

MODÉLISATION CONJOINTE DE DONNÉES LONGITUDINALES NON-LINÉAIRES ET DE SURVIE DANS LE CONTEXTE DU CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE ET HORMONO-RÉSISTANT

Solène Desmée ^{1,*} & Jérémie Guedj ¹ & Christine Veyrat-Follet ² & France Mentré ¹

¹ *INSERM, IAME, UMR 1137, F-75018 Paris, France ; Univ Paris Diderot, Sorbonne
Paris Cité, F-75018 Paris, France*

² *Drug Disposition, Disposition Safety and Animal Research Department, Sanofi,
Chilly-Mazarin, France*

* *solene.desmee@inserm.fr*

Résumé. Dans les essais cliniques sur le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant, l'évaluation du traitement repose principalement sur le délai de survie et la cinétique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). La modélisation conjointe est de plus en plus utilisée pour caractériser la relation entre un délai de survie et la cinétique d'un biomarqueur, mais des difficultés numériques limitent souvent cette approche à des modèles linéaires. Ici nous avons évalué par simulation la capacité de l'algorithme Stochastic Approximation Expectation-Maximization implémenté dans Monolix à estimer les paramètres d'un modèle conjoint où la cinétique du PSA était définie par un modèle non linéaire à effets mixtes. Nous avons considéré plusieurs scénarios avec des paramètres de lien entre PSA et survie croissants et les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec un modèle en deux étapes. Le modèle conjoint estime précisément les paramètres longitudinaux et de survie, contrairement au modèle en deux étapes. Ensuite, nous avons développé un modèle conjoint pour caractériser le lien entre la cinétique du PSA et la survie dans une étude clinique en construisant un modèle de la cinétique du PSA physiologique et complexe. Notre attention s'est particulièrement portée sur le choix de la forme de la fonction de risque instantané. Cette étude encourage l'utilisation plus systématique de modèles conjoints afin de décrire la relation entre un processus longitudinal non-linéaire et un risque d'évènement.

Mots-clés. Modèle conjoint, PSA, Survie, Modèles Non-Linéaires à Effets Mixtes, Cancer de la prostate métastatique hormono-résistant

Abstract. In metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) clinical trials, the assessment of treatment efficacy essentially relies on the time-to-death and the kinetics of prostate-specific antigen (PSA). Joint modelling has been increasingly used to characterize the relationship between a time-to-event and a biomarker kinetics but numerical difficulties often limit this approach to linear models. Here we evaluated by simulation the capability of a new feature of the Stochastic Approximation Expectation-Maximization

algorithm in Monolix to estimate the parameters of a joint model where PSA kinetics was defined by a nonlinear mixed-effect model. Increasingly high levels of association between PSA and survival were considered and results were compared to those obtained with a two-stage model. We found that joint model allowed for a precise estimation of all longitudinal and survival parameters, unlike two-stage model. Then we developed a joint model to characterize the link between PSA kinetics and survival in a clinical trial using a physiological and complex PSA kinetics model. We particularly focused on the choice of the form of the hazard function. This opens the way for a more systematic use of joint models in order to characterize the relationship between a non-linear biomarker kinetics and a time-to-event.

Keywords. Joint model, PSA, Survival, Non-Linear Mixed-Effect Models, Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Introduction

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et la sixième cause de décès par cancer chez l'homme. En cas de résistance aux hormonothérapies et de présence de métastases, le traitement de référence est la chimiothérapie. Lors des essais cliniques, le critère principal est alors la survie. Cependant, des biomarqueurs tel que l'antigène spécifique de la prostate (PSA) sont également mesurés tout au long de l'étude afin de suivre l'évolution de la maladie. Ainsi, le PSA est supposé avoir un impact sur la survie.

Établir un modèle de survie prenant en compte la cinétique entière du PSA pourrait permettre de décrire précisément le lien entre PSA et survie. Pour cela, une méthode instinctive consiste à, dans un premier temps, estimer les paramètres relatifs à la cinétique du PSA à l'aide des modèles non-linéaires à effets mixtes (MNLEM), puis à utiliser les paramètres individuels précédemment estimés comme covariables dans un modèle de survie. Mais cette méthode, qu'on appellera approche en deux étapes, mène à des biais car on ne prend en compte ni la relation entre la cinétique du biomarqueur et la survie, ni l'incertitude des paramètres estimés dans le modèle longitudinal [2]. L'idée de la modélisation conjointe est d'éviter ces biais en estimant simultanément les paramètres longitudinaux et de survie. Les modèles conjoints ont déjà montré leur capacité à fournir des estimations non biaisées des paramètres, en particulier dans le cadre de modèles linéaires à effets mixtes [3]. L'utilisation de MNLEM permet des modèles plus physiologiques, notamment décrits par des équations différentielles sans solution analytique. Il est désormais possible de faire de la modélisation conjointe avec des MNLEM [4] notamment grâce à des logiciels tel que Monolix qui utilise l'algorithme SAEM (Stochastic Approximation Expectation Maximization) [5].

Le premier objectif du travail présenté était de comparer par simulations la précision d'estimation des paramètres longitudinaux et de survie obtenus par modélisation conjointe

à celle des modèles en deux étapes. Le second objectif était de développer un modèle conjoint afin de décrire le lien entre la cinétique non-linéaire du PSA et la survie chez des patients présentant un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.

Méthodes

Modèle de la cinétique du PSA

Pour l'étude de simulation, nous avons supposé que le PSA était produit par un seul type de cellules notées C. Ces cellules se multiplient à la vitesse r et meurent à la vitesse d . Le PSA est secrété au taux p et éliminé du sang au taux δ . On a supposé un effet du traitement constant par morceaux : il vaut ε entre l'initiation du traitement et un temps noté T_{esc} après lequel le patient échappe au traitement et l'effet du traitement est nul. Ce modèle, qui s'écrit sous la forme de deux équations différentielles, a l'avantage d'avoir une solution analytique : la fonction PSA peut alors s'écrire sous la forme d'une fonction bi-exponentielle. Pour des raisons d'identifiabilité, d et δ ont été fixés. La cinétique du PSA était donc finalement définie par 4 paramètres $\psi = \{r, PSA_0, \varepsilon, T_{esc}\}$.

Nous avons utilisé un modèle non-linéaire à effets mixtes (MNLEM) avec un modèle d'erreur constant sur le logarithme népérien de PSA+1 : $y_{ij} = \ln(PSA(t_{ij}, \psi_i) + 1) + \sigma e_{ij}$, où y_{ij} est la $j^{\text{ème}}$ observation de $\ln(PSA + 1)$ chez le sujet i (au temps t_{ij}). Pour un individu i , ψ_i est le vecteur des paramètres individuels composé des effets fixes μ et des effets aléatoires η_i . $\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega)$ et Ω est supposée diagonale. On a supposé une distribution log-normale pour r , PSA_0 et T_{esc} et logit-normale pour ε . $e_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma)$ est l'erreur résiduelle. Le vecteur des paramètres de population du PSA est $\theta_l = \{\mu, \Omega, \sigma\}$.

Modèle de survie

Nous avons utilisé la fonction de risque instantané individuelle suivante :

$$h_i(t|PSA(t, \psi_i)) = h_0(t) \exp(\beta PSA(t, \psi_i))$$

où la fonction de risque instantané de base h_0 est une fonction de Weibull $h_0(t) = \frac{k}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{k-1}$. Le paramètre β décrit la force d'association entre le processus longitudinal et le processus de survie. Les paramètres de survie à estimer sont $\theta_s = \{\lambda, k, \beta\}$.

Deux méthodes pour estimer l'ensemble des paramètres $\theta = \{\theta_l, \theta_s\}$ ont été considérées. La modélisation en deux étapes consiste dans un premier temps à estimer θ_l ainsi que les paramètres individuels (Empirical Bayes Estimates (EBEs)) en ignorant le processus de censure, puis à utiliser ces EBEs comme covariables dans le modèle de survie afin d'estimer θ_s . La modélisation conjointe estime tous les paramètres simultanément. Elle repose sur une hypothèse d'indépendance conditionnelle [6] : conditionnellement aux effets aléatoires, mesures longitudinales et temps d'évènement sont indépendants.

Simulations

Le design des simulations a été inspiré d'un essai clinique de phase III sur une chimiothérapie contre le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant. Nous avons simulé $M=100$ jeux de données de $N=500$ patients avec des mesures de PSA tous les 21 jours pendant 735 jours. Nous avons considéré 3 valeurs pour le paramètre de lien β : 0, 0.005 et 0.02. Les paramètres de h_0 ont été choisis afin d'avoir une survie à 2 ans d'environ 25%. Un quatrième scénario avait un risque de décès de base plus grand et un paramètre de lien β de 0.02. Toutes les simulations ont été réalisées avec le logiciel R version 3.0.1.

L'estimation de l'ensemble des paramètres pour chaque jeu de données et pour les deux méthodes d'estimation a été effectuée avec le logiciel Monolix version 4.2.2. Nous avons calculé toutes les erreurs relatives d'estimation (REE) et tracé les boîtes à moustaches des REE avec les percentiles à 10% et 90%. Le risque de première espèce et la puissance à détecter un lien entre PSA et survie ont été évalués avec le test du maximum de vraisemblance.

Résultats

Aucun biais n'a été observé avec les modèles conjoints, quel que soit le scénario. Avec le modèle en deux étapes, par construction, il n'y avait aucun biais dans le scénario où $\beta = 0$, mais des biais apparaissaient dès lors que $\beta > 0$. Parmi les paramètres longitudinaux, r , le paramètre qui décrit la pente de remontée du PSA, était sous-estimé. Concernant les paramètres de survie, le biais croissait avec la valeur de β . En particulier, β était systématiquement sous-estimé.

Le risque de première espèce valait 4% avec les modèles conjoints et 12% avec les modèles en deux étapes. La puissance était de 100% dans tous les cas.

Les temps d'estimation des paramètres étaient 5 fois plus grands avec les modèles conjoints qu'avec les modèles en deux étapes.

Application

Jeu de données

Nous disposons d'un jeu de données cliniques de 400 patients diagnostiqués d'un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant et traités par chimiothérapie. Chaque patient a en médiane 15 mesures de PSA durant sont suivi, dont 4 avant traitement en médiane et 9 sous traitement. La médiane de survie était de 656 jours [598 ; 741] à partir de l'initiation du traitement.

Modèle semi-mécaniste de la cinétique du PSA

Le modèle de cinétique du PSA utilisé est décrit par la figure 1.

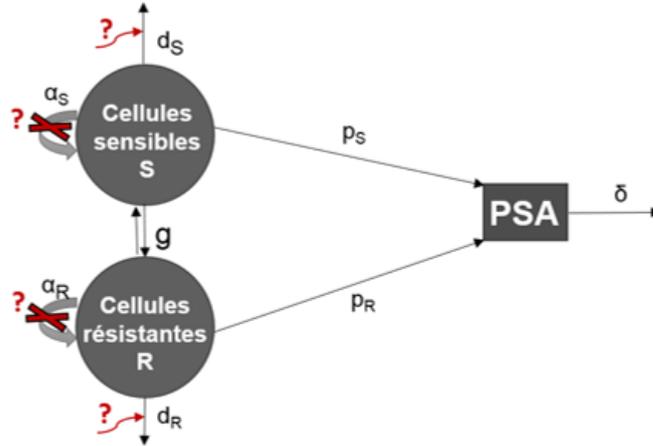


FIGURE 1 – Modèle semi-mécanistique de la cinétique du PSA

On suppose que le PSA est produit par deux types de cellules [7] :

- Des cellules dites sensibles (S) qui sont des cellules qui réagissent favorablement au traitement. Elles se multiplient à la vitesse α_S et elles meurent à la vitesse d_S .
- Des cellules dites résistantes (R) qui sont des cellules qui ont muté et développé une résistance au traitement. Elles se multiplient à la vitesse α_R et elles meurent à la vitesse d_R . Elles ont une réponse au traitement moins bonne que les cellules S.

Ces deux types de cellules peuvent muter et changer de catégorie avec le taux g . Le PSA est secrété par les cellules sensibles et résistantes aux taux p_S et p_R respectivement, puis éliminé du sang à la vitesse δ . Le nombre total de cellules secrétant du PSA est supposé fini et limité par N_{max} . La croissance de S et R est supposée être logistique. Ainsi, notre modèle peut s'écrire sous la forme du système de 3 équations différentielles :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \alpha_S \left(1 - \frac{S+R}{N_{max}}\right) S + g(R-S) - d_S S \\ \frac{dR}{dt} = \alpha_R \left(1 - \frac{S+R}{N_{max}}\right) R + g(S-R) - d_R R \\ \frac{dPSA}{dt} = p_S S + p_R R - \delta PSA \end{array} \right.$$

Plusieurs effets du traitement sur S et R, notés ε_S et ε_R respectivement, ont été testés : stimulation de l'élimination des cellules productrices de PSA ou inhibition de la prolifération de ces mêmes cellules. Le modèle d'erreur sur PSA a également été testé afin de déterminer s'il était constant, proportionnel ou combiné.

Les données ont été ajustées à l'aide d'un MNLEM implémenté sur Monolix version 4.3.2. Nous avons sélectionné un modèle PSA sur le critère BIC et à l'aide des prédictions individuelles.

Modèle conjoint

A partir du modèle PSA précédemment sélectionné, nous avons développé un modèle conjoint, défini par la fonction de risque instantané $h(t) = h_0(t) \exp(f(PSA(t)))$, où h_0 est la fonction de risque instantané de base et f une fonction qui dépend de PSA et caractérise le lien entre la cinétique du PSA et la survie. Plusieurs formes pour h_0 et f ont été testées.

Conclusion

L'étude de simulation a montré que les modèles conjoints estimaient précisément les paramètres longitudinaux et de survie dans le contexte de MNLEM. Cela encourage l'utilisation plus systématique de tels modèles afin de décrire la relation entre un processus longitudinal non-linéaire et un risque d'évènement. Notre application à des données réelles montre la capacité des modèles conjoints à prendre en compte un MNLEM complexe dans un processus de survie.

Bibliographie

- [1] Wu, L., Liu, W., Yi, G.Y., and Huang, Y. (2011). Analysis of Longitudinal and Survival Data : Joint Modeling, Inference Methods, and Issues. J. Probab. Stat. 2012.
- [2] Rizopoulos, D. (2012). Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data : With Applications in R (CRC Press).
- [3] Mbogning, C., Bleakley, K., and Lavielle, M. (2014). Joint modelling of longitudinal and repeated time-to-event data using nonlinear mixed-effects models and the stochastic approximation expectation–maximization algorithm. J. Stat. Comput. Simul. 0, 1–17.
- [4] Kuhn, E., and Lavielle, M. (2005). Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. Comput. Stat. Data Anal. 49, 1020–1038.
- [5] Rizopoulos, D., Verbeke, G., and Lesaffre, E. (2009). Fully exponential Laplace approximations for the joint modelling of survival and longitudinal data. J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol. 71, 637–654.
- [6] Seruga, B., Ocana, A., and Tannock, I.F. (2011). Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol. 8, 12–23.