



Emulation d'essais cliniques à partir de données observationnelles: promesses et enjeux méthodologiques

Clémence Leyrat^{1,2}

Camille Maringe¹, Sara Benitez Majano¹, Matthew Smith¹, Aimilia Exarchakou¹,
Bernard Rachet¹, Aurélien Belot¹

¹Cancer Survival Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK

²Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK

Projet financé par **Cancer Research UK** (grant number C7923/A18525)

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion



Contexte

Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC):

- ▶ Cancer du poumon le plus courant ($\approx 85\%$)
- ▶ Première cause de décès par cancer au RU

Contexte

Contexte
clinique

Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC):

- ▶ Cancer du poumon le plus courant ($\approx 85\%$)
- ▶ Première cause de décès par cancer au RU

Chirurgie: traitement recommandé pour les NSCLC diagnostiqués à un stade précoce

Contexte

Contexte clinique

Challenges

Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données

Clonage et censure

Poids

Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre

Survie à un an

Discussion

Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC):

- ▶ Cancer du poumon le plus courant ($\approx 85\%$)
- ▶ Première cause de décès par cancer au RU

Chirurgie: traitement recommandé pour les NSCLC diagnostiqués à un stade précoce

Age moyen des patients au diagnostic ≈ 73 ans. MAIS:

- ▶ probabilité d'être traité par chirurgie **décroît avec l'âge**¹
- ▶ les patients âgés sont souvent **exclus des essais cliniques**

Contexte

Contexte clinique

Challenges

Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données

Clonage et censure

Poids

Modèle

d'analyse

Résultats

Equilibre

Survie à un an

Discussion

Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC):

- ▶ Cancer du poumon le plus courant ($\approx 85\%$)
- ▶ Première cause de décès par cancer au RU

Chirurgie: traitement recommandé pour les NSCLC diagnostiqués à un stade précoce

Age moyen des patients au diagnostic ≈ 73 ans. MAIS:

- ▶ probabilité d'être traité par chirurgie **décroît avec l'âge**¹
- ▶ les patients âgés sont souvent **exclus des essais cliniques**

⇒ **Pas d'évidence disponible** quant au bénéfice de la chirurgie sur la survie des patients âgés atteints de NSCLC

Contexte

Contexte clinique

Challenges

Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données

Clonage et censure

Poids

Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre

Survie à un an

Discussion

Essais randomisés (RCTs): gold-standard en ce qui concerne l'inférence causale

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Essais randomisés (RCTs): gold-standard en ce qui concerne
l'**inférence causale**

Pas toujours **réalisables**:

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Essais randomisés (RCTs): gold-standard en ce qui concerne
l'**inférence causale**

Pas toujours **réalisables**:

- ▶ Problèmes **éthiques**
- ▶ Difficulté pour planifier des essais **pragmatiques**
- ▶ **Coûts**

Contexte

Contexte
clinique

Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Essais randomisés (RCTs): gold-standard en ce qui concerne
l'**inférence causale**

Pas toujours **réalisables**:

- ▶ Problèmes **éthiques**
- ▶ Difficulté pour planifier des essais **pragmatiques**
- ▶ **Coûts**

Comment peut-on estimer l'effet de la chirurgie sur la survie des patients âgés atteints d'un cancer du poumon?

Contexte

Contexte
clinique

Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Etudes observationnelles: contiennent de larges quantités de données disponibles pour **établir des liens de cause à effet**

Contexte

Contexte
clinique

Challenges

Essais émuls

Objectifs

Méthodes

Données

Clonage et
censure

Poids

Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre

Survie à un an

Discussion

Etudes observationnelles: contiennent de larges quantités de données disponibles pour **établir des liens de cause à effet**

Challenge 1: confusion

Contexte

Contexte clinique

Challenges

Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données

Clonage et censure

Poids

Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre

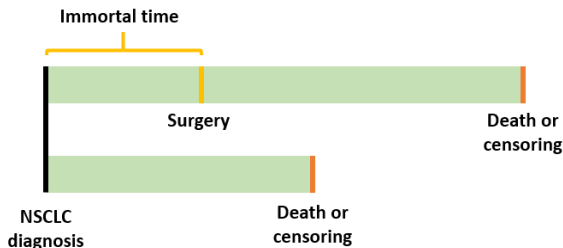
Survie à un an

Discussion

Etudes observationnelles: contiennent de larges quantités de données disponibles pour **établir des liens de cause à effet**

Challenge 1: confusion

Challenge 2: biais de temps-immortel



Contexte

Contexte
clinique

Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Solutions potentielles:

- ▶ Modèles statistiques incluant le traitement comme variable **dépendantes du temps**
- ▶ **Landmark** analysis

Contexte

Contexte
clinique

Challenges

Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Solutions potentielles:

- ▶ Modèles statistiques incluant le traitement comme variable **dépendantes du temps**
- ▶ **Landmark** analysis

Ces deux approches reposent sur des **hypothèses fortes** en termes de modélisation

Contexte

Contexte clinique

Challenges

Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données

Clonage et censure

Poids

Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre

Survie à un an

Discussion

Framework proposé pour l'émulation d'essais cliniques à partir de données observationnelles²

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Framework proposé pour l'émulation d'essais cliniques à partir de données observationnelles²

Implique la définition d'un **essai cible (target trial)**, i.e. l'essai idéal que l'on souhaiterait conduire

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Framework proposé pour l'émulation d'essais cliniques à partir de données observationnelles²

Implique la définition d'un **essai cible (target trial)**, i.e. l'essai idéal que l'on souhaiterait conduire

Une analyse causale de données observationnelles peut ensuite être vue comme une **tentative d'émulation de cet essai cible**

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Framework proposé pour l'émulation d'essais cliniques à partir de données observationnelles²

Implique la définition d'un **essai cible (target trial)**, i.e. l'essai idéal que l'on souhaiterait conduire

Une analyse causale de données observationnelles peut ensuite être vue comme une **tentative d'émulation de cet essai cible**



[Am J Epidemiol](#). 2016 Apr 15; 183(8): 758–764.

Published online 2016 Mar 18. doi: [10.1093/aje/kww254](#)

PMCID: PMC4832051

PMID: [26994063](#)

Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available

[Miguel A. Hernán](#)^{*} and [James M. Robins](#)

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Dans les études observationnelles, le biais de temps immortel apparaît lorsque T_0 et l'initiation du traitement ne coïncident pas

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Dans les études observationnelles, le biais de temps immortel apparaît lorsque T_0 et l'initiation du traitement ne coïncident pas

Dans notre étude: temps médian entre le diagnostic (T_0) et la chirurgie = 29 jours [0;49]

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion



Dans les études observationnelles, le biais de temps immortel apparaît lorsque T_0 et l'initiation du traitement ne coïncident pas

Dans notre étude: temps médian entre le diagnostic (T_0) et la chirurgie = 29 jours [0;49]



Journal of Clinical Epidemiology

Volume 79, November 2016, Pages 70-75



Original Article

Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses

Miguel A. Hernán ^{a, b, c, d, e}, Brian C. Sauer ^d, Sonia Hernández-Díaz ^a, Robert Platt ^{a, f, g}, Ian Shrier ^g

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

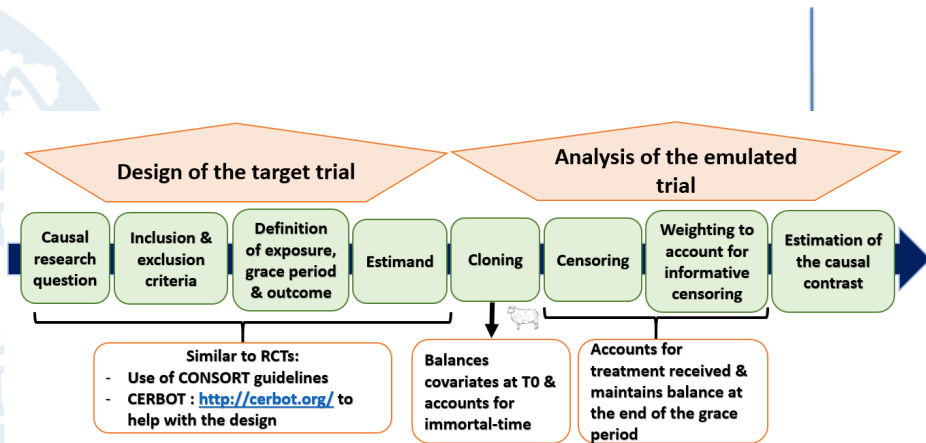
Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion





Cette méthode présente de nombreux avantages:

- ▶ tient compte de la présence de **facteurs de confusion**
- ▶ résout le problème du **temps immortel**
- ▶ permet l'estimation de n'importe quelle **mesure d'intérêt ayant une interprétation causale**
- ▶ est extrêmement **transparente**
- ▶ offre des méthodes d'évaluation de la **validité interne**
- ▶ facilement **compréhensible par les cliniciens**



Comme pour toute méthode d'inférence causale (e.g. scores de propension), cette approche repose sur 4 hypothèses:

Comme pour toute méthode d'inférence causale (e.g. scores de propension), cette approche repose sur 4 hypothèses:

- ▶ **1. absence de facteurs de confusion non mesurés**
(conditional exchangeability): toutes les variables associées à la survie et à la déviation du protocole (i.e. traitement) sont mesurées

Comme pour toute méthode d'inférence causale (e.g. scores de propension), cette approche repose sur 4 hypothèses:

- ▶ **1. absence de facteurs de confusion non mesurés** (conditional exchangeability): toutes les variables associées à la survie et à la déviation du protocole (i.e. traitement) sont mesurées
- ▶ **2. positivité**: pour chaque patient, la probabilité de dévier du protocole est non nulle à tout temps t de la grace period pour les patients encore à risque au temps t



- ▶ **3. consistence:** le critère de jugement observé pour chaque individu selon le traitement reçu (chirurgie ou non) est identique à ce qui aurait été observé si le traitement avait été attribué au patient.



- ▶ **3. consistence:** le critère de jugement observé pour chaque individu selon le traitement reçu (chirurgie ou non) est identique à ce qui aurait été observé si le traitement avait été attribué au patient.
- ▶ **4. Correcte modélisation:** les modèles utilisés pour estimer les poids de censure sont correctement spécifiés (forme fonctionnelle pour les variables continues, interactions..)



Objectifs

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Objectif: estimer **l'effet causal de la chirurgie** dans les 6 mois après le diagnostic sur la survie à 1 an des patients âgés atteints d'un cancer du poumon, à l'aide d'un essai émulé

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Objectif: estimer l'effet causal de la chirurgie dans les 6 mois après le diagnostic sur la survie à 1 an des patients âgés atteints d'un cancer du poumon, à l'aide d'un essai émulé

Objectifs méthodologiques:

- ▶ Comparer les performances de plusieurs méthodes statistiques pour l'**estimation des poids de censure**
- ▶ Proposer une méthode pour évaluer l'**équilibre des groupes** après pondération
- ▶ Comparer les estimations de survie obtenues aux résultats d'une **approche naïve et de la g-computation** à l'aide de modèles paramétriques flexibles

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Équilibre
Survie à un an

Discussion



Méthodes

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion



Données: England Cancer registry (+Hospital Episode Statistics)

Design of the target trial

**Causal
research
question**

**Inclusion &
exclusion
criteria**

**Definition
of exposure,
grace period
& outcome**

Estimand

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



What is the causal effect on 1 year survival of surgery within 6 months following NSCLC diagnosis among patients >70?

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

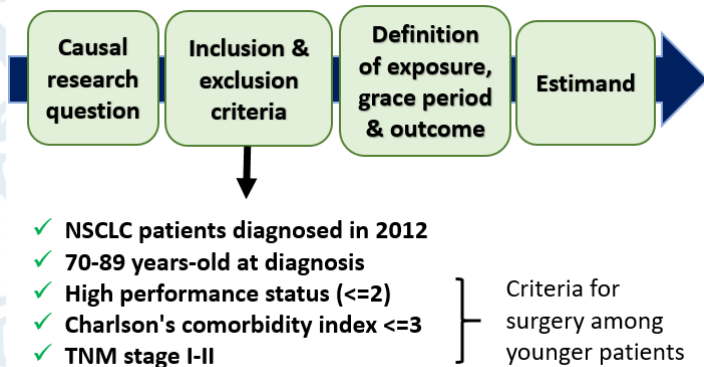
Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Ces critères assurent la validité de l'hypothèse de **positivité**

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

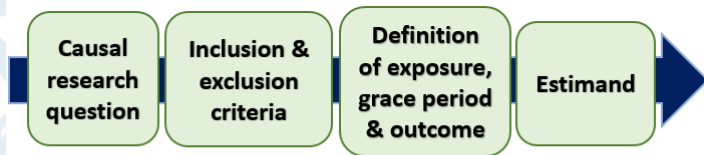
Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Study entry: NSCL diagnosis (n=2309)

Exposure: surgery following NSCLC diagnosis (n=1241)

Grace period: 6 months

Trial arms:

- Surgery within 6 months
- No surgery or surgery after 6 months

Outcome: time to death:

- 507 events in total
- 156 patients died within 6 months without surgery

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Per protocol effect: “intention” to treat unknown

Causal contrasts:

- Difference in 1 year survival probabilities
- 1 year difference in restricted mean survival time

Note: le HR n'a pas d'interprétation causale directe

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Component	Target trial	Emulated trial using real-world data
Design	Multicentre open-label two-parallel arm superiority randomised trial.	
Aim	Estimate the effect of receiving surgery within six months of a NSCLC diagnosis on 1-year overall survival	Same
Treatment strategies	1. Major surgery within six months of diagnosis 2. No surgery in the six months after diagnosis	Same
Treatment assignment	Patients are randomly assigned to either strategy	Patients are non-randomly assigned to a treatment strategy. Randomisation is emulated via cloning of patients in both arms.
Treatment implementation	None	6 months grace period
Outcome	Death from all causes within a year of diagnosis	Same
Type of outcome	Failure time	Same
Follow up	Follow up starts at diagnosis, equivalent to treatment assignment	Follow up starts at diagnosis, which does not correspond to treatment assignment
Censoring	Loss to follow up, administrative censoring	Loss to follow up, administrative censoring
Causal contrast	Per protocol	Per protocol: we do not know what the intention to treat was from the data; In each arm of the emulated trial, patients who deviate from the protocol are censored at their time of deviation
Estimands	Differences in one-year survival and restricted mean survival time at one year between arms	Same
Eligibility	NSCLC patients diagnosed at age 70-89 years, Stage I or II Charlson comorbidity index of 2 or less, Good performance status (score less or equal to 2)	Same
Exclusions	Patients with a first major surgery in the month prior to diagnosis	Same

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Analysis of the emulated trial

Cloning

Censoring

Weighting to
account for
informative
censoring

Estimation of
the causal
contrast

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



At T0, every patient is cloned

One clone assigned to each arm

Trial arms **identical at baseline**

Comme dans un essai, **pas de déséquilibre** des caractéristiques à l'inclusion

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

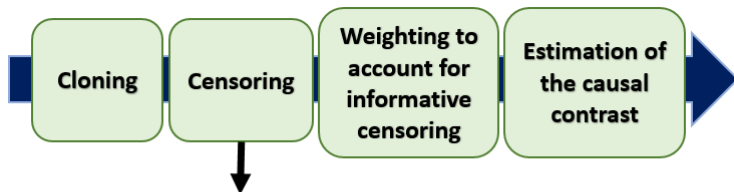
Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Observations are then censored when the treatment received is no longer compatible with the trial arm definition:

- Surgery in the control group
- No surgery at 6 months in the surgery group

Induces imbalance between arms over time

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

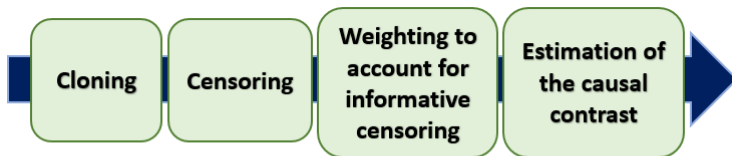
Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Similar to propensity score weighting

**Clones are reweighted based on their inverse
probability of remaining uncensored at time t**

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

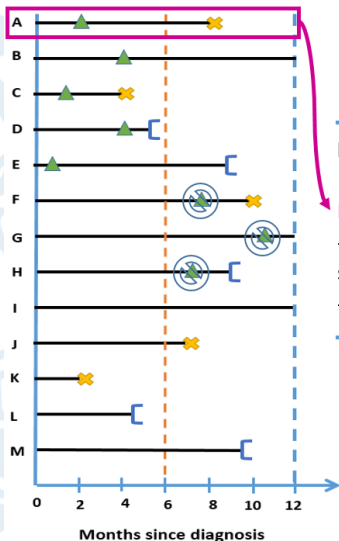
Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Trial arm \neq observed treatment

INFORMATIVE CENSORING

Patient A

- Censored in the 'no surgery' arm at time of surgery
- Followed-up in the 'Surgery' arm until death



Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

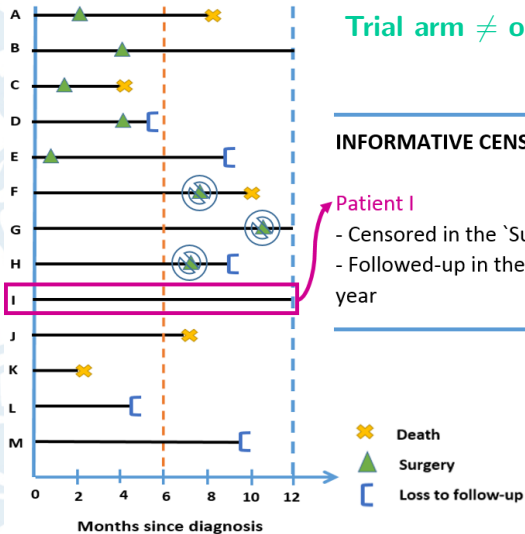


Trial arm \neq observed treatment

INFORMATIVE CENSORING

Patient I

- Censored in the 'Surgery' arm at 6 months
- Followed-up in the 'No Surgery' arm for 1 year



Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

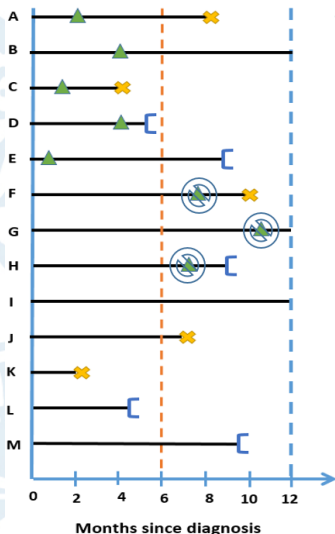
Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Trial arm \neq observed treatment

	Treated		Untreated	
	Outcome model*	Weight model**	Outcome model*	Weight model**
A	(Ta,1)	(Tas,0)	(Tas,0)	(Tas,1)
B	(12,0)	(Tbs,0)	(Tbs,0)	(Tbs,1)
C	(Tc,1)	(Tcs,0)	(Tcs,0)	(Tcs,1)
D	(Td,0)	(Tds,0)	(Tds,0)	(Tds,1)
E	(Te,0)	(Tes,0)	(Tes,0)	(Tes,1)
F	(6,0)	(6,1)	(Tf,1)	(6,0)
G	(6,0)	(6,1)	(12,0)	(6,0)
H	(6,0)	(6,1)	(Th,0)	(6,0)
I	(6,0)	(6,1)	(12,0)	(6,0)
J	(6,0)	(6,1)	(Tj,1)	(6,0)
K	(Tk,1)	(Tk,0)	(Tk,1)	(Tk,0)
L	(Tl,0)	(Tl,0)	(Tl,0)	(Tl,0)
M	(6,0)	(6,1)	(Tm,0)	(6,0)

- x Death
- ▲ Surgery
- [Loss to follow-up

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Modèle 1: modèle de poids

Poids estimés à **chaque temps d'événement** incluant: age, sexe, défavorisation, stade, indice de capacités fonctionnelles, comorbidités, présentation en urgence

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Modèle 1: modèle de poids

Poids estimés à **chaque temps d'événement** incluant: age, sexe, défavorisation, stade, indice de capacités fonctionnelles, comorbidités, présentation en urgence

Comparaison de plusieurs méthodes pour l'estimation des poids:

- ▶ **Modèle de Cox** à risques proportionnels
- ▶ **Modèle de Cox flexible (GAM)**: smooth functions (penalized splines) pour les variables continues³
- ▶ **Survival forest**: (Machine learning) ensemble de survival trees pour l'estimation non paramétrique de la fonction de survie ⁴

Chaque modèle est estimé **par bras** en utilisant les données partitionnées à chaque temps d'événement

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Modèle 2: modèle d'analyse

Comparaison des **courbes de survie**

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
**Modèle
d'analyse**

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Modèle 2: modèle d'analyse

Comparaison des **courbes de survie**

Sur le jeu de données initial:

- ▶ Approche naïve: **Kaplan-Meier** (non-pondéré)
- ▶ **G-computation** à partir d'un "flexible hazard regression model" (B-splines)⁴

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Modèle 2: modèle d'analyse

Comparaison des **courbes de survie**

Sur le jeu de données initial:

- ▶ Approche naïve: **Kaplan-Meier** (non-pondéré)
- ▶ **G-computation** à partir d'un "flexible hazard regression model" (B-splines)⁴

Sur le jeu de données cloné:

- ▶ **Kaplan-Meier** non pondéré
- ▶ **Kaplan-Meier pondéré** (avec les 3 types de poids)

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Résultats

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Caractéristiques des groupes de traitement (traitement observé)

	Received surgery			Did not receive surgery			Standardised mean differences (%)
Performance status							
0	530	42.7		179	16.8		59.2
1	611	49.2		478	44.8		9.0
2	100	8.1		411	38.5		-77.1
Charlson's comorbidity index							
1	598	48.2		386	36.1		24.6
2	410	33		424	39.7		-13.9
3	233	18.8		258	24.2		-13.1
TNM stage							
I	830	66.9		605	56.6		21.2
II	411	33.1		463	43.4		
Route to diagnosis							
Emergency	109	8.8		193	18.1		-27.5
	Median	Q1 Q3		Median	Q1 Q3		
Age at diagnosis (years)	75.8	72.8 79.3		80.1	75.1 84.2		-71.1

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

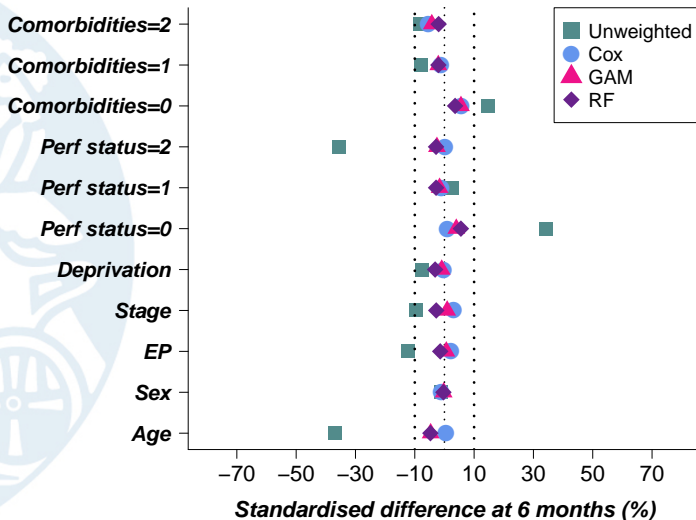
Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Equilibre à 6 mois



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

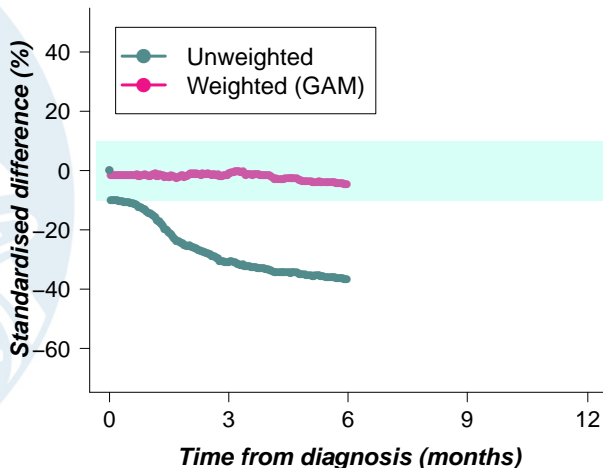
Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Age at diagnosis



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

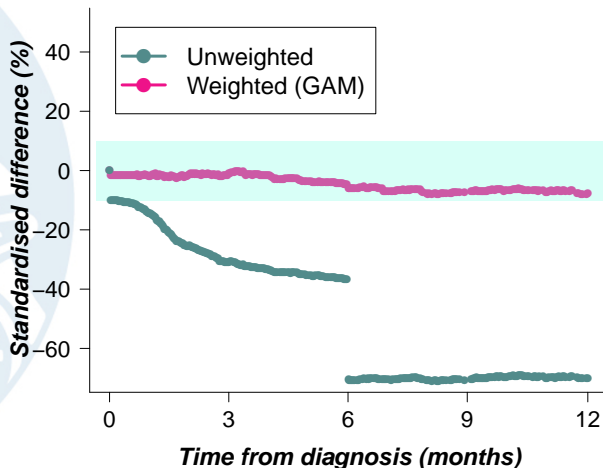
Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Age at diagnosis



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

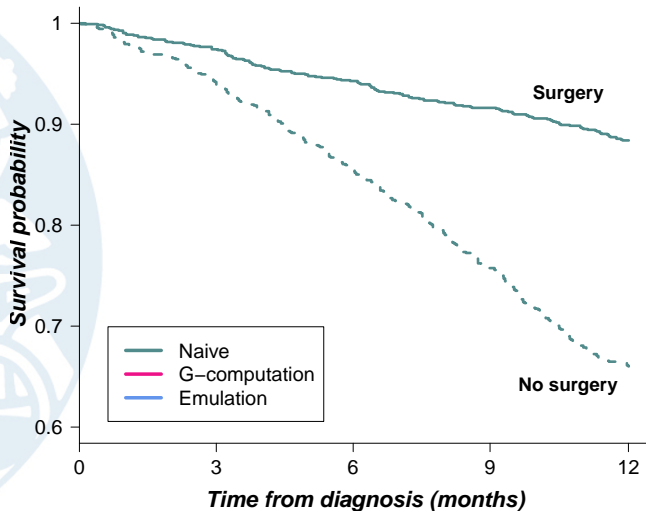
Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

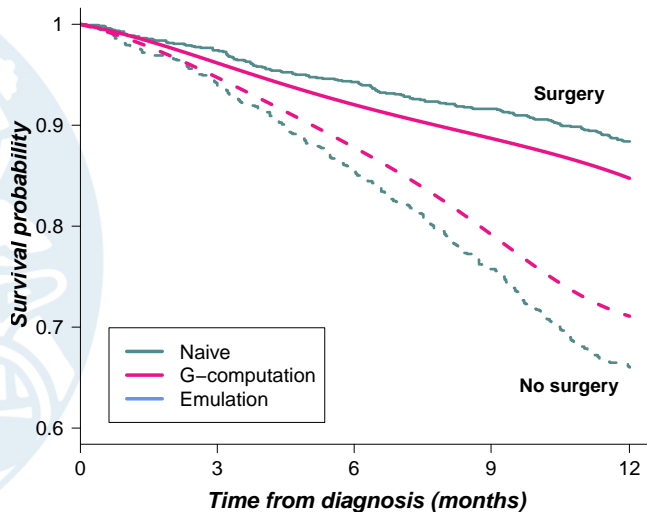
Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

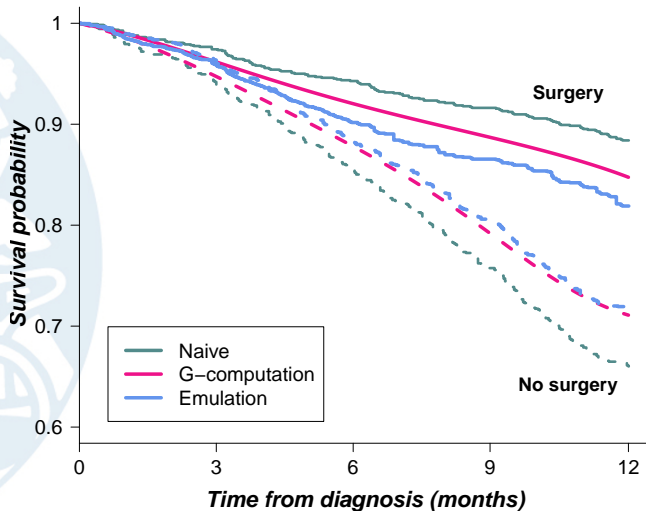
Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

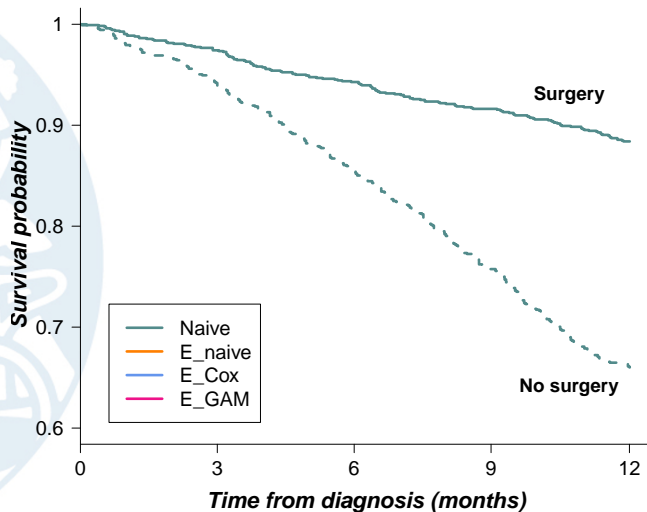
Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Impact du type de poids



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

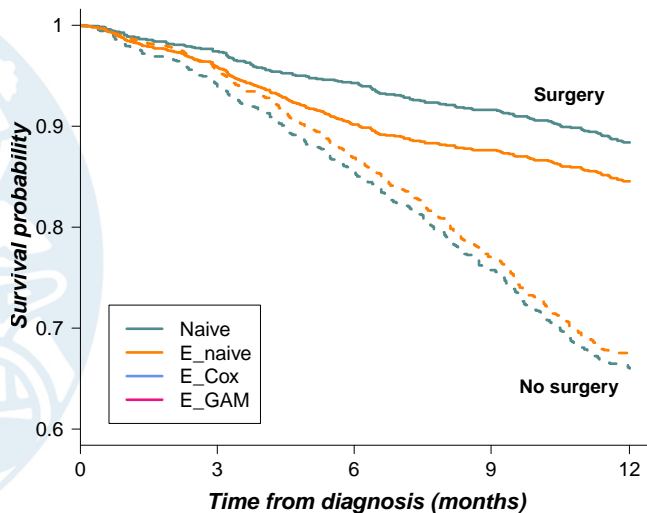
Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Impact du type de poids



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

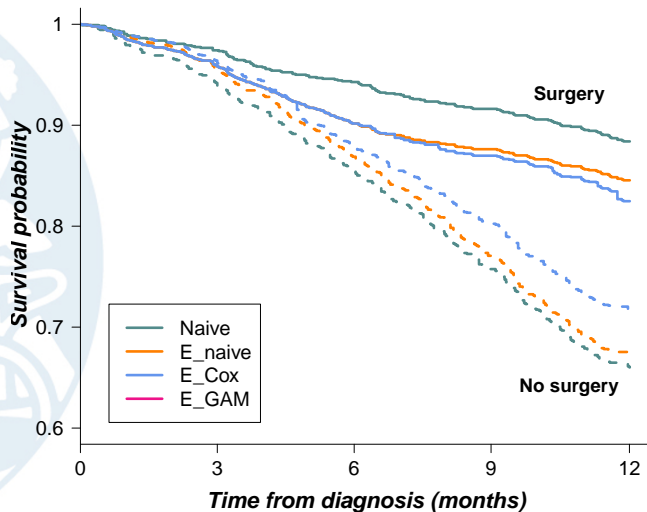
Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Impact du type de poids



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

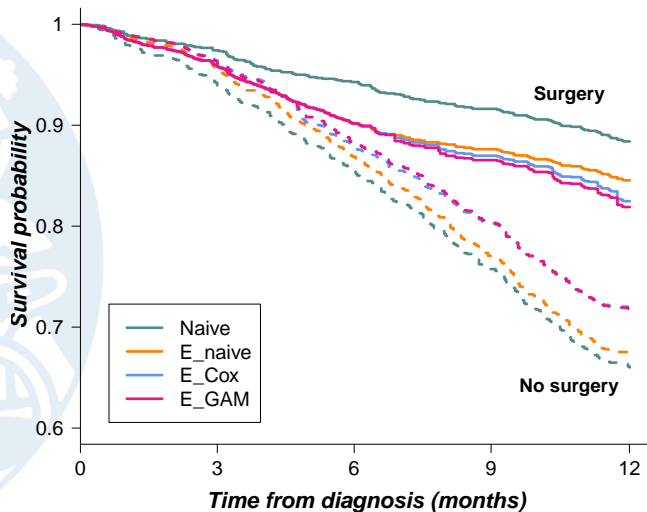
Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Impact du type de poids



Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Method	n	Difference in 1 year Survival (%)
Naïve (unadjusted)	2309	22.4 [18.1;26.9]
G-computation*	2309	13.7 [10.2;18.0]
Emulation**	4618	
<i>Unweighted</i>		17.4 [14.6; 20.1]
<i>IPCW-Cox weights</i>		10.9 [7.9; 15.3]
<i>IPCW-GAM weights</i>		10.4 -
<i>IPCW-SF weights</i>		10.7 ?

*Normal-based bootstrap confidence interval.

La **différence de RMST** est une autre mesure utile dans ce contexte

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion



Conclusions et perspectives

Contexte

- Contexte clinique
- Challenges
- Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

- Données
- Clonage et censure
- Poids
- Modèle d'analyse

Résultats

- Equilibre
- Survie à un an

Discussion

Illustration de l'application **d'un essai émulé** pour établir
l'effet causal de la chirurgie chez les patients âgés

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émuls

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Illustration de l'application **d'un essai émulé** pour établir l'effet causal de la chirurgie chez les patients âgés

Résultats similaires attendus avec l'utilisation de la g-computation (traitement dépendant du temps) mais:

- ▶ Cette approche rend le design et l'analyse plus transparents
- ▶ L'équilibre des groupes peut être étudié au cours du temps à l'aide de **méthodes graphiques**

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Illustration de l'application **d'un essai émulé** pour établir l'effet causal de la chirurgie chez les patients âgés

Résultats similaires attendus avec l'utilisation de la g-computation (traitement dépendant du temps) mais:

- ▶ Cette approche rend le design et l'analyse plus transparents
- ▶ L'équilibre des groupes peut être étudié au cours du temps à l'aide de **méthodes graphiques**

Equilibre des covariables meilleurs avec un modèle **flexible** des poids ou une survival forest (inférence?)

Contexte

Contexte clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et censure
Poids
Modèle d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

Futures recherches:

- ▶ Développement de **modèles pondérés flexibles**
- ▶ **Estimation de la variance** des différentes mesures d'intérêt, tenant compte de l'incertitude dans l'estimation des poids et de l'inflation de l'effectif (décès précoces)
- ▶ Etude des performances des **survival forests** dans ce contexte
- ▶ Covariate-balancing propensity score?

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulsés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion

- ¹ Belot A *et al.* **Association between age, deprivation and specific comorbid conditions and the receipt of major surgery in patients with non-small cell lung cancer in England: A population-based study.** Epub ahead of print: 2018. doi:10.1136/ thoraxjnl-2017-211395
- ² Hernan M and Robins J. **Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available.** Am J Epidemiol. 2016 Apr 15; 183(8): 758-764.
- ³ Wood S. **Generalized Additive Models: An Introduction with R**, Second Edition. Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science.
- ⁴ Charvat H *et al.* **A multilevel excess hazard model to estimate net survival on hierarchical data allowing for non-linear and non-proportional effects of covariates.** Stat Med 2016. doi: 10.1002/sim.6881

Contexte

Contexte
clinique
Challenges
Essais émulés

Objectifs

Méthodes

Données
Clonage et
censure
Poids
Modèle
d'analyse

Résultats

Equilibre
Survie à un an

Discussion