

frailtypack : Un package pour l'analyse de données de survie corrélées

A. Laurent^a Y. Mazroui^a A. Mauguén^a V. Rondeau^{ab}

^aINSERM U897

^bUniversité Bordeaux 2, Ipsed

Deuxièmes Rencontres R, Lyon, Juin 2013

Les données de survie

Deuxièmes Rencontres R

Introduction Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par
intervalle

Fragilités log

Time dependant

Conclusion

- Temps jusqu'à un certain événement
- **Événements récurrents** : temps d'événements ordonnés propres à un individu
Ex : rechutes de cancer, réhospitalisations
- **Observations groupées**
Ex : meta-analyse, cohorte multicentrique

⇒ ce sont des données de survie **corrélées**

Le package propose

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par

intervalle

Fragilités log

Time dependant

Conclusion

- **Modèles à fragilité** : extensions du modèle de Cox
- **Censure à droite** et **troncature à gauche** possibles
- **Stratification** (2 modalités max)
- **Gap-time** et **calendar-time**
- Variables dépendantes du temps
- **Estimation**
 - approche **semi-paramétrique** : maximisation de la **vraisemblance pénalisée** → fonctions de risque/survie lisses (approximation par splines)

$$pl(\phi) = l(\phi) - \kappa \int_0^{\infty} \lambda_0''^2(t) dt$$

- approche **paramétrique** : Weibull, constant par morceaux

Historique of **frailtypack**

frailtypack : R library

<http://cran.r-project.org/web/packages/frailtypack/>

1st version : 2005

Modèle de Cox à risques proportionnels, modèle standard à fragilité

2nd version : 2009

Ajout des modèles nested, additif et conjoint

3rd version 2.2 : 2012

Ajout de l'approche paramétrique dans l'estimation, mesures de concordance ...

4th version 2.3 and 2.4 : 2013

Effet dépendant du temps, initialisation des paramètres ...

Disponible pour : Windows, Unix and MAC OS X

Deuxièmes
Rencontres R

Introduction
Données de survie
Le package

frailtypack
Modèle de Cox
Shared model
Joint model

Nouveautés
Joint cluster
Censure par
intervalle
Fragilités log
Time dependant

Conclusion

Modèle de Cox à risques proportionnels

Deuxièmes
Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par
intervalle

Fragilité log

Time dependant

Conclusion

■ Indépendance des temps de survie entre individus

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta' X_i)$$

$\lambda_0(t)$ fonction de risque de base

X_i vecteur de covariables

β vecteur des coefficients

*fit.cox <- frailtyPenal(Surv(time,event) ~ var1 + var2, n.knots=12,
kappa1=10000, data=database, Frailty=FALSE)*

Modèle à fragilités partagés

Deuxièmes Rencontres R

Introduction
Données de survie
Le package

frailtypack
Modèle de Cox
Shared model
Joint model

Nouveautés
Joint cluster
Censure par
intervalle
Fragilités log
Time dependant

Conclusion

- Temps d'événements récurrents partagés par un même individu
- Observations **groupées**

$$\lambda_{ij}(t|z_i) = z_i \lambda_0(t) \exp(\beta' X_{ij})$$

⇒ facteur multiplicatif z_i : v.a de loi Gamma
avec $E(z_i) = 1$ et $Var(z_i) = \theta$

*fit.sha <- frailtyPenal(Surv(time,event) ~ var1 + var2 + **cluster(id)**,
n.knots=12, kappa1=10000, data=database, **Frailty=TRUE**)*

*fit.sha.weib <- frailtyPenal(Surv(time,event) ~ var1 + var2 +
cluster(id), data=database, **Frailty=TRUE**, hazard="Weibull")*

Application

Call:

```
frailtyPenal(formula = Surv(time, event) ~ cluster(id) + as.factor(dukes) +  
charlson + sex + chemo, data = readmission, Frailty = TRUE,  
cross.validation = TRUE, n.knots = 10, kappal = 1)
```

Shared Gamma Frailty model parameter estimates
using a Penalized Likelihood on the hazard function

	coef	exp(coef)	SE	coef (H)	SE	coef (HIH)	z	p
dukes.C	0.297493	1.346479	0.160767	0.160730	1.85046	6.4247e-02		
dukes.D	1.055954	2.874716	0.194702	0.194686	5.42344	5.8462e-08		
charlson1-2	0.451551	1.570747	0.258981	0.258981	1.74357	8.1235e-02		
charlson3	0.410269	1.507223	0.137017	0.137016	2.99429	2.7508e-03		
sexFemale	-0.537864	0.583994	0.138780	0.138691	-3.87565	1.0634e-04		
chemoTreated	-0.206661	0.813296	0.142996	0.142864	-1.44522	1.4840e-01		

	chisq	df	global	p
dukes	30.153	2	2.83e-07	

Frailty parameter, Theta: 0.672394 (SE (H): 0.142176) (SE (HIH): 0.142159)

penalized marginal log-likelihood = -3236.42

LCV = the approximate likelihood cross-validation criterion
in the semi parametrical case = 3.78066

n= 861

n events= 458 n groups= 403

number of iterations: 9

Exact number of knots used: 10

Best smoothing parameter estimated by

an approximated Cross validation: 197257052, DoF: 11.00

Deuxièmes
Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par

intervalle

Fragilités log

Time dependant

Conclusion

Modèle conjoint

Deuxièmes
Rencontres R

Introduction
Données de survie
Le package

frailtypack
Modèle de Cox
Shared model
Joint model

Nouveautés
Joint cluster
Censure par
intervalle
Fragilité log
Time dependant

Conclusion

- **Dépendance** entre **événements récurrents** (ou non) et un **événement terminal**
j^{ième} récurrence ($j = 1, \dots, N_i$), i^{ième} patient
- Le décès comme **censure informative** des récurrences
Ex : censure par décès peut être liée à l'aggravation de la maladie

$$\begin{cases} r_{ij}(t|\omega_i) = \omega_i r_0(t) \exp(\beta'_1 X_i) & \text{(récurrences)} \\ \lambda_i(t|\omega_i) = \omega_i^\alpha \lambda_0(t) \exp(\beta'_2 X_i) & \text{(décès)} \end{cases}$$

*fit.joint <- frailtyPenal(Surv(time,event) ~ var1 + var2 + cluster(id) +
terminal(death), formula.terminalEvent=~ var3, n.knots=12,
kappa1=10000, kappa2=10000, data=database, Frailty=TRUE,
joint=TRUE)*

Modèle conjoint pour données groupées

Deuxièmes Rencontres R

Introduction
Données de survie
Le package

frailtypack
Modèle de Cox
Shared model
Joint model

Nouveautés
Joint cluster
Censure par
intervalle
Fragilités log
Time dependant

Conclusion

- **Dépendance** entre **événements** et **décès** au sein d'un même groupe
j^{ième} récurrence, i^{ième} patient, k^{ième} groupe

$$\begin{cases} r_{kij}(t|u_k) = u_k r_0(t) \exp(\beta_1' X_i) & \text{(récurrences)} \\ \lambda_{ki}(t|u_k) = u_k^\alpha \lambda_0(t) \exp(\beta_2' X_i) & \text{(décès)} \end{cases}$$

```
fit.joint.clus <- frailtyPenal(Surv(time,event) ~ var1 + var2 +  
num.id(id) + cluster(group) + terminal(death), formula.terminalEvent=~  
var3, n.knots=12, kappa1=10000, kappa2=10000, data=database,  
Frailty=TRUE, joint=TRUE)
```

Application

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par
intervalle

Fragilités log

Time dependant

Conclusion

Call:

```
frailtyPenal(formula = Surv(t.start, t.stop, event) ~ cluster(group) +  
  num.id(id) + dukes + sex + terminal(death), formula.terminalEvent = ~sex +  
  chemo, data = readmission, Frailty = TRUE, joint = TRUE,  
  recurrentAG = TRUE, n.knots = 10, kappal = 2.11e+08, kappa2 = 9.53e+11)
```

For clustered data

Joint gamma frailty model for a survival and a terminal event processes
using a Penalized Likelihood on the hazard function

Survival event:

```
-----  
              coef exp(coef) SE  coef (H) SE  coef (HIH)          z          p  
dukesC      0.493342  1.637781  0.114841    0.114825  4.29586  1.7402e-05  
dukesD      1.713786  5.549933  0.131808    0.131802 13.00210  0.0000e+00  
sexFemale -0.396336  0.672781  0.104923    0.104836 -3.77739  1.5848e-04
```

Terminal event:

```
-----  
              coef exp(coef) SE  coef (H) SE  coef (HIH)          z          p  
sexFemale   0.337622  1.40161  0.203369    0.202720 1.66015  0.096885  
chemoTreated 0.101210  1.10651  0.201441    0.201273 0.50243  0.615360
```

Frailty parameters:

```
theta (variance of Frailties, w): 0.189485 (SE (H): 0.0740671 ) (SE (HIH): 0.0740663 )  
alpha (w^alpha for terminal event): 0.199585 (SE (H): 0.254318 ) (SE (HIH): 0.254261 )
```

```
n observations= 861  n subjects= 403  n groups= 31  
n events= 458  
n terminal events= 109  
number of iterations: 17
```

Exact number of knots used: 10

Value of the smoothing parameters: kappal=2.11e+08 and kappa2=9.53e+11

Censure par intervalle

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie
Le package

frailtypack

Modèle de Cox
Shared model
Joint model

Nouveautés

Joint cluster
**Censure par
intervalle**
Fragilité log
Time dependant

Conclusion

- Temps d'événements $\Rightarrow$ Intervalle de temps d'événement
Ex : visites régulières sur un suivi
- Valable : Modèle de Cox à risques proportionnels et modèle standard à fragilité
- Données tronquées à gauche
Ex : âge en temps de base

```
fit.sha <- frailtyPenal(SurvIC(timeLow,timeUpper,event) ~ var1 +  
var2 + cluster(id), n.knots=12, kappa1=10000, data=database,  
Frailty=TRUE)
```

Distribution log-normale de la fragilité

Deuxièmes
Rencontres R

Introduction
Données de survie
Le package

frailtypack
Modèle de Cox
Shared model
Joint model

Nouveautés
Joint cluster
Censure par
intervalle
Fragilités log
Time dependant

Conclusion

■ Distribution des fragilités différente

$$\lambda_{ij}(t|\eta_i) = \lambda_0(t) \exp(\eta_i + \beta' X_{ij}) = \exp(\eta_i) \lambda_0(t) \exp(\beta' X_{ij})$$

$\Rightarrow \eta_i$: v.a de loi normale
avec $E(\eta_i) = 0$ et $Var(\eta_i) = \sigma^2$

*fit.sha <- frailtyPenal(Surv(time,event) ~ var1 + var2 + cluster(id),
n.knots=12, kappa1=10000, data=database, Frailty=TRUE,
RandDist="LogN")*

Variables à effet dépendant du temps

Deuxièmes
Rencontres R

Introduction
Données de survie
Le package

frailtypack
Modèle de Cox
Shared model
Joint model

Nouveautés
Joint cluster
Censure par
intervalle
Fragilités log
Time dependent

Conclusion

- Les variables peuvent avoir un effet qui varie au cours du temps
- Permet de tester l'hypothèse de proportionnalité des risques
- Valable : Modèle de Cox à risques proportionnels, modèle standard et conjoint
- Coefficients de régression = combinaison linéaire de B-splines $\beta(t)$ avec coefficients ζ d'ordre q et m noeuds intérieurs

$$\beta(t) = \sum_{j=-q+1}^m \zeta_j B_{j,q}(t)$$

⇒ B-splines d'ordre 1 et 0 noeud = effet constant

*fit.sha < - frailtyPenal(Surv(time,event) ~ **timedep**(var1) + var2 + cluster(id), n.knots=12, kappa1=10000, data=database, Frailty=TRUE, **betaknots=3, betaorder=1**)*

Application

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par

intervalle

Fragilités log

Time dependant

Conclusion

```
Call:
frailtyPenal(formula = Surv(time, event) ~ cluster(id) + dukes +
  charlson + timedep(sex) + chemo, data = readmission, Frailty = TRUE,
  n.knots = 8, kappal = 1, betaknots = 3, betaorder = 1)
```

Shared Gamma Frailty model parameter estimates
using a Penalized Likelihood on the hazard function
and some time-dependant covariates

	coef	exp(coef)	SE	coef (H)	SE	coef (HIH)	z	p
dukesC	0.293096	1.340571	0.161276	0.161276	0.161276	1.81735	6.9163e-02	
dukesD	1.073612	2.925929	0.195854	0.195854	0.195854	5.48169	4.2129e-08	
charlson1-2	0.434750	1.544577	0.259658	0.259658	0.259658	1.67432	9.4068e-02	
charlson3	0.412182	1.510109	0.137360	0.137360	0.137360	3.00074	2.6932e-03	
chemoTreated	-0.212391	0.808648	0.143936	0.143936	0.143936	-1.47559	1.4005e-01	

Frailty parameter, Theta: 0.681025 (SE (H): 0.142283) (SE (HIH): 0.142283)

penalized marginal log-likelihood = -3239.78

LCV = the approximate likelihood cross-validation criterion
in the semi parametrical case = 3.78604

n= 861

n events= 458 n groups= 403

number of iterations: 7

Exact number of knots used: 8

Value of the smoothing parameter: 1, DoF: 10.00

Application

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

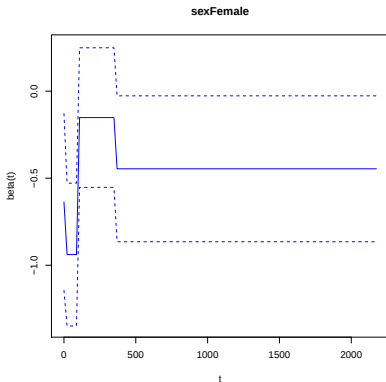
Censure par
intervalle

Fragilité log

Time dependant

Conclusion

ordre des splines = 1



Application

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

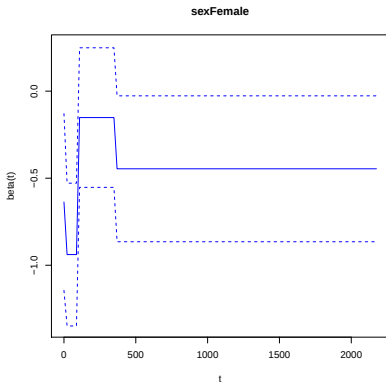
Censure par
intervalle

Fragilités log

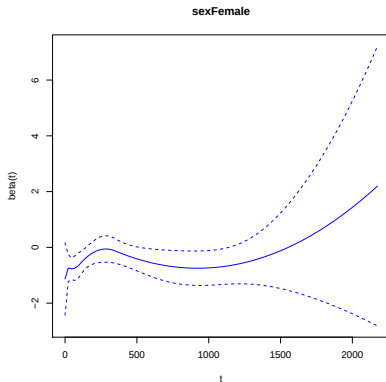
Time dependant

Conclusion

ordre des splines = 1



ordre des splines = 3



Perspectives

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par
intervalle

Fragilités log

Time dependant

Conclusion

- **frailtypack** c'est aussi des modèles **additifs** et des modèles à **deux effets aléatoires** partagés (nested model)
- Outil de **prédiction** dynamique issu des modèles à fragilité
- Développer la censure par intervalle pour le modèle conjoint
- Ajout d'un modèle **multivarié** (conjoint avec deux types d'événements)
- Stratification plus large

N'hésitez pas à nous signaler les bugs et à faire des commentaires !

Carte des téléchargements

Deuxièmes
Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

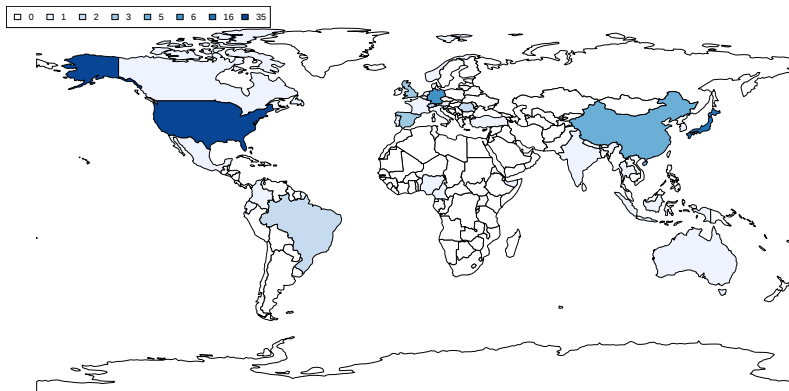
Censure par
intervalle

Fragilité log

Time dependant

Conclusion

frailtypack downloads by country
from 2013-06-01 to 2013-06-13



Références

Deuxièmes Rencontres R

Introduction

Données de survie

Le package

frailtypack

Modèle de Cox

Shared model

Joint model

Nouveautés

Joint cluster

Censure par

intervalle

Fragilités log

Time dependant

Conclusion

- Rondeau, V., Mazroui, Y. and Gonzalez, J.R. FRAILTYPACK : An R package for the analysis of correlated survival data with frailty models using penalized likelihood estimation. **J Stat Software**, in press 2010
- Duchateau, L. and Janssen, P. The frailty model. **Springer** 2008
- Rondeau, V., Michiels, S., Liqueur, B. and Pignon, J.P. Investigating trial and treatment heterogeneity in an individual patient data meta-analysis of survival data by means of the penalized maximum likelihood approach. **Stat Med** 2008 ;27 :1894–1910.
- Rondeau, V., Mathoulin-Pelissier, S., Jacqmin-Gadda, H., Brouste, V. and Soubeyran, P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation : application on cancer events. **Biostatistics** 2007 ;8 :708–721.
- Cook, R.J. and Lawless, J.F. The statistical analysis of recurrent events. **Springer** 2007
- Rondeau, V., Filleul, L. and Joly, P. Nested frailty models using maximum penalized likelihood estimation **Stat Med** 2006 ;25 :4036–4052.
- Rondeau V. and Gonzalez, J.R. Frailtypack : A computer program for the analysis of correlated failure time data using penalized likelihood estimation. **Comput meth prog biomed** 2005 ;80 :154–164.

<http://cran.r-project.org/web/packages/frailtypack/>