

Performance du modèle marginal structural de Cox pour estimer les effets individuels de traitements pris en combinaison dans une étude observationnelle : étude de simulation

Clovis Lusivika Nzinga^a, Fabrice Carrat^b

(a) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France. Adresse électronique : clovis.lusivika@iplesp.upmc.fr

(b) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France; Unité de Santé Publique, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France. Adresse électronique : fabrice.carrat@aphp.fr

Abstract

The precise identification of the causative drug when, for example, an adverse event occurs in patients who are taking multiple medications, is a relevant topic that is methodologically challenging for longitudinal studies. The Cox MSM, an alternative approach to handle time-dependent confounder, was introduced for survival analysis and applied to estimate the joint causal effect of two time-dependent nonrandomized treatments on survival among HIV-positive subjects. Nevertheless, to date, the performance of Cox MSM in the case of multiple treatments has not been fully explored under other scenarios. We aimed to evaluate in terms of bias, the performance of the Cox MSM for estimating the individual effects of treatments under various scenarios when given simultaneously and to compare results from Cox MSM with estimates obtained using a classic time-dependent Cox regression model. We specified a MSM with two treatments including an interaction term to handle realistic situations when a specific adverse event might be caused by two treatments taken simultaneously but not by each treatment taken alone. We simulated data adapting to two binary treatments an appropriate method for simulating from a Cox MSM. To fit the Cox MSM, we used the inverse probability treatment weighting method in all analyses. The Cox MSM produced less biased estimates and performed better than the classic Cox regression model. It will be applied to analyze real longitudinal data.

Résumé

La quantification des effets individuels de traitements pris en combinaison sur la survenue d'un événement est une problématique qui constitue un challenge méthodologique pour les études longitudinales. Le modèle marginal structural (MSM) de Cox, une approche alternative pour prendre en compte la confusion dépendant du temps, a été introduit pour l'analyse de survie et appliqué pour l'estimation conjointe des effets de deux traitements non randomisés sur la survie des patients infectés par le VIH. Toutefois, à ce jour, la performance du MSM de Cox dans le cas des multithérapies n'a pas été entièrement explorée dans d'autres scénarios. L'objectif est d'évaluer en termes de biais, la performance du MSM de Cox et de la comparer à celle du modèle de régression classique de Cox temps dépendant pour estimer les effets individuels de traitements pris simultanément. Un MSM de Cox a été spécifié pour deux traitements en y incluant un terme d'interaction pour illustrer les situations réelles où la survenue d'un événement peut être causée par la prise conjointe des deux traitements et non par chaque traitement pris individuellement. Les données ont été générées en adaptant la méthode de simulation appropriée pour le MSM de Cox pour deux traitements. Pour estimer les paramètres, la pondération par l'inverse de probabilité a été utilisée dans toutes les analyses. Le MSM de Cox a produit de bonnes estimations des effets de traitements, qui sont moins biaisées que le modèle de régression standard de Cox. Il sera appliqué pour analyser des données longitudinales réelles.

Mots clés : Analyse de survie, causalité, confusion temps dépendante, données longitudinales, effets individuels, modèle marginal structural, multithérapies.

Introduction

La quantification des effets individuels de traitements pris en combinaison sur la survenue d'un effet indésirable dans une étude longitudinale est une problématique particulièrement pertinente dans les domaines des maladies infectieuses où les multithérapies sont la règle. Cependant, vu la présence des covariables de confusion temps-dépendantes dans ces types d'études, l'utilisation des approches standards d'analyse multivariée pour estimer ces effets peut produire des résultats biaisés (1-3). Par conséquent, l'estimation des effets de traitements pris simultanément dans ces études devient un challenge méthodologique.

Le modèle marginal structural (MSM) de Cox a été introduit et appliqué dans une étude observationnelle pour estimer conjointement les effets de deux traitements, dont l’AZT, sur la survie des patients atteints du VIH (4). Cette application a mis en évidence un effet statistiquement bénéfique de l’AZT sur la survie des patients atteints du VIH proche de celui observé dans un essai randomisé contrôlé.

Néanmoins à ce jour, la performance du MSM de Cox dans le cas des multithérapies n’a pas été entièrement explorée dans d’autres scénarios et plus spécifiquement dans les cas suivants : (i) un des traitements n’est pas prédit par la covariable temps-dépendante mais il affecte la valeur de cette covariable au temps suivant, (ii) un des traitements n’est pas prédit par la covariable temps-dépendante et n’affecte pas la valeur de cette covariable au temps suivant, (iii) Les deux traitements sont prédits par la covariable temps-dépendante mais un des deux traitements n’affecte pas la valeur de cette covariable au temps suivant.

L’objectif est d’évaluer en termes de biais et de taux de couverture la performance du MSM de Cox, de la comparer à celle du modèle de régression standard à risque proportionnel de Cox temps dépendant pour estimer les effets individuels de traitements lorsqu’ils sont pris en combinaison et d’appliquer le MSM de Cox pour analyser des données longitudinales réelles.

Méthode

Modèle marginal structural de Cox pour deux traitements

Le modèle marginal structural de Cox ci-dessous a été défini pour prendre en compte deux traitements pris en combinaison par un patient :

$$\lambda_{T_a}(m|V) = \lambda_0(m) \exp(\beta_1 a_1(m) + \beta_2 a_2(m) + \beta_3 a_1(m) a_2(m) + \beta_4 V) \quad (1)$$

Le terme d’interaction a été introduit dans le modèle pour prendre en compte les situations réelles où la survenue d’un événement peut être causée par les deux traitements pris ensemble et non par chaque traitement pris individuellement.

Etude de simulation

Une étude de simulation dans le contexte du VIH a été réalisée sur des patients ayant reçu simultanément deux traitements. Les données pour un modèle marginal structural de Cox ont été générées en adaptant la méthode de simulation appropriée (5) pour deux traitements avec le taux de CD4 comme covariable de confusion temps-dépendante (L), deux traitements temps-dépendant (A₁ et A₂) et la survenue d’un événement indésirable comme événement (Y). Par

ailleurs, les données ont été générées de telle sorte que l'événement ne dépende que du traitement instantané.

Analyse des données

Pour contrôler la confusion dépendant du temps en présence de deux traitements pris en combinaison, la technique statistique reposant sur la pondération par l'inverse de la probabilité a été utilisée (3). Des poids stabilisés prenant en compte la confusion relative à chaque traitement et la censure ont été calculés et multipliés pour obtenir un jeu de poids final.

Une fois que les poids stabilisés ont été calculés, un modèle de Cox à risque proportionnel pondéré a été utilisé pour estimer les paramètres (6).

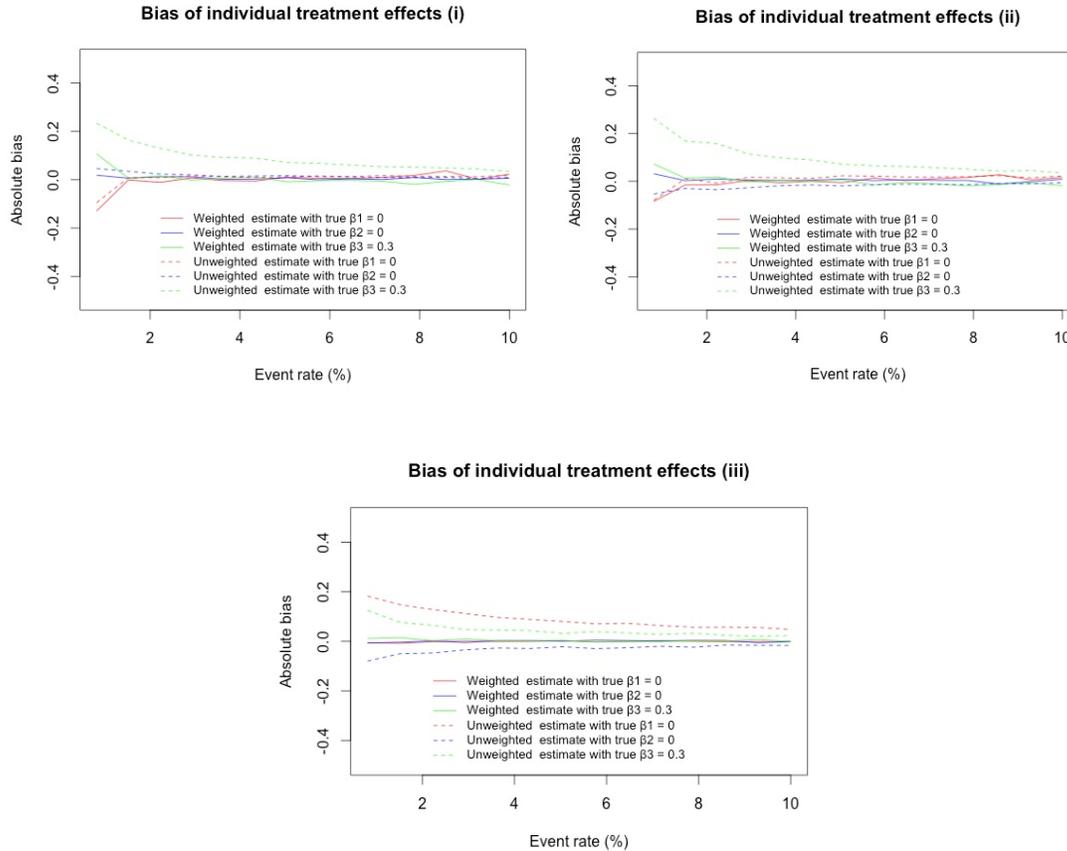
Paramètres

1000 échantillons de 3000 patients ont été générés. Chaque patient était suivi pendant une année et avait une visite tous les mois. Pour chaque scénario, trois situations correspondant à l'effet marginal vrai du traitement sur la survenue de l'événement ont été considérées : (i) β_1 , β_2 et β_3 fixés respectivement à 0.3, 0.5 et 0. (ii) β_1 , β_2 et β_3 fixés respectivement à 0, 0.5 et 0. (iii) β_1 , β_2 et β_3 fixés respectivement à 0, 0 et 0.3.

Pour évaluer la performance en fonction du taux de survenue d'événements, une analyse de sensibilité a été réalisée sur une variété des taux d'événements allant de 1 % à 10%.

Résultats

Nous présentons sur les graphiques ci-dessous quelques résultats obtenus pour les 3 scénarios (i, ii, iii) explorés dans le cas où la survenue d'un événement peut être causée par les deux traitements pris ensemble et non par chaque traitement pris individuellement. Le MSM de Cox a donné de bonnes estimations des paramètres à partir d'un taux d'événement de 2%. Ces estimations sont moins biaisées que celles obtenues avec le modèle de régression standard de Cox à risques proportionnels.



Références

1. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2004;15:615-25.
2. Robins JM. A new approach to causal inference in mortality studies. *Mathematical Modelling*. 1986;7:1393-512.
3. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2000;11(5):550-60.
4. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the joint causal effect of nonrandomized treatments. *Journal of the American Statistical Association*. 2001;96:440-8.
5. Young J, Picciotto S, Robins JM. Simulation from structural survival models under complex time-varying data structures. *American statistical association*. 2008.
6. Howe CJ, Cole SR, Mehta SH, Kirk GD. Estimating the effects of multiple time-varying exposures using joint marginal structural models: alcohol consumption, injection drug use, and HIV acquisition. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2012 Jul;23(4):574-82.

