

## Méta-analyse en réseau sur données individuelles : comparaison du hazard ratio et du bénéfice de survie restreint pour les cancers du nasopharynx.

**Auteurs:** Claire Petit<sup>1,2,3</sup>, Pierre Blanchard<sup>1,2,3</sup>, Jean Pierre Pignon<sup>1,2</sup>, Béranger Lueza<sup>1,2</sup>

### Affiliations:

<sup>1</sup>Gustave-Roussy, Université Paris-Saclay, Service de Biostatistiques et d'Épidémiologie et plateforme de méta-analyse de la Ligue Nationale Contre le Cancer, Villejuif, F-94805, France

<sup>2</sup> Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

<sup>3</sup>Département de Radiothérapie, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, F-94805, France

### Résumé :

**Contexte :** Le bénéfice de survie correspond à la différence de 2 survies moyennes (espérances de vie) exprimé en temps de vie gagné. En pratique, le bénéfice de survie est restreint à un horizon temporel  $t^*$  (en anglais *restricted mean survival time difference*,  $rmstD(t^*)$ ) puisque le suivi est limité dans le temps, en particulier dans les essais cliniques. Un des avantages du  $rmstD(t^*)$  est son interprétation plus intuitive qu'une réduction du risque instantané de décès quantifiée par le hazard ratio (HR). De plus, cette mesure est utilisable en cas de risques non proportionnels. Le  $rmstD(t^*)$  a été appliqué aux méta-analyses sur données individuelles (MADI) (Lueza et al. PLoS One. 2016 Mar 9;11(3):e0150032). L'objectif de cette étude était d'appliquer le  $rmstD(t^*)$  à une MADI en réseau (Ribassin-Majed et al. J Clin Oncol. 2017;35:498) et de comparer les résultats à ceux obtenus avec le HR.

**Méthodes:** Vingt essais comparant radiothérapie (RT) avec ou sans chimiothérapie (CT) chez 5144 patients ayant un cancer du nasopharynx non métastatique ont été inclus. Les traitements ont été regroupés en plusieurs catégories : RT seule (RT), CT d'induction suivie par RT (IC-RT), RT suivie par une CT adjuvante (RT-AC), IC suivie par RT puis par AC (IC-RT-AC), chimio-radiothérapie concomitante (CRT), IC suivie par CRT (IC-CRT) et CRT suivie par AC (CRT-AC). L'estimation du  $rmstD$  a été faite pour la survie globale (SG), à  $t^*=10$  ans, avec la méthode Kaplan-Meier agrégé (agrégation des  $rmstD(t^*)$ , qui correspondent à l'aire entre les deux courbes de Kaplan-Meier, de chaque essai). Si nécessaire, une extrapolation a été réalisée avec la méthode proposée par Brown. Une MADI en réseau fréquentiste avec effets aléatoire a été réalisée. Le p-score a été utilisé pour classer les traitements. L'hétérogénéité et l'incohérence ont été étudiées avec le test global Q de Cochran.

**Résultats:** Le suivi médian était de 7,4 ans (écart interquartile : 6,2 to 11,9). Les 3 traitements qui avaient le plus d'effet en SG avec le  $rmstD$  étaient CRT-AC, IC-CRT, et CRT avec respectivement les p-score suivants : 0,92 ; 0,72 ; 0,64. Il n'y avait pas d'hétérogénéité ( $I^2 = 14,7\%$ ,  $p = 0,29$ ) ni d'incohérence ( $p = 0,33$ ). Les 3 traitements qui avaient le plus d'effet en SG avec le HR étaient CRT-AC, CRT et IC-CRT avec respectivement les p-score suivants : 0,96 ; 0,71 ; 0,63. Nous observons donc une inversion du classement des traitements en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> position entre les 2 méthodes. Sur les 32 HR et  $rmstD$  obtenus dans les *league table*, 27 ont la même interprétation (sens de l'effet du traitement et significativité). Trois ont un sens de l'effet du traitement différent ( $HR < 1$  mais  $rmstD < 0$ ) mais sont toujours non significatifs. Et deux ont le même sens d'effet du traitement mais changent de significativité : comparaison CRT-AC versus IC-RT où  $HR = 0,71$  [IC 95% : 0,55 ; 0,92] alors que  $rmstD = 7,58$  mois [-0,68 ; 15,84] ; comparaison IC-CRT versus RT où  $HR = 0,80$  [0,62 ; 1,04] alors que  $rmstD = 8,71$  mois [0,26 ; 17,16]. L'inversion d'ordre du classement est expliquée en partie par ce changement et également par une modification du sens de l'effet du traitement dans la comparaison IC-CRT avec CRT où  $HR = 0,96$  [0,72 ; 1,27] alors que  $rmstD = -1,04$  mois [-9,73 ; 7,65].

**Conclusion:**  $rmstD$  et HR conduisent globalement à des résultats identiques, même si un changement dans le classement est observé. Les raisons de ces différences seront discutées.

**Réponse à:** Claire Petit, MD, PhD student, e-mail: [claire1.petit@gustaveroussy.fr](mailto:claire1.petit@gustaveroussy.fr)