

Analyse en sous-groupes et Forest Plot : limites et intérêts

Thomas Filleron¹, Julia Gilhodes¹, Jean-Pierre Delord², Bastien Cabarrou¹

Reçu le 5 septembre 2016
Accepté le 30 septembre 2016
Disponible sur internet le :

1. Institut Claudius-Regaud, IUCT-oncopole, bureau des essais cliniques, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France
2. Institut Claudius-Regaud, IUCT-oncopole, oncologie médicale, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

Correspondance :

Thomas Filleron, Institut Claudius-Regaud, IUCT-Oncopole, bureau des essais cliniques, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France.
filleron.thomas@iuct-oncopole.fr

Mots clés

Essais cliniques
Analyse en sous-groupe
Hétérogénéité
Multiplicité des tests

Keywords

Clinical trials
Subgroup analysis
Heterogeneity
Multiplicity of test

Résumé

À l'ère de la médecine personnalisée, l'effet du traitement ne peut plus être considéré comme homogène pour l'ensemble des patients. Des analyses en sous-groupes sont généralement réalisées en complément de l'analyse principale pour évaluer l'effet du traitement dans des sous-populations. Lorsqu'elles sont planifiées, analysées, présentées et interprétées correctement, les résultats des analyses en sous-groupes peuvent fournir une information importante pour guider la stratégie de traitement. Plusieurs revues de la littérature ont mis en évidence un manque d'uniformité dans l'analyse et l'interprétation des résultats. En effet, les analyses en sous-groupes se heurtent à différents problèmes méthodologiques (inflation du risque alpha, diminution de la puissance...). Les principes méthodologiques pour la planification et l'interprétation des analyses en sous-groupes dans un essai clinique sont présentés dans cet article méthodologique. Des recommandations sont proposées pour aider à mieux interpréter les résultats des analyses en sous-groupes.

Summary

Subgroup analysis and forest plots: Limitations and interests

In the era of personalized medicine, treatment effect can no longer be considered homogeneous for all patients. Subgroups analyses are generally performed in addition to main analysis in order to assess treatment effect in subpopulations. When planned, analyzed, presented and interpreted correctly, results of subgroups analyses can provide important information to guide treatment strategy. Several literature reviews have highlighted a lack of consistency in the analysis and interpretation of results. Indeed, subgroups analyses face different methodological issues (alpha risk inflation, power decrease...). Methodological principles for planification and interpretation of subgroups analyses in a clinical trial are presented in this methodological paper. Recommendations are proposed to assist in the interpretation of results of subgroups analyses.

Introduction

À l'ère de la médecine personnalisée et de l'émergence des thérapies ciblées, il est clairement reconnu que l'effet d'un traitement ne peut plus être considéré comme homogène dans la population. La stratégie thérapeutique étant adaptée aux caractéristiques des patients, des analyses en sous-groupes sont généralement réalisées en complément de l'analyse principale. Elles consistent à évaluer l'effet du traitement dans une sous-population de patients inclus dans un essai clinique. Cette sous-population est définie par des facteurs mesurés avant la randomisation.

Les analyses en sous-groupes sont un sujet récurrent dans la littérature médicale et statistique [1,2]. De nombreuses publications se sont intéressées aux problèmes méthodologiques et à l'interprétation, en particulier, dans le cadre des essais de phase III d'enregistrement. Malgré des recommandations réalisées par le groupe CONSORT (tableau I) [3,4], une revue récente de la littérature a mis en évidence le manque d'uniformité dans l'analyse et la présentation des résultats des analyses en sous-groupes [5]. Sur les 221 articles publiés entre 2011 et 2014, les principales critiques concernent le nombre de sous-groupes testés (78 % avec au moins six sous-groupes), analyses non planifiées (planification dans seulement 31 %) et la méthode d'analyse (test d'interaction utilisé uniquement dans 34 %). Plus récemment, les agences réglementaires ont également publié des recommandations à ce sujet [6]. L'objectif de cet article est de présenter les différentes situations dans lesquelles les analyses en sous-groupes peuvent être réalisées. Les challenges méthodologiques liés à l'implémentation des analyses en sous-groupes et les solutions possibles seront discutés.

Pourquoi réaliser des analyses en sous-groupe ?

Plusieurs raisons peuvent conduire à évaluer l'effet d'un traitement dans un sous-groupe [7] :

- après un essai négatif, le promoteur souhaite « sauver » le traitement expérimental en identifiant un sous-groupe qui aurait un bénéfice à recevoir cette thérapeutique ;

- après un essai positif, le promoteur veut identifier une population de « répondeurs extrêmes » ;
- une agence réglementaire souhaite déterminer si l'effet du traitement sur la population globale est uniquement lié à un sous-groupe, afin de limiter l'autorisation de mise sur le marché à cette sous-population, (par exemple si le bénéfice pour la population globale n'est pas cliniquement pertinent) ;
- une agence réglementaire souhaite déterminer s'il faut restreindre l'autorisation de mise sur le marché à une sous-population en raison d'un profil de toxicité inacceptable pour certains patients ;
- un biomarqueur permettrait d'identifier le profil des patients qui ont un réel bénéfice à recevoir les traitements à l'étude.

Définition des sous-groupes

Le terme sous-groupe est utilisé pour définir un sous-ensemble de la population de l'essai clinique. La définition et le choix des sous-groupes sont primordiaux dans la planification et l'interprétation des résultats. Dans le cas d'une variable catégorielle, un sous-groupe est défini par une modalité (par exemple masculin ou féminin). Dans le cas d'une variable continue (par exemple un marqueur), les sous-groupes sont définis en dichotomisant la variable à l'aide d'une valeur seuil. Par exemple, les récepteurs estrogènes sont définis comme positifs dans le cancer du sein si leur expression est supérieure à 10 %. Les valeurs seuil doivent être le plus souvent possible déterminées en fonction de la pertinence clinique. Les sous-groupes doivent être définis par des paramètres évalués avant randomisation ou du moins avant le début du traitement. Il ne doit pas s'agir de paramètres pouvant être modifiés par le traitement, par exemple modification d'un marqueur à 2 semaines après le début du traitement ou toxicité du traitement. En effet, le critère de jugement peut être corrélé aux observations post-randomisation. Plusieurs publications ont clairement démontré que les évaluations de la survie sans progression en fonction des groupes non répondeurs et répondeurs ne sont pas valides [8]. Il en est de même pour l'observance au traitement. Ce phénomène avait notamment été illustré dans une étude sur le traitement du cholestérol [9]. Les patients du groupe expérimental ayant une observance inférieure à 80 % avaient une augmentation de la mortalité spécifique à 5 ans par rapport aux patients observants (24,6 % vs 15 %). Cette différence était encore plus importante dans le groupe placebo avec une mortalité spécifique de 15,1 % chez les observants contre 28,3 % chez les non-observants. Il n'est pas imaginable de penser que prendre le placebo de façon régulière permettrait de réduire la mortalité. La non-observance au traitement peut être liée dans le bras contrôle à un manque d'efficacité alors que dans le bras expérimental cela peut être en raison de la présence d'effets indésirables. Les raisons de non-observance étant différentes dans les bras de traitement, les caractéristiques des patients observants et non observants peuvent ne plus être comparables.

TABLEAU I

Recommandations du CONSORT concernant la présentation des résultats des analyses en sous-groupes

Recommandations

Les analyses en sous-groupe doivent être planifiées

Les résultats de tous les sous-groupes doivent être présentés

La méthode appropriée pour évaluer l'effet du traitement dans les sous-groupes est le test d'interaction

Elles doivent être limitées à quelques questions cliniquement pertinentes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5697399>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5697399>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)