



## Webinaire Enjeux méthodologiques de l'utilisation des données de vie réelle : émulation d'un bras contrôle

### Emulation d'essai cible et aspects méthodologiques

ANTOINE Alison

DRCI Centre Léon Bérard

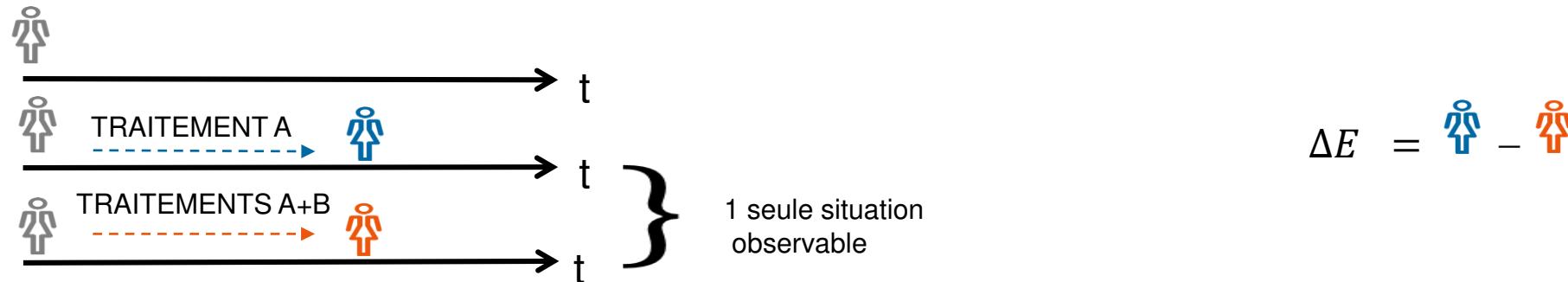
05 juillet 2023

# Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (1)

---

## En théorie

- **Effet causal individuel du traitement :**
  - ⇒ Comparer l'événement sous traitement A à l'événement sous traitements A+B, « toutes choses égales par ailleurs »



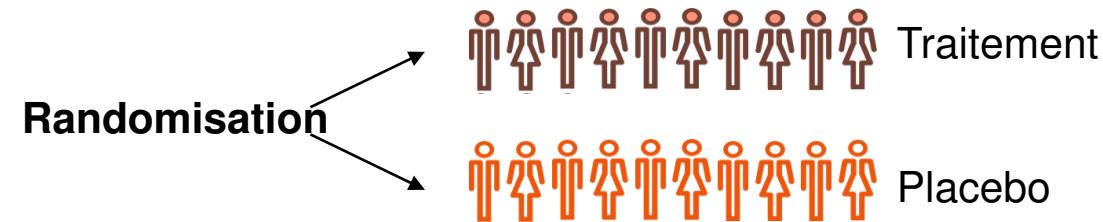
- Sous certaines conditions : effet causal moyen au niveau de la population
  - ⇒ Repose sur la notion d'échangeabilité des individus comparés

# Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (2)

---

## En recherche clinique

- Groupes d'individus avec attribution aléatoire du traitement :
  - ⇒ La randomisation assure en moyenne l'échangeabilité des groupes à T0



- ⇒ Protocole expérimental précis et défini a priori garantit l'absence de biais
- ⇒ Différentiel de survie observée entre les 2 groupes = **effet causal moyen du traitement**

# Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (3)

---

## En situation observationnelle

- En l'absence de randomisation :
  - ⇒ Différences initiales + non maîtrise du T0 + différentes doses + différentes observances...



- ⇒ Comparaison naïve des bras = sujette aux biais
- ⇒ **Prise en compte des biais au moment de l'analyse**

# Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (4)

---

## Place des RWD ?

- Etudes de phase IV
  - Situations complexes : difficultés d'interprétation des résultats
    - ⇒ Etude non contrôlée (phase II mono-bras)
    - ⇒ Bras contrôle non approprié/obsolète
    - ⇒ Cross-over
    - ⇒ Faible puissance sur le critère final (OS), OS immature
- **Emulation d'essai cible** : bras expérimental + contrôle en vie réelle ou **bras contrôle externe** (synthétique) en vie réelle uniquement

# Approche par émulation d'essai cible (Hernan & Robins, 2016)

Principe : Appliquer à une base de DVR les principes de conception/design des ECR

## Etape 1

**Définir le protocole de l'essai cible *a priori* (target trial)**

- Critères d'éligibilité
- Stratégies de traitements
- Randomisation
- Période de suivi
- Outcomes
- Effet causal (ITT ou PP)
- Plan d'analyse

## Etape 2

**Application du protocole aux données obs. : émulation de l'essai cible**

- Critères d'éligibilité
- Stratégies de traitements
- Randomisation artificielle (ajustement)
- Période de suivi
- Outcomes
- Effet causal (ITT ou PP)
- Plan d'analyse

# Illustration avec l'ECR E2100 (1)

## Contexte

- 3 ECR : AVADO, RIBBON-1 et E2100 :
  - ⇒ Evaluation d'une chimiothérapie +/- bevacizumab en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (mL1) dans le cancer du sein métastatique (CSM) HER2-négatif
  - ⇒ SSP positive mais aucun gain en SG démontré

Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer

David W. Miles, Arlene Chan, Luc Y. Dirix, Javier Cortés, Xavier Pivot, Piotr Tomczak, Thierry Delozier, Joo Hyuk Sohn, Louise Provencher, Fabio Puglisi, Nadia Harbeck, Guenther G. Steger, Andreas Schneeweiss, Andrew M. Wardley, Andreas Chlistalla, and Gilles Romieu

RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer

Nicholas J. Robert, Véronique Diéras, John Glaspy, Adam M. Brufsky, Igor Bondarenko, Oleg N. Lipatov, Edith A. Perez, Denise A. Yardley, Stephen Y.T. Chan, Xian Zhou, See-Chun Phan, and Joyce O'Shaughnessy  
See accompanying editorials on pages 1230 and 1232 and article on page 1247

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D., Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D., David Cella, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D.

# Illustration avec l'ECR E2100 (1)

## Contexte

- 1 étude RWD en 2016 :
  - ⇒ Evaluation du paclitaxel +/- bevacizumab en mL1 dans le CSM HER2-négatif
  - ⇒ Utilisation de la base ESME CSM
  - ⇒ Résultats significatifs en SG :
    - ✓ Ajustement sur le score de propension : **HR = 0,70 [0,64-0,77] N = 3426**
    - ✓ Appariement sur le score de propension (1%) : **HR = 0,76 [0,68-0,85] N = 1019**

## Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study

S. Delaloge<sup>1\*</sup>, D. Pérol<sup>2</sup>, C. Courtinard<sup>3</sup>, E. Brain<sup>4</sup>, B. Asselain<sup>3</sup>, T. Bachelot<sup>2</sup>, M. Debled<sup>5</sup>, V. Dieras<sup>4</sup>, M. Campone<sup>6</sup>, C. Levy<sup>7</sup>, W. Jacot<sup>8</sup>, V. Lorgis<sup>9</sup>, C. Veyret<sup>10</sup>, F. Dalenc<sup>11</sup>, J. M. Ferrero<sup>12</sup>, L. Uwer<sup>13</sup>, P. Kerbrat<sup>14</sup>, A. Goncalves<sup>15</sup>, M. A. Mouret-Reynier<sup>16</sup>, T. Petit<sup>17</sup>, C. Jouannaud<sup>18</sup>, L. Vanlemmens<sup>19</sup>, G. Chenuc<sup>20</sup>, T. Guesmia<sup>3</sup>, M. Robain<sup>3</sup> & C. Cailliot<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cancer Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif; <sup>2</sup>Department of Biostatistics, Centre Léon Bérard, Lyon; <sup>3</sup>Department of Research and Development, R&D Unicancer, Paris; <sup>4</sup>Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris and Saint-Cloud; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux; <sup>6</sup>Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes and Angers; <sup>7</sup>Department of Medical Oncology, Centre François Baclesse, Caen; <sup>8</sup>Department of Medical Oncology, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier; <sup>9</sup>Department of Medical Oncology, Centre Georges François Leriche, Dijon; <sup>10</sup>Department of Medical Oncology, Centre Henri Becquerel, Rouen; <sup>11</sup>Department of Medical Oncology, Institut Claudius Regaud, IUCT-Oncopole, Toulouse; <sup>12</sup>Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice; <sup>13</sup>Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy; <sup>14</sup>Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Rennes; <sup>15</sup>Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille; <sup>16</sup>Department of Medical Oncology, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand; <sup>17</sup>Department of Medical Oncology, Centre Paul Strauss, Strasbourg; <sup>18</sup>Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie Jean-Godinot, Reims; <sup>19</sup>Department of Medical Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille; <sup>20</sup>Capionis, Paris, France

Received 19 April 2016; revised 15 June 2016; accepted 21 June 2016

**Background:** Bevacizumab combined with paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) has led to mixed results in randomized trials, with an improvement in progression-free survival (PFS) but no statistically significant overall survival (OS) benefit. Real-life data could help in assessing the value of this combination.

**Patients and methods:** This study aimed to describe the outcome following first-line paclitaxel with or without bevacizumab in the French Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) database of MBC patients, established in 2014 by Unicancer. The primary and secondary end points were OS and PFS, respectively.

**Results:** From 2008 to 2013, 14 014 MBC patient files were identified, including 10 605 patients with a HER2-negative status. Of these, 3426 received paclitaxel and bevacizumab (2127) or paclitaxel (1299) as first-line chemotherapy. OS adjusted for major prognostic factors was significantly longer in the paclitaxel and bevacizumab group compared with paclitaxel [hazard ratio (HR) 0.672, 95% confidence interval (CI) 0.601–0.752; median survival time 27.7 versus 19.8 months]. Results were consistent in all supportive analyses (using a propensity score for adjustment and as a matching factor for

# Illustration avec l'ECR E2100 (2)



JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2023, 00(0), 1-10

<https://doi.org/10.1093/jnci/dja092>

Advance Access Publication Date: May 23, 2023

Article

## Emulation de l'ECR E2100 - Introduction

- OBJECTIF :
  - ⇒ Estimer l'effet en vie réelle du paclitaxel
  - +/- bevacizumab en mL1 dans le CSM HER2-négatif
- Base de données : ESME CSM
  - ⇒ Extraction des données : avril 2021
  - ⇒ +30 000 patients diagnostiqués de 2008 à 2020

Target trial emulation to assess real-world efficacy in the Epidemiological Strategy and Medical Economics metastatic breast cancer cohort

Alison Antoine , MSc,<sup>1,2</sup> David Pérol , MD,<sup>1,\*</sup> Mathieu Robain, MD, PhD,<sup>3</sup> Suzette Delaloge , MD,<sup>4</sup> Christine Lasset , MD, PhD,<sup>2,5</sup> Youenn Drouet, PhD<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Clinical Research and Biostatistics Department, Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>2</sup>UMR CNRS 5558 LBRE, Claude Bernard Lyon 1 University, Villeurbanne, France

<sup>3</sup>Data Direction, UNICANCER, Paris, France

<sup>4</sup>Department of Cancer Medicine, Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>5</sup>Prevention & Public Health Department, Centre Léon Bérard, Lyon, France

\*Correspondence to: David Pérol, MD, Clinical Research and Biostatistics Department, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France  
(e-mail: [david.perol@lyon.unicancer.fr](mailto:david.perol@lyon.unicancer.fr)).

### Abstract

**Background:** Real-world data studies usually consider biases related to measured confounders. We emulate a target trial implementing study design principles of randomized trials to observational studies; controlling biases related to selection, especially immortal time, and measured confounders.

**Methods:** This comprehensive analysis emulating a randomized clinical trial compared overall survival in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC), receiving as first-line treatment, either paclitaxel alone or combined to bevacizumab. We used data from 5538 patients extracted from the Epidemiological Strategy and Medical Economics-MBC cohort to emulate a target trial using advanced statistical adjustment techniques including stabilized inverse-probability weighting and G-computation, dealing with missing data with multiple imputation, and performing a quantitative bias analysis for residual bias due to unmeasured confounders.

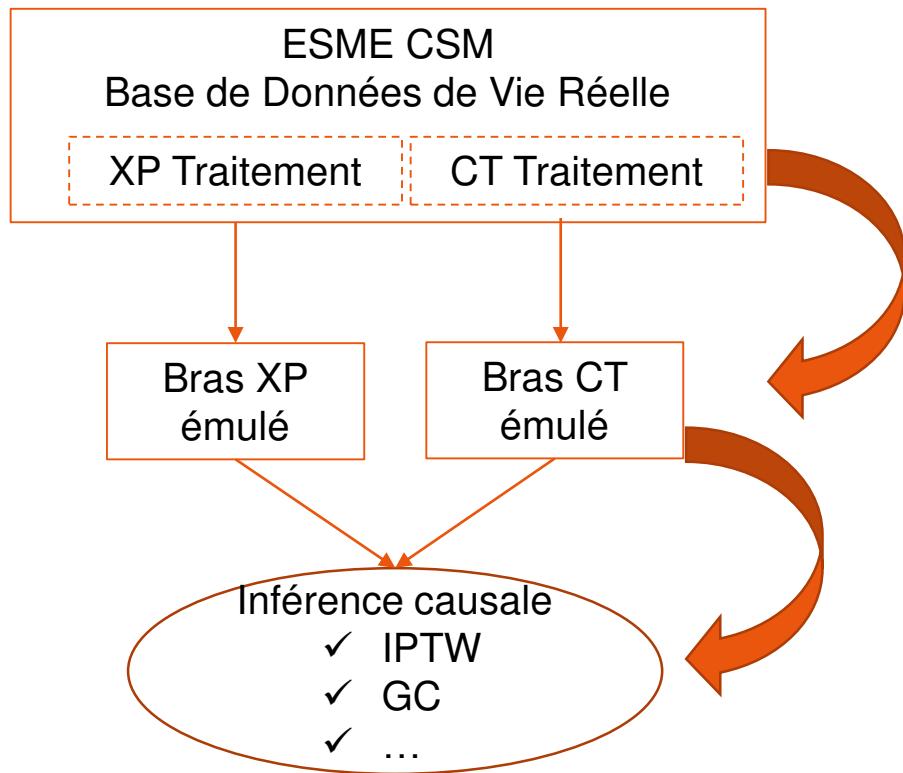
**Results:** Emulation led to 3211 eligible patients, and overall survival estimates achieved with advanced statistical methods favored the combination therapy. Real-world effect sizes were close to that assessed in the existing E2100 randomized clinical trial (hazard ratio = 0.88,  $P = .16$ ), but the increased sample size allowed to achieve a higher level of precision in real-world estimates (ie, reduced confidence intervals). Quantitative bias analysis confirmed the robustness of the results with respect to potential unmeasured confounding.

**Conclusion:** Target trial emulation with advanced statistical adjustment techniques is a promising approach to investigate long-term impact of innovative therapies in the French Epidemiological Strategy and Medical Economics-MBC cohort while minimizing biases and provides opportunities for comparative efficacy through the synthetic control arms provided.

**Database registration:** [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier NCT03275311.

# Illustration avec l'ECR E2100 (3)

## Emulation de l'ECR E2100 - Méthodes



### 1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion (Hernan et al.)

Naïve: Population totale

$HR_1 = 0.80$

Analyse non ajustée

$HR_2 = 0.85$

Analyse ajustée/pondérée

$HR_3 = 1.0$

### 2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
  - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
  - ✓ Analyse quantitative du biais
  - ✓ Contrôle négatif ?

Points de vigilance

### Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

### Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

### Selection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC *disponibles* dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

# 1. Définition du protocole RWD (vs. RCT) (1)

---

	<b>ECR E2100 = Essai cible</b>	<b>E2100 RWD = ESME CSM</b>
<b>Critères d'éligibilité</b>		
Femme ou Homme >= 18 ans		Idem
<ul style="list-style-type: none"><li>• HER2-négatif</li><li>• Statut HER2 inconnu éligible à condition que le traitement à base d'Herceptin soit inapproprié ou non indiqué</li><li>• Statut HR: non spécifié</li><li>• Pas de surexpression de HER2 (3+) à moins d'avoir été précédemment traité par trastuzumab (Herceptin)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• HER2-négatif</li><li>• Statut HER2 inconnu éligible si le patient n'a pas reçu de trastuzumab avant d'initier le paclitaxel/bevacizumab</li><li>• Tout statut HR autorisé</li><li>• Pas de HER2-positif</li></ul>	
PS ECOG 0 or 1		Idem
Aucune preuve antérieure ou radiologique de métastases cérébrales		Aucune métastase cérébrale diagnostiquée à baseline ("brain" ou "other CNS/Meningeal" ou "CSF/meninges")
Pas de CT en situation métastatique		Idem
Pas de procédure chirurgicale majeure à l'exception d'un placement de dispositif vasculaire ou de biopsie mammaire dans les 4 semaines précédentes		Pas de Lumpectomie/mastectomie, Mastectomie radicale, Dissection ganglionnaire ou Métastasectomie dans les 4 précédentes semaines
Pas de RT dans les 3 semaines précédentes		Idem
Pas d'HT dans les 3 semaines précédentes		Idem
Pas de taxanes en néo/adjuvant dans les 12 mois précédents		Pas d'information sur la date des taxanes en situation néo/adjuvante
Pas d'anticoagulant dans les 10 jours précédents		Pas d'information
Créatinine < 2.0 mg/dL		Pas d'information
Pas de protéinurie par analyse d'urine sur bandelette		Pas d'information
.... Etc		

# 1. Définition du protocole RWD (vs. RCT) (2)

---

ECR E2100 = **Essai cible**

## Plan d'analyse

- Distribution de survie sont estimées par analyse de **Kaplan–Meier**
- **Modèles de Cox à risqué proportionnels, avec données stratifiées** sur la thérapie adjuvante reçue et le délai sans maladie, sont utilisés pour estimer des hazard ratios (HR) et tester le niveau de significativité des variables de temps jusqu'à événement
- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

E2100 RWD = **ESME CSM**

- Distribution de survie sont estimées par analyse de **Kaplan–Meier**
- L' **imputation multiple** est utilisée pour imputer les données manquantes pour les variables d'intérêt
- **Modèles de Cox combinés à des méthodes d'ajustement** sont utilisés pour estimer les HR poolés :
  1. Cox univarié (analyse naïve avant émulation)
  2. Cox univarié (après émulation)
  3. Cox multivarié (après émulation)
  4. Cox pondéré par des poids IPTW stabilisés (inverse probability of treatment weighting) (SIPTW) (après émulation)
  5. Cox pondéré par des poids PSOW (après émulation)
  6. G-Computation (après émulation)
- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

- Stabilised weights (SIPTW) : IPTW x facteur de stabilisation

$$Sw_i = \begin{cases} p_t w_i = \frac{p_t}{p_i} & \text{pour les traités} \\ (1 - p_t) w_i = \frac{1 - p_t}{1 - p_i} & \text{pour les non traités} \end{cases}$$

avec  $p_t = \frac{N_t}{N_t + N_u}$  (probabilité marginale de traitement)

- Overlap weights (PSOW)

$$psow_i = \begin{cases} 1 - p_i & \text{pour les traités (Pr de ne pas recevoir le traitement)} \\ p_i & \text{pour les non traités (Pr de recevoir le traitement)} \end{cases}$$

événement

- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

:

1. Cox univarié (analyse naïve avant émulation)
2. Cox univarié (après émulation)
3. Cox multivarié (après émulation)
4. Cox pondéré par des poids IPTW stabilisés (inverse probability of treatment weighting) (SIPTW) (après émulation)
5. Cox pondéré par des poids PSOW (après émulation)
6. G-Computation (après émulation)

- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

ME CSM

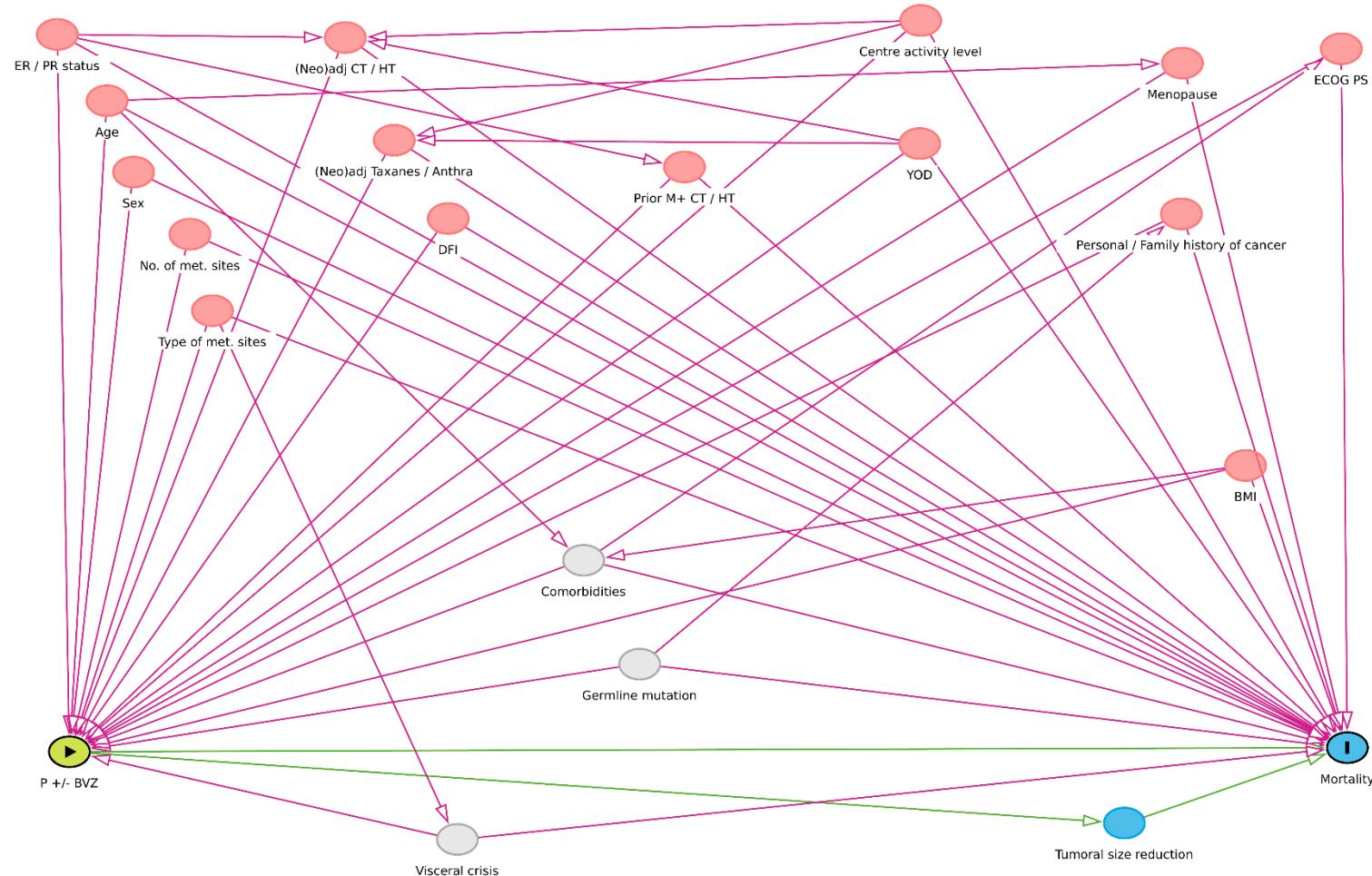
urvie sont estimées par analyse de

ultiple est utilisée pour imputer les  
antes pour les variables d'intérêt

**x combinés à des méthodes**  
ont utilisées pour estimer les HR poolés

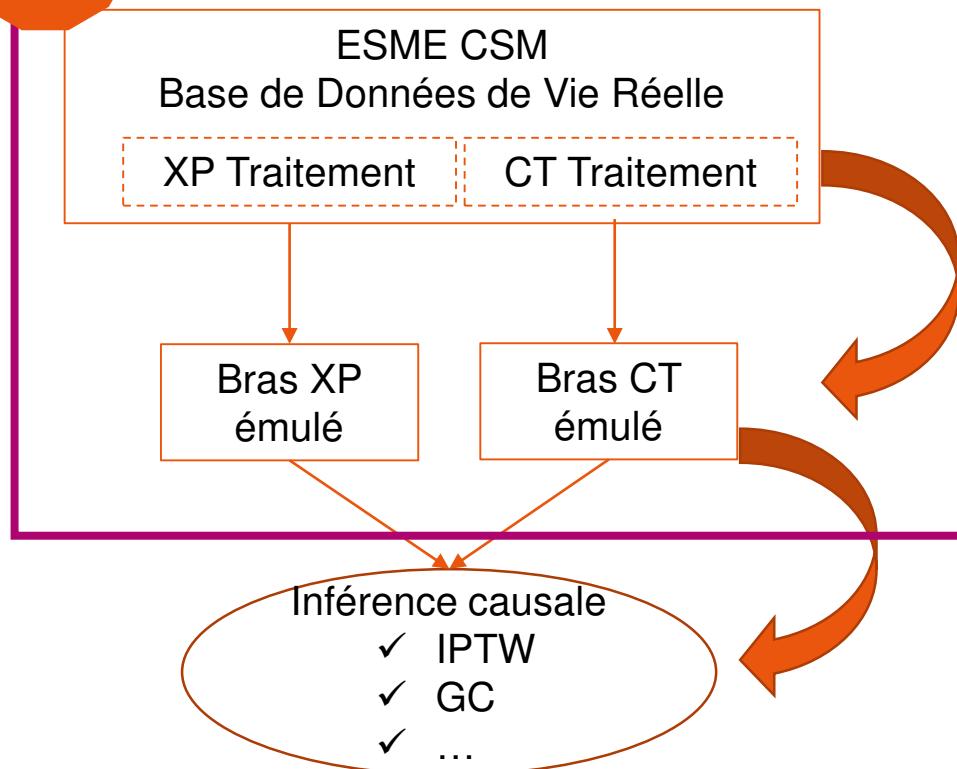
# 1. Définition du protocole RWD (vs. RCT) (3)

## Identification des facteurs de confusion



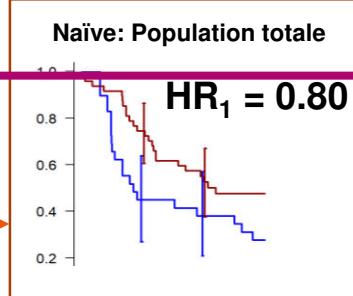
## 2. Application du protocole RWD

1



### 1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion (Hernan et al.)



Points de vigilance

#### Données manquantes

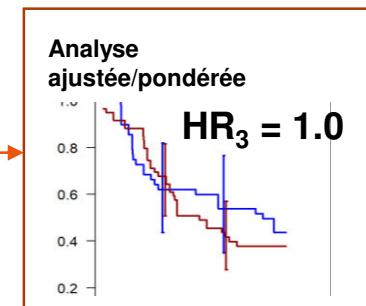
- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

#### Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

### 2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
  - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
  - ✓ Analyse quantitative du biais
  - ✓ Contrôle négatif ?

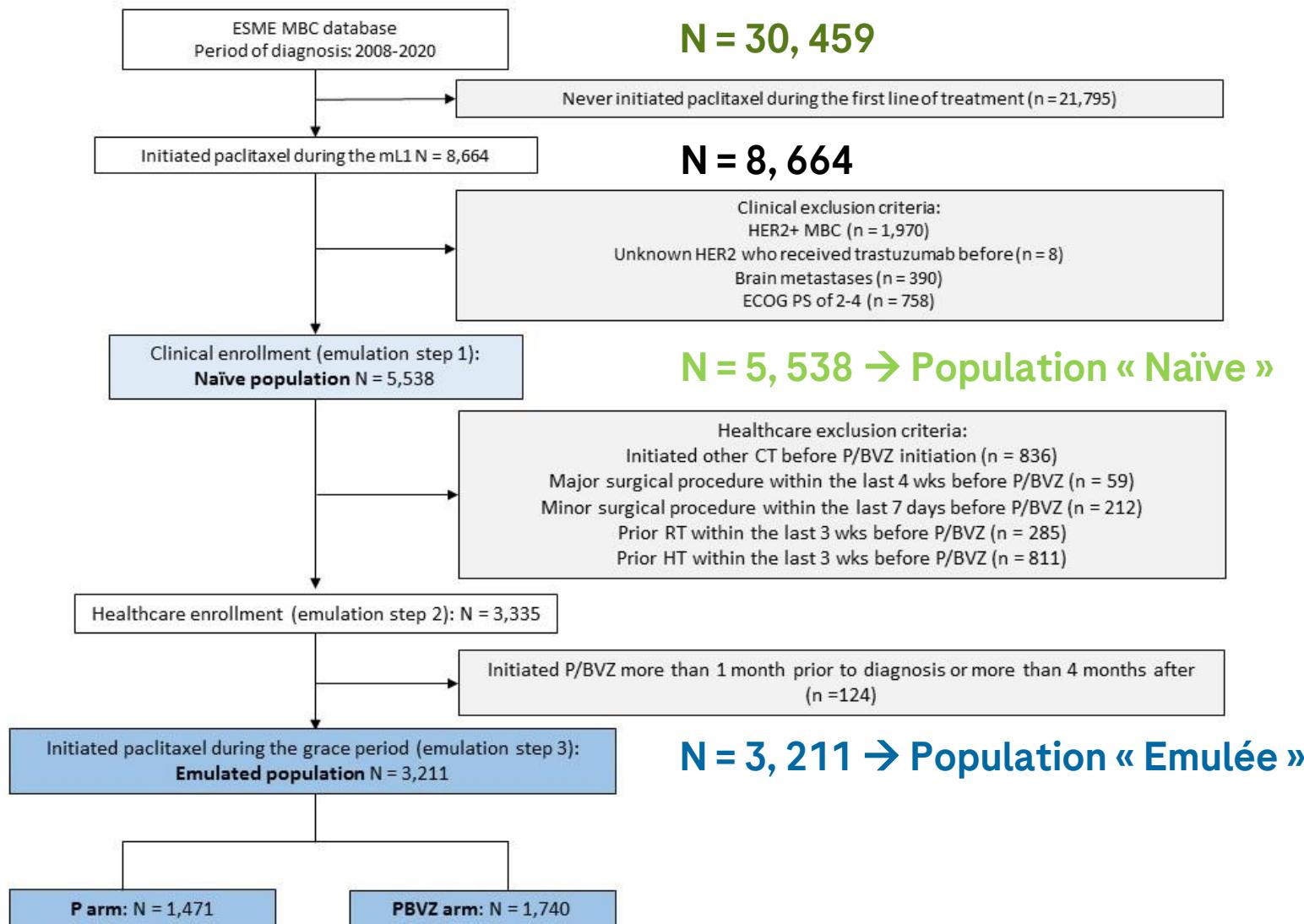


#### Sélection des covariables

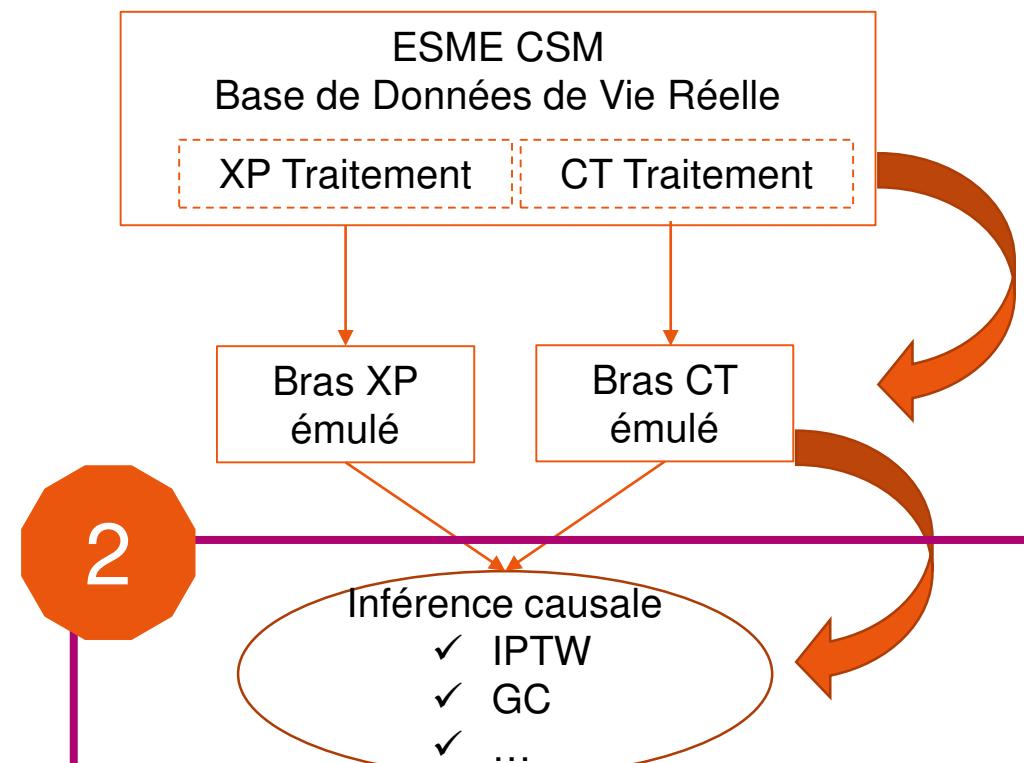
- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

## 2. Application du protocole RWD

### Etape 1. Sélection de la population E2100 RWD (émulée)



## 2. Application du protocole RWD



### 1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion (Hernan et al.)

Naïve: Population totale

$HR_1 = 0.80$

Analyse non ajustée

$HR_2 = 0.85$

### 2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
  - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
  - ✓ Analyse quantitative du biais
  - ✓ Contrôle négatif ?

Analyse ajustée/pondérée

$HR_3 = 1.0$

Points de vigilance

#### Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

#### Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

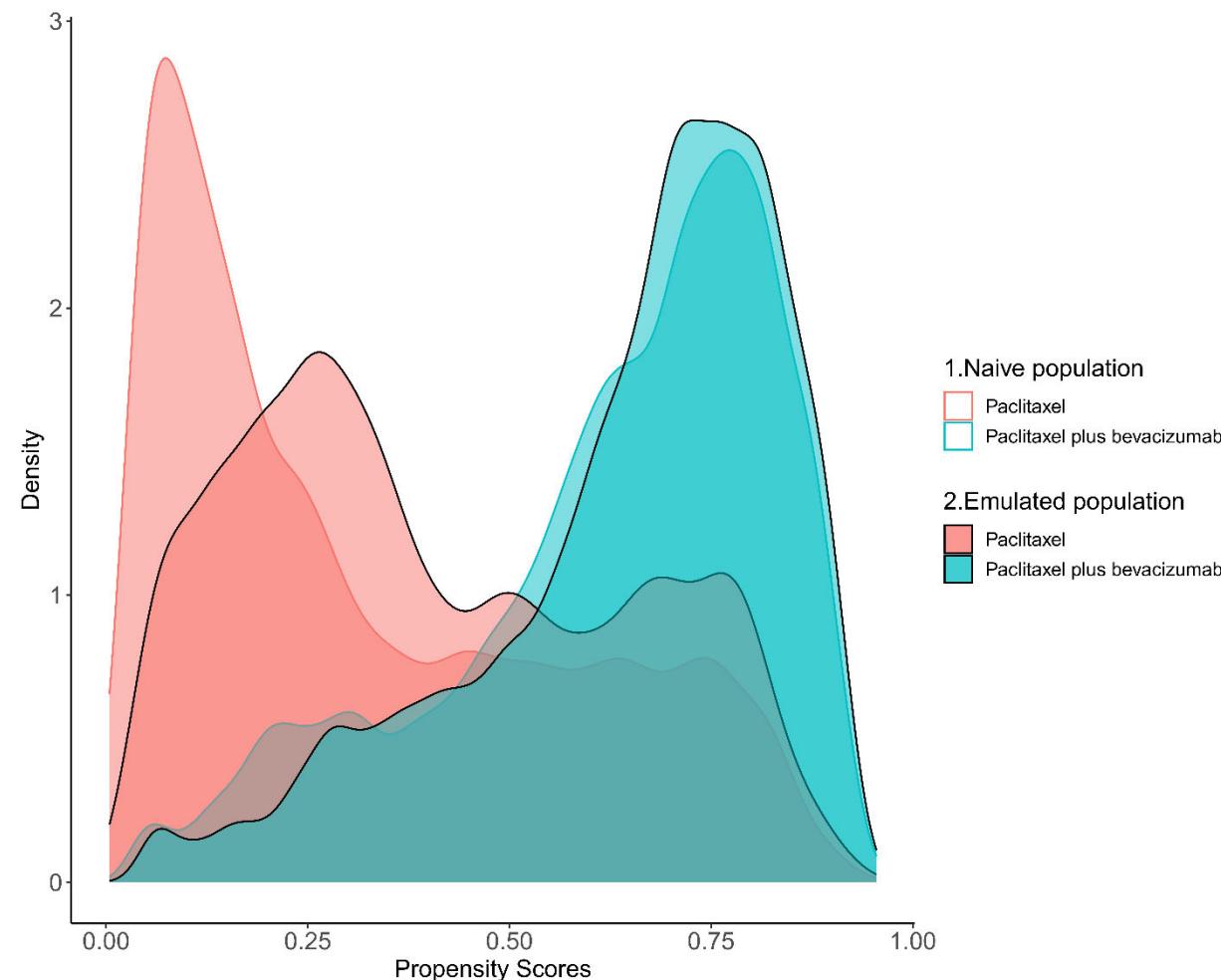
#### Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

## 2. Application du protocole RWD

### Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

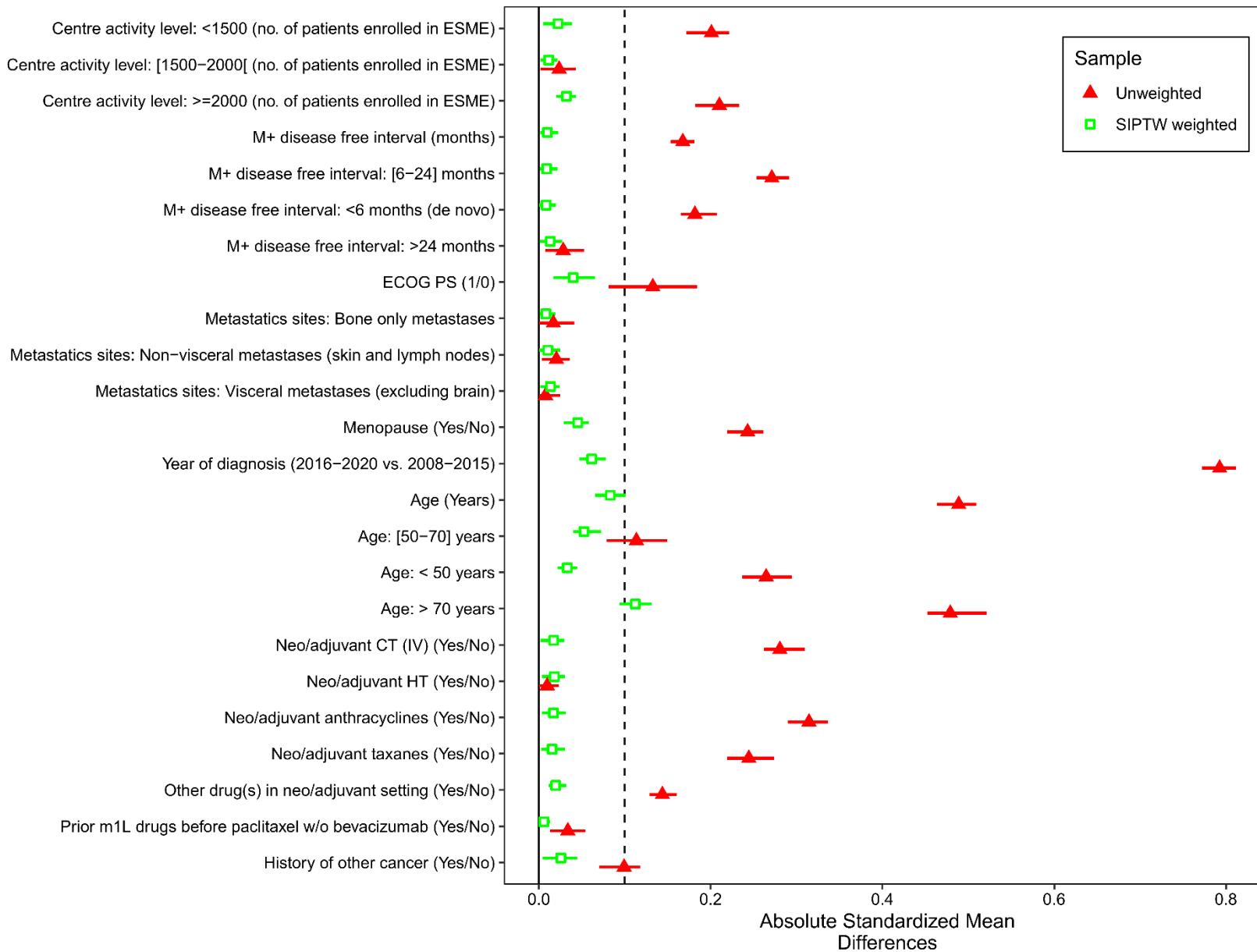
#### 1. Evaluation du support commun



## 2. Application du protocole RWD

### **Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement**

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération



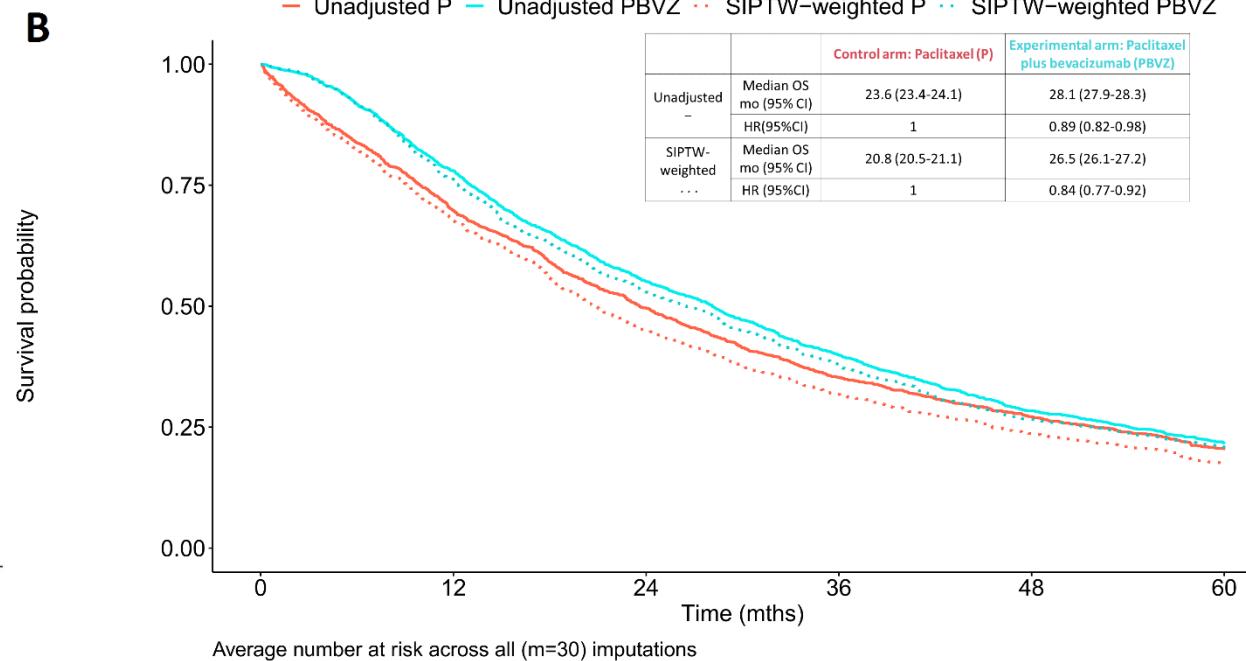
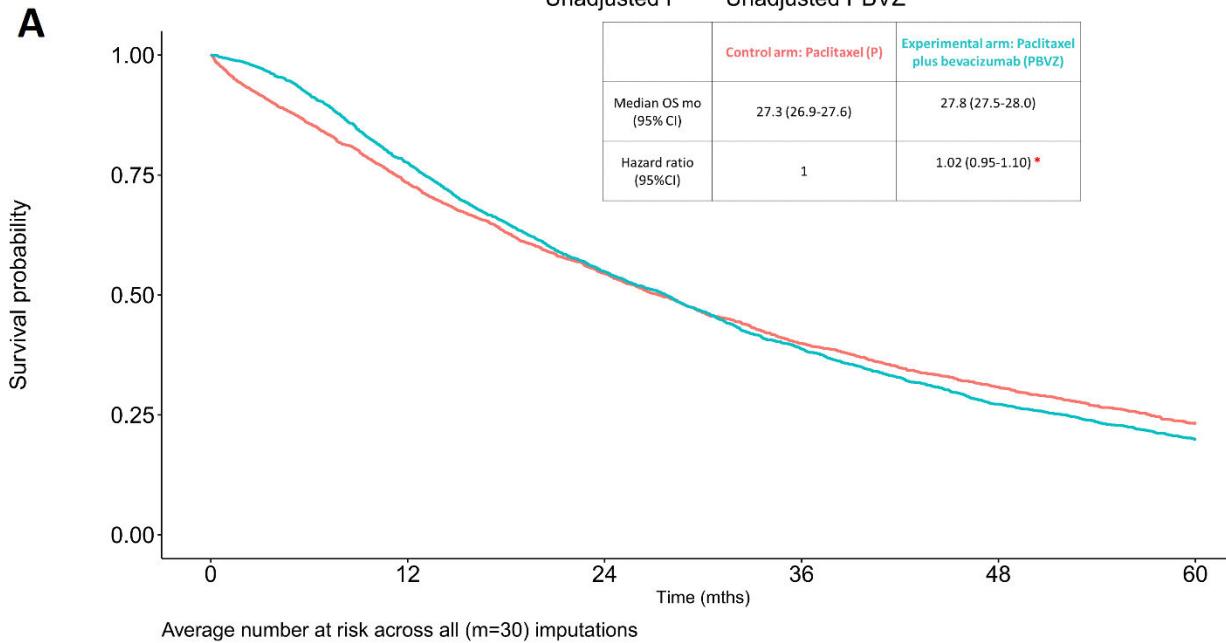
## 2. Application du protocole RWD

---

### Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération
3. Courbes de survie globale

**(A) Courbes non ajustées dans la population naïve vs.  
(B) Courbes non ajustées et pondérées par SIPTW dans la population émulée**

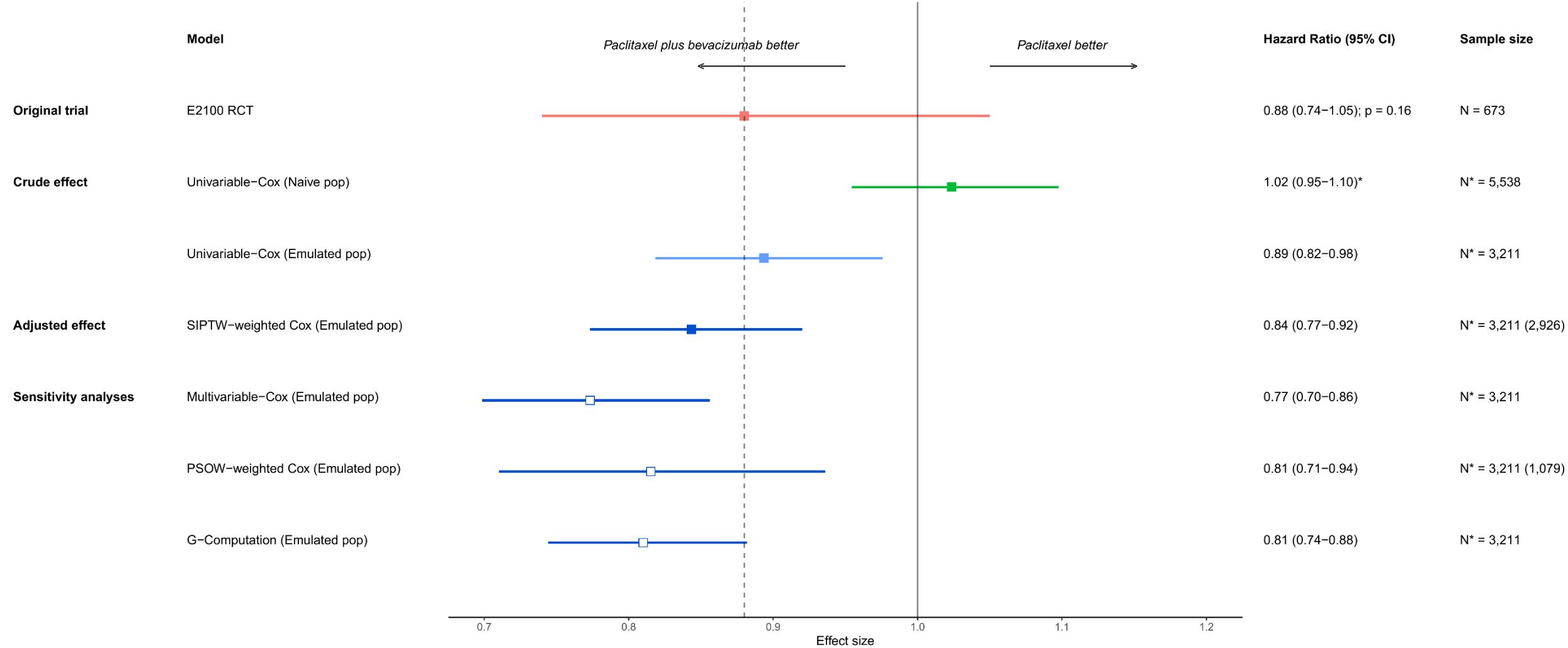


## 2. Application du protocole RWD

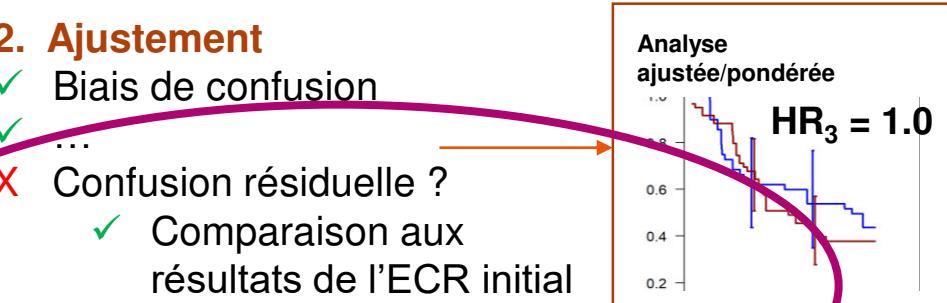
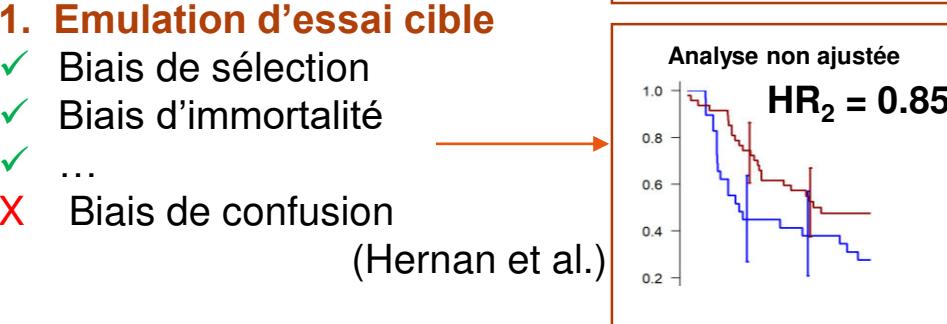
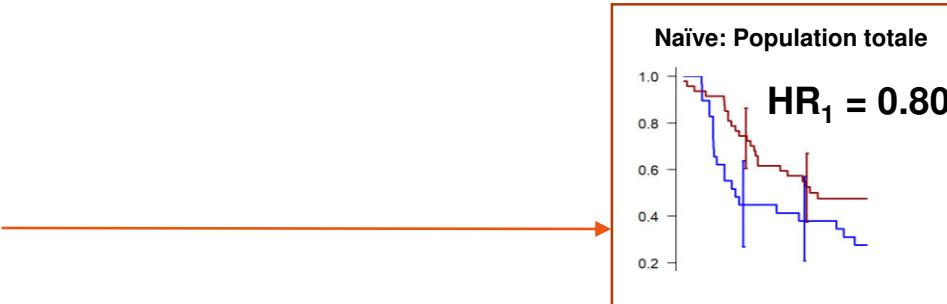
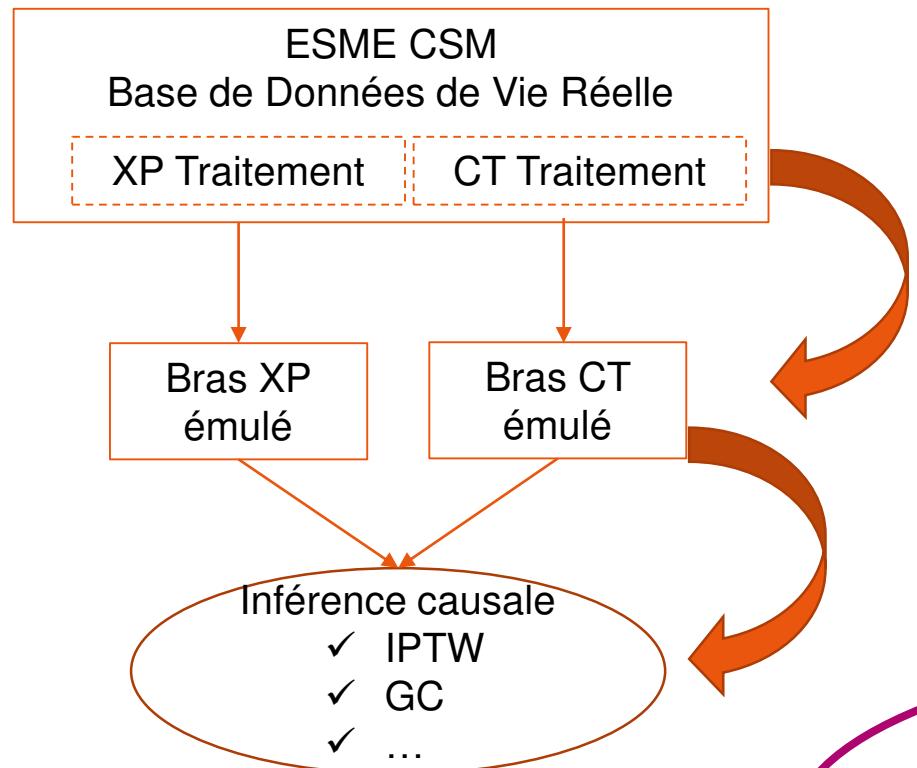
---

### Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération
3. Courbes de survie
4. Estimation de l'effet traitement



## 2. Application du protocole RWD



Points de vigilance

### Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

### Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

### Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

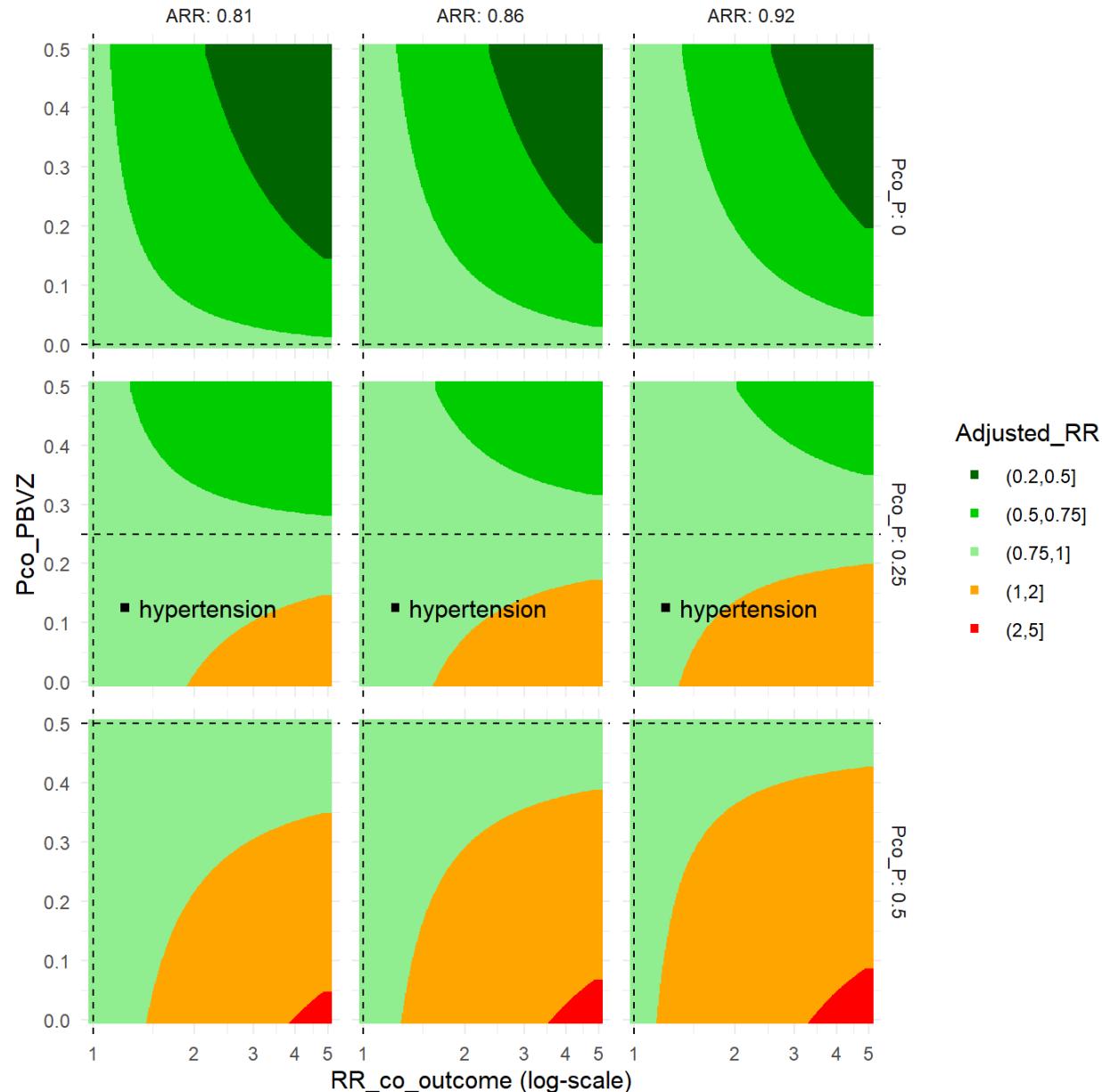
## 2. Application du protocole RWD

---

### Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération
3. Courbes de survie
4. Estimation de l'effet traitement
5. Exploration de la confusion résiduelle ?
  - Analyse quantitative du biais
  - Contrôle négatif

## Analyse quantitative du biais



### Legend

**Pco\_PBVZ** = prevalence of unmeasured confounder in the Paclitaxel+bevacizumab group (experimental arm)

**Pco\_P** = prevalence of unmeasured confounder in the Paclitaxel group (control arm)

**RRco\_outcome** = association between confounder and mortality outcome

**Adjusted\_RR surface** = exposure relative risk adjusted for an unmeasured confounder

**ARR** = apparent exposure relative risk  
(*Hazard ratio transformé sur l'échelle du risque relatif*)

# Conclusion

---

- RéPLICATION du process sur des essais d'actualité dans le CSM
- Application du process pour construire des **bras contrôles externes** efficents
  - ⇒ Dès la conception du protocole de l'essai de phase II monobras



facebook/unicancer  
linkedin/company/unicancer  
twitter.com/groupeunicancer  
instagram.com/reseau.unicancer





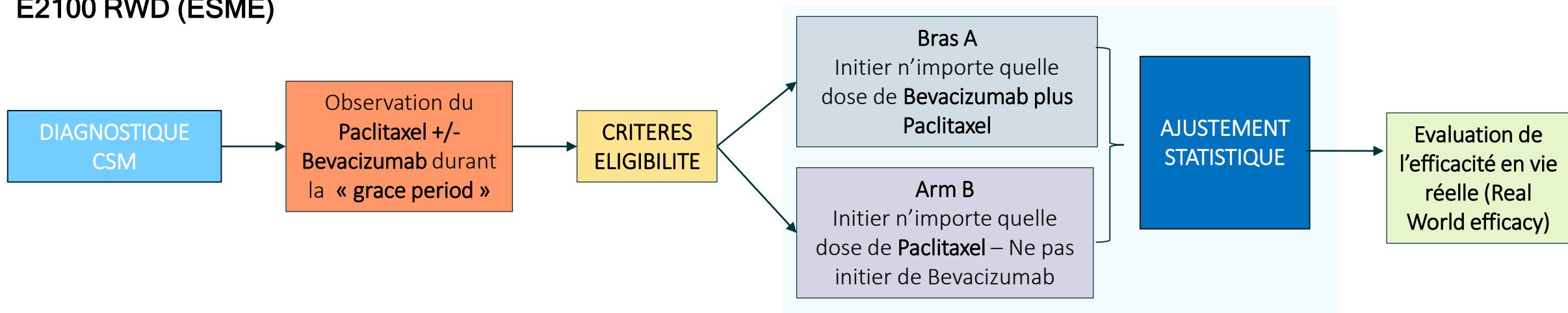
# ECR E2100 vs. Emulation RWD

## Etapes

### ECR E2100



### E2100 RWD (ESME)



# Approche par émulation d'essai cible (Hernan & Robins, 2016)

---

Principe : Appliquer à une base de DVR les principes de conception/design des ECR (i.e. protocole)

## 1. Définir le protocole de l'ECR hypothétique (cible), a priori

- ⇒ Critères d'éligibilité
- ⇒ Stratégies de traitements
- ⇒ Procédure d'attribution / Randomisation (artificielle : méthodes d'ajustement)
- ⇒ Période de suivi
- ⇒ Outcomes
- ⇒ Effet causal (ITT ou PP)
- ⇒ Plan d'analyse

## 2. Conduire/Emuler l'essai cible :

- ⇒ Utiliser les DVR pour explicitement émuler l'ECR cible → Réduction du biais de sélection par design

- ✓ En association avec des techniques d'inférence causale appropriées pour limiter le biais de confusion mesurée

# ECR E2100 vs. Emulation RWD

## Suivi de l'étude

### ECR E2100

Arm A

Décès ou perdus de vue ou **fin administrative du suivi**

Arm B

**T0**  
**= Randomisation**

Décès ou perdus de vue ou **fin administrative du suivi**

### E2100 RWD (ESME)

Arm A

Décès ou dernières nouvelles ou **60 mois de suivi**

Arm B

**T0**  
**= 1ère date à laquelle tous les critères d'éligibilité sont rencontrés** (y compris le traitement)

Décès ou dernières nouvelles ou **60 mois de suivi**