

Estimation de l'efficacité de différents traitements de fond contre la sclérose en plaques (SEP)

Application et comparaison de méthodes tenant compte de l'utilisation de traitements séquentiels

Maria Uvarova

Maître de stage : Dr. Stéphane Bouée

18 novembre 2015

Sommaire

- 1 Présentation du stage
 - Mission
 - SEP
- 2 Notations
- 3 Causalité
 - Approche contrefactuelle
 - Causalité et association
 - Facteurs de confusion
- 4 Modélisation
 - GLM
 - EEG
 - Facteurs de confusion variant dans le temps
 - MSM
 - IPTW-estimation
- 5 Application
 - Estimations
 - Discussion des résultats
- 6 Conclusion
- 7 Discussion

Présentation du stage

- Lieu de stage : **CEMKA-EVAL** (Bourg-la-Reine, 92) une société de conseil spécialisée en économie de la santé, en épidémiologie et dans l'évaluation des pratiques médicales et des programmes de santé ;
- Objectif du stage : évaluation de l'efficacité relative des différents traitements contre la Sclérose en plaque (SEP) dans la population française ;
- Données : projet EDMUS ®, une base de données centralisée des patients atteints de SEP ;
- Méthodes : méthodes d'inférence causale, notamment l'application des modèles structuraux marginaux (MSM).



SEP

La sclérose en plaque (SEP) est une affection neurologique chronique évolutive invalidante qui peut se présenter sous des formes différentes.

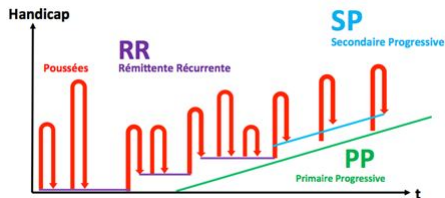


FIGURE: Progression de la maladie

Progression de la maladie :

- Poussée : est définie par l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes neurologiques préexistants durant au moins 24 heures avec régression totale ou partielle des symptômes.
- Échelle EDSS : la progression du handicap selon ce score est définie par l'augmentation d'un point quand EDSS < 5,5 et 0,5 point quand le score de baseline est > 5,5.

Traitements de fond

5 grands classes thérapeutiques de traitements contre la SEP :

- **Interférons** (Avonex[®], Betaferon[®], Rebif[®], Extavia[®]) ;
- Autres immunomodulateurs (Copaxone[®]) ;
- Nouveaux traitement oraux (Tecfidera[®], Aubagio[®]) ;
- Immuno-supresseurs récents (Tysabri[®], Gilenya[®]) ;
- Immuno-supresseurs anciens (Cellcept[®], Endoxan[®], Imurel[®], Methotrexate[®], Mitoxantrone[®]).

Notations

- Y l'outcome d'intérêt (p.ex : le nombre de poussées survenues) ;
- A le traitement prescrit, $A \in \mathcal{A} = (a_1, \dots, a_J)$;
- W le vecteur des covariables déterministes (p.ex : âge, sexe, date de début de la maladie) ;

Pour chaque sujet i on observe $O = (W, A, Y)$

Extension aux régimes de traitements dynamiques :

- L le vecteur des covariables non-déterministes (intermédiaire) ;
- $\bar{A}(k)$ la séquence thérapeutique observée jusqu'à instant k ;

Pour chaque sujet i et pour $k = 2$ points d'observations, on observe $O = (W, A, L, A', Y)$

Observation et randomisation

- $\exists f_W, f_A, f_Y$ fonctions déterministes,
- $\exists U_W, U_A, U_Y$ sources d'aléa indépendantes telles que

Système naturel	Système contrôlé
$W = f_W(U_W)$ $A = f_A(W, U_A) \in \mathcal{A}$ $Y = f_Y(W, A, U_Y)$ $O = (W, A, Y)$ <i>la nature produit O</i> \Downarrow <i>étude observationnelle</i> $A \not\perp W$	$W = f_W(U_W)$ $A = a$ $Y_a = f_Y(W, A = a, U_Y)$ $O_a = (W, A = a, Y_a)$ <i>la nature produit O_a quand on lui impose $A = a$</i> \Downarrow <i>étude randomisée</i> $A \perp W$

Comment estimer l'effet du traitement dans les deux systèmes ?

Approche contrefactuelle

Supposons par simplicité que le traitement A , ainsi que l'outcome Y sont binaires.
Comment comparer l'effet du traitement par rapport à l'absence du traitement ?

Pour chaque i nous avons deux outcomes contrefactuels (potentiels) :

- Y_0 l'outcome du sujet si il/elle n'avait pas reçu le traitement ;
- Y_1 l'outcome du sujet si il/elle avait reçu le traitement.

L'effet du traitement pour chaque i : $\Delta_i = Y_1 - Y_0$

L'effet du traitement populationnel : $\Delta = E(Y_1) - E(Y_0)$

Comment peut-on estimer Δ ?

Mesures causales et mesures associatives

	Mesures causales	Mesures associatives
<i>Différence des risques</i>	$P[Y_{a=1} = 1] - P[Y_{a=0} = 1]$	$P[Y = 1 A = 1] - P[Y = 1 A = 0]$
<i>Risque ratio</i>	$P[Y_{a=1} = 1]/P[Y_{a=0} = 1]$	$P[Y = 1 A = 1]/P[Y = 1 A = 0]$
<i>Odds ratio</i>	$\frac{P[Y_{a=1}=1]/P[Y_{a=1}=0]}{P[Y_{a=0}=1]/P[Y_{a=0}=0]}$	$\frac{P[Y=1 A=1]/P[Y=1 A=0]}{P[Y=1 A=0]/P[Y=1 A=0]}$

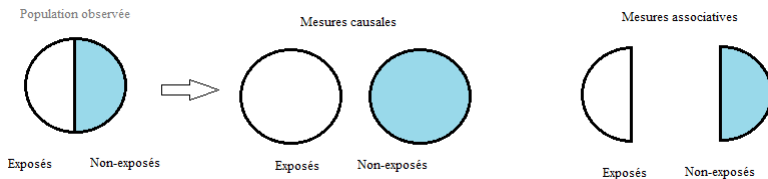


FIGURE: Populations d'étude

Mesures causales et mesures associatives

Question : Quand les estimations causales peuvent-elles être remplacées par des estimations associatives ?

Réponse : Quand les sujets dans les groupes de traitements sont interchangeables, i.e. la prescription du traitement ne prédit pas l'outcome contrefactuel, soit dans les études randomisées.

Si la mesure associative \neq la mesure causale \Rightarrow présence du biais dans le modèle.

Facteurs de confusion

Facteur de confusion : une covariable qui influence simultanément la prescription du traitement et l'outcome.

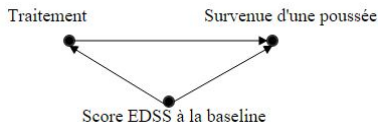


FIGURE: Exemple d'un facteur de confusion

Il y a toujours des facteurs de confusion dans les études observationnelles \Rightarrow nécessité de les prendre en compte lors des estimations. Comment faire ?

Back-door ajustement

Definition

Un diagramme causal est un graphe où toutes les variables sont représentées par des sommets et les relations causales par des flèches : il y a une flèche de la variable X pointant vers la variable Y si X a un effet sur Y .

Definition

Un sous-ensemble S de facteurs de confusion est suffisant pour l'ajustement si les deux conditions suivantes sont remplies :

- Il n'y a pas d'élément de S descendant de X ;
- Les éléments de S bloquent tous les chemins détournés (*back-door paths*) de X à Y , c'est-à-dire tous les chemins qui finissent avec une flèche pointant vers X .

Formules de back-door ajustement :

- $\sum_s P(Y = y | X = x, S = s) P(S = s)$
- $\sum_s \frac{P(Y=y, X=x, S=s)}{P(X=x | S=s)}$

GLM

Supposons, que nous ayons trouvé S . Dans la suite on cherche à établir l'effet moyen du traitement A sur la population, en sachant que S prend une infinité de valeurs (variables continues).

L'approche classique consiste à exprimer la moyenne marginale de la distribution des outcomes observés comme une fonction connue g du traitement observé en ajustant sur S :

$$E[Y|A] = g(A, \beta)$$

(g est fonction de lien et β est un paramètre à estimer)



méthodologie GLM

EEG

Méthode d'estimation classique : l'estimateur du maximum de vraisemblance.

Mais si les observations sont corrélées (par exemple, plusieurs observations par patients), il est nécessaire de prendre en compte les corrélations entre les observations, lors des estimations \Rightarrow équations d'estimation généralisées (EEG).

Approche basée sur :

- Quasi-vraisemblance ;
- Choix de matrice de corrélation du travail.

Question : Est-ce que β ont une interprétation causale ?

Réponse : Oui, si les facteurs de confusion sont correctement pris en compte par le modèle.

Mais que faire avec les facteurs de confusion variant dans le temps ?

Facteurs de confusion variant dans le temps

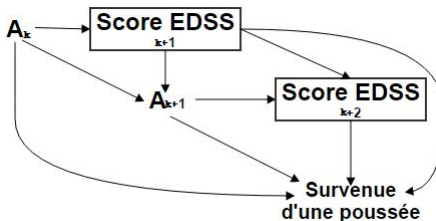


FIGURE: Exemple d'un facteur de confusion variant dans le temps

Problème :

- Ajustement sur L_{k+1} biaise l'estimation de l'effet de A_k sur Y ;
- L'absence d'ajustement sur L_{k+1} biaise l'estimation de l'effet de A_{k+1} sur Y

MSM

Le modèle consiste à exprimer la moyenne marginale des outcomes contrefactuels comme la fonction connue g des séquences thérapeutiques possibles :

$$E[Y_{\bar{a}(k+1)}] = g(\bar{a}(k), \beta)$$

(g est fonction de lien et β est un paramètre à estimer)



méthodologie MSM

Variables aléatoires contrefactuelles, donc non-observées \Rightarrow comment faire des estimations en pratique ?

IPTW-estimation

La méthode d'estimation la plus fréquemment utilisée afin d'obtenir β est de pondérer les observations par l'inverse de la probabilité du traitement, afin de créer une pseudo-population pour laquelle l'attribution du traitement n'est plus liée aux variables de base.

La contribution de chaque individu i dans la pseudo-population est estimée comme le produit des probabilités de recevoir les traitements effectivement reçus lors du parcours des soins :

$$w = \prod_{k=0}^K \frac{1}{P(A_k = a_j | \bar{A}_{k-1} = \bar{a}_{k-1}, \bar{L}_k = \bar{l}_k, W = w)}$$

Hypothèses du modèle

3 hypothèses sous-jacentes à la modélisation :

- 1 L'absence de facteurs de confusion non-mesurés : $Y_{\bar{a}} \perp A_k | \bar{L}_k, \bar{A}_{k-1}, W$;
- 2 L'absence d'erreur de spécification ;
- 3 Positivité : La probabilité d'attribution du traitement j doit être différente de zéro pour toutes les valeurs prises par les facteurs de confusion et leurs combinaisons, i.e. pour $0 < P(A_k = a_j | L_k, \bar{A}_{k-1}) < 1$ pour $\forall k, \forall a_j$

Application : efficacité des traitements contre la SEP

- Étude : *Étude sur l'épidémiologie et les traitements des patients présentant une sclérose en plaques en France métropolitaine* ;
- Échantillon : 2264 patients, 5185 lignes de traitement ;
- Critère de jugement principal : le taux de poussées survenues lors de la prise du traitement.

Modèles

On suppose des relations linéaires entre le traitement et le taux de poussées survenues durant son administration et on construit un GLM et un MSM de la façon suivante :

$$\text{GLM : } \ln(E(Y_{A_j})) = \gamma_0 + \gamma_{1,j} \times \mathbb{1}_{A_j \neq 1} + \ln(t_{A_j}) + f(s)$$

$$\text{MSM : } \ln(E(Y_{a_j})) = \beta_0 + \beta_{1,j} \times \mathbb{1}_{a_j \neq 1} + \ln(t_{a_j})$$

■ GLM :

- 1 rajout des facteurs de confusions dans le modèle pour l'outcome ;
- 2 estimations de γ (EEG).

■ MSM :

- 1 modèle pour le traitement (modèle multinomial) ;
- 2 calculs de poids pour chaque observation ;
- 3 estimations pondérées de β (IPTW).

Facteurs de confusion potentiels

Traitement	Interférons	Autres immuno-modulateurs	Nouveaux trts oraux	Immuno-suppresseurs récents	Immuno-suppresseurs anciens
N	2655	1057	318	1337	341
EDSS à la baseline	1,82	1,79	1,49	2,18	2,69
Ancienneté	2,85	3,67	6,39	5,71	3,36
Âge au début de la maladie	32,93	34,56	39,19	34,73	32,76
% des femmes	78 %	78 %	75 %	77 %	78 %
Durée de la prescription	2,63	2,37	1,02	2,57	1,1
Nb de poussées l'année précédente	1,13	1,04	0,55	1,38	1,56
% de progression l'année précédente	17 %	20 %	17 %	27 %	32 %

TABLE: Les moyennes des potentiels facteurs de confusion en fonction du groupe de traitement

Facteurs de confusion retenus : le nombre de poussées l'année précédente, l'ancienneté de la maladie, la valeur de l'EDSS à la baseline et l'âge du patient.

Estimations

Traitement	RR	IC _{95%}	p
Autres immuno-modulateurs	1,04	[0,93 ; 1,17]	NS
Nouveaux traitements oraux	0,60	[0,41 ; 0,89]	S ($\approx 0,01$)
Immuno-suppresseurs récents	0,45	[0,38 ; 0,52]	S ($<0,001$)
Immuno-suppresseurs anciens	0,82	[0,64 ; 1,12]	NS

TABLE: Résultats de l'estimation EEG ajusté. Modalité de référence : Interférons ; N=5185 lignes de traitements (2264 patients).

Traitement	RR	IC _{95%}	p
Autres immuno-modulateurs	1,06	[0,94 ; 1,19]	NS
Nouveaux traitements oraux	0,60	[0,38 ; 0,95]	S ($\approx 0,03$)
Immuno-suppresseurs récents	0,55	[0,48 ; 0,63]	S ($<0,001$)
Immuno-suppresseurs anciens	0,92	[0,63 ; 1,33]	NS

TABLE: Résultats de l'estimation IPTW . Modalité de référence : Interférons ; N=5185 lignes de traitements (2264 patients).

Les nouveaux traitement oraux, ainsi que les immuno-suppresseurs récents ont la meilleur performance comparant aux interférons.

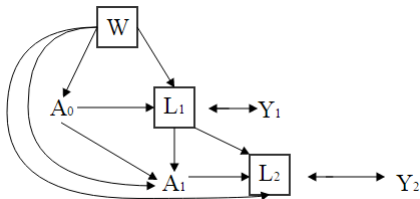
Vérification des hypothèses

- L'absence de facteurs de confusion non-observés : non-testable ;
- L'absence d'erreur de spécification du modèle : non-testable ;
- Positivité : vérifié.

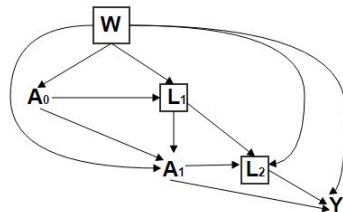
Question : Dans le cas de présence des facteurs de confusion variant dans le temps, les estimations issues de EEG sont censées être différentes des estimations obtenues par IPTW. Cela n'est pas le cas. Pourquoi ?

Applicabilité d'IPTW

Notre structure de données



Structure des données suggérée



Est-ce que nous sommes en présence de facteurs de confusion variant dans le temps ?

Simulations

Chaque dataset comportant 300 patients ($i = 1, \dots, 300$) avec 3 lignes de traitement chacun ($k = 1, 2, 3$) d'une durée supposée de trois ans a été simulés de la manière suivante :

■ Création des variables de base :

- $U_i \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$: *facteur de confusion déterministe* ;
- $V_{i,0} \sim \mathcal{P}(\lambda_1)$: *facteur de confusion variant dans le temps* ;
- $A_{i,0} = \text{NULL}$: *traitement*.

■ Création des lignes de traitement :

- $A_{i,k} \sim \mathcal{B}(p(U, V_{k-1}, A_{k-1}))$: *traitement* ;
- $Y_{i,k} \sim \mathcal{P}(3 \times \lambda_2(U, V_{k-1}, \text{efficacité}(A_k)))$: *outcome d'intérêt* ;
- $V_{i,k} = Y_{i,k}/3$: *facteur de confusion variant dans le temps*.

Résultats des simulations

Spécification correcte			
IPTW		EEG	
$\exp(\beta)$	$IC_{95\%} \exp(\beta)$	$\exp(\gamma)$	$IC_{95\%} \exp(\gamma)$
0,54	[0,47 ; 0,62]	0,54	[0,47 ; 0,63]
Mauvaise spécification du modèle			
IPTW		EEG	
$\exp(\beta)$	$IC_{95\%} \exp(\beta)$	$\exp(\gamma)$	$IC_{95\%} \exp(\gamma)$
0,59	[0,54 ; 0,65]	0,58	[0,54 ; 0,63]

TABLE: Les résultats des simulations (N=10000) pour le vrai risque relatif de 0, 5. Tous les paramètres utilisés ont été forcés à la même valeur pour assurer la comparabilité des résultats.

Conclusion

- Les deux approches de modélisation ont été appliquées afin d'estimer l'efficacité relative des traitements contre la SEP ;
- L'approche par GLM et l'approche par MSM donnent des résultats équivalents pour nos données ;
- L'équivalence des résultats est confirmée par les simulations.

Nous pouvons conclure sur la non-existence du problème des facteurs de confusion variant dans le temps pour nos données. Les estimations robustes peuvent être obtenues en utilisant les méthodes d'inférence classiques.

Discussion

Suggestions d'analyses supplémentaires :

- Application d'un estimateur doublement robuste ;
- Analyse de sensibilité concernant les facteurs de confusion non-mesurés.

Suggestions d'ordre générale :

- Harmonisation des données collectées ;
- Unification des procédures de suivi des patients atteints par une maladie ;
- Élaboration de la méthodologie appropriée pour les études observationnelles.

Même si les études observationnelles nécessitent l'application des méthodes appropriées, elles restent une source unique d'information de l'efficacité des médicaments lors de leur utilisation usuelle.