

A21393GC

Séquence thérapeutique optimale et mortalité

Application de l'analyse en landmark aux données de vie réelle

Gwendoline CHAIZE-POINSOT,
Benjamin GRENIER,
Hélène DENIS, Éléonore
HERQUELOT-VILLARD
Heva, Lyon, France

INTRODUCTION

En analyse de survie, les covariables dépendantes du temps compliquent souvent l'estimation des effets du traitement ou des facteurs pronostiques. L'analyse Landmark propose une approche pragmatique consistant à définir un moment fixe (le « landmark ») et à limiter l'analyse aux individus encore à risque à ce moment-là. L'objectif est de présenter un cadre pragmatique pour la mise en œuvre de l'analyse Landmark afin d'évaluer les associations entre les séquences de traitement et la mortalité ultérieure toutes causes confondues, et d'illustrer son application à travers une étude de l'impact du traitement sur la mortalité, à l'aide de données réelles issues du système national de données de santé (SNDS) français.

CONCLUSION

Ce travail montre comment l'analyse Landmark permet d'estimer les associations entre **l'évolution des séquences thérapeutiques** et **la mortalité ultérieure**, tout en tenant compte des expositions dépendantes du temps. Dans cette illustration, les séquences à traitement unique étaient généralement associées à des risques plus faibles par rapport au **traitement A** avant 3 ans, tandis que les combinaisons présentaient des risques plus élevés, avec des contrastes s'accroissant après 3 ans. Bien que l'inférence soit limitée aux patients ayant survécu jusqu'à chaque temps pré-défini, **l'analyse Landmark** est une approche simple, robuste et largement accessible, offrant des **résultats clairs et interprétables**, pour traiter les covariables dépendantes du temps dans les études, ainsi que différents outcomes potentiels.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les équipes de la direction de la stratégie, des études et des statistiques, du département accès, traitement et analyse de la donnée et des demandes externes de la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) pour l'extraction des données.

Abréviations

IC : Intervalle de confiance ; **KM** : Kaplan meier ; **SNDS** : Système national des données de santé

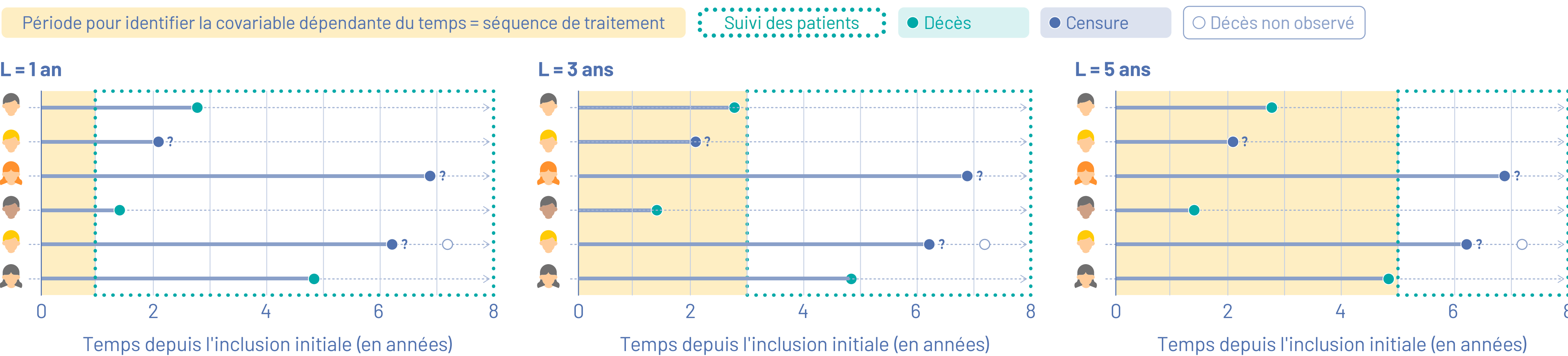
MÉTHODE

Le design de cette analyse Landmark vise à évaluer les effets des traitements à 1, 3 et 5 ans après l'initiation. À chaque temps pré-défini **L** du Landmark, le jeu de données comprenait les patients vivants et non censurés au moment **L**.

Tout d'abord, des courbes de Kaplan-Meier ont été établies pour chaque ensemble de données. Seules les séquences thérapeutiques comptant au moins cent patients à risque sont représentées sur les courbes KM (pour une meilleure lisibilité).

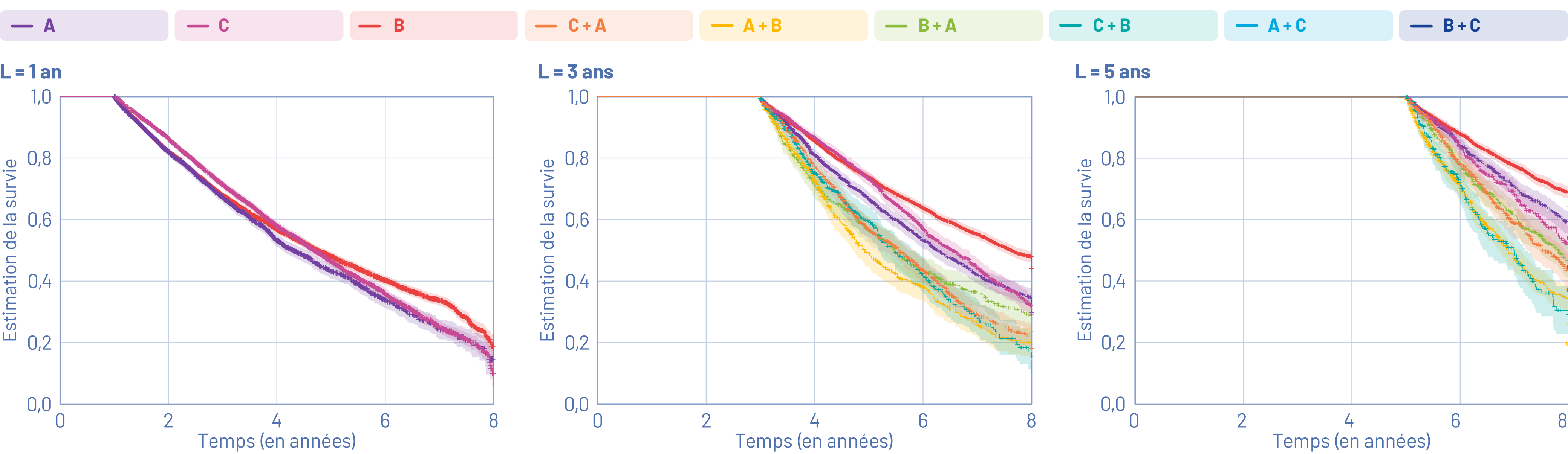
Ensuite, des modèles de Cox ajustés en fonction de la séquence thérapeutique ont été utilisés. L'exposition d'intérêt était la séquence thérapeutique, définie comme les deux traitements les plus récents avant le temps pré-défini **L** du Landmark. Dans l'analyse principale, le **traitement A** servait de référence ; les séquences comprenaient les traitements **B** et **C**, ainsi que des combinaisons (par exemple, A puis B). À chaque temps pré-défini **L** du Landmark, l'estimation était l'association entre la séquence thérapeutique au temps **L** et la mortalité toutes causes confondues, chez les patients à risque au temps **L**.

Schéma représentatif de l'analyse Landmark



RÉSULTATS

Courbe de Kaplan-Meier



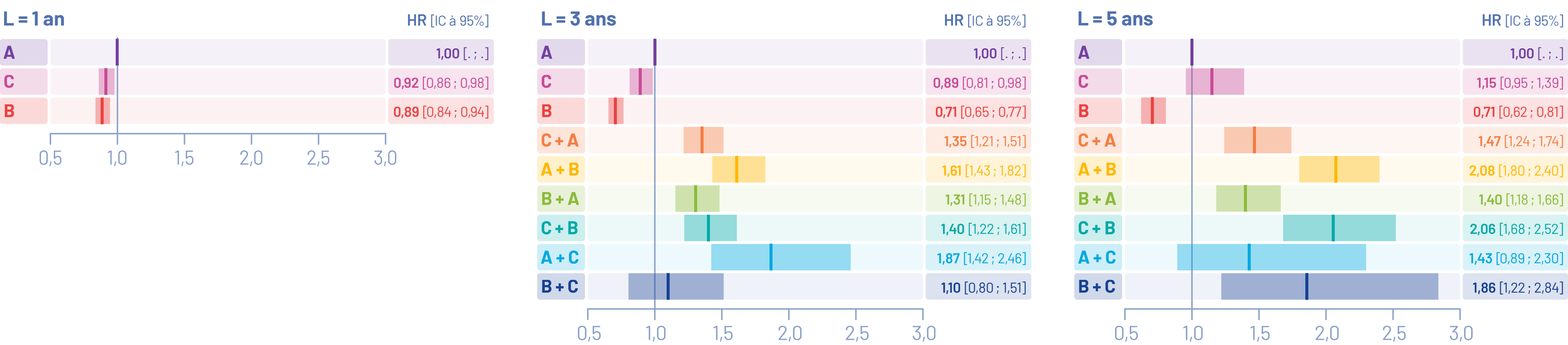
Nombre de patients à risque

L = 1 an									
Temps en années	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Total		15 549	11 112	7 656	5 063	3 132	1 723	699	7

L = 3 ans									
Temps en années	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Total				11 326	8 012	5 510	3 642	2 256	1 306

L = 5 ans									
Temps en années	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Total						6 154	4 177	2 720	1 696

Modèle de Cox

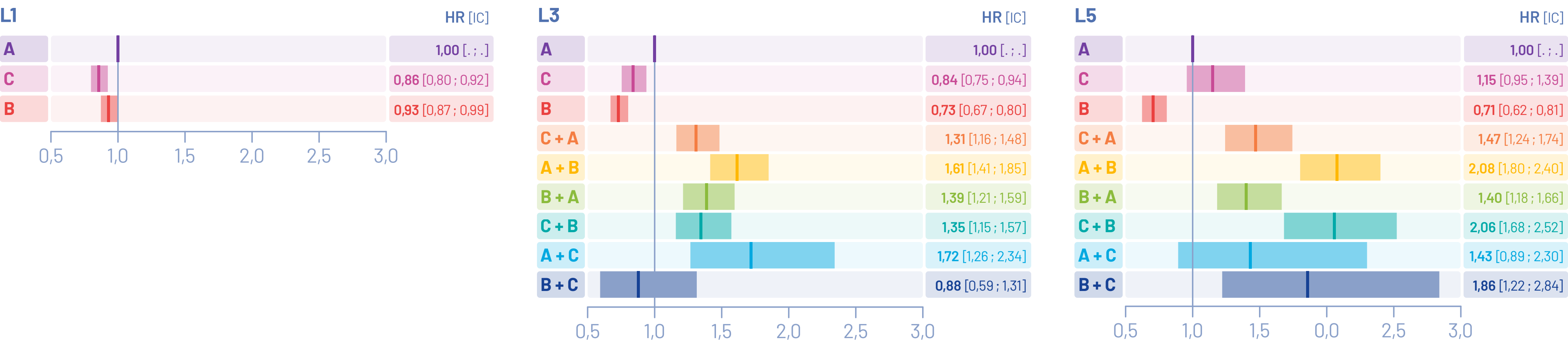


Les patients ayant suivi le **traitement B** ont systématiquement présenté une meilleure survie que ceux ayant suivi le **traitement A**, avec un rapport de risque (HR) variant entre 0,89 et 0,71. Les patients ayant suivi le **traitement C** ont présenté une meilleure survie que ceux ayant suivi le **traitement A** à 1 an et à 3 ans, avec un rapport de risque (HR) oscillant autour de 0,90. Les patients ayant suivi le **traitement A + B** ont présenté un risque de décès plus élevé que ceux ayant suivi le **traitement A** à 3 ans et à 5 ans, avec un rapport de risque (HR) de 1,61 et 2,08.

CONTRÔLES

Risques proportionnels

Les risques proportionnels ont été évalués à l'aide des résidus de Schoenfeld. L'effet de chaque covariable restait constant sur une période de 3 ans, à l'exception du **traitement C**. Les rapports de risque issus des modèles de Cox tronqués à 3 ans sont relativement proches de ceux du modèle initial.



À 1 an, le rapport de risque du **traitement B**, calculé sur l'ensemble de la période de suivi, était de 0,89 [0,84 ; 0,94] ; en limitant l'analyse à une durée maximale de suivi de 3 ans, l'association est légèrement plus forte, avec un rapport de risque de 0,93 [0,87 ; 0,99].

Analyses de sensibilités

L'analyse de sensibilité a consisté à exclure les patients décédés dans le mois suivant leur inclusion au temps pré-défini **L** du Landmark, ces décès étant considérés comme survenus peu après le moment de référence. Tous les résultats restent cohérents. À 1 an, le HR du **traitement B** est de 0,89 [0,84 ; 0,94] avec une p-value de 0,0001 et les analyses de sensibilité montrent un HR de 0,89 [0,84 ; 0,95] avec une p-value de 0,0002.