

Master Santé Publique

<http://mastersantepublique.univ-lyon1.fr>

Parcours M2 B3S : Biostatistique, Biomathématique, Bioinformatique et Santé

Responsables Pr Pascal Roy et Dr Delphine Maucort-Boulch

Descriptif du stage

Service	Biostatistique-Bioinformatique des HCL (Chef de Service Pr René Ecochard) - UMR CNRS 5558 (DBMSE-Equipe Biostatistiques Santé Directeur Pr Pascal Roy)
Adresse	162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03
Responsable du stage	Dr Muriel RABILLOUD
Tél	04 72 11 51 37
Fax	04 72 11 51 41
Courriel	Muriel.rabilloud@chu-lyon.fr

Responsable encadrement de l'étudiant	Fabien SUBTIL (et le Dr Muriel Rabilloud)
Adresse	Biostatistique-Bioinformatique des HCL (Chef de Service Pr René Ecochard) - UMR CNRS 5558 (DBMSE-Equipe Biostatistiques Santé Directeur Pr Pascal Roy) 162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03
Tél	04 72 11 52 38
Fax	04 72 11 51 41
courriel	Fabien.subtil@chu-lyon.fr
Adresse du lieu du stage	Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL, 162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03

CO-ENCADRANT	Marie-Laure DELIGNETTE
Adresse	Département Ecologie Evolutive, Equipe Ecologie Quantitative et Evolutive des Communautés, VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon - 1, avenue Bourgelat, 69280 MARCY L'ÉTOILE
Tél	04 78 87 27 40
Fax	
courriel	marielaure.delignettemuller@vetagro-sup.fr

OBLIGATOIRE : Responsable BioStatistique	Dr Muriel RABILLOUD – Fabien SUBTIL
Adresse	Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL, 162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03
Tél	04 71 11 51 37
Fax	04 72 11 51 41
courriel	Muriel.rabilloud@chu-lyon.fr ; fabien.subtil@chu-lyon.fr

Titre du stage	Eliciter, combiner et pondérer les distributions <i>a priori</i> issues d'avis d'experts
-----------------------	--

Sujet détaillé du stage :

Contexte : Le programme Adapt Innov développé aux Hospices Civils de Lyon a pour objectif de proposer aux patients atteints de cancer un parcours de soins personnalisé en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques. Dans le cadre de ce grand projet, des essais cliniques adaptatifs vont être mis en place pour évaluer l'efficacité des nouveaux traitements chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde à un stade avancé. Plusieurs lignes de traitement successives seront proposées aux patients. Pour les essais intervenant après plusieurs lignes de traitement et chez des patients ciblés,

les effectifs seront faibles. Dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des traitements il est de ce fait envisagé d'ajouter une information *a priori*. Cette information *a priori* sera soit extraite de la littérature scientifique pour les traitements dont l'efficacité a déjà été évaluée, soit basée sur des avis d'experts pour les traitements innovants. L'utilisation d'une information *a priori* issue d'avis d'experts implique plusieurs étapes. La première consiste à éliciter l'avis de chaque expert sous forme d'une distribution de probabilité reflétant son opinion sur l'efficacité du traitement. La deuxième étape consiste à combiner les distributions *a priori* des experts pour obtenir une seule distribution *a priori* qui soit la synthèse de l'opinion des experts. La troisième étape consiste à combiner la distribution *a priori* aux données observées au cours de l'essai dans un cadre bayésien pour obtenir la distribution *a posteriori* du paramètre à estimer.

Objectifs du projet : Le premier objectif est de mettre en oeuvre et de comparer différentes méthodes de combinaison des distributions *a priori*, qui comprennent les méthodes les plus fréquemment utilisées correspondant soit à une combinaison linéaire pondérée (moyenne pondérée), soit à une combinaison logarithmique (moyenne géométrique pondérée et normalisée) des distributions *a priori* des différents experts (Garthwaite PH *et al.*, 2005) et les méthodes basées sur l'utilisation d'un modèle bayésien hiérarchique (Albert I *et al.*, 2012 ; Lipscomb J *et al.*, 1998). Dans cette dernière approche les distributions de probabilité exprimant l'opinion des experts sur la valeur du paramètre à estimer constitue le premier niveau du modèle hiérarchique. Les experts interrogés sont considérés comme un échantillon de la population potentiel d'experts et constituent le 2^{ème} niveau du modèle. La variabilité des distributions de probabilité entre experts est modélisée par des hyperparamètres. Cette approche permet d'estimer une distribution *a priori* moyenne sur l'ensemble des experts correspondant à la synthèse de l'opinion des experts, et la variabilité entre experts autour de cette distribution moyenne. Quelle que soit la méthode d'agrégation utilisée, la distribution *a priori* moyenne obtenue exprime l'opinion des experts sur la valeur du paramètre à estimer. Cependant, les données collectées au cours de l'essai peuvent diverger de façon plus ou moins importante de l'information apportée par cette distribution *a priori*. Il paraît important que le poids de la distribution *a priori* dans la détermination de la distribution *a posteriori* soit d'autant plus faible que la divergence entre l'information *a priori* et les données est importante. Le deuxième objectif est de proposer et mettre en oeuvre une méthode de pondération basée sur l'utilisation d'un paramètre de pondération de la distribution *a priori* moyenne (power prior) qui dépende de la ressemblance entre l'information *a priori* et l'information apportée par les données collectées au cours de l'essai (Hobbs BP *et al.*, 2011).

Moyens et outils utilisés :

- La première étape d'élicitation de distributions *a priori* issues d'avis d'experts a été mise en oeuvre pour deux bras de traitement du cancer épidermoïde métastatique de la tête et du cou (un traitement par chimiothérapie et un traitement par immunothérapie). Nous disposons d'une dizaine de distributions *a priori* exprimant l'avis des experts sur le critère d'efficacité correspondant à la probabilité de survie sans progression de la maladie à 12 semaines après le début du traitement. Ces distributions *a priori* sont sous forme de quantiles dont le nombre varie de 5 à 12 en fonction des experts.
- Pour le deuxième objectif du projet, nous ne disposerons pas encore de données collectées au cours d'un essai, mais il sera possible de simuler des données sous différentes hypothèses d'efficacité des traitements afin de mettre au point les différentes approches méthodologiques.

Bibliographie de référence sur le sujet (Max 4 réf) :

1. Albert I, Donnet S, Guihenneuc-Jouyaux C *et al.* Combining expert opinions in priorelicitation. Bayesian Analysis 2012, 3: 503-532.
2. Garthwaite PH, Kadane JB, O'Hagan A. Statistical methods for eliciting probability distributions. Journal of the American Statistical Association 2005, 100: 680-701.
3. Hobbs BP, Carlin BP, Mandrekar SJ, Sargent DJ. Hierarchical commensurate and power prior models for adaptive incorporation of historical information in clinical trials. Biometrics 2011, 67: 1047-56.
4. Lipscomb J, Parmigiani G, Hasselblad V. Combining expert judgment by hierarchical modeling: an application to physician staffing. Management Science 1998, 44: 149-61.