ANALYSE DES DONNÉES DE SURVIE

Michel Cucherat

Données de survie

- Objectif : montrer que le traitement recul le moment de survenue du décès (ou de n'importe quel événement)
- comparaison des temps moyens de survie

- Nécessite de suivre tous les patients jusqu'au décès
  - quasiment impossible

- A la fin de l'étude, une proportion variable de sujets sont toujours vivants

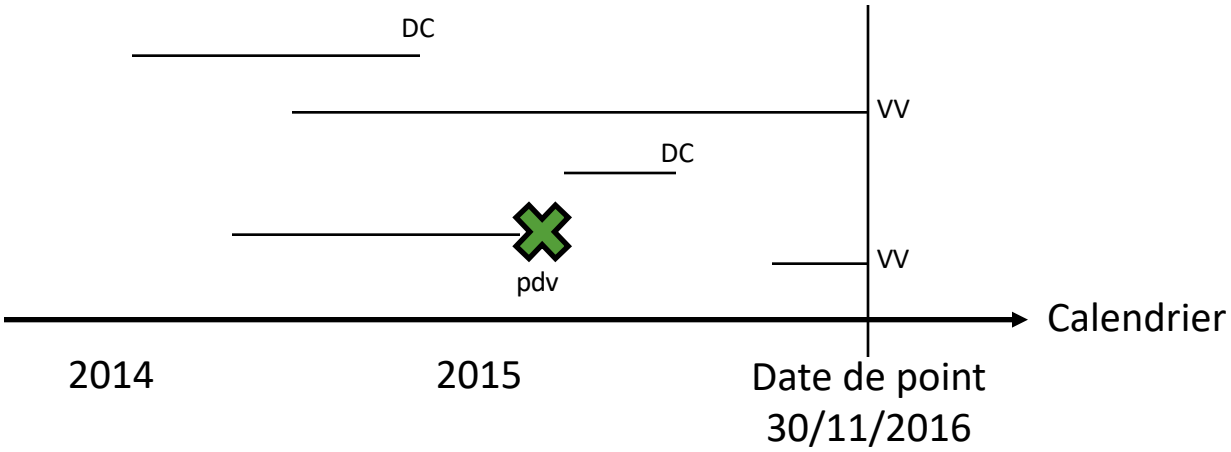
- Durée moyenne de survie
  - moyenne des durées de survie de chaque patient de l'échantillon
- Exemple
  - n = 4 : 6 mois, 2 ans, 3 ans, 10 ans
  - moyenne = 3,9 ans
  - analyse impossible avant 10 ans !!!
  - Moyenne des données partielles est fausse (sous estime)
    - Calcul à 3 ans (3 décès / 4) = 1.83 ans

- En pratique
  - suivi des patients sur une certaine période calendaire
  - arrêt du suivi à une date de point
  - détermination de l'état (VV ou DCD) à la date de point
  - 2 types de données
    - patients DCD avant la date de point : durée de survie (et de suivi)
    - patients toujours vivant à la date de point : durée de suivi

- Censure du suivi
  - patient VV à la date de point :
    - suivi censuré avant la survenue du décès
  - Perdu de vue

Référentiel initial des données

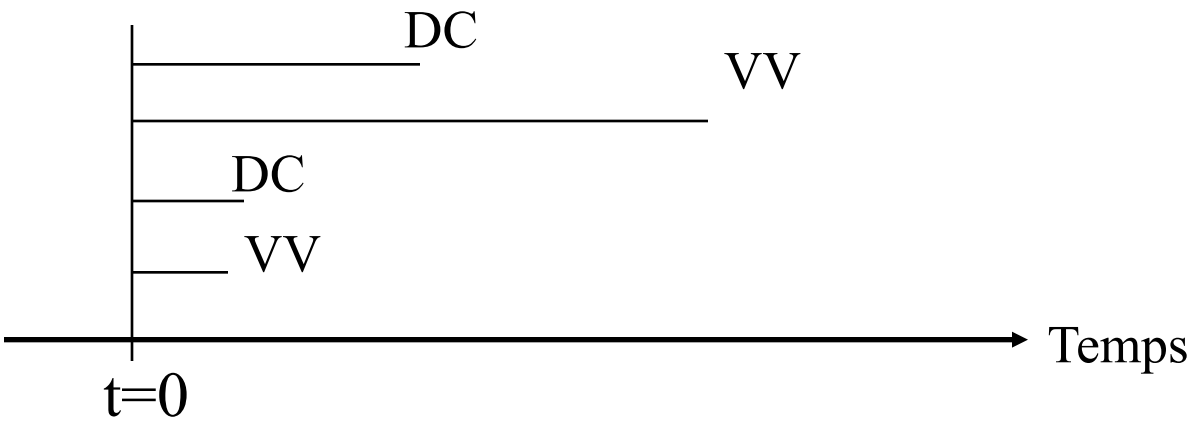
- Temps calendaire



Temps de survie
Temps de suivi

Temps de survie

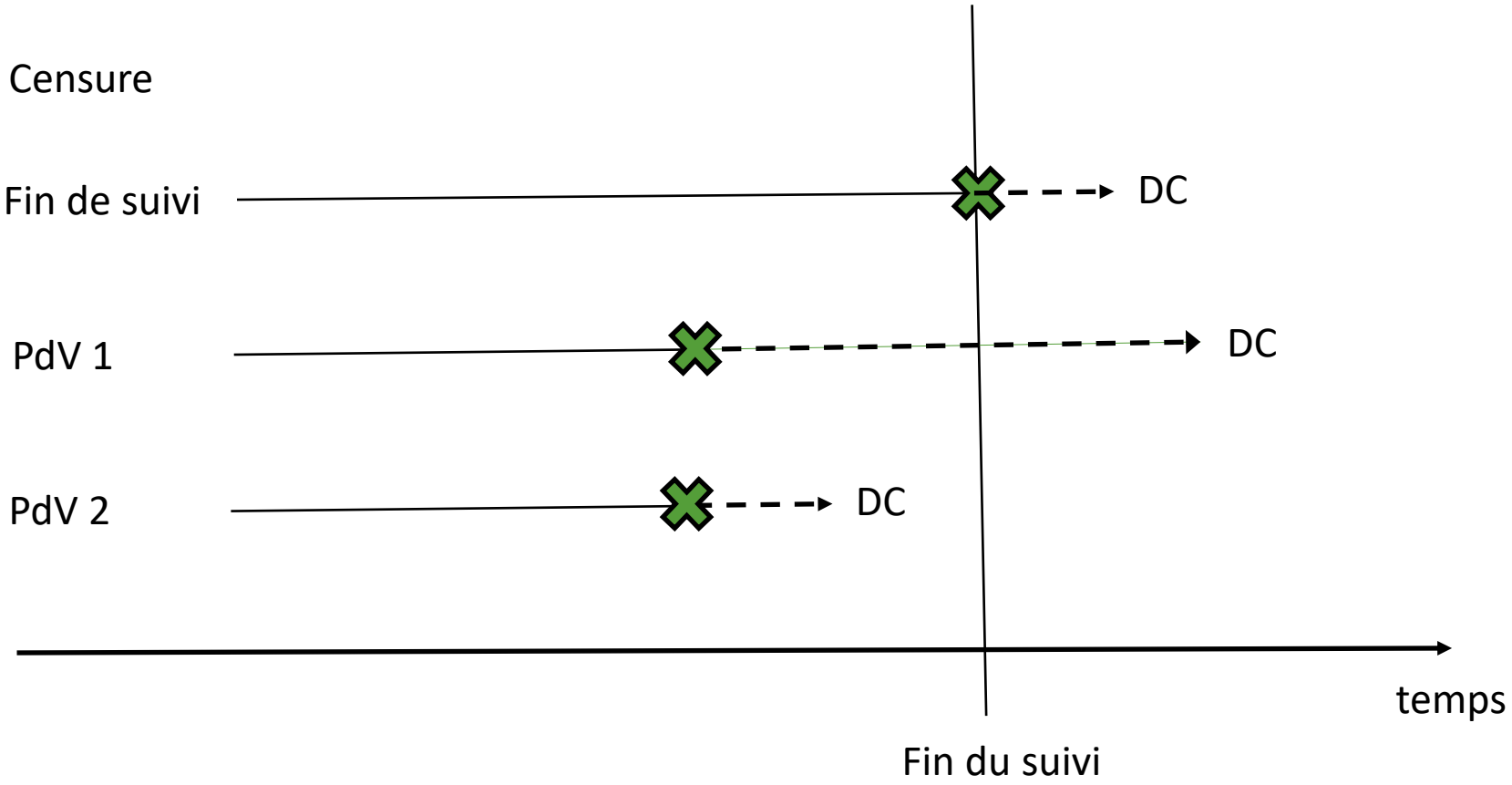
- Abscisse = temps de survie après inclusion



  - pour chaque patient : durée de suivie ou de survie à partir de son t = 0 (inclusion)

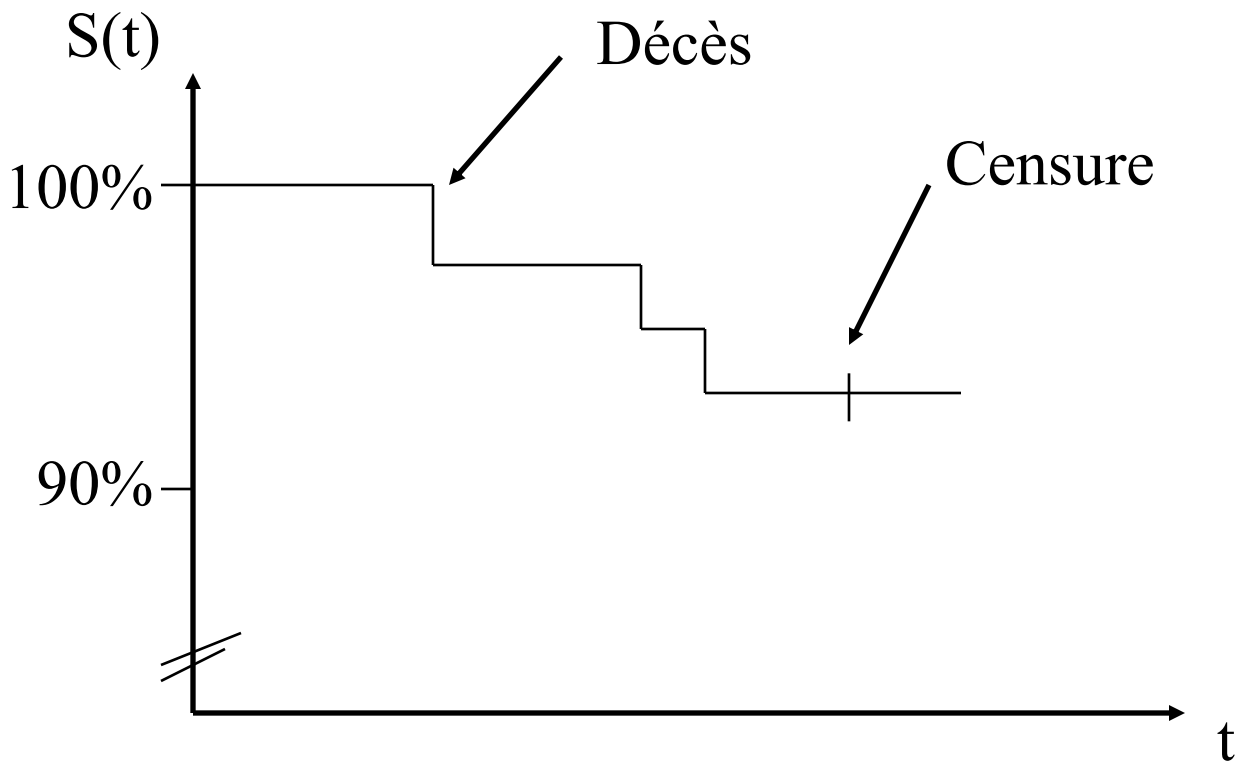
- Autre source de censure : les perdus de vue
  - patients impossibles à contacter à la date de point
  - état à la date de point inconnu
  - date de dernières nouvelles (< date de point)
    - censure à cette date

Les différents types de censures

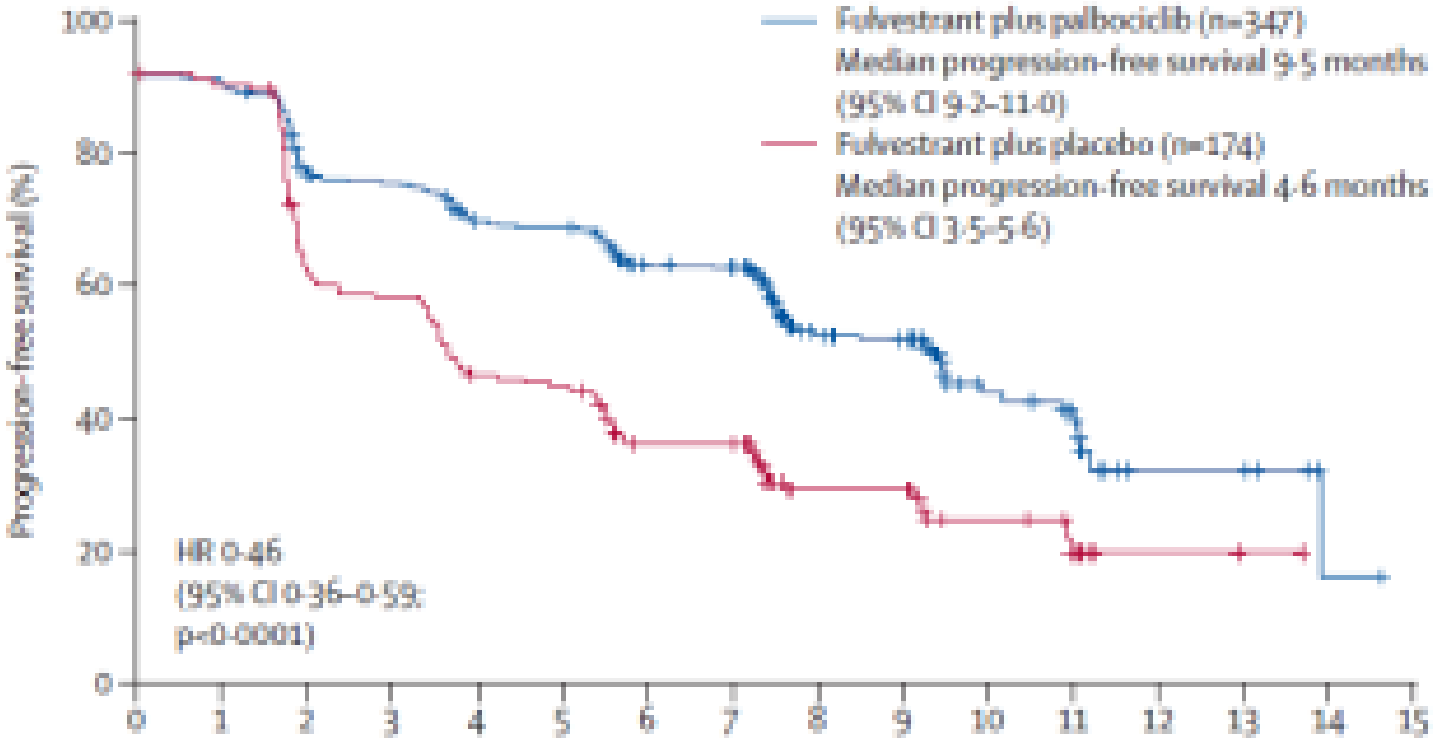


Estimateur de Kaplan Meier

- Courbe en escalier
  - la survie ne change que lorsque survient un décès

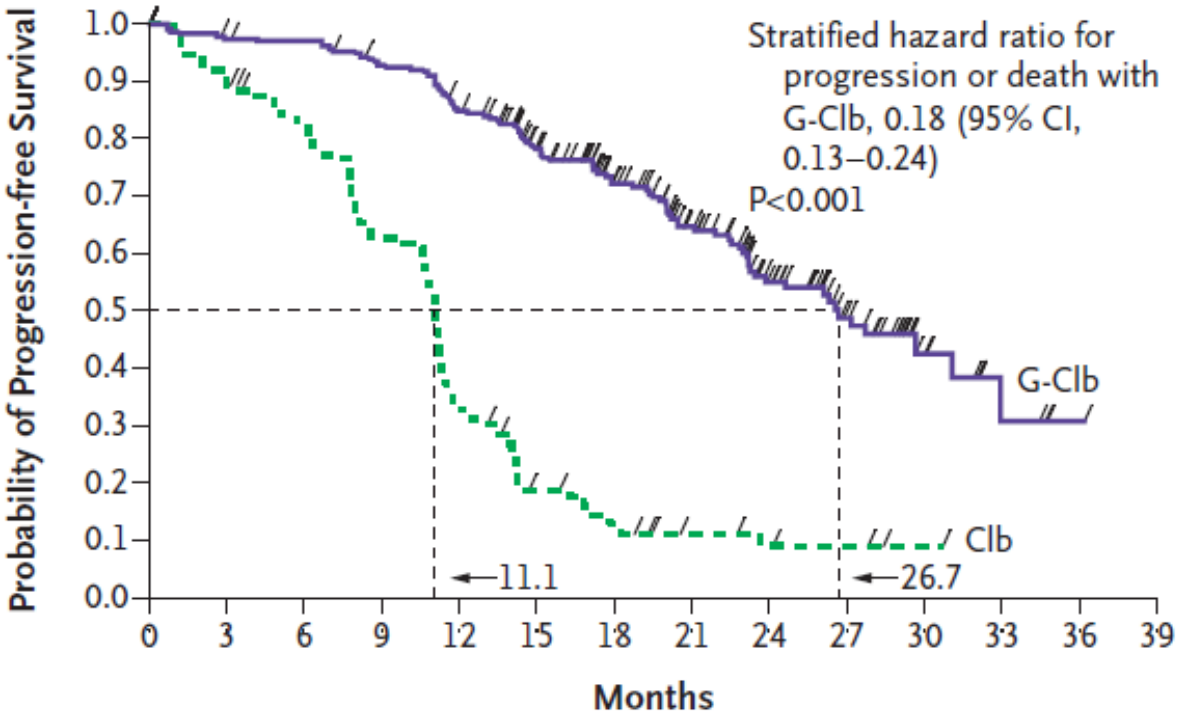


Effet visite



Number at risk																
Fulvestrant plus palbociclib	347	333	281	273	247	244	202	197	91	85	32	23	7	7	1	0
Fulvestrant plus placebo	174	165	112	105	83	80	59	58	22	22	13	7	2	1	0	0

B



No. at Risk

G-Clb	238	220	218	207	188	156	122	93	60	34	12	4	1	0
Clb	118	101	89	68	36	18	11	6	4	3	1	0	0	0

Précision de l'estimation, IC

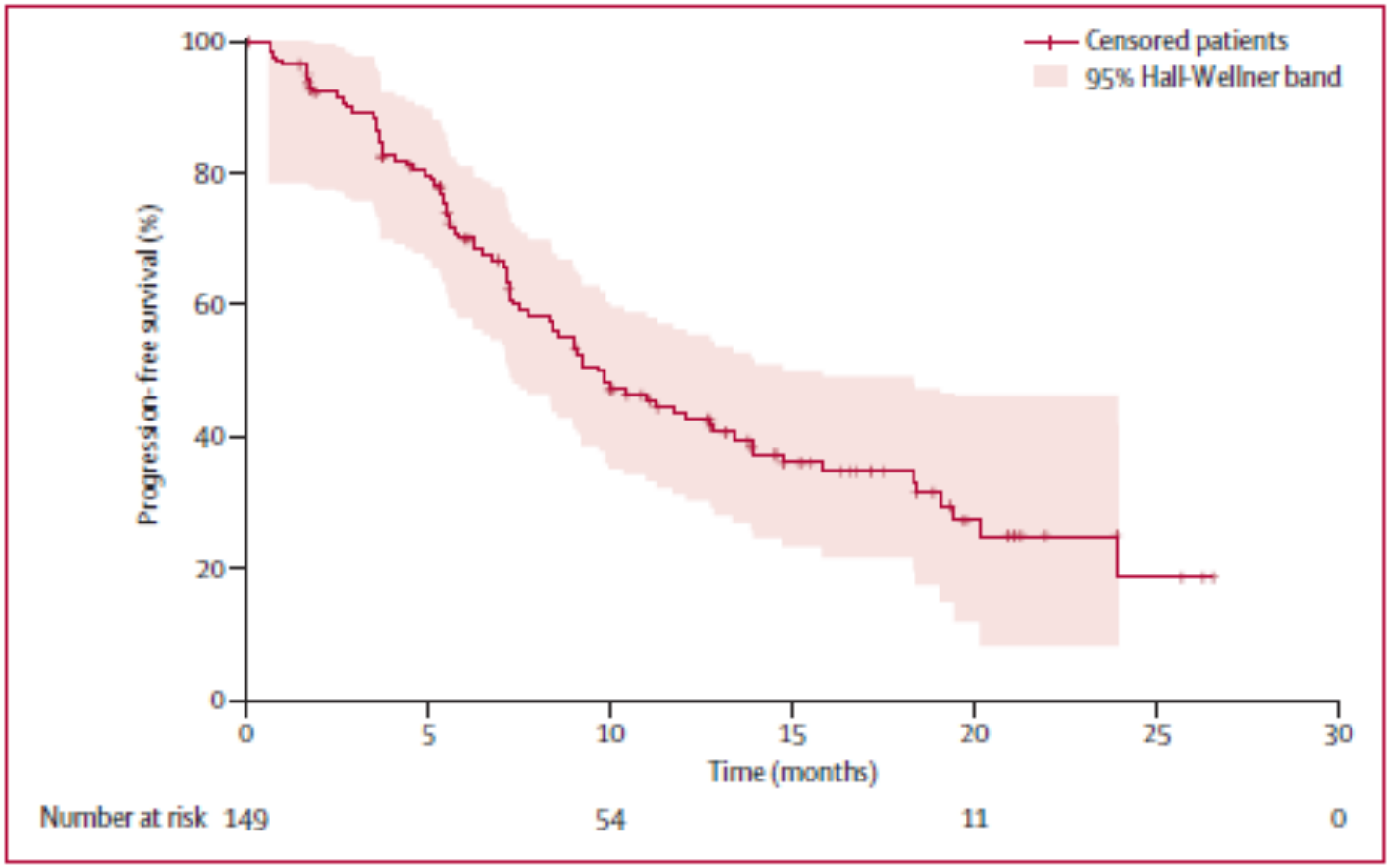


Figure 2: **Kaplan–Meier plot of progression-free survival**
64 patients were censored, of whom 52 remained in follow-up for progression-free survival.

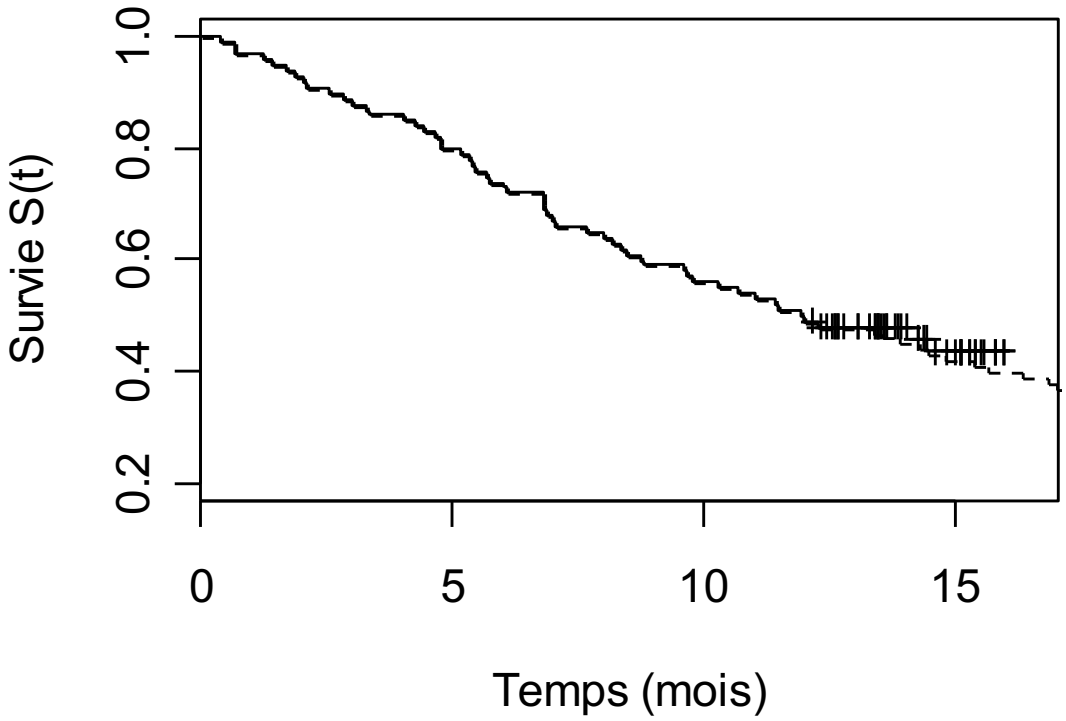
Conséquence des censures

- Diminution de la quantité d'information
  - une censure est non informative pour la durée de survie
  - mais il est partiellement informatif
    - (durée de survie au moins égale à x)
  - Perte de précision
    - la précision diminue au fur et à mesure de l'accumulation des censures

- Biais
  - Les différents types de censure
    - perdus de vue
    - censures à la date de point
  - ne vont pas avoir les mêmes conséquences sur l'estimation en terme de biais

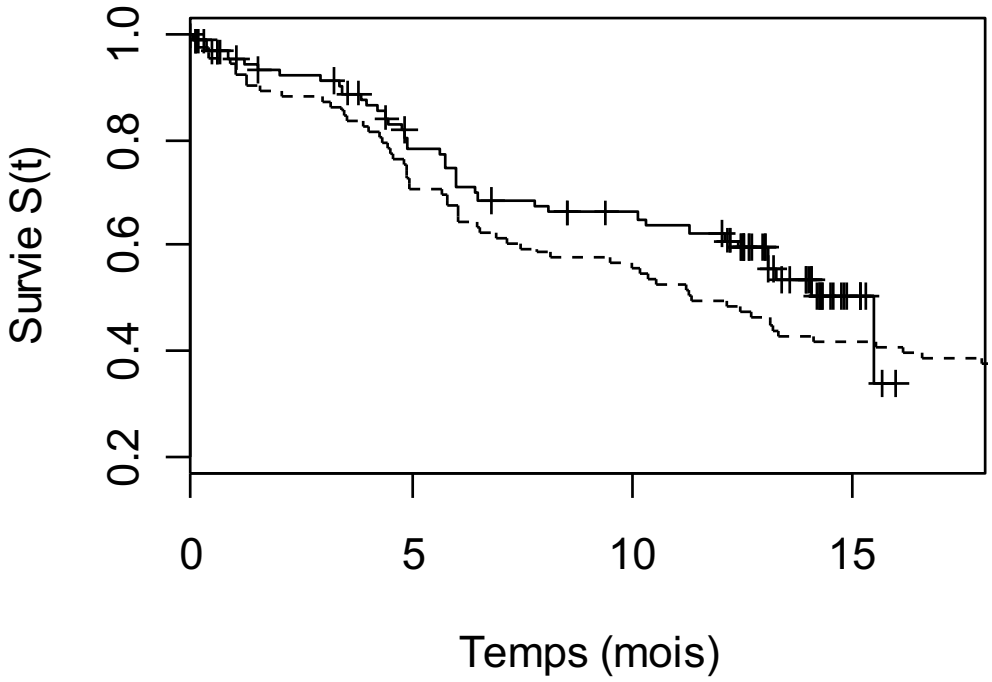
Censures liées au cutoff

- Censures sont liées à la fin de l'essai
- L'étalement des censures correspond à l'étalement des inclusions
- elles n'entraînent pas de biais



Censures non aléatoires

- Correspondent à des perdus de vue ou à des sorties d'essais
- Non indépendantes de l'événement
- Biais dans l'estimation de la courbe



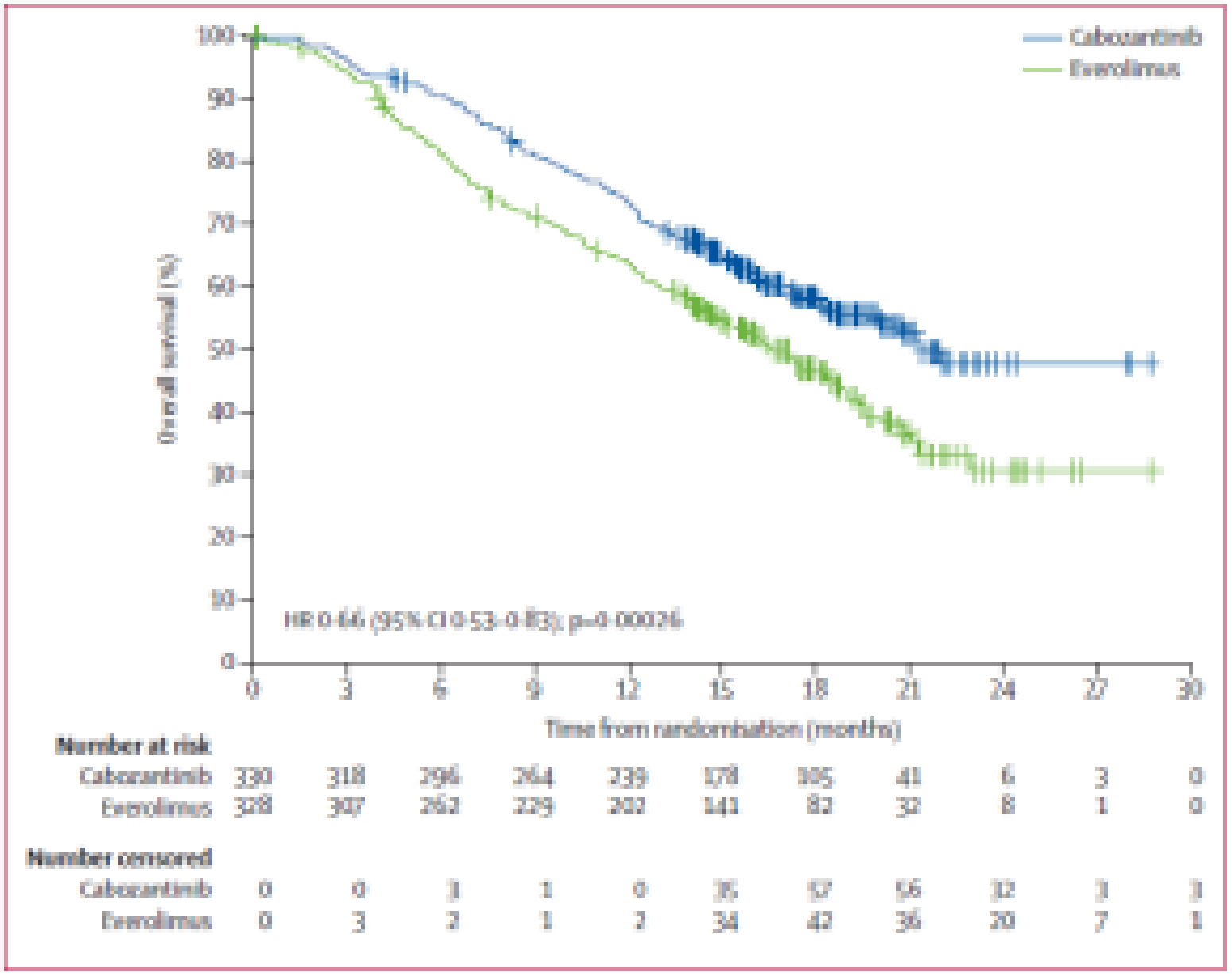
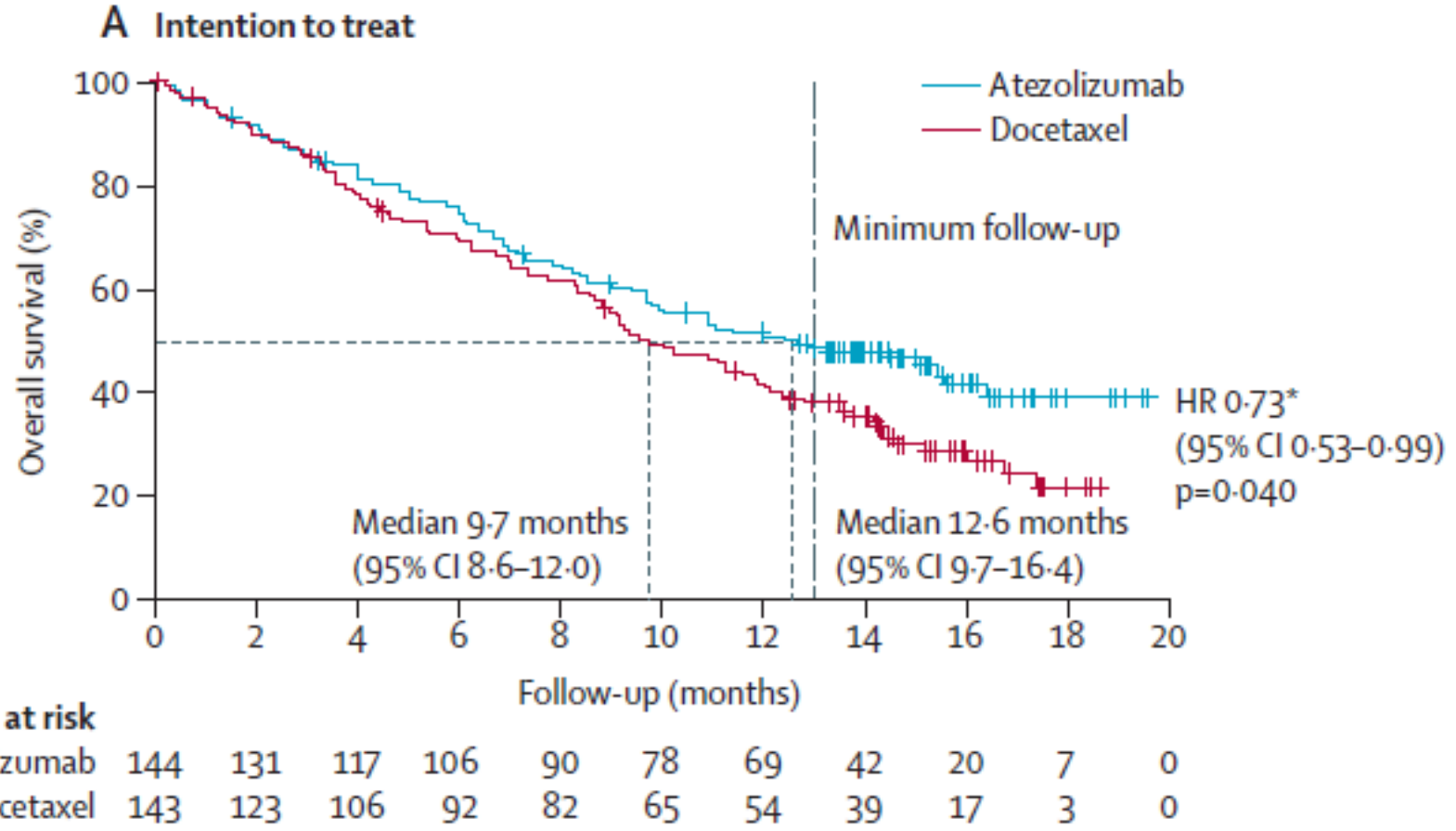


Figure 2: Kaplan-Meier plot of overall survival through Dec 31, 2015

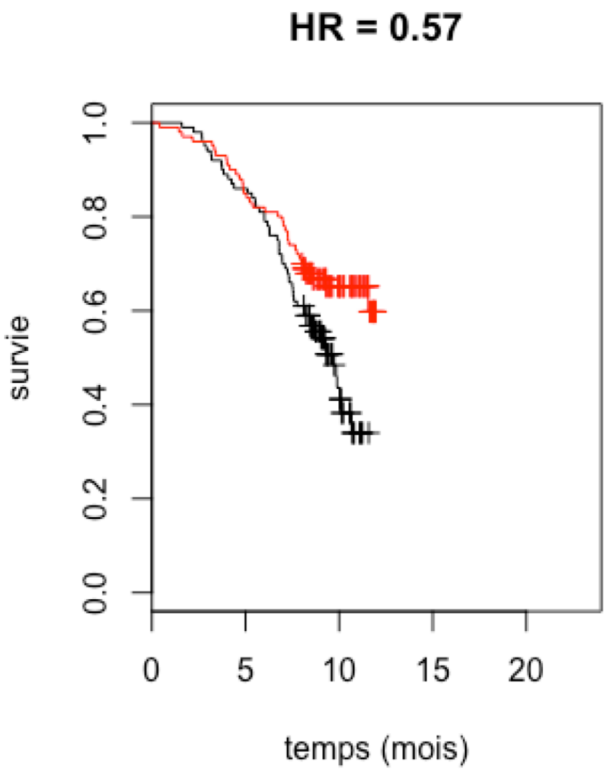
All 658 randomly assigned patients were included in the analysis. The number of patients censored is summarised by interval. HR=hazard ratio.


A Intention to treat
Atezolizumab
Docetaxel
Minimum follow-up
HR 0·73*
(95% CI 0·53–0·99)
p=0·040
Median 9·7 months
(95% CI 8·6–12·0)
Median 12·6 months
(95% CI 9·7–16·4)
Overall survival (%)
Follow-up (months)
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Number at risk
Atezolizumab 144 131 117 106 90 78 69 42 20 7 0
Docetaxel 143 123 106 92 82 65 54 39 17 3 0

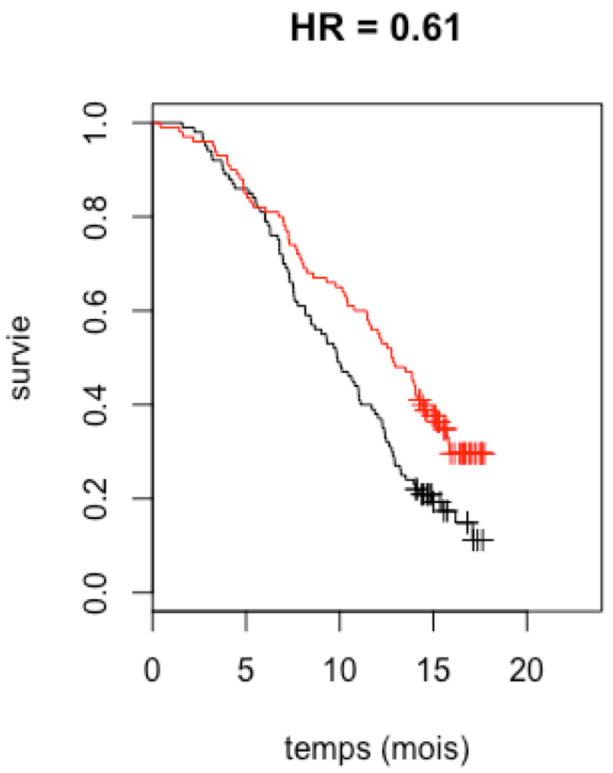
Influence de la date de point

Date de point
assurant un suivi de

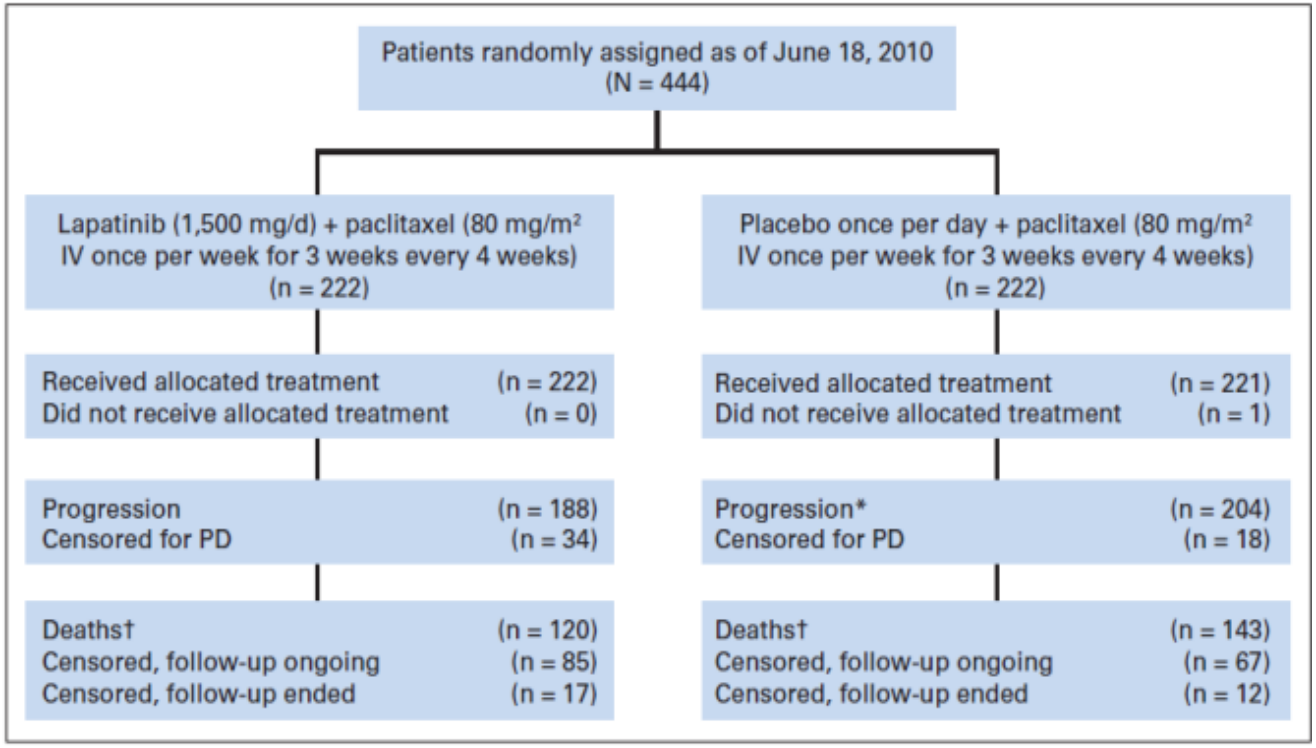
12 mois

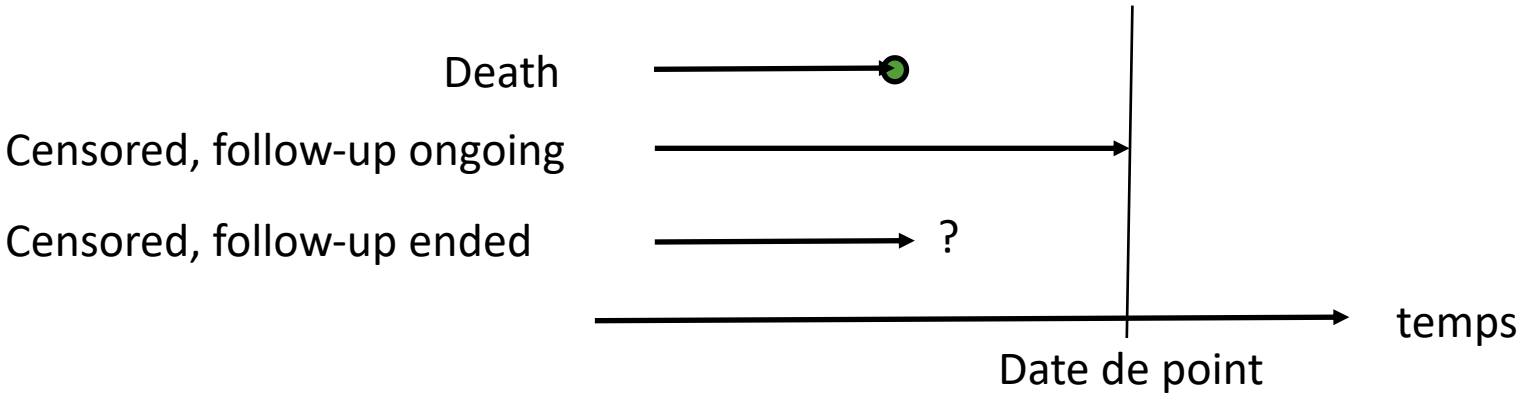


18 mois



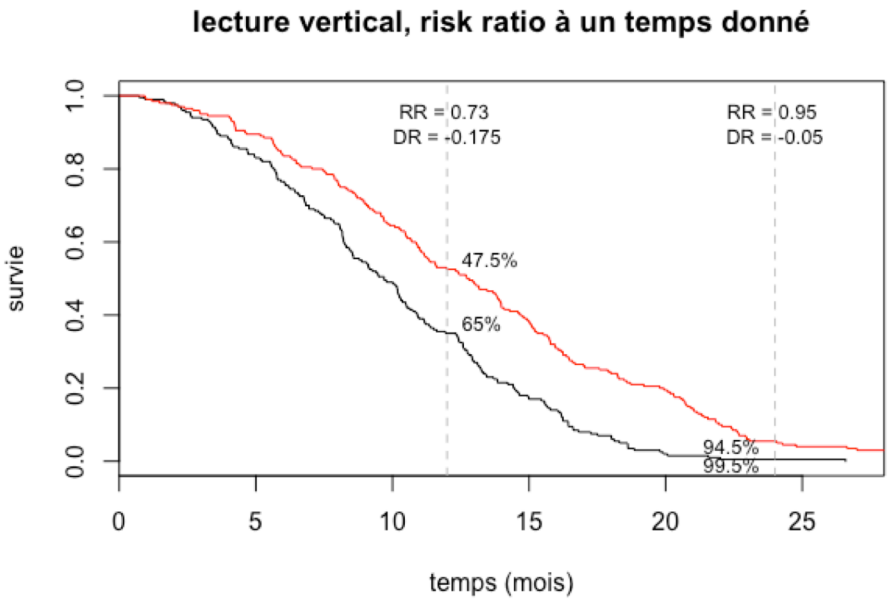
Flow chart


Patients randomly assigned as of June 18, 2010
(N = 444)
Lapatinib (1,500 mg/d) + paclitaxel (80 mg/m²
IV once per week for 3 weeks every 4 weeks)
(n = 222)
Placebo once per day + paclitaxel (80 mg/m²
IV once per week for 3 weeks every 4 weeks)
(n = 222)
Received allocated treatment (n = 222)
Did not receive allocated treatment (n = 0)
Received allocated treatment (n = 221)
Did not receive allocated treatment (n = 1)
Progression (n = 188)
Censored for PD (n = 34)
Progression* (n = 204)
Censored for PD (n = 18)
Deaths† (n = 120)
Censored, follow-up ongoing (n = 85)
Censored, follow-up ended (n = 17)
Deaths† (n = 143)
Censored, follow-up ongoing (n = 67)
Censored, follow-up ended (n = 12)


Death
Censored, follow-up ongoing
Censored, follow-up ended
?
temps
Date de point

Mesures de l'effet du traitement à un temps donné

- Varient en fonction du temps de mesur
- Négligent le fait qu'avec suffisamment toujours
- Les mesures à un temps donné sont fo courbes qui montrent la dynamique d'a cours du temps)
- Pour pallier à ses limites : hazard ratio



Hazard ratio

- Mesure l'effet du traitement globalement
  - et non pas à un temps donné
  - Prends en compte l'information apportée par l'ensemble de la courbe
- Hazard
  - Risque instantané (risque durant une journée pe)
- Hazard ratio
  - HR= 0.5
  - Le risque instantané sous traitement est 0.5 fois celui sans traitement
  - Mesure relative
  - Le hazard peut varier au cours du temps
  - Mais le HR est considéré comme constant

Hazard ratio, interprétation

- HR < 1 (HT < HC)
  - le traitement réduit le hazard
  - effet bénéfique
- HR > 1 (HT > HC)
  - le traitement augmente le hazard
  - effet délétère
- HR = 1 (HT = HC)
  - le traitement est sans effet

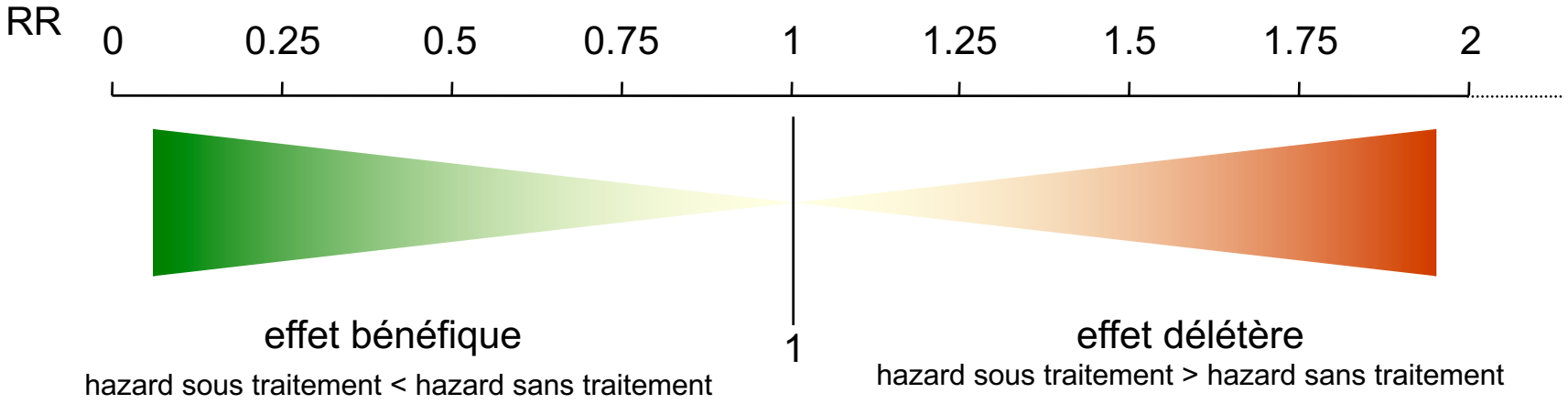
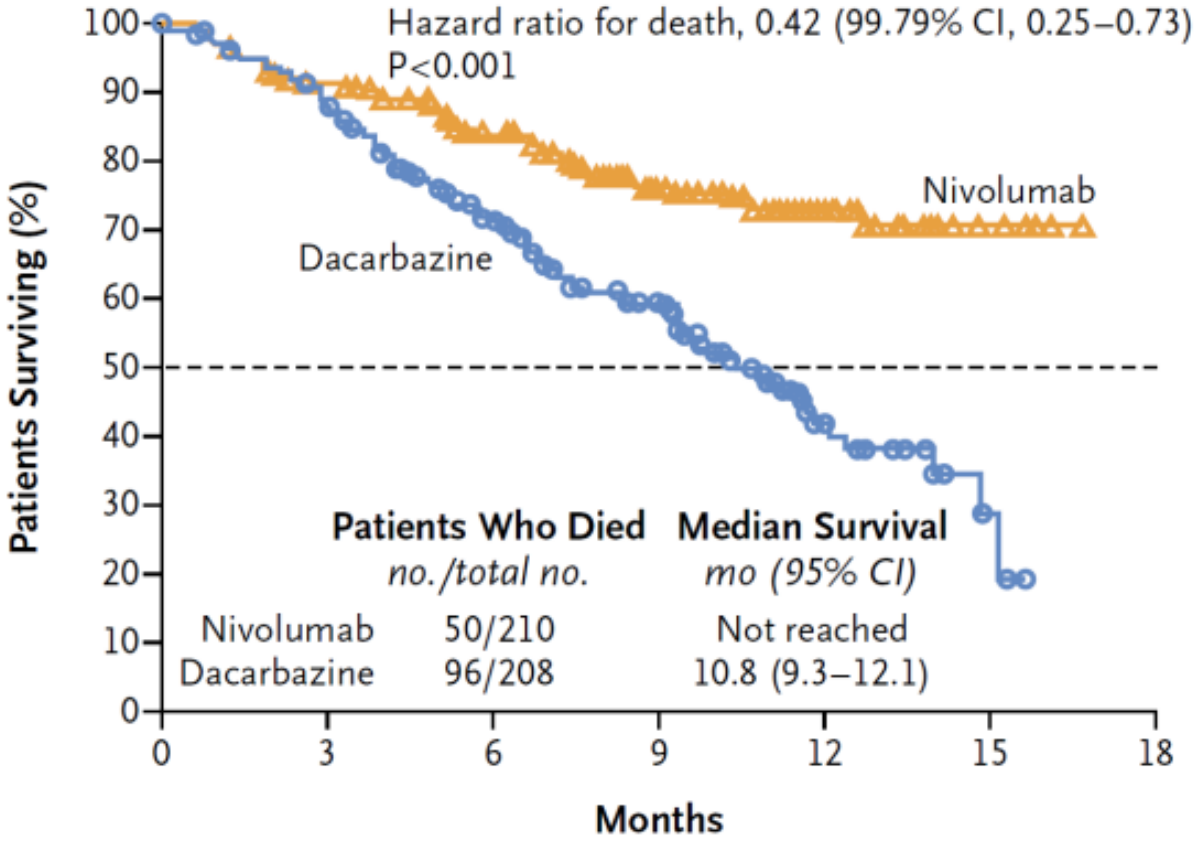


Table 3. Analysis of Efficacy.*

End Point	IFL plus Placebo	IFL plus Bevacizumab	P Value
Median survival (mo)	15.6	20.3	<0.001
Hazard ratio for death		0.66	
One-year survival rate (%)	63.4	74.3	<0.001
Progression-free survival (mo)	6.2	10.6	<0.001
Hazard ratio for progression		0.54	
Overall response rate (%)	34.8	44.8	0.004
Complete response	2.2	3.7	
Partial response	32.6	41.0	
Median duration of response (mo)	7.1	10.4	0.001
Hazard ratio for relapse		0.62	

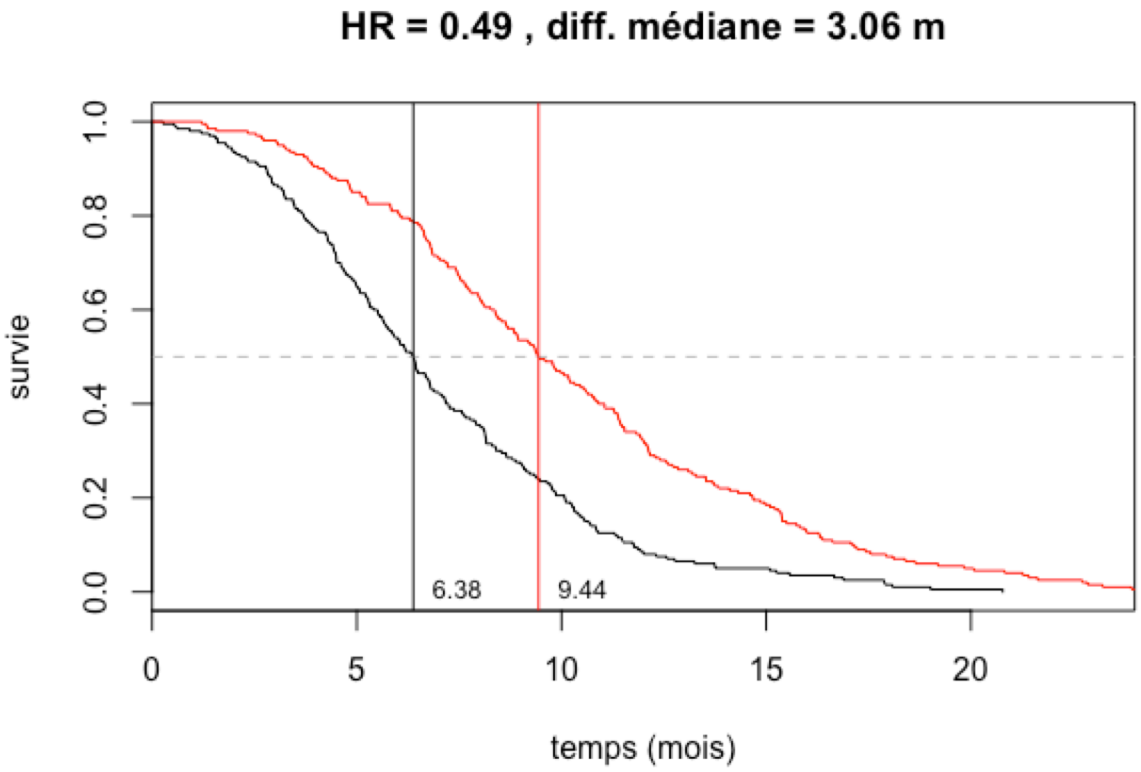
A **Overall Survival**



No. at Risk

Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

La différence des médianes

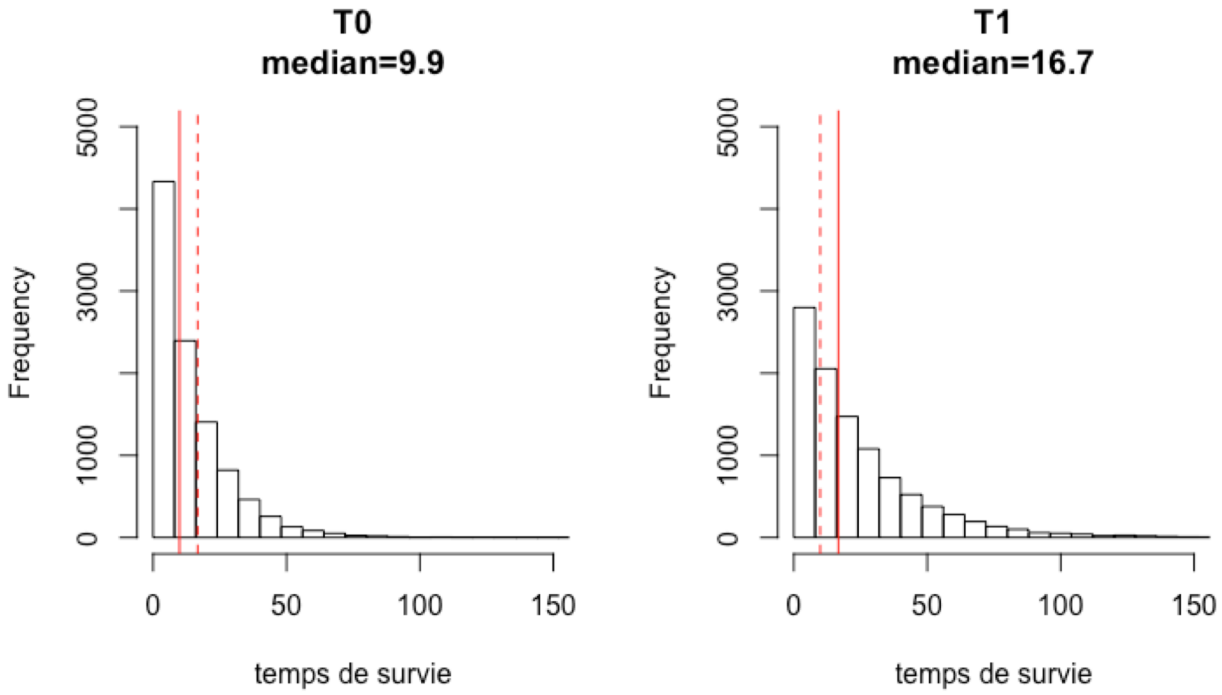


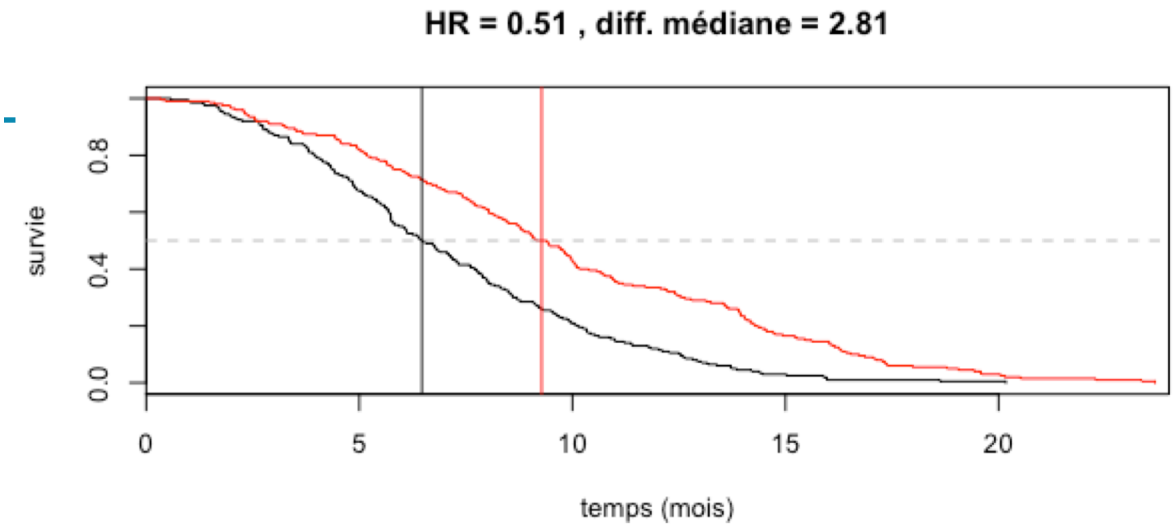
Différence des médianes

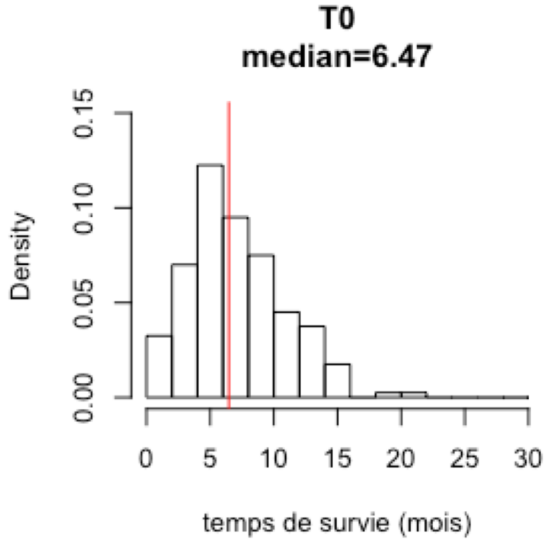
- Interprétation difficile
- Décalage dans la distribution des temps de survie
  - La moitié des sujets on une durée de survie inférieure à la médiane
  - Mutatis mutandis supérieure à la médiane
- Est un paramètre purement populationnelle
- N'a pas de sens au niveau individuel
  - Or son expression en mois donne l'impression que cela a un sens pour la survie des individus qui s'exprime aussi en mois
  - On ne peut pas dire : monsieur le trt augmente votre médiane de survie de 7 mois (c'est un non sens)
- Ne s'applique pas aux individus
  - Mais aux distributions des temps de survie (cf. diapo suivante)
- Mesure un bénéfice absolu
  - Non ajusté sur la médiane de base

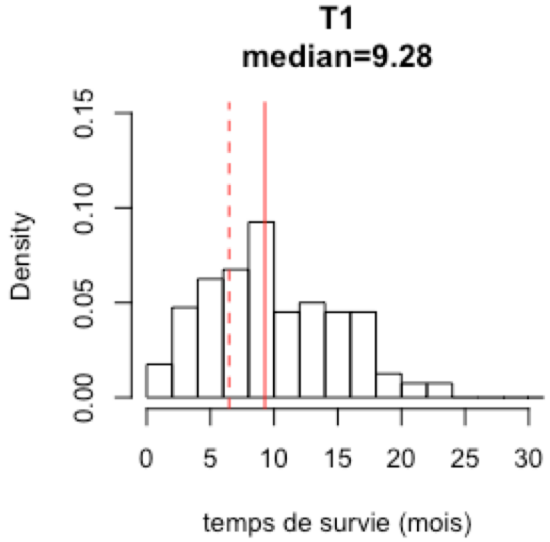
Interprétation de la diff des médiane

- Une augmentation de 7 mois de la médiane de survie
  - Ne signifia pas que la survie des patients est augmentée de 7 mois
  - Signifie que seulement la position centrale de la distribution des temps de survie est décalée de 7 mois









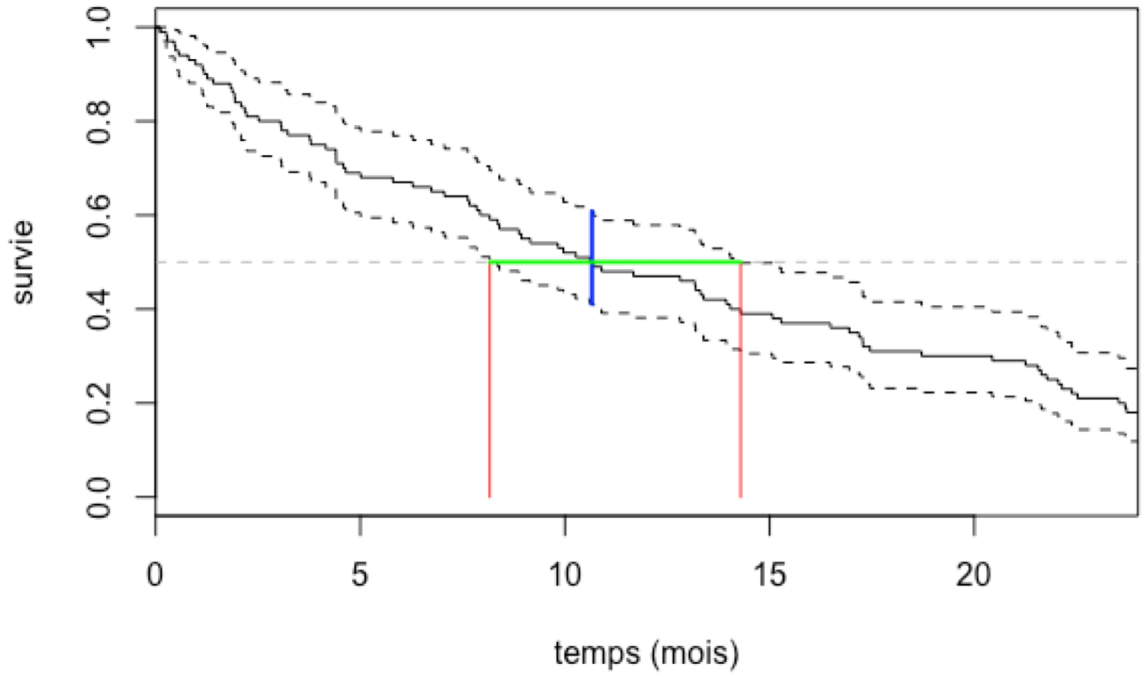
Prop de sujets sous trt avec une survie > médiane sans trt 71%

Limites de la différence de médiane

- Intervalle de confiance très large
  - Voir incalculable
  - Instabilité de la diff des médianes
- Dépend du risque de base = médiane de base
  - À HR identique
  - La diff de médiane est d'autant plus importante que la médiane sans traitement l'est
- La médiane peut être non atteinte
  - Si le traitement présente une grande efficacité
  - Si les patients ont un faible risque
- Surinterprétation fréquente

Mauvaise précision des médianes

- Intervalle de confiance large
  - Car les courbes sont tangentielle à l'horizontale d'ordonnée 0.5
- Bien plus large que l'IC de la survie à t = médiane (vertical)



Conséquence de l'imprécision des diff. De médiane

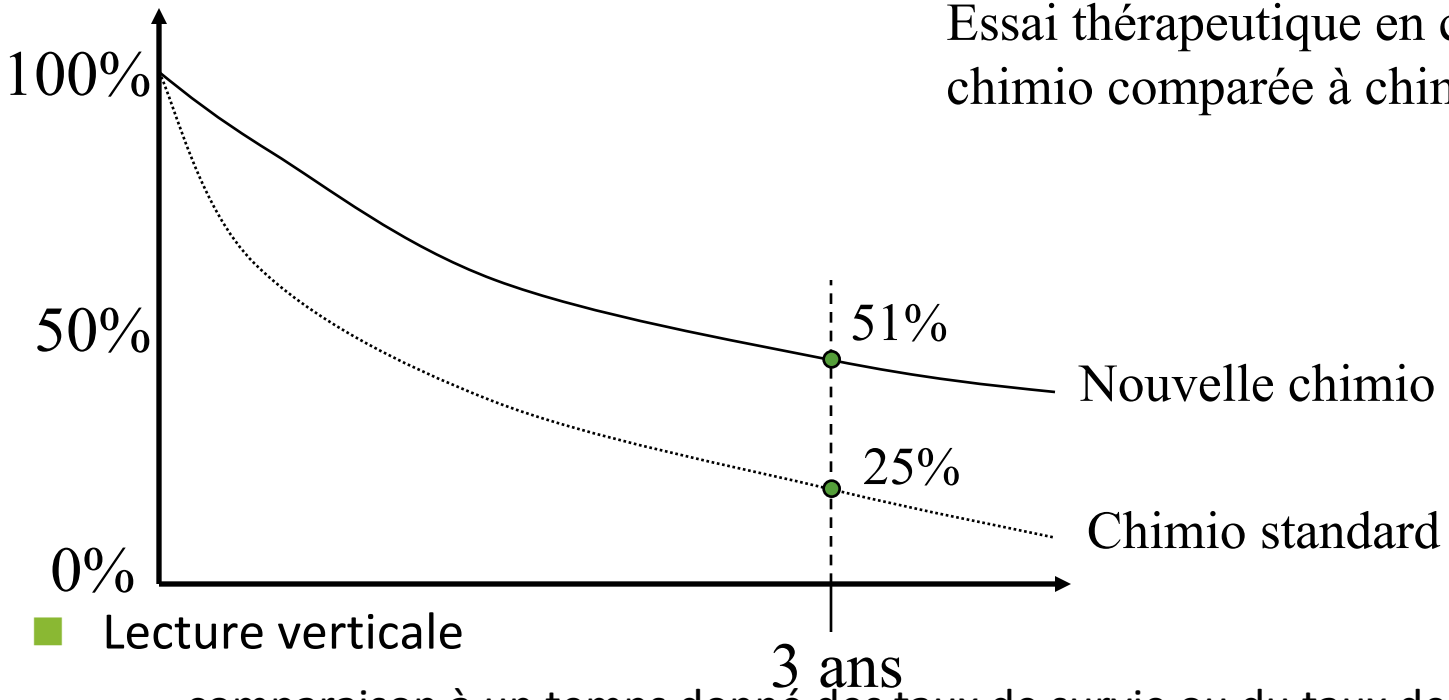
- Quand on caractérise un effet traitement par une valeur de diff. médiane on prend le risque de donner une valeur très différente de la vraie valeur

- Deux traitements ayant le même effet, évalué chez les mêmes patients peuvent obtenir des diff. de médiane très différentes uniquement du fait du hazard
  - La DM n'est pas un moyen fiable pour comparer 2 traitements
    - indépendamment des problèmes de comparabilité des patients entre les 2 études

A la place de la diff. des médianes

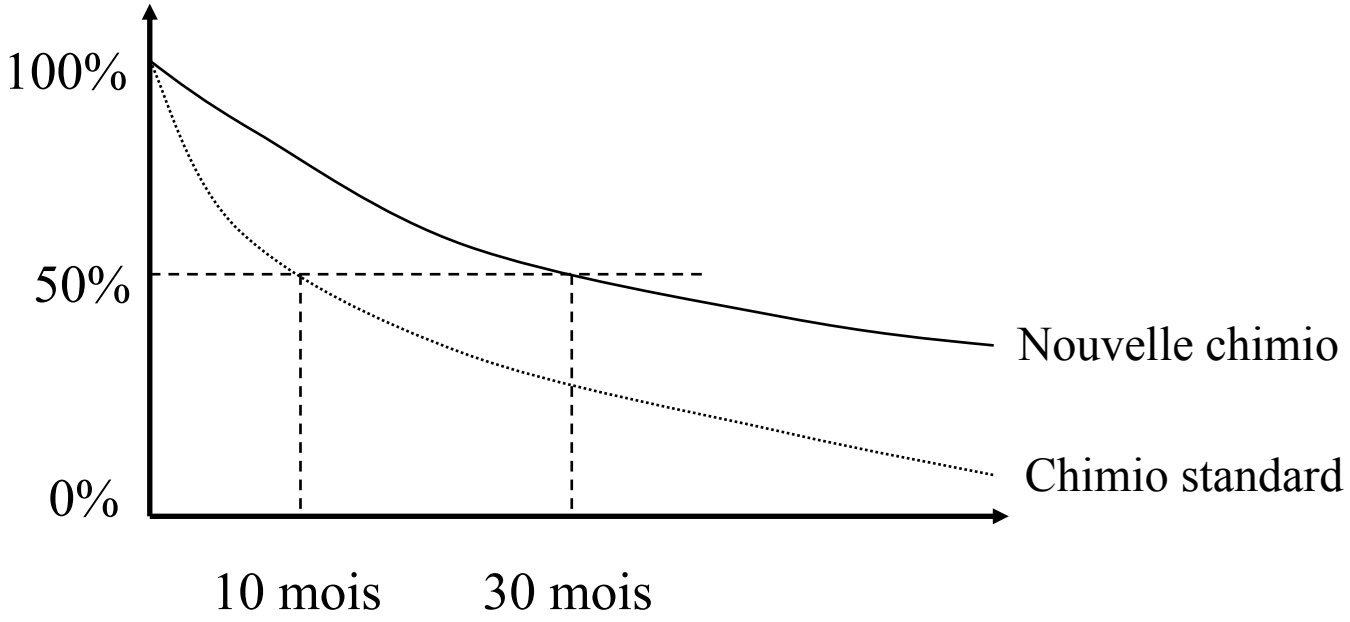
- Appréciation du bénéfice absolu à l'aide de la DR à un temps donné
  - à la place de la diff des médianes
- Avantages
  - Interprétation plus facile (nb d'ev supplémentaires évités pour 100 patients traité à 1 an par rapport au trt contrôle)
  - Cohérente avec les autres domaines de la thérapeutique
- Difficulté
  - Fixation du temps de mesure

Lecture verticale des courbes de survie



- Lecture verticale
  - comparaison à un temps donné des taux de survie ou du taux de décès
  - idem analyse à un temps de suivi donné

Lecture horizontale



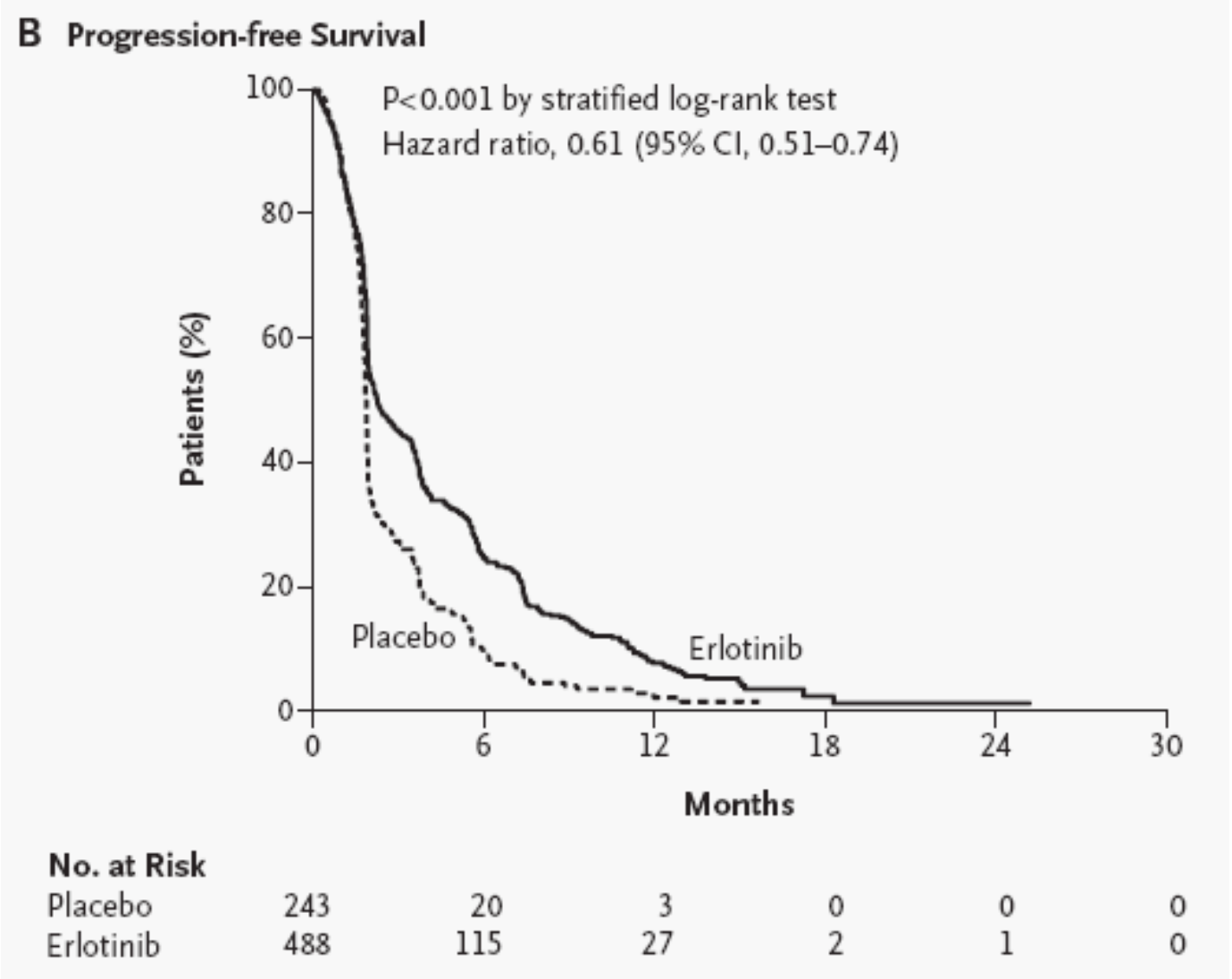
- Le temps t_{50} pour lequel la survie est de 50%
  = médiane des temps de survie
  - 50% des sujets sont DCD, donc ont une durée de survie < t_{50}
  - 50% sont VV, donc ont une durée de survie > t_{50}
- Lecture horizontale
  - augmentation de la médiane de survie liée au traitement

Table 3. Analysis of Efficacy.*

End Point	IFL plus Placebo	IFL plus Bevacizumab	P Value
Median survival (mo) Hazard ratio for death	15.6	20.3 0.66	<0.001
One-year survival rate (%)	63.4	74.3	<0.001

Comparaison de 2 courbes

- Test du Logrank
  - hypothèse nulle : les 2 courbes sont superposées
  - test "globalement" si les 2 courbes sont différentes
  - peut être significatif même si la lecture horizontale ou verticale ne l'est pas
- Modèle de Cox
  - ajustement multivarié


B Progression-free Survival
P<0.001 by stratified log-rank test
Hazard ratio, 0.61 (95% CI, 0.51–0.74)
Patients (%)
100
80
60
40
20
0
Placebo
Erlotinib
0
6
12
18
24
30
Months
No. at Risk
Placebo 243 20 3 0 0 0
Erlotinib 488 115 27 2 1 0