Essai clinique émulé à partir de données observationnelles

Camille Maringe[1], Clémence Leyrat[1,2], Sara Benitez Majano[1], Matthew Smith[1],

Aimilia Exarchakou[1], Bernard Rachet[1], Aurélien Belot[1]

[1] Cancer Survival Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK
[2] Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK

LONDON SCHOOL of HYGIENE &TROPICAL MEDICINE

EPIClin Toulouse – 16 Mai 2019

Le contexte

- Age moyen au diagnostic du cancer du poumon: 73 ans
- Patients âgés (75 ans +) typiquement exclus des essais cliniques
- Au Royaume Uni, seulement une minorité de patients âgés reçoit un traitement chirurgical (Belot et al., 2019)

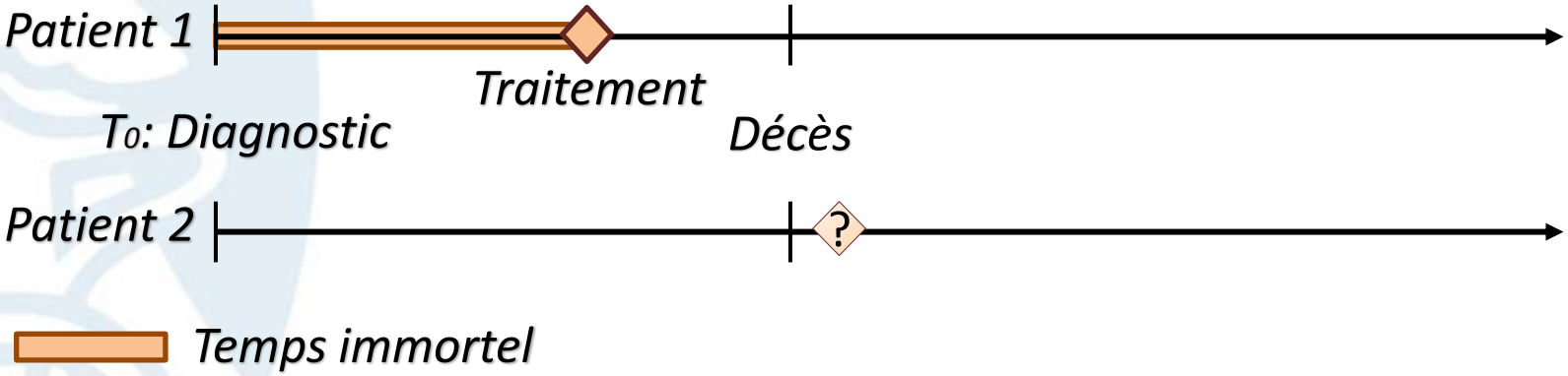
>> Preuve limitée du bénéfice du traitement chirurgical dans cette population

Objectif: Chez les patients âgés de 70 à 89 ans, estimer le bénéfice du traitement chirurgical reçu dans les 6 mois suivant le diagnostic du cancer du poumon sur la survie à 1 an.

LONDON SCHOOL of HYGIENE &TROPICAL MEDICINE

Le problème

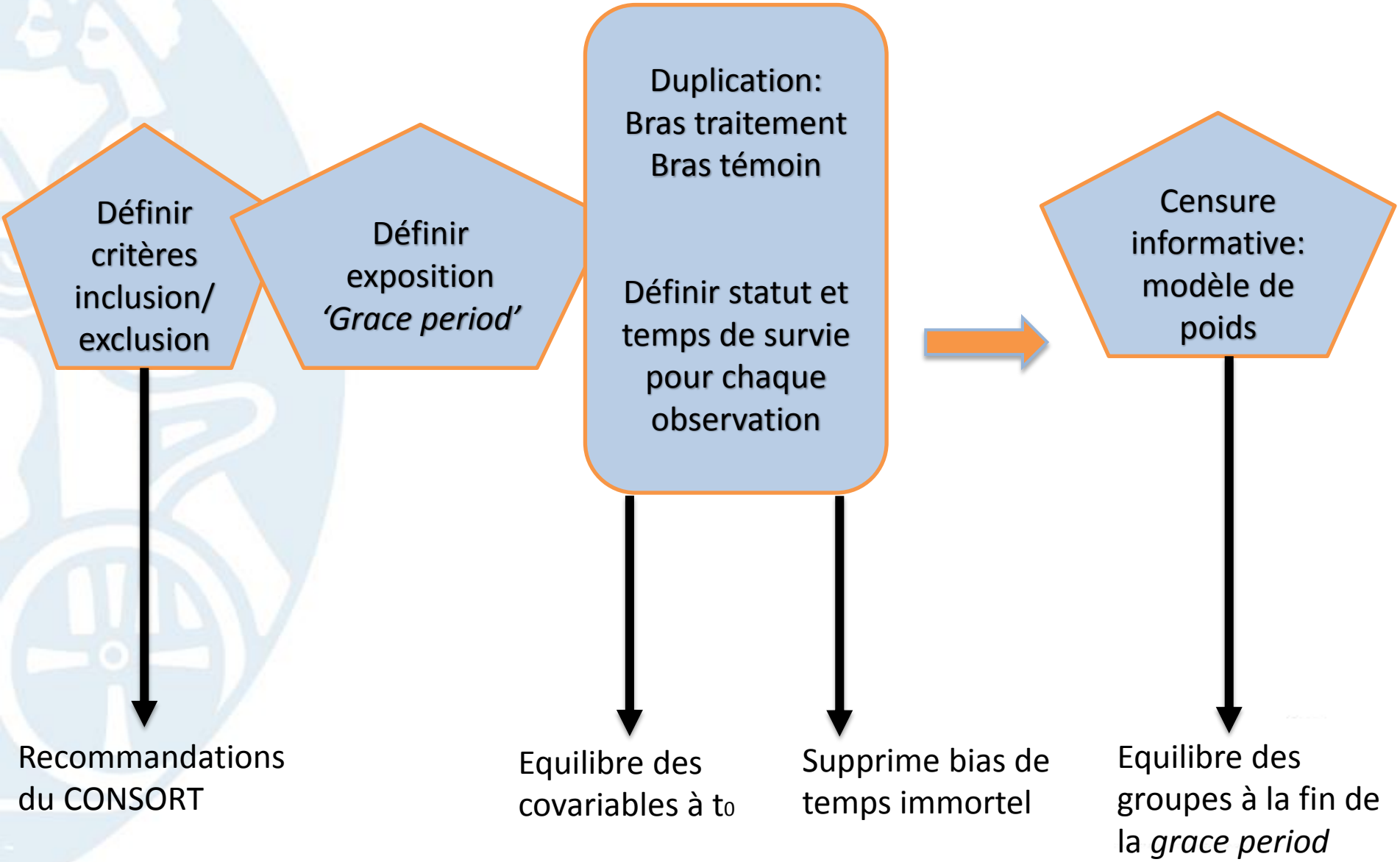
- Comparison des patients avec/sans traitement chirurgical
  - Biais de confusion
  - Biais de “temps immortel”



Essai Clinique

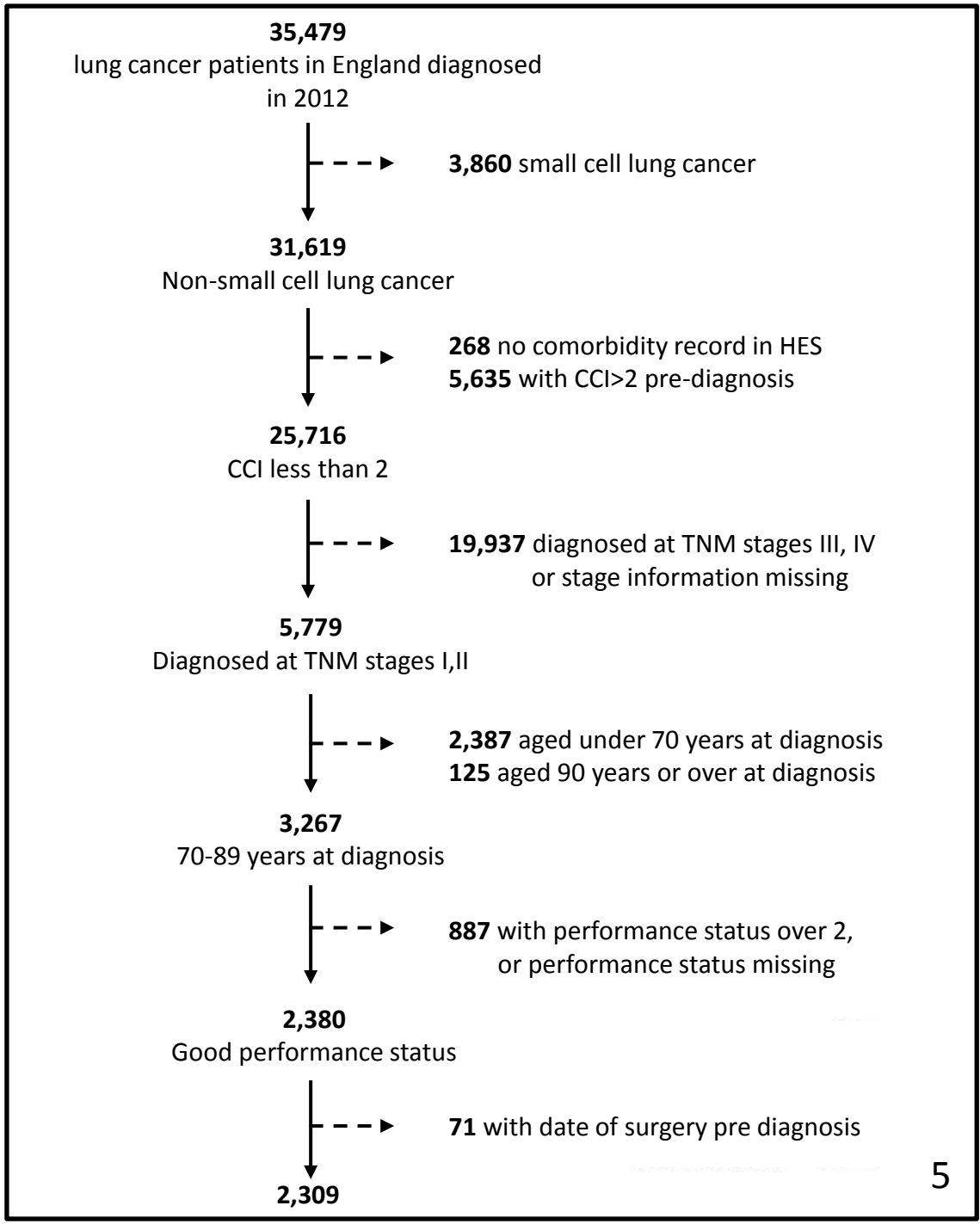
- Bras traitement: traitement chirurgical
- Bras témoin: pas de traitement chirurgical

La méthode (Hernan et al., 2016, Hernan and Robins, 2016)

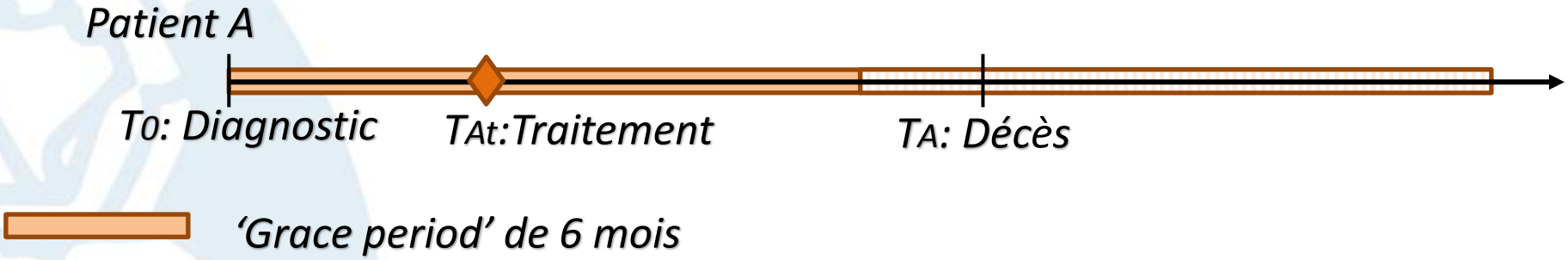


Les données

- Registre de cancer
  - ✓ Information socio-démographiques
  - ✓ Dates (naissance, diagnostic, décès), type de cancer
- Données hospitalières
  - ✓ Informations sur les comorbidités, traitement chirurgical
- Données de registres cliniques pour le cancer du poumon
  - ✓ Stade, indice de performance

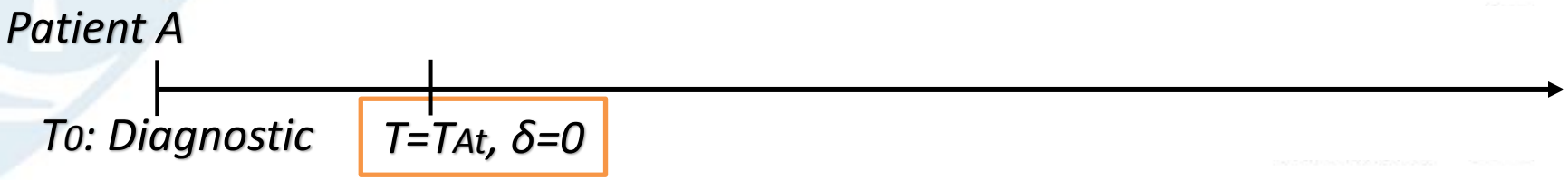


Dupliquer les patients

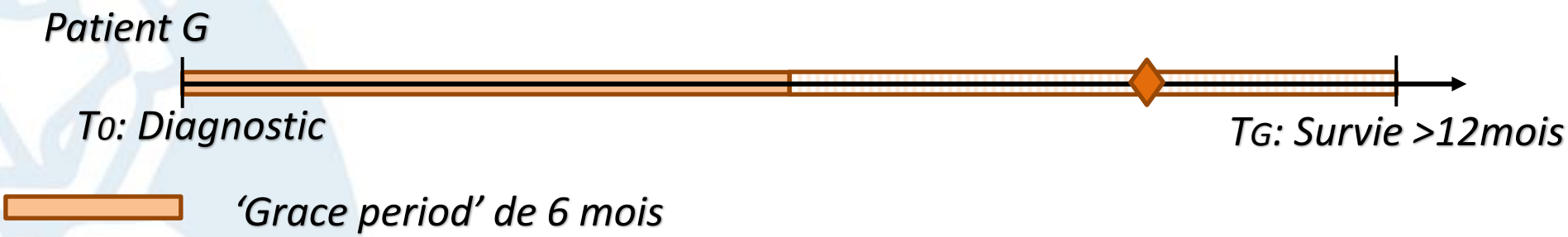


Bras traitement

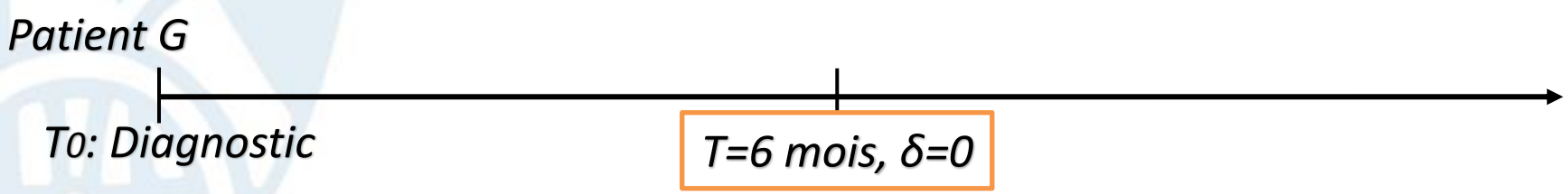
Bras témoin



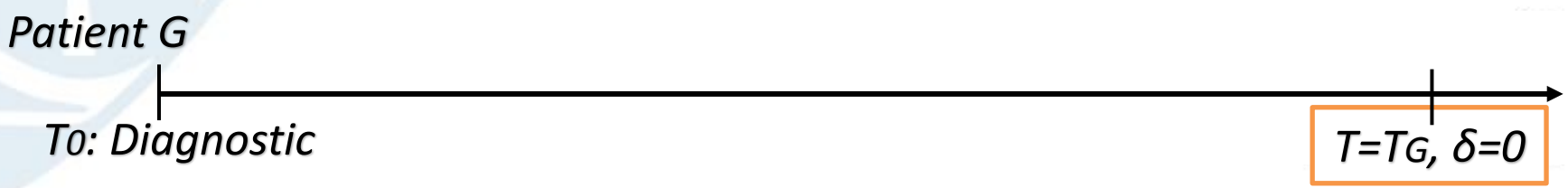
Dupliquer les patients



Bras traitement



Bras témoin



Méthodes statistiques

Calcul des poids

- Censure informative
- Poids définis à chaque temps d'évènement
- Modélise la probabilité de dévier du protocole
- Modèle:
  - Modèle de Cox à taux proportionnels

Le modèle d'analyse

- Kaplan Meier pondéré

Le modèle de poids

Bras traitement

Patient A

T0: Diagnostic $T_w = T_{At}$, $\delta_w = 0$

Patient G

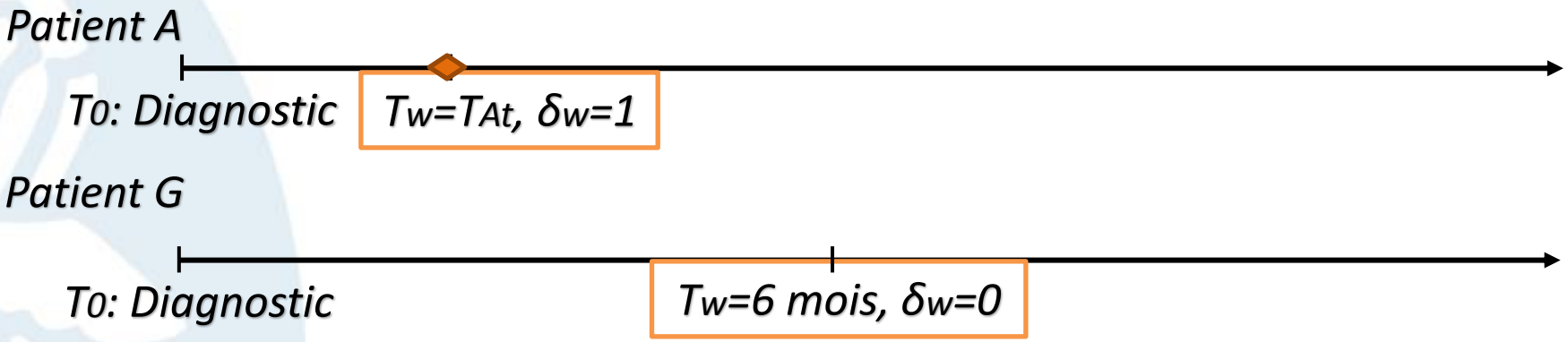
T0: Diagnostic T_w=6 mois, $\delta_w = 1$

Patient ID	Arm	T-start	T-stop	Surgery	T-surgery	δ	δ_w	Weight
A	treated	0	40	1	61	0	0	1
A	treated	40	61	1	61	0	0	1
A	treated	61	**182**	1	61	0	0	1.29
A	treated	182	194	1	61	1	0	1.29
A	treated	194	365	1	61	-	-	-
G	treated	0	40	0		0	0	1
G	treated	40	61	0		0	0	1
G	treated	61	182	0		0	1	1
G	treated	182	194	0		-	-	-
G	treated	194	365	0		-	-	-

T-start, T-stop: début et fin des intervals de temps entre deux évènements; Surgery: indicateur de réception de chirurgie
T-surgery: temps diagnostic-traitement. δ and δ_w statut pour les modèle d'analyse et de poids (w).

Le modèle de poids

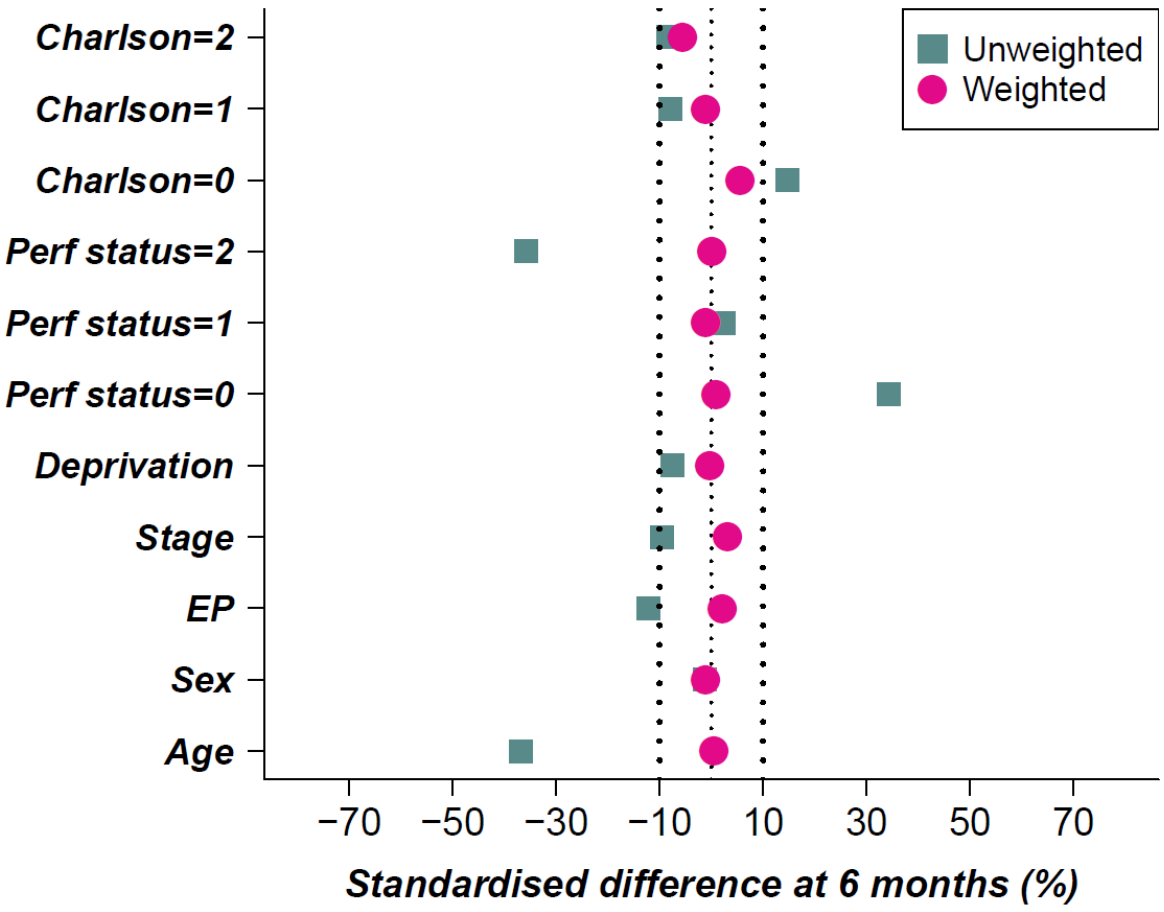
Bras témoin



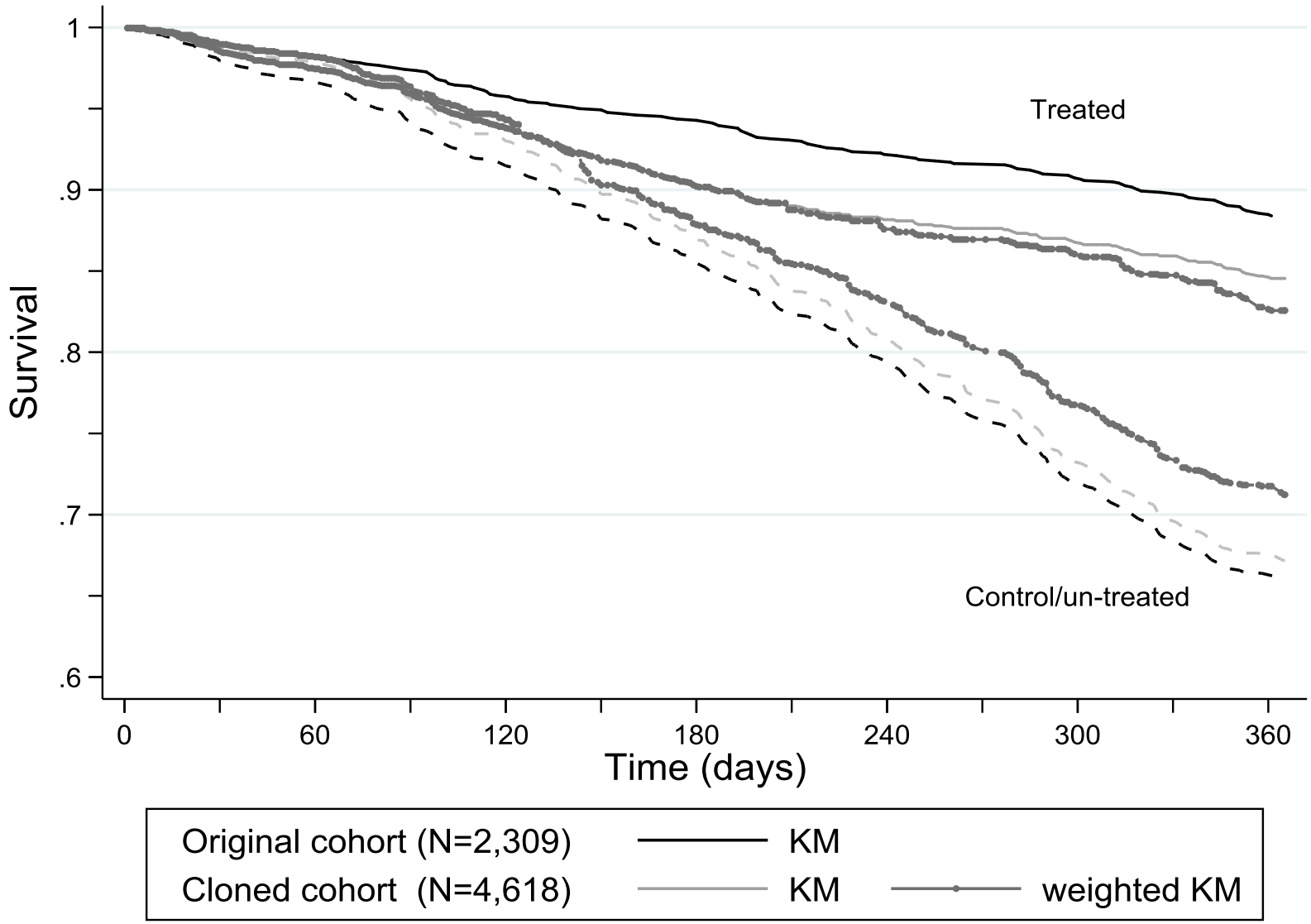
Patient ID	Arm	T-start	T-stop	Surgery	T-surgery	δ	δ_w	Weight
A	témoin	0	40	1	61	0	0	1
A	témoin	40	61	1	61	0	1	1
A	témoin	61	182	1	61	0	-	1
A	témoin	182	194	1	61	-	-	-
A	témoin	194	365	1	61	-	-	-
G	témoin	0	40	0		0	0	1.23
G	témoin	40	61	0		0	0	1.35
G	témoin	61	182	0		0	0	1.52
G	témoin	182	194	0		0	-	1.52
G	témoin	194	365	0		0	-	1.52

T-start, T-stop: début et fin des intervals de temps entre deux évènements; Surgery: indicateur de réception de chirurgie; T-surgery: temps diagnostic-traitement. δ and δ_w statut pour les modèle d'analyse et de poids (w).

Equilibre des groupes



Courbes de survie



Survie à 1 an

Cohort d'origine		Survie à 1 an	95% CI	
Traitement	Oui	0.88	0.86	0.90
	Non	0.66	0.63	0.69

Essai émulé	Survie à 1 an	95% CI*	
KM			
Bras traitement	0.85	0.83	0.86
Bras témoin	0.67	0.64	0.70
KM pondéré			
Bras traitement	0.83	0.81	0.85
Bras témoin	0.71	0.68	0.74

* Bootstrap CI, 1 000 réplications

Conclusions

- Données observationnelles: sources d'information non négligeable pour l'inférence causale
- Illustration de l'utilisation d'un essai clinique émulé
- Evidence préliminaire du bénéfice du traitement chirurgical chez les patients âgés

LONDON SCHOOL of HYGIENE &TROPICAL MEDICINE