

4ème Conférence d'Epidémiologie Clinique 2010
XVIème Réunion des Statisticiens des Centres de Luttés contre le Cancer
26 – 28 Mai 2010

Applications des scores de propension à l'analyse des données de survie

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Etienne Gayat

INSERM U717, Paris, France

université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7

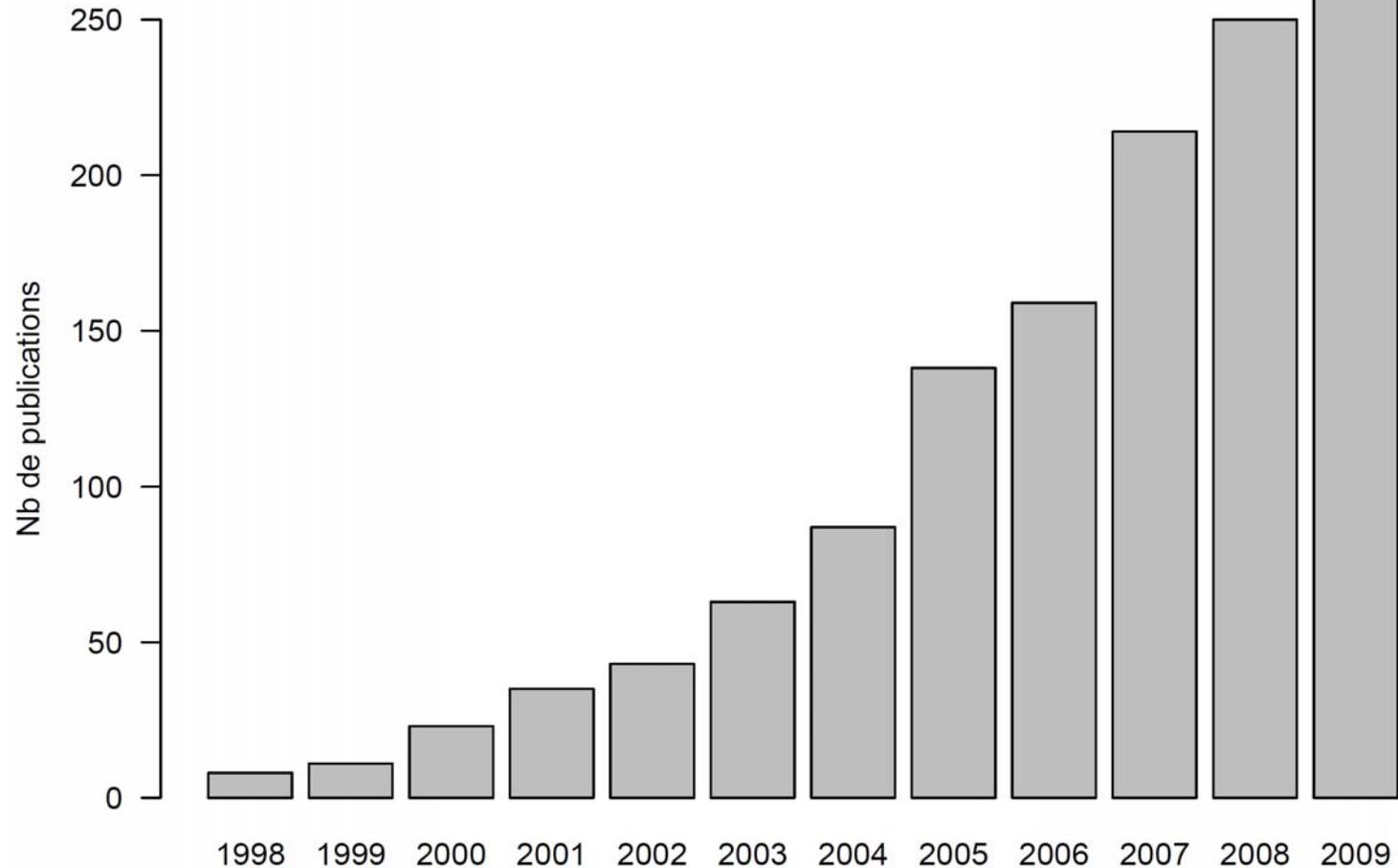
Introduction

- Méthode initialement proposée par Rosenbaum et Rubin en 1983
- Le score de propension est la probabilité pour un individu de recevoir un traitement connaissant ses caractéristiques

$$e(x) = \Pr(Z = 1 | X = x)$$

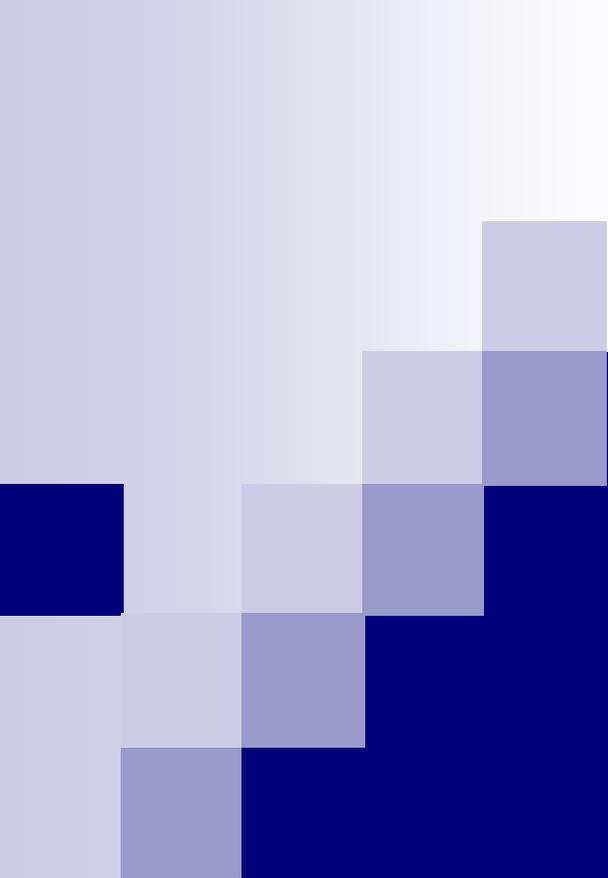
- Limiter les biais liés à l'allocation du traitement pour l'analyse de données observationnelles
- Analyse: 3 techniques couramment utilisées
appariement, stratification et ajustement

De plus en plus utilisé



Année

Source Medline

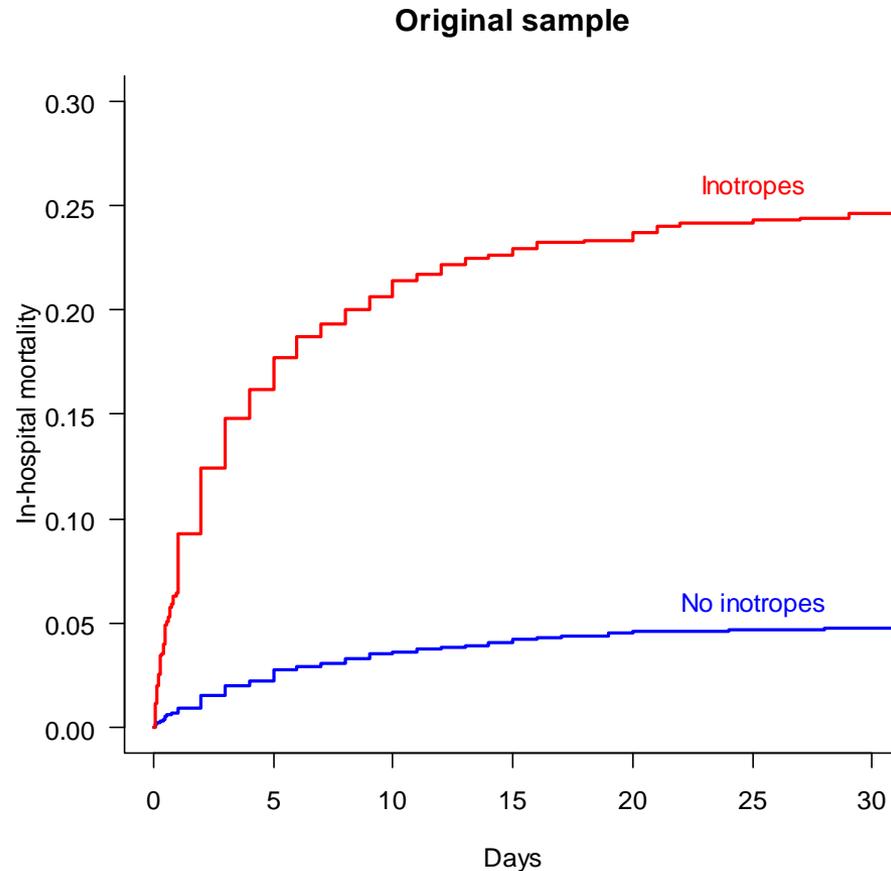


Exemple: effet sur la survie hospitalière de l'administration d'inotrope dans l'insuffisance cardiaque aiguë (ALARM-HF study)

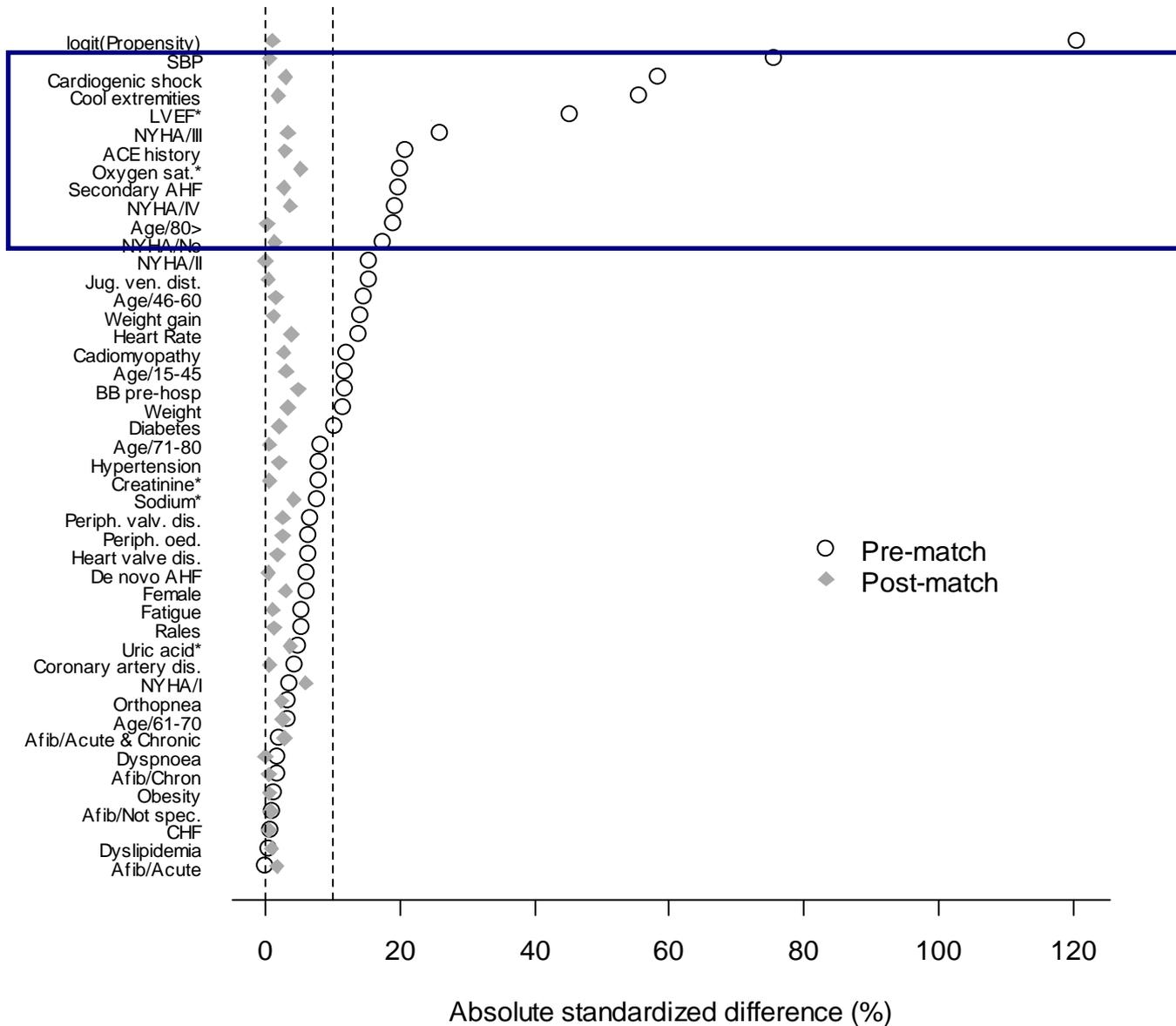
- Stimuler la contraction du muscle cardiaque → inotropes
- Arguments expérimentaux suggérant un effet délétère des inotropes
- Difficulté de réaliser une étude randomisée
 - Situation d'urgence
 - Pratique clinique bien installée
- ALARM-HF: 5553 patients, 10 pays

Surmortalité observée:

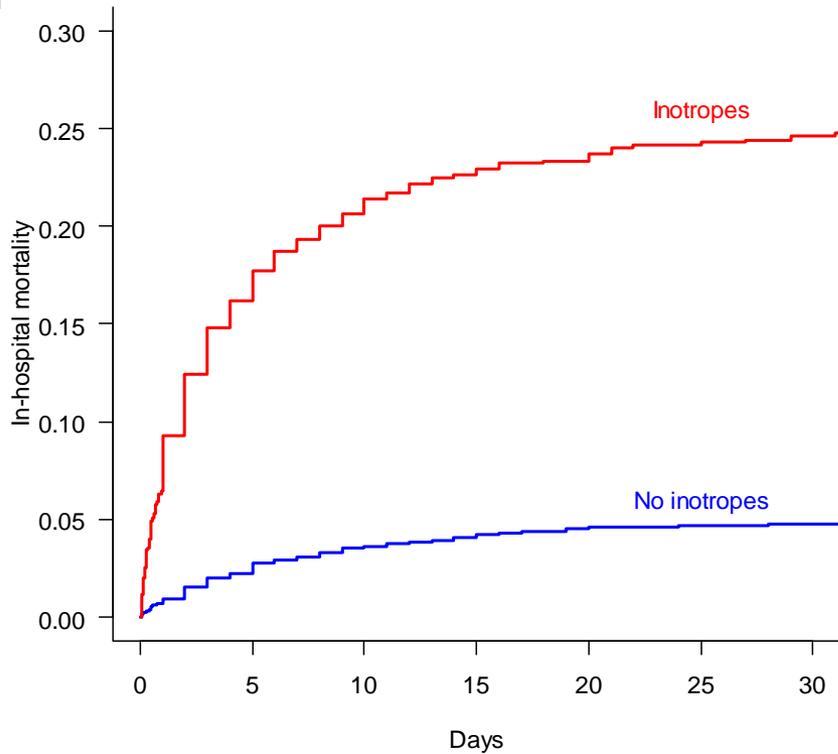
- Traitement des patients les plus graves?
- Toxicité des inotropes ?



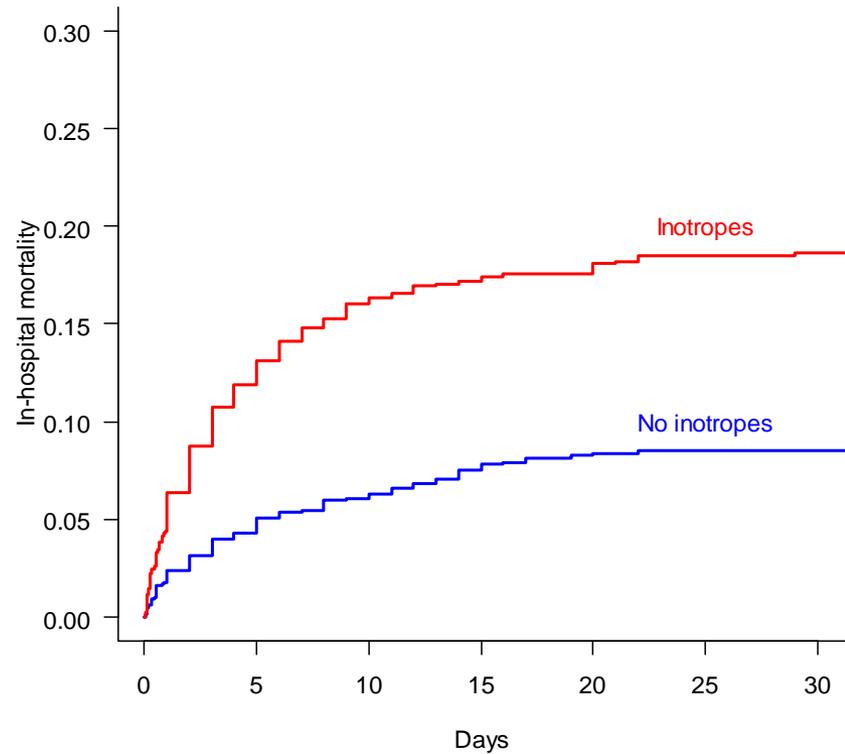
Déséquilibre entre les groupes



Original sample



Matched sample



	HR pour inotropes
Echantillon original	
Non ajusté	5.17 (4.32-6.18)
Ajusté	3.05 (2.44-3.72)
Echantillon apparié /SP	
Non ajusté	2.29 (1.79-2.94)
Ajusté	2.33 (1.79-3.04)



Objectifs

- Données de survie
- Estimation de l'effet du traitement (marginal et conditionnel) après appariement sur le score de propension
- Autres questions :
 - Modèle d'analyse (en particulier nécessité de conduire une analyse appariée)
 - Performance en cas de variables omises

Méthodologie (1)

- Simulations de Monte Carlo :
 - Critère de jugement censuré
 - Covariables binaires :
 - liées à l'attribution du traitement
 - pronostiques
 - Différents niveaux d'effet du traitement, différents effectifs
 - Pour chaque étude, 10000 simulations
 - Analyses : Différents modèles à risques proportionnels

Méthodologie (2)

Effet du traitement estimé	Modèle	Echantillon	Ajustement
Marginal	Modèle de Cox usuel $\lambda(t, Z_i) = \lambda_0(t) \exp(\theta Z_i)$	Original	Non
	Modèle de Cox marginal avec estimateur naïf ou robuste de la variance $\lambda(t; Z_{jk}) = \lambda_0(t) \exp(\theta Z_{jk})$	Apparié	Non
Conditionnel	Modèle de Cox $\lambda(t; Z_i, X_i) = \lambda_0(t) \exp(\theta Z_i + \beta' X_i)$	Original	Oui
	Modèle de Cox marginal avec estimateur naïf ou robuste de la variance $\lambda(t; Z_{jk}, X_{jk}) = \lambda_0(t) \exp(\theta Z_{jk} + \beta' X_{jk})$	Apparié	Oui
	Modèle de Cox stratifié sur la paire $\lambda(t; Z_{jk}) = \lambda_{0j}(t) \exp(\theta Z_{jk})$	Apparié	Non
	Modèle de Cox stratifié sur la paire $\lambda(t; Z_{jk}, X_{jk}) = \lambda_{0j}(t) \exp(\theta Z_{jk} + \beta' X_{jk})$	Apparié	Oui

Sous H_0

- Echantillon initial

- Modèle « naïf »

- Biais

- Risque d'erreur de type I très élevé ($\rightarrow 1$ si N augmente)

- Modèle ajusté sur les covariables pronostiques

- Estimation non biaisée

- Erreur de type I proche de sa valeur nominale

- Echantillon apparié (1:1) sur le score de propension

- Estimation non biaisée dans tous les cas

- Effet marginal

- Estimateur robuste de la variance OK

- Estimateur « naïf » \rightarrow variance sous-estimée \rightarrow erreur de type I diminuée

- Modèles stratifiés sur la paire

- Variance plus grande qu'avec les autres modèles conditionnels

- Parfois augmentation du risque d'erreur de type I

Sous H_1

- Effets conditionnel et marginal différents ($\neq H_0$)
- Analyse « naïve » de l'échantillon initial
 - Estimation biaisée de l'effet marginal comme de l'effet conditionnel
- Appariement sur le score de propension et estimateur robuste
 - Estimation non biaisée de l'effet marginal
 - Variance correctement estimée
- Effet conditionnel
 - Ajustement sur les variables pronostiques \rightarrow sans biais
 - Echantillon apparié: légère inflation de la variance (taille de l'échantillon diminuée)
- Modèles stratifiés, ajustés ou non
 - Estimations biaisées de l'effet marginal et de l'effet conditionnel

Variables non mesurées

- Validité de l'approche par score de propension
 - Toutes les variables liées à l'allocation du traitement sont mesurées
 - Illusoire en pratique
- En cas d'omission d'un facteur de confusion
 - Estimation biaisée de l'effet du traitement ssi il s'agit d'une variable à la fois liée à l'allocation du traitement et pronostique
 - Diminution importante de ce biais, si une variable corrélée est mesurée (et utilisée)
 - Diminution d'autant plus importante que la corrélation est importante

En résumé

- Dans le contexte particulier de l'analyse de données de survie
 - Estimation non biaisée de l'effet marginal et de l'effet conditionnel du traitement après appariement sur le score de propension
 - Nécessité de tenir compte de l'appariement dans l'analyse (estimateur robuste de la variance)
 - En cas de variables non mesurées, possibilité de la remplacer par une variable corrélée, permettant de limiter le biais

	N	Crude					Adjusted				
		$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB
Imbalance I	500	0.515	0.126	0.124	43.552	27.101	0.412	0.132	0.128	14.857	1.694
	1'000	0.513	0.088	0.087	42.825	26.458	0.408	0.090	0.090	13.689	0.661
	10'000	0.511	0.028	0.028	42.428	26.106	0.405	0.028	0.028	12.930	-0.011
Imbalance II	500	0.680	0.125	0.125	89.417	67.710	0.410	0.141	0.139	14.186	1.101
	1'000	0.679	0.088	0.088	89.100	67.430	0.407	0.098	0.098	13.378	0.386
	10'000	0.679	0.028	0.028	89.101	67.431	0.406	0.031	0.031	13.165	0.197
	N	PS-Naive					PS-Naive-Adjusted				
		$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB
Imbalance I	500	0.365	0.138	0.142	1.661	-9.989	0.415	0.148	0.144	15.489	2.254
	1'000	0.363	0.096	0.099	1.106	-10.480	0.408	0.100	0.100	13.788	0.748
	10'000	0.361	0.030	0.031	0.502	-11.015	0.406	0.031	0.031	12.976	0.029
Imbalance II	500	0.369	0.169	0.174	2.766	-9.010	0.416	0.182	0.178	15.927	2.642
	1'000	0.368	0.119	0.122	2.543	-9.208	0.410	0.125	0.123	14.345	1.241
	10'000	0.364	0.037	0.038	1.281	-10.326	0.407	0.038	0.039	13.253	0.275
	N	PS-Robust					PS-Robust-Adjusted				
		$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB
Imbalance I	500	0.365	0.138	0.137	1.661	-9.989	0.415	0.148	0.143	15.489	2.254
	1'000	0.363	0.096	0.095	1.106	-10.480	0.408	0.100	0.100	13.788	0.748
	10'000	0.361	0.030	0.030	0.502	-11.015	0.406	0.031	0.031	12.976	0.029
Imbalance I	500	0.369	0.169	0.169	2.766	-9.010	0.416	0.182	0.177	15.927	2.642
	1'000	0.368	0.119	0.118	2.543	-9.208	0.410	0.125	0.123	14.345	1.241
	10'000	0.364	0.037	0.037	1.281	-10.326	0.407	0.038	0.039	13.253	0.275
	N	Stratified					Stratified-Adjusted				
		$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Marginal RB	Conditional RB
Imbalance I	500	0.393	0.193	0.192	9.434	-3.107	0.430	0.218	0.211	19.904	6.164
	1'000	0.395	0.135	0.134	9.996	-2.609	0.419	0.145	0.143	16.612	3.249
	10'000	0.392	0.042	0.042	9.149	-3.359	0.406	0.044	0.043	13.145	0.179
Imbalance II	500	0.401	0.236	0.236	11.605	-1.185	0.454	0.287	0.270	26.474	11.981
	1'000	0.396	0.166	0.165	10.370	-2.278	0.425	0.183	0.179	18.404	4.835
	10'000	0.391	0.052	0.052	8.809	-3.660	0.408	0.054	0.054	13.644	0.621

Notation: $\hat{\theta}$ represents the mean of the treatment effect estimate, $SD_{\hat{\theta}}$ the standard deviation of the treatment effect estimate, \hat{SE} the mean of the treatment effect standard error estimate, RB the relative bias as described in the section 3.2, over the 10000 simulations.

	N	Crude				Adjusted			
		$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size
Imbalance I	500	0.155	0.128	0.129	0.223	-0.000	0.135	0.133	0.052
	1'000	0.153	0.090	0.091	0.398	-0.001	0.093	0.094	0.051
	10'000	0.154	0.029	0.029	0.999	0.000	0.029	0.029	0.047
Imbalance II	500	0.321	0.129	0.130	0.705	-0.000	0.147	0.146	0.050
	1'000	0.320	0.092	0.091	0.941	-0.000	0.104	0.102	0.053
	10'000	0.319	0.029	0.029	1.000	-0.000	0.032	0.032	0.050
		PS-Naive				PS-Naive-Adjusted			
	N	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size
Imbalance I	500	0.001	0.143	0.148	0.042	-0.000	0.152	0.150	0.053
	1'000	0.001	0.100	0.104	0.041	-0.000	0.104	0.104	0.051
	10'000	-0.000	0.031	0.032	0.043	-0.000	0.032	0.032	0.049
Imbalance II	500	0.003	0.178	0.182	0.043	-0.000	0.190	0.186	0.051
	1'000	0.002	0.124	0.128	0.041	-0.000	0.130	0.129	0.049
	10'000	-0.003	0.039	0.040	0.044	-0.001	0.040	0.040	0.051
		PS-Robust				PS-Robust-Adjusted			
	N	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size
Imbalance I	500	0.001	0.143	0.143	0.051	-0.000	0.152	0.150	0.052
	1'000	0.001	0.100	0.100	0.050	-0.000	0.104	0.104	0.050
	10'000	-0.000	0.031	0.031	0.049	-0.000	0.032	0.032	0.048
Imbalance II	500	0.003	0.178	0.177	0.051	-0.000	0.190	0.186	0.051
	1'000	0.002	0.124	0.124	0.049	-0.000	0.130	0.129	0.052
	10'000	0.003	0.039	0.039	0.050	-0.001	0.040	0.040	0.052
		Stratified				Stratified-Adjusted			
	N	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	\hat{SE}	Test size
Imbalance I	500	0.001	0.199	0.198	0.049	-0.001	0.226	0.218	0.057
	1'000	0.000	0.138	0.138	0.051	-0.001	0.149	0.147	0.054
	10'000	-0.000	0.044	0.043	0.054	0.000	0.045	0.045	0.054
Imbalance II	500	0.003	0.245	0.243	0.048	-0.001	0.297	0.279	0.055
	1'000	0.003	0.171	0.170	0.048	0.001	0.190	0.185	0.051
	10'000	-0.002	0.054	0.054	0.050	-0.000	0.056	0.056	0.051

Notation: $\hat{\theta}$ represents the mean of the treatment effect estimate, $SD_{\hat{\theta}}$ the standard deviation of the treatment effect estimate, \hat{SE} the mean of the treatment effect standard error estimate over the 10000 simulations. The test size is the percentage of simulated dataset leading to uncorrect rejection of the null hypothesis.

Variables non mesurées

Omitted variable	Replaced	Link with omitted variable	$\hat{\theta}$	$SD_{\hat{\theta}}$	SE	Relative bias	
						marginal	conditional
PS-Robust							
None	-	-	0.363	0.096	0.095	1.106	-10.48
x_1	No	-	0.439	0.096	0.095	22.204	8.199
x_1	By x'_1	Low	0.424	0.094	0.095	18.05	4.522
x_1	By x'_1	Medium	0.394	0.095	0.095	9.81	-5.189
x_1	By x'_1	High	0.384	0.097	0.095	7.082	-2.774
x_3	No	-	0.362	0.095	0.095	0.904	-10.66
x_3	By x'_3	Low	0.364	0.095	0.094	1.411	-10.211
x_3	By x'_3	Medium	0.362	0.095	0.095	0.961	-10.608
x_3	By x'_3	High	0.363	0.094	0.095	1.082	-10.501
x_7	No	-	0.364	0.094	0.093	1.278	-10.328
x_7	By x'_7	Low	0.364	0.098	0.095	1.396	-10.224
x_7	By x'_7	Medium	0.362	0.095	0.095	0.72	-10.822
x_7	By x'_7	High	0.363	0.095	0.095	1.056	-10.525