

Pourquoi faire des méta-analyses sur données individuelles en Oncologie

Dr Jean-Pierre Pignon

Service de Biostatistique et d'Epidémiologie

Gustave Roussy

Plate-forme Ligue: Méta-analyses en oncologie

jean-pierre.pignon@gustave-roussey.fr

- 1. Diminuer les biais**
- 2. Réaliser des analyses non ou difficilement faisables à partir de données publiées ou résumées**
- 3. Collaborer avec les investigateurs:**
 - Améliorer la qualité des données, des analyses et de leur interprétation
 - Mieux diffuser les résultats
 - Faciliter la réalisation des études ultérieures

1. Diminuer les biais

- Inclure des **essais non publiés (biais de publication)**
- Inclure des **données non publiées** ou publiées sous un format non directement utilisable (**biais de reporting**)
- **Vérifier la qualité des essais**, en particulier celle du tirage au sort et du suivi
- Réaliser une analyse en **intention de traiter** en récupérant les données des patients randomisés exclus des analyses publiées
- **Standardiser les analyses et actualiser le suivi** pour limiter l'hétérogénéité liée à la définition des critères de jugement ou un suivi variable
- **Quel est le biais introduit par la non disponibilité des données individuelles?**

Meilleure disponibilité des données

Problème des données non disponibles dans les articles

Critère	Nombre de patientes (essais) incluses	%*	
Survie globale	2865 (11)	66%	Manque d'exhaustivité Outcome reporting bias
Survie sans progression	3611 (13)	83%	
Récidives locale et à distance	3186 (12)	73%	
Toxicité aiguë	2307 à 1137 (3 à 9)	< 53%	

* 4363 patients de 19 essais potentiellement éligibles

Lancet 2001;358:781.

Méta-analyse ultérieure sur données individuelles sur le même sujet

- Données de **18** essais sur 28, soit **4622** patients sur 5735 (**81%**),
- HR résumé pour 3 des 10 essais manquants (analyse de sensibilité)
- Différents critères fonction du temps pour 100% des essais disponibles
- Données de toxicité pour 16 essais, 14 à 10 essais selon le critère

J Clin Oncol **2008**;358:781.

Particularités des méta-analyses sur données individuelles pour le recueil et la vérification des données

- Expérience basée sur le recueil de données
- De **31 500 patients** inclus dans **154 essais**
- Réalisés entre **1965 et 1999**
- Issus de **5 méta-analyses*** de radiothérapie et de chimiothérapie
- Dans les **cancers bronchiques et ORL**

* NEJM 1992;327:1618; BMJ 1995;311:899
NEJM 1999;341:476 ; Lancet 2000;355:949
ESTRO 2001

**Critère d'inclusion
(protocole)**

**Non
disponible**

**23 essais
(9%)**

**177 essais
éligibles
(100% des
patients)**

Disponibles

**154 essais
(91%)**

Exclus

**3 essais
(1%)**

**Vérification
qualité**

Données non disponibles

- 9% des patients éligibles
- Principalement les **23 essais non disponibles**, mais aussi des patients exclus d'analyses publiées quand leurs données sont impossible à récupérer
- Ces essais sont plus **anciens** (>1980) et **plus petits** que ceux disponibles
- Incertitude sur l'éligibilité de certains essais à cause de la qualité des articles

Données non publiées recueillies

- 12% des patients éligibles
- 2/3 correspondent à des essais non publiés et 1/3 à des patients exclus d'analyses publiées
- A la fois des petits essais négatifs et de grand essais, récents et non encore publiés
- La disponibilité des données individuelles permet de vérifier leur qualité

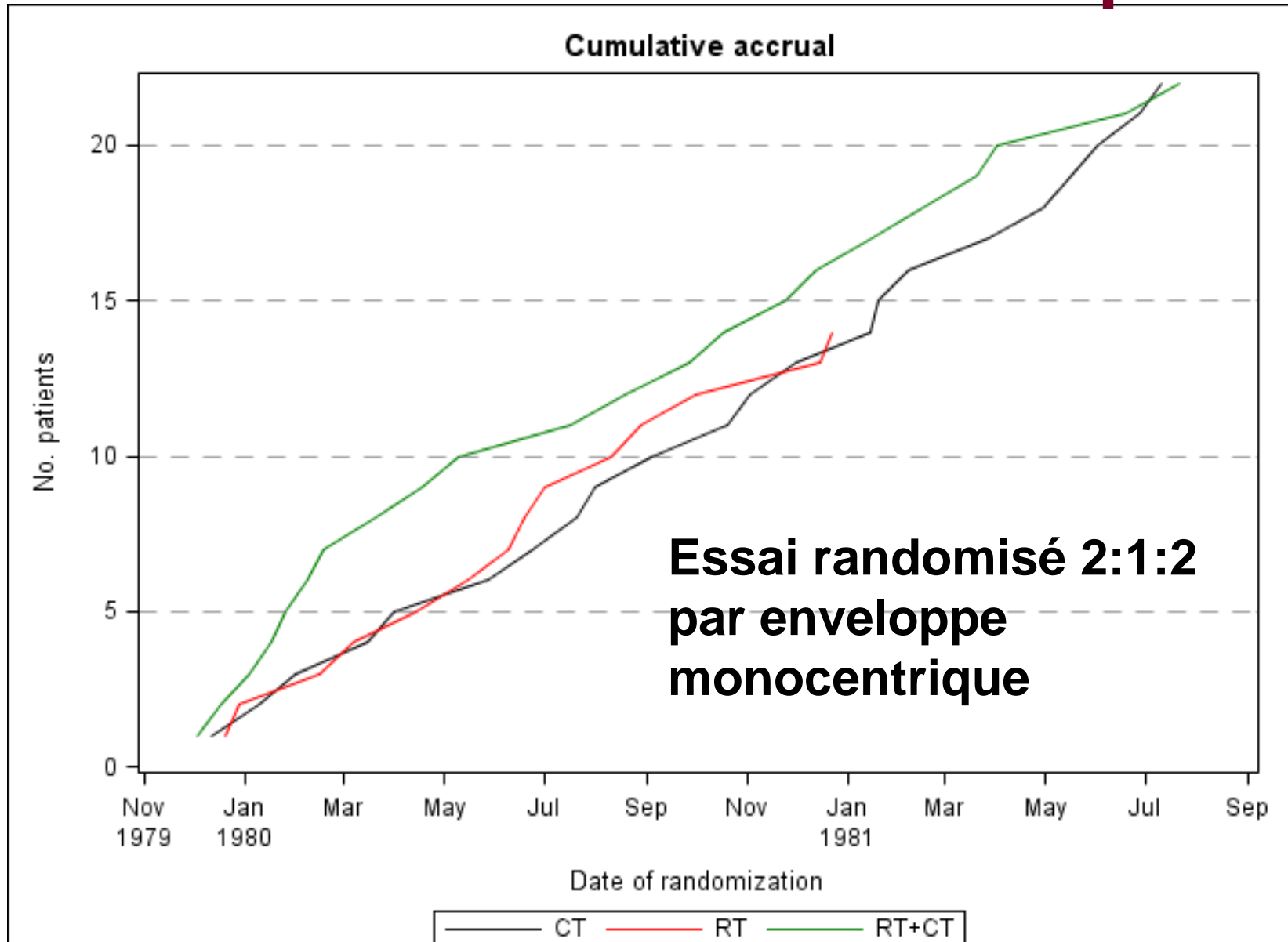
Patients exclus de l'analyse publiée

- **6 %** des patients des essais publiés
- Les données de **80 %** de ces patients ont été **récupérées**
- Dans certains essais, les patients exclus de l'analyse ont un suivi plus court que les autres patients

Qualité des essais

Méthodes propres aux méta-analyses sur données individuelles

Qualité du tirage au sort: Courbes d'inclusion cumulée par bras

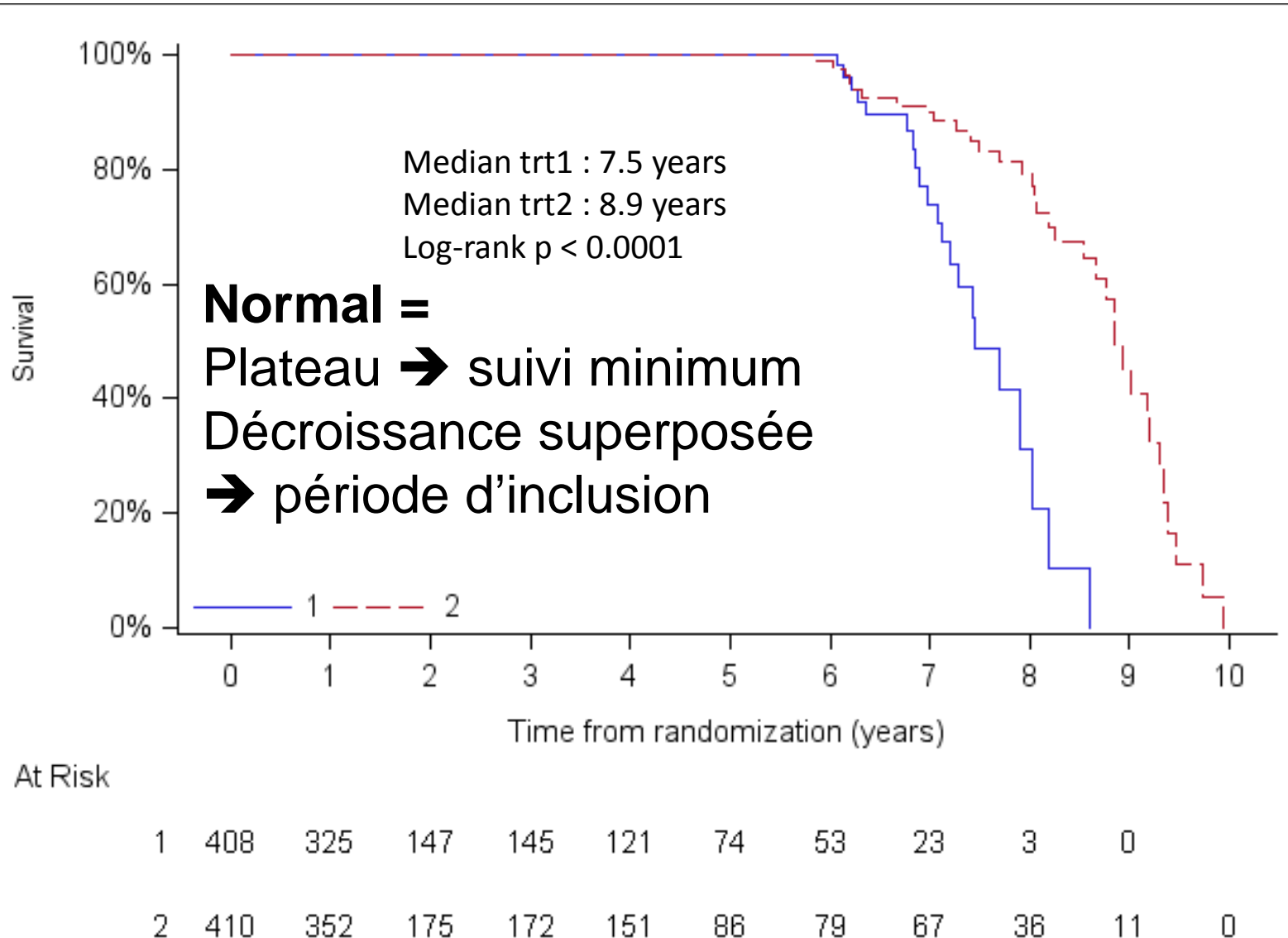


Quantification du suivi dans les essais

- La méthode de Schemper* ou du **Kaplan-Meier inversé** sur l'ensemble des patients est la méthode de référence
- L'événement est la **censure** (vivant aux dernières nouvelles) et la censure le décès
- On peut à partir des courbes correspondantes calculer des **médianes de suivi** et les comparer par le test du **logrank**

*Control Clin Trials 1996;17:343-6

Qualité du suivi: Courbes de Kaplan Meier inversé par bras



Analyse en intention de traiter versus analyse des investigateurs

- Chimiothérapie adjuvante pour les sarcomes des tissus mous
- Données de 14 essais, 1568 patients
- 341 (22%) de ces patients exclus de l'analyse des investigateurs

<i>Patients Excluded</i>	<i>Overall Survival</i>	
	<i>HR</i>	<i>P-value</i>
<i>Investigators</i>	<i>0.85</i>	<i>0.056</i>
<i>None</i>	<i>0.90</i>	<i>0.157</i>

Tierney et al. Int J Epidemiol
2005;34:79

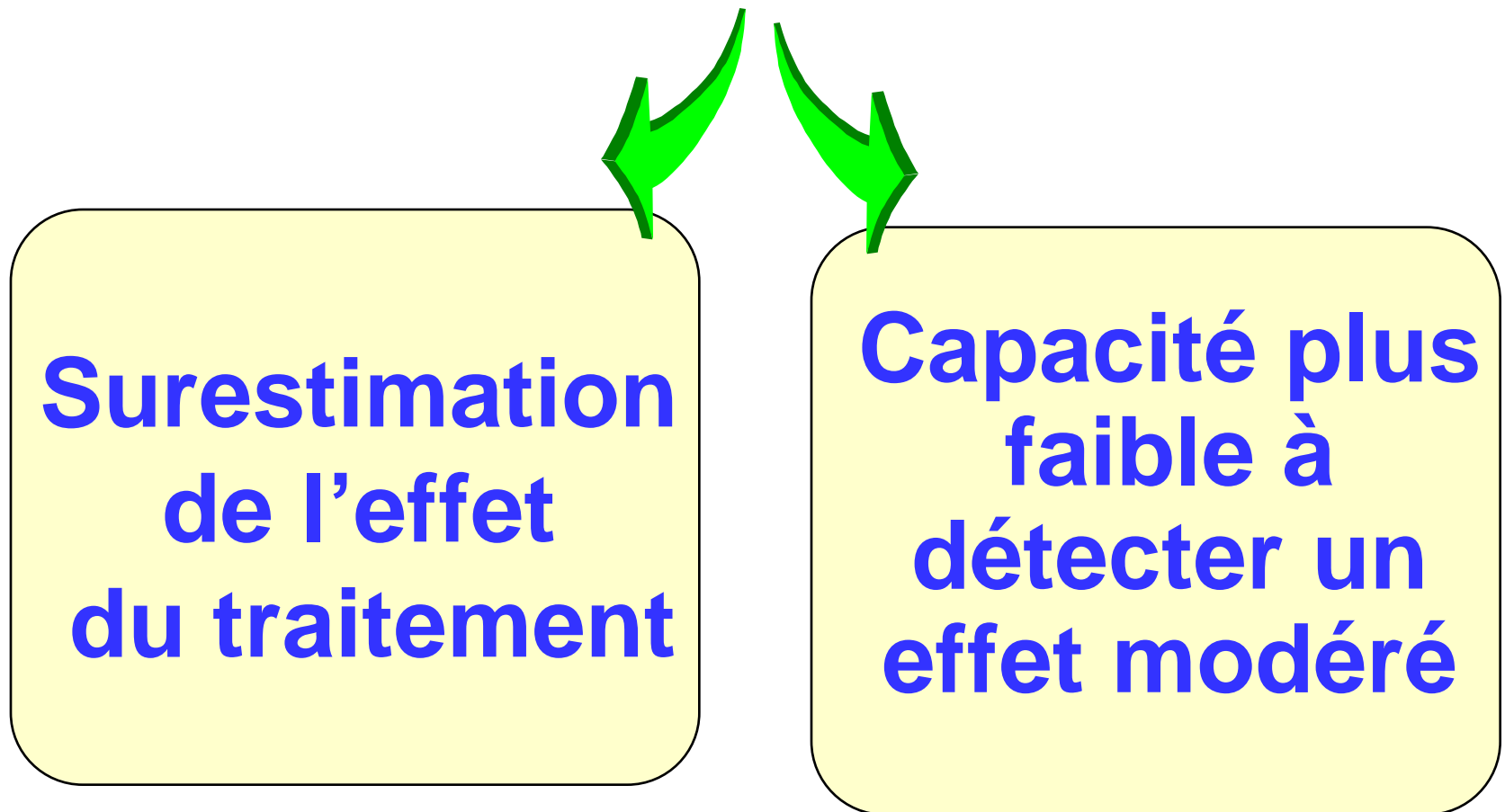
Standardisation du codage

- Surtout utile pour les **classes des covariables** (âge par exemple)
- Et les **critères de jugement composites**
- **Survie sans récurrence** par exemple: prise en compte ou non des second cancers
- **Survie sans progression** et temps jusqu'à la progression: prise en compte ou non des décès non liés au cancer

Actualisation du suivi

- Dans la méta-analyse de la radiothérapie dans les cancers ORL, son actualisation a conduit à une **augmentation du suivi médian de 6 à 10,5 ans**
- Dans les méta-analyses de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), il a été possible d'estimer l'effet à **20 ans** de la radiothérapie

Données publiées vs individuelles



Données publiées vs individuelles

Monochimiothérapie sans cisplatine versus polychimiothérapie avec cisplatine

Advanced ovarian cancer trialist group. Lancet 1993;341:418

Méta-analyse basée sur	Nb d'essais (nb de pts)	Risque relatif (IC à 95 %)	p	Différence absolue à 30 mois
Données publiées	8 (877)	0,71 (OR) (0,52-0,96)	0,03	7,5 %
Données individuelles	11 (1329)	0,93 (HR) (0,8-1,05)	0,30	1,4 %

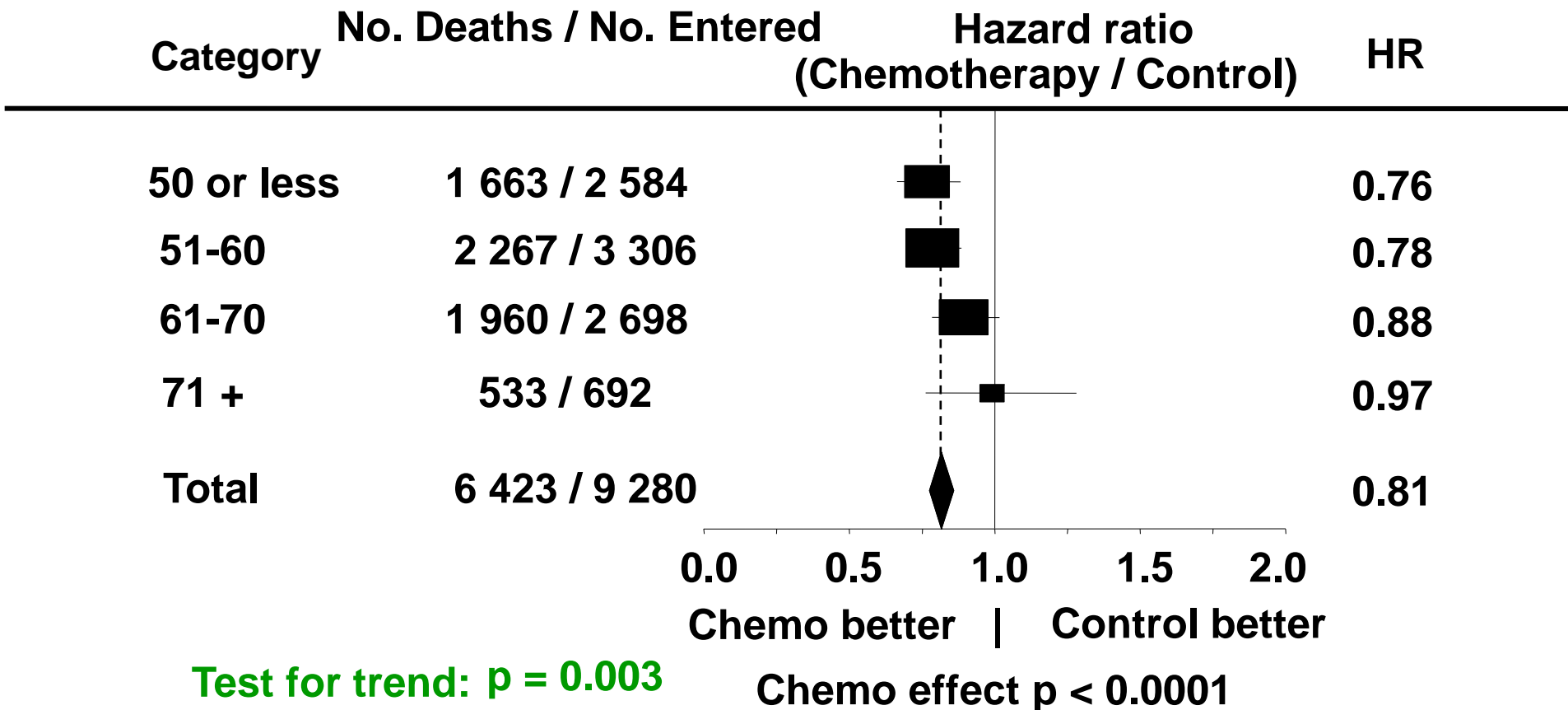
2. Réaliser des analyses non ou difficilement faisables à partir de données publiées ou résumées

- Tracer des courbes de survie stratifiées sur l'essai et éventuellement avec un hazard ratio variable en fonction du temps
- Etudier la **variation** de l'effet **en fonction du temps**
- Etudier les **modalités de rechute** et les **causes de décès**
- Etudier **l'interaction entre traitements et covariables telles que l'âge ou des marqueurs tumoraux**
- Ajuster les analyses sur les covariables, surtout pour les méta-analyses **d'études pronostiques** ou d'enquêtes épidémiologiques
- **Valider des critères de substitution**

a. Variation de l'effet du traitement en fonction des caractéristiques des patients (analyse de sous-groupe)

- **Données le plus souvent non disponibles dans les articles ou sous des format différents**
- **Dans les cancers ORL, une diminution de l'effet du traitement sur la survie globale avec une élévation de l'âge a été observée dans les méta-analyses sur la chimiothérapie concomitante et celles sur la radiothérapie avec fractionnement modifié.**

a. Cancer ORL: Effet de la chimiothérapie concomitante en fonction de l'âge



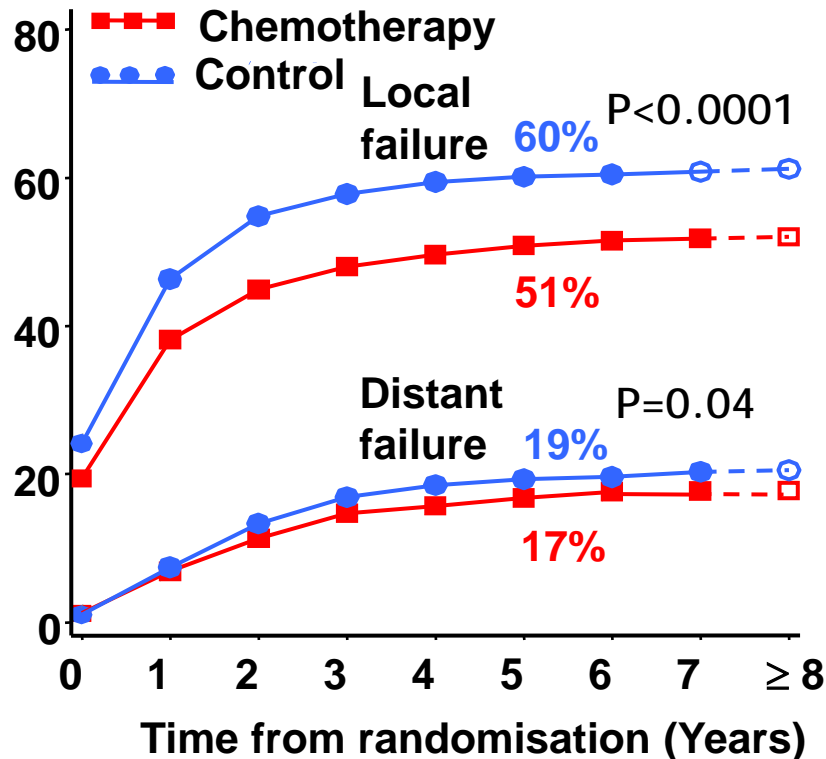
b. Analyses séparées des récidives /progressions locales et à distance

Dans les **cancers ORL** :

- La chimiothérapie **concomitante** diminue le risque de récidive /progression **locale**
- La chimiothérapie d'**induction** diminue le risque de récidive /progression **à distance**

b. Head & Neck Cancer, local & distant failure by timing of chemotherapy

Concomitant Chemotherapy

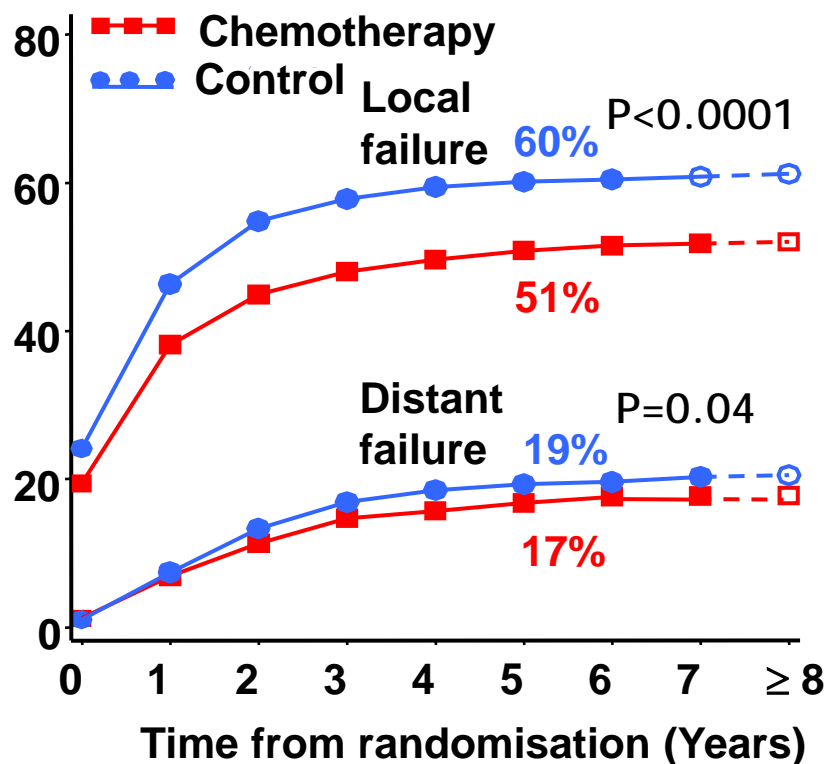


**Concomitant
chemotherapy decreases
the risk of local failure**

Pignon et al Rad Oncol 2009;92:4²⁵

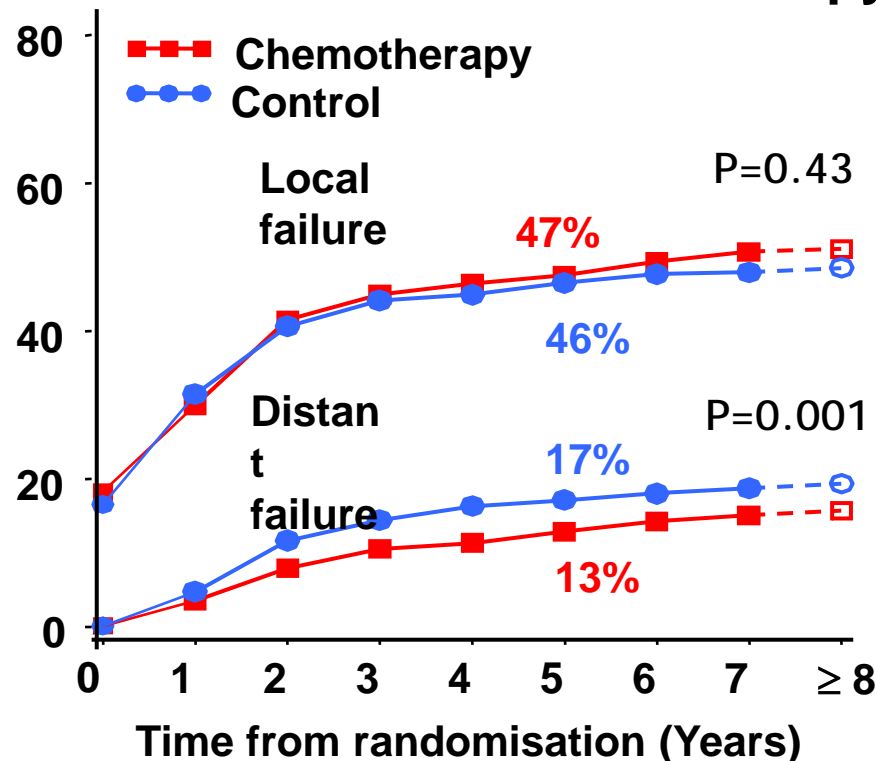
b. Head & Neck Cancer, local and distant failure by timing of chemotherapy

Concomitant Chemotherapy



Concomitant chemotherapy decreases the risk of local failure

Induction Chemotherapy



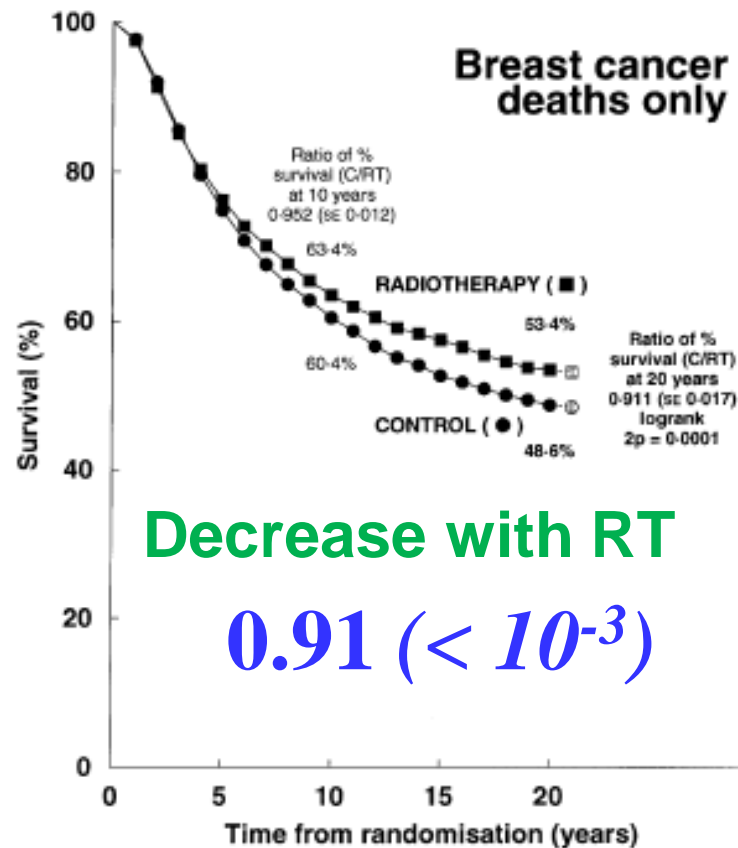
Induction chemotherapy decreases the risk of distant failure

c. Analyses des causes de décès

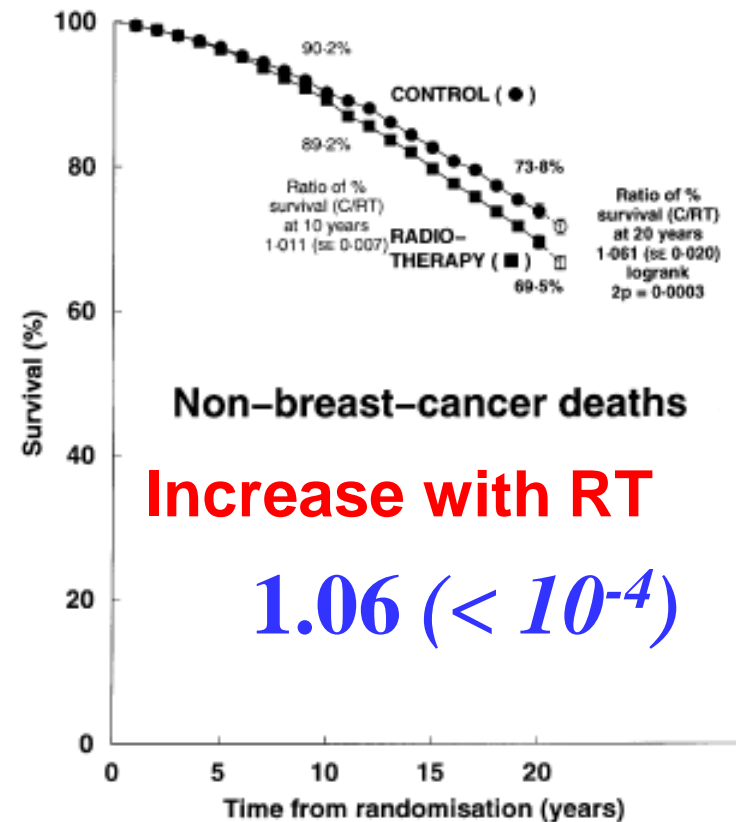
- **Radiothérapie adjuvante dans les cancers du sein avec un suivi de 20 ans**
- **Décès lié au cancer du sein = cause de décès cancer du sein ou autre cause précédée d'une récidive**
- **Décès non lié au cancer = décès non lié au cancer en l'absence de récidive**
- **EBCTCG Lancet 2000 (40 essais, 20.000 femmes)**
- **Actualisation et analyse en fonction type chirurgie et radiothérapie: EBCTCG Lancet 2011 et 2014**

Radiotherapy in women with early breast cancer (EBCTCG Lancet 2000; 355:1757)

20-year overall survival : HR 0.97 ($p=0.06$)



Decrease with RT
0.91 ($< 10^{-3}$)



Increase with RT
1.06 ($< 10^{-4}$)

Death rate and absolute difference in annual mortality / 1000

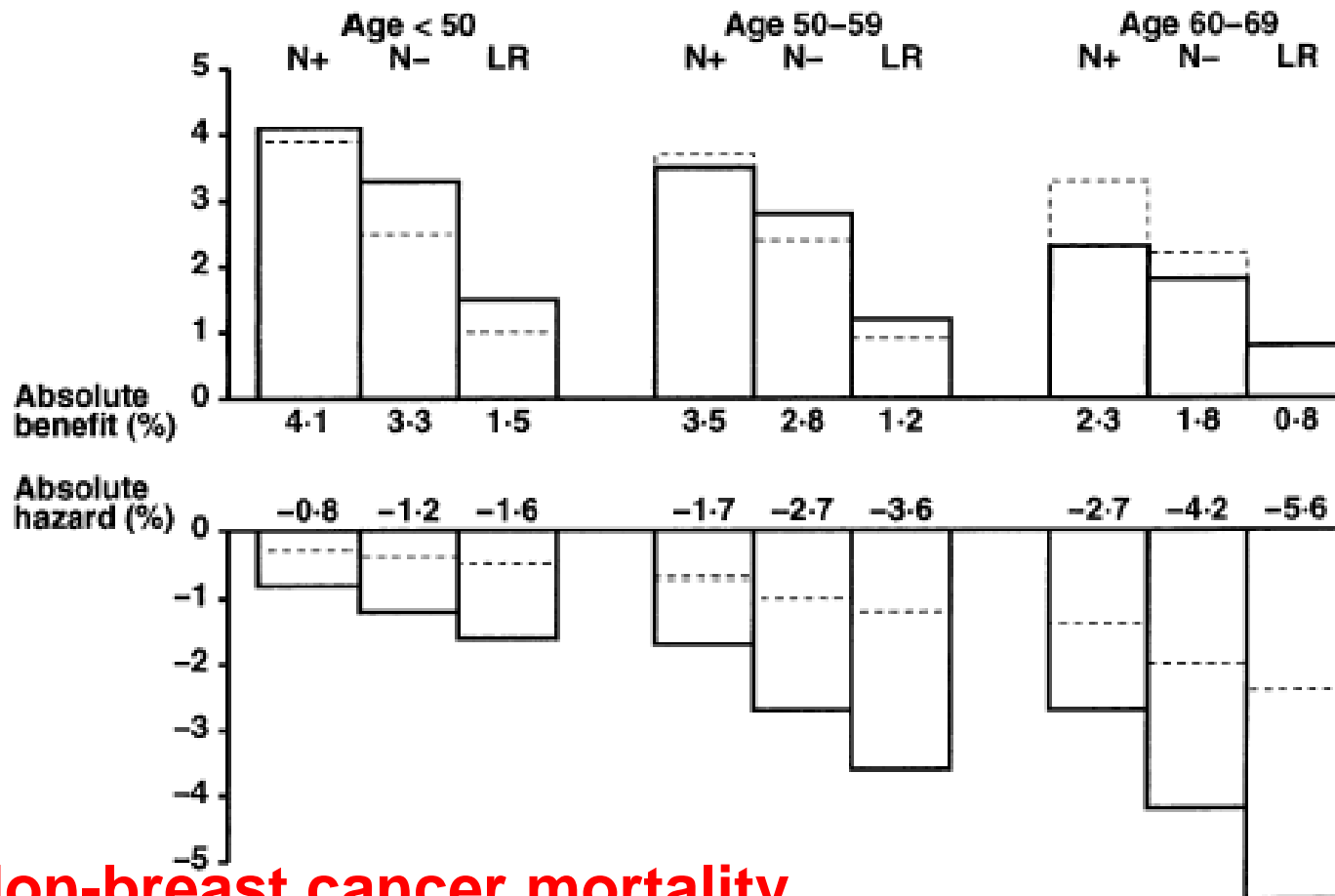
	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Years 15-19	Years ≥20
Radiotherapy	53.7	37.6	20.9	15.2	7.2
Control	56.6	44.3	28.6	15.4	5.8
Difference	2.9 (SE 1.6)	6.7 (SE 1.8)	7.8 (SE 1.9)	0.1 (SE 1.9)	-1.4 (SE 1.9)

Deaths / 1000 woman-years and absolute difference in annual mortality / 1000

	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Years 15-19	Years ≥20
Radiotherapy	291/38.9	327/22.5	261/11.8	176/6.5	103/2.4
Control	244/34.4	239/18.4	157/9.6	114/5.2	60/2.1
Difference	-0.4 (SE 0.6)	-1.6 (SE 1.2)	-5.7 (SE 1.9)	-5.2 (SE 2.9)	-14.4 (SE 5.5)

20-year (10-year, broken line) effect of radiotherapy in women with early breast cancer (EBCTCG Lancet 2000; 355:1757)

Breast cancer mortality



LR : Low local recurrence risk node-negative

Overall effect = Benefit - hazard

Non-breast cancer mortality

Conclusion

- Les méta-analyses sur données individuelles permettent de **diminuer les biais** et donc d'obtenir la meilleure estimation possible de l'effet d'un traitement
- Elles sont particulièrement utiles pour l'étude de **petits bénéfices** et l'étude de la **survie à long terme**
- Elles permettent des **analyses plus complètes**, comme l'étude de la variation de l'effet en fonction du temps ou des covariables
- Elles nécessitent **plus de temps** et sont **plus coûteuses**, mais elles sont de **plus en plus fréquemment utilisées**, facilitées par l'augmentation du partage des bases de données

GUSTAVE
ROUSSY

CANCER CAMPUS
GRAND

