

EVALUATION DE L'ALGORITHME SAEM DANS LE CADRE DE DONNÉES LONGITUDINALES ET DE DONNÉES D'ÉVÉNEMENTS RÉPÉTÉS : APPLICATION À LA MALADIE DE GAUCHER.

Marie Vigan ¹ & Jérôme Stirnemann ² & France Mentré ³

¹ INSERM, IAME, UMR 1137; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité. MODAL'X, Univ Paris Ouest Nanterre. marie.vigan@gmail.com

² Division of General Internal Medicine, Faculty of Medicine, Geneva Univ Hospital, Geneve. jerome.stirnemann@hcuge.ch

³ INSERM, IAME, UMR 1137; Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité. france.mentre@inserm.fr

Résumé. La modélisation conjointe est utilisée pour décrire la relation entre l'évolution des biomarqueurs et des événements, répétés ou non. L'algorithme SAEM implémenté dans Monolix a été étendu et évalué pour les modèles conjoints. Dans ce travail, nous cherchons à évaluer, par simulation, la précision d'estimation des paramètres et les propriétés du test du rapport de vraisemblance pour détecter l'impact de l'évolution des biomarqueurs sur la survenue d'événements. Ensuite, les données du registre national français de la maladie de Gaucher ont été analysées à l'aide d'un modèle conjoint. Nous avons testé le lien entre les données longitudinales de chitotriosidase et la survenue d'événements osseux répétés. L'évolution des biomarqueurs est définie par un modèle non linéaire à effets mixtes de décroissance exponentielle et les données d'événements par un modèle de fragilité avec un risque de base exponentiel. Différents scénarios sont étudiés: i) absence, faible ou forte association entre l'évolution des biomarqueurs et les événements, ii) probabilité différente d'événements et iii) absence ou présence de censure. Pour chaque scénario, nous simulons 500 jeux de données avec 200 patients. Les estimations ont été effectuées en utilisant l'algorithme SAEM implémenté dans Monolix 4.3.0, avec 3 chaînes de Markov, et la vraisemblance a été évaluée par échantillonnage préférentiel avec 20000 chaînes. Pour tous les scénarios, les résultats nous donnent de bonnes estimations des paramètres avec peu de biais. Le risque de première espèce et la puissance à détecter un lien ont été évalués pour différents scénarios.

Mots-clés. Modèle conjoint, SAEM, maladie de Gaucher, modèle non linéaire

Abstract. Joint modelling is used to describe the relationship between the evolution of biomarkers, and events, repeated or not. The Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM) algorithm implemented in Monolix has been extended and assessed for joint model. In the present study, we aim to evaluate, by simulation, the accuracy of estimation parameters and the properties of the Likelihood Ratio Test (LRT) for the assessment of biomarker evolution on the occurrence of events. Then, we analyze data of the French Gaucher Disease Registry by a joint model. We study the link between chitotriosidase and occurrence of repeated bone events. Evolution of biomarkers is defined by an exponential decrease nonlinear mixed effects model and the repeated time-to-event by a frailty model with an exponential hazard baseline function. Various scenarios are studied: i) no, mild or strong association between biomarker and events, ii) different probability of events and no or

some independent dropout. For each scenario, we simulate 500 datasets with 200 patients. Estimations were performed using the Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM) algorithm implemented in Monolix 4.3.0, with 3 Markov Chains, and the likelihood was evaluated by Importance Sampling (IS) with 20000 chains. For all scenario, parameters were well estimated with small biases and root mean squared errors, We evaluate the type I error and the power of the Likelihood Ratio Test according to the different scenarios.

Keywords. joint modelling, SAEM Gaucher disease, nonlinear model

1 Introduction

La modélisation conjointe de données longitudinales et de données de survie (Rizopoulos, 2012) est de plus en plus utilisée dans les essais cliniques. Ces modèles permettent d'étudier le lien entre les mesures longitudinales de biomarqueurs et le temps des événements. Les modèles conjoints ont été développés pour remédier aux différents problèmes induits par la modélisation séparée des données longitudinales de biomarqueurs et des données de survie, ce qui conduit à un biais (Faucett et al., 1996). En général, les modèles conjoints consistent à combiner un modèle linéaire mixte (pour les données longitudinales quantitatives) et un modèle de survie (pour le délai du premier événement) et à lier les deux processus avec une structure latente.

Or, les modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM) sont souvent plus appropriés pour caractériser l'évolution de biomarqueurs. L'analyse de la survenue d'événements répétés est décrite par des modèles de fragilité (Duchateau et al., 2011). Bien que plusieurs logiciels peuvent traiter l'estimation des paramètres dans le cadre de MNLEM, la plupart d'entre eux ne peuvent pas traiter l'analyse conjointe des données longitudinales et des événements répétés.

L'intégrale présente dans la vraisemblance n'a généralement pas de solution analytique pour les modèles non linéaires et nécessite d'être approximée par des algorithmes spécifiques. L'estimation des paramètres se fait par la méthode du maximum de vraisemblance. Le logiciel Monolix (lixoft), implémentant l'algorithme SAEM pour des modèles non linéaires à effets mixtes, a été récemment évalué pour l'analyse de données d'événements répétés (Vigan et al., 2014) et des modèles conjoints (Mbogning et al., 2015).

La maladie de Gaucher (MG) (Stirnemann et al., 2012) est une maladie génétique rare, 1/100 000 naissances, autosomique récessive, due à un déficit de l'activité d'une enzyme lysosomale. L'accumulation du glucosylcéramide est responsable des principaux signes biologiques, tel qu'une concentration anormale en biomarqueurs et cliniques de la maladie, tel que les complications osseuses. L'évolution des biomarqueurs sous traitement a été analysée dans différentes publications mais il n'existe pas de recommandation pour l'utilisation d'un biomarqueur dans la prédiction de la survenue d'événements osseux.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les propriétés statistiques de l'algorithme SAEM implémenté dans Monolix pour des modèles conjoints, avec un MNLEM pour la description des données longitudinales et un modèle de fragilité paramétrique pour les données d'événements répétés. Nous avons évalué ses performances à estimer les paramètres et à évaluer le lien

entre le processus des biomarqueurs et celui des événements répétés. Nous avons ensuite analysé les données du registre national français de la maladie de Gaucher afin d'évaluer le lien entre la concentration en chitotriosidase et la survenue d'événement osseux.

2 Méthodes

Modèles et notation

La concentration en biomarqueur y_{ij} du sujet i ($i=1, \dots, N$) au temps j ($j=1, \dots, n_i$) est décrite par un modèle non linéaire à effets mixtes :

$$y_{ij} = C_i(t_{ij}, \phi_i)(1 + \varepsilon_{ij})$$

où ε_{ij} est l'erreur résiduelle suivant une loi normale centrée d'écart-type σ . Les erreurs résiduelles sont indépendantes et identiquement distribuées. ϕ_i est le vecteur des paramètres individuels tel que $\phi_i = \mu \exp(\eta_i^L)$ avec μ les effets fixes et $\eta_i^L \sim \mathcal{N}(0, \Omega^L)$ les effets aléatoires. Le paramètre à estimer dans le sous-modèle longitudinal est donc $\theta_L = \{\mu, \Omega^L, \sigma\}$.

La survenue des événements répétés est modélisée par un modèle paramétrique de fragilité. Pour le sujet i au temps d'événement j ($j=1, \dots, n_i$), la fonction de risque est définie par :

$$h_i(t, C(t, \phi_i)) = h_0(t) \exp(\eta_i^E + \beta Z_i + \gamma C(t, \phi_i))$$

avec $h_0(t)$ une fonction paramétrique dépendant du paramètre λ , η_i^E l'effet aléatoire individuel tel que $\eta_i^E \sim \mathcal{N}(0, \omega_E)$, Z_i le vecteur des covariables associé au paramètre de régression β , γ la force de l'association entre les données longitudinales et les données d'événements. Dans ce sous-modèle, les paramètres à estimer sont donc $\theta_E = \{\lambda, \omega_E, \gamma\}$.

Vraisemblance

Les paramètres des deux sous-modèles sont estimés simultanément à travers la log-vraisemblance conjointe. On note $\Theta = \{\theta_L, \theta_E\}$ le vecteur de tous les paramètres du modèle conjoint et $\eta_i = \{\eta_i^L, \eta_i^E\}$ le vecteur des effets aléatoires pour le patient i . Pour le patient i , la log-vraisemblance est donnée par :

$$l_i(\Theta) = \log \int p(y_i | \eta_i^L, \theta_L) h(T_i | \eta_i^E, \theta_E) S_i(T_i | \eta_i^E, \theta_E) p(\eta_i^L, \eta_i^E, \theta) d\eta_i$$

avec y_i le vecteur des observations du sujet i , T_i le vecteur des événements du sujet i , $p(y_i | \eta_i^L, \theta_L)$ la densité de y_i conditionnellement aux effets aléatoires, $S_i(T_i | \eta_i^E, \theta_E)$ la fonction de survie et $p(\eta_i^L, \eta_i^E, \theta)$ la densité des effets aléatoires.

Modèle de simulation et design

La simulation s'est inspirée des données du registre français de la maladie de Gaucher (Stirne-
mann et al., 2012). Le modèle structural pour l'évolution de biomarqueurs a été défini comme

un modèle exponentiel (Vigan et al., 2014) donné par :

$$C(t) = C_0[r + (1 - r)\exp(kt)]$$

avec C_0 la concentration initiale du biomarqueur, r l'amplitude de variation et k la vitesse de normalisation. Nous avons supposé une matrice de variance diagonale Ω_L . Un scénario de base a été défini avec comme valeur d'effets fixes $C_0 = 8$, $r = 0.1$ et $k = 1$, $\omega_L = 1$ pour la variance des effets aléatoires et une erreur $\sigma = 0.36$.

Pour le modèle de fragilité, nous avons supposé un taux d'événement constant $h_0(t) = \lambda$ et défini plusieurs valeurs pour le paramètre $\lambda = 0.02$ ou $\lambda = 0.04$, et $\omega_E = 1$. Différents liens d'association entre le biomarqueur et le risque d'événement ont été évalués : aucune association avec $\gamma = 0$, une faible association $\gamma = 0.05$, et une forte association $\gamma = 0.1$. Dans tous ces cas, nous avons considéré le lien avec la valeur courante du biomarqueur.

Nous avons supposé que les données longitudinales ont été mesurées aux temps 0, 3, 6, 9 et 12 après le début du traitement. Une première série de simulations a été réalisée sans censure, où tous les patients sont étudiés à partir de t_0 jusqu'à $t_{max} = 12$. Nous avons ensuite considéré une censure aléatoire générée par un modèle exponentiel de risque constant 0.01. Les données de concentrations sont observées jusqu'au temps de censure. Pour chaque scénario, 500 jeux de données comportant 200 sujets ont été générés par le logiciel R 2.13.0.

Estimation des paramètres

Les paramètres de chaque jeu de données et chaque réplication ont été estimés avec l'algorithme SAEM avec 3 chaînes de Markov et la vraisemblance calculée par échantillonnage préférentiel avec 20000 chaînes. Les paramètres initiaux sont ceux utilisés pour la simulation.

Pour évaluer la capacité à estimer les paramètres, nous avons estimé les erreurs standards relatives pour chaque jeu de données. L'exactitude et la précision de l'estimation des paramètres ont été évaluées à l'aide des biais relatifs et des erreurs quadratiques moyennes relatives (RRMSE), respectivement. Pour le paramètre de lien entre les deux processus, γ , nous avons calculé le biais et l'erreur quadratique moyenne.

Nous avons analysé pour chaque scénario la capacité à détecter le lien entre les données longitudinales et la survenue d'événements. Pour chaque jeu de données, les log-vraisemblances dans le modèle où γ est fixé à 0 (L_f) et dans le modèle où γ est estimé (L_e) ont été estimées. La statistique de test du LRT est donnée par $-2(L_f - L_e)$ et l'hypothèse nulle " $H_0: \gamma = 0$ " a été rejetée au niveau 5% si $-2(L_f - L_e) > 3.84$. De plus, dans le scénario où $\gamma = 0$, le risque de première espèce est la proportion de jeux de données parmi les 500 réplifications qui a conduit à rejeter H_0 . L'intervalle de prédiction à 95% de 5% est [3.1-6.9] pour 500 réplifications. De même, la puissance a été évaluée dans les scénarios où $\gamma \neq 0$ et est donnée par la proportion de jeux de données parmi les 500 réplifications qui conduisent à un rejet de H_0 .

Table 1: Biais relatifs (erreurs quadratiques moyennes relatives) en pourcentage pour $\gamma = 0$, $\lambda = 0.02$

censure	C_0	k	r	ω_{C_0}	ω_k	ω_r	σ	λ	ω_λ	γ^*
non	1.0 (7.3)	0.8 (10.4)	-2.4 (8.9)	0.04 (5.8)	6.2 (17.3)	-1.4 (7.1)	-0.01 (0.03)	1.5 (22.9)	-3.4 (19.9)	-0.008 (0.03)
oui	0.7 (7.3)	2.0 (16.6)	-1.8 (13.2)	0.2 (6.0)	5.5 (22.3)	-2.4 (10.7)	0.5 (3.4)	1.5 (39.2)	-3.3 (24.9)	-0.01 (0.04)

*: biais (rmse)

Table 2: Risque de première espèce ($\gamma = 0$) et puissance ($\gamma \neq 0$), en pourcentage, pour différentes valeurs de λ .

λ	censure	$\gamma = 0$	$\gamma = 0.05$	$\gamma = 0.1$
0.02	non	6.4	85.6	100
	oui	7.6	77.8	100
0.04	non	6.0	96.4	100
	oui	6.8	94.4	100

2.1 Résultats

Le nombre d'observations de données longitudinales par patient est de 5 en absence de censure. En présence de censure, 26% des patients ont seulement une mesure de concentration et 30% ont les cinq mesures. En absence de censure, 72% des patients n'ont pas d'événement et 83% dans le cas avec censure. Seulement 8% des patients ont plus d'un événement dans le cas sans censure et 4% dans le cas avec censure.

En absence de censure, d'association ($\gamma = 0$) et pour $\lambda = 0.02$, tous les paramètres sont estimés avec un faible biais relatif, inférieur à 2% et 7% pour respectivement les effets fixes et les variances (Table 1). Les RRMSE sont inférieures à 25% pour tous les paramètres. En présence de censure, les paramètres sont estimés sans biais mais les RRMSE augmentent légèrement, excepté pour le paramètre C_0 (Table 1). De bonnes estimations des paramètres sont obtenues quand on considère plus d'événements, avec $\lambda = 0.04$, ou quand on considère une association entre les deux processus avec $\gamma = 0.05$ où $\gamma = 0.1$.

En absence de censure, le risque de première espèce est de 6.4%, et de 7.6% en présence de censure, montrant une légère inflation (Table 2). Cependant, quand λ augmente, le risque de première espèce diminue et appartient à l'intervalle de prédiction à 95 % dans le cas absence de censure. Concernant la puissance, elle est de 100 % dans le cas d'une forte association et supérieure à 75% quand $\gamma = 0.05$. La puissance augmente quand λ diminue, et est plus faible en présence de censure (Table 2).

3 Données réelles

Les données des patients du registre français de la MG traités par l'enzyme substitutive, alglucérase ou imiglucérase, soit 241 patients sont analysés. Parmi eux, 46 patients ont au moins un événement osseux sous traitement avec au total 65 événements. Des données de concentration sont disponibles chez 169 patients avec en médiane 4.5 [1-22] observations par patient. La durée médiane de suivi sous traitement est de 7.2 [0.1-21.6] ans.

La survenue des événements osseux est modélisée par un modèle de fragilité. Le lien entre la concentration en chitotriosidase et la survenue des événements osseux a été évalué ainsi que l'effet de plusieurs covariables.

4 Conclusion

Les résultats donnent de bonnes propriétés d'estimation des paramètres par l'algorithme SAEM implémenté dans Monolix, malgré le fait qu'il y ait peu d'événements répétés. Nous avons aussi trouvé de bonnes propriétés statistiques du test du rapport de vraisemblance, malgré une légère inflation du risque de première espèce dans certains scénarios.

Bibliographie

- [1] Duchateau, L. et Janssen, P. (2008), *The frailty model*, Springer Verlag.
- [2] Faucett, C.L. et Thomas D.C. (1996), Simultaneously modelling censored survival data and repeatedly measured covariates: a Gibbs sampling approach, *Statistics in Medicine*, 15, 1663–1685.
- [3] Mbogning, C., Bleakley, K. et Lavielle, M. (2014), Joint modelling of longitudinal and repeated time-to-event data using nonlinear mixed-effects models and the stochastic approximation expectationmaximization algorithm, *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 0,1–17.
- [4] Rizopoulos D. (2012), *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R*, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton.
- [5] Stirnemann, J., Vigan, M. et al. (2012), The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients, *Orphanet Journal of Rare Disease*, 7, 77.
- [6] Vigan, M., Stirnemann, J. et Mentré, F. (2014), Evaluation of estimation methods and power of tests of discrete covariates in repeated time-to-event parametric models: application to Gaucher patients treated by imiglucérase, *The AAPS Journal*, 16,415–423.
- [7] Vigan, M., Stirnemann, J. et al. (2014), Modeling the changes in biomarkers in Gaucher disease patients during enzyme replacement therapy using a pathophysiological model, *Orphanet Journal of Rare Disease*, 9, 95.