

Estimation de l'efficacité et de la toxicité des traitements chez les patients inclus dans des essais de phase I - apport des méthodes reposant sur le score de propension

Audrey Poterie^{1,2,3}

1. Gustave Roussy, Service biostatistique et épidémiologie, Villejuif, France
2. ENSAI, Bruz, France
3. Faculté de mathématiques de Rennes I

/// Les phases I

- /// Objectif : évaluer la toxicité d'une nouvelle thérapie
- /// Sur un faible effectif, pas de randomisation

/// La médecine personnalisée

- /// En cancérologie, beaucoup de thérapies évaluées en Phase I sont des thérapies ciblant les anomalies des cellules cancéreuses

⇒ Evaluer l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ciblée en situation observationnelle

- ⇒ Idée : appliquer les méthodes reposant sur le score de propension aux échantillons de petite taille 

 Pirracchio, BMC medical research methodology, 2012.

- ⇒ Evaluation des performances **de méthodes reposant sur le score de propension** appliquées à de petits échantillons
- ⇒ **2 méthodes évaluées** :
 - /// La pondération inverse par la probabilité d'être traité (**IPTW**)
 - /// L'appariement par le score de propension
- ⇒ Application à des données de phases I incluant des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique
 - /// Evaluation de **l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ciblée** dans le cancer du sein

Approche classique :

- /// Méthode : modèle de Cox ajusté sur les facteurs de confusion
- /// Résultat : HR du décès associé à la stratégie thérapeutique ciblée = 0,40, IC_{95%}=[0,18 ; 0,87] (p=0,02)

⇒ La stratégie thérapeutique ciblée semble **associée à une amélioration de la survie globale** ( Carton, ESMO, 2013)

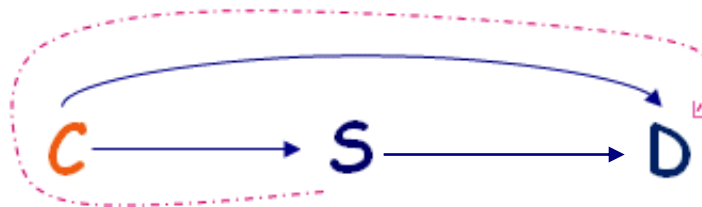
Approche causale (1)

On veut **mesurer l'effet causal** de la thérapie ciblée **S** sur la survie générale des patientes **D**



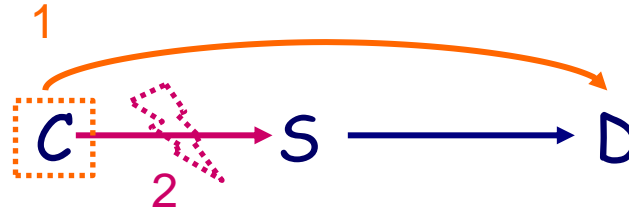
⇒ Absence de randomisation : présence **de facteurs de confusion C**

- /// Exposés (groupe stratégie ciblée) et non exposés (groupe stratégie non-ciblée) **non interchangeables**
- /// Biais d'indication



⇒ **Association observée entre S et D ≠ effet causal de S sur D**

⚠ **Données observationnelles** : contrôle des biais de
sélection / confusion



/// Plusieurs approches pour contrôler ces biais

1. Modéliser la relation entre le devenir des patientes et les variables pronostiques : **ajustement dans les analyses multivariées (approche classique)**
2. Modéliser la relation entre les caractéristiques de la patiente et l'indication de la stratégie thérapeutique : **score de propension**

Rappel sur le score de propension $e(c_i)$:

- /// Probabilité d'exposition du patient i au traitement t conditionnellement à ses caractéristiques c_i

$$e(c_i) = \Pr(S=1 \mid C=c_i)$$

- /// **Conditions d'application :**

- /// Part **aléatoire** dans le choix du traitement
- /// Recueil de **toute** variable potentiellement utilisée par le clinicien pour choisir le traitement

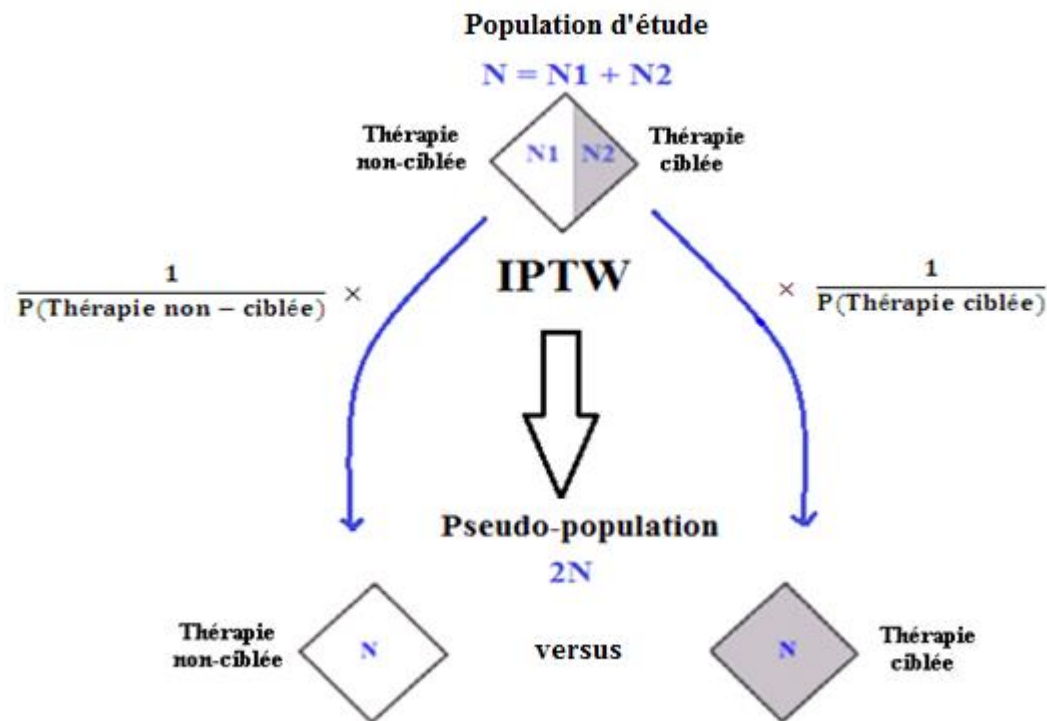
📄 Rosenbaum, Biometrika, 1983.

Rappel sur le score de propension $e(c_i)$:

- /// Utilisation du score de propension :
 - /// **Ajustement** (non recommandé en général)
 - /// **Stratification** : découper $e(c_i)$ en déciles et observer l'association dans chaque strate
 - /// **Appariement** : appairer exposés et non exposés pour lesquels $e(c_i)$ est identique
 - /// **Pondération** : pondérer chaque observation par l'inverse de $e(c_i)$

Méthode causale (4)

Pondération inverse par $e(c_i)$ (IPTW)



Simulation d'une **pseudo-population** dans laquelle les deux groupes sont interchangeables

⇒ Pondération de chaque observation par **le ratio**
 $P[S=s_i]/e(c_i)$ (appelé **poids stabilisé**)

Introduction
Approche
causale
Méthode
Résultats
Discussion

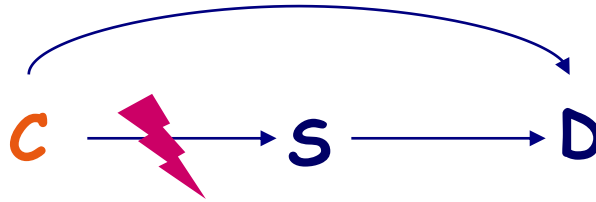
Pondération inverse par $e(c_i)$ (IPTW)

/// Interprétation causale sous 3 conditions :

- /// **Interchangeabilité (conditionnelle)** : patientes dans le groupe thérapie ciblée et patientes dans le groupe thérapie non-ciblée interchangeables
- /// **Positivité** : parmi les patientes partageant les mêmes caractéristiques, il y en a dans le groupe thérapie ciblée et dans le groupe thérapie non-ciblée
- /// **Consistance** : dans la pseudo-population, l'évènement observé pour une patiente dans le groupe thérapie ciblée = évènement observé si la patiente est effectivement dans le groupe thérapie ciblée

📄 M. Hernán, Epidemiology, 2000.

Appariement sur $e(c_i)$



Blocage du chemin pour mesurer
l'effet causal de la stratégie
ciblée S sur la survie D

⇒ Les patientes de la stratégie non-ciblée sont appariées **avec remise** à une patiente de la stratégie ciblée ayant le même score de propension (méthode du caliper)

Interprétation causale sous 2 conditions :

/// **Interchangeabilité** (conditionnelle)

/// **Positivité**

1. Analyse et description des données
2. Simulation de données
3. Estimation du score de propension, $e(c_i)$
4. Estimation de l'effet de la stratégie ciblée

/// **Méthode IPTW**

/// **Appariement avec remise sur $e(c_i)$**

- Méthode du caliper : $caliper = 0,2 * sd[\logit(e(c_i))]$

1. Analyse et description des données

- /// Codage des variables
- /// Vérification de la condition de positivité

2. Simulation de données

- /// 12 scénarios simulés à partir des données réelles

			Loi de la survie	
		Taille de l'échantillon	Exponentielle	Gamma standard
Indépendance des variables à baseline	Oui	50	n°1	n°2
		100	n°5	n°6
		150	n°9	n°10
	Non	50	n°3	n°4
		100	n°7	n°8
		150	n°11	n°12

3. Estimation du score de propension $e(c_i)$

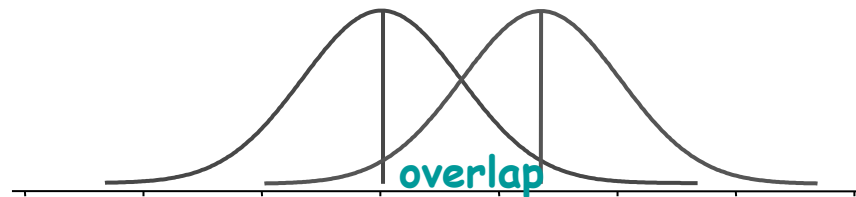
$$\text{Logit}(e(c_i)) = \text{Logit}(P[S=1 | C=c_i]) = \alpha_0 + \alpha_1 c_i$$

S : indication de la stratégie (0: non-ciblée, 1:ciblée)

c_i : caractéristiques à l'inclusion pour la $i^{\text{ème}}$ patiente

/// Analyse de la distribution de $e(c_i)$:

- Comparaison de la distribution du score de propension en fonction de la stratégie thérapeutique (ciblée ou non)
- Identification de valeurs « extrêmes » pour le score de propension



⇒ Vérification de la condition de **positivité**

4. Estimation de l'effet de la stratégie ciblée

/// Méthode IPTW

En pratique, pour chaque scénario :

ETAPE 1 : création de la pseudo-population

⇒ Pondération de chaque observation par le
ratio $\hat{P}[S=s_i]/\hat{e}(c_i)$ 📄

ETAPE 2 : poids tronqués au 95^{ème} percentile 📄

⇒ Diminue l'influence d'observations ayant un poids
« extrême »

📄 Robins, Epidemiology, 2000.

📄 Cole, American Journal of Epidemiology, 2008.

4. Estimation de l'effet de la stratégie ciblée

/// Méthode IPTW (suite)

ETAPE 3 : estimation de l'effet de la stratégie ciblée et de son $IC_{95\%}$ à partir de la pseudo-population

⇒ **Construction d'un modèle de Cox sur la pseudo-population**

$$\lambda(t, s_i, w_i) = \lambda_0(t) \exp(\beta s_i)$$

/// Estimation robuste de la variance de l'effet de la stratégie ciblée en présence de données corrélées

⇒ Sous les conditions d'application*, $\hat{\beta}$ peut être **interprété causalement**

* : interchangeabilité conditionnelle, positivité et consistance

4. Estimation de l'effet de la stratégie ciblée

/// Appariement avec remise

ETAPE 1 : exclusion des observations où $e(c_i) \notin [0,025 ; 0,975]$

ETAPE 2 : création des paires

ETAPE 3 : estimation de l'effet de la stratégie ciblée et de son $IC_{95\%}$ à partir des données appariées

⇒ Construction d'un modèle de Cox stratifié sur les paires

$$\lambda(t, \mathbf{s}_{ik}) = \lambda_{0k}(t) \exp(\beta \mathbf{s}_{ik})$$

/// Estimation robuste de la variance de l'effet de la stratégie ciblée en présence de données corrélées

⇒ Sous les conditions d'application, $\hat{\beta}$ a une interprétation causale

Estimation de l'effet de la stratégie ciblée par la méthode IPTW et l'appariement avec remise

Données	Taille* IPTW	\widehat{HR} IPTW	$\widehat{IC}_{95\%}$ IPTW	Taille* Appariement	\widehat{HR} appariement	$\widehat{IC}_{95\%}$ appariement	Nombre d'observations répétés **
Données réelles	36	0,48	[0,22 ; 1,03]	24	0,25	[0,07 ; 0,9]	2
Scénario 1	50	0,24	[0,09 ; 0,62]	22	0,33	[0,09 ; 1,19]	4
Scénario 3	50	0,21	[0,09 ; 0,49]	20	<i>Non convergence de l'EMV</i>		2
Scénario 4	50	0,79	[0,36 ; 1,76]	14	1,50	[0,41 ; 5,45]	1
Scénario 7	100	0,57	[0,32 ; 1,02]	44	0,56	[0,23 ; 1,34]	5
Scénario 8	100	0,44	[0,22 ; 0,87]	44	0,30	[0,11 ; 0,85]	5
Scénario 10	150	0,59	[0,35 ; 0,99]	112	0,68	[0,4 ; 1,16]	15
Scénario 12	150	0,38	[0,2 ; 0,72]	82	0,46	[0,22 ; 0,95]	8

* Taille de l'échantillon

** Nombre d'observations répétées = nombre d'observations du groupe stratégie non-ciblée appariées plus d'une fois

Méthode IPTW versus appariement avec remise

Appariement :

/// effectif plus faible

/// proportion importante de patientes de la stratégie non-ciblée appariées avec plusieurs patientes de la stratégie ciblée

⇒ Appariement impossible pour certaines patientes (problème de convergence ; variabilité importante)

IPTW : poids tronqués au 95^{ème} percentile

⇒ Eviter de donner un poids extrême à certaines observations (diminution de la variabilité ; risque de biais)

Résultats plus variables d'un scénario à l'autre pour l'appariement : $\hat{\sigma}_{\beta \text{ App}} = 0,36$ (contre $\hat{\sigma}_{\beta \text{ IPTW}} = 0,17$)

Interchangeabilité conditionnelle ?

- /// Codage des variables : regroupement des catégories à faible effectif
- /// Facteurs de confusion liés à l'indication de la stratégie thérapeutique inconnus : **biais de sélection résiduel**
- /// Exclusion de plusieurs variables dans l'estimation du score de propension

Positivité ?

Consistance ?

 TJ, VanderWeele, Epidemiology, 2009

Valeurs « extrêmes » de $e(c_i)$

- /// IPTW : influence importante d'observations due à un codage possiblement erroné ; poids tronqués
- /// Appariement : patientes non appariées ou appariées plusieurs fois

Spécification du modèle estimant le score de propension

- /// Choix du modèle difficile : beaucoup de facteurs de confusions et peu d'observations

En conclusion :

- /// L'appariement avec remise ne semble pas approprié aux petits effectifs
- /// La méthode IPTW semble plus performante
- /// Quels que soient les scénarios : la stratégie ciblée semble améliorer la survie des patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique



Conditions requises à l'application des méthodes ne sont pas toujours remplies : guidelines nécessaires pour l'épidémiologie causale

Références

- 📄 **R. Pirracchio, M. Resche-Rigon, and S. Chevret**, "Evaluation of the propensity score methods for estimating marginal odds ratios in case of small sample size," *BMC medical research methodology*, vol. 12, no. 1, p. 70, 2012.
- 📄 **E. Carton, et al.**, *Clinical outcomes according to molecular-guided therapy strategies in phase I for breast cancer patients*, *European Journal of cancer*, 2013, vol. 49, suppl. 2, p. 418.
- 📄 **J. M. Robins, M. A. Hernán, and B. Brumback**, "Marginal structural models and causal inference in epidemiology," *Epidemiology*, vol. 11, no. 5, pp. 550-560, 2000.
- 📄 **S. R. Cole and M. A. Hernán**, "Constructing inverse probability weights for marginal structural models," *American journal of epidemiology*, vol. 168, no. 6, pp. 656-664, 2008.
- 📄 **TJ, VanderWeele**, "Concerning the consistency assumption in causal inference." *Epidemiology*, vol. 20, no. 6, pp. 880-883, 2009.

Merci pour votre attention

GDR statistique, 2-3 octobre 2014
Rédaction d'un article
Projet de thèse en 2015