

Planification d'un essai randomisé Bayésien : spécification du modèle incorporant des données historiques individuelles et agrégées

C. Brard, L.V Hampson, M-C Le Deley, G. Le Teuff

AppliBUGS, Paris, 6 décembre 2016

Contexte : Maladies rares

Dans le contexte des maladies rares, l'évaluation de l'effet d'un traitement avec une puissance suffisante est difficile

Les investigateurs sont de plus en plus confrontés à ce problème
Médecine personnalisée \Rightarrow subdivisions de pathologies fréquentes en entités rares

Plusieurs approches possibles :

- Élaborer des collaborations multicentriques et internationales
- Passer d'un test bilatéral à un test unilatéral, augmenter le risque α
- Utiliser des données extérieures

Exemple : Ostéosarcomes

- Maladie rare (incidence estimée : 0.2-3 /million/an en Europe)
- Mauvais pronostic persistant pour les patients avec métastases ou avec une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante

⇒ Besoin de nouveaux traitements

MTP-PE : Molécule évaluée dans l'essai randomisé INT-0133 par le Children Oncology Group (COG)

Pas de consensus clair suite à cet essai :

- Interaction possible entre ifosfamide et MTP-PE (Meyers et al. 2005)
- Analyse séparée des 2 strates (localisés et métastatiques)
 - Pas d'autorisation de mise sur le marché en France
 - Autorités françaises réclament des données supplémentaires

Intégration de données externes

Pour intégrer des données externes,
l'approche Bayésienne peut être plus appropriée que le fréquentiste
sous réserve de construire un prior informatif

- Opinions d'experts
 - ▶ Processus complexe \Rightarrow Plusieurs méthodes développées pour l'élicitation d'opinions d'experts ¹
 - ▶ Recueille-t-on le véritable avis de l'expert ?
 - ▶ Prior très subjectif
- Données historiques
 - ▶ Poids accordé à chaque étude doit être discuté (pertinence, fiabilité, précision) ²

1. Spiegelhalter, Health tech assesement 2000 ; Hiance, Journal of Clin Epidemiology 2009 ; Moatti, Clin Trials 2013 ; Hampson, Stat med 2014

2. Pocock, J Chron Dis 1976 ; Tan et al., BMJ 2003

Intégration de données historiques

Plusieurs méthodes existent, notamment :

Méthode basée sur données individuelles (D_0^I) : Power prior³

Distribution a priori du paramètre d'intérêt θ :

$$\pi(\theta|D_0^I, \alpha_0) = \underbrace{L(\theta|D_0^I)^{\alpha_0}}_{\text{donnees historiques}} \times \underbrace{\pi_0(\theta)}_{\text{prior initial}}$$

Avec $\alpha_0 \in [0, 1]$

Méthode basée sur données agrégées (D_0^A) : Mixture prior⁴ :

Distribution a priori du paramètre d'intérêt β_1 :

$$\pi(\beta_1|D_0^A, \omega_1) = \omega_1 \times \underbrace{\pi(\beta_1|D_0^A)}_{\text{prior historique}} + (1 - \omega_1) \times \underbrace{\pi_0(\beta_1)}_{\text{prior vague}}$$

Avec $\omega_1 \in [0, 1]$

3. Ibrahim et al., Stat Sci 2000

4. Schmidli et al., Biometrics 2014; Mutsvari et al., Pharmaceut Statist 2016

Intégration de données historiques

Difficulté supplémentaire dans le cadre de la survie

- Nécessité de modéliser la fonction de survie
- Choix du modèle pour le risque de base difficile, surtout dans le contexte des maladies rares
- En pratique :

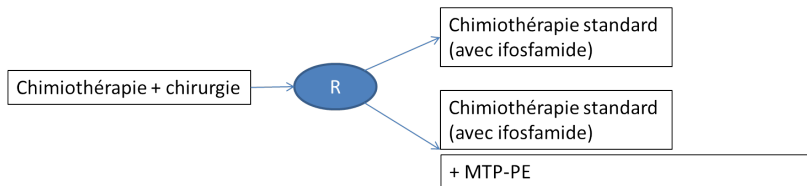
Revue de la littérature sur l'analyse Bayésienne de la survie⁵ :

- ▶ Sur 28 articles, 4 utilisaient des données historiques pour formuler la distribution a priori de l'effet du traitement uniquement
- ▶ Aucun article n'utilisait les données historiques dans le cadre d'un modèle de régression Bayésien

5. Brard et al., Clin Trials 2016

Ostéosarcomes : Nouvel essai évaluant le MTP-PE

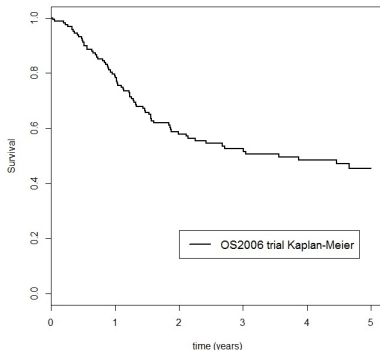
- Essai de phase II randomisé chez les ostéosarcomes de haut risque (métastatiques ou avec mauvaise réponse histologique) :



- Critère principal : Survie sans évènement (EFS)
 - Approche principale : approche pragmatique fréquentiste
 - Test unilatéral au seuil $\alpha = 10\%$
 - Recrutement de 50×2 patients possibles sur 3 ans
 - 51 évènements attendus
- Puissance = 80% pour un Hazard Ratio (HR)=0.55 (très optimiste)
- Données historiques disponibles \Rightarrow Analyse complémentaire Bayésienne

Données historiques individuelles : Bras contrôle

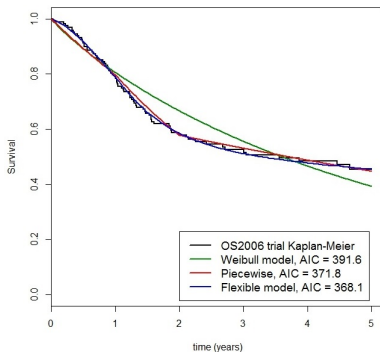
Essai OS2006 (N=165), Survie sans évènement (EFS ; 73 évènements)



Modèle de survie	Paramètres estimés (fréquentiste)	
EFS \sim Weibull	$\beta_{0H} = 1.683$	($\sigma^2 = 0.020$)
	$\gamma_H = 1.100$	($\sigma^2 = 0.012$)
EFS \sim Piecewise	$\lambda_{1H} = 0.227$	($\sigma^2 = 0.002$)
[0 - 1 an[, [1 - 2 ans[, [2 ans - ∞ [$\lambda_{2H} = 0.322$	($\sigma^2 = 0.004$)
	$\lambda_{3H} = 0.085$	($\sigma^2 = 0.001$)

Données historiques individuelles : Bras contrôle

Essai OS2006 (N=165), Survie sans évènement (EFS ; 73 évènements)



Modèle de survie

Paramètres estimés (fréquentiste)

EFS \sim Weibull

$$\beta_{0H} = 1.683 \quad (\sigma^2 = 0.020)$$

$$\gamma_H = 1.100 \quad (\sigma^2 = 0.012)$$

EFS \sim Piecewise

$$\lambda_{1H} = 0.227 \quad (\sigma^2 = 0.002)$$

$[0 - 1 \text{ an}[$, $[1 - 2 \text{ ans}[$, $[2 \text{ ans} - \infty[$

$$\lambda_{2H} = 0.322 \quad (\sigma^2 = 0.004)$$

$$\lambda_{3H} = 0.085 \quad (\sigma^2 = 0.001)$$

Données historiques agrégées : Effet traitement

Essai INT-0133 : chimiothérapie +/- ifosfamide +/- MTP-PE

Essai analysé et publié séparément :
Ostéosarcomes localisés et métastatiques

Strate	Effet du MTP-PE (Survie sans évènement)
Ostéosarcomes localisés (Meyer et al 2009)	HR = 0.80, IC95% [0.62-1.00], p = 0.08
Ostéosarcomes métastatiques (Chou et al 2008)	HR = 0.72, IC 95% [0.42-1.20], p = 0.23

⇒ Estimation de l'effet global du MTP-PE :
méta-analyse à effet fixe
(Cox fréquentiste) des 2 strates

Paramètre estimé : $\beta_{1H} = \ln(\text{HR}) = \ln(0.786)$

$\sigma^2 = 0.012$, équivalent à 329 évènements⁶

Pas d'hétérogénéité entre les 2 strates (p = 0.72)

6. Schoenfeld, Biometrics 1983

Objectifs

- Proposer une approche combinant les méthodes du **Power prior** et du **Mixture prior**, pour incorporer des données historiques venant à la fois
 - ▶ Données individuelles sur le bras contrôle
 - ▶ Données agrégées sur l'effet relatif du traitement évalué
- Définir les paramètres contrôlant le poids des données historiques (α_0 , ω_1 , variance du mixture prior) et en évaluer l'impact
- Evaluer l'impact de la **non-échangeabilité** des données, et de la **mauvaise spécification** du modèle de survie

Modèle de survie Bayésien

$$\pi(\theta, \beta_1 | D, D_0^I, D_0^A,) \propto L(\theta, \beta_1 | D) \times \pi(\theta | D_0^I) \times \pi(\beta_1 | D_0^A)$$

Paramètres bras contrôle

- Prior pondéré avec un **power prior**
- α_0 contrôle l'impact des données historiques
- $\alpha_0 \in [0 - 1]$

Paramètre effet traitement

- Prior pondéré avec un **mixture prior**
- ω_1 contrôle l'impact des données historiques
- $\omega_1 \in [0 - 1]$

Modèle de survie Bayésien

$$\begin{aligned} \pi(\theta, \beta_1 | D, D_0^I, D_0^A, \alpha_0) &\propto L(\theta, \beta_1 | D) \\ &\times L(\theta_H | D_0^I)^{\alpha_0} \pi_0(\theta_H) \times \pi(\beta_1 | D_0^A) \end{aligned}$$

Paramètres bras contrôle

- Prior pondéré avec un **power prior**
- α_0 contrôle l'impact des données historiques
- $\alpha_0 \in [0 - 1]$

Paramètre effet traitement

- Prior pondéré avec un **mixture prior**
- ω_1 contrôle l'impact des données historiques
- $\omega_1 \in [0 - 1]$

Modèle de survie Bayésien

$$\begin{aligned}\pi(\theta, \beta_1 | D, D_0^I, D_0^A, \alpha_0, \omega_1) &\propto L(\theta, \beta_1 | D) \\ &\times L(\theta_H | D_0^I)^{\alpha_0} \pi_0(\theta_H) \\ &\times \left[\omega_1 \times N(\beta_{1_H}, \sigma_H^2 | D_0^A) + (1 - \omega_1) \times N(0, \sigma_{0_H}^2) \right]\end{aligned}$$

Paramètres bras contrôle

- Prior pondéré avec un **power prior**
- α_0 contrôle l'impact des données historiques
- $\alpha_0 \in [0 - 1]$

Paramètre effet traitement

- Prior pondéré avec un **mixture prior**
- ω_1 contrôle l'impact des données historiques
- $\omega_1 \in [0 - 1]$

Modèle de survie Bayésien

$$\begin{aligned}\pi(\theta, \beta_1 | D, D_0^I, D_0^A, \alpha_0, \omega_1) &\propto L(\theta, \beta_1 | D) \\ &\quad \times L(\theta_H | D_0^I)^{\alpha_0} \pi_0(\theta_H) \\ &\quad \times \left[\omega_1 \times N(\beta_{1_H}, \sigma_H^2 | D_0^A) + (1 - \omega_1) \times N(0, \sigma_{0_H}^2) \right]\end{aligned}$$

Weibull : $\theta = (\beta_0, \gamma)$ et $\beta_1 = -\frac{\beta_1^*}{\gamma}$

Avec $\beta_0 \sim N(\mu, \sigma^2)$, $\gamma \sim IG(a, b)$

et $\beta_1 \sim N(\beta_{1_H}, \sigma_H^2)$

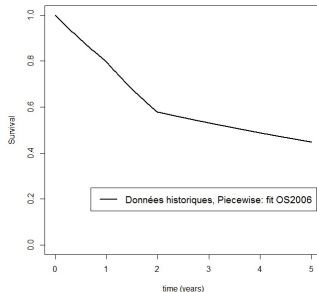
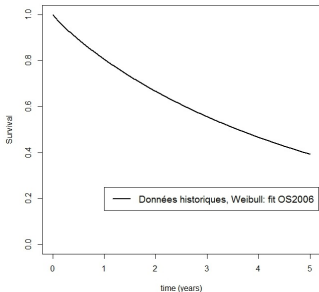
Exponentiel à 3 morceaux (Piecewise) : $\theta = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ et β_1

Avec $\lambda_1 \sim N(\mu_{1_H}, \sigma_{1_H}^2)$, $\lambda_2 \sim N(\mu_{2_H}, \sigma_{2_H}^2)$, $\lambda_3 \sim N(\mu_{3_H}, \sigma_{3_H}^2)$

et $\beta_1 \sim N(\beta_{1_H}, \sigma_H^2)$

Étude de simulation : génération des données

Simulation d'un seul jeu de données historique (Weibull ou Piecewise)
 $N = 165$, basé sur les données de OS2006

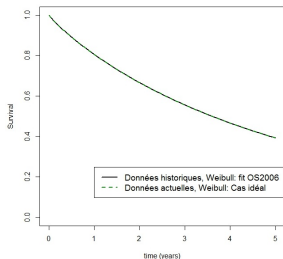


Étude de simulation : génération des données

Différents scénarios considérés pour l'essai actuel :

Simulation d'essais randomisés 1:1 :

- Bras contrôle (basé sur les estimations de l'essai OS2006)
 - ▶ Historique : Estimation fréquentiste (Weibull ou Piecewise)
 - ▶ Optimiste : Borne supérieure IC 95%
 - ▶ Pessimiste : Borne inférieure IC 95%



- Bras expérimental : différents effets relatifs du traitement

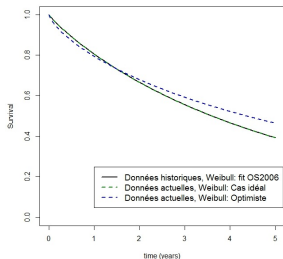
$$\ln(\text{HR}) = \beta_{1,r} = \left\{ \underbrace{\ln(0.55)}_{\text{Optimiste}}, \underbrace{\ln(0.786)}_{\text{Historique}}, \underbrace{\ln(0.886)}_{\text{Pessimiste}} \right\}$$

Étude de simulation : génération des données

Différents scénarios considérés pour l'essai actuel :

Simulation d'essais randomisés 1:1 :

- Bras contrôle (basé sur les estimations de l'essai OS2006)
 - ▶ Historique : Estimation fréquentiste (Weibull ou Piecewise)
 - ▶ Optimiste : Borne supérieure IC 95%
 - ▶ Pessimiste : Borne inférieure IC 95%



- Bras expérimental : différents effets relatifs du traitement

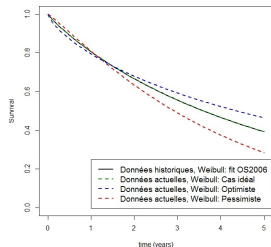
$$\ln(\text{HR}) = \beta_{1,r} = \left\{ \underbrace{\ln(0.55)}_{\text{Optimiste}}, \underbrace{\ln(0.786)}_{\text{Historique}}, \underbrace{\ln(0.886)}_{\text{Pessimiste}} \right\}$$

Étude de simulation : génération des données

Différents scénarios considérés pour l'essai actuel :

Simulation d'essais randomisés 1:1 :

- Bras contrôle (basé sur les estimations de l'essai OS2006)
 - ▶ Historique : Estimation fréquentiste (Weibull ou Piecewise)
 - ▶ Optimiste : Borne supérieure IC 95%
 - ▶ Pessimiste : Borne inférieure IC 95%



- Bras expérimental : différents effets relatifs du traitement

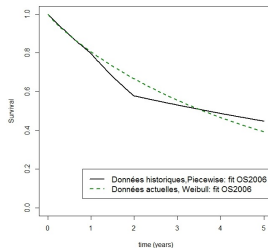
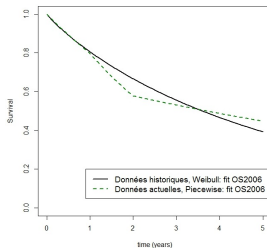
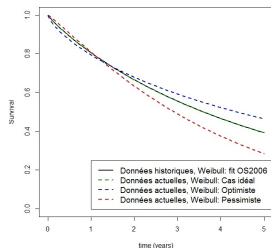
$$\ln(\text{HR}) = \beta_{1,r} = \left\{ \underbrace{\ln(0.55)}_{\text{Optimiste}}, \underbrace{\ln(0.786)}_{\text{Historique}}, \underbrace{\ln(0.886)}_{\text{Pessimiste}} \right\}$$

Étude de simulation : génération des données

Différents scénarios considérés pour l'essai actuel :

Simulation d'essais randomisés 1:1 :

- Bras contrôle (basé sur les estimations de l'essai OS2006)
 - ▶ Historique : Estimation fréquentiste (Weibull ou Piecewise)
 - ▶ Optimiste : Borne supérieure IC 95%
 - ▶ Pessimiste : Borne inférieure IC 95%



- Bras expérimental : différents effets relatifs du traitement

$$\ln(\text{HR}) = \beta_{1,r} = \left\{ \underbrace{\ln(0.55)}_{\text{Optimiste}}, \underbrace{\ln(0.786)}_{\text{Historique}}, \underbrace{\ln(0.886)}_{\text{Pessimiste}} \right\}$$

Étude de simulation : génération des données

Spécification du modèle de survie

⇒ Trois cas de figure considérés :

	Données historiques	Données actuelles	Modèle d'analyse
Cas 1	Weibull	Weibull	Weibull
Cas 2	Piecewise	Weibull	Piecewise
Cas 3	Weibull	Piecewise	Weibull

- Taux de censure (5%) \sim Uniforme
- $N = 100$ patients
- Pour chaque scénario : 1 000 réplifications

Analyse

Paramètres utilisés pour l'analyse :

- Analyse de l'effet relatif du traitement (données historiques agrégées) :
 - Plusieurs variances (σ_H) explorées pour définir le prior de β_1 équivalentes à $\{22, \mathbf{66}, 164, 329\}$ évènements
 - Variance du prior vague (σ_0^2) fixée à 10 (~ 1000 fois la variance historique)
- Paramètres de pondération:
 - Paramètres du bras contrôle, avec $\alpha_0 = \{0, 0.3, 0.6, 1\}$
 - Paramètre effet traitement, avec $\omega_1 = \{0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1\}$

Analyse Bayésienne : 20 000 MC avec 5 000 burn-in

Étude de simulation : Critères

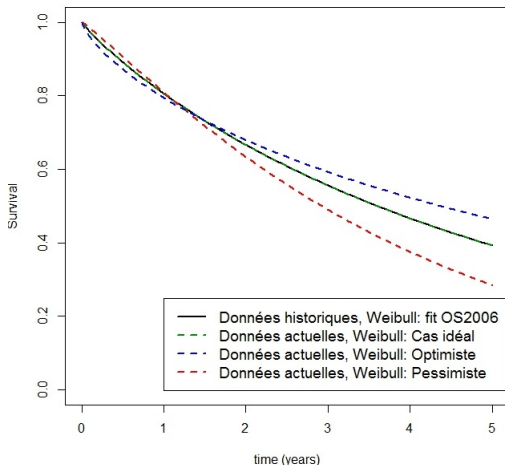
Nous avons évalué

- "Puissance" : Probabilité de conclure au bénéfice du traitement si $P(\beta_1 < 0) > \text{seuil } \{97.5\% ; 95\% ; \mathbf{90\%}\}$
- Biais dans l'estimation de β_1 , défini comme : $\Delta = \bar{\hat{\beta}}_1 - \beta_{1r}$

1er cas : Bonne spécification du modèle

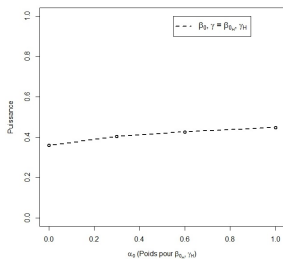
Données historiques \sim Weibull \Rightarrow Analyse en Weibull

Données actuelles \sim Weibull



Impact de l'incorporation des données historiques sur le contrôle uniquement ($\omega_1 = 0$, α_0 variable)

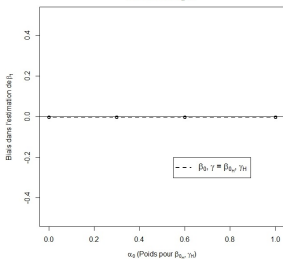
Effet traitement = Effet traitement historique = $\ln(0.786)$



si bras contrôle = données historiques

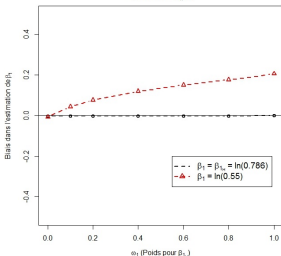
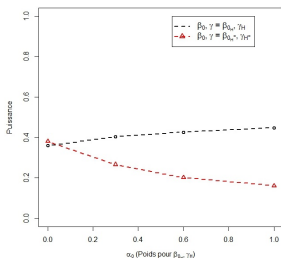
$$(\beta_0, \gamma) = (\beta_{0,H}, \gamma_H)$$

- Augmentation modérée de la puissance 0.36 (pour $\alpha_0=0$), à 0.45 (pour $\alpha_0=1$)
- Pas de biais



Impact de l'incorporation des données historiques sur le contrôle uniquement ($\omega_1 = 0$, α_0 variable)

Effet traitement = Effet traitement historique = $\ln(0.786)$



si bras contrôle = données historiques

$$(\beta_0, \gamma) = (\beta_{0H}, \gamma_H)$$

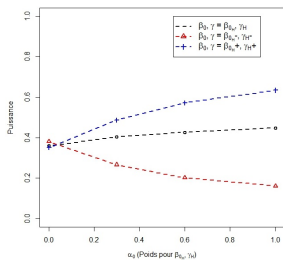
- Augmentation modérée de la puissance 0.36 (pour $\alpha_0=0$), à 0.45 (pour $\alpha_0=1$)
- Pas de biais

Plus pessimiste, $(\beta_0, \gamma) = (\beta_{0H-}, \gamma_{H-})$

- Diminution de la puissance avec α_0
- Sous-estimation de l'effet traitement

Impact de l'incorporation des données historiques sur le contrôle uniquement ($\omega_1 = 0$, α_0 variable)

Effet traitement = Effet traitement historique = $\ln(0.786)$



si bras contrôle = données historiques

$$(\beta_0, \gamma) = (\beta_{0_H}, \gamma_H)$$

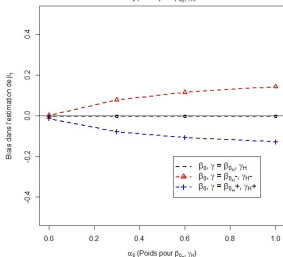
- Augmentation modérée de la puissance 0.36 (pour $\alpha_0=0$), à 0.45 (pour $\alpha_0=1$)
- Pas de biais

Plus pessimiste, $(\beta_0, \gamma) = (\beta_{0_{H-}}, \gamma_{H-})$

- Diminution de la puissance avec α_0
- Sous-estimation de l'effet traitement

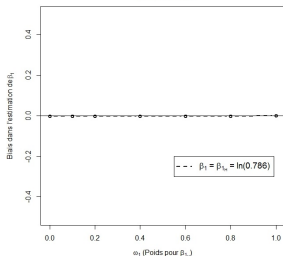
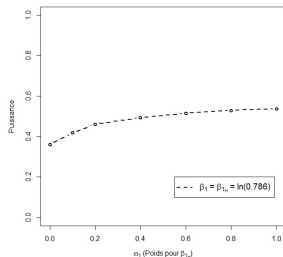
Plus optimiste, $(\beta_0, \gamma) = (\beta_{0_{H+}}, \gamma_{H+})$

- Augmentation de la puissance avec α_0
- Surestimation de l'effet traitement



Impact de l'incorporation des données historiques sur l'effet du traitement (ω_1 variable, $\alpha_0 = 0$)

Paramètres du bras contrôle = Paramètres du contrôle historique



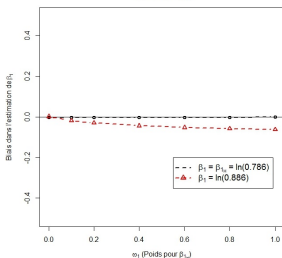
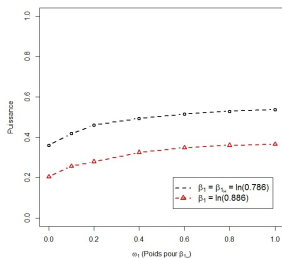
Effet traitement = données historiques

$$\beta_1 = \beta_{1,H} = \ln(0.786)$$

- Augmentation de la puissance avec ω_1 de 0.36 (pour $\omega_1=0$) à 0.54 (pour $\omega_1=1$)
- Pas de biais

Impact de l'incorporation des données historiques sur l'effet du traitement (ω_1 variable, $\alpha_0 = 0$)

Paramètres du bras contrôle = Paramètres du contrôle historique



Effet traitement = données historiques

$$\beta_1 = \beta_{1H} = \ln(0.786)$$

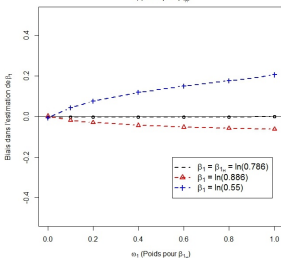
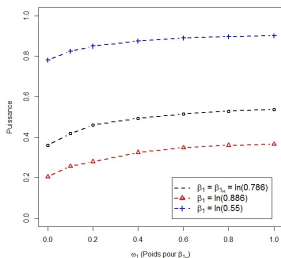
- Augmentation de la puissance avec ω_1 de 0.36 (pour $\omega_1=0$) à 0.54 (pour $\omega_1=1$)
- Pas de biais

Plus pessimiste, $\beta_1 = \ln(0.886)$

- Augmentation de la puissance
- Petite surestimation de l'effet traitement

Impact de l'incorporation des données historiques sur l'effet du traitement (ω_1 variable, $\alpha_0 = 0$)

Paramètres du bras contrôle = Paramètres du contrôle historique



Effet traitement = données historiques

$$\beta_1 = \beta_{1H} = \ln(0.786)$$

- Augmentation de la puissance avec ω_1 de 0.36 (pour $\omega_1=0$) à 0.54 (pour $\omega_1=1$)
- Pas de biais

Plus pessimiste, $\beta_1 = \ln(0.886)$

- Augmentation de la puissance
- Petite surestimation de l'effet traitement

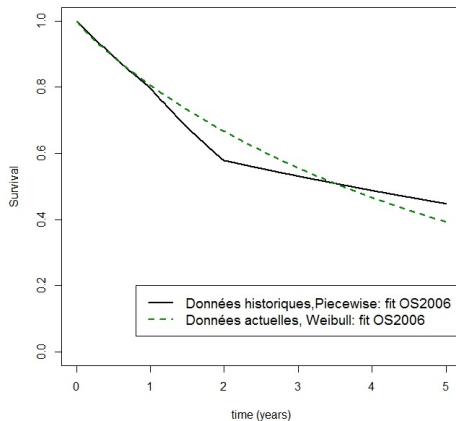
Plus optimiste, $\beta_1 = \ln(0.55)$

- Augmentation de la puissance, bien que prior moins optimiste que le vrai effet trt
- Sous-estimation de l'effet traitement

2e cas : Mauvaise spécification du modèle

Données historiques \sim Piecewise \Rightarrow Analyse en Piecewise

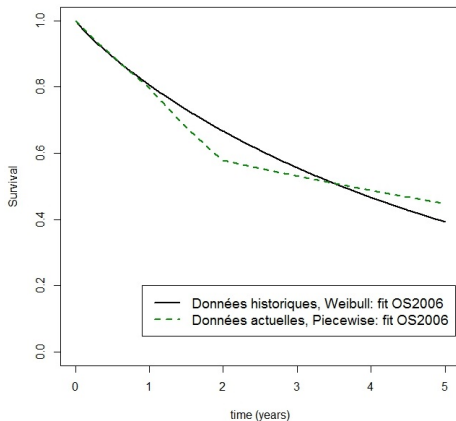
Données actuelles \sim Weibull



3e cas : Mauvaise spécification du modèle

Données historiques \sim Weibull \Rightarrow Analyse en Weibull

Données actuelles \sim Piecewise

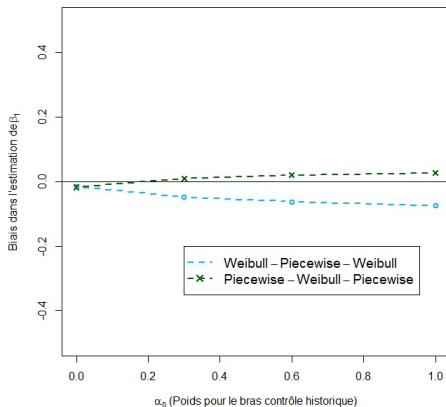


Mauvaise spécification du modèle

Effet traitement = Effet traitement historique = $\ln(0.786)$

avec $\omega_1 = 0$

Bras contrôle = Bras contrôle historique



L'importance du biais créé par la mauvaise spécification du modèle semble contrôlée par l'utilisation d'un modèle plus flexible

Discussion

Incorporation de données historiques sur le bras contrôle :

- Impact modéré sur la puissance
- Avec un biais majeur si les résultats du contrôle diffèrent des données historiques

Incorporation de données historiques sur l'effet traitement :

- Augmentation plus importante de la puissance
- Même si l'effet traitement est meilleur que l'effet traitement historique
- Avec un biais acceptable

Impact important du choix de la variance de la composante vague du mixture prior pour l'interprétation des résultats

Impact de la mauvaise spécification du modèle

- Estimation de l'effet du traitement biaisée
- Impact limité avec l'utilisation d'un modèle plus flexible

Conclusion

Pour les maladies rares, l'approche Bayésienne est très séduisante

Cependant, avec des données censurées,
l'incorporation de données historiques individuelles
sur le bras contrôle reste délicate

Probablement dû à l'incertitude
quant à la bonne spécification de la distribution de la survie

Simulations plus étendues nécessaires,
cependant un modèle incorporant une certaine flexibilité
semble le plus adapté dans ce contexte

Merci

References

- Meyer PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma : A randomized, prospective trial of the addition of Ifosfamide and/or Muramyl Trp peptide to cisplatin, doxorubicin, and High-dose methotrexate. J Clin Oncol, 2005. 23 :2004-2011
- Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR et al. Bayesian methods in health technology assessment : a review. Health Technol Assess, 2000. Vol.4 : No.38
- Hiance A, Chevret S, Lévy V. A practical approach for eliciting expert prior beliefs about cancer survival in phase III randomized trial. J Clin Epidemiol 2009. 62 431-437
- Moatti M, Zohar S, Facon T et al. Modeling of experts' divergent prior beliefs for a sequential phase III clinical trial. Clin Trials 2013. 10 : 505
- Hampson LV, Whitehead J, Eleftheriou D et al. Bayesian methods for the design and interpretation of clinical trials in very rare diseases. Statist Med 2014. 33(24) :4186-201
- Pocock SJ. The combination of randomized and historical controls in clinical trials. J Chron Dis 1976. 29 175-188
- Tan S-B, Dear KB, Bruzzi P et al. Strategy for randomised clinical trials in rare cancers. BMJ 2005. 327 47-9

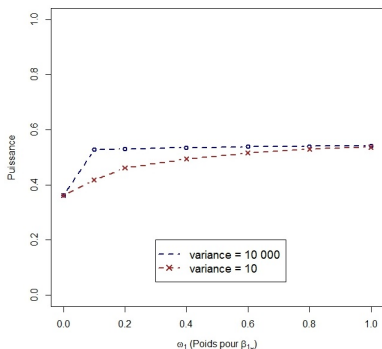
References

- Ibrahim JG, Chen MH. Power prior distributions for regression models
Stat Sci, 2000. 15 : 46–60
- Schmidli H, Gsteiger S, Roychoudhury S, et al. Robust Meta-Analytic-Predictive Priors in Clinical Trials with Historical Control Information
Biometrics, 2014 Dec. 70, 1023–1032
- Mutsvari T, Tytgat D, and Walley R. Addressing potential prior-data conflict when using informative priors in proof-of-concept studies
Pharmaceut Statist, 2016. 15, 28-36
- Brard C, Le Teuff G, Hampson LV et al. Bayesian survival analysis in clinical trials : What methods are used in practice ? Clin Trials 2016
- Schoenfeld D. Sample-size formula for the proportional-hazard regression model.
Biometrics 1983. 39 :499e503

Impact du choix de la variance vague (Mixture prior)

Exemple : Paramètres du contrôle = Paramètres du contrôle historique
Effet du traitement = Effet du traitement historique

$$\omega_1 \times N(\beta_{1H}, \sigma_H^2 | D_0^A) + (1 - \omega_1) \times N(0, \sigma_{0H}^2)$$



Importance du choix
de la variance de la composante vague
pour pondérer les données historiques
de manière progressive
et pour l'interprétation des résultats