

Développement de méthodes pour la validation de critères de substitution : comparaison des approches causales et non causales pour des données de méta-analyses

Résumé : En recherche clinique l'utilisation de critères de substitution permet d'accélérer le processus d'évaluation d'un traitement par rapport à l'utilisation d'un critère de jugement classique. Les critères de substitution doivent au préalable avoir été validés statistiquement avant toute utilisation dans un nouvel essai clinique. Dans cette thèse nous proposons la validation d'un critère de substitution basée sur une approche causale utilisant l'analyse de médiation qui vise à décomposer l'effet du traitement sur le critère de jugement final en un effet indirect via le critère de substitution et un effet direct indépendant de celui-ci. L'effet total du traitement est donc la somme de l'effet indirect et de l'effet direct. Un critère de substitution sera validé si l'essentiel de l'effet du traitement correspond à l'effet indirect (le traitement opère donc principalement via le critère de substitution). Nous nous intéressons particulièrement au cas où le critère de jugement est un temps d'évènement comme le temps avant décès et à un critère de substitution étant soit également un temps d'évènement ou un biomarqueur longitudinal. Des modèles conjoints ont été développés desquels les effets direct et indirect du traitement peuvent être obtenus. Ces modèles permettent également de prendre en compte des données hétérogènes issues de méta-analyses ou d'études multi-centriques afin de renforcer le processus de validation. Des études de simulations ont été conduites pour évaluer la performance de ces approches qui ont ensuite été appliquées à des jeux de données réelles en cancérologie : une méta-analyse en cancer gastrique pour évaluer la survie sans maladie comme critère de substitution de la survie globale et une étude multi-centrique en cancer de la prostate pour évaluer l'évolution au cours du temps du taux d'antigène spécifique de la prostate comme critère de substitution de la survie sans maladie. Ces approches ont été implémentées dans un package statistique visant à faciliter leur utilisation.

Mots-clés : Critère de substitution, Modélisation conjointe, Analyse de médiation, Méta-analyses

Development of methods for surrogate endpoints validation: comparison of causal and non causal approaches for meta-analytic data.

Abstract: In clinical research, the use of surrogate endpoints speeds up the process of evaluating a treatment compared to the use of a final endpoint. Surrogate endpoints must first be statistically validated before being used in a new clinical trial. In this thesis we propose the validation of a surrogate endpoint based on a causal approach using mediation analysis which aims at decomposing the effect of the treatment on the final endpoint into an indirect effect through the surrogate endpoint and a direct effect independent of it. The total effect of the treatment is therefore the sum of the indirect effect and the direct effect. A surrogate endpoint will be validated if most of the treatment effect corresponds to the indirect effect (the treatment therefore operates mainly through the surrogate endpoint). We are particularly interested in the case where the endpoint is a time-to-event such as time to death and the surrogate endpoint is either a time-to-event or a longitudinal biomarker. Joint models have been developed from which direct and indirect treatment effects can be derived. These models also allow heterogeneous data from meta-analyses or multi-center studies to be taken into account in order to strengthen the validation process. Simulation studies were conducted to evaluate the performance of these approaches which were then applied to real cancer datasets: a meta-analysis in gastric cancer to evaluate disease-free survival as a surrogate for overall survival and a multi-center study in prostate cancer to evaluate the evolution over time of the level of prostate-specific antigen as a surrogate for disease-free survival. These approaches have been implemented in a statistical package to ease their use.

Keywords: Surrogate endpoint, Joint modeling, Mediation analysis, Meta-analyses
