

# Essai clinique émulé à partir de données observationnelles

Camille Maringe<sup>1</sup>, Clémence Leyrat<sup>1,2</sup>, Sara Benitez Majano<sup>1</sup>, Matthew Smith<sup>1</sup>,  
Aimilia Exarchakou<sup>1</sup>, Bernard Rachet<sup>1</sup>, Aurélien Belot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cancer Survival Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK

<sup>2</sup> Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK

LONDON  
SCHOOL of  
HYGIENE  
& TROPICAL  
MEDICINE



# 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)

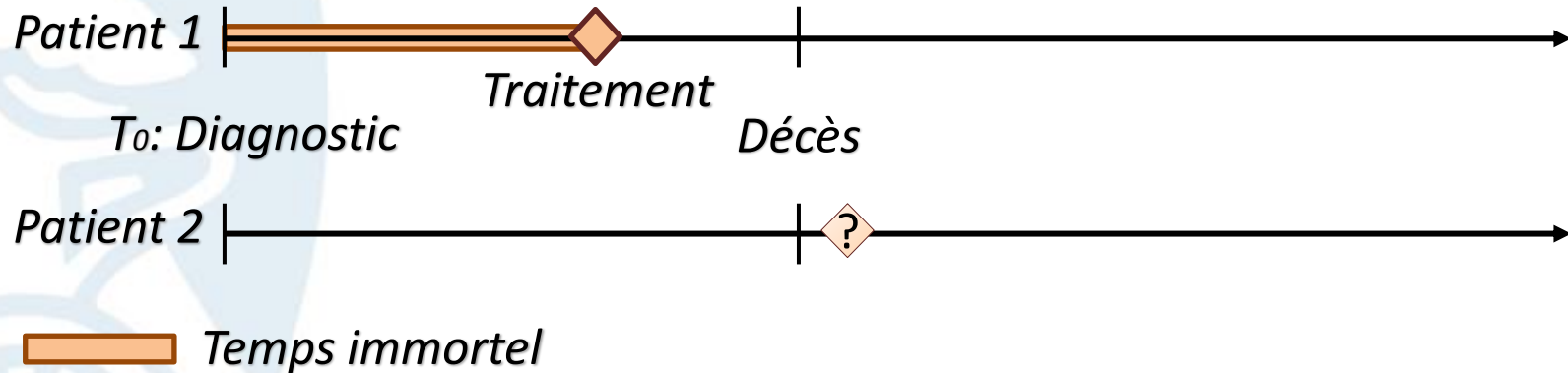
>> Preuve limitée du bénéfice du traitement chirurgical dans cette population

**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.



# Le problème

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

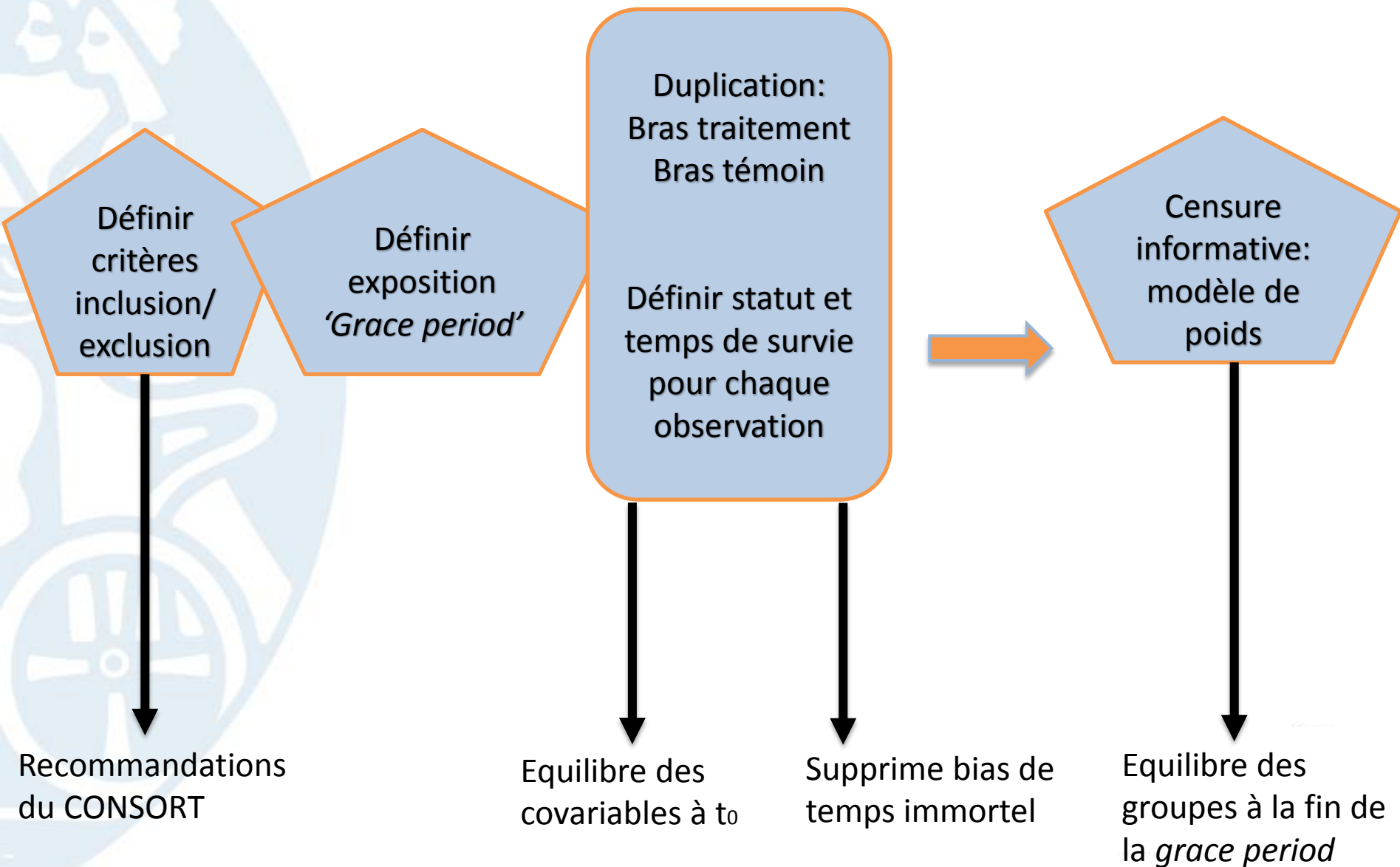


## Essai Clinique

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

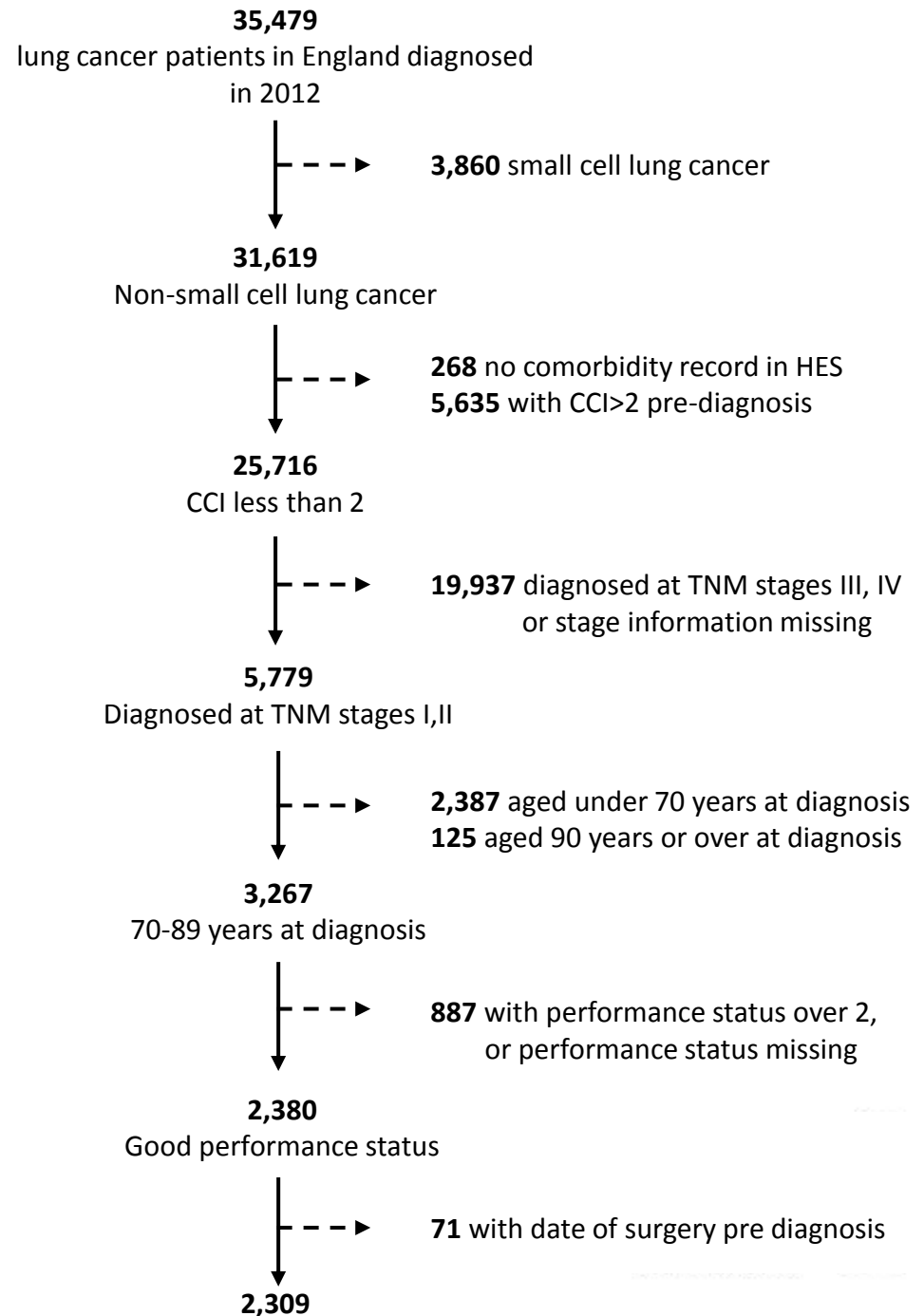
# La méthode

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



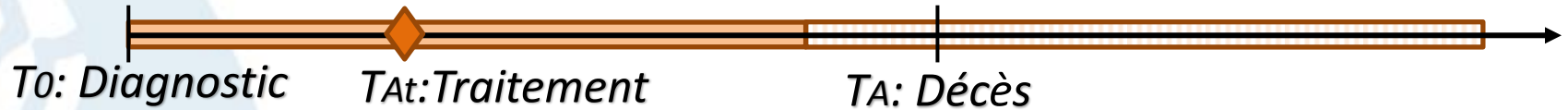
# Les données

- 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

Patient A



 'Grace period' de 6 mois

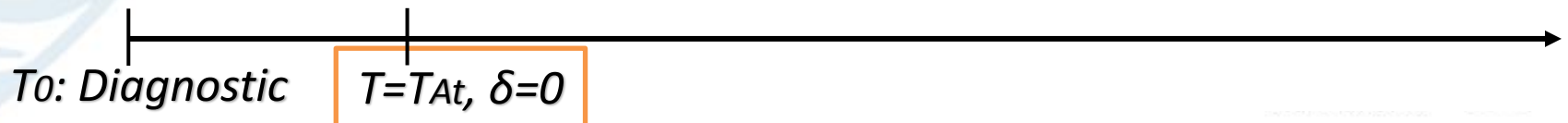
**Bras traitement**

Patient A

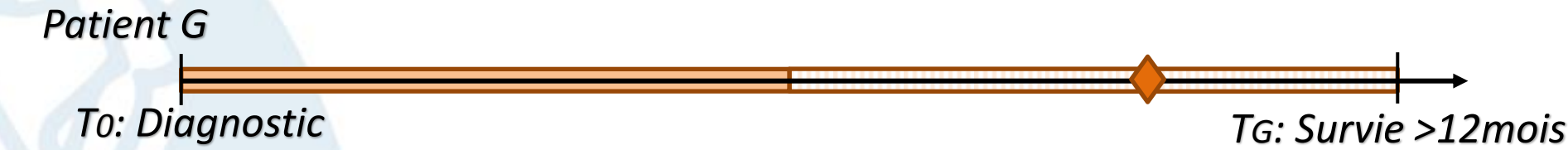


**Bras témoin**

Patient A

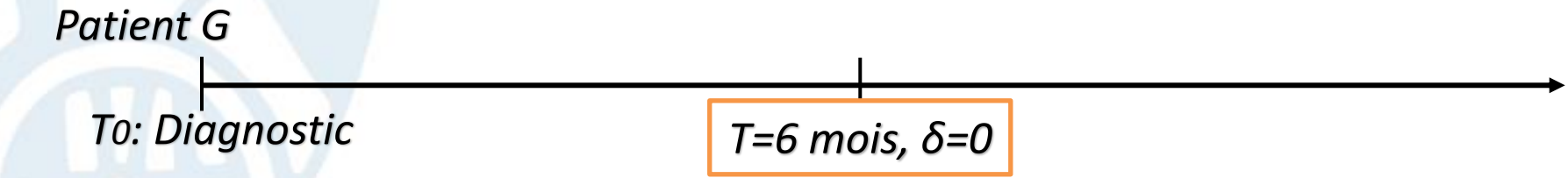


# Dupliquer les patients



Orange bar: 'Grace period' de 6 mois

## 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

To: Diagnostic

$T_w = T_{At}, \delta_w = 0$

Patient G

To: Diagnostic

$T_w = 6 \text{ mois}, \delta_w = 1$

Patient ID	Arm	T-start	T-stop	Surgery	T-surgery	$\delta$	$\delta_w$	Weight
A	treated	0	40	1	61	0	0	1
A	treated	40	61	1	61	0	0	1
A	treated	61	<b>182</b>	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 intervalles de temps entre deux évènements; Surgery: indicateur de réception de chirurgie  
T-surgery: temps diagnostic-traitement.  $\delta$  and  $\delta_w$  statut pour les modèle d'analyse et de poids (w).

# Le modèle de poids

## Bras témoin

Patient A

$T_0$ : Diagnostic  $T_w = T_{At}, \delta_w = 1$

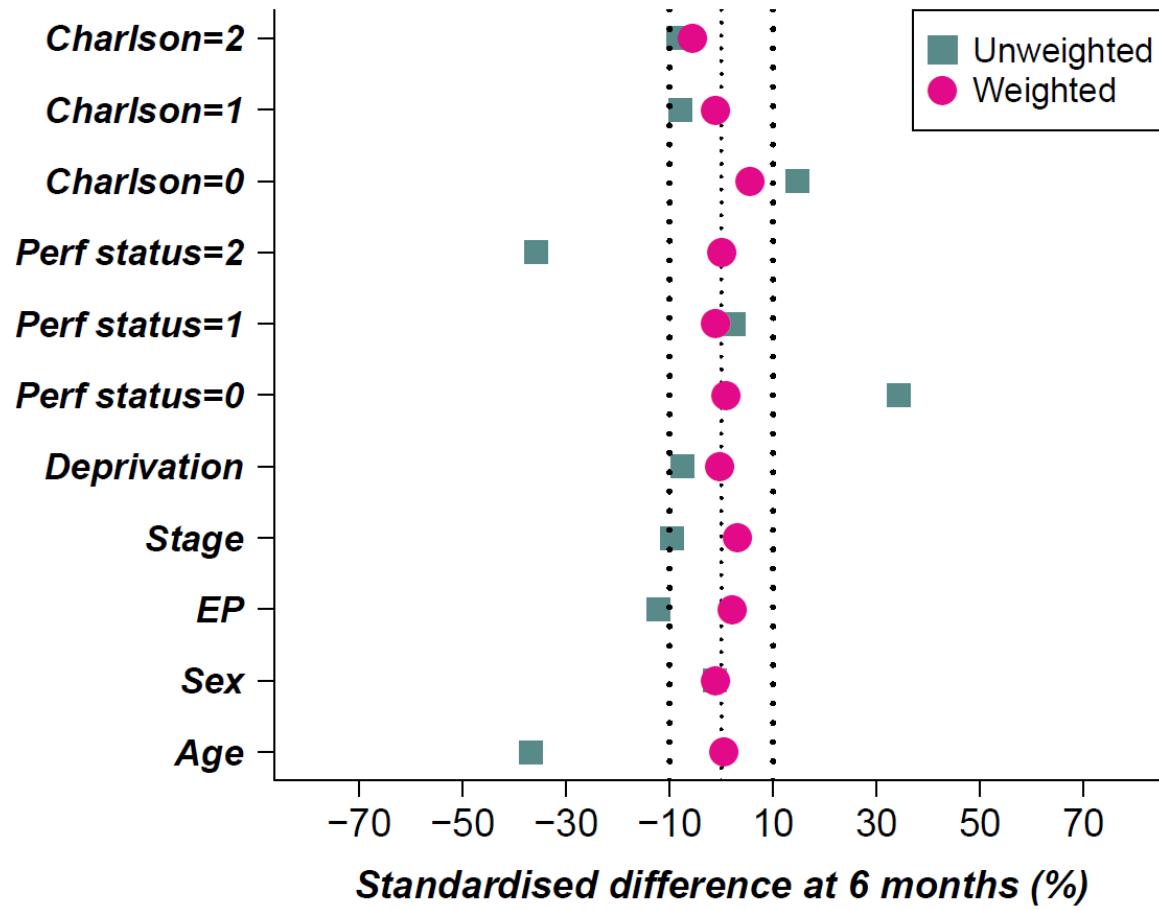
Patient G

$T_0$ : Diagnostic  $T_w = 6 \text{ mois}, \delta_w = 0$

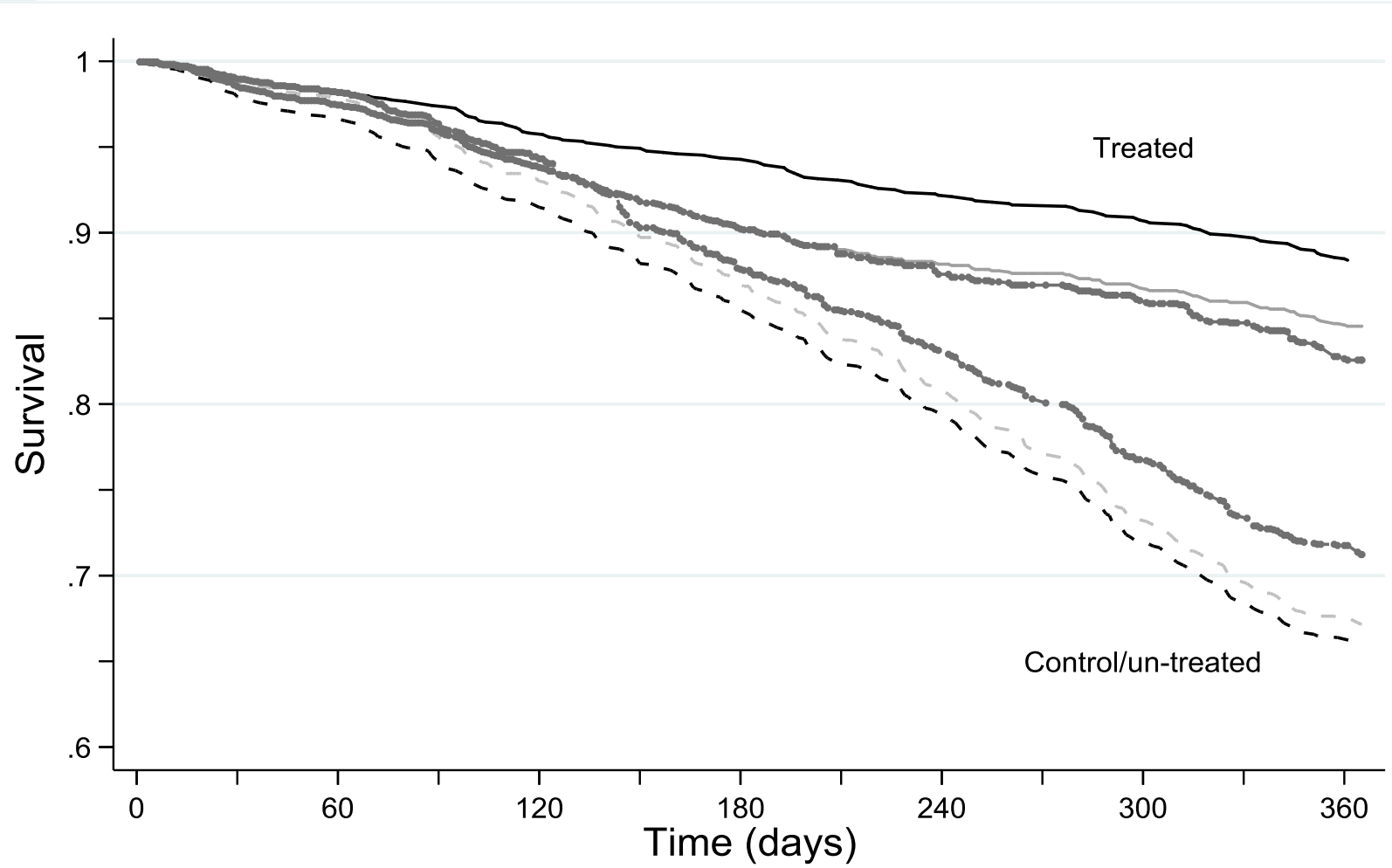
Patient ID	Arm	T-start	T-stop	Surgery	T-surgery	$\delta$	$\delta_w$	Weight
A	témoin	0	40	1	61	0	0	1
A	témoin	40	61	1	61	0	1	1
A	témoin	61	182	1	61	0	-	1
A	témoin	182	194	1	61	-	-	-
A	témoin	194	365	1	61	-	-	-
G	témoin	0	40	0		0	0	1.23
G	témoin	40	61	0		0	0	1.35
G	témoin	61	182	0		0	0	1.52
G	témoin	182	194	0		0	-	1.52
G	témoin	194	365	0		0	-	1.52

T-start, T-stop: début et fin des intervalles de temps entre deux évènements; Surgery: indicateur de réception de chirurgie;  $T_0$   
T-surgery: temps diagnostic-traitement.  $\delta$  and  $\delta_w$  statut pour les modèle d'analyse et de poids (w).

# Equilibre des groupes



# Courbes de survie



Original cohort (N=2,309)	—	KM	
Cloned cohort (N=4,618)	- - -	KM	—●— weighted KM

# 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 réplifications

# 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

