

EMULATION D'UN ESSAI CLINIQUE CIBLE À PARTIR DE DONNÉES OBSERVATIONNELLES

DAVID HAJAGE david.hajage@aphp.fr

15 DÉCEMBRE 2023

- 1 Introduction
- 2 Biais liés au temps zéro
- 3 Problèmes fréquents et quelques remèdes
- 4 Exemple pas à pas
- 5 Conclusion
- 6 Annexes

1

INTRODUCTION

Essais contrôlés randomisés : gold standard pour évaluer l'efficacité comparative des traitements/interventions.

Cependant...

Essais contrôlés randomisés : **gold standard** pour évaluer l'efficacité comparative des traitements/interventions.

Cependant...

- Des critères d'inclusion stricts peuvent réduire la généralisabilité
- Un suivi relativement court qui limite la gamme des résultats étudiés
- Non immunisés contre le biais d'attrition
- Peu aisés à mener lorsque des décisions rapides sont nécessaires (mais **possible**), ou pour évaluer des interventions complexes
- Souvent coûteux

Real world data : dossiers médicaux, admissions à l'hôpital, registres de maladies, cohortes etc

- Gamme plus large de participants et de suivi
- Généralement moins coûteux que les ECR
- Utiles pour étudier les traitements reçus dans des conditions 'réelles' (c'est-à-dire pragmatiques).

Cependant...

Real world data : dossiers médicaux, admissions à l'hôpital, registres de maladies, cohortes etc

- Gamme plus large de participants et de suivi
- Généralement moins coûteux que les ECR
- Utiles pour étudier les traitements reçus dans des conditions 'réelles' (c'est-à-dire pragmatiques).

Cependant...

- Potentiellement affectées par divers biais

On classe habituellement les biais en trois groupes distincts :

- biais de confusion
- biais de sélection
- biais de classement

Quel(s) type(s) de biais a (ont) le plus d'impact dans une étude de cohorte observationnelle ?

Thérapie hormonale de substitution (THS) chez les femmes ménopausées et maladie coronarienne (MC)

- **Essai randomisé** de la Women's Health Initiative (WHI)
 - ▶ **augmentation** de 20% du risque de MC chez les femmes initiatrices par rapport aux non-initiatrices (Manson *et al.*, NEJM 2003)
- **Étude observationnelle** sur la santé des infirmières
 - ▶ **réduction** de 30% du risque de MC chez les utilisatrices prévalentes par rapport aux jamais-utilisatrices (Grodstein *et al.*, J Women's Health 2006)

Qu'est-ce qui a déraillé ?

- Biais de confusion ?

Qu'est-ce qui a déraillé ?

- Biais de confusion ?
- Questions différentes/mauvaise conception

Qu'est-ce qui a déraillé ?

- Biais de confusion ?
- Questions différentes/mauvaise conception

Une réanalyse des mêmes données sur la santé des infirmières, comparant cette fois-ci les utilisatrices incidentes aux non-utilisatrices, conduit à des estimations similaires aux résultats de la WHI (Hernán *et al.*, *Epidemiology* 2008).

Hernán & Robins, American Journal of Epidemiology 2016

Hernán & Robins, American Journal of Epidemiology 2016

- Définir la question

Hernán & Robins, American Journal of Epidemiology 2016

- Définir la question
- Répondre à la question

Hernán & Robins, American Journal of Epidemiology 2016

- Définir la question

- ▶ écriture d'un protocole d'essai clinique randomisé détaillé

Hernán & Robins, American Journal of Epidemiology 2016

- Définir la question

- ▶ écriture d'un protocole d'essai clinique randomisé détaillé

- Répondre à la question

- ▶ option A : réalisation de l'essai clinique \Rightarrow financement, autorisation, inclusion, etc

Hernán & Robins, American Journal of Epidemiology 2016

- Définir la question

- ▶ écriture d'un protocole d'essai clinique randomisé détaillé

- Répondre à la question

- ▶ option A : réalisation de l'essai clinique \Rightarrow financement, autorisation, inclusion, etc
- ▶ option B : utilisation de données observationnelles déjà disponibles pour émuler point par point l'essai cible

Les (bons) ECR ne souffrent pas (souffrent moins) de :

- biais de confusion en raison de la randomisation
- biais de sélection et d'erreur de mesure car leurs protocoles planifient *a priori* les critères de sélection, l'intervention, le critère de jugement et le suivi

Hernán et Robins (2016) ont proposé une approche formelle pour adopter les mêmes principes de conception dans les recherches basées sur des données observationnelles

2

BIAIS LIÉS AU TEMPS ZÉRO

QUE SE PASSE-T-IL DANS UN ESSAI ?

SITUATIONS D'ABSENCE D'ALIGNEMENT AU TEMPS ZÉRO

(HERNÁN ET AL., J CLIN EPIDEMIOL 2016)

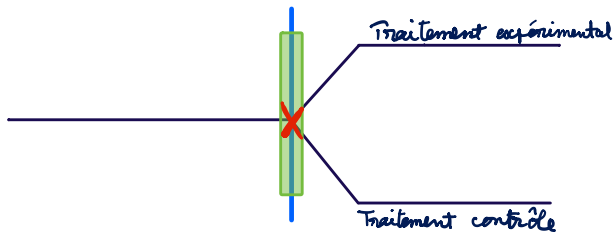
2

BIAIS LIÉS AU TEMPS ZÉRO

QUE SE PASSE-T-IL DANS UN ESSAI ?

SITUATIONS D'ABSENCE D'ALIGNEMENT AU TEMPS ZÉRO
(HERNÁN ET AL., J CLIN EPIDEMIOLOG 2016)

ESSAI CONTROLÉ RANDOMISÉ



| T_0 (début du suivi)

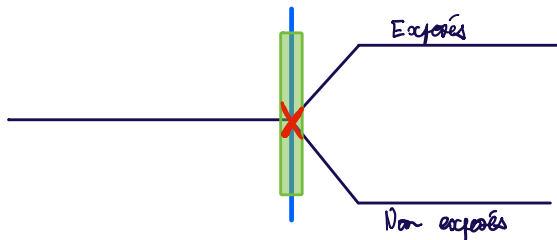
X critères d'éligibilité remplis

▭ attribution des traitements

Alignement de trois moment clés à baseline

- Critères d'éligibilité remplis (E)
- Attribution du traitement (A)
- Début du suivi (T_0)

ETUDE OBS (IDEALEMENT)



| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

(Si on voulait émuler l'essai)

Alignement de trois moment clés à baseline

- Critères d'éligibilité remplis (E)
- Initiation du traitement (A)
- Début du suivi (T_0)

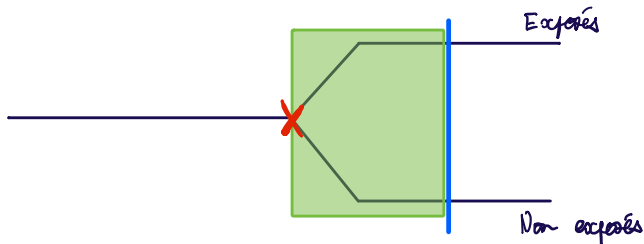
2

BIAIS LIÉS AU TEMPS ZÉRO

QUE SE PASSE-T-IL DANS UN ESSAI ?

SITUATIONS D'ABSENCE D'ALIGNEMENT AU TEMPS ZÉRO
(HERNÁN ET AL., J CLIN EPIDEMIOLOG 2016)

ERREUR NUMÉRO 1

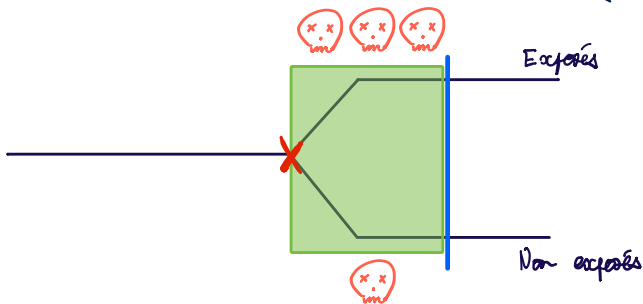


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 1

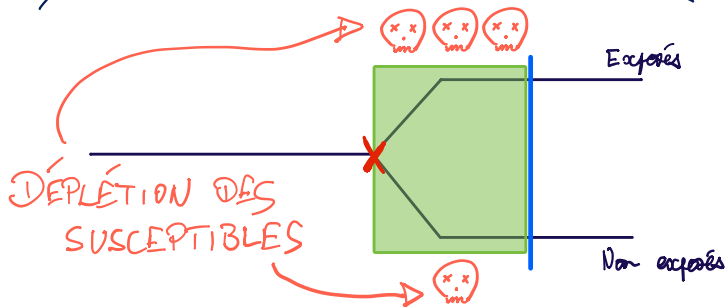


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 1

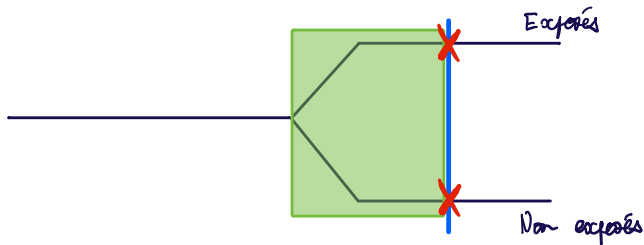


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 2 I

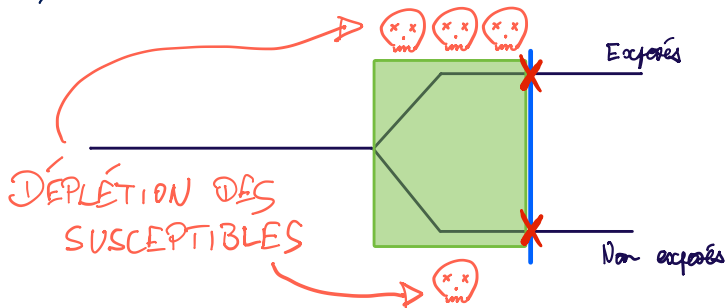


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 2

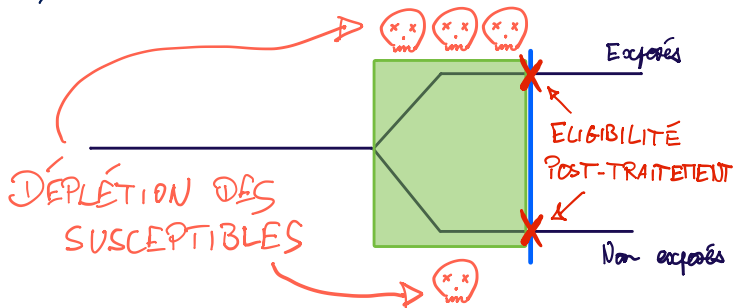


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 2

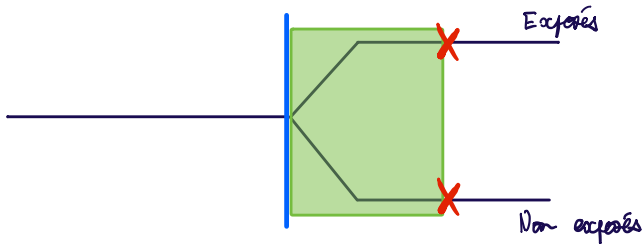


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 3 I

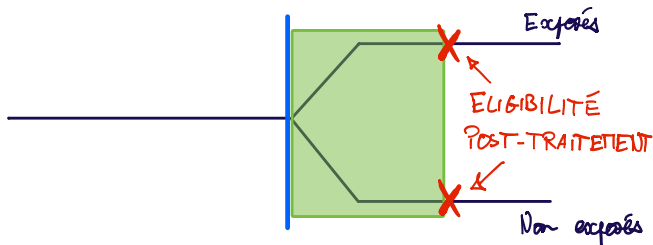


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

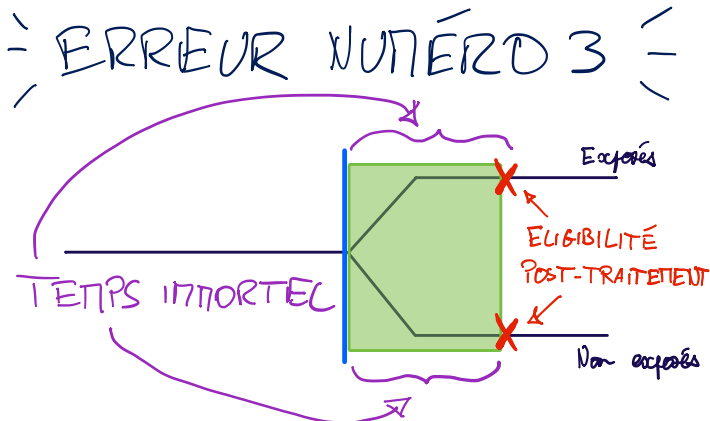
ERREUR NUMÉRO 3



| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

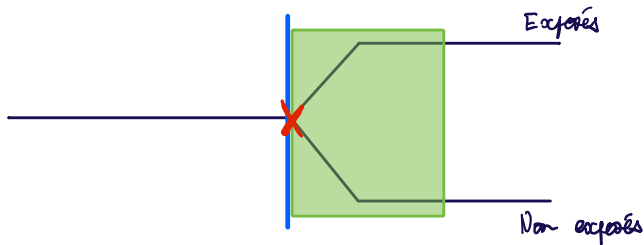


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 4 I

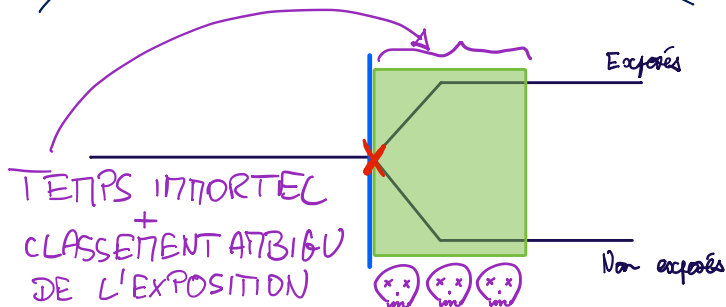


| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

ERREUR NUMÉRO 4



| T_0 (début du suivi)

X critères d'éligibilité remplis

■ initiation des traitements

De manière générale, le **biais de temps immortel** survient quand une **information** concernant le traitement **obtenue après le début du suivi** est utilisée pour attribuer la stratégie de traitement

De manière générale, le **biais de temps immortel** survient quand une **information** concernant le traitement **obtenue après le début du suivi** est utilisée pour attribuer la stratégie de traitement

Autre exemple récent :

*Ici à l'IHU MI, vous savez qu'on traite les gens avec HCQ et AZI. Et sur les 4 600 personnes ont reçu leur traitement, qui étaient évaluable **c'est-à-dire au moins 3 jours de traitement**, il y a eu 19 morts.*

Didier Raoult, conférence de presse, 27 août 2020

3

PROBLÈMES FRÉQUENTS ET QUELQUES REMÈDES

PATIENTS DÉJÀ SOUS TRAITEMENT AU TEMPS ZÉRO
TEMPS ZÉRO DIFFICILE À DÉFINIR DE MANIÈRE UNIQUE
STRATÉGIES NON DÉFINIES AU TEMPS ZÉRO
STRATÉGIE TROP RARE AU TEMPS ZÉRO

3

PROBLÈMES FRÉQUENTS ET QUELQUES REMÈDES

PATIENTS DÉJÀ SOUS TRAITEMENT AU TEMPS ZÉRO

TEMPS ZÉRO DIFFICILE À DÉFINIR DE MANIÈRE UNIQUE

STRATÉGIES NON DÉFINIES AU TEMPS ZÉRO

STRATÉGIE TROP RARE AU TEMPS ZÉRO

- Sélectionner des **utilisateurs incidents ('new user')** ⇒ pas de déplétion des susceptibles
- Sélectionner un **groupe contrôle exposé à un autre traitement actif** (si possible)
 - ⇒ facilite la sélection d'utilisateurs incidents dans ce groupe ⇒ diminution du biais de confusion (meilleure comparabilité entre les deux groupes, y compris sur des facteurs de confusion non mesurés)
 - ⇒ se rapproche de la question posée dans un essai clinique randomisé (comparaison de deux options thérapeutiques chez des patients ayant une même indication clinique)

3

PROBLÈMES FRÉQUENTS ET QUELQUES REMÈDES

PATIENTS DÉJÀ SOUS TRAITEMENT AU TEMPS ZÉRO

TEMPS ZÉRO DIFFICILE À DÉFINIR DE MANIÈRE UNIQUE

STRATÉGIES NON DÉFINIES AU TEMPS ZÉRO

STRATÉGIE TROP RARE AU TEMPS ZÉRO

- **Question** : intérêt de l'aspirine au long court sur le risque de récidence après chirurgie digestive d'un cancer colo-rectal
- **Début du suivi et éligibilité coïncident** : chirurgie digestive d'un cancer

- **Question** : intérêt de l'aspirine au long court sur le risque de récurrence après chirurgie digestive d'un cancer colo-rectal
- **Début du suivi et éligibilité coïncident** : chirurgie digestive d'un cancer

Quand l'éligibilité est déterminée par un **évènement qui ne survient qu'une seule fois**, le temps zéro est facile à déterminer

- **Question** : intérêt d'initier un THS sur le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée
- **Début du suivi ?**
 - ▶ une femme de 52 ans, ménopausée, sans cancer du sein, et jamais traitée par THS est éligible
 - ▶ cette femme reste éligible à 53 ans, 54 ans, etc, tant qu'elle ne démarre pas son traitement (et ne fait pas de cancer du sein)
 - ▶ si elle démarre un THS, c'est la dernière fois qu'elle est éligible

⇒ **Quel temps zéro choisir ?**

- **Question** : intérêt d'initier un THS sur le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée
- **Début du suivi ?**
 - ▶ une femme de 52 ans, ménopausée, sans cancer du sein, et jamais traitée par THS est éligible
 - ▶ cette femme reste éligible à 53 ans, 54 ans, etc, tant qu'elle ne démarre pas son traitement (et ne fait pas de cancer du sein)
 - ▶ si elle démarre un THS, c'est la dernière fois qu'elle est éligible

⇒ **Quel temps zéro choisir ?**

Quand l'éligibilité est déterminée par un **évènement récurrent** ou une **condition chronique**, le temps zéro n'est pas facile à choisir

■ Choisir quand même !

- ▶ la première fois où les critères d'éligibilité sont remplis
- ▶ ou un temps zéro choisi au hasard parmi les temps disponibles
⇒ non biaisé, mais pas forcément très efficient d'un point de vue statistique

■ Choisir quand même !

- ▶ la première fois où les critères d'éligibilité sont remplis
- ▶ ou un temps zéro choisi au hasard parmi les temps disponibles
⇒ non biaisé, mais pas forcément très efficient d'un point de vue statistique

■ Choisir tous les temps zéro disponibles

- ▶ considérez chaque individu à chaque moment éligible comme un individu différent
- ▶ cette approche implique d'émuler une séquence d'essais imbriqués avec un temps zéro croissant
- ▶ c'est aussi une méthode qui tient compte du biais de temps immortel dans cette situation (cf. exemple dans la suite)
- ▶ nécessite une estimation appropriée de la variance (tenir compte du fait qu'un individu peut être dupliqué plusieurs fois)
- ▶ (c'est un exemple d'utilisation de la méthode landmark)

3

PROBLÈMES FRÉQUENTS ET QUELQUES REMÈDES

PATIENTS DÉJÀ SOUS TRAITEMENT AU TEMPS ZÉRO

TEMPS ZÉRO DIFFICILE À DÉFINIR DE MANIÈRE UNIQUE

STRATÉGIES NON DÉFINIES AU TEMPS ZÉRO

STRATÉGIE TROP RARE AU TEMPS ZÉRO

Question : Chez les individus dont l'hémoglobine est supérieure à 11 g/dL au temps zéro, intérêt de :

- initier l'érythropoïétine si l'hémoglobine descend en dessous de 10 g/dL
- vs. initier l'érythropoïétine si l'hémoglobine descend en dessous de 11 g/dL
- vs. ne jamais initier d'érythropoïétine pendant le suivi

Question : Chez les individus dont l'hémoglobine est supérieure à 11 g/dL au temps zéro, intérêt de :

- initier l'érythropoïétine si l'hémoglobine descend en dessous de 10 g/dL
- vs. initier l'érythropoïétine si l'hémoglobine descend en dessous de 11 g/dL
- vs. ne jamais initier d'érythropoïétine pendant le suivi

Problème :

- à quelle stratégie appartiennent les individus dont l'hémoglobine ne descend jamais sous 10g/dL durant le suivi ?
- à quelle stratégie appartiennent *au temps zéro* les individus dont l'hémoglobine descend sous 10g/dL durant le suivi ?

Question : Chez les individus dont l'hémoglobine est supérieure à 11 g/dL au temps zéro, intérêt de :

- initier l'érythropoïétine si l'hémoglobine descend en dessous de 10 g/dL
- vs. initier l'érythropoïétine si l'hémoglobine descend en dessous de 11 g/dL
- vs. ne jamais initier d'érythropoïétine pendant le suivi

Problème :

- à quelle stratégie appartiennent les individus dont l'hémoglobine ne descend jamais sous 10g/dL durant le suivi ?
- à quelle stratégie appartiennent *au temps zéro* les individus dont l'hémoglobine descend sous 10g/dL durant le suivi ?

⇒ On ne peut pas toujours distinguer les stratégies thérapeutiques de manière non ambiguë au début et durant le suivi (et le faire malgré tout peut introduire un biais de temps immortel)

- Attribuer une stratégie par tirage au sort \Rightarrow non biaisé, mais pas forcément très efficient d'un point de vue statistique

- **Attribuer une stratégie par tirage au sort** \Rightarrow non biaisé, mais pas forcément très efficient d'un point de vue statistique

- **Cloner-censurer-pondérer**
 - ▶ Créer des copies identiques (clones) de chaque individu et attribuer chaque clone à l'une des stratégies
 - ▶ Censurer un clone au moment où leurs données cessent d'être cohérentes avec la stratégie qui leur a été attribuée
 - ▶ Nécessite une estimation appropriée de la variance (pour tenir compte du fait qu'un même individu est dupliqué)
 - ▶ Nécessite de tenir compte de la **censure informative** (biais de sélection potentiel après le temps zéro), en général par IPCW
 - ▶ Estimation d'un effet **analogue de l'effet per-protocol** (impossible d'estimer un analogue de l'effet ITT)

3

PROBLÈMES FRÉQUENTS ET QUELQUES REMÈDES

- PATIENTS DÉJÀ SOUS TRAITEMENT AU TEMPS ZÉRO
- TEMPS ZÉRO DIFFICILE À DÉFINIR DE MANIÈRE UNIQUE
- STRATÉGIES NON DÉFINIES AU TEMPS ZÉRO
- STRATÉGIE TROP RARE AU TEMPS ZÉRO

- **Question** : intérêt d'initier l'aspirine au long court sur le risque de récurrence après chirurgie digestive d'un cancer colo-rectal
- **Problème** : seuls cinq individus initient l'aspirine précisément au temps zéro, même si 5 000 commencent la thérapie au cours des 3 mois suivants
 - ▶ estimation vouée à l'échec avec seulement 5 individus
 - ▶ 5 000 individus attribués à la stratégie sans aspirine alors qu'ils la démarrent peu de temps après le temps zéro

Introduire une période de grâce

- Emuler un essai cible dans lequel les individus assigné au traitement ne sont pas tenus de le commencer exactement à la randomisation, mais dans un délai raisonnable appelé **période de grâce**
 - ▶ exemple : commencer l'aspirine dans les trois premiers mois
- **Avantages :**
 - ▶ plus efficient d'un point de vue statistique (ici, 5 000 individus dans le groupe exposé)
 - ▶ parfois plus réaliste : même dans un essai randomisé, les individus ne sont pas toujours tenus de démarrer le traitement dès qu'ils remplissent les critères d'éligibilité et sont randomisés
- **Inconvénients :**
 - ▶ stratégies thérapeutiques pas toujours définies au temps zéro (ex : aspirine initiée à 2 mois) ce qui expose au biais de temps immortel
 - ▶ ⇒ **cloner-censurer-pondérer**

Schéma tiré de :

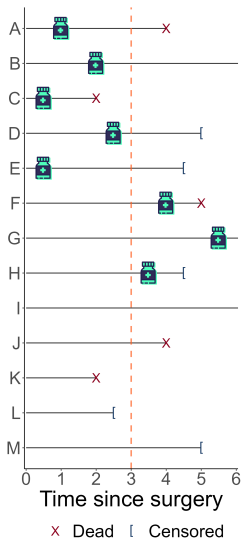
International Journal of Epidemiology (2020)

Reflection on modern methods: trial emulation in the presence of immortal-time bias. Assessing the benefit of major surgery for elderly lung cancer patients using observational data

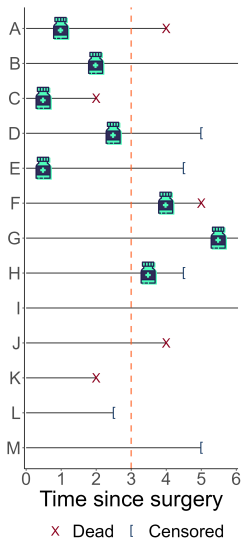
Maringe, Camille; Benitez Majano, Sara; Exarchakou, Aimilia; Smith, Matthew; Rachet, Bernard; Belot, Aurélien; Leyrat, Clémence



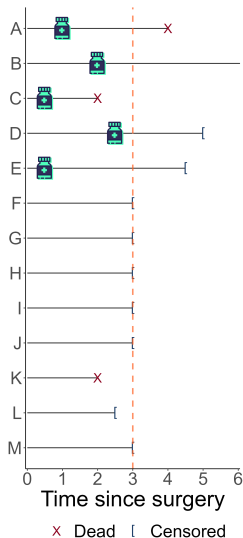
Actual data



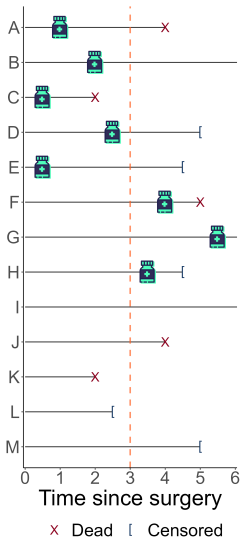
Actual data



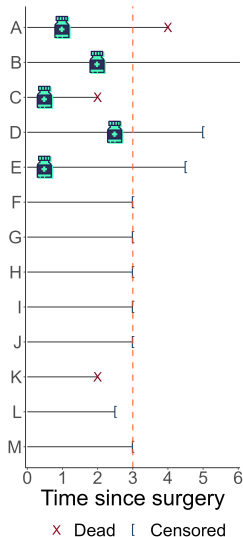
Treated clone



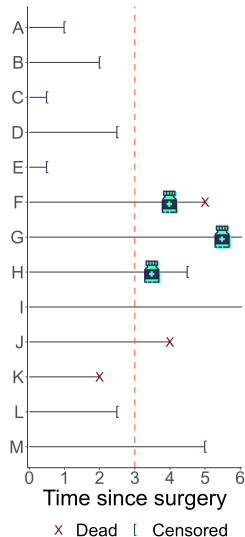
Actual data



Treated clone



Control clone



4

EXEMPLE PAS À PAS

American journal of respiratory and critical care medicine (2022)

Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome associated with COVID-19: An Emulated Target Trial Analysis

Hajage, David; Combes, Alain; Guervilly, Christophe; Lebreton, Guillaume; Mercat, Alain; Pavot, Arthur; Nseir, Saad; Mekontso-Dessap, Armand; Mongardon, Nicolas; Mira, Jean Paul; Ricard, Jean-Damien; Beurton, Alexandra; Tachon, Guillaume; Kontar, Loay; Le Terrier, Christophe; Richard, Jean Christophe; Megarbane, Bruno; Keogh, Ruth H; Belot, Aurelien; Maringe, Camille; Leyrat, Clemence; Schmidt, Matthieu; for the COVID-ICU investigators



Target trial

Estimate the effectiveness of ECMO initiation within 7 days of mechanical ventilation on overall survival of patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome associated with COVID-19 hospitalized in ICU in France

Emulated trial

Same

Target trial

Multicentre open-label two-parallel
arm superiority **randomised trial**

Emulated trial

Retrospective cohort study using the
COVID-ICU database

Target trial

Failure type outcome: death from all causes within 90 days

Emulated trial

Same

Target trial

- In ICU \leq 14 days
 - IMV \leq 7 days
 - Age \leq 70
 - SAPS II \leq 90
 - PaO₂/FiO₂ ratio < 80 mmHg or PaCO₂ \geq 60 mmHg
 - Never received ECMO during that hospital stay
-

Emulated trial

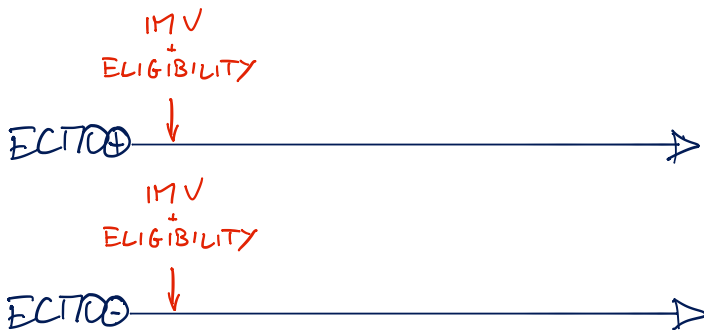
Same

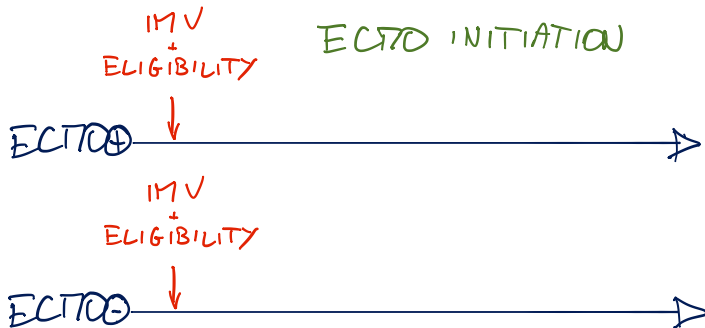
Target trial

1. ECMO initiation
 2. No ECMO initiation
-

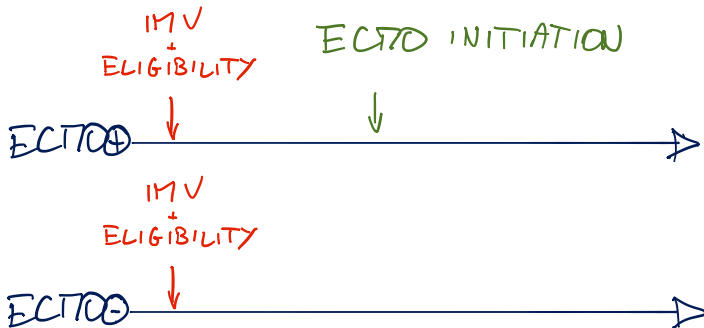
Emulated trial

Same

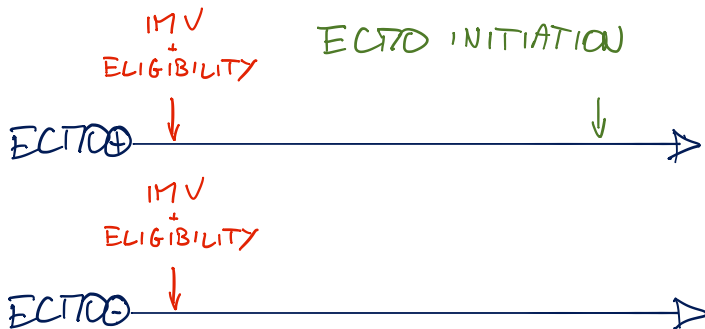


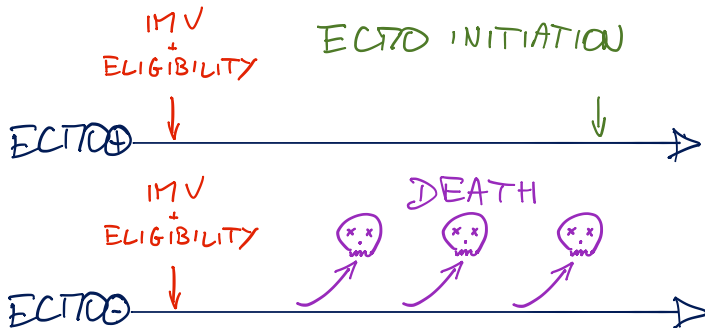




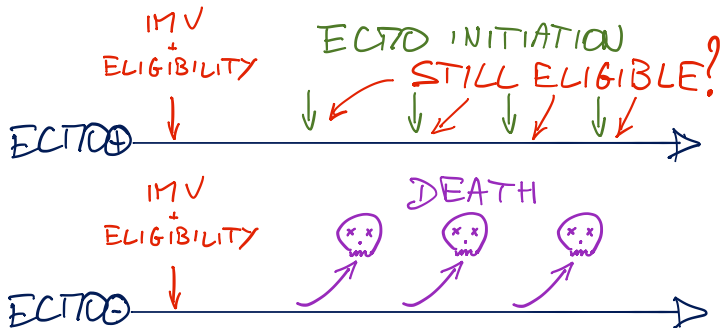


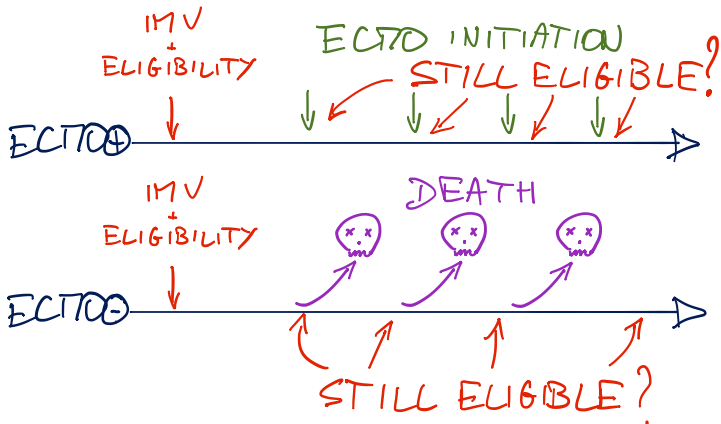




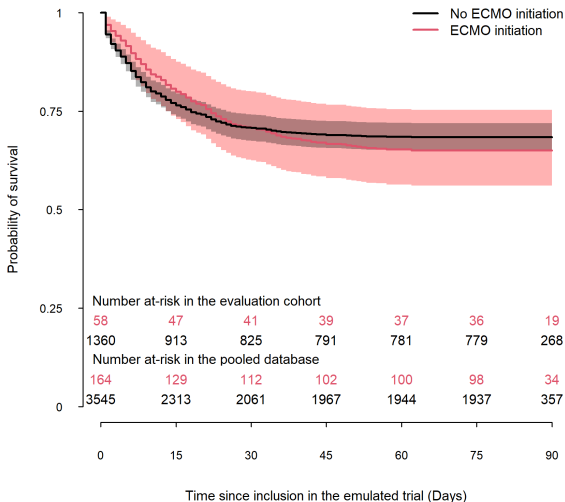


Période de grâce + clonage-censure-pondération ?





⇒ Choix d'une séquence d'essais imbriqués



5

CONCLUSION

- Rend explicite la question de recherche et l'essai cible (population, stratégies de traitement, critère de jugement)
- Aligne les méthodes analytiques avec la question de recherche (la méthode répond à la question d'intérêt)
- Même pour des questions de recherche complexes telles que “quand traiter” \Rightarrow méthode de clonage-censure-pondération
- Permet d'éviter des biais “auto-infligés” (biais du temps immortel, biais liés aux utilisateurs prévalents)
- Facilite l'évaluation méthodologique des études observationnelles

- Corriger les biais de confusion non mesurés
- Nécessite de collecter suffisamment d'informations sur les facteurs de confusion, puis de les utiliser de manière appropriée
- Les limitations des études observationnelles demeurent (mais en émulant, on n'ajoute pas de biais supplémentaires)
- Impossible de reproduire un essai contre placebo étroitement monitoré à partir de données observationnelles
⇒ **essais pragmatiques** uniquement

Les analyses observationnelles ne sont pas le choix à privilégier !

On utilise des données observationnelles :

- parce qu'on ne peut pas réaliser l'essai contrôlé randomisé cible
- ou en attendant de le faire
- ou pour confirmer ses résultats

6

ANNEXES

Target trial

Patients are randomly assigned to either strategy as soon as eligibility criteria are met

Emulated trial

Patients are non-randomly assigned to a treatment strategy.

Treatment strategies are defined based on the treatment received from Day 1 to Day 7 after IMV initiation (landmark times).

Patients not initiating ECMO can be assigned to the control group for several days. Patients initiating ECMO are thereafter no more eligible in the subsequent days.

Différence par rapport à l'essai cible !

- Inclusion dans l'essai émulé tant que les critères d'éligibilité sont remplis, et non dès que les critères d'éligibilité sont remplis

Target trial

None

Emulated trial

Age, sex, inclusion period (before March 31th or after April 1st 2020), body mass index ($<$ or \geq 30 kg.m²), time from the first symptom and ICU admission (\leq or $>$ 7 days), time from intubation to inclusion (\leq 5 or $>$ 5 days), bacterial coinfection, corticosteroids, diabetes mellitus, treated hypertension, immunodeficiency, PaO₂/FiO₂ ratio ($<$ 65 or \geq 65mmHg), PaCO₂ \geq 60mmHg, renal and cardiovascular components of the SOFA score (\leq or $>$ 2), use prone position before ECMO initiation/non-initiation, use of neuromuscular blockade before ECMO initiation/non-initiation

Target trial

- Difference in probabilities of survival over time

Emulated trial

Same

Target trial

Intention to treat: effect of being randomized to the strategies at baseline, regardless of whether the individuals adhere to them during follow-up

Per-protocol: effect of adhering to the strategies (as defined in the protocol) during follow-up

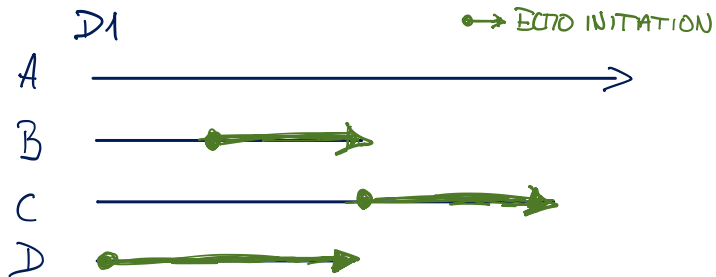
Emulated trial

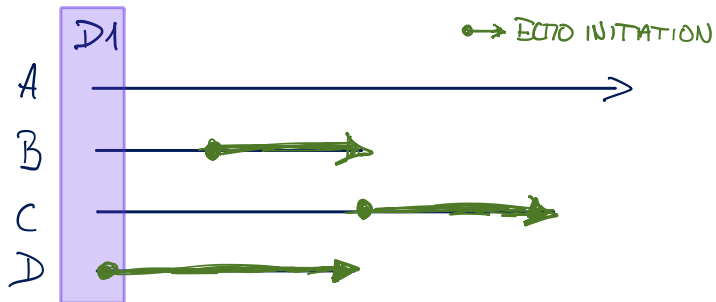
ITT analogue: Average Treatment Effect

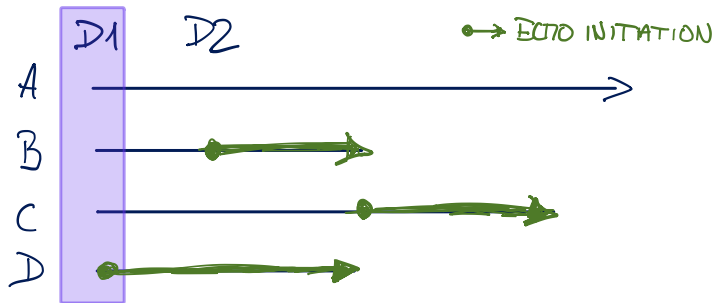
PP analogue: Average Treatment Effect, with censoring of control patients who initiate ECMO

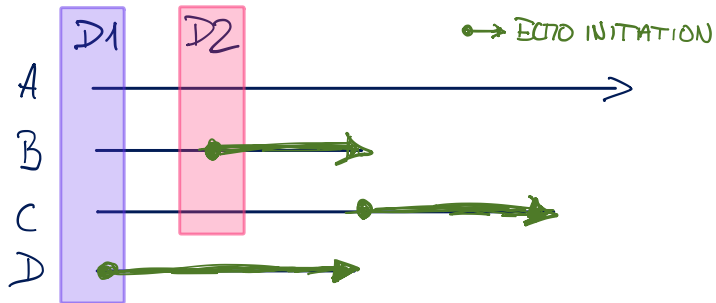
Emulated trial

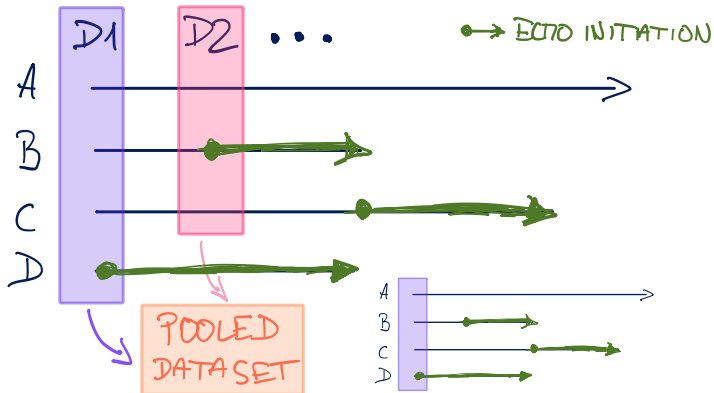
- At Day 1 (start of MV, first “nested trial”), check eligibility criteria. Eligible patients initiating ECMO are referred as the treatment group, remaining eligible patients are referred as the control group
- Repeat this process for the remaining “nested trials” (from Day 2 to Day 7) for alive patients meeting the eligibility criteria each day and not yet treated by ECMO
- Obtain analysis dataset by pooling the data from the seven sequential trials

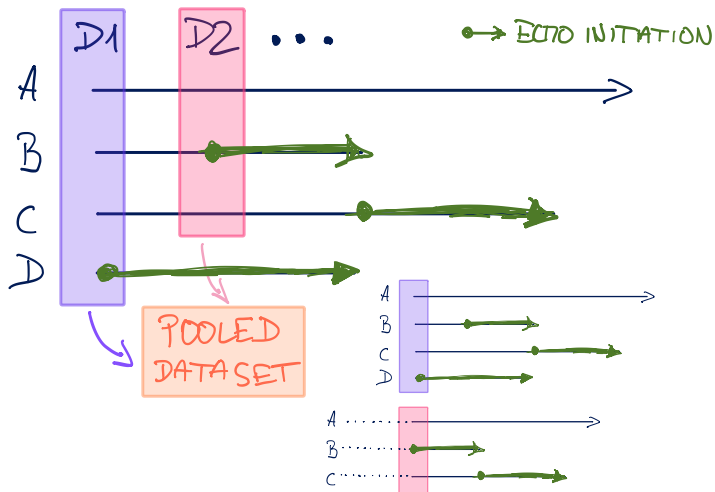


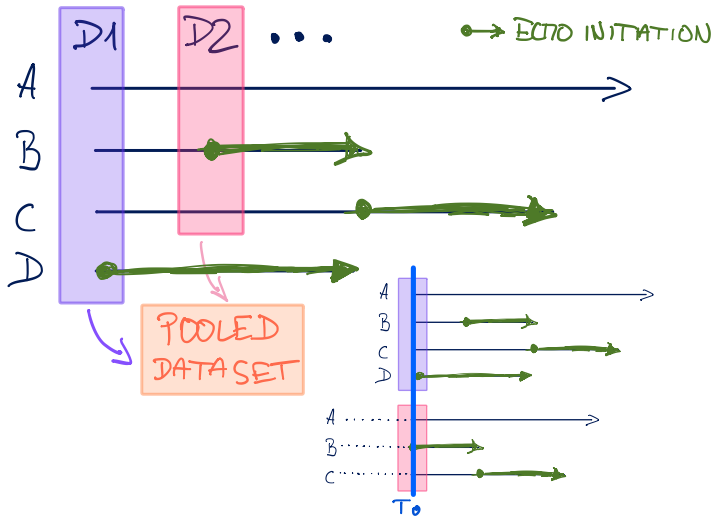


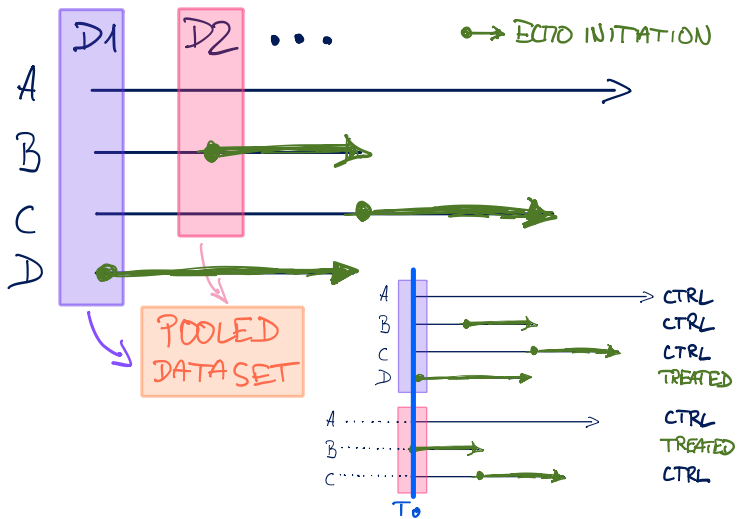








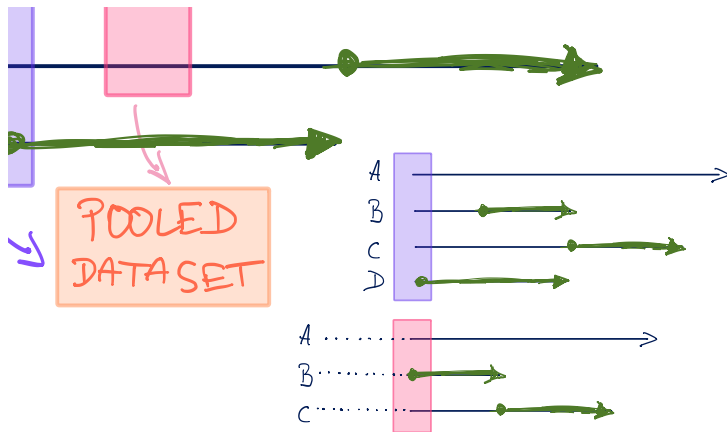


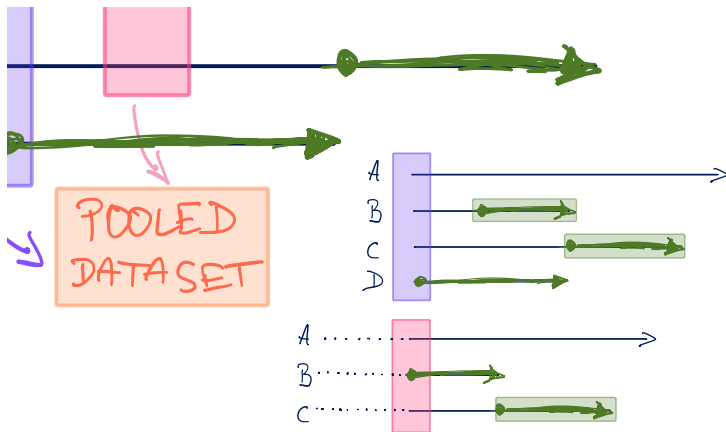


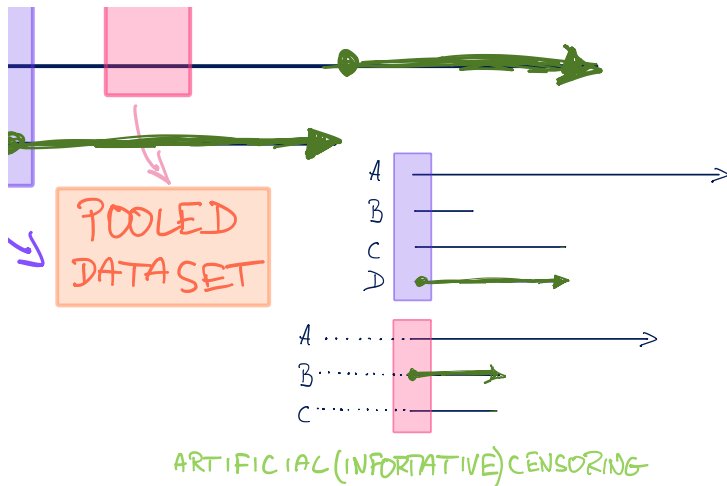
Emulated trial

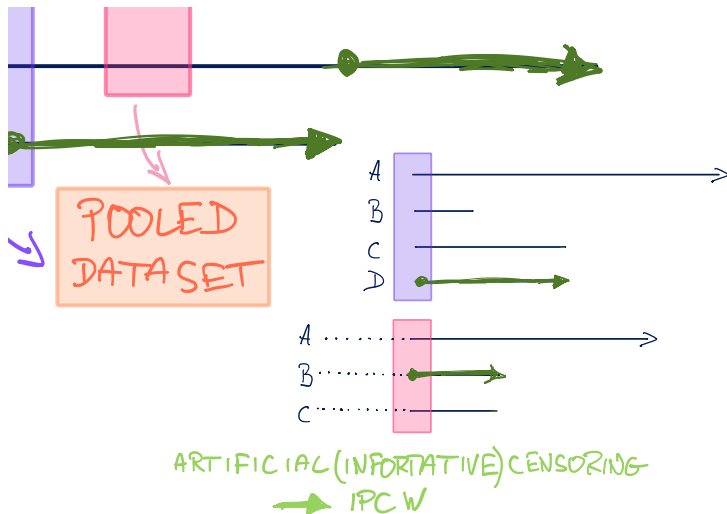
For per-protocol analogue analysis:

- Censor control patients when they deviate from their assigned strategy (start of ECMO)
- Adjust for potential selection bias due to informative censoring using inverse probability of censoring weighting







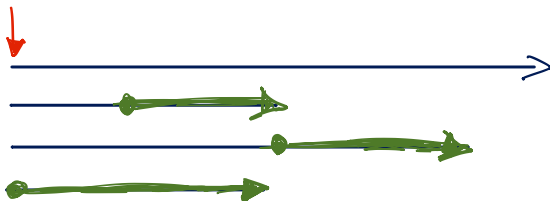


Emulated trial

- Adjust for confounders using multivariate Cox regression fitted to the pooled dataset. The model includes ECMO status at the start of the trial (*i.e.* treatment or control group), plus measures of all other listed covariates
- Marginal survival curves for treated and control groups were estimated from the regression coefficients:
 - ▶ For each patient **the first landmark time eligibility criteria are met**, estimate two sets of survival probabilities: the probabilities if they had initiated ECMO and the probabilities if they had not.
 - ▶ Then calculated the empirical average of these predicted survival probabilities
- Non-parametric bootstrap for 95% CIs

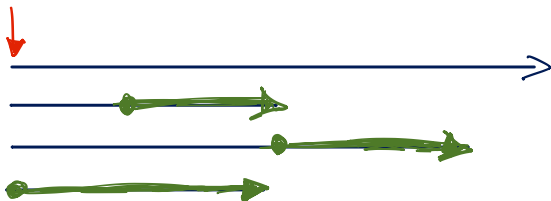
FIRST ELIGIBILITY

● → ECTO INITIATION



FIRST ELIGIBILITY

● → ECTO INITIATION



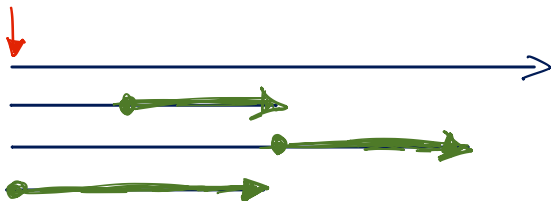
WHAT IF?

PREDICTION
(FROM THE MODEL)



FIRST ELIGIBILITY

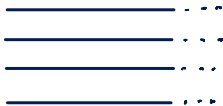
→ ECTO INITIATION



PREDICTION
(FROM THE MODEL)

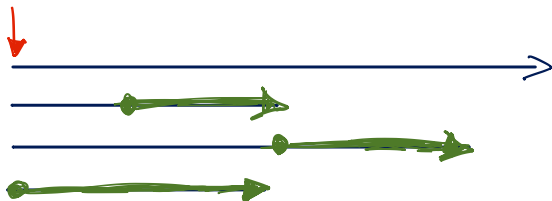
WHAT IF?

WHAT IF?



FIRST ELIGIBILITY

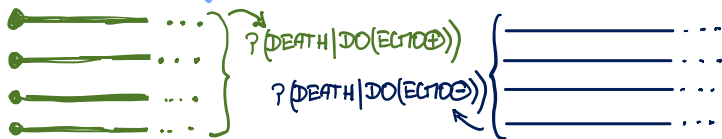
● → ECTO INITIATION



PREDICTION
(FROM THE MODEL)

WHAT IF?

WHAT IF?



THANKS FOR WATCHING!

