

# 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<sup>1,2</sup>

1. Gustave Roussy, Service biostatistique et épidémiologie, Villejuif, France
2. ENSAI, Bruz, France

## /// Les phases I

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

## /// La médecine personnalisée

- /// En oncologie, les thérapies évaluées en Phase I sont principalement 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<sub>95%</sub>=[0,18 ; 0,87] (p=0,02)

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

## Plan :

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

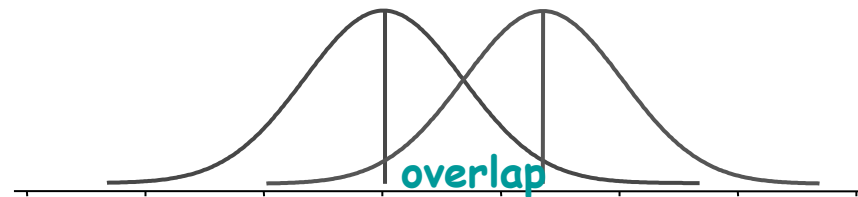
		Loi de la survie		
		Taille de l'échantillon	Exponentielle	Gamma standard
Indépendance des variables à baseline	Oui	50	n°1	n°2
		100	n°5	n°6
		150	n°9	n°10
	Non	50	n°3	n°4
		100	n°7	n°8
		150	n°11	n°12

### 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 patiente par **le ratio**  $\hat{P}[S=s_i]/\hat{e}(c_i)$  

ETAPE 2 : poids tronqués au 95<sup>ème</sup> 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 "pondéré"

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

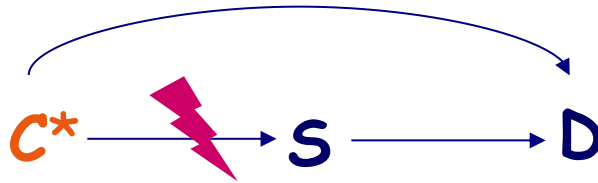
/// Estimation robuste de la variance de l'effet de la stratégie ciblée en présence de données corrélées

⇒ 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**



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)

2 conditions d'application :

/// **Interchangeabilité** (conditionnelle)

/// **Positivité**

\* **Facteurs de confusion**

## 4. Estimation de l'effet de la stratégie ciblée

### /// Appariement avec remise

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

ETAPE 2 : création des paires (méthode du caliper)

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

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

/// 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

\* : interchangeabilité conditionnelle et positivité

# Résultats (1)

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

Données	Taille* IPTW	HR IPTW	IC <sub>95%</sub> IPTW	Taille* Appariement	HR appariement	IC <sub>95%</sub> appariement	Nombre d'observations répétées **
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 2	50	0,53	[0,24 ; 1,17]	24	0,14	[0,02 ; 0,91]	3
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 5	100	0,68	[0,37 ; 1,24]	42	0,33	[0,14 ; 0,77]	5
Scénario 6	100	0,48	[0,27 ; 0,86]	58	0,42	[0,19 ; 0,92]	7
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 9	150	0,42	[0,25 ; 0,72]	70	0,25	[0,1 ; 0,64]	5
Scénario 10	150	0,59	[0,35 ; 0,99]	112	0,68	[0,4 ; 1,16]	15
Scénario 11	150	0,25	[0,15 ; 0,42]	82	0,14	[0,05 ; 0,42]	20
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

Introduction  
Méthode  
Résultats  
Discussion

## Méthode IPTW versus appariement avec remise

- /// Appariement parfois impossible : travail sur une sous-population
- /// Même patiente de la stratégie non-ciblée souvent appariée avec plusieurs patientes de la stratégie ciblée
  - ⇒ Problème de convergence ; variabilité importante
- /// IPTW : poids tronqués au 95<sup>ème</sup> 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  $\hat{\sigma}_{\beta \text{ IPTW}} = 0,17$ )

## Discussion (2)

### /// 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

## Discussion (3)

### /// 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

## Discussion (4)

- /// 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**

SFDS, 27 novembre 2014

Projet de thèse en 2015