

Utilisation des données de vie réelle pour estimer l'effet traitement en cancérologie : émulation du protocole de l'essai randomisé E2100 à partir de la base nationale ESME

JOURNEE DE BIOSTATISTIQUES SFDS – 18 NOVEMBRE 2022

A. Antoine^{1,2*}, D. Pérol¹, M. Robain³, S. Delaloge⁴, C. Lasset^{2,5}, Y. Drouet^{2,5}

¹ Département de Biostatistiques, DRCl, Centre Léon Bérard, Lyon. ² UMR CNRS 5558 LBBE, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne. ³ Direction des data, UNICANCER, Paris. ⁴ Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy, Paris. ⁵ Département Prévention et Santé Publique, Centre Léon Bérard, Lyon.

*Thèse CIFRE en partenariat avec Roche France.

INTRODUCTION

- 3 ECR incluant « **E2100** » :
 - ⇒ Evaluation du **bevacizumab +/- chimiothérapie** en 1^{ère} ligne de traitement (mL1) dans le cancer du sein métastatique (CSM) HER2-négatif
 - ⇒ **SSP positive mais aucun gain en SG démontré**
- E2100 : cross over interdit
- OBJECTIF: Estimer l'**effet en vie réelle (SG) du paclitaxel +/- bevacizumab** en mL1 dans le CSM HER2-négatif
- Données de vie réelle (DVR) : **ESME CSM** (Unicancer)
 - ✓ **+30 000 patients** diagnostiqués de 2008 à 2020

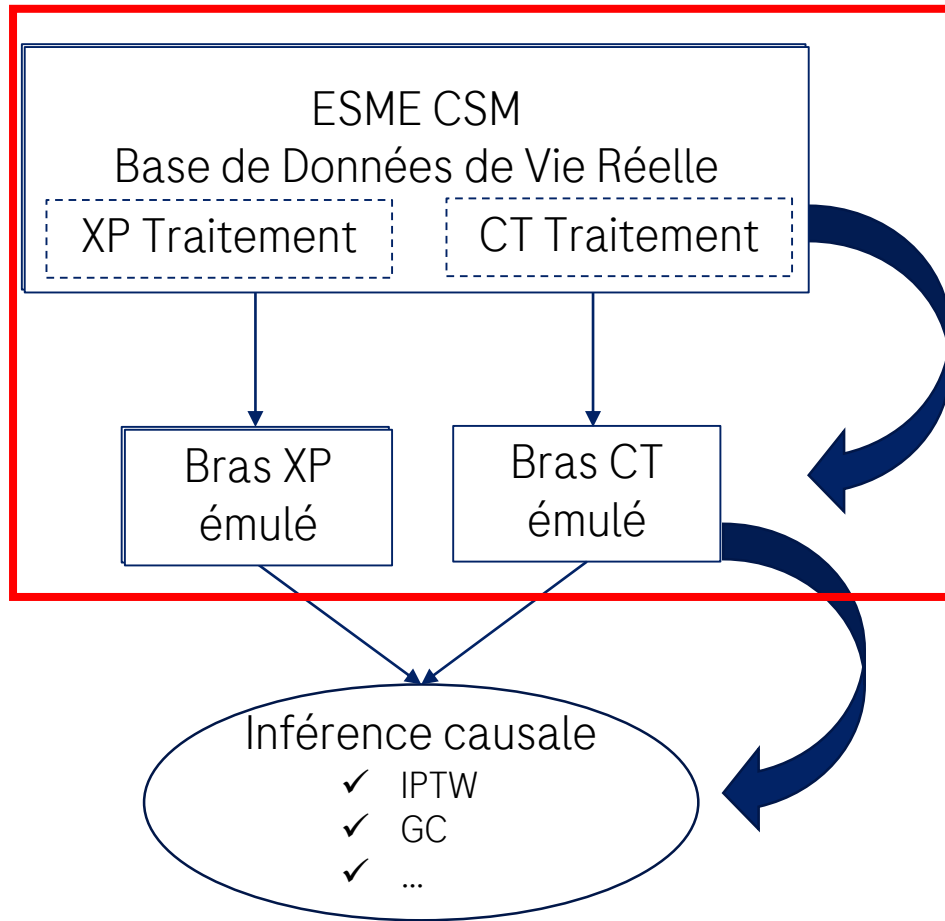
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D., Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D., David Cella, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D.

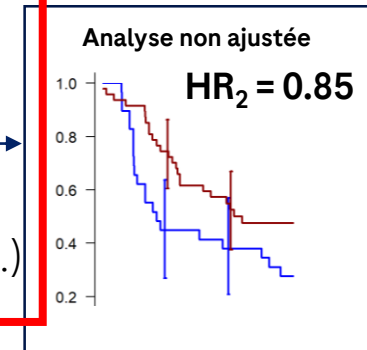
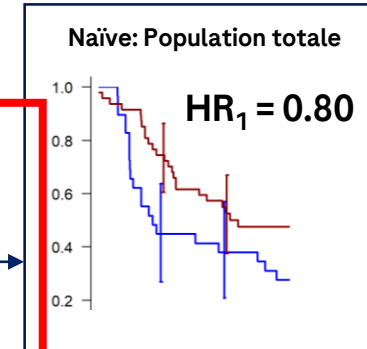
MÉTHODES



1. Emulation d'essai cible

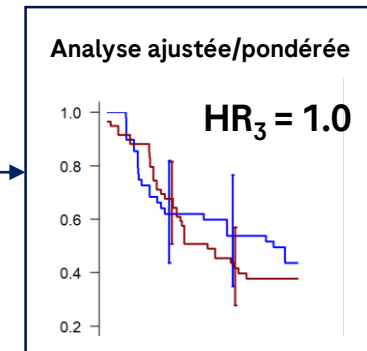
- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion

(Hernan et al.)



2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ? (ou positif)



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

Approche par émulation d'essai cible (Hernan & Robins, 2016)

- **Principe :** Appliquer à une base de DVR les principes de conception/design des ECR (i.e. protocole)

Etape 1

Définir le protocole de l'essai cible *a priori* (target trial)

- ☐ Critères d'éligibilité
- ☐ Stratégies de traitements
- ☐ Randomisation
- ☐ Période de suivi
- ☐ Outcomes
- ☐ Effet causal (ITT ou PP)
- ☐ Plan d'analyse

Etape 2

Application du protocole aux données obs. : émulation de l'essai cible

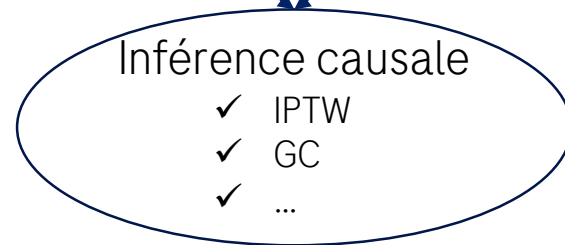
- ☐ Critères d'éligibilité
- ☐ Stratégies de traitements
- ☐ Randomisation
- ☐ Période de suivi
- ☐ Outcomes
- ☐ Effet causal (ITT ou PP)
- ☐ Plan d'analyse

MÉTHODES



Bras XP
émulé

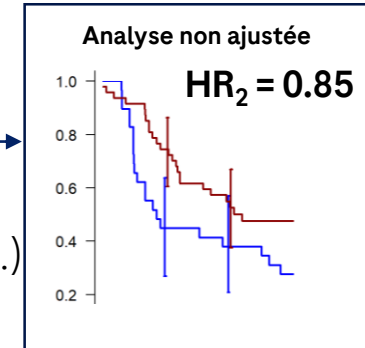
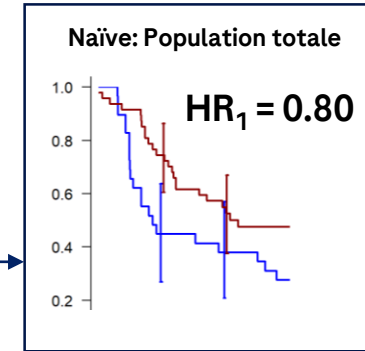
Bras CT
émulé



1. Emulation d'essai cible

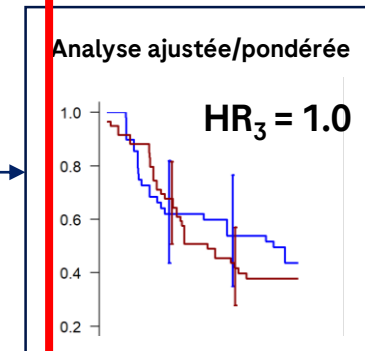
- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion

(Hernan et al.)



2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ? (ou positif)



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

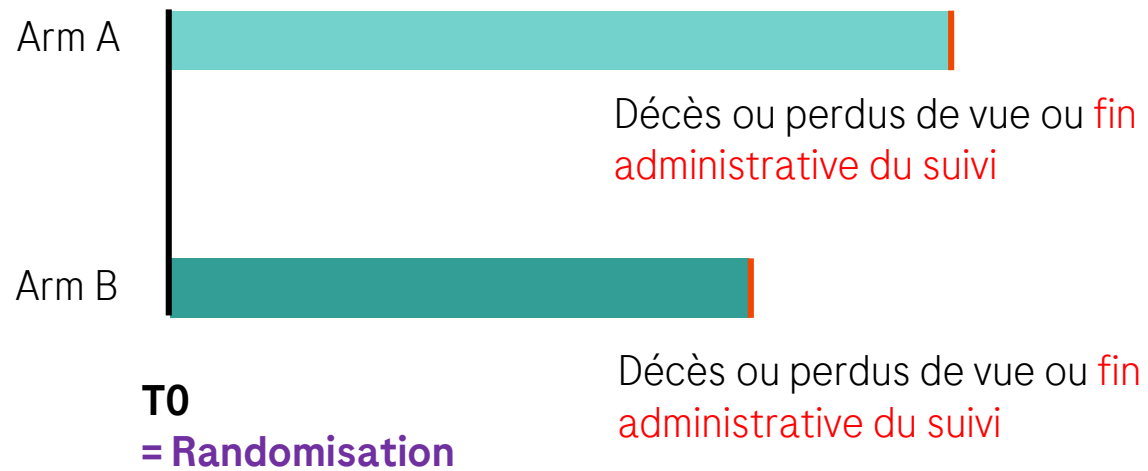
Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

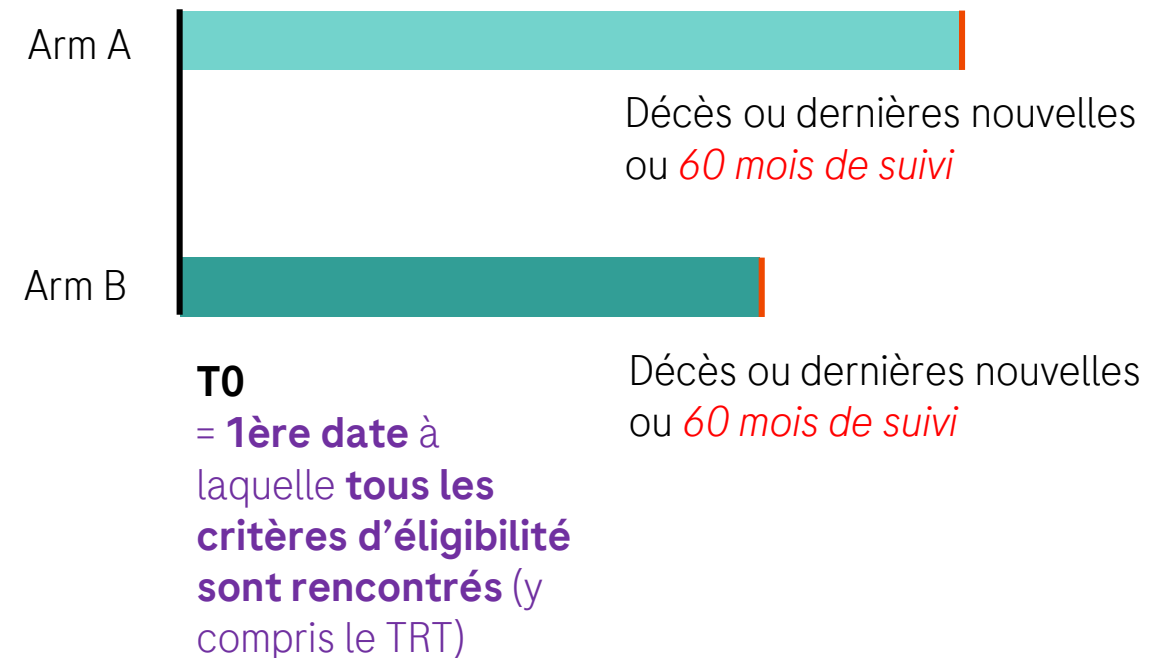
Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

Suivi de l'ECR E2100



Suivi de l'étude E2100 DVR (ESME CSM)



ECR E2100 = **Essai cible**

Plan d'analyse

- Distribution de survie sont estimées par analyse de **Kaplan–Meier**
- **Modèles de Cox à risqué proportionnels, avec données stratifiées** sur la thérapie adjuvante reçue et le délai sans maladie, sont utilisés pour estimer des hazard ratios (HR) et tester le niveau de significativité des variables de temps jusqu'à événement
- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

E2100 DVR = **ESME CSM**

- Distribution de survie sont estimées par analyse de **Kaplan–Meier**
 - L' **imputation multiple** est utilisée pour imputer les données manquantes pour les variables d'intérêt
 - **Modèles de Cox combinés à des méthodes d'ajustement** sont utilisés pour estimer les HR poolés :
 1. **Cox univarié (analyse naïve avant émulation)**
 2. **Cox univarié (après émulation)**
 3. **Cox multivarié (après émulation)**
 4. **Cox pondéré par des poids IPTW stabilisés (inverse probability of treatment weighting) (SIPTW) (après émulation)**
 5. **Cox pondéré par des poids PSOW (après émulation)**
 6. **G-Computation (après émulation)**
 - Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%
-

- Stabilised weights (SIPTW) : IPTW x facteur de stabilisation

$$Sw_i = \begin{cases} p_t w_i = \frac{p_t}{p_i} & \text{pour les traités} \\ (1 - p_t) w_i = \frac{1 - p_t}{1 - p_i} & \text{pour les non traités} \end{cases}$$

avec $p_t = \frac{N_t}{N_t + N_u}$ (probabilité marginale de traitement)

- Overlap weights (PSOW)

$$psow_i = \begin{cases} 1 - p_i & \text{pour les traités (Pr de ne pas recevoir le traitement)} \\ p_i & \text{pour les non traités (Pr de recevoir le traitement)} \end{cases}$$

- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

ME CSM

survie sont estimées par analyse de

multiple est utilisée pour imputer les uantes pour les variables d'intérêt

ox combinés à des méthodes sont utilisés pour estimer les HR

1. Cox univarié (analyse naïve avant émulation)
2. Cox univarié (après émulation)
3. Cox multivarié (après émulation)
4. Cox pondéré par des poids IPTW stabilisés (inverse probability of treatment weighting) (SIPTW) (après émulation)
5. Cox pondéré par des poids PSOW (après émulation)
6. G-Computation (après émulation)

- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

ECR E2100 = Essai cible

Critères d'éligibilité Femme ou Homme >= 18 ans

- HER2-négatif
- Statut HER2 inconnu éligible à condition que le traitement à base d'Herceptin soit inapproprié ou non indiqué
- Statut HR: non spécifié
- Pas de surexpression de HER2 (3+) à moins d'avoir été précédemment traité par trastuzumab (Herceptin)

PS ECOG 0 or 1

Aucune prévue antérieure ou radiologique de métastases cérébrales

Pas de CT en situation métastatique

Pas de procédure chirurgicale majeure à l'exception d'un placement de dispositif vasculaire ou de biopsie mammaire dans les 4 semaines précédentes

Pas de RT dans les 3 semaines précédentes

Pas d'HT dans les 3 semaines précédentes

Pas de taxanes en néo/adjuvant dans les 12 mois précédents

Pas de CT néo/adjuvante dans les 3 semaines précédentes

Pas d'anticoagulant dans les 10 jours précédents

Créatinine < 2.0 mg/dL

Pas de protéinurie par analyse d'urine sur bandelette

.... Etc

E2100 DVR = ESME CSM

Femme ou Homme >= 18 ans

- HER2-négatif
- Statut HER2 inconnu éligible si le patient n'a pas reçu de trastuzumab avant d'initier le paclitaxel/bevacizumab
- Tout statut HR autorisé
- Pas de HER2-positif

PS 0-1 ou manquant

Aucune métastase cérébrale diagnostiquée à baseline ("brain" ou "other CNS/Meningeal" ou "CSF/meninges")

Idem

Pas de Lumpectomie/mastectomie, Mastectomie radicale, Dissection ganglionnaire ou Métastasectomie dans les 4 précédentes semaines

Idem

Idem

Pas d'information sur la date des taxanes en situation néo/adjuvante

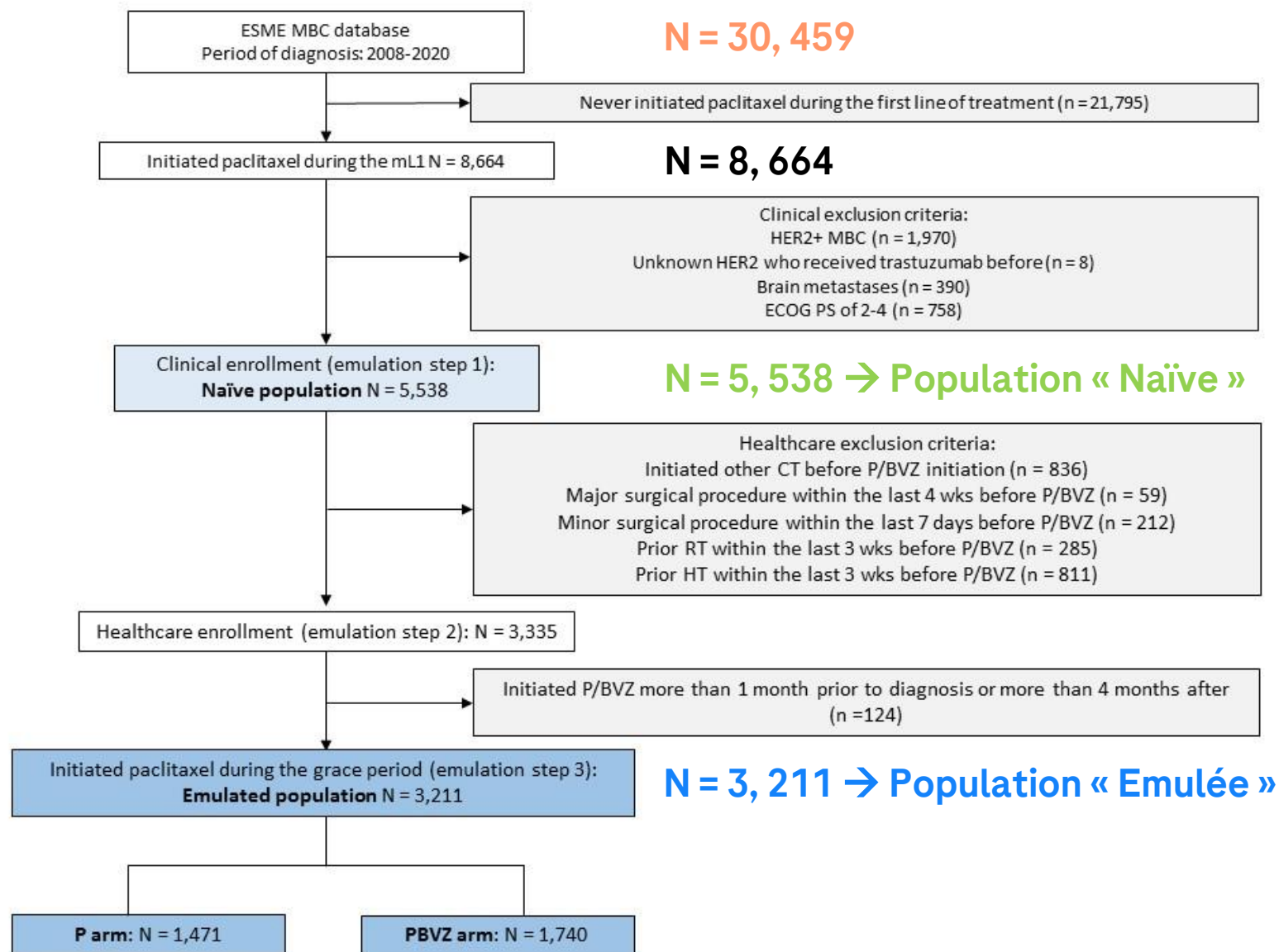
Pas d'information sur la date de la CT en situation néo/adjuvante

Pas d'information

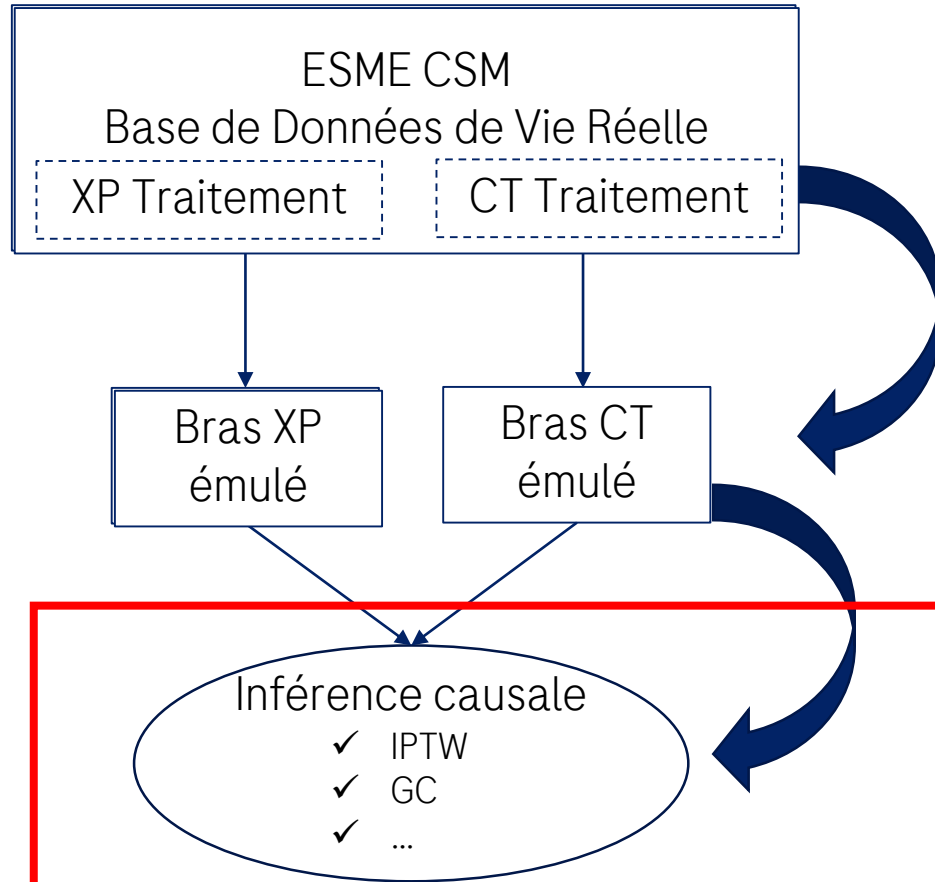
Pas d'information

Pas d'information

Sélection de la population E2100 DVR émulée



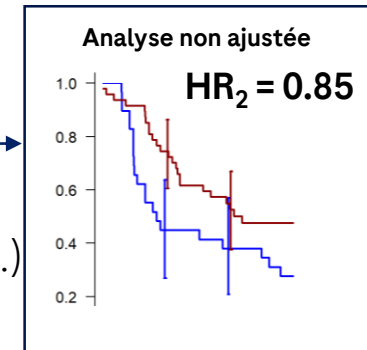
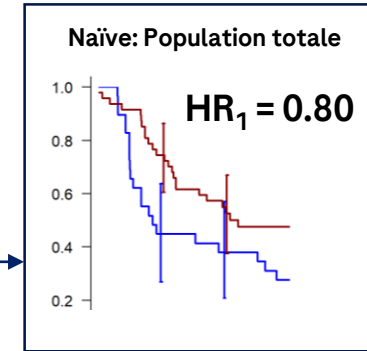
MÉTHODES



1. Emulation d'essai cible

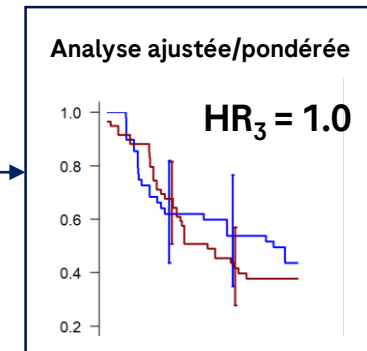
- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion

(Hernan et al.)



2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ? (ou positif)



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

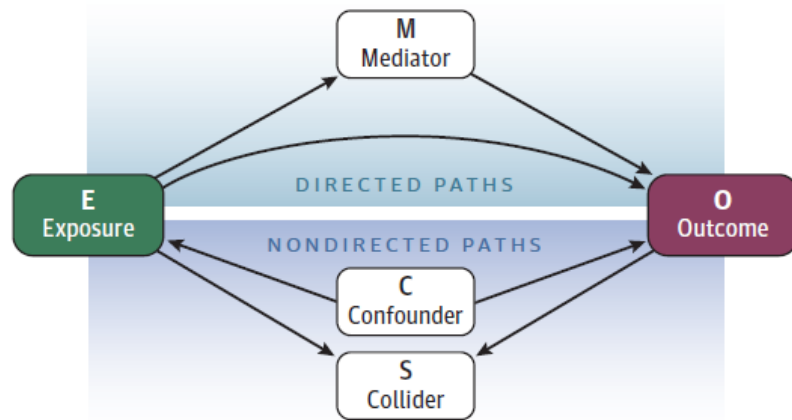
Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

FACTEURS DE CONFUSION

- Revue de la littérature
 - ✓ Facteurs de confusion (FDC) *potentiels* (définis **a priori**)
- Formalisation par un diagramme causal (DAG)
 - ✓ Identification des colliders and des médiateurs d'effet

Figure. Example of Directed and Nondirected Paths



The directed paths represent the effect of E on O that is being estimated. Bias can be reduced by adjusting or controlling for C to close that nondirected path. Conversely, the nondirected path that includes S is closed if it is uncontrolled and thus is not a biasing path; controlling for S opens that path and may introduce bias.

■ FDC sélectionnés :

- ✓ Age (continu et catégoriel)
- ✓ Sexe
- ✓ IMC (continu et catégoriel)
- ✓ PS ECOG
- ✓ Statut Ménopausique
- ✓ Statut RE
- ✓ Statut PR
- ✓ Délai sans métastases (continu et catégoriel)
- ✓ Nombre de sites métastatiques (continu et catégoriel)
- ✓ Type de sites métastatiques
- ✓ Période de diagnostique métastatique
- ✓ Niveau d'activité du centre
- ✓ HT néo/adjuvante
- ✓ CT néo/adjuvante injectable
- ✓ CT néo/adjuvante orale
- ✓ Anthracyclines néo/adjuvants
- ✓ Taxanes néo/adjuvantes
- ✓ Autres drogues néo/adjuvantes
- ✓ Drogues en phase métastatique avant le pacli/bvz
- ✓ Family history of cancer
- ✓ Personal history of other cancer

Distribution des Scores de Propension : Support commun

CONFIDENTIEL

EQUILIBRE DES COVARIABLES ENTRE LES BRAS AVANT/APRES PONDERATION

CONFIDENTIEL

Courbes Kaplan-Meier

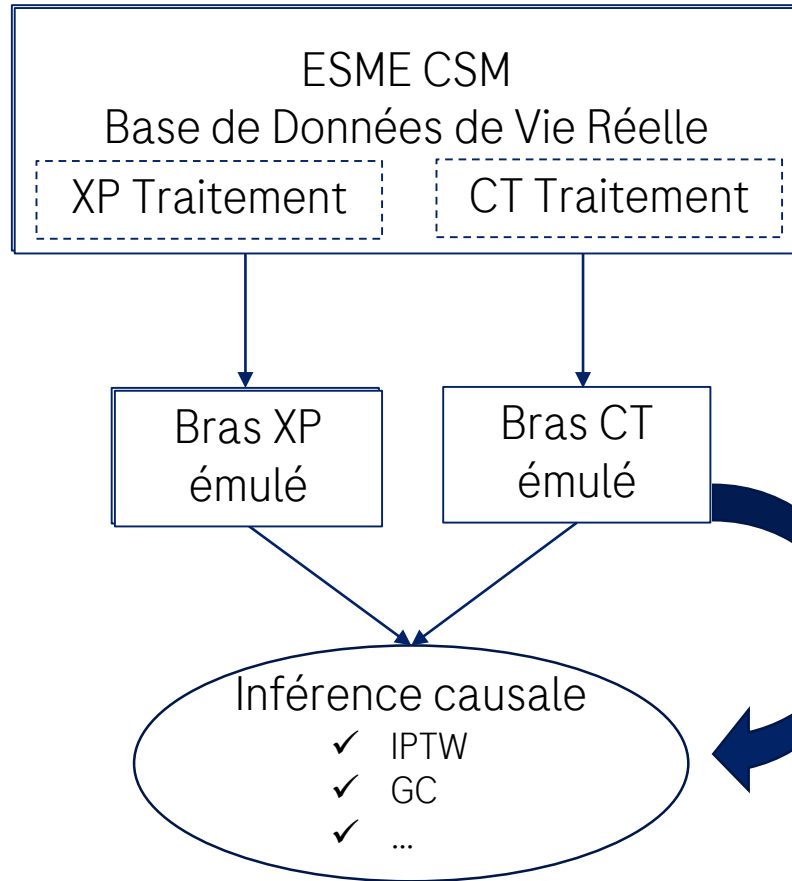
CONFIDENTIEL

EFFET TRAITEMENT

CONFIDENTIEL

CONFIDENTIEL

MÉTHODES



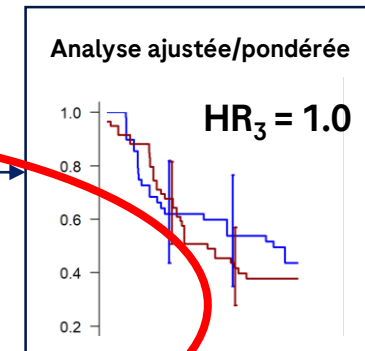
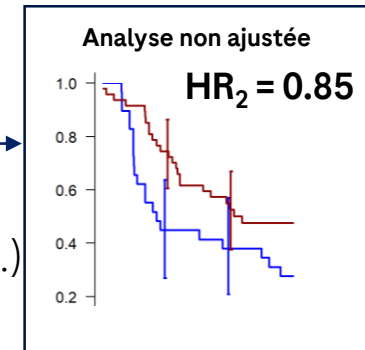
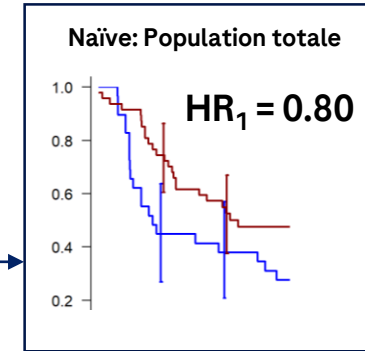
1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion

(Hernan et al.)

2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ? (ou positif)



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

CONFIDENTIEL

CONCLUSION (1)

- De manière générale → Interprétation prudente des résultats en vie réelle :
 - ⇒ Taille de la base
 - ⇒ Qualité et granularité des données
 - ⇒ Fiabilité de mesure des événements
 - ⇒ Méthodes de contrôle des biais employées
 - ⇒ Recherche de biais résiduel ?
 - ⇒ Identification et sélection des FDC
 - ⇒ Transposabilité des résultats
- Importance de **l'utilisation de méthodes d'inférence causale combinées** pour évaluer l'efficacité de traitement en vie réelle

CONCLUSION (2)

- Question du **biais résiduel (E2100 DVR)**

- ⇒ **Méthode des contrôles négatifs** → Chainage avec le SNDS pour obtenir des données hors cancer

- **Emulations d'autres ECR**

- ⇒ Autres traitements, autres sous-groupes de CSM