

# Interaction entre l'effet du traitement et une covariable non ordonnée : exemple de la méta-analyse sur données individuelles MACH-NC

Charlotte Baey   Victoria Holostenco   Abderrahmane  
Bourredjem   Jean-Pierre Pignon

Institut Gustave Roussy

Congrès EpiClin - 27 mai 2010

# Plan

- 1 Introduction
- 2 Nouvelle méthode
- 3 Comparaison des méthodes
- 4 Conclusion - Discussion

# Introduction

- Analyse de l'interaction traitement-covariable : permet d'étudier si l'effet du traitement varie selon les différentes valeurs de la covariable considérée (e.g. effet variable selon l'âge, le sexe, ...)

---

1. Fisher et al., *A critical review of methods for the assessment of interactions in individual patient data (IPD) meta-analysis, and guidance for practitioners*, non publié

# Introduction

- Analyse de l'interaction traitement-covariable : permet d'étudier si l'effet du traitement varie selon les différentes valeurs de la covariable considérée (e.g. effet variable selon l'âge, le sexe, ...)
- Dans le cas des méta-analyses sur données individuelles, Fisher et al.<sup>1</sup> fournissent un certain nombre de méthodes, mais mettent en évidence la difficulté liée à l'étude d'une covariable non ordonnée

---

1. Fisher et al., *A critical review of methods for the assessment of interactions in individual patient data (IPD) meta-analysis, and guidance for practitioners*, non publié

# Introduction - la méta-analyse MACH-NC

- La méta-analyse MACH-NC regroupe 87 essais thérapeutiques et 16485 patients, conduits entre 1965 et 2000
- Elle étudie le rôle de la chimiothérapie dans les cancers ORL localement avancés : comparaison chimiothérapie + traitement locorégional (RT, Chirurgie, RT+Chirurgie) *versus* traitement locorégional seul
- 4 localisations tumorales principales : oropharynx, cavité buccale, larynx et hypopharynx

# Introduction

Dans le cadre de la méta-analyse sur données individuelles MACH-NC, l'interaction entre l'effet traitement et la localisation tumorale avait déjà été étudiée<sup>2</sup> :

- un hazard ratio (HR) de l'effet traitement sur la survie toute cause, stratifié sur l'essai, est calculé pour chacune des 4 localisations (oropharynx, cavité buccale, larynx et hypopharynx)

---

2. Jean-Pierre Pignon et al. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients* - Radiotherapy and Oncology 2009

# Introduction

Dans le cadre de la méta-analyse sur données individuelles MACH-NC, l'interaction entre l'effet traitement et la localisation tumorale avait déjà été étudiée<sup>2</sup> :

- un hazard ratio (HR) de l'effet traitement sur la survie toute cause, stratifié sur l'essai, est calculé pour chacune des 4 localisations (oropharynx, cavité buccale, larynx et hypopharynx)
- ces 4 HR sont ensuite comparés par un test d'hétérogénéité

---

2. Jean-Pierre Pignon et al. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients - Radiotherapy and Oncology* 2009

# Introduction

Dans le cadre de la méta-analyse sur données individuelles MACH-NC, l'interaction entre l'effet traitement et la localisation tumorale avait déjà été étudiée<sup>2</sup> :

- un hazard ratio (HR) de l'effet traitement sur la survie toute cause, stratifié sur l'essai, est calculé pour chacune des 4 localisations (oropharynx, cavité buccale, larynx et hypopharynx)
- ces 4 HR sont ensuite comparés par un test d'hétérogénéité

⇒ cette méthode présente l'inconvénient de combiner des comparaisons inter et intra essais

---

2. Jean-Pierre Pignon et al. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients - Radiotherapy and Oncology* 2009



# Nouvelle méthode

La nouvelle méthode proposée consiste à calculer l'interaction traitement/covariable dans chaque essai, puis à calculer une interaction poolée :

- à l'aide d'un modèle de Cox, calcul des HR d'interaction de chaque localisation par rapport à la localisation de référence (l'oropharynx)

# Nouvelle méthode

La nouvelle méthode proposée consiste à calculer l'interaction traitement/covariable dans chaque essai, puis à calculer une interaction poolée :

- à l'aide d'un modèle de Cox, calcul des HR d'interaction de chaque localisation par rapport à la localisation de référence (l'oropharynx)
- ces HR par essai sont ensuite poolés pour obtenir des HR d'interaction globaux

# Nouvelle méthode

La nouvelle méthode proposée consiste à calculer l'interaction traitement/covariable dans chaque essai, puis à calculer une interaction poolée :

- à l'aide d'un modèle de Cox, calcul des HR d'interaction de chaque localisation par rapport à la localisation de référence (l'oropharynx)
- ces HR par essai sont ensuite poolés pour obtenir des HR d'interaction globaux
- on calcule l'hétérogénéité entre les 3 HR d'interaction poolés

# Comparaisons des méthodes

- Pour pouvoir comparer les deux méthodes, les HR de l'effet traitement par localisation obtenus par la méthode classique ont été divisés par le HR de la localisation de référence (oropharynx).

# Comparaisons des méthodes

- Pour pouvoir comparer les deux méthodes, les HR de l'effet traitement par localisation obtenus par la méthode classique ont été divisés par le HR de la localisation de référence (oropharynx).
- ⇒ on obtient ainsi 3 HR d'interaction de chaque localisation par rapport à l'oropharynx, et on peut tester l'hétérogénéité entre ces 3 HR

# Comparaisons des méthodes

- Pour pouvoir comparer les deux méthodes, les HR de l'effet traitement par localisation obtenus par la méthode classique ont été divisés par le HR de la localisation de référence (oropharynx).
- ⇒ on obtient ainsi 3 HR d'interaction de chaque localisation par rapport à l'oropharynx, et on peut tester l'hétérogénéité entre ces 3 HR
- Seuls les essais ayant inclus au moins deux localisations, dont l'oropharynx ont été inclus dans l'analyse

# Comparaisons des méthodes

- Pour pouvoir comparer les deux méthodes, les HR de l'effet traitement par localisation obtenus par la méthode classique ont été divisés par le HR de la localisation de référence (oropharynx).
- ⇒ on obtient ainsi 3 HR d'interaction de chaque localisation par rapport à l'oropharynx, et on peut tester l'hétérogénéité entre ces 3 HR
- Seuls les essais ayant inclus au moins deux localisations, dont l'oropharynx ont été inclus dans l'analyse
- ⇒ 84 comparaisons, 13 095 patients

# Résultats

	Cavité bucale / Oropharynx	Larynx / Oropharynx	Hypopharynx / Oropharynx
	Méthode classique		
HR [95% IC]	1.00 [0.90 - 1.11]	1.03 [0.91 - 1.17]	1.02 [0.91 - 1.15]
p-value	1.0	0.59	0.71
	Nouvelle méthode		
HR [95% IC]	0.96 [0.85 - 1.08]	0.98 [0.84 - 1.13]	1.03 [0.90 - 1.17]
p-value	0.46	0.74	0.88
Test hétérogénéité	0.78	1.0	0.89



# Résultats

- Les résultats sont similaires avec les deux méthodes  $\Rightarrow$  l'interaction traitement - localisation tumorale est non significative

# Résultats

- Les résultats sont similaires avec les deux méthodes  $\Rightarrow$  l'interaction traitement - localisation tumorale est non significative
- Plus de variabilité avec la nouvelle méthode (intervalles de confiance plus larges)

# Résultats

- Les résultats sont similaires avec les deux méthodes  $\Rightarrow$  l'interaction traitement - localisation tumorale est non significative
- Plus de variabilité avec la nouvelle méthode (intervalles de confiance plus larges)
- Seules les comparaisons intra-essais sont prises en compte dans le calcul de l'interaction avec la nouvelle méthode  $\Rightarrow$  permet de tester l'hétérogénéité entre les HR d'interaction au niveau essai

# Conclusion

- La nouvelle méthode proposée permet d'étudier l'interaction entre l'effet du traitement et une covariable discrète non ordonnée

# Conclusion

- La nouvelle méthode proposée permet d'étudier l'interaction entre l'effet du traitement et une covariable discrète non ordonnée
- Elle est simple à mettre en œuvre, mais nécessite le choix d'une catégorie de référence

# Conclusion

- La nouvelle méthode proposée permet d'étudier l'interaction entre l'effet du traitement et une covariable discrète non ordonnée
  - Elle est simple à mettre en œuvre, mais nécessite le choix d'une catégorie de référence
- ⇒ les essais ne contenant pas cette localisation doivent être exclus de l'analyse, ainsi que les essais n'incluant que cette localisation

# Conclusion

- La nouvelle méthode proposée permet d'étudier l'interaction entre l'effet du traitement et une covariable discrète non ordonnée
  - Elle est simple à mettre en œuvre, mais nécessite le choix d'une catégorie de référence
- ⇒ les essais ne contenant pas cette localisation doivent être exclus de l'analyse, ainsi que les essais n'incluant que cette localisation
- Les résultats sont similaires à ceux observés avec la méthode classique

# Perspectives

- Développement de la nouvelle méthode à partir du test du logrank (stage M2 Victoria Holostenco)  $\Rightarrow$  pour permettre d'appliquer la méthode dans le cas de méta-analyse sur données publiées



# Perspectives

- Développement de la nouvelle méthode à partir du test du logrank (stage M2 Victoria Holostenco)  $\Rightarrow$  pour permettre d'appliquer la méthode dans le cas de méta-analyse sur données publiées
- Développer l'utilisation de cette nouvelle méthode dans les prochaines méta-analyses