Curso OMOP

Herramientas OMOP para estudios epidemiológicos de estimación CohortMethod



Elena Roel Herranz

eroel@idiapjgol.org

Tipos de estudios

- Caracterización
- Predicción
- Estimación

Tipos de estudios

- Caracterización
- Predicción
- Estimación

Efecto causal de exposiciones sobre outcomes de interés

- Directa efecto de una exposición vs no exposición
- Comparativa → efecto de una exposición (target)
 vs otra exposición (comparador)

Tipos de estudios

- Caracterización
- Predicción
- Estimación

Efecto causal de exposiciones sobre outcomes de interés

- Directa efecto de una exposición vs no exposición

Pregunta: ¿Cual es el riesgo de tener un Angioedema en personas que inician tratamiento con IECAS vs con tiazidas?

¿Como contestaríamos esta pregunta?

• Idealmente, haríamos un ensayo clínico aleatorizado

¿Como contestaríamos esta pregunta?

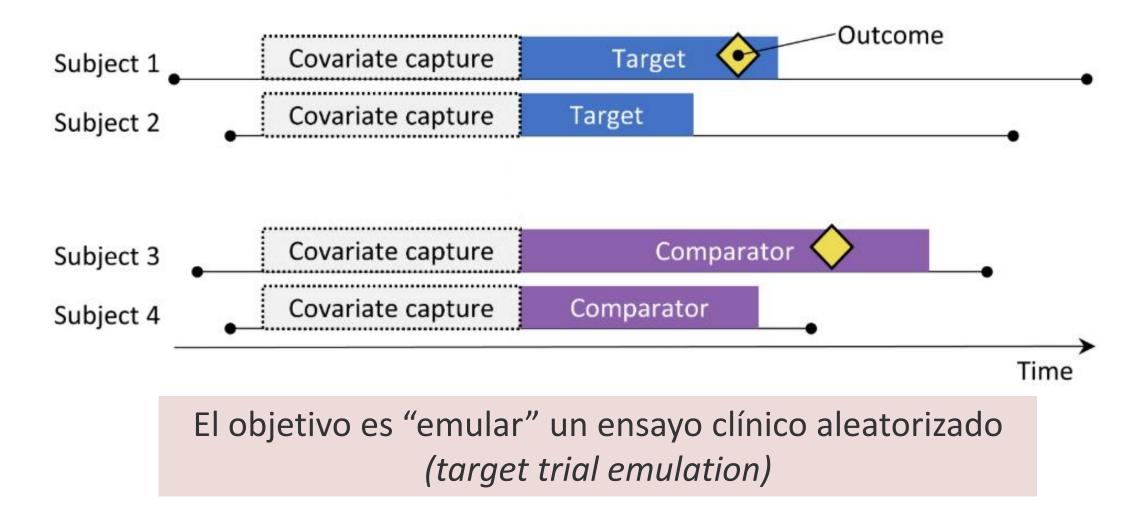
- Idealmente, haríamos un ensayo clínico aleatorizado
- Como no podemos...usaremos datos observacionales

¿Como contestaríamos esta pregunta?

- Idealmente, haríamos un ensayo clínico aleatorizado
- Como no podemos...usaremos datos observacionales

- Definiremos una población, observaremos los tratamientos y compararemos outcomes:
 - Entre personas que recibieron tratamientos distintos →
 comparative cohort design*
 - "Within" personas que tuvieron diferentes exposiciones en tiempos distintos → self-controlled design

Cohort Method design



Hernan, M. A., and J. M. Robins. 2016. "Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available." *Am. J. Epidemiol.* 183 (8): 758–64.

Target

Comparador

Outcome

Tiempo en riesgo

Target

Una cohorte que representa el tratamiento objetivo

Comparador

Outcome

Tiempo en riesgo

Target

Una cohorte que representa el tratamiento objetivo

Comparador

Una cohorte que representa el tratamiento comparador

Outcome

Tiempo en riesgo

Target

Una cohorte que representa el tratamiento objetivo

Comparador

Una cohorte que representa el tratamiento comparador

Outcome

Una cohorte que representa el desenlace de interés

Tiempo en riesgo

Target

Una cohorte que representa el tratamiento objetivo

Comparador

Una cohorte que representa el tratamiento comparador

Outcome

Una cohorte que representa el desenlace de interés

Tiempo en riesgo

¿En qué momento (a menudo relativo al inicio/ fin de la cohorte target y comparadora) consideramos el riesgo del desenlace?

Target

Una cohorte que representa el tratamiento objetivo

Comparador

Una cohorte que representa el tratamiento comparador

Outcome

Una cohorte que representa el desenlace de interés

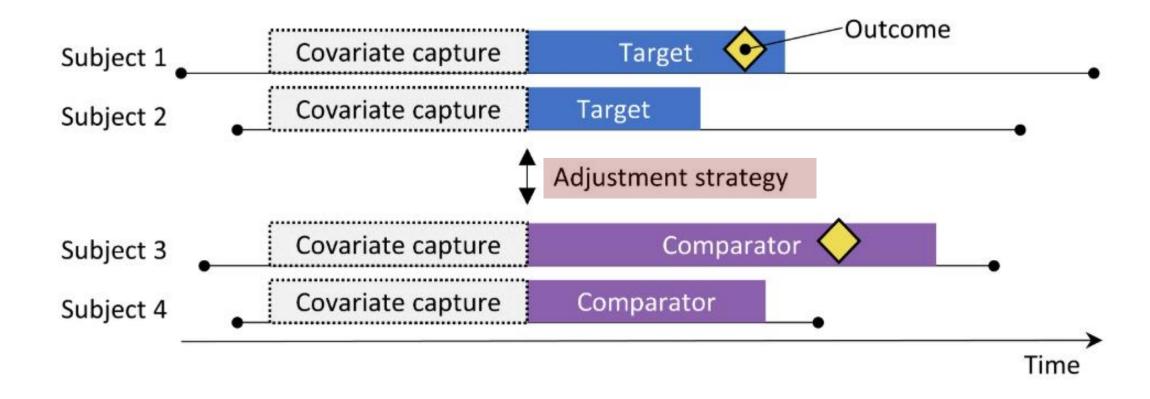
Tiempo en riesgo

¿En qué momento (a menudo relativo al inicio/ fin de la cohorte target y comparadora) consideramos el riesgo del desenlace?

Modelo

El modelo utilizado para estimar el efecto **ajustando** por diferencias entre la cohorte *target* y el comparador

Cohort Method design



El objetivo es "emular" un ensayo clínico aleatorizado (target trial emulation)

Target

Comparador

Outcome

Tiempo en riesgo

Target

Nuevos usuarios de IECA como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Comparador

Outcome

Tiempo en riesgo

Target

Nuevos usuarios de IECA como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Comparador

Nuevos usuarios de diuréticos tiazídicos como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Outcome

Tiempo en riesgo

Target

Nuevos usuarios de IECA como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Comparador

Nuevos usuarios de diuréticos tiazídicos como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Outcome

Personas que presentan un angioedema (incidente)

Tiempo en riesgo

Target

Nuevos usuarios de IECA como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Comparador

Nuevos usuarios de diuréticos tiazídicos como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Outcome

Personas que presentan un angioedema (incidente)

Tiempo en riesgo

Desde el día siguiente al inicio del tratamiento, deteniéndose cuando finaliza la exposición

Target

Nuevos usuarios de IECA como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Comparador

Nuevos usuarios de diuréticos tiazídicos como monoterapia de primera línea para la hipertensión.

Outcome

Personas que presentan un angioedema (incidente)

Tiempo en riesgo

Desde el día siguiente al inicio del tratamiento, deteniéndose cuando finaliza la exposición

Modelo

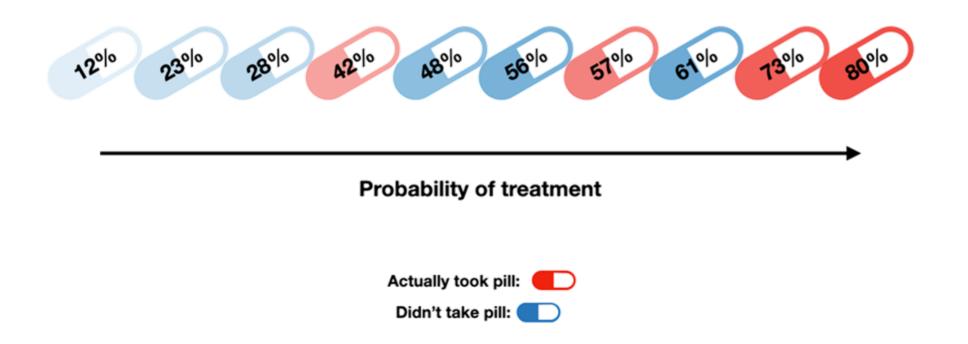
Modelo de riesgos proporcionales de Cox Ajuste?

Método de ajuste -> Propensity score (PS) methods

• Para un paciente, el PS es la probabilidad de que ese paciente haya recibido el tratamiento target en comparación con el tratamiento comparador

Método de ajuste -> Propensity score (PS) methods

 Para un paciente, el PS es la probabilidad de que ese paciente haya recibido el tratamiento target en comparación con el tratamiento comparador



Método de ajuste -> Propensity score (PS) methods

- Para un paciente, el PS es la probabilidad de que ese paciente haya recibido el tratamiento target en comparación con el tratamiento comparador
- Modelo predictivo a partir de la información disponible en los datos hasta el momento de inicio del tratamiento
- Controlar por factores de confusión que tenemos registrados
- Usos:

emparejamiento (matching)

estratificación a partir del PS

Ponderación mediante IPTW

Cohort Method steps (OHDSI)

- 0. Definir las cohortes que necesitaremos (paso previo)
- Obtener las cohortes de la base de datos
- 2. Definir la población de estudio
- 3. Crear los Propensity Scores
- 4. Aparear (o estratificar o IPW)
- 5. Definir los modelos estadísticos

+ diagnósticos entre medias

Cohort Method steps (OHDSI)

- 0. Definir las cohortes que necesitaremos (paso previo)
- 1. Obtener las cohortes de la base de datos
- 2. Definir la población de estudio
- 3. Crear los Propensity Scores
- 4. Aparear (o estratificar o IPW)
- 5. Definir los modelos estadísticos

+ diagnósticos entre medias

RECAP - ¿Qué es una cohorte?

- Un conjunto de personas que cumplen uno o más criterios de inclusión durante un tiempo determinado (tiene entrada y salida)
- Cosas a tener en cuenta:
 - Una persona puede pertenecer a múltiples cohortes
 - Una personar puede pertenecer a una cohorte un numero múltiple de periodos
 - Una cohorte puede tener 0 o más miembros
 - Un conjunto de **concept sets** NO es una cohorte → hay que establecer una lógica de como usar esos concepts sets

- Target [IECAS] y comparador [tiazidas]
 - Index date (fecha inicio seguimiento)
 - Cohort end date
- Outcomes [Angioedema]
 - Fecha de ocurrencia
 - Cohort end date

- Target [IECAS] y comparador [tiazidas]
 - *Index date* (fecha inicio seguimiento)
 - Cohort end date
- Outcomes [Angioedema]
 - Fecha de ocurrencia
 - Cohort end date

- + parámetros "extras"
- Tiempo de historia previa
- "washout" para fármaco/outcome
- gapEra fármaco

- Target [IECAS] y comparador [tiazidas]
 - *Index date* (fecha inicio seguimiento)
 - Cohort end date
- Outcomes [Angioedema]
 - Fecha de ocurrencia
 - Cohort end date

- + parámetros "extras"
- Tiempo de historia previa
- "washout" para fármaco/outcome
- gapEra fármaco

Covariables → las que usaremos para estimar nuestro PS (opcional)

- Target [IECAS] y comparador [tiazidas]
 - Index date (fecha inicio seguimiento)
 - Cohort end date
- Outcomes [Angioedema]
 - Fecha de ocurrencia
 - Cohort end date

- + parámetros "extras"
- Tiempo de historia previa
- "washout" para fármaco/outcome
- gapEra fármaco

- Covariables → las que usaremos para estimar nuestro PS (opcional)
- Las cohortes tienen que estar en una tabla de nuestra BD
- Podemos definirlas con CodeListGenerator, Atlas, con código...

Cohort Method steps (OHDSI)

- 0. Definir las cohortes que necesitaremos (paso previo)
- 1. Obtener las cohortes de la base de datos
- 2. Definir la población de estudio
- 3. Crear los Propensity Scores
- 4. Aparear (o estratificar o IPW)
- 5. Definir los modelos estadísticos

+ diagnósticos entre medias

¿Como aplicar este diseño en datos OMOP?

- Usando herramientas de OHDSI:
 - Usando ATLAS → obtenemos un paquete de R
 - Usando R → CohortMethod Package

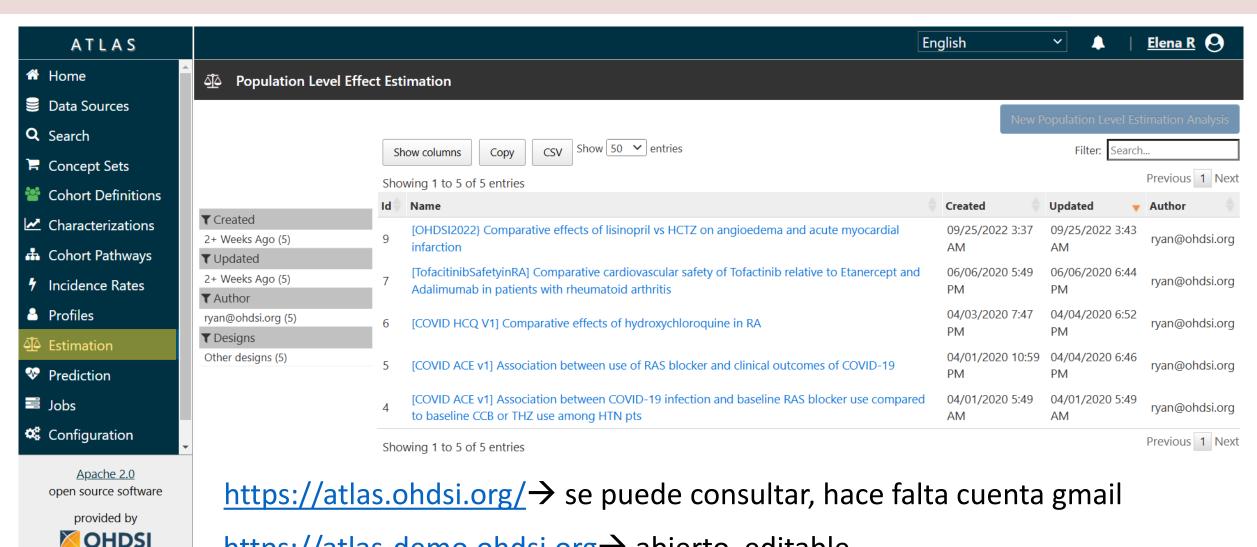
Escribiendo todo el código

flexibilidad

+

ATLAS – Estimation

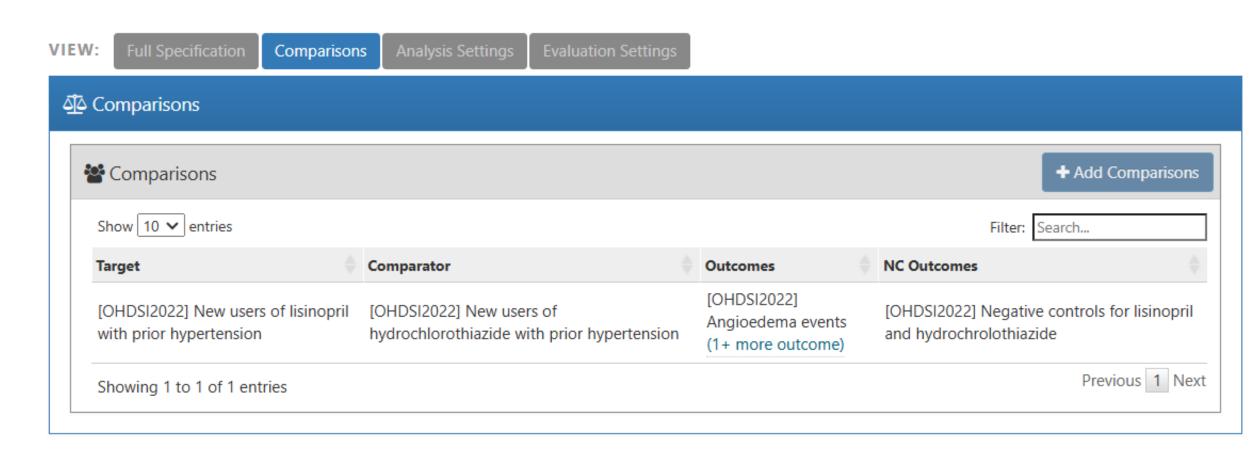
join the journey



https://atlas-demo.ohdsi.org > abierto, editable

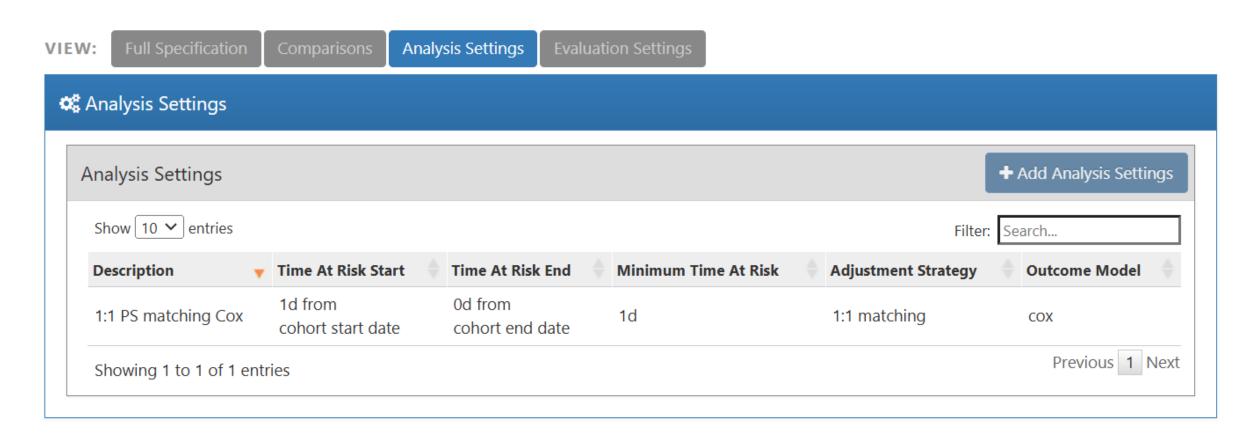
Overview

Definir qué cohortes usaremos



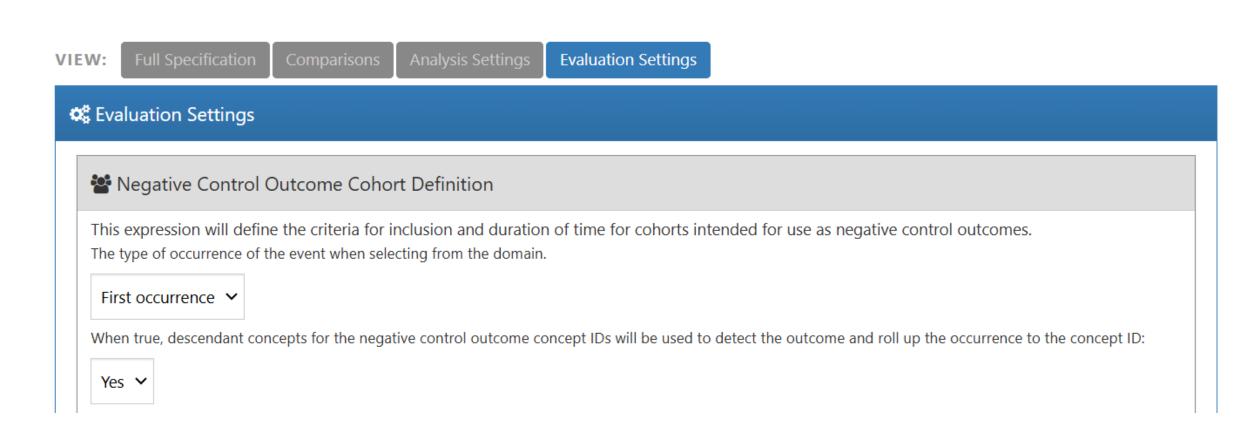
Overview

Definir parámetros de análisis



Overview

Opciones adicionales para el análisis



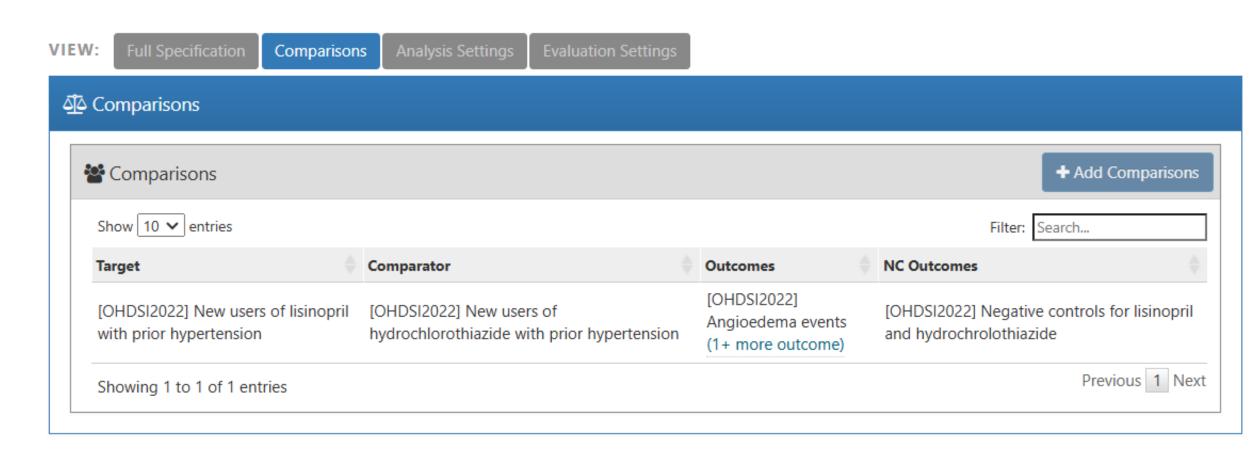
Cohort Method steps (OHDSI)

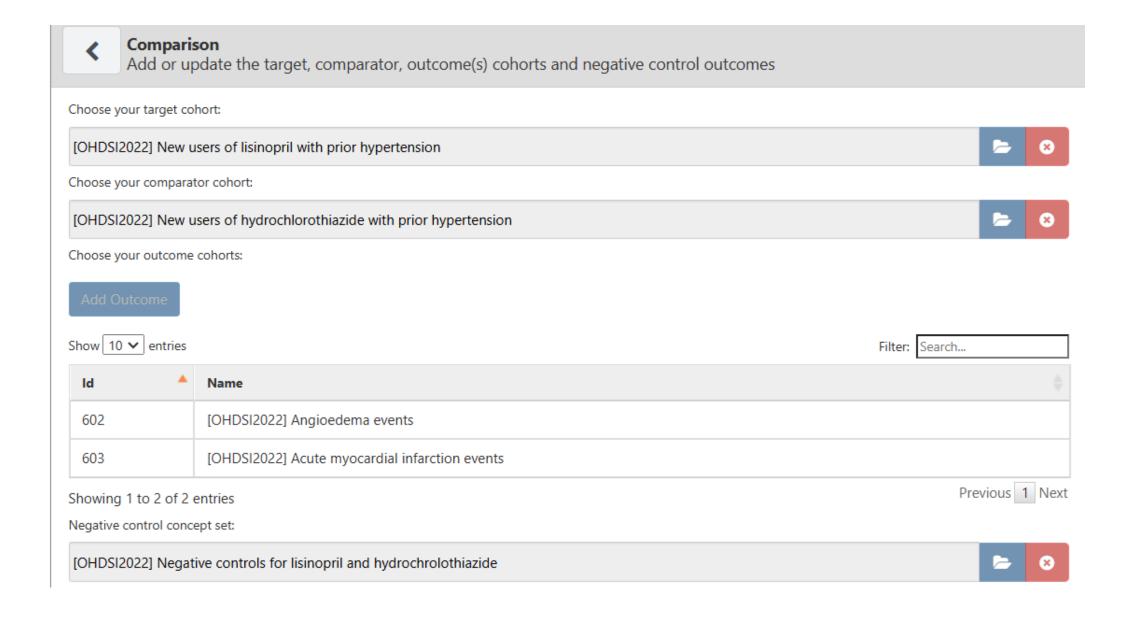
- 0. Definir las cohortes que necesitaremos (paso previo)
- 1. Obtener las cohortes de la base de datos
- 2. Definir la población de estudio
- 3. Crear los Propensity Scores
- 4. Aparear (matching)
- 5. Definir los modelos estadísticos

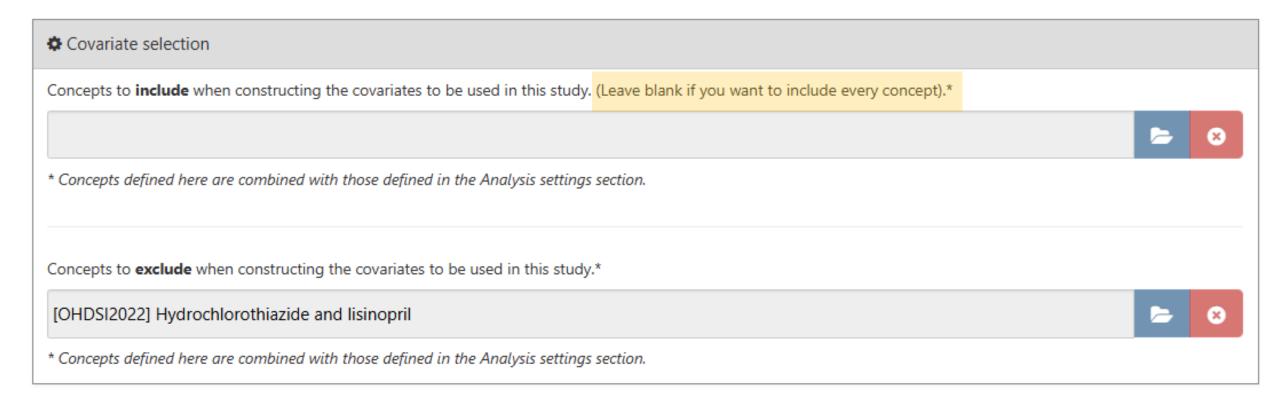
+ diagnósticos entre medias

Overview

Definir qué cohortes usaremos

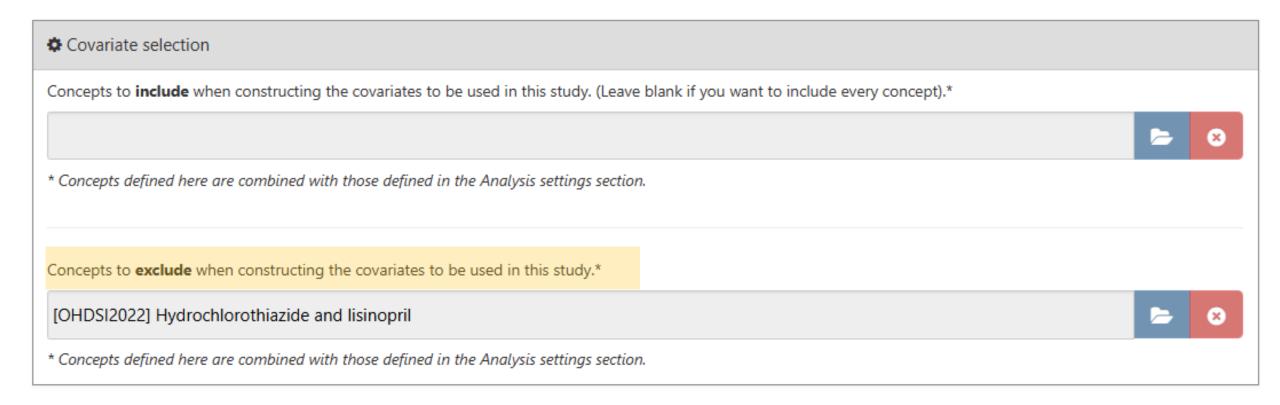






Data-driven approach: Por defecto, los PS se estiman mediante large-scale regularized regression a partir de TODOS los datos disponibles

Los datos deciden qué características son predictivas del tratamiento asignado



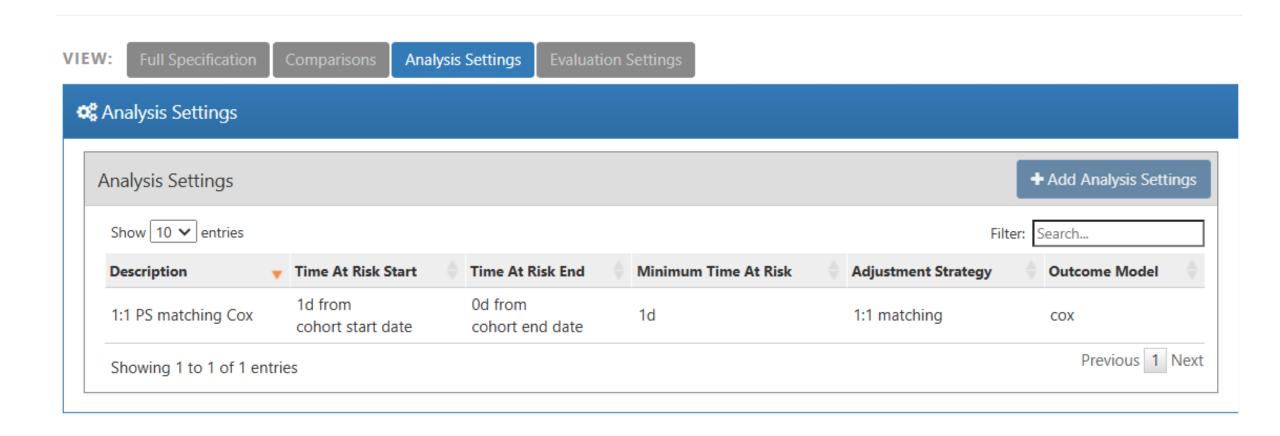
Por defecto, se incluyen TODOS los datos disponibles hasta el día de inicio dele tratamiento (index date)

→ por tanto hay que EXCLUIR el tratamiento de las covariables

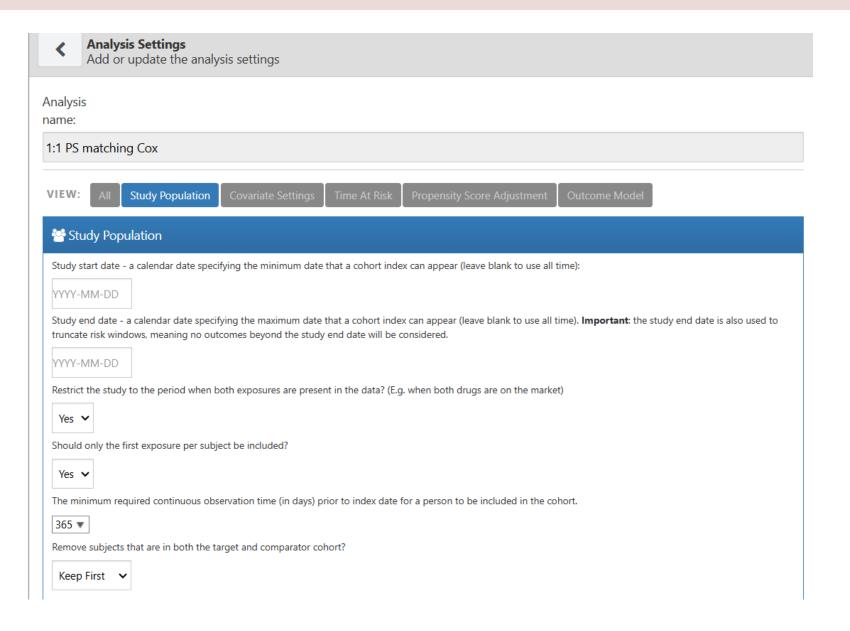
Cohort Method steps (OHDSI)

- 0. Definir las cohortes que necesitaremos (paso previo)
- 1. Obtener las cohortes de la base de datos
- 2. Definir la población de estudio
- 3. Crear los Propensity Scores
- 4. Aparear (matching)
- 5. Definir los modelos estadísticos

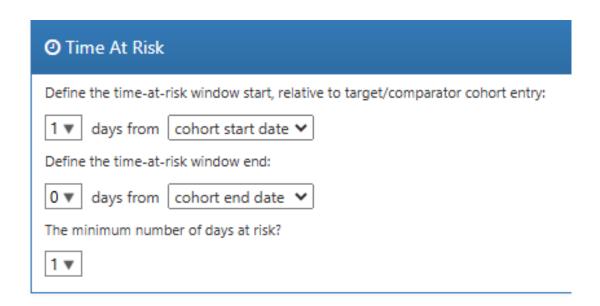
+ diagnósticos entre medias



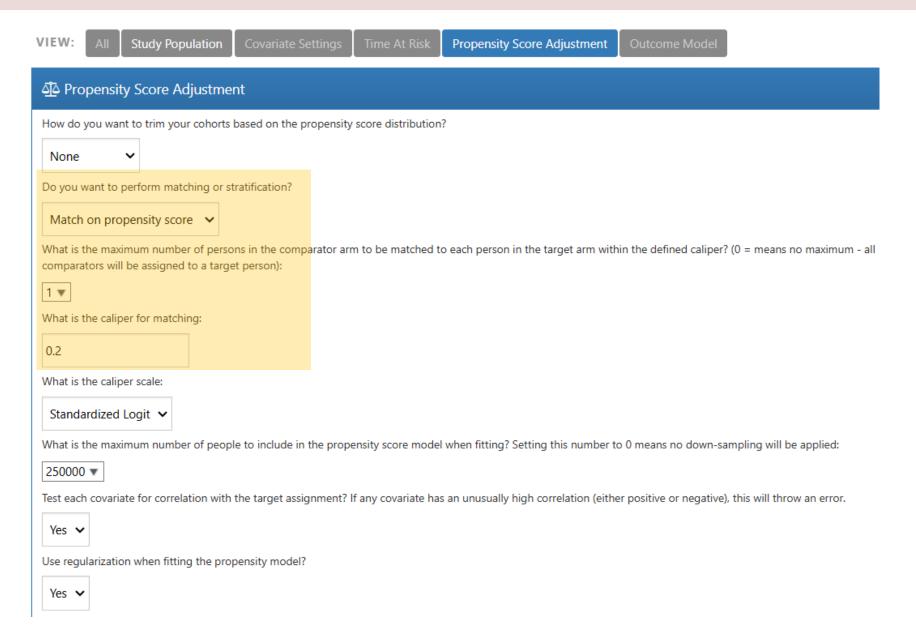
2. Definir la población de estudio



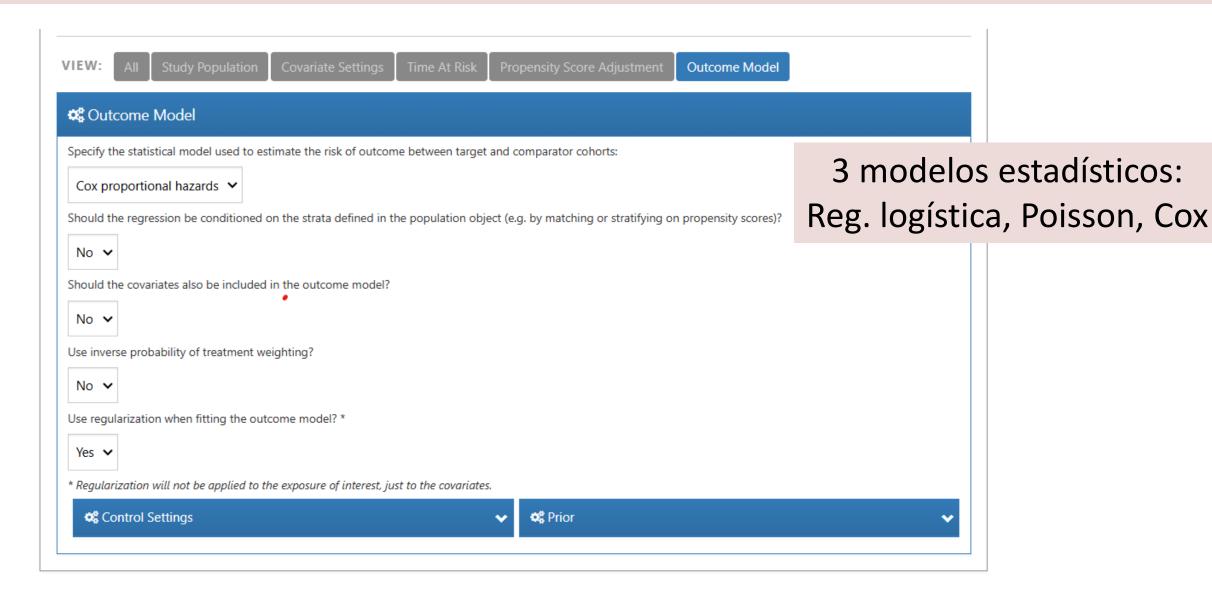
2. Definir la población de estudio



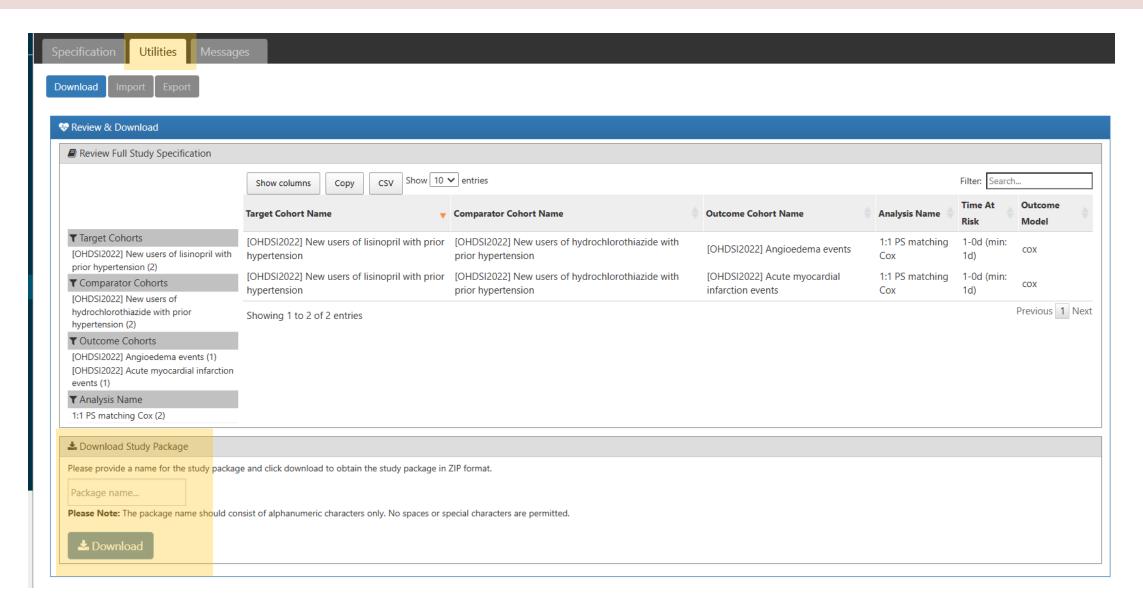
3/4. Crear los Propensity Scores y aparear



5. Modelos estadísticos

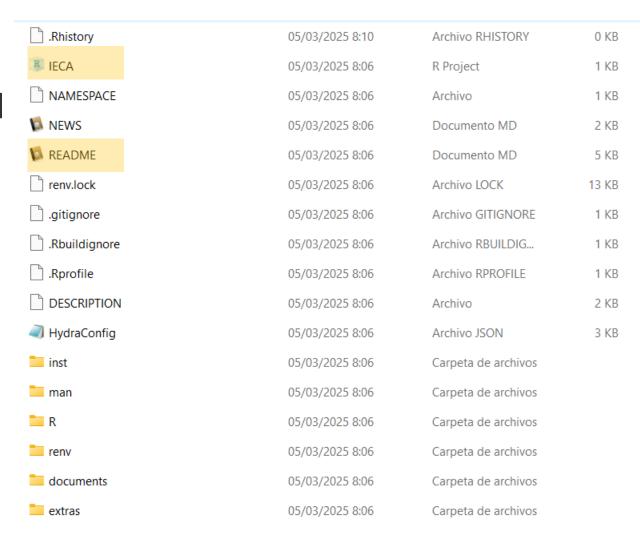


Una vez definidos los parámetros...

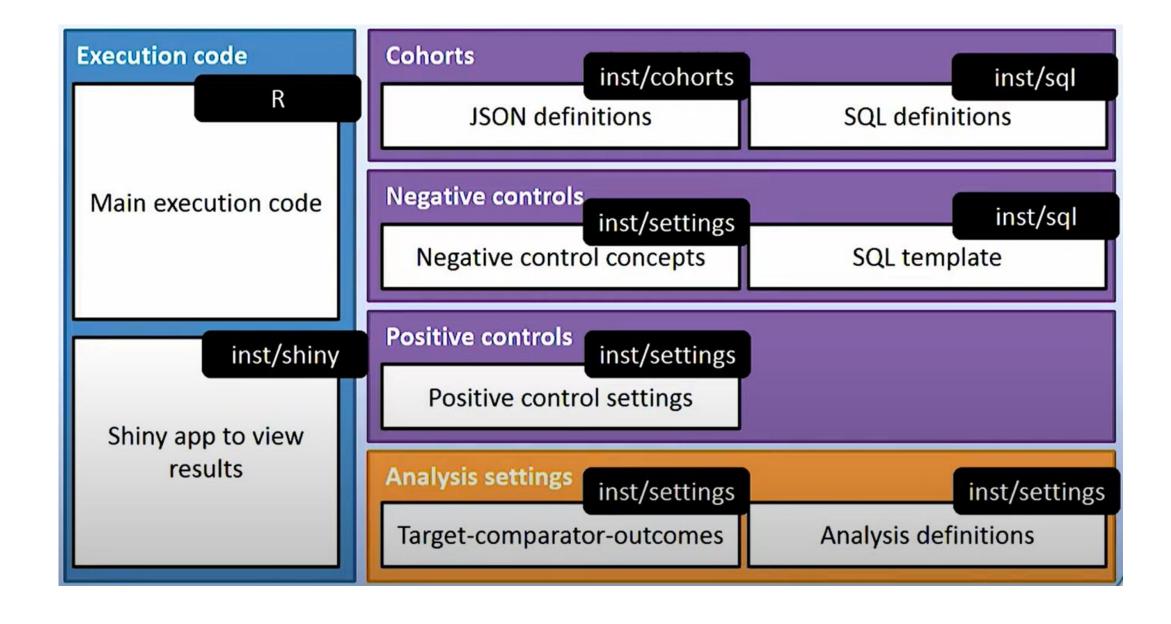


Paquete en R

- El paquete incluye todo lo necesario para llevar a cabo el estudio:
 - Las cohortes
 - El código de los análisis
- Abrir README y seguir las instrucciones
- Tendremos que cambiar los "paths"



Estructura



¿Como aplicar este diseño en datos OMOP?

- Usando herramientas de OHDSI:
 - Usando ATLAS → obtenemos un paquete de R
 - Usando R → CohortMethod Package

• Escribiendo nosotrxs mismxs el código



https://ohdsi.github.io/CohortMethod/

CohortMethod



CohortMethod is part of HADES.

Introduction

CohortMethod is an R package for performing new-user cohort studies in an observational database in the OMOP Common Data Model.

Features

- Extracts the necessary data from a database in OMOP Common Data Model format.
- Uses a large set of covariates for both the propensity and outcome model, including for example all drugs, diagnoses, procedures, as well as age, comorbidity indexes, etc.
- Large scale regularized regression to fit the propensity and outcome models.
- Includes function for trimming, stratifying, matching, and weighting on propensity scores.
- Includes diagnostic functions, including propensity score distribution plots and plots showing covariate balance before and after matching and/or trimming.
- Supported outcome models are (conditional) logistic regression, (conditional) Poisson regression, and (conditional) Cox regression.

Vignette

Installation instructions	2
Data extraction 3.1 Configuring the connection to the server	2 2 2 4
Defining the study population	6
Propensity scores 5.1 Fitting a propensity model 5.2 Propensity score diagnostics 5.3 Using the propensity score 5.4 Evaluating covariate balance 5.5 Inspecting select population characteristics 5.6 Generalizability	7 7 9 12 14 15
Follow-up and power	15
Outcome models 7.1 Fitting a simple outcome model	16 17 18 19 19 19
	Data extraction 3.1 Configuring the connection to the server 3.2 Preparing the exposures and outcome(s) 3.3 Extracting the data from the server Defining the study population Propensity scores 5.1 Fitting a propensity model 5.2 Propensity score diagnostics 5.3 Using the propensity score 5.4 Evaluating covariate balance 5.5 Inspecting select population characteristics 5.6 Generalizability Follow-up and power Outcome models 7.1 Fitting a simple outcome model 7.2 Adding interaction terms 7.3 Adding covariates to the outcome model 7.4 Inspecting the outcome model 7.5 Kaplan-Meier plot

Cohort Method steps (OHDSI)

- 1. Obtener las cohortes
- 2. Definir la población de estudio
- 3. Crear los Propensity Scores
- 4. Aparear (o estratificar o IPW)
- 5. Definir los modelos estadísticos

```
cmData <- getDbCohortMethodData(...)</pre>
studyPop <- createStudyPopulation(cmData, ...)</pre>
ps <- createPs(studyPop, cmData, ...)
matchedPop <- matchByPs(ps, ...)
model <- fitOutcomeModel(matchedPop, ...)
```

```
# Define which types of covariates must be constructed:
covSettings <- createDefaultCovariateSettings(</pre>
  excludedCovariateConceptIds = c(diclofenacConceptId, celecoxibConceptId),
  addDescendantsToExclude = TRUE
#Load data:
cohortMethodData <- getDbCohortMethodData(</pre>
  connectionDetails = connectionDetails,
  cdmDatabaseSchema = cdmDatabaseSchema,
  targetId = 1,
  comparatorId = 2,
  outcomeIds = 77.
  exposureDatabaseSchema = cohortDatabaseSchema,
  exposureTable = cohortTable,
  outcomeDatabaseSchema = cohortDatabaseSchema,
  outcomeTable = cohortTable,
  covariateSettings = covSettings
```

summary(cohortMethodData)

```
CohortMethodData object summary
Treatment concept ID: 1
Comparator concept ID: 2
Outcome concept ID(s): 3
Treated persons: 67166
                                      n IECAS
                                      n tiazida
Comparator persons: 35333
Outcome counts:
          Event count
                                   Person count
 3
                                                     n angioedema
          980
                                   891
Covariates:
Number of covariates: 58349
Number of non-zero covariate values: 24484665
```

summary(cohortMethodData)

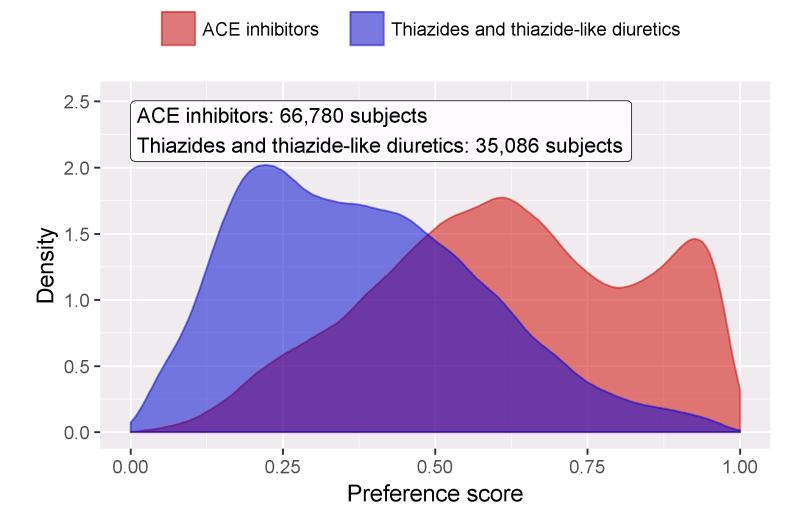
```
CohortMethodData object summary
Treatment concept ID: 1
Comparator concept ID: 2
Outcome concept ID(s): 3
Treated persons: 67166
                                      n IECAS
                                      n tiazida
Comparator persons: 35333
Outcome counts:
          Event count
                                   Person count
 3
                                                     n angioedema
          980
                                   891
Covariates:
Number of covariates: 58349
Number of non-zero covariate values: 24484665
```

2. Definir la población de estudio

```
studyPop <- createStudyPopulation(</pre>
  cohortMethodData = cohortMethodData,
  outcomeId = 3,
  firstExposureOnly = FALSE,
  restrictToCommonPeriod = FALSE,
  washoutPeriod = 0,
  removeDuplicateSubjects = "keep all",
  removeSubjectsWithPriorOutcome = TRUE,
  minDaysAtRisk = 1,
  riskWindowStart = 0,
  startAnchor = "cohort start",
  riskWindowEnd = 30,
  endAnchor = "cohort end"
```

3. Crear los PS

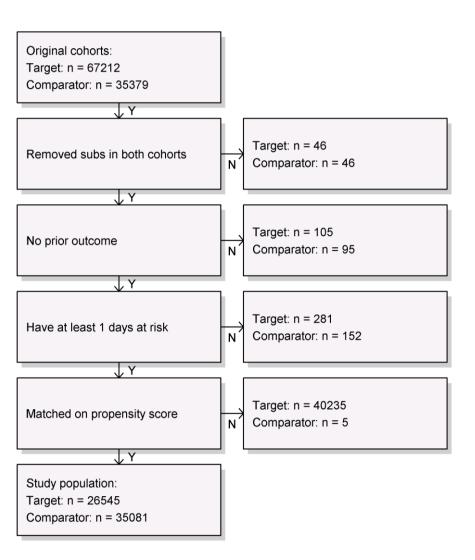
ps <- createPs(cohortMethodData = cohortMethodData, population = studyPop)</pre>



4. Usar los PS – matching

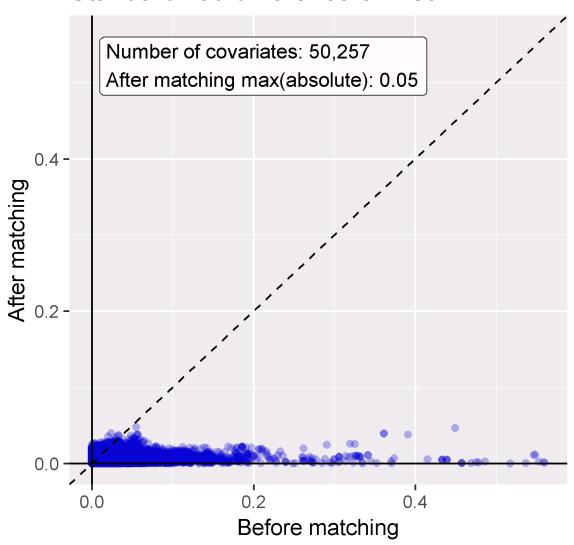
matchedPop <- matchOnPs(ps, caliper = 0.2, caliperScale = "standardized logit", maxRatio = 1)</pre>

drawAttritionDiagram



Evaluar si las covariables están balanceadas

Standardized difference of mean



Rule of thumb: <0.1

5. Estimar el modelo estadístico

"Crudo" Sin ajustar

> Usando el PS

5. Estimar el modelo estadístico

outcomeModel <- fitOutcomeModel(population = studyPop,

treatment 4.3203 2.4531 8.0771 1.4633 0.304

Status: OK

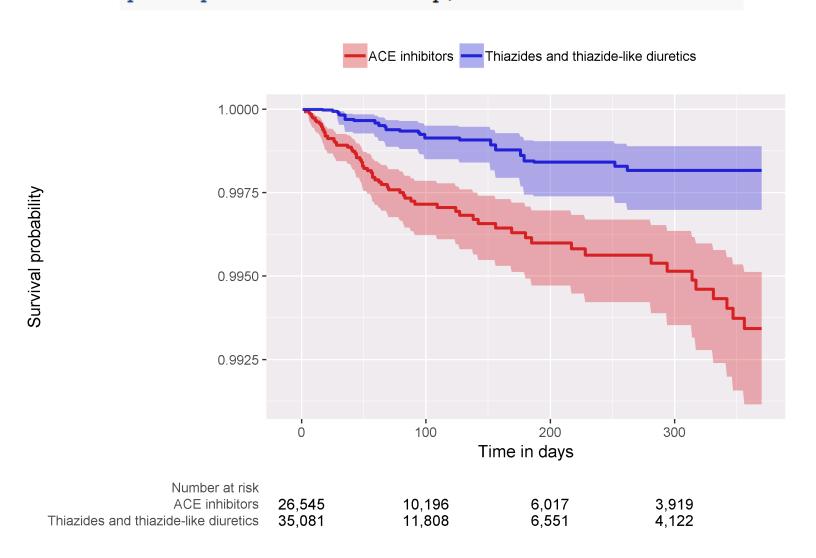
```
modelType = "cox")
                                                         Sin ajustar
outcomeModel
outcomeModel <- fitOutcomeModel(population = matchedPop</pre>
                                                          Usando
                              modelType = "cox",
                                                           el PS
                              stratified = TRUE)
outcomeModel
Model type: cox
Stratified: TRUE
Use covariates: FALSE
Use inverse probability of treatment weighting: FALSE
```

Estimate lower .95 upper .95 logRr seLogRr

"Crudo"

5. Estimar el modelo estadístico

plotKaplanMeier(matchedPop, includeZero = FALSE)



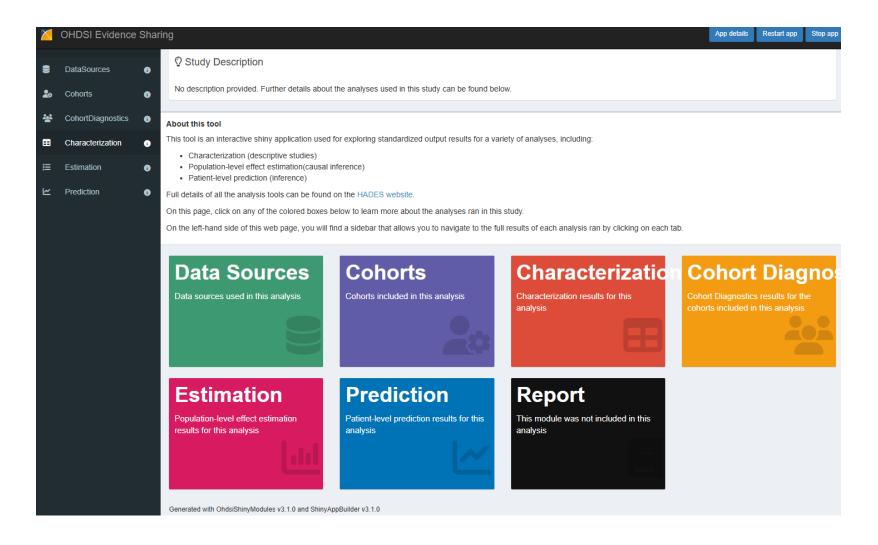
Pregunta

¿Cual es el riesgo de tener un Angioedema en personas que inician tratamiento con IECAS vs con tiazidas?

- Hazard Ratio de 4,32 (IC 95%: 2,45 8,08) para el angioedema
 - → los IECAs parecen aumentar el riesgo de angioedema comparado con tiazidas
- ¿Podemos confiar en nuestros resultados?
 - → Revisar diagnósticos
 - → Consideraciones metodológicas, calidad datos...

ShinyApp

https://results.ohdsi.org/app/23 TutorialDemo2024



¿Como contestaríamos una pregunta de estimación?

- Idealmente, haríamos un ensayo clínico aleatorizado
- Como no podemos...usaremos datos observacionales

- Definiremos una población, observaremos los tratamientos y compararemos *outcomes*:
 - Entre personas que recibieron tratamientos distintos →
 comparative cohort design*
 - "Within" personas que tuvieron diferentes exposiciones en tiempos distintos → self-controlled design

Self-controlled Case Series Design

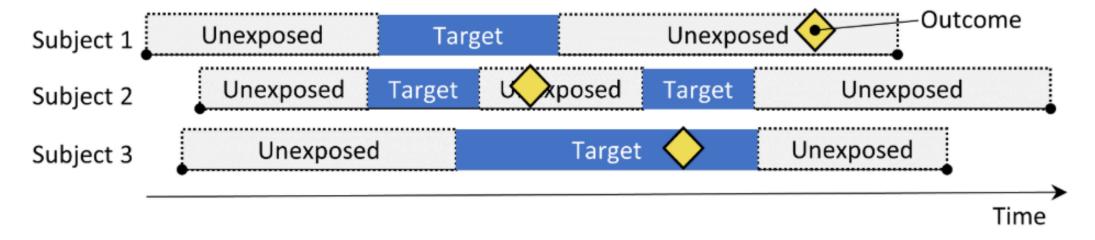


Figure 12.5: The Self-Controlled Case Series design. The rate of outcomes during exposure is compared to the rate of outcomes when not exposed.

Self-controlled Case Series Design

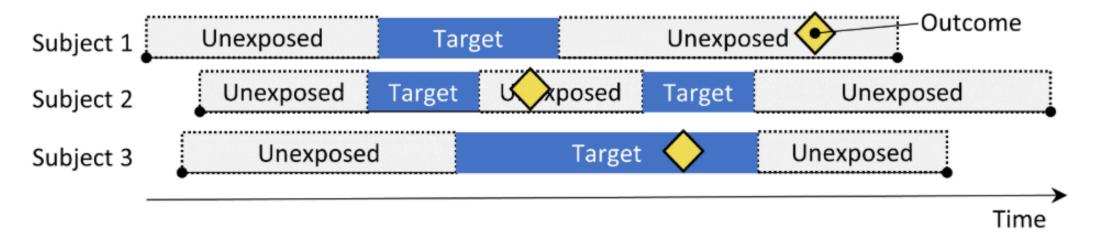


Figure 12.5: The Self-Controlled Case Series design. The rate of outcomes during exposure is compared to the rate of outcomes when not exposed.

Pregunta: En personas que presentan el outcome, es más probable que haya ocurrido mientras estaban expuestos que cuando no lo estaban?

Self-controlled Case Series Design

- Adecuado para eventos agudos recurrentes o exposiciones transitorias (importante conocer bien el momento de exposición)
- Cada individuo es su propio control —> factores que no cambian a lo largo del tiempo se ajustan automáticamente (aunque no estén registrados).
- Hay que tener en cuenta como afecta estacionalidad/edad
- El seguimiento no se censura en el momento del evento, hay que tener precaución (ajustar análisis) si los eventos pueden influir en exposiciones posteriores

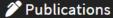
https://ohdsi.github.io/Hades/packages.html

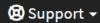
MHADES



Packages







🔑 Developers 🔻

Population-level estimation

Patient-level prediction

Characterization

Cohort construction and evaluation

Evidence Quality

Supporting packages

Packages

Below are the packages included in HADES. For each package a link is provided with more information, including instructions on how to install and use the package.

Population-level estimation

CohortMethod

New-user cohort studies using largescale regression for propensity and outcome models.

Learn more...

③ SelfControlledCaseSeries

Self-Controlled Case Series analysis using few or many predictors, includes splines for age and seasonality.

Learn more...

SelfControlledCohort

A self-controlled cohort design, where time preceding exposure is used as control.

Learn more...

TEvidenceSynthesis

Routines for combining causal effect estimates and study diagnostics across multiple data sites in a distributed study.

Learn more...

https://ohdsi.github.io/Hades/packages.html

Patient-level prediction



Build and evaluate predictive models for user-specified outcomes, using a wide array of machine learning algorithms.

Learn more...

○ DeepPatientLevelPrediction

Performing patient level prediction using deep learning

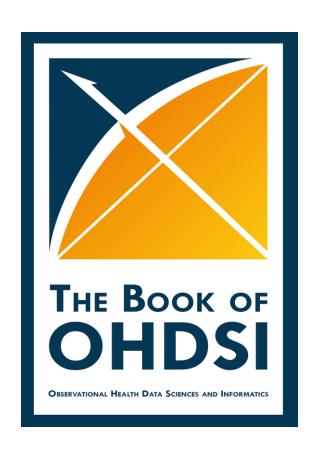
Learn more...

☼ EnsemblePatientLevelPrediction

Building and validating ensemble patient-level predictive models.

Learn more...

Fuentes de consulta



- https://ohdsi.github.io/TheBookOfOhdsi/
- https://ohdsi.github.io/CohortMethod/