



Interprétation : comment décider en cas de données manquantes ?

Ou plutôt comment éviter d'avoir des données manquantes...

Clara Locher
PH en pharmacologie clinique
CHU de Rennes

Prise de décisions

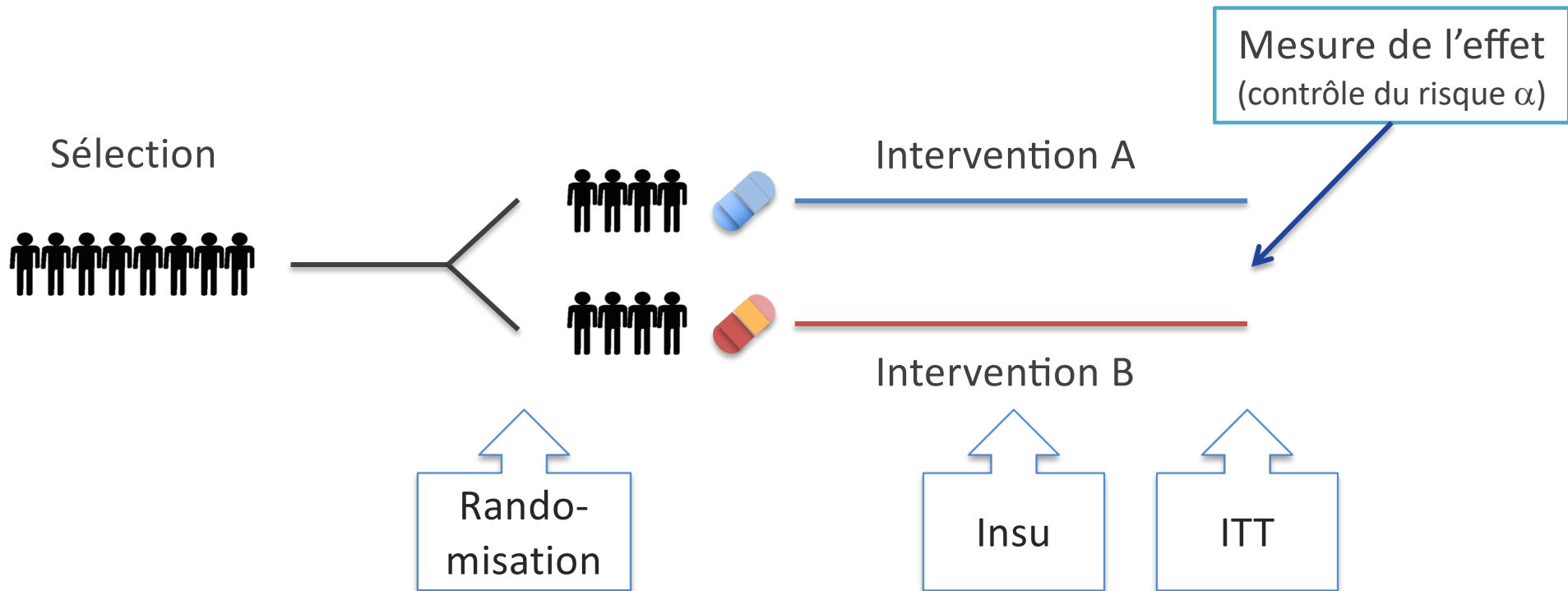
- AMM | accès au remboursement | place dans la stratégie thérapeutique
 - Fondées sur des données robustes, non à risque de biais
 - Biais : risque de conclure à tort à l'efficacité d'un traitement

Comment décider en cas de données manquantes ?



Principes méthodologiques des études pivots

- Minimiser les risques de biais



Comment décider en cas de données manquantes ?

Intention-de-traiter

- **Tous les patients randomisés sont analysés** dans leur groupe de randomisation,

– Y compris si déviations :

- mauvaise observance du traitement étudié,
- prise du traitement de l'autre groupe,
- prise d'un traitement non autorisé dans le cadre de l'essai,
- le patient est inclus à tort,

– Doit également être pris en compte :

- perdu de vue,
- critère de jugement non mesuré.

PAS DE SORTIE
DM D'ETUDE

Full analysis set

Comment décider en cas de données manquantes ?

Effets des données manquantes sur les résultats

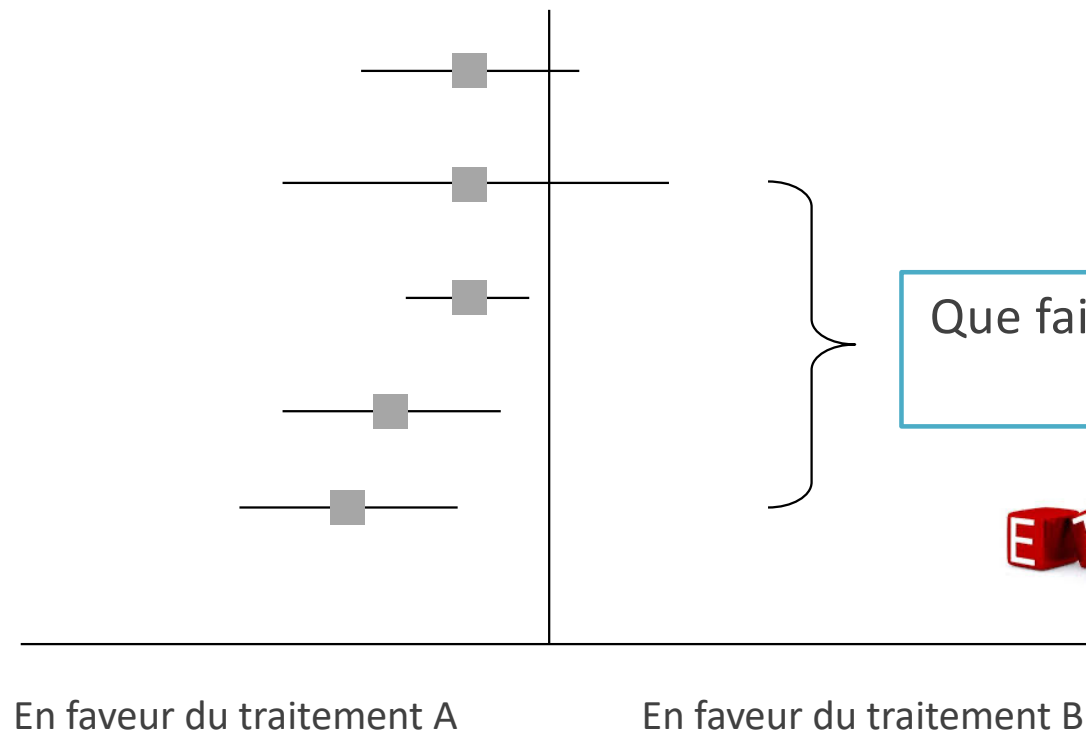
ITT

↓ puissance

↓ variabilité

∅ comparabilité

≠ population cible



Que fait-on du résultat ?



Comment décider en cas de données manquantes ?

Prévention : tout mettre en œuvre pour ↓ MD

- Au moment de la **planification** de l'étude

SOC in the treatment of DFUs.⁶ Using a 10 % superiority margin, alpha of 0.05, and power of 0.8, a sample size of 40 was calculated. After adjusting for an assumed **lost to follow-up rate of 20 %** the sample size was increased to 48 subjects.

– Augmenter le NSN pour tenir compte des perdus de vue ?

-  puissance
- Sans résoudre les problèmes de biais



Comment décider en cas de données manquantes ?

Prévention : tout mettre en œuvre pour ↓ MD

- Au moment de la **planification** de l'étude
 - Identifier les raisons des éventuelles MD
 - Déroulement de l'étude ?
 - *i.e., visite hebdo vs trimestrielle*
 - Adapter le déroulement de l'étude : le + proche du suivi habituel
 - Nombre d'objectifs | CJ secondaires | exploratoires ?
 - *i.e., XXX questionnaires de QoL toutes les semaines*
 - *i.e., analyse ancillaire physiopathologique*
 - Se focaliser sur les objectifs | critères en rapport avec la QR

} « manip touffue
– manip foutue »

Comment décider en cas de données manquantes ?

Prévention : tout mettre en œuvre pour ↓ MD

- Au moment de la **planification** de l'étude
 - Identifier les raisons des éventuelles MD
 - Critère de jugement ?
 - *i.e., score SOFA J7. Quid des patients décédés avant évaluation ?*
 - » *≠ MD mais ne pas prendre en compte ces patients dans l'analyse*
=> risque de biais majeur
 - Anticiper les évènements intercurrents qui entrent en compétition avec le critère de jugement
 - Variables disponibles sur les bases de données médico-administratives ?

Comment décider en cas de données manquantes ?

Prévention : tout mettre en œuvre pour ↓ MD

- Au moment de la conduite de l'étude
 - Investigateurs
 - Echanger avec le patient : il est un **partenaire** de la recherche
 - Minimiser le recrutement de patients à risque de MD
 - « Aller vers » [UMIC]
 - **Arrêt traitement ≠ arrêt suivi**
 - Souhait d'arrêter le traitement, le suivi ou retirer son consentement
 - » Echanger pour en comprendre les raisons
 - » Possibilité d'alléger le suivi [CJP et |ou cliniquement pertinent]

Comment décider en cas de données manquantes ?

Prévention : tout mettre en œuvre pour ↓ MD

- Au moment de la conduite de l'étude
 - TEC | ARC | CDP | DM
 - Conception du CO
 - *As simple as possible*
 - Collecter toutes | uniquement les données utiles
 - Mise en place : **arrêt traitement ≠ arrêt suivi**
 - Identifier et corriger les MD
 - Minimiser délai visite | monitoring

Comment décider en cas de données manquantes ?

Anticipation : dès le protocole | PAS

- Plusieurs méthodes pour prendre en compte les MD
 - Aucune « universelle »
 - Peuvent donner des résultats \neq
 - L'analyse principale doit être choisie a priori
 - et non data-driven...
 - Réunion de Qualité des Données en aveugle
 - Ne corrige pas nécessairement le biais

Comment décider en cas de données manquantes ?

Anticipation : dès le protocole | PAS

KALM-1 : NCT03422653 et KALM-2 : NCT03636269

Patients	<ul style="list-style-type: none">• IRC sous hémodialyse• Prurit modéré à sévère [WI-NRS > 4 en sachant que 0 = pas du prurit]
Intervention	<ul style="list-style-type: none">• Difélikéfaline [12 semaines en double aveugle puis extension en ouvert]
Control	<ul style="list-style-type: none">• Placebo
Outcome	<ul style="list-style-type: none">• Worst Itching-Numerical Rating Scale [WI-NRS]<ul style="list-style-type: none">• Evalué quotidiennement puis la moyenne hebdomadaire est calculé si ≥ 4 évaluations• CJP correspond au % de patients avec une réduction ≥ 3 points sur le WI-NRS entre baseline et 12 semaines

Worst Itching Over the Past 24 Hours

Please indicate the intensity of the **WORST ITCHING** you experienced over the past 24 hours

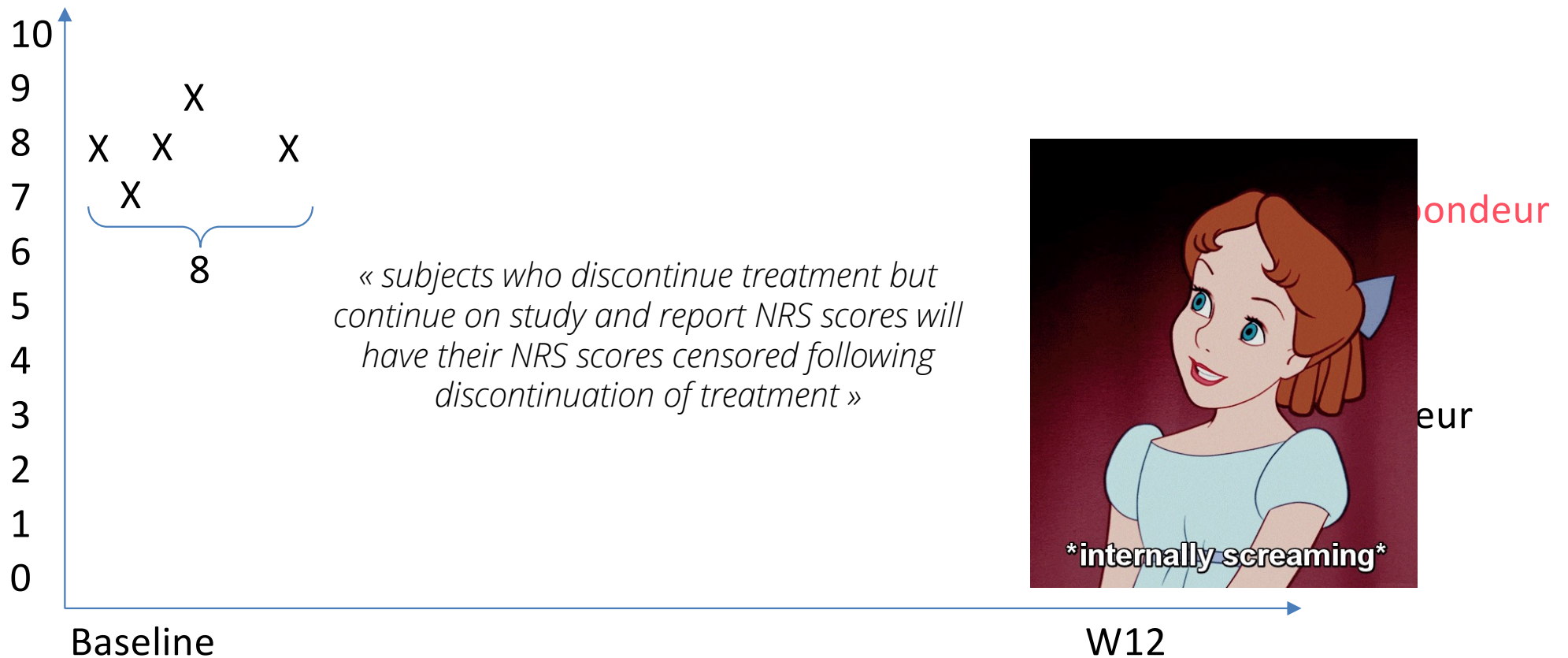
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NO ITCHING WORST ITCHING IMAGINABLE

Mild Moderate Severe

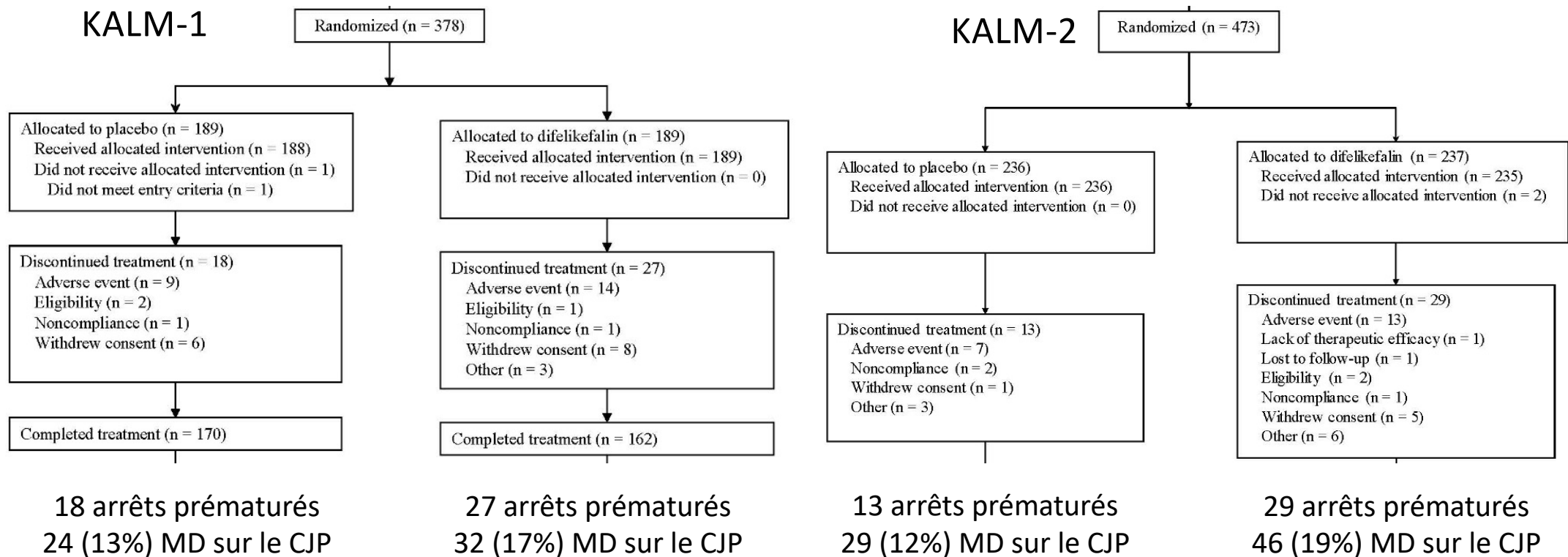
Comment décider en cas de données manquantes ?

Anticipation : dès le protocole | PAS



Comment décider en cas de données manquantes ?

Anticipation : dès le protocole | PAS



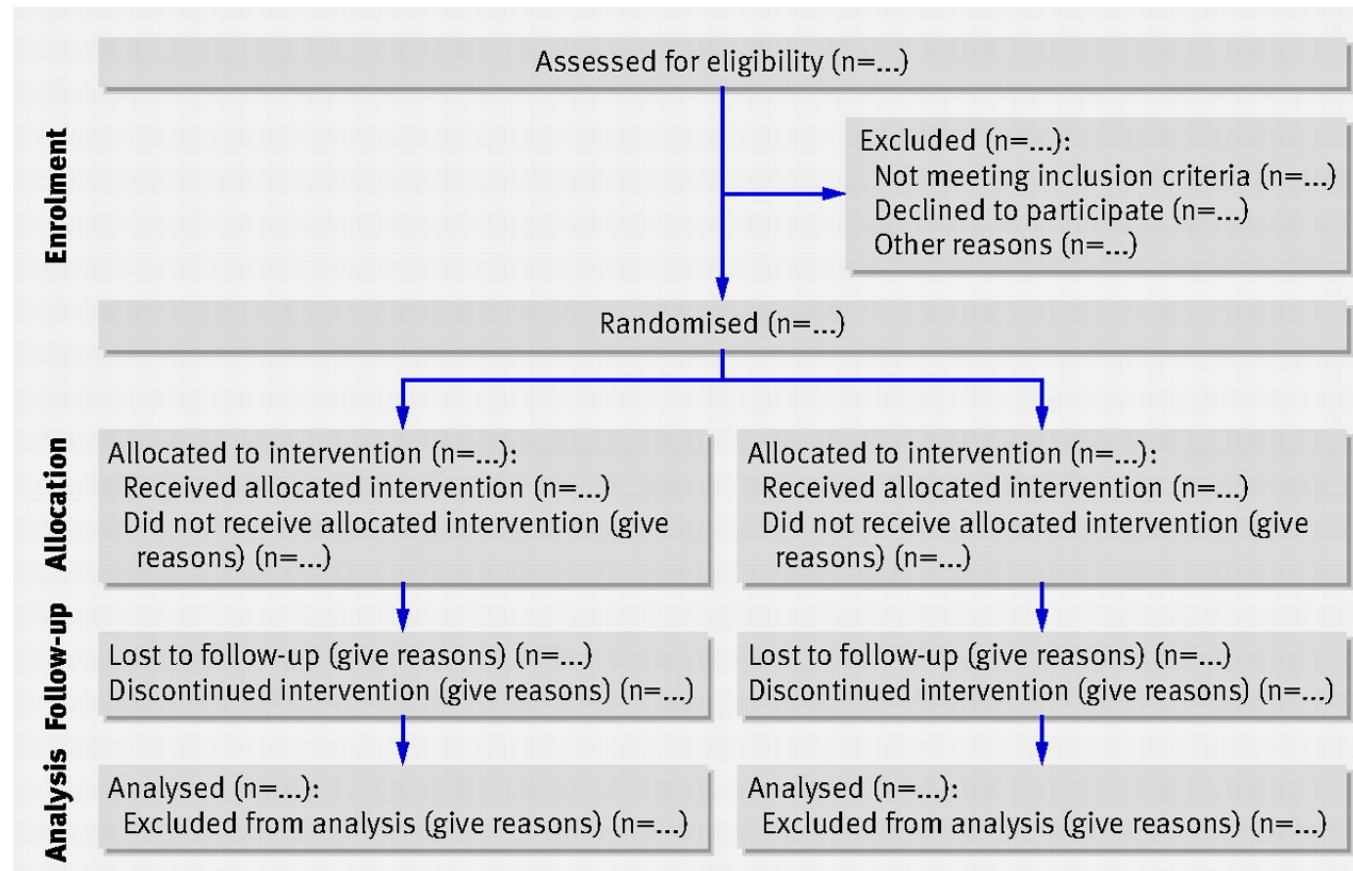
*“Missing WI-NRS data at the end of Week 12 were imputed using a **multiple imputation that assumed that subjects who discontinued double-blind treatment early would have similar WI-NRS scores as other subjects in their respective treatment arm who had complete data.**”*

Anticipation : dès le protocole | PAS

- Le choix de l'analyse doit permettre de s'assurer que la différence observée ne peut être due aux MD
- Méthode(s) conservatrice(s)
 - BOCF, biais moyen ou biais max



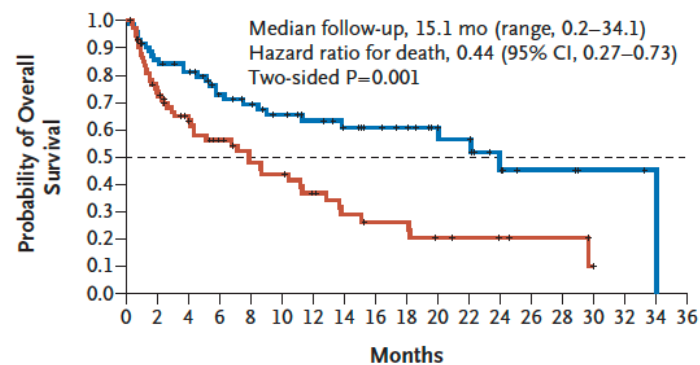
Reporting des MD : transparence



Comment décider en cas de données manquantes ?

Critère censuré : manque de transparence

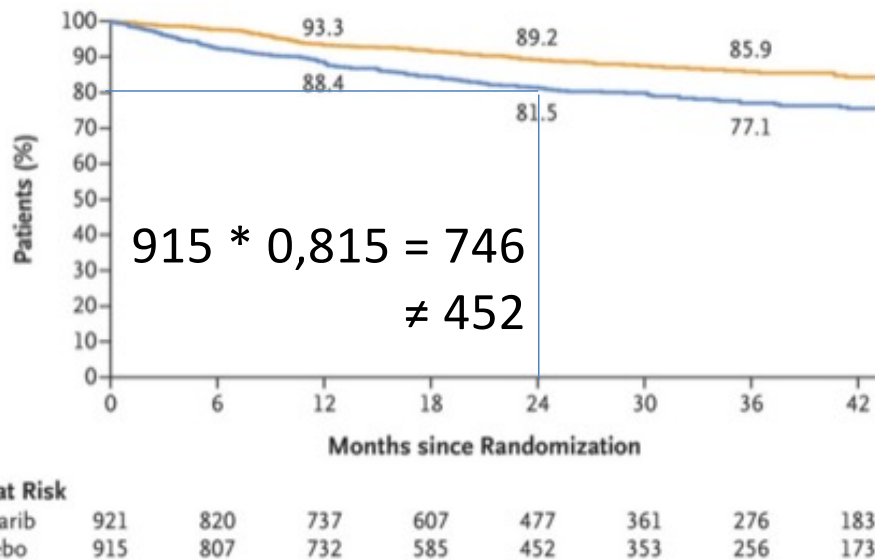
- **But** : estimer la fonction de survie [\neq mortalité à un temps T]
 - **Principe** : délai de survenue d'un événement
 - Evènement : délai entre randomisation et évènement
 - Pas d'évènement : délai entre randomisation et dernière nouvelle
 - Délai d'évènement > temps observation : censure « à droite »
- ⇒ Les malades avec délai censuré participent à l'analyse jusqu'à la fin de leur suivi



Comment décider en cas de données manquantes ?

Critère censuré : manque de transparence

NEJM



EPAR

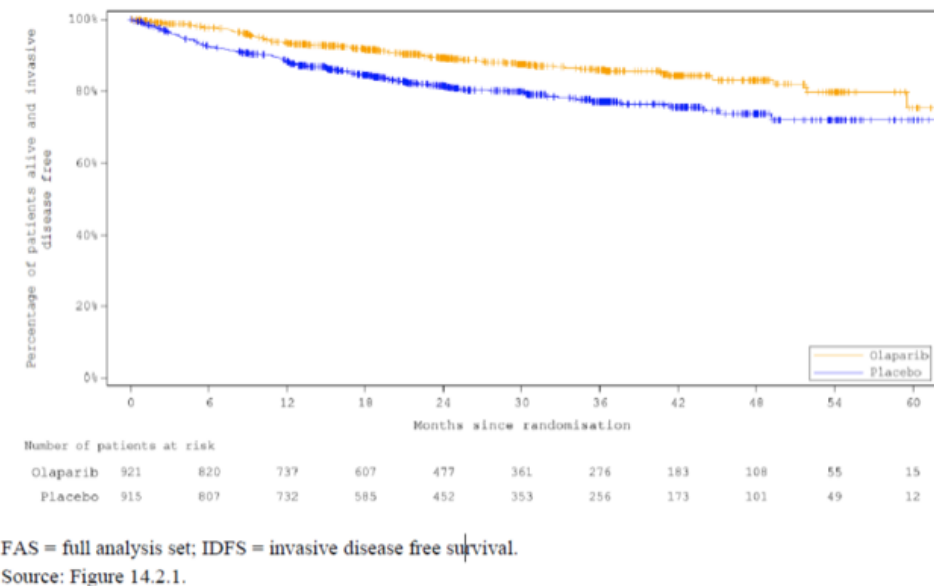


Figure 6 : Kaplan-Meier Plot of IDFS (FAS)

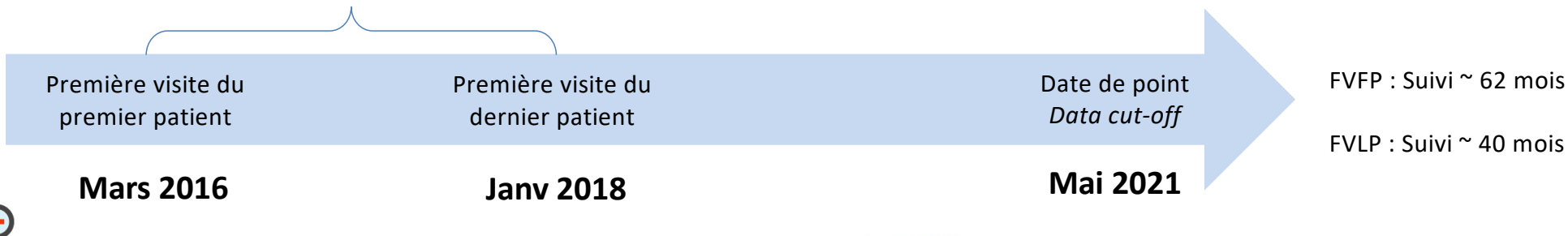
THE LANCET
Oncology

When reporting Kaplan-Meier survival data, at each timepoint, authors must include numbers at risk, and are encouraged to include the number of censored patients.

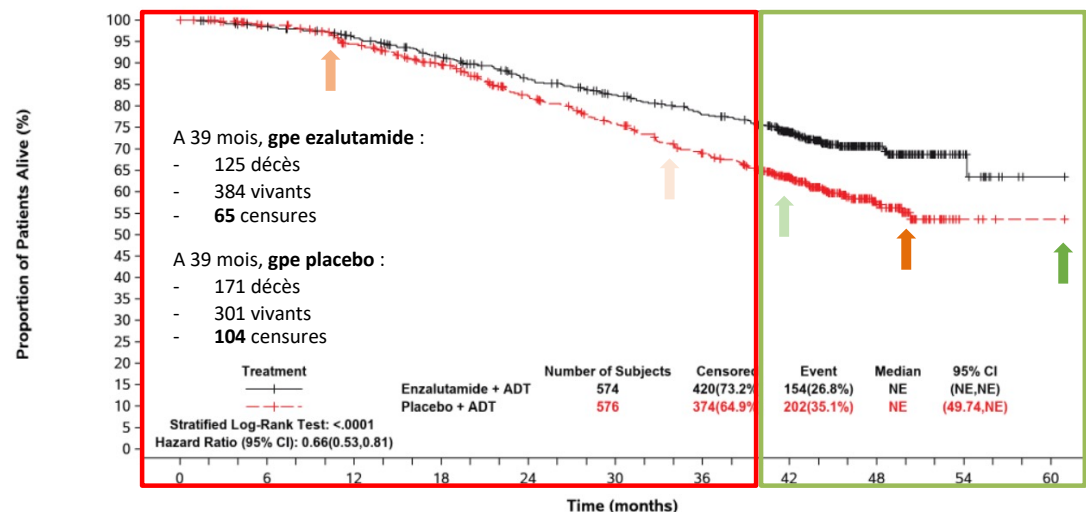
Comment décider en cas de données manquantes ?

Critère censuré : manque de transparence

Période d'inclusion



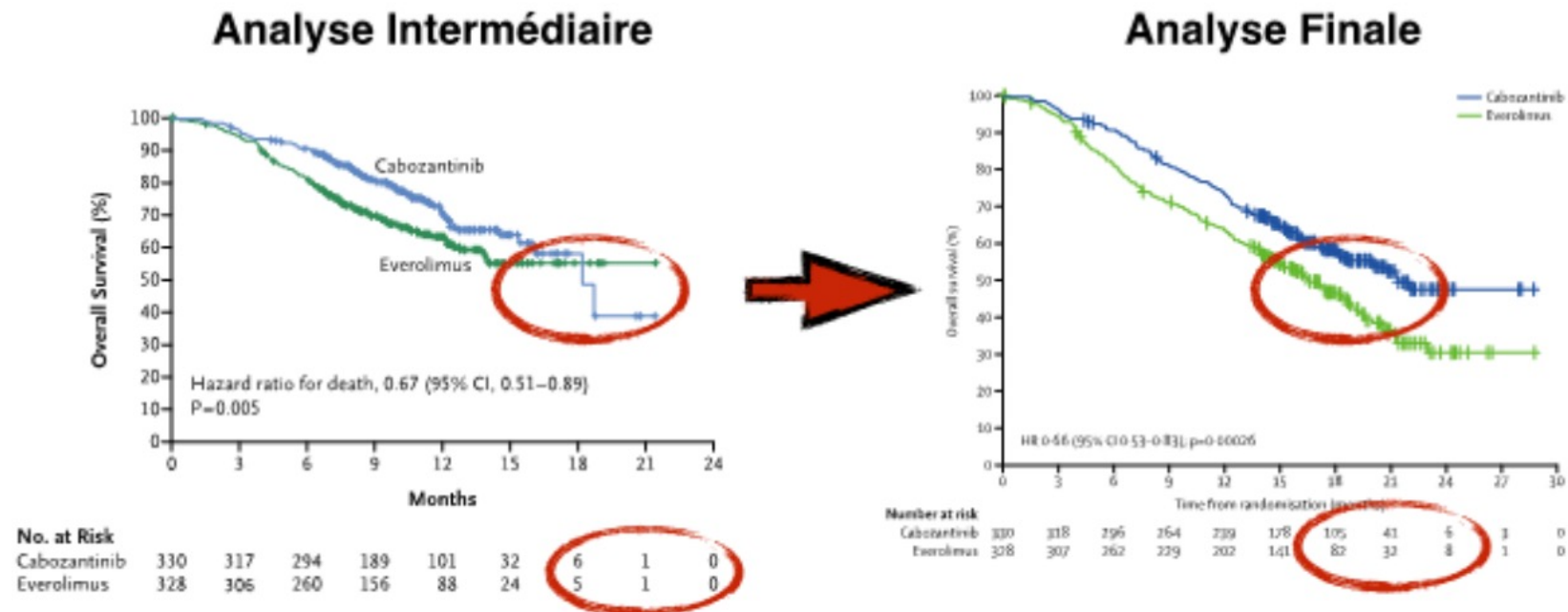
- Deux types de censures
 - Censures **administratives** : liées à la date de point
 - Censures **non administratives** : antérieures à la date de point



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Enzalutamide + ADT	574	568	559	551	535	516	498	479	457	445	427	412	396	384	316	204	120	49	17	3	1
Placebo + ADT	576	564	548	539	511	489	468	435	404	385	363	338	322	301	232	154	80	26	4	1	1


Quid devant censures administratives ?

- Pas de biais mais incertitudes (selon durée suivi +++)
- Demander une actualisation des données ?



Comment décider en cas de données manquantes ?

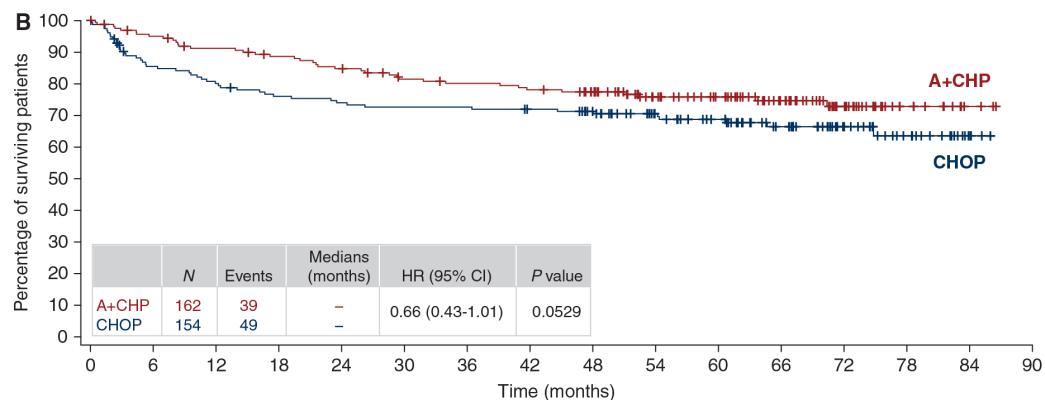
Quid devant censures non administratives ?

- Nombre et motif(s) à rechercher
- Nécessaire pour évaluer le risque de biais
 -  nombreuses, précoces, déséquilibrées
 - [d'autant + si problématique si dans le bras le + efficace]



Exemple

ADCETRIS (Brentuximab vedotin) dans le traitement du Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules systémique

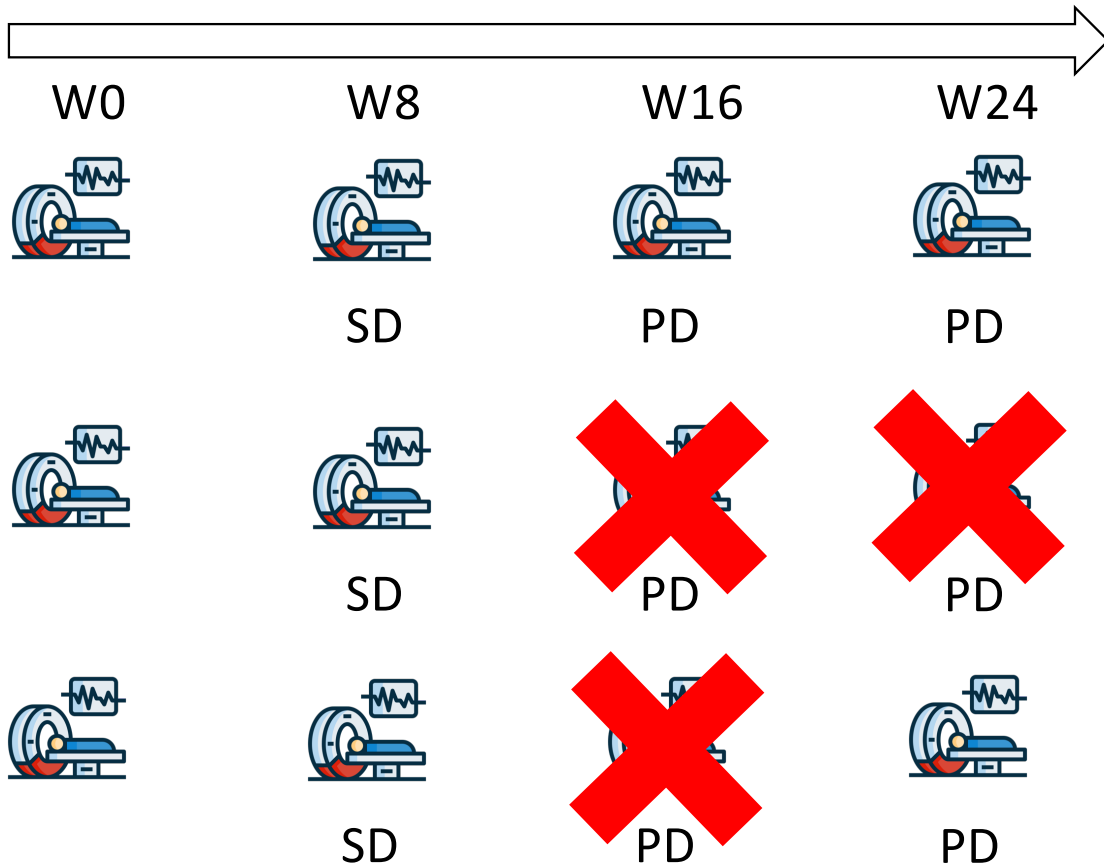


N at risk (events)

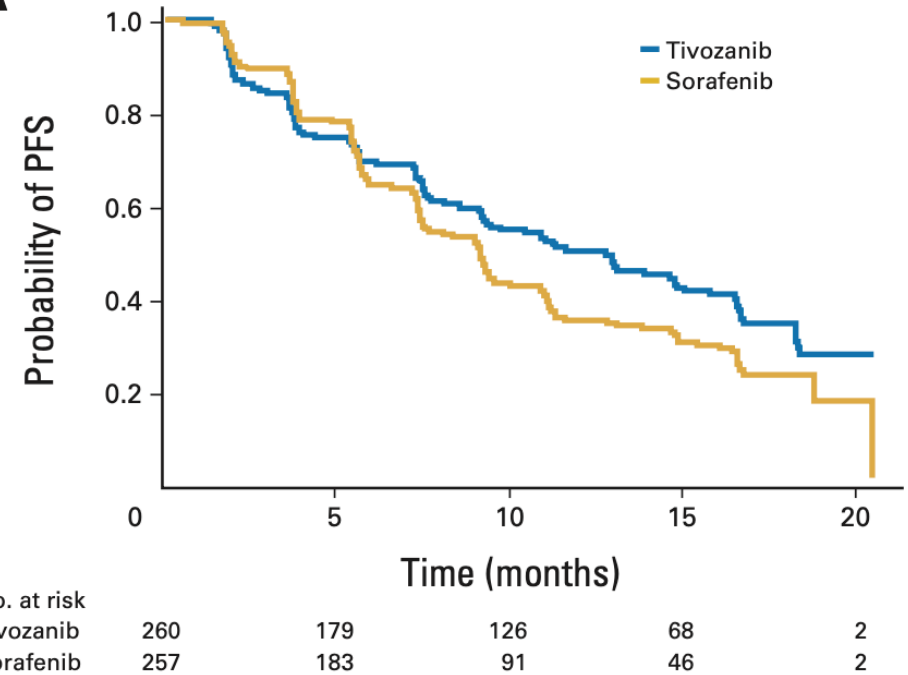
A+CHP 162 (0) 151 (8) 143 (14) 137 (18) 131 (24) 122 (29) 119 (31) 116 (34) 109 (35) 88 (37) 76 (37) 56 (38) 32 (39) 12 (39) 3 (39) 0 (39)
CHOP 154 (0) 127 (22) 119 (30) 112 (36) 109 (39) 107 (41) 107 (41) 104 (42) 97 (43) 79 (44) 68 (46) 50 (48) 31 (48) 17 (49) 4 (49) 0 (49)

Comment décider en cas de données manquantes ?

Règles de censures si MD intermittentes ?




A



Comment décider en cas de données manquantes ?

Comment décider en cas de données manquantes ?


- MD : tous concernées |  MD est un impératif
- Pour autant, le risque de MD persiste
 - Nécessité d'anticiper la | les méthodes de gestion des MD
 - Méthodes peuvent être ajustées au moment du RDQ
 - PAS transparent sur le choix de la | les méthodes
- MD doivent être rapportée de manière transparente
 - Nombre et motif(s) par bras
 - Rare, équilibrée entre les 2 bras, motif(s) identique dans les 2 bras

*Data
driven*

Comment décider en cas de données manquantes ?



- Robustesse des résultats vis-à-vis des analyses de sensibilité
 - Méthodes statistiques \neq baguette magique
 - Persistance d'un risque de biais
 - Méthode(s) conservatrice(s) (BOCF, biais moyen ou biais max)
 - Incertitude sur la taille d'effet
 - La différence d'effet peut-elle s'expliquer par les MD ?
- Ne pas négliger le biais d'attrition pour les critères de type survie
 - Nécessité d'améliorer le *reporting* pour évaluer ce biais
 - Analyse de sensibilité sur les règles de censures

Comment décider en cas de données manquantes ?

- Décision : étape finale
 - Prise de risque fonction de la qualité des étapes précédentes
 - MD +++ : alerte sur la qualité de l'essai 
 - Nécessité pour les décideurs d'être coercitifs et exigeants
 - Risque de décisions erronées
 - Risque de réduire la qualité des dossiers suivants

merci de votre attention !

Et quand c'est tout l'essai qui manque...

Biais de publication	Essais positifs	Essais négatifs
Publication	+++	±
Délai de publication	rapide	lent
Facteur d'impact		

Papers

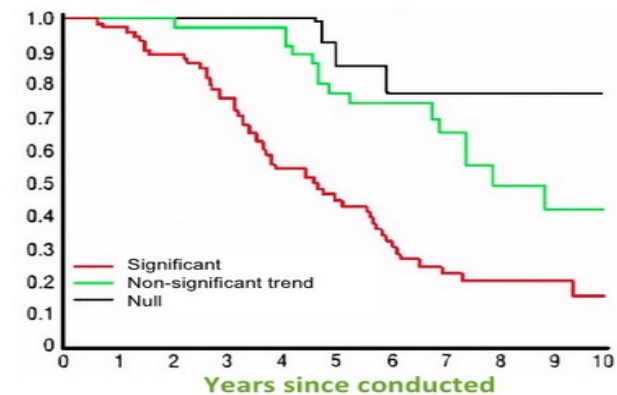
Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects

BMJ 1997; 315 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7109.640> (Published 13 September 1997) Cite this as: BMJ 1997;315:640

Jerome M Stern, research associate^a, R John Simes, director (john@ctc.trials.su.oz.au)

^a National Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre, Mallet Street Campus, University of Sydney, Sydney NSW 2006, Australia

Proportion of studies not published



Comment décider en cas de données manquantes ?

Causes du biais de publication

- Autocensure des auteurs
 - « sans intérêt pour la communauté scientifique »
 - « et puis de toute façon, aucun journal ne voudra de cet article »
- Sélection par les comités de lecture
 - Emerson GB, *et al.* Testing for the Presence of Positive-Outcome Bias in Peer Review: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med.* 2010
- Essais non destinés à être publiés
 - Publications non souhaitées car défavorables au produit

TAMIFLU® : rétention manifeste d'information

- Antiviral indiqué dans le traitement de la grippe
- Efficacité évaluée dans 10 essais cliniques
 - dont 2 publiés et 8 non publiés
 - 2009 : Cochrane soutenue par l'industrie pharmaceutique, mise à disposition des résultats de ces essais
 - 2012 : Roche n'a tout fait pour empêcher la publication de ces résultats
 - 2014 : Résultats de la Cochrane Review (révisés)
 - Réduction de la durée de la maladie (de 6.3 jours)
 - Aucun effet sur la mortalité, les complications graves, risque de transmission
 - Et sur la durée de l'absence de travail
 - 2009 : grippe A/H1N1 (pandémie)
 - Etats-Unis : 100 millions de doses de stock de Tamiflu
 - France : 30 millions de doses stockées

Enregistrement a priori



Comment décider en cas de données manquantes ?

Biais de publication et recherche académique

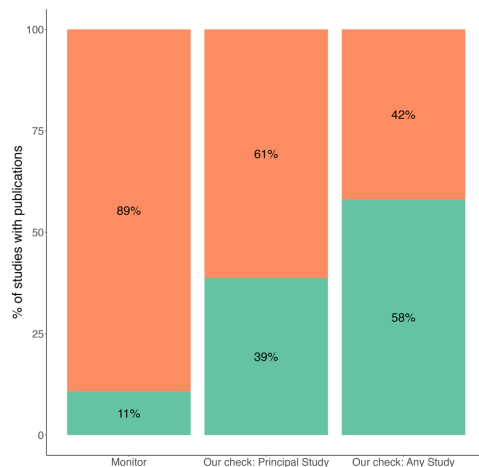
RESEARCH

Open Access

Reporting of interventional clinical trial results in an academic center: a survey of completed studies



Anne Sophie Alix-Doucet¹, Constant Vinatier², Loïc Fin¹, Hervé Léna³, Hélène Rangé⁴, Clara Locher² and Florian Naudet^{2,5*}

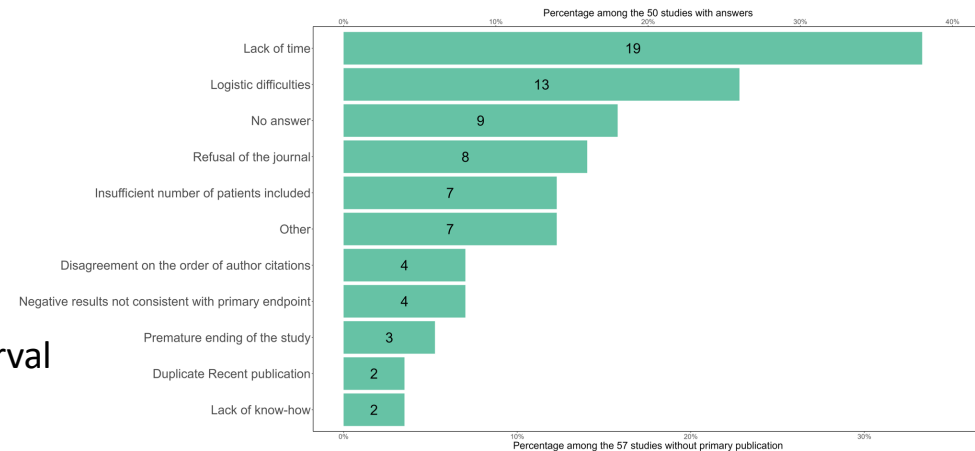


Non-publication studies wastage:

- 5,051,253 €
- 6735 participants

Association between no publication and negative results:

- ORa=4,70, 95% Confidence Interval [1.67;14.11]



Comment décider en cas de données manquantes ?

Données actualisées non fournies

Comment décider en cas de données manquantes ?