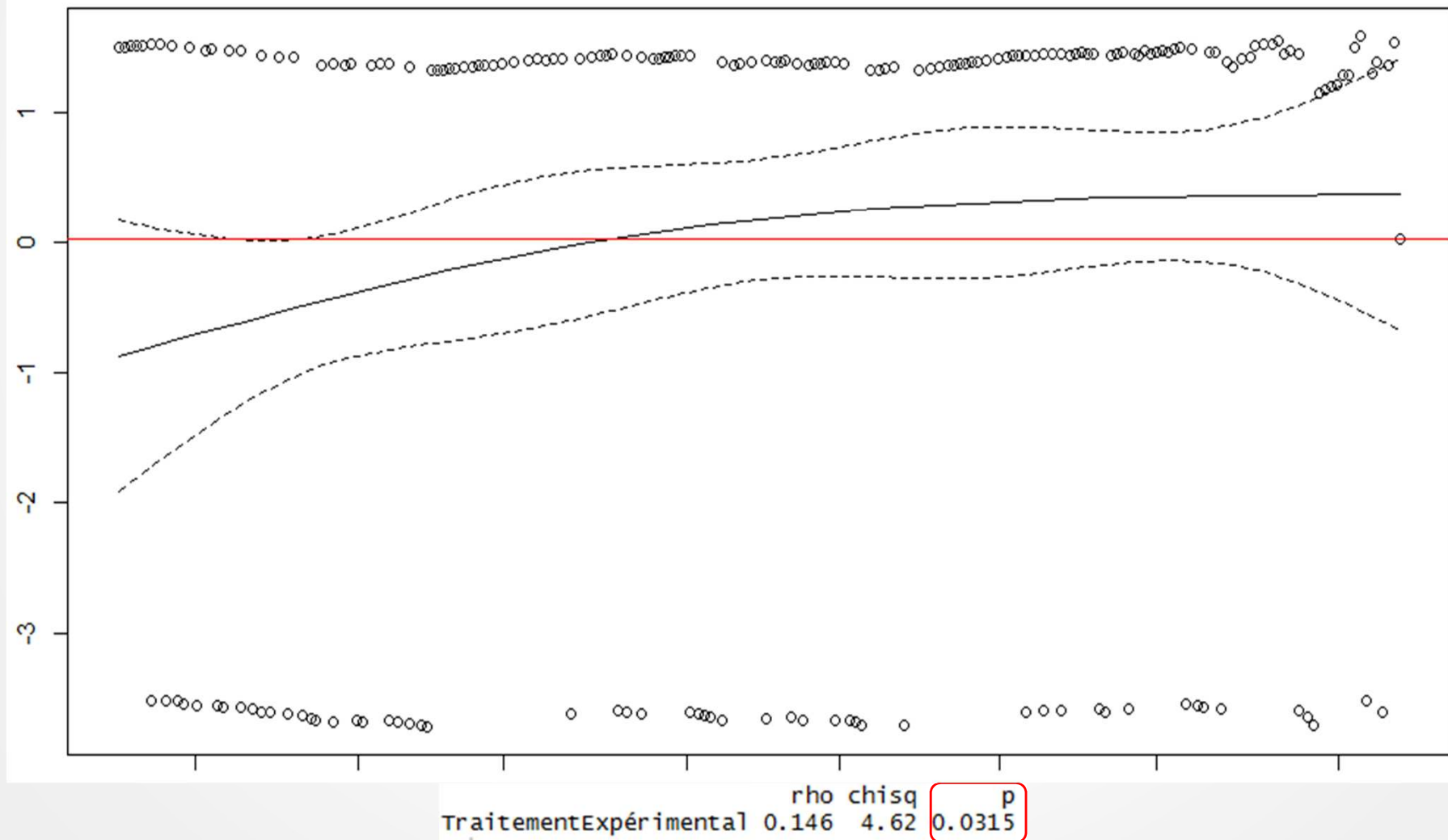
Profil des patients encore à risque juste avant t_i


$$r_{im} = Z_i^{(m)} - \bar{Z}^{(m)}(t_i)$$

MISE EN ÉVIDENCE D'UN PROBLÈME

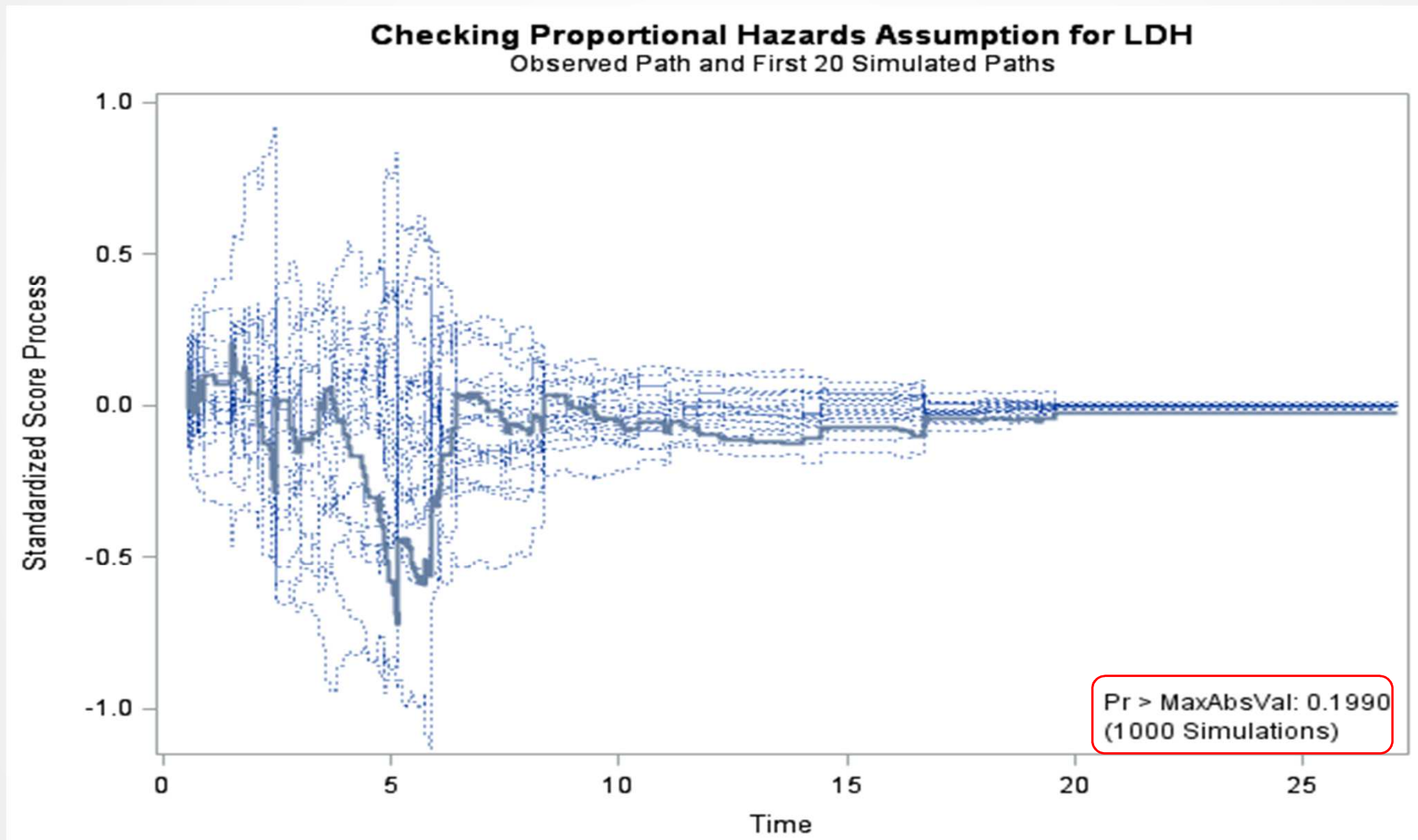
RÉSIDUS DE SCHOENFELD

Résidus de Schoenfeld pour le traitement



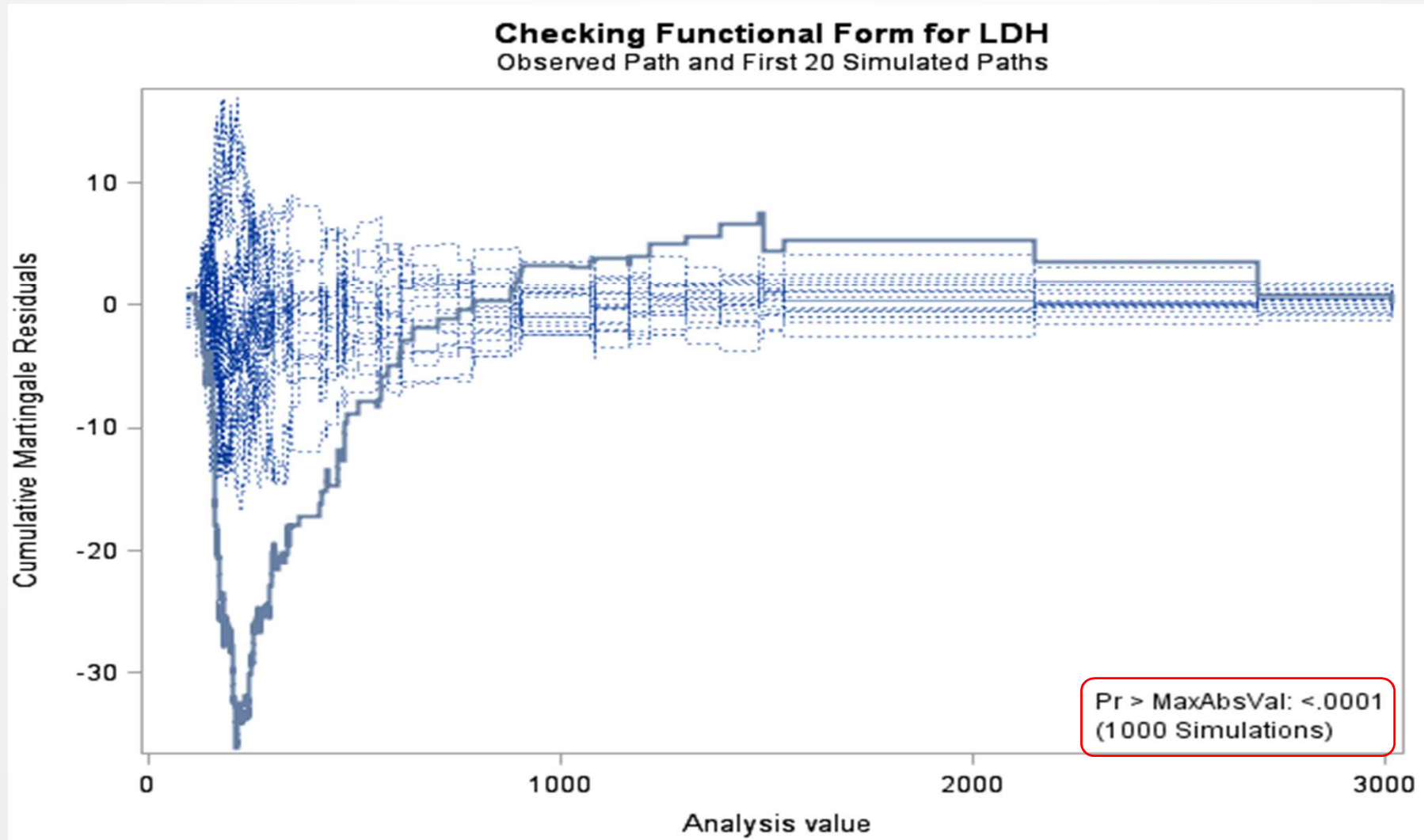
MISE EN ÉVIDENCE D'UN PROBLÈME

SIMULATIONS DE LIN, WEI ET YING



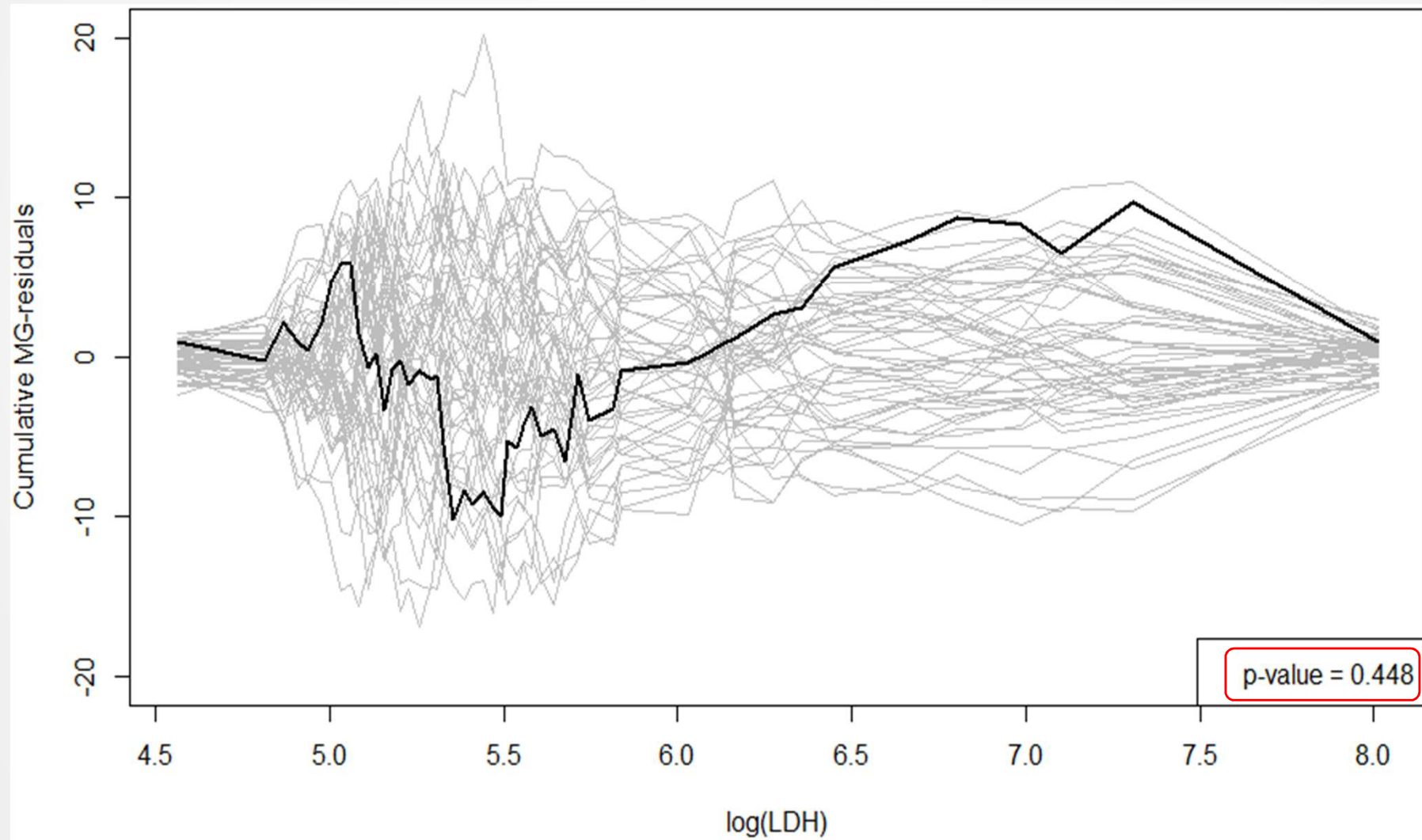
MISE EN ÉVIDENCE D'UN PROBLÈME

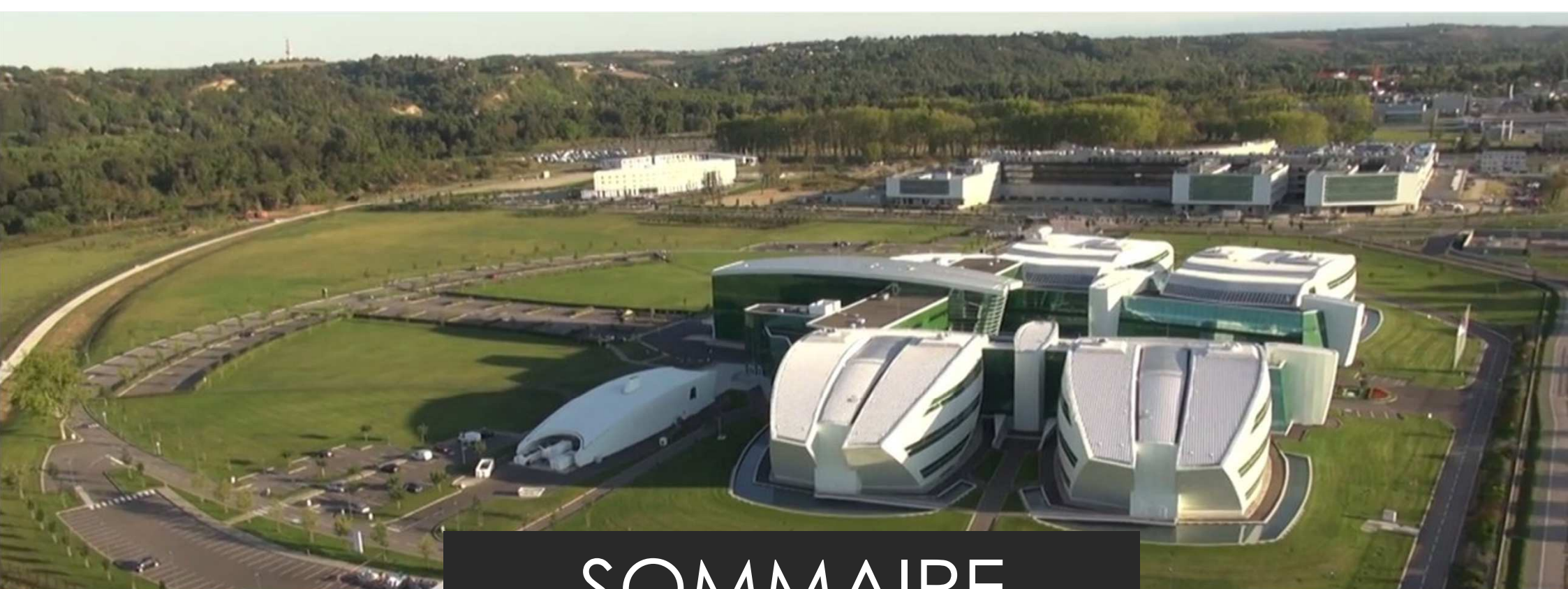
SIMULATIONS DE LIN, WEI ET YING



MISE EN ÉVIDENCE D'UN PROBLÈME

SIMULATIONS DE LIN, WEI ET YING





SOMMAIRE

01 | Laboratoires
Pierre Fabre

02 | Mélanome –
Phase III

03 | Invalidité des
hypothèses

04 | Construction
du modèle

05 | Amélioration –
Conclusion

CONSTRUCTION DU MODÈLE

SANS TENIR COMPTE DES HYPOTHÈSES ...

Variables	Modalités	Hazard Ratio	p-value	Intervalle de Confiance
Traitement	Exp vs <u>Réf</u>	0.921	0.596	[0.678 ; 1.251]
LDH		1.001	< 0.001	[1.001 ; 1.001]
Genre	H vs <u>F</u>	1.590	0.003	[1.177 ; 2.147]
Viscérale	Oui vs <u>Non</u>	1.785	0.036	[1.038 ; 3.068]
Site	Méla vs <u>Inco.</u>	4.096	0.017	[1.294; 12.962]
Âge		1.015	0.006	[1.004 ; 1.026]
NbOrg	>=3 vs <=2	1.317	0.139	[0.914 ; 1.896]
AIC = 1537				
Rapport de Vraisemblance : < 0.001				

CONSTRUCTION DU MODÈLE

INVALIDITÉ DES HYPOTHÈSES

- Proportionnalité des risques instantanés :

Traitement (p-value = 0,03)

Métastases (p-value = 0,06)

Âge (p-value = 0,04)

- Log-linéarité :

Taux de LDH \longrightarrow $\log(\text{LDH})$

CONSTRUCTION DU MODÈLE

RÉSOUTRE LES PROBLÈMES

- Stratification ?

Efficace 😊

Pas d'estimation de l'effet 😐

Pas pour les variables continues 😞

⚠ Ne pas avoir beaucoup de variables à corriger 😞

- Interaction Variable – Temps ?

Efficace 😊

Estimation de l'effet 😊

Réalisable pour les variables continues 😊

⚠ Interprétation des résultats plus difficile 😞

CORRECTION DU MODÈLE

CONSÉQUENCES

- Modèle non corrigé

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 \text{Traitement} + \beta_2 \text{LDH} + \beta_3 \text{Genre} + \beta_4 \text{Viscérale} + \beta_5 \text{Site} + \beta_6 \text{Age} + \beta_7 \text{NbOrg})$$

Variables	Modalités	Hazard Ratio	p-value	Intervalle de Confiance
Traitement	Exp vs Réf	0.921	0.596	[0.678 ; 1.251]
LDH		1.001	< 0.001	[1.001 ; 1.001]

- Modèle corrigé

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 \text{Traitement} + \beta_3 \log(\text{LDH}) + \beta_4 \text{Genre} + \beta_7 \text{Viscérale} + \beta_5 \text{Site} + \beta_6 \text{NbOrg} + \beta_2 \text{Traitement} \times \sqrt{t})$$

Variables	Modalités	Hazard Ratio	p-value	Intervalle de Confiance
Traitement	Exp vs Réf	0.275	0.008	[0.106 ; 0.716]
Traitement x \sqrt{t}		1,603	0.012	[1.106 ; 2.323]
Log (LDH)		2.209	< 0.001	[1.764 ; 2.766]

CORRECTION DU MODÈLE

LDH, UN INDICATEUR DE SANTÉ

	Différence de LDH entre deux patients						
	20 u/L	40 u/L	60 u/L	80 u/L	100 u/L	200 u/L	500 u/L
$HR_{LDH+ vs LDH-}$	10.74	18.61	25.66	32.23	38.46	66.62	137.7

$$\frac{\text{Risque de décès d'un patient au taux 400 u/L}}{\text{Risque de décès d'un patient au taux 200 u/L}} = 66.62$$

CORRECTION DU MODÈLE

CONSÉQUENCES

- Modèle non corrigé

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 \text{Traitement} + \beta_2 \text{LDH} + \beta_3 \text{Genre} + \beta_4 \text{Viscérale} + \beta_5 \text{Site} + \beta_6 \text{Age} + \beta_7 \text{NbOrg})$$

Variables	Modalités	Hazard Ratio	p-value	Intervalle de Confiance
Traitement	Exp vs <u>Réf</u>	0.921	0.596	[0.678 ; 1.251]
LDH		1.001	< 0.001	[1.001 ; 1.001]

- Modèle corrigé

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 \text{Traitement} + \beta_3 \log(\text{LDH}) + \beta_4 \text{Genre} + \beta_7 \text{Viscérale} + \beta_5 \text{Site} + \beta_6 \text{NbOrg} + \beta_2 \text{Traitement} \times \sqrt{t})$$

Variables	Modalités	Hazard Ratio	p-value	Intervalle de Confiance
Traitement	Exp vs <u>Réf</u>	0.275	0.008	[0.106 ; 0.716]
Traitement x \sqrt{t}		1,603	0.012	[1.106 ; 2.323]
Log (LDH)		2.209	< 0.001	[1.764 ; 2.766]

CORRECTION DU MODÈLE

INTERPRÉTATION

	Temps de traitement					
	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois
$HR_{Expérimental\ vs\ Référence}$	0.441	0.536	0.623	0.707	0.790	0.874
	7 mois	8 mois	9 mois	10 mois	11 mois	12 mois
$HR_{Expérimental\ vs\ Référence}$	0.959	1.045	1.133	1.223	1.316	1.411
	13 mois	14 mois	15 mois	16 mois	17 mois	18 mois
$HR_{Expérimental\ vs\ Référence}$	1.508	1.608	1.711	1.816	1.925	2.037



SOMMAIRE

01 | Laboratoires
Pierre Fabre

02 | Mélanome –
Phase III

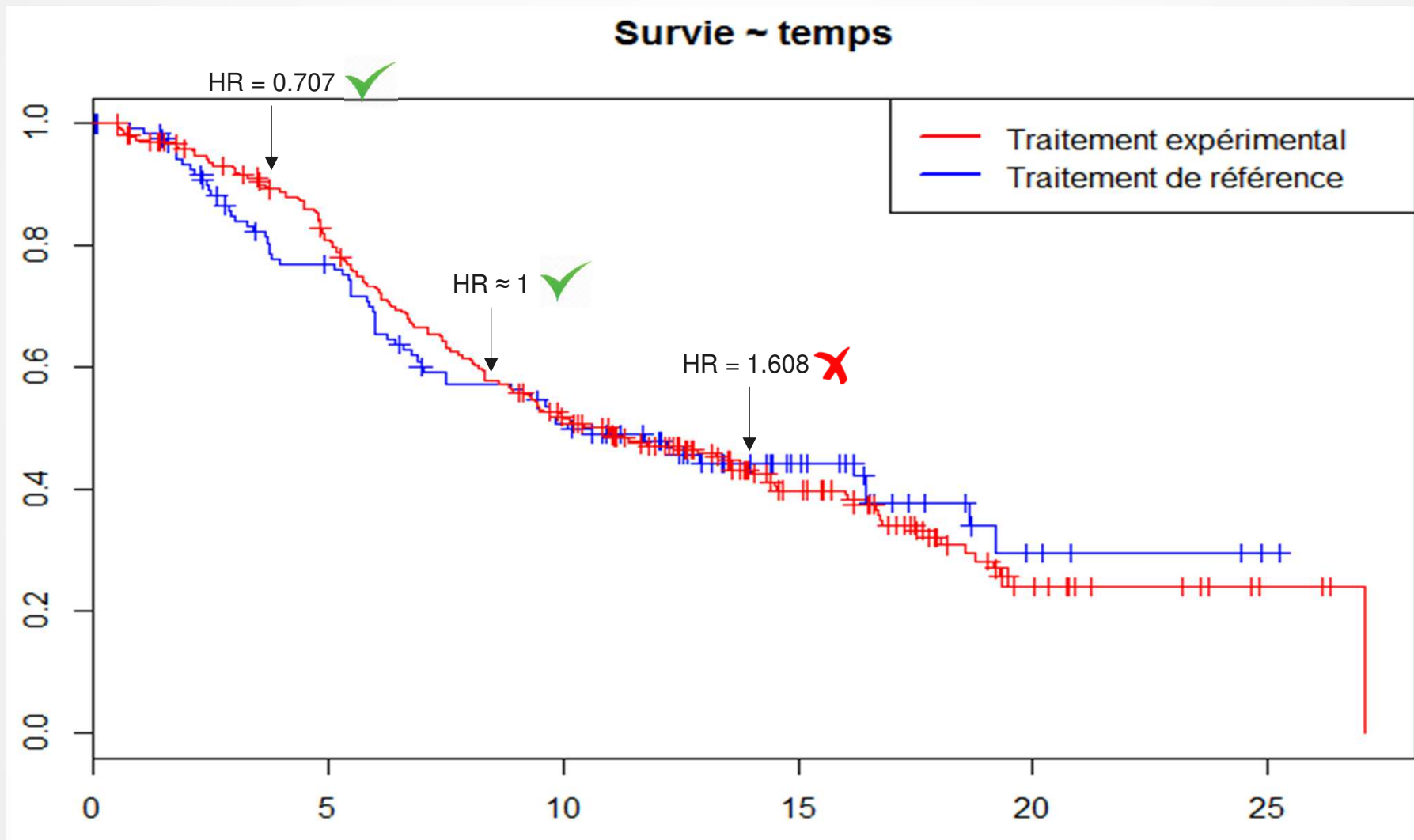
03 | Invalidité des
hypothèses

04 | Construction
du modèle

05 | Amélioration –
Conclusion

PISTES D'AMÉLIORATION

EFFET LINÉAIRE DE L'INTERACTION TRAITEMENT - TEMPS



PISTES D'AMÉLIORATION SWITCHING

Sur 402 patients suivis,

234 ont changé de traitement

- pour l'autre bras de l'étude (31 patients)
- pour un traitement hors étude (203 patients)

Pistes ?

RPSFTM, IPCW

CONCLUSION

- Vérification des hypothèses → Indispensable
- Détection des problèmes → Schoenfeld
→ Simulations
- Correction des problèmes → Transformations
→ Interaction avec le temps
- Pistes d'amélioration → Tenir compte des switches



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Avez-vous des questions ?



Pierre Fabre



RÉSIDUS

- Schoenfeld : Différence de profil entre la personne décédée et les personnes encore à risque
- Martingale : Différence entre la nature observée de l'événement et de la nature attendue, compte tenu de la durée de suivi
- Score : Contribution de l'observation à la première dérivée de la vraisemblance partielle
- Cox-Snell : Différence entre censure observée et résidus de Martingale
- Déviance : Forme « ajustée » des résidus de Martingale

RPSFTM

Principe : Estimer la survie des patients si aucun traitement n'avait été pris

- 1) Estimation « naïve » de l'effet (= sans tenir compte des switches)
- 2) Processus itératif pour estimer une valeur plausible du facteur d'accélération
- 3) Comparaison des durées de survie théoriques sans traitement aux durées de survie des patients sous placebo



Tenir compte des switches



Hypothèse discutable et conditions d'applications restreintes