



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

François PESTY, Pharmacien, Expert conseil indépendant pour une prise en charge médicamenteuse mieux sécurisée, plus pertinente et efficiente. Membre du groupe PRINCEPS et de l'association FORMINDEP

Groupe	N	Médicament	Survie globale (%)	Survie sans récurrence (%)
A	100	1	45	35
B	100	2	55	45

Groupe	N	Médicament	Survie globale (%)
A	100	1	45
B	100	2	55



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Liens d'intérêts (déclaration)



« Aucun depuis plus de 17 ans
avec les entreprises qui
fabriquent ou commercialisent
des produits de santé »

Docteur en Pharmacie, ancien Interne des Hôpitaux de Paris, diplômé de l'Institut Supérieur de Gestion, consultant,
Expert-Conseil indépendant :

« Pour une prise en charge médicamenteuse mieux sécurisée, plus pertinente et plus efficiente »

Membre du groupe [Princeps](#) et de l'association [Formindep](#)



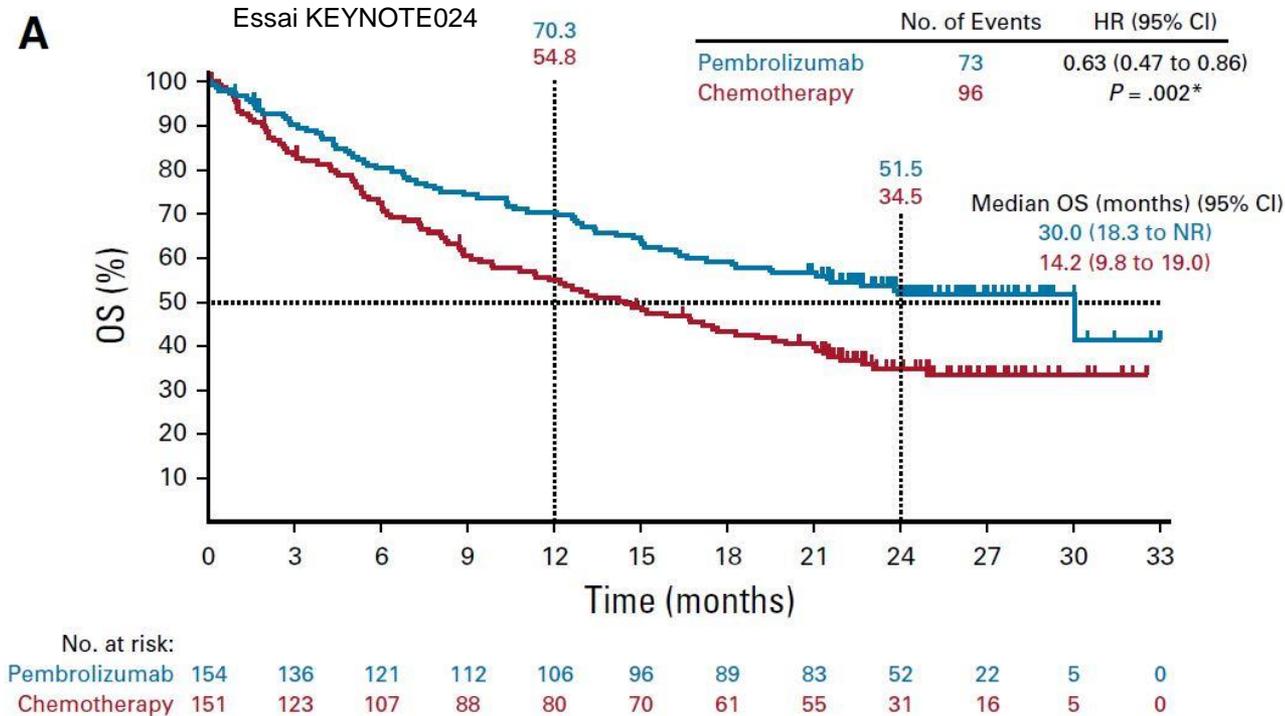
pour une formation et une information médicales
indépendantes de tout autre intérêt que celui de la santé
des personnes.



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

Les analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier ¹ sont devenues la figure de style pour la publication des résultats des essais cliniques en onco-hématologie.



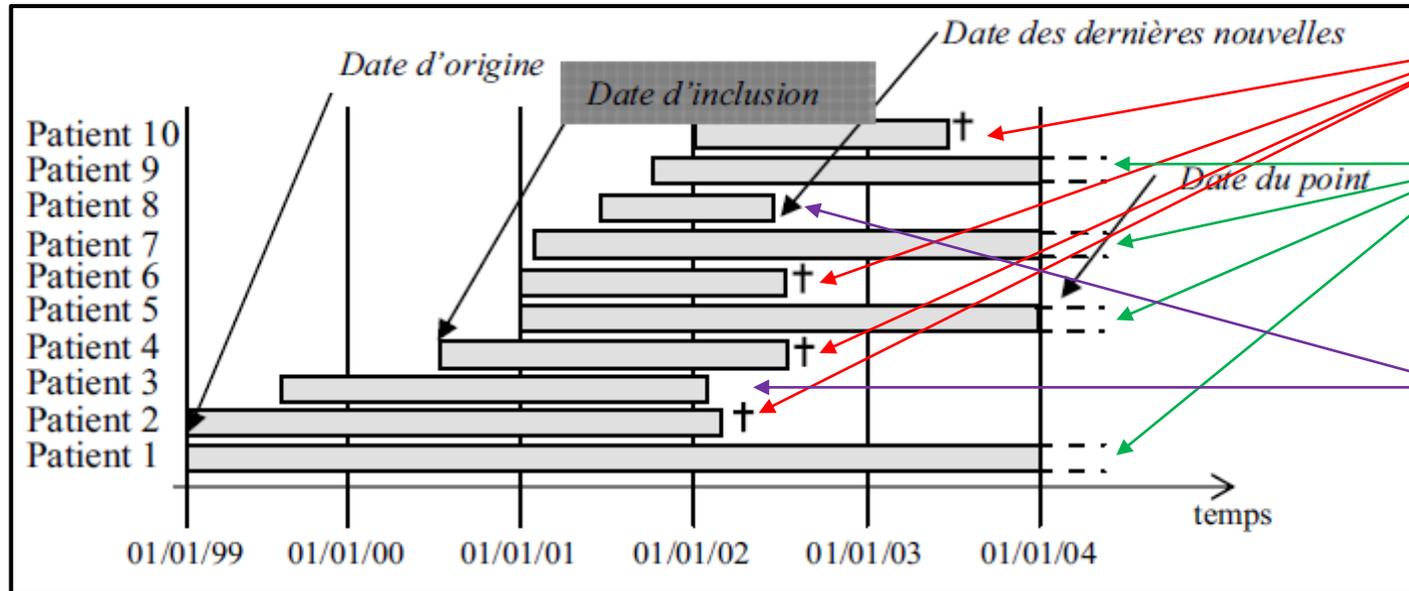
[1] Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association 1958, 53:457-481. Accès libre : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

La particularité de ces analyses tient aux faits qu'à l'issue de la période d'observation, tous les patients inclus n'auront pas subi l'événement d'intérêt (décès), que certains patients pour divers motifs auront été perdus de vue (suivi interrompu avant la « date de point »)²...



Les patients 2, 4, 6 et 10 sont décédés,

Les données des patients 1, 5, 7 et 9, toujours vivants à la fin du suivi, sont censurées,

de même que les données des patients 3 et 8 qui ont été perdus de vue

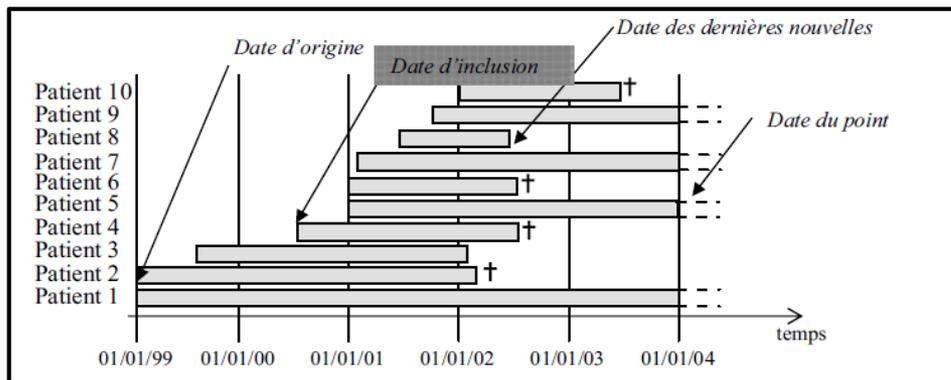
[2] C. Alberti, J.-F. Timsit, S. Chevret. Analyse de survie : comment gérer les données censurées ? Méthode de Kaplan-Meier. Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 333-7. Avril 2005. Accès libre : [ici](#).



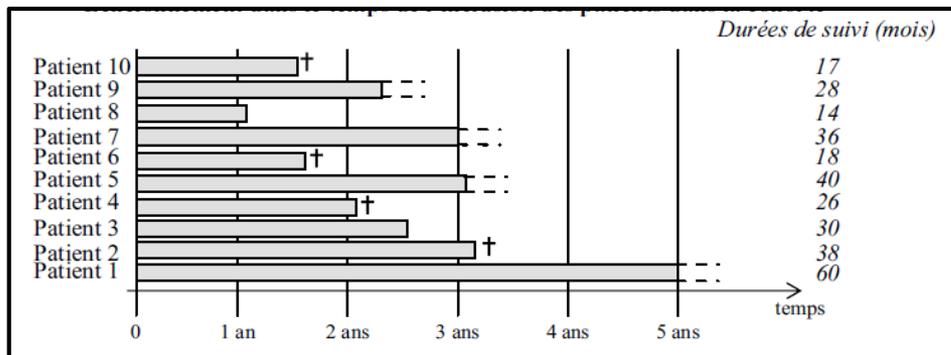
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

La particularité de ces analyses tient aux faits..., que les durées de suivi ne seront pas les mêmes pour tous les patients ².



Echelonnement dans le temps de l'inclusion des patients dans la cohorte



Description des durées de suivi

[2] C. Alberti, J.-F. Timsit, S. Chevret. Analyse de survie : comment gérer les données censurées ? Méthode de Kaplan-Meier. Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 333-7. Avril 2005. Accès libre : [ici](#).

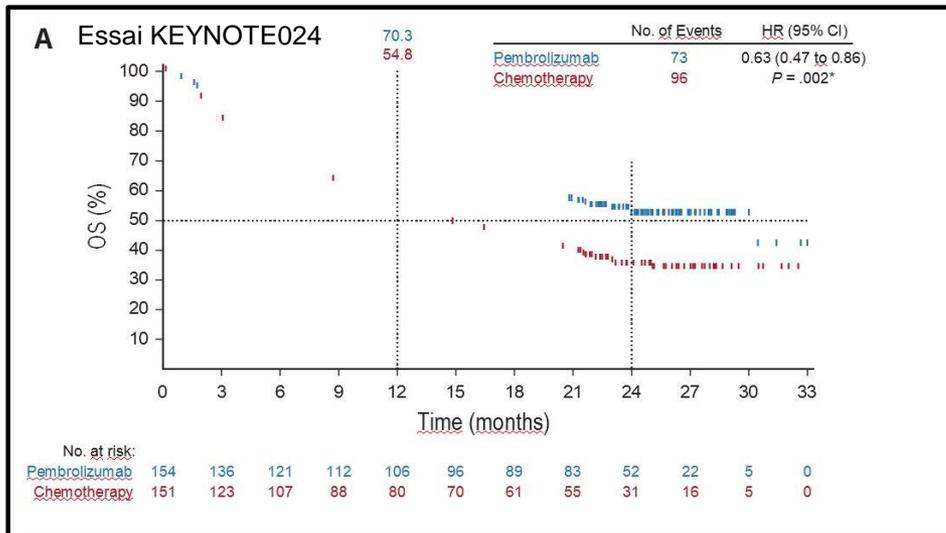


« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

Les perdus de vue et les survivants au terme de l'essai sont « censurés ».

Mais pour assurer la validité de l'analyse, les censures ne doivent pas être « informatives » de l'événement. Un nombre trop important de perdus de vue, un déséquilibre entre les bras de l'essai, peuvent biaiser les résultats ^{3, 4}.



TRIAL OVERSIGHT

The KEYNOTE-024 trial was designed by Merck representatives and academic advisors. Data were collected by investigators and associated site personnel, analyzed by statisticians employed by Merck, and interpreted by academic authors and Merck representatives. An external data and safety monitoring committee oversaw the trial and assessed the safety and efficacy at prespecified interim analyses. Committee members are listed in the Supplementary Appendix.

The trial protocol and all amendments were approved by the appropriate institutional review board or independent ethics committee at each trial center. The trial was conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines and the provisions of the Declaration of Helsinki. All the patients provided written informed consent before enrollment.

All the authors had full access to the data, vouch for the completeness and accuracy of the data, and attest that the trial was conducted in accordance with the protocol and all amendments.

[3] Stuart J Pocock, Tim C Clayton, Douglas G Altman. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002; 359: 1686–89. 05/2002. Accès au résumé : [ici](#).

[4] TG Clark, MJ Bradburn, SB Love and DG Altman. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses - Tutorial Paper. *British Journal of Cancer* (2003) 89, 232 – 238. Accès libre : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

Ces analyses sont donc exposées à de très nombreux risques de biais et ceux-ci sont d'autant plus difficile à déceler que la qualité du reporting dans les publications a constamment été critiquée depuis plus de 25 ans ⁵⁻⁸. Le même constat ayant été fait aussi en cardiologie ^{9, 10}.

[5] DG Altman, BL De Stavola*, SB Love and KA Stepniwska. Review of survival analyses published in cancer journals. British Journal of Cancer (1995) 72, 511-518. Accès libre : [ici](#).

[6] S Mathoulin-Pelissier et al. Survival End Point Reporting in Randomized Cancer Clinical Trials: A Review of Major Journals. J Clin Oncol 26:3721-3726. 08/2008; Accès libre : [ici](#).

[7] Elke Vervölgyi, Mandy Kromp, Guido Skipka, Ralf Bender and Thomas Kaiser. Reporting of loss to follow-up information in randomised controlled trials with time-to-event outcomes: a literature survey. BMC Medical Research Methodology 2011, 11:130. Accès libre : [ici](#).

[8] Elie A Akl et al. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. BMJ 2012;344:e2809 doi: 10.1136/bmj.e2809 (Published 18 May 2012). Accès libre : [ici](#). 5 Data supplements : [ici](#).

[9] Weichung Joseph Shih. Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2002; 3(1): 4. Published online 2002 Jan 8. doi: 10.1186/1468-6708-3-4. Accès libre : [ici](#).

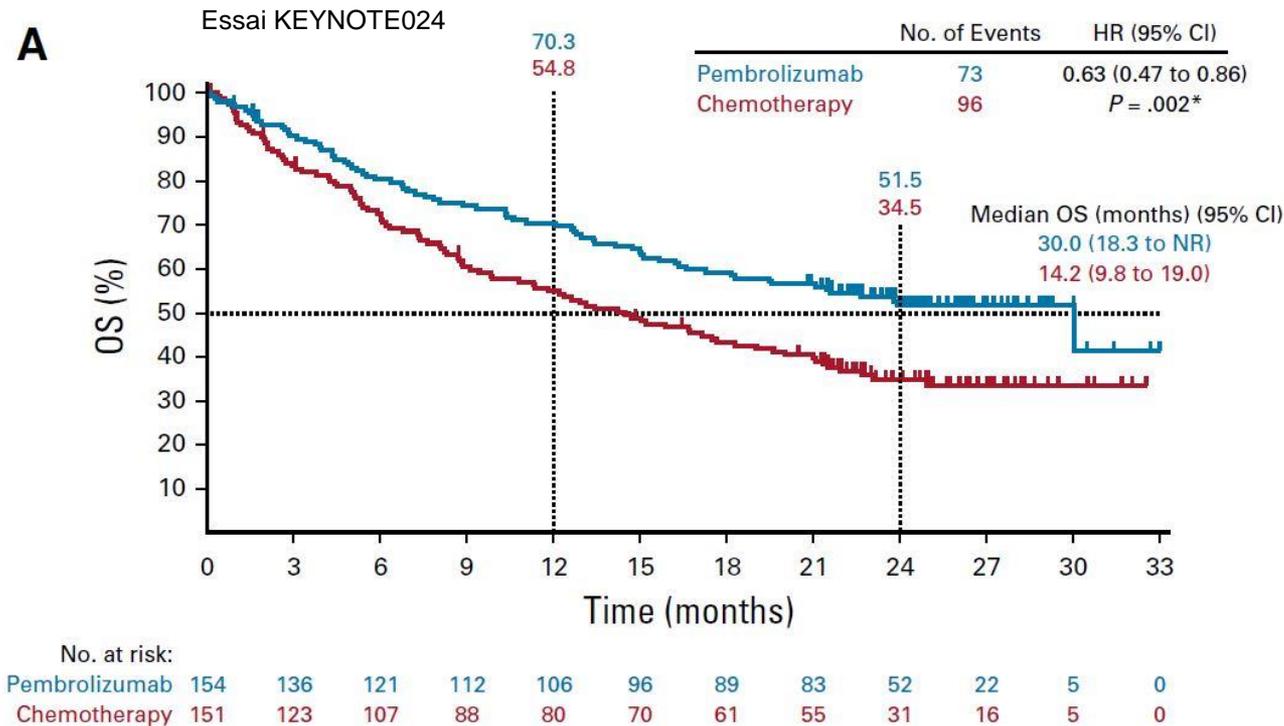
[10] Ross T. Campbell et al. Reporting of Lost to Follow-Up and Treatment Discontinuation in Pharmacotherapy and Device Trials in Chronic Heart Failure - A Systematic Review. Circ Heart Fail. 2016;9:e002842. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002842. Accès libre : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

L'utilisation d'un hazard ratio pour quantifier la différence entre deux médianes de survie non seulement exagère le bénéfice du traitement (expression de la diminution d'un risque relatif et non pas absolu),...



Le « rapport de hasards » (hazard ratio) calculé sur les médianes de survie (dont l'une n'a pas été atteinte...) d'une valeur de 0,63 **prêterait à croire que le pembrolizumab réduit de 37% la mortalité toutes causes.**

En réalité, les gains absolus de survie à 12 et 24 mois sont respectivement de 15,5% et 17%, soient des nombres de patients à traiter de 7 et 6, pour éviter un décès après un ou deux ans de suivi. **En d'autres termes 83% à 85% des patients sont traités pendant 1 ou 2 ans sans gain de survie...**

« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

Mais en plus, dans le cas des nouvelles immunothérapies, cette méthode, la plus largement utilisée, serait trop fréquemment employée en violation du principe de proportionnalité au cours du temps qui conditionne la validité du test statistique ¹¹.

Table 1. Deviations from the Proportional-Hazards Assumption in Recent Immunotherapy Trials.*

Trial	Citation	Progression-free Survival			Overall Survival		
		P Value for Proportional-Hazards Deviation†	Difference in Hazard Ratios‡	Difference in P Values‡	P Value for Proportional-Hazards Deviation†	Difference in Hazard Ratios‡	Difference in P Values‡
CheckMate 017	N Engl J Med 2015;373:123–35	0.03	0.044	0.000	0.44	-0.024	-0.002
CheckMate 025	N Engl J Med 2015;373:1803–13	0.02	0.072	0.046	0.06	-0.067	-0.089
CheckMate 057	N Engl J Med 2015;373:1627–39	<0.001	0.111	0.248	0.003	0.101	0.006
CheckMate 066	N Engl J Med 2015;372:320–30	0.001	0.032	0.000	0.01	0.063	0.000
CheckMate 141	N Engl J Med 2016;375:1856–67	0.007	0.014	0.005	0.03	0.105	0.023
KEYNOTE-045	N Engl J Med 2017;376:1015–26	<0.001	0.122	0.467	0.006	0.138	0.003
KEYNOTE-024	N Engl J Med 2016;375:1823–33	<0.001	0.058	0.000	0.47	0.019	-0.004

[11] Brian M. ALEXANDER, Jonathan D. SCHOENFELD, Lorenzo TRIPPA. Hazards of Hazard Ratios - Deviations from Model Assumptions in Immunotherapy. N Engl J Med 2018 378;12:1158-59 DOI: 10.1056/NEJMc1716612 Accès : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte

Plus de la moitié des perdus de vue pourraient ne pas avoir été recontactés par l'investigateur de l'essai, ce qui n'est pas acceptable et nuit à la qualité de ces études ¹².

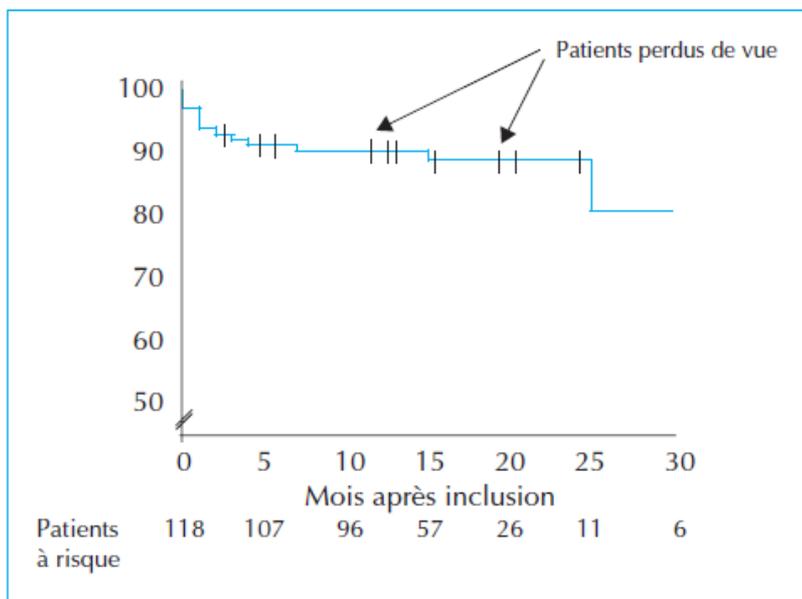


Figure 1. Représentation classique d'une courbe de survie avec l'évolution du nombre de patients à risque au cours du suivi.

Encadré 4

Synthèse des pièges

- On ne peut pas calculer de médiane de survie si moins de 50 % des patients sont décédés.
- L'espérance de vie ne peut être déterminée par la moyenne, celle-ci étant surestimée par les valeurs extrêmes qui rallongent artificiellement l'espérance de vie.
- Les fins de courbe avec des marches d'escalier brutales sont souvent dues à un dénominateur petit et non à une augmentation de la mortalité... 1 patient qui décède sur 100 patients exposés équivaut à un risque de décès de 1 % alors que 1 patient qui décède sur seulement 2 patients encore exposés équivaut à 50 % de risque de décès sur cet intervalle...
- Comme pour les statistiques classiques, n'oubliez pas qu'un intervalle de confiance se cache autour de chaque courbe de survie.
- Comme les perdus de vue sont censurés dans les analyses des données de survie, souvent on n'en connaît pas le nombre ; pourtant ils existent. L'analyse de données de survie ne permet pas de parer à une étude de mauvaise qualité ayant enregistré un nombre important de perdus de vue.
- En réalisant des comparaisons de taux de survie à différents temps, on a de grandes chances de trouver une différence significative au seuil de 5 %. Plus on lance le dé, plus on a des chances de faire 6...
- La comparaison de la survie entre les répondeurs et les non-répondeurs au traitement montre seulement que les répondeurs ont un meilleur pronostic, et non que le traitement a amélioré la survie.

[12] S. Laporte. Comment lire une courbe de survie ? Médecine Thérapeutique, vol. 11, n° 6, novembre-décembre 2005. Accessible : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Contexte – Remarque importante

Attention : Contrairement à ce que l'on pourrait croire, les probabilités de survie et donc les courbes de Kaplan-Meier, ne dépendent pas uniquement des nombres de décès, mais aussi des nombres de patients censurés (sauf les survivants censurés à la fin de l'étude)

Après chaque censure (perdu de vue, ou autres motifs, tels que « retrait du consentement »...), à l'intervalle suivant, le dénominateur est diminué d'une unité.

$$q_i = \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

(q_i est la probabilité de survie à l'instant t_i , n_i est le nombre de patients à risque, d_i le nombre de décès)

La probabilité de survie cumulée au temps t est égale au produit des probabilités aux temps précédents.

$$S(t_j) = S(t_{j-1}) \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

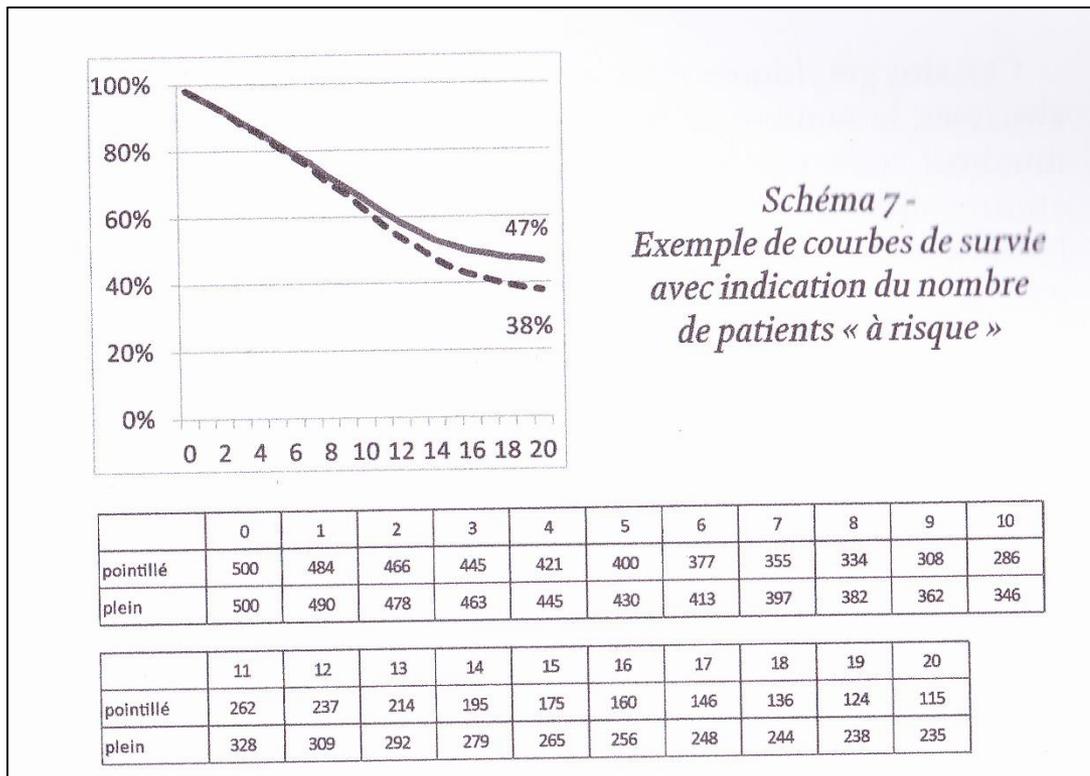
Contexte – Remarque importante

Attention :

Les courbes ci-contre ¹⁶ présentent les mêmes taux de décès après 20 mois de suivi (53%, soit 265 décès sur 500 patients inclus)

La courbe en pointillés présente une probabilité de survie plus basse, 38% versus 47%, car elle comporte 120 perdus de vue

Les patients censurés font aussi baisser la courbe de Kaplan-Meier



[16] « Les essais basés sur une analyse de survie », dans « Enquêtes médicales et évaluation des médicaments – De l'erreur involontaire à l'art de la fraude ». Dr Alexis CLAPIN, éditions désiris, Mars 2018.



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Objectifs

- Rechercher dans la littérature médicale les outils, les indicateurs, les tests et calculs permettant d'évaluer la qualité et la fiabilité des analyses de survie globale faites en intention de traiter, dans le cadre d'essais randomisés en oncologie et hématologie dont les résultats ont été publiés dans les grandes revues médicales.
- Tester ces outils sur un nombre suffisamment important d'essais et d'analyses de survie plus ou moins récents pour en vérifier l'applicabilité.



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

24 essais randomisés pivots en onco-hématologie, comparatifs au placebo ou à un traitement actif, ayant fait l'objet de 30 publications *, ont permis de tester les outils d'évaluation préalablement identifiés dans la littérature scientifique en capacité d'estimer les risques de biais liés notamment aux censures, dont les perdus de vue, sur 46 analyses de survie globale réalisées selon la méthodologie de Kaplan-Meier, pour la plupart conduites en intention de traiter.

[*] : Références bibliographiques des 30 publications de résultats d'essais cliniques avec analyse de survie globale en intention de traiter selon la méthodologie des courbes de survie Kaplan-Meier à la fin de la présentation



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM :

Un premier travail ¹³ au titre évocateur « Dépasser la quantification de la différence entre groupes basée sur le Hazard Ratio dans les analyses de survie » citait une équipe ayant validé la fiabilité d'un logiciel de digitalisation permettant à partir d'une image des courbes KM de renumériser les données de survie ¹⁴. Une simple recherche avec le moteur Google nous a permis de trouver un gratuiciel offrant les mêmes fonctionnalités et ayant donné toute satisfaction pour reconstruire les données brutes de survie de nos 46 analyses.

[13] Hajime UNO et al. Moving Beyond the Hazard Ratio in Quantifying the Between-Group Difference in Survival Analysis. J Clin Oncol 32:2380-2385. 06/2014. Accès libre : [ici](#).

[14] P. Guyot et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Medical Research Methodology 2012, 12:9. Accès libre : [ici](#). Supplément (R code) : [ici](#).

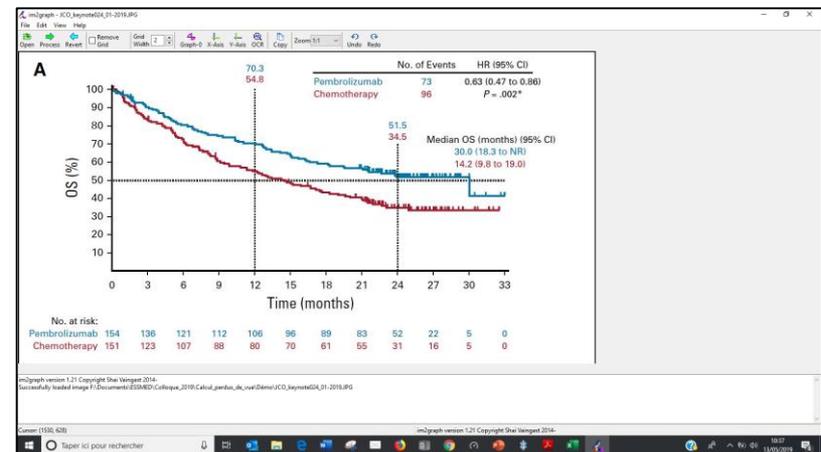
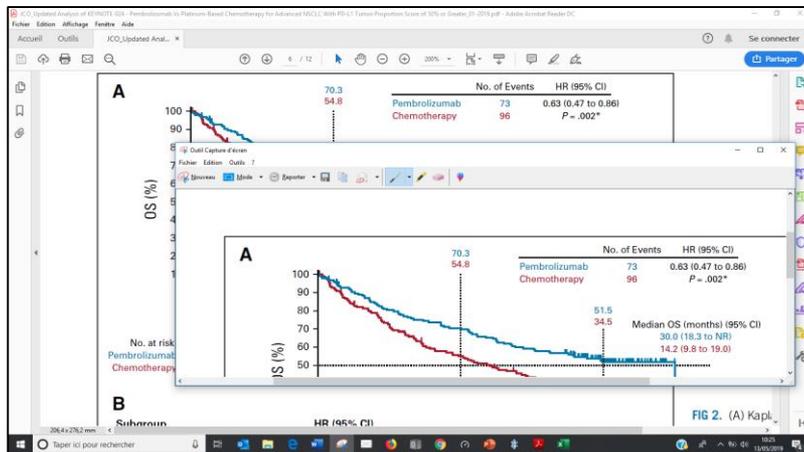


« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM :

Nous avons redigitalisé les courbes KM avec la version freeware du logiciel de numérisation de graphiques **im2graph** (Téléchargeable : [ici](#) ; Manuel utilisateur : [ici](#)). Une simple capture d'image au format .jpg, .png, .bmp, permet le plus souvent d'alimenter le logiciel et d'exporter les données renumérisées dans un fichier .csv que l'on peut aisément charger dans un tableur (Ex : Microsoft Excel®).



1. Créer une image .JPG de la courbe KM avec par exemple l'outil capture d'image de Windows



2. Ouvrir le fichier image .JPG de la courbe KM avec le logiciel de numérisation de graphiques im2graph

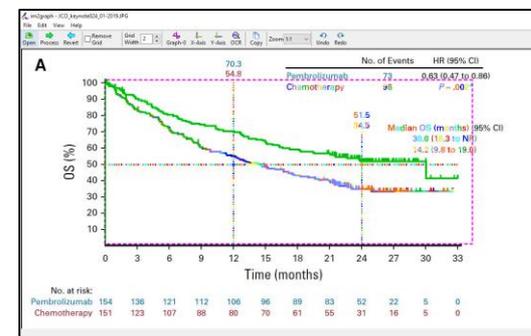
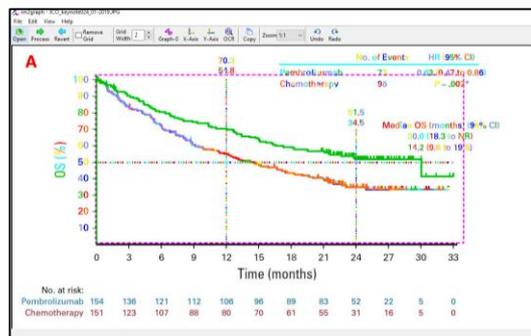
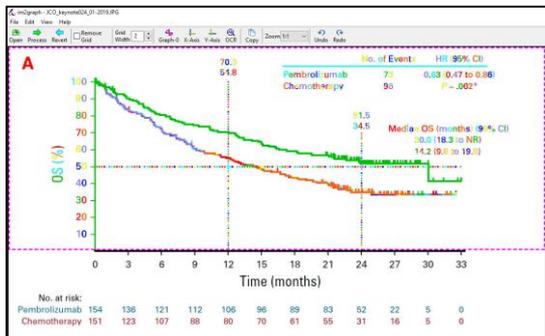




« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM

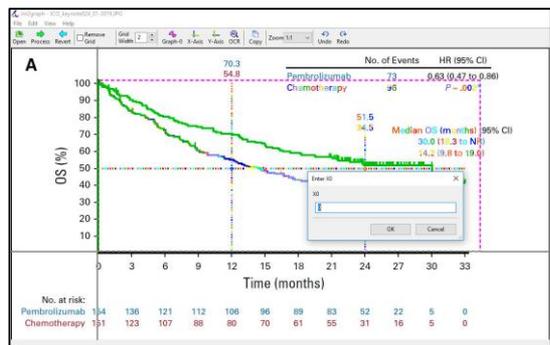
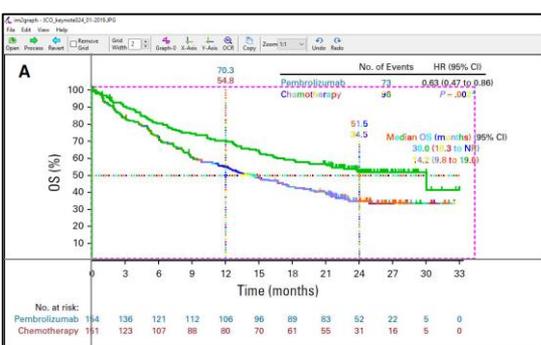
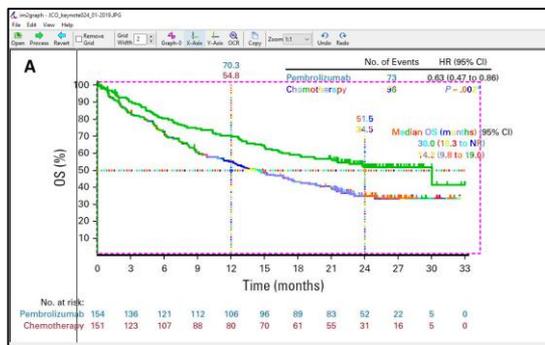


3. Cliquer sur le bouton « Process »



4. Recadrer la zone à scanner (cadre en pointillés)

5. Cliquer à nouveau sur « Process »



6. Pour calibrer les axes, cliquer sur le bouton de l'axe des X



7. Faites le « zéro » de l'axe des X en pointant avec la souris sur le point de (0,0)

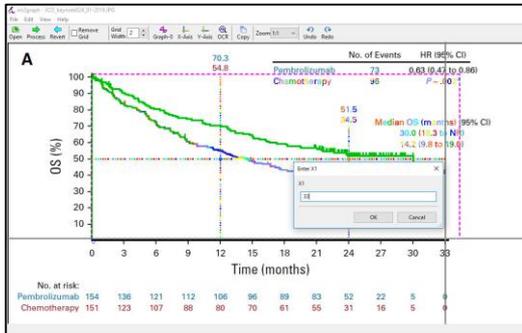
8. Valider en cliquant sur « OK »



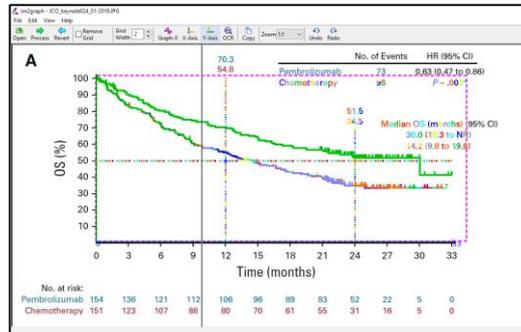
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

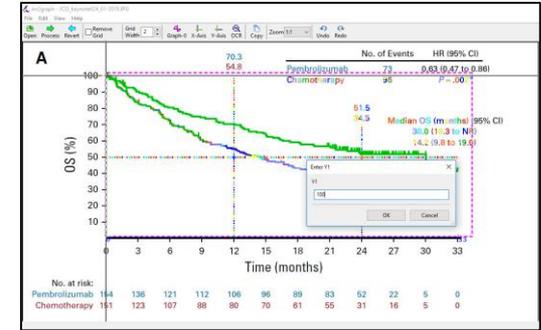
1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM



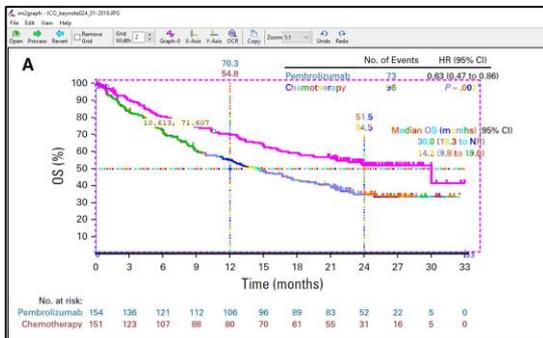
9. Positionnez-vous sur le dernier point de suivi sur l'axe des X (33,0), entrez « 33 » et validez (OK)



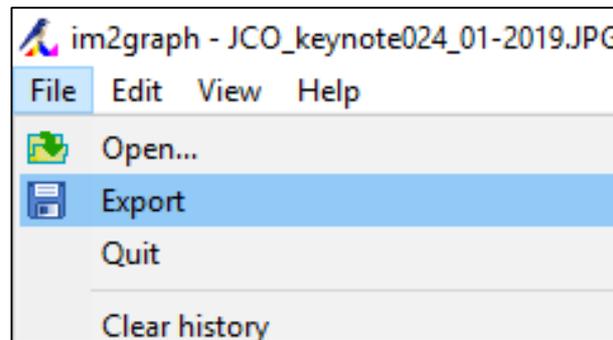
10. Répéter l'opération pour l'axe des Y en cliquant sur le bouton « Y-Axis »



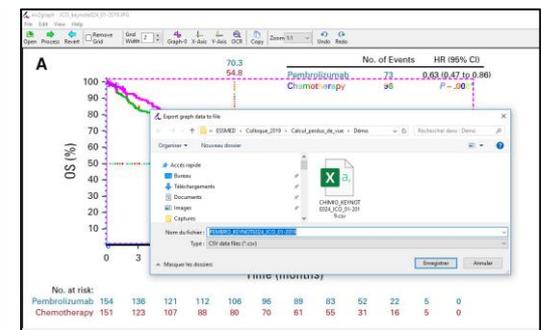
11. Faites le « zéro » des Y, puis « OK », puis faire le « 100 », valider par « OK ».



12. Clic gauche pour sélectionner la courbe (verte -> violette)



13. Exporter les données brutes régénérées dans un fichier « .csv » : File/Export



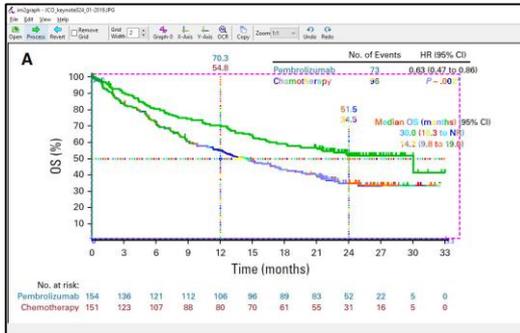
14. Enregistrer le fichier .csv en le nommant de manière explicite



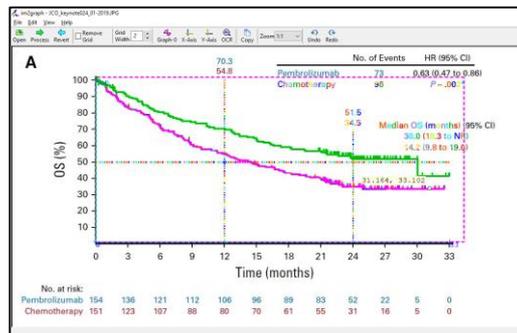
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

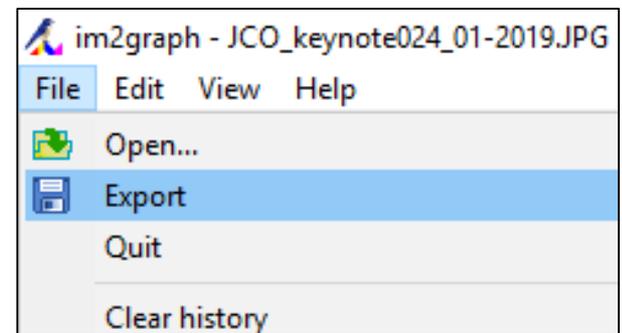
1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM



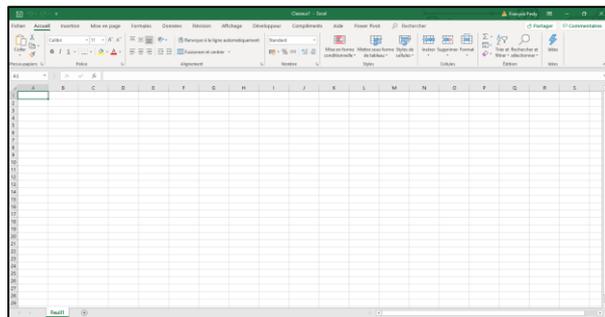
15. Désélectionner la courbe « pembrolizumab » par un clic droit sur la courbe



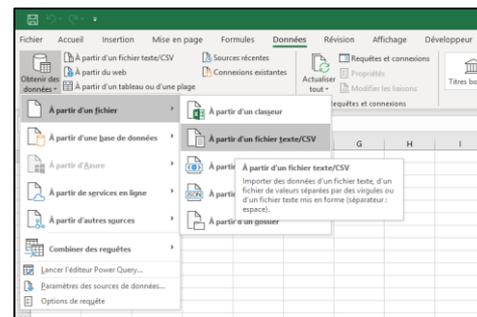
16. Pour sélectionner la courbe du bras contrôle faire un clic gauche sur chaque segment coloré



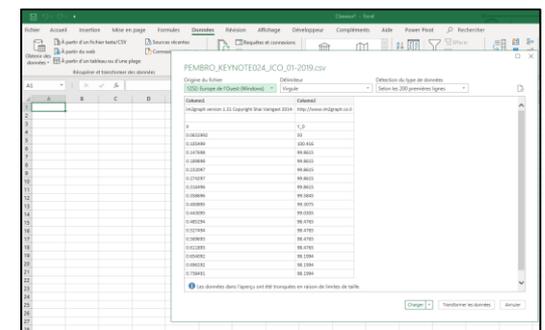
17. Exporter les données brutes régénérées de la courbe de survie du groupe de contrôle



18. Ouvrir un fichier Excel pour y importer les fichiers .csv des 2 bras de l'étude KEYNOTE024



19. Suivre « Données/Obtenir des données/ à partir d'un fichier/à partir d'un fichier texte/csv



20. Sélectionner vos fichiers un à un et cliquer sur « Importer », puis cliquer sur « Charger »

« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM

784 coordonnées (X,Y) correspondant aux points de la courbe de survie ont été récupérés avec dans la « colonne 1 » (colonne A), les abscisses (X) qui sont les durées de survies en mois, et dans la « colonne 2 » (Colonne B), les ordonnées (Y) qui représentent les probabilités de survie à chaque durée de suivi.

Pour travailler sur ces données, il sera nécessaire de convertir tous les « . » en « , ». Sans quoi le tableur considérera les données comme «étant de type « texte » et non pas « numériques ». Il suffit de sélectionner toute la plage de cellules et d'utiliser la fonction « Remplacer tout » du tableur Excel...

1	Column1	Column2
2	im2graph version 1.21 Copyright Shai Vaingast 2014-	http://www.im2graph.co.il
3		
4	X	Y_0
5	0.0632992	50
6	0.105499	100.416
7	0.147698	99.8615
8	0.189898	99.8615
9	0.232097	99.8615
10	0.274297	99.8615
11	0.316496	99.8615
12	0.358696	99.5845
13	0.400895	99.3075
14	0.443095	99.0305
15	0.485294	98.4765
16	0.527494	98.4765
17	0.569693	98.4765
18	0.611893	98.4765
19	0.654092	98.1994
20	0.696292	98.1994
21	0.738491	98.1994
22	0.780691	98.1994
23	0.82289	98.1994
24	0.86509	97.9224
25	0.907289	98.1994
26	0.949488	98.4765
27	0.991688	99.0305
28	1.03389	96.8144
29	1.07609	97.0914

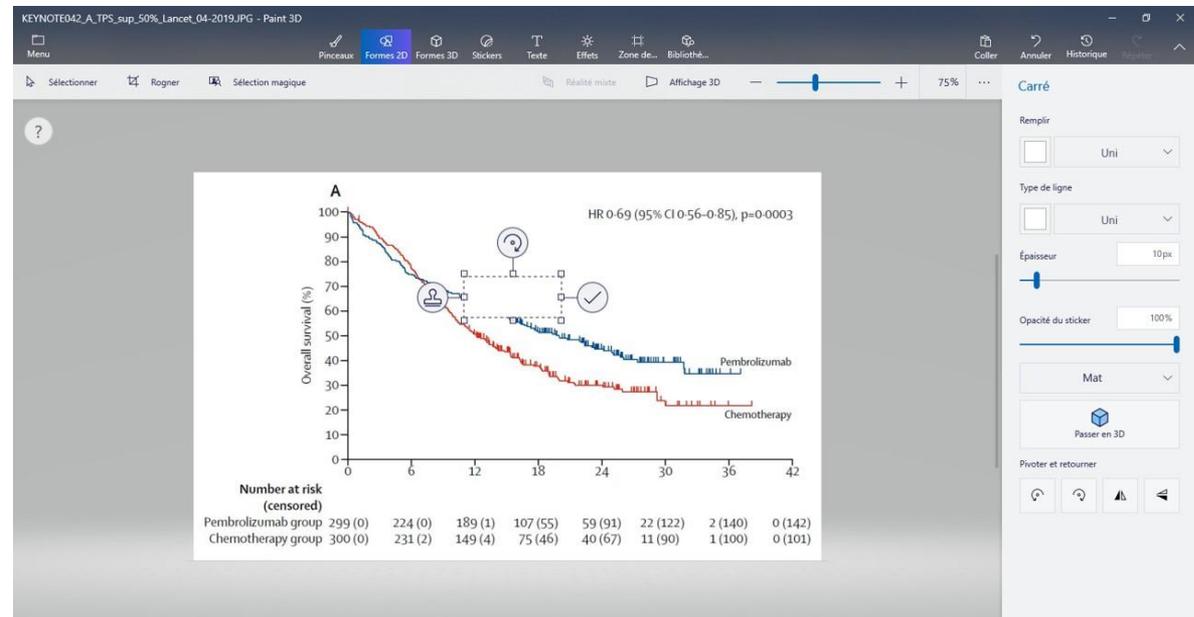


« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM : Parfois, les courbes publiées sont de mauvaise qualité, s'enchevêtrent ou ne sont pas individualisables avec une couleur différente pour chaque bras de l'étude. Le logiciel n'arrive alors pas à les distinguer. Une solution : retravailler l'image avec le logiciel libre « **Paint 3D** » (à télécharger gratuitement : [ici](#)). Il suffit de masquer avec des formes blanches (rectangle, rond...) la (ou les) courbes qui gênent afin de ne laisser apparente que la courbe à redigitaliser...

Prétraitement à l'aide du gratuiciel **Paint 3D** d'une image de courbes de survie enchevêtrées, afin que im2graph puisse les distinguer





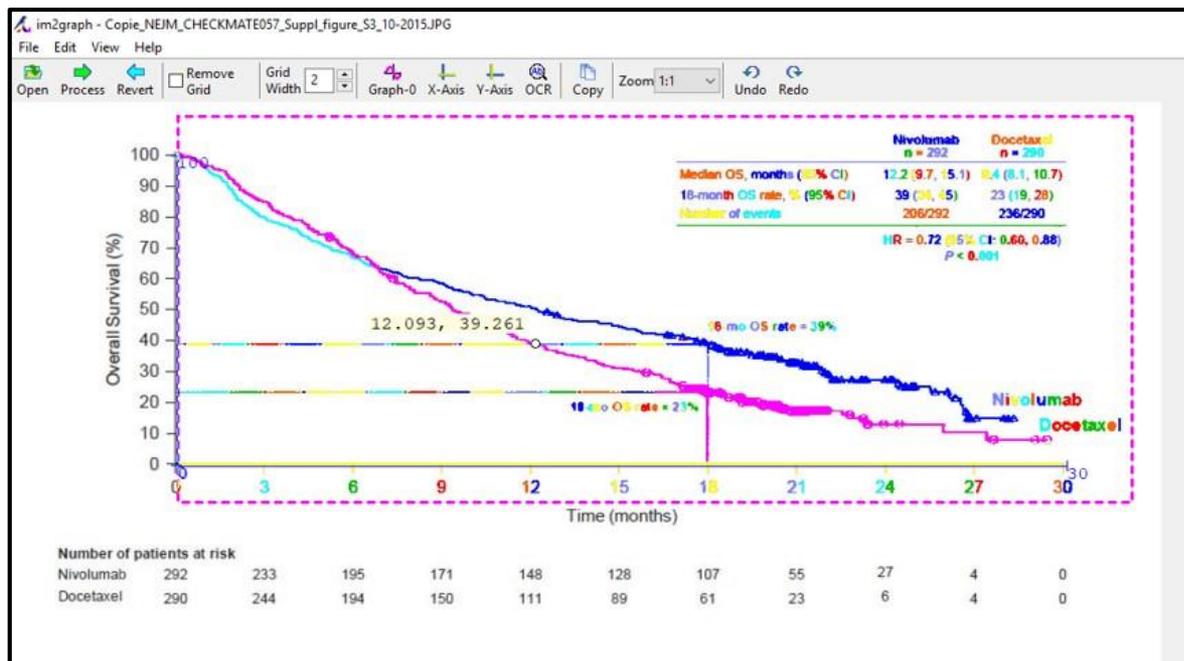
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM :

Au-delà de la possibilité d'exporter les données brutes de survie, im2graph permet de lire les données de survie d'une courbe après ouverture du fichier image, en passant simplement le pointeur de la souris dessus.

En survolant avec le pointeur de la souris la courbe du bras « Nivolumab » de l'essai Checkmate057, les coordonnées du point survolé s'affichent. Ici, à 12,093 mois de suivi, la probabilité de survie est de 39,261%.



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

2. Déterminer sans se tromper les durées de suivi à partir des dates d'origine, d'arrêt du recrutement des patients et de point : Les dates d'origine (diagnostic, inclusion dans l'essai), de fin du recrutement et de point (intermédiaire ou final) permettent de calculer les durées maximales ou minimales de suivi. Elles sont le plus souvent publiées dans le texte de l'article. Pour éviter toute erreur de calcul, l'utilisation d'un calculateur en ligne tel que celui-ci [ici](#), peut s'avérer utile.

Calculer précisément et sans erreur les durées minimales ou maximales de suivi : Il suffit d'utiliser le calculateur en ligne sur le site « [toutcalculer.com](#) ». Exemple ci-contre de l'essai KEYNOTE024. La date de clôture du recrutement dans l'essai était le 29 octobre 2015 et la date de point pour l'analyse finale le 10 juillet 2017. La durée de suivi minimale en mois est donc : $12+8+[(11/365)\times 12] = 20,36$ mois. **Un survivant qui aurait été inclus le dernier jour du recrutement serait censuré à cette durée**

Saisissez les dates et heures de début et de fin

Entrez les années sur 4 chiffres. Exemple: pour l'an -512, tapez -0512. Vous pouvez entrer des dates comprises entre -9999 ans et 9999 ans.

Début : à

Jour Mois Année Heure Minute Seconde

Fin : à

Tout calculer

01 ans 08 mois 11 jours et 00h 00min 00s



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

3. Calculer les perdus de vue à l'aide des données reconstruites : Le nombre de patients perdus de vue (lost to follow-up en anglais, ou « dropout », ou encore « attrition ») peut être déduit à partir du nombre total de patients inclus dans l'essai (par groupe) en retranchant les nombres d'événements (décès) et les patients à risque ⁴.

$$\text{LTFU} = \text{Nombre total inclus} - \text{Nombre de décès} - \text{Nombre de patients à risque}$$

Cependant, les nombres de décès aux différentes durées de suivi pour lesquelles on dispose des nombres de patients à risque sont comme les perdus de vue très rarement publiés !

[4] TG Clark, MJ Bradburn, SB Love and DG Altman. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses - Tutorial Paper. British Journal of Cancer (2003) 89, 232 – 238. Accès libre : [ici](#).

« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

4. Calculer les patients censurés non pris en compte dans la probabilité de survie : Nous proposons à partir des données de survie reconstruites d'appliquer la formule suivante :

$$\text{Nbre total inclus} - \text{Nbre de patients à risque} - [(1 - \text{probabilité de survie}) \times \text{Nbre total inclus}]$$

encore vivants non censurés

patients décédés ou censurés pris en compte dans la courbe

= Perdus de vue non reportés (censurés vivants inclus).

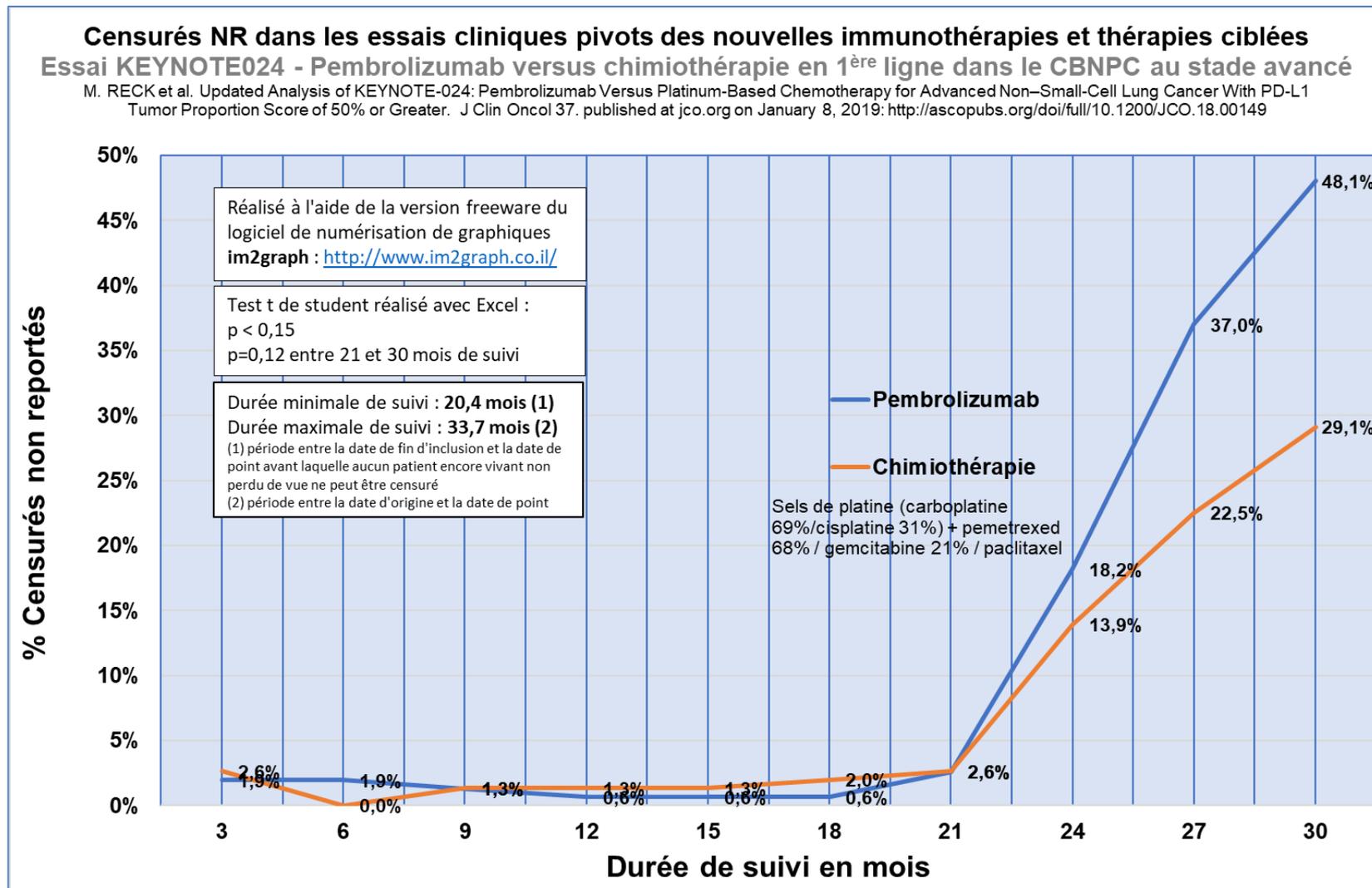
Les perdus de vue non rapportés (« unreported LTFU) correspondent à une notion abordée par une équipe de chercheurs de l'IQWIG ⁷ (équivalent allemand à la Haute Autorité de Santé) dans l'analyse qu'ils ont réalisée de 187 publications d'analyses de survie qualifiées d'évaluables (59% des 319 articles qu'ils avaient identifiés ; Les 132 autres (41%) étaient considérés comme non évaluables).

[7] Elke Vervölgyi, Mandy Kromp, Guido Skipka, Ralf Bender and Thomas Kaiser. Reporting of loss to follow-up information in randomised controlled trials with time-to-event outcomes: a literature survey. BMC Medical Research Methodology 2011, 11:130. Accès libre : [ici](#).



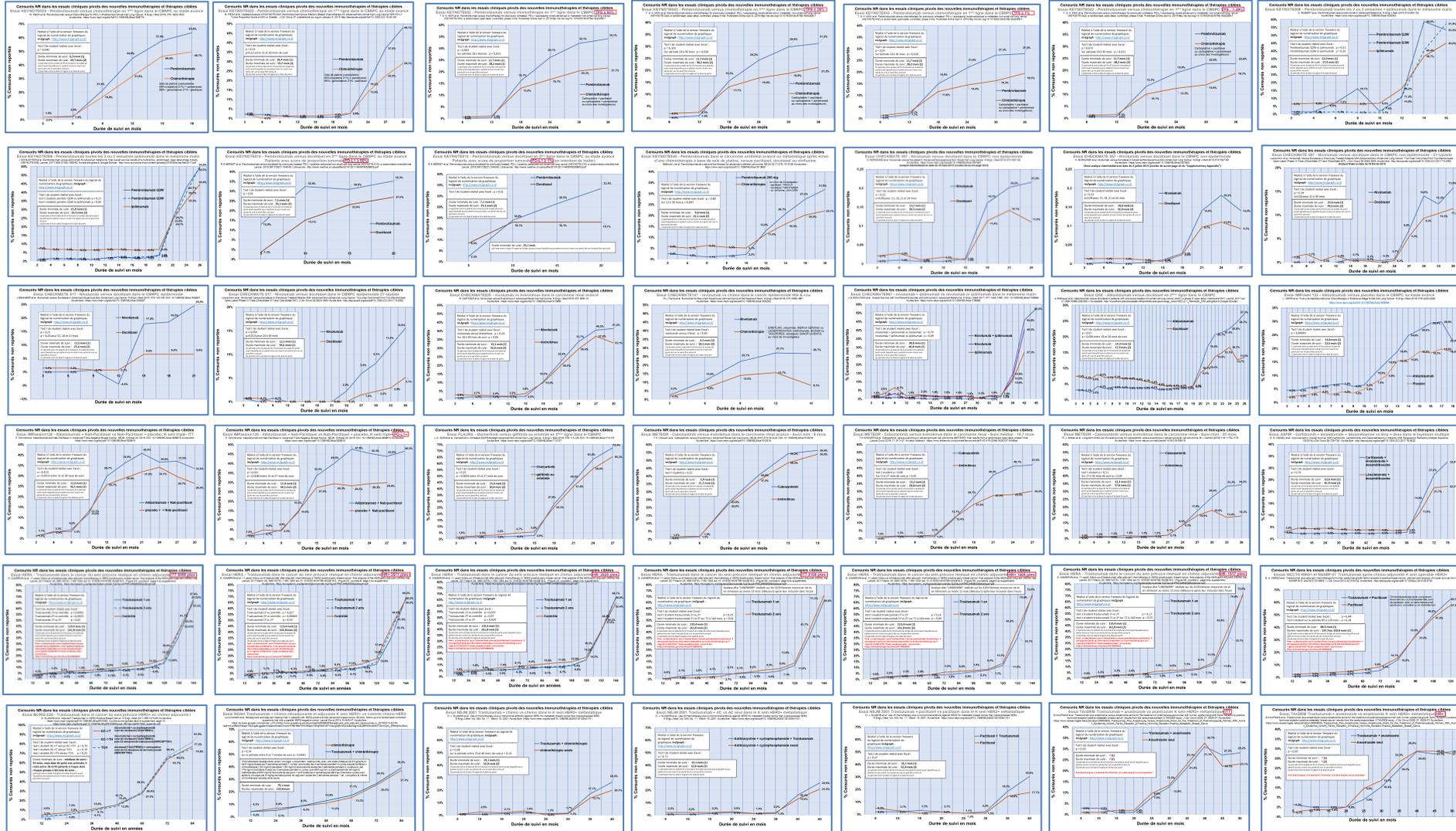
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

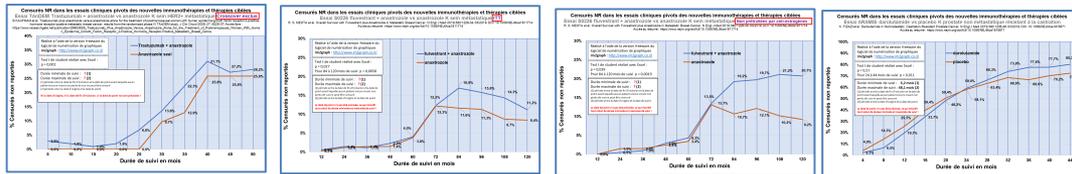
Méthodologie





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

5. Vérifier la cohérence entre les nombres de patients à risque recalculés à partir des données de survie digitalisées et ceux rapportés sous la courbe : L'équipe de chercheurs allemands ⁷ propose aussi de recalculer les nombres de patients à risque au temp t-1 correspondant à la durée minimale de suivi directement situé avant la date de point selon la formule :

Nombre de patients à risque = probabilité de survie x nombre de patients inclus

et de le comparer au nombre publié sous la courbe. Dans le cas où le nombre calculé est supérieur à celui publié, il faut rechercher une raison dans le texte de la publication (censurés, perdu de vue). En l'absence d'explication, les résultats de l'étude sont jugés incohérents (47/319 = 15%).

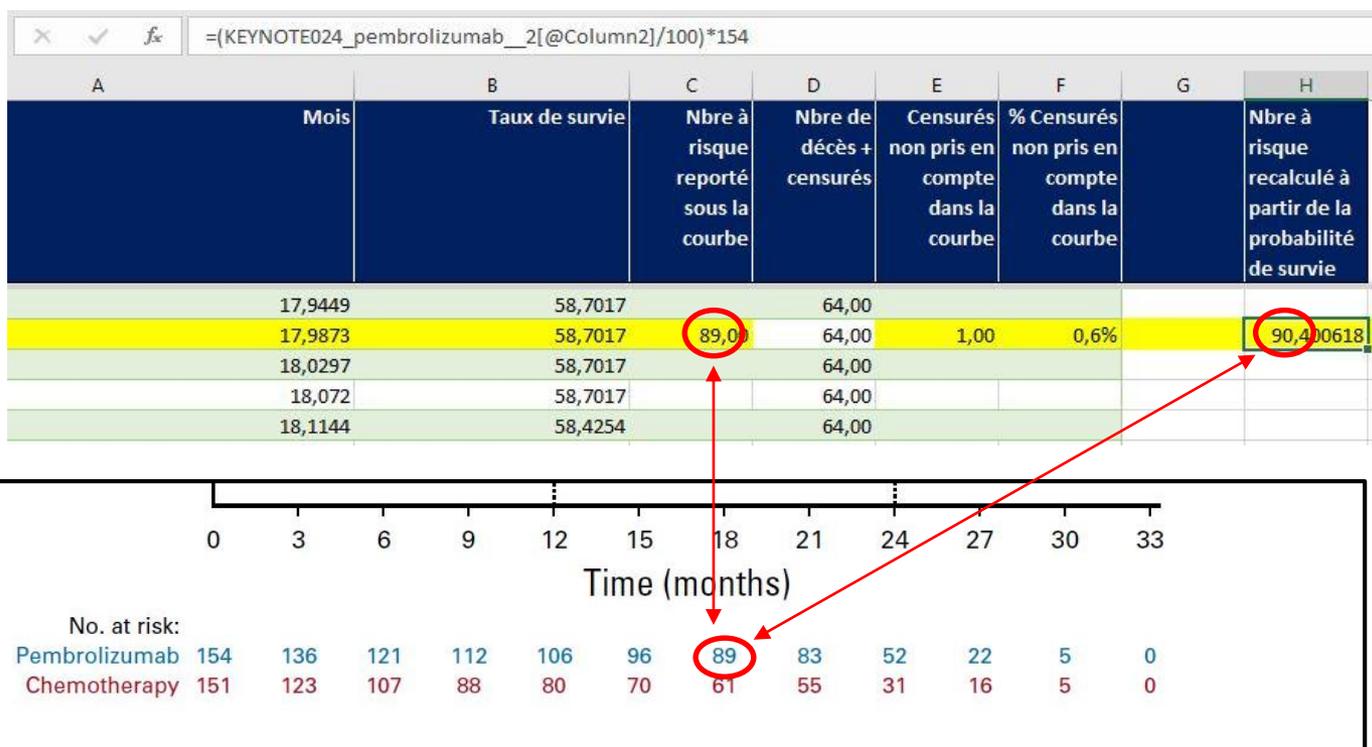
[7] Elke Vervölgyi, Mandy Kromp, Guido Skipka, Ralf Bender and Thomas Kaiser. Reporting of loss to follow-up information in randomised controlled trials with time-to-event outcomes: a literature survey. BMC Medical Research Methodology 2011, 11:130. Accès libre : [ici](#).

« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

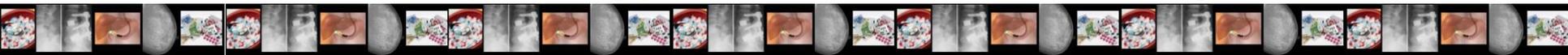
Méthodologie

5. Vérifier la cohérence entre les nombres de patients à risque recalculés à partir des données de survie digitalisées et ceux rapportés sous la courbe :

Exemple de divergence entre le nombre à risque recalculé et celui publié sous la courbe



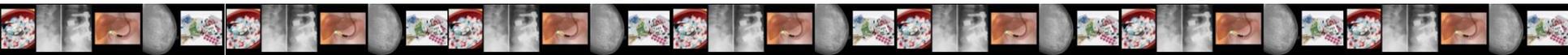
[7] Elke Vervölgyi, Mandy Kromp, Guido Skipka, Ralf Bender and Thomas Kaiser. Reporting of loss to follow-up information in randomised controlled trials with time-to-event outcomes: a literature survey. BMC Medical Research Methodology 2011, 11:130. Accès libre : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

6. Dénombrer les marques de censure sur les courbes : Les nombres de censures réalisées dans chaque groupe n'étant quasiment jamais publiés, il suffit de les compter manuellement. Mais comme souvent plusieurs bâtonnets matérialisant les censures de patients sont superposés sur la courbe, le meilleur moyen pour les dénombrer est de les sélectionner et de les supprimer un à un. Lorsque la publication de la courbe est de bonne qualité (publications récentes en général), il est possible de créer une copie de la page de l'article sur laquelle est publiée la courbe KM (avec une imprimante virtuelle pour fichier .pdf telle que « **CutePDF Writer** », également gratuit et téléchargeable : [ici](#)). Ouvrir cette copie avec le logiciel libre « **LibreOffice Draw** » (accès libre : [ici](#)).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

6. Dénombrer les marques de censure sur les courbes : Insérer une ligne verticale pour délimiter les différents temps de suivi pour lesquels les nombres à risque et les nombres de censures ont été publiés sous le graphique. Au besoin, pour parfaitement positionner la ligne verticale, la sélectionner, puis clic droit, et choisir « Position et taille » et modifier la position sur l'axe des x. En mode « sélectionner », cliquer sur la courbe. Si tout est sélectionné (courbe + marques de censure), dans la barre en haut, cliquer sur « Forme » et sélectionner « Scinder ». Les marques et la courbe sont dégroupées ce qui permet de sélectionner une à une ces marques... Reporter le cas échéant les nombres décomptés sur une diapositive PowerPoint sur laquelle on aura inséré l'image correspondante aux courbes KAPLAN-MEIER.

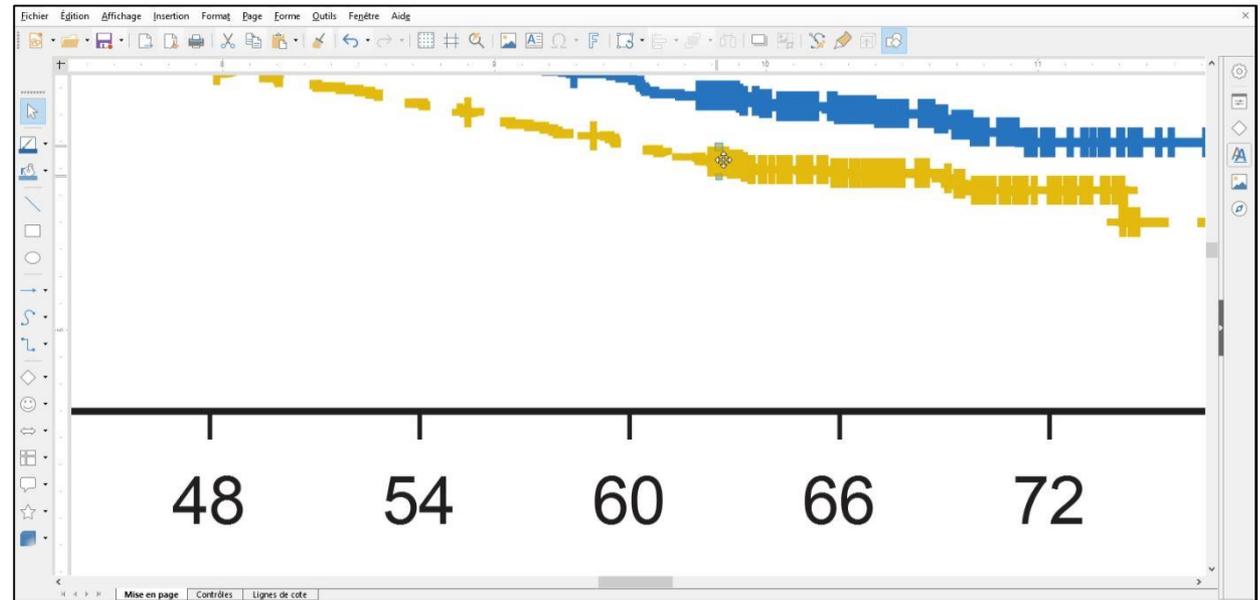


« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

6. Dénombrer les marques de censure sur les courbes :

Dénombrer les marques de censures sur les courbes de survie : L'astuce consiste à ouvrir une copie au format .pdf de la page où a été publiée la courbe de Kaplan-Meier, dans le logiciel gratuit « LibreOffice Draw », de retirer la ou les courbes pour ne laisser que les marques (bâtonnets ici) de censure. Et de les retirer (sélection puis suppression) une à une en les dénombrant.

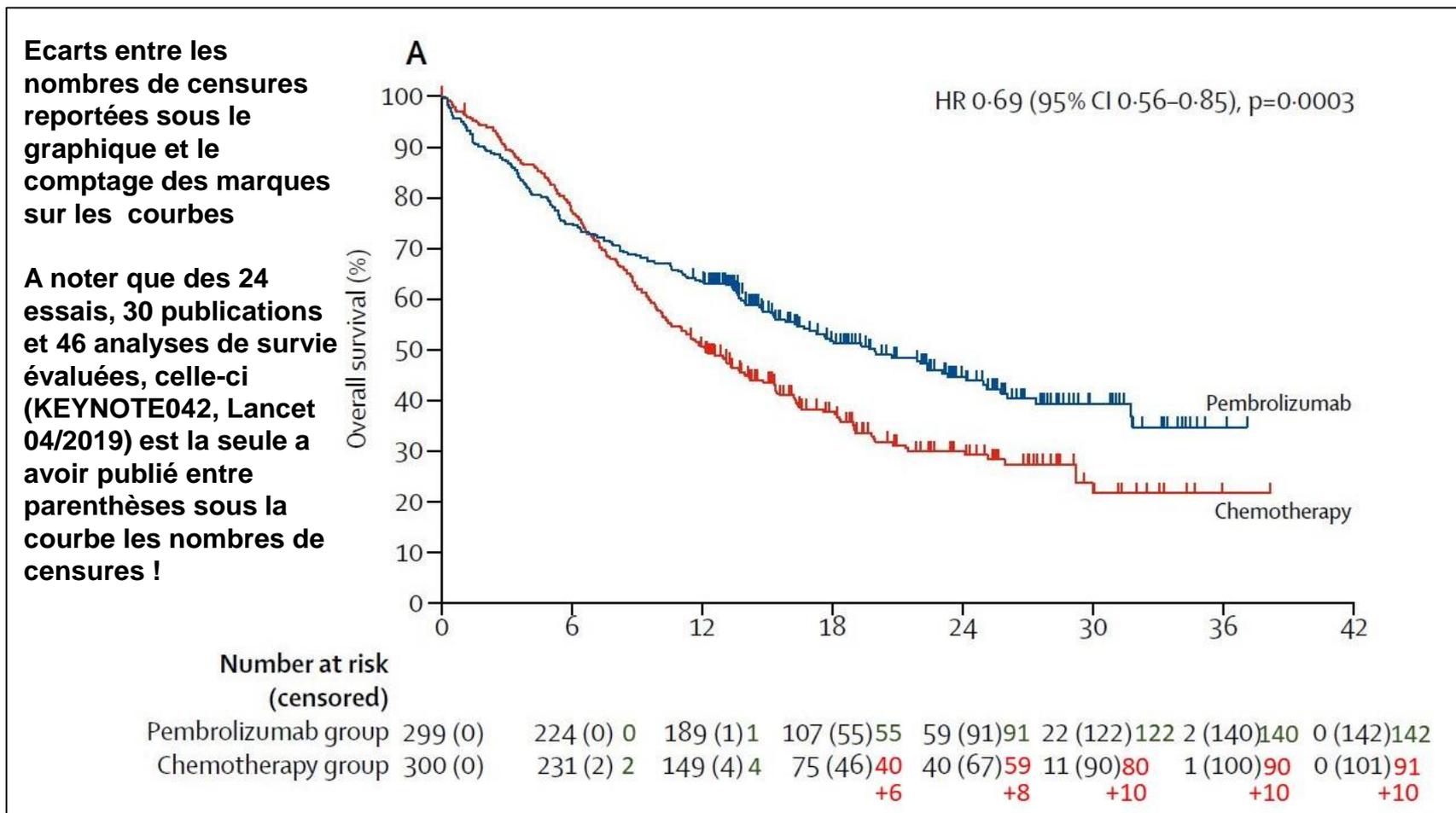




« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

6. Dénombrer les marques de censure sur les courbes :





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

7. Confectionner une matrice ou grille d'analyse reprenant ces calculs et pointant du doigt les données manquantes et non publiées : Une partie de ces informations devraient normalement être exigée dans le diagramme CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) pour que les revues médicales de qualité acceptent de publier ces travaux : Nombres de décès dans chaque groupe, nombres de patients censurés dans chaque bras de l'essai et raisons de la censure. Nombre de patients basculés sur le traitement expérimental après progression tumorale (« crossover »), essai « ouvert » ou randomisé en double-aveugle, arrêt précoce de l'essai, Durée(s) médiane(s) de suivi, valeurs extrêmes, durée minimale de suivi...

N°	Nom de l'essai / identifiant sur ClinicalTrials.gov	Localisation de cancer	Traitements / Groupes	Nbre patients inclus	Financement	Type de l'essai (O/DA)	Crossover autorisé des patients du groupe placebo après progression (O/N)	Dates d'origine et de fin d'inclusion	Date(s) de point(s)	Durée(s) médiane(s) de suivi, valeurs extrêmes, durée minimale de suivi calculée (en gras)	Arrêt précoce de l'essai (O/N)	Nbres d'analyse de survie réalisées	Cohérence entre nbre à risque calculé et sous la courbe (O/N)	Nbres de décès à la date point publiés pour chaque groupe	Calcul des LTFU si nombre de décès connu LTFU = 1-S(t)-DC	Comptage des censures (suppression une à une des marques de censure sur les courbes)	Inclusion et complétude du formulaire CONSORT (O/N)
----	---	------------------------	-----------------------	----------------------	-------------	------------------------	---	---------------------------------------	---------------------	--	--------------------------------	-------------------------------------	---	---	---	--	---

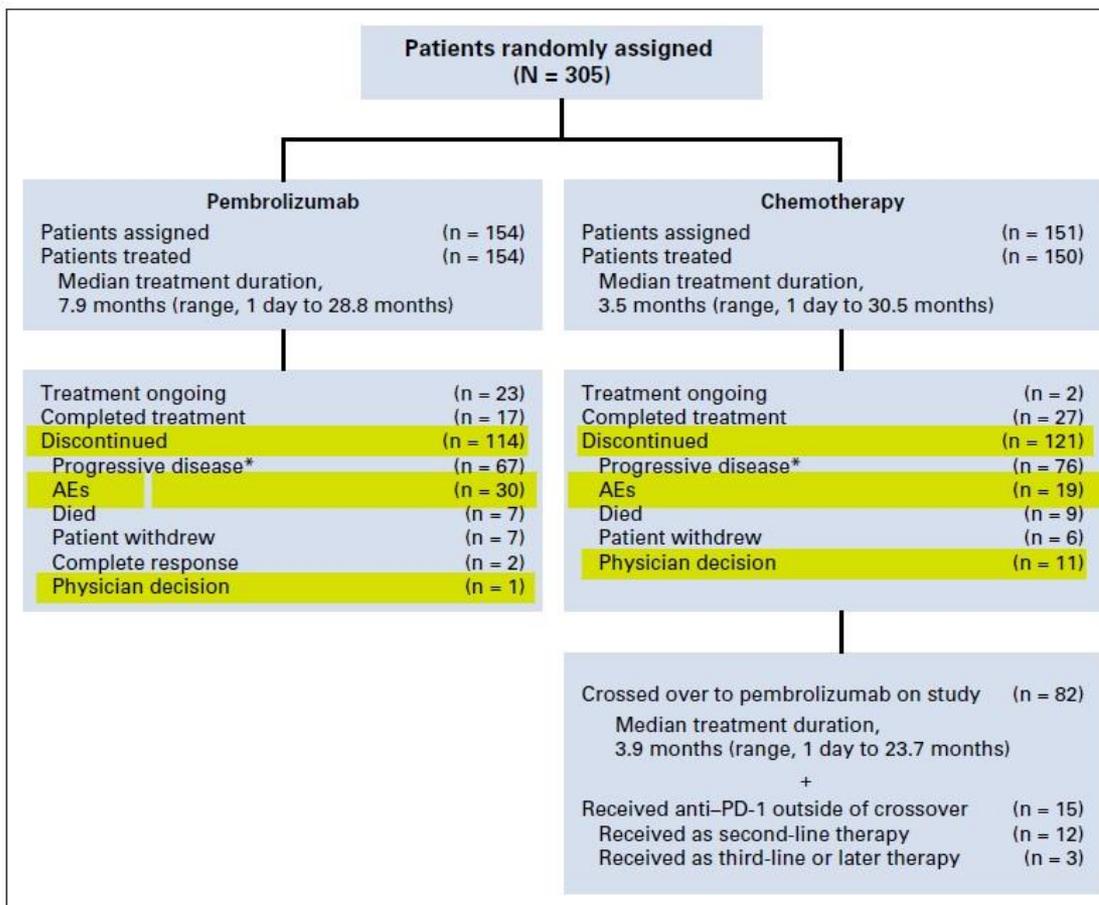


« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

7. Confectionner une matrice ou grille d'analyse reprenant ces calculs et pointant du doigt les données manquantes et non publiées :

Diagramme CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)



KEYNOTE024, JCO
01/2019



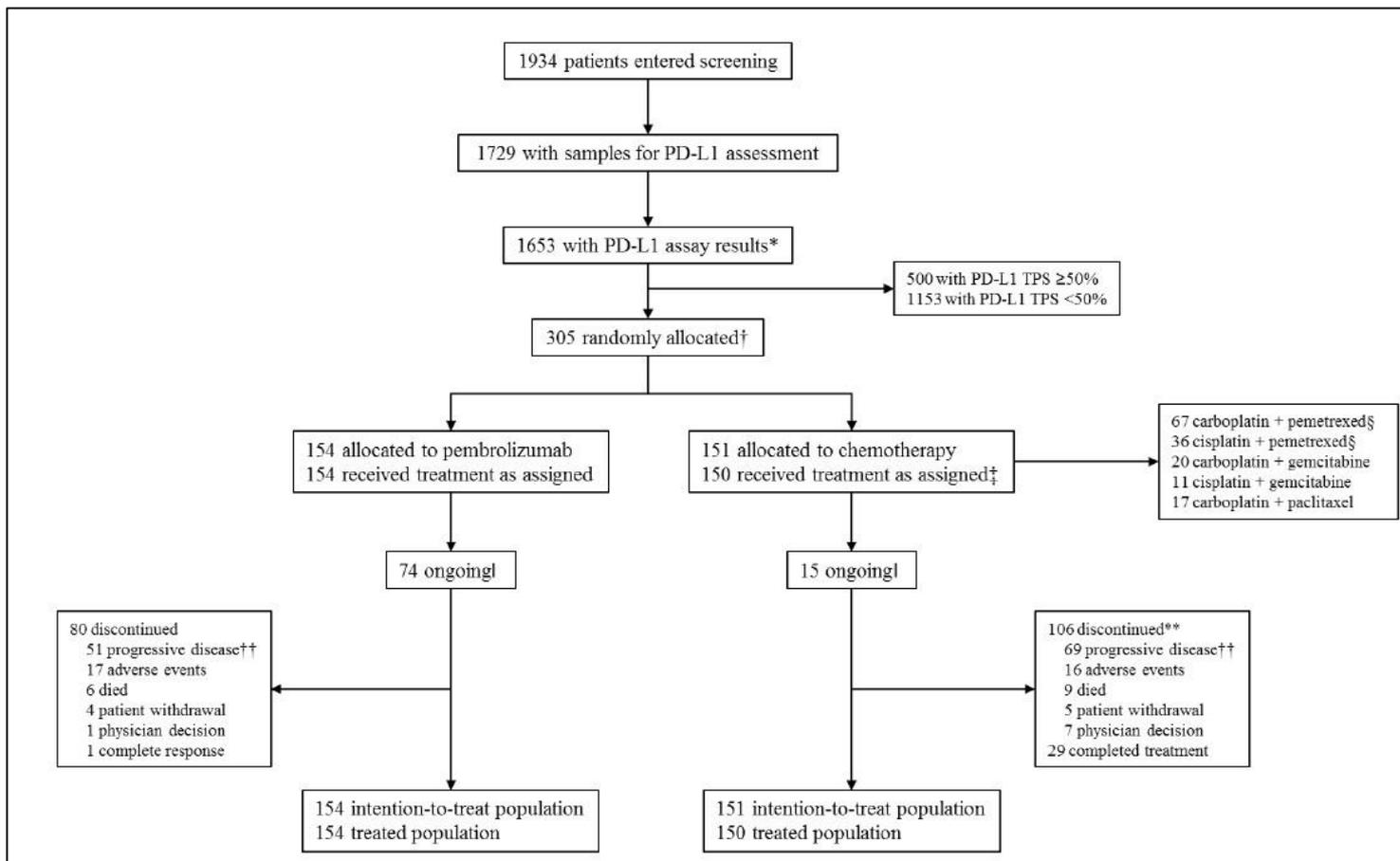
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

7. Confectionner une matrice ou grille d'analyse reprenant ces calculs et pointant du doigt les données manquantes et non publiées :

Diagramme CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

KEYNOTE024, NEJM 10/2016



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

7. Confectionner une matrice ou grille d'analyse reprenant ces calculs et pointant du doigt les données manquantes et non publiées :

N°	Nom de l'essai / identifiant sur ClinicalTrials.gov	Localisation de cancer	Traitements / Groupes	Nbre patients inclus	Financement	Type de l'essai (O/DA)	Crossover autorisé des patients du groupe placebo après progression (O/N)	Dates d'origine et de fin d'inclusion	Date(s) de point(s)	Durée(s) médiane(s) de suivi, valeurs extrêmes, durée minimale de suivi calculée (en gras)	Arrêt précoce de l'essai (O/N)
01	KEYNOTE042 1 NCT02220894	CBNPC	pembrolizumab vs chimio	637+637 =1274	MSD	Ouvert	Non	19/12/2014 06/03/2017	30/08/2017 26/02/2018	12,8 (6,0-20,0) ? 11,7 38,2	
02	KEYNOTE024 2,3 NCT02142738	CBNPC	pembrolizumab vs chimio	154+151 = 305	MSD	Ouvert	Oui	19/09/2014 29/10/2015	09/05/2016 10/07/2017	11,2 (6,3-19,7) 25,2 (20,4-33,7) 20,4	Oui
03	KEYNOTE006 4,5 NCT01866319	Mélanome	pembrolizumab vs ipilimumab		MSD	Ouvert	Oui (après 2ème analyse intermédiaire)	18/09/2013 03/03/2014	03/09/2014 03/03/2015 03/12/2015	7,9 (6,1-11,5) ? 12,0 17,4 22,9 (?-?) 21,0 26,5	Oui
04	KEYNOTE010 6 NCT01905657	CBNPC	pembrolizumab vs docétaxel		MSD	Ouvert		28/08/2013 27/02/2015	30/09/2015	13,1 (8,6-17,7) 7,1 25,1	
05	KEYNOTE045 7 NCT02256436	Urothelial carcinoma	pembrolizumab vs chimio		MSD	Ouvert	Non	05/11/2014 13/11/2015	07/09/2016	14,1 (9,9-22,1) 9,8 22,1	Oui
06	CHECKMATE057 8,9,10 NCT01673867	CBNPC	nivolumab vs docétaxel		BMS	Ouvert	Oui (après 1ère analyse)	01/11/2012 31/12/2013	18/03/2015 02/07/2015 18/02/2016	≥ 13,2 / 14,5 28,5 ≥ 17,2 / 18,0 32,0 ≥ 28,3 / 25,6 39,6	
07	CHECKMATE017 11,10 NCT01642004	CBNPC	nivolumab vs docétaxel		BMS	Ouvert	Oui (après 1ère analyse)	01/11/2012 31/12/2013	15/12/2014 18/02/2016	11 / 11,5 25,4 24,2 / 25,6 39,6	Oui
08	CHECKMATE025 12 NCT01668784	K rein	nivolumab vs évérolimus		BMS	Ouvert		01/10/2012 01/03/2014	01/06/2015	14 / 15,1 32,0	Oui
09	CHECKMATE141 13 NCT02105636	K tête & Cou	nivolumab vs chimio		BMS	Ouvert		01/06/2014 01/08/2015	18/12/2015	5,1 / 4,5 18,5	
10	CHECKMATE067 14	Mélanome	nivolumab +		BMS	DA		01/07/2013	24/05/2017	36 / 38,8 46,8	

Grille d'analyse





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Méthodologie

7. Confectionner une matrice ou grille d'analyse reprenant ces calculs et pointant du doigt les données manquantes et non publiées :

Arrêt précoce de l'essai (O/N)	Nbres d'analyse de survie réalisées	Cohérence entre nbre à risque calculé et sous la courbe (O/N)	Nbres de décès à la date point publiés pour chaque groupe	Calcul des LTFU si nombre de décès connu LTFU = 1-S(t)-DC	Comptage des censures (suppression une à une des marques de censure sur les courbes)	Inclusion et complétude du formulaire CONSORT (O/N)
	4	Non	356			
Oui	2	Non	73+96=169			
Oui	2					
	2					
Oui	1					
	3					
Oui	2					
Oui	1					
	1					
	1					



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Résultats

- L'évaluation de la qualité de publication des 46 analyses de survie globale réalisées à l'aide de ces outils montre à l'évidence que peu de progrès ont été réalisés.
- Les sources de biais et les données manquantes sont extrêmement fréquentes. Par exemple, sur les 24 essais ayant fait l'objet de 30 publications, un seul, l'essai ASPIRE ¹⁵, donne le nombre de perdus de vue.

[15] D. S. SIEGEL et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 03/2018 J Clin Oncol 36:728-734 - Accès libre : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Résultats

- En conséquence, presque tous montrent des divergences entre les nombres de patients à risque calculés et ceux rapportés sous les courbes.
- La quasi-totalité de ces études sont ouvertes. L'investigateur sait donc dans quel groupe est chaque patient.
- Un nombre important de ces essais font l'objet d'un arrêt précoce.
- Certains essais ne précisent même pas les nombres de décès dans chaque groupe ou les dates importantes (dates d'origine, d'arrêt du recrutement ou de points).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Résultats

- Dans la plupart des études récentes le différentiel entre les censures dans les deux groupes est toujours en faveur du bras avec le médicament expérimental, à moins qu'il ne corresponde aux survivants censurés. Or, les nombres de patients à risque en fin de suivi sont le plus souvent nuls dans les deux groupes.
- En l'absence chronique d'information sur les nombres de perdus de vue et les motifs, le doute persiste sur la crédibilité de ces études.



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Conclusion

- Nous rapportons ici quelques moyens d'investigation puisés dans la littérature médicale internationale et testés sur 24 essais cliniques en cancérologie, destinés à évaluer la qualité des publications d'analyses de survie basées sur la méthode de KAPLAN-MEIER.
- Peu de progrès ont été réalisés dans le domaine. Les revues médicales devraient être beaucoup plus exigeantes qu'elles ne le sont sur la qualité et la complétude des données de survie publiées. De même les autorités de santé.
- Un auteur, ancien médecin responsable de recherches cliniques dans l'industrie pharmaceutique, défend l'idée que ces analyses de survie fournissent un bon moyen d'embellissement des résultats des essais en cancérologie et que les possibilités d'introduction de biais y sont très difficilement détectables^{16, 17} ...

[16] « Les essais basés sur une analyse de survie », dans « Enquêtes médicales et évaluation des médicaments – De l'erreur involontaire à l'art de la fraude ». Dr Alexis CLAPIN, éditions désiris, Mars 2018.

[17] Dr Alexis CLAPIN. « Les courbes de survie » 12 février 2014. Sur son blog « Etudes & Biais » en accès libre : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Conclusion

Mes plus vifs remerciements à Hervé MAISONNEUVE, Stéphanie ROUANET, fondatrice de [STATETHIC](#), au Pr. Olivier CHASSANY ¹, Alain SIARY et Gérard DELÉPINE, que j'avais sollicités et qui m'ont aidé par les échanges que j'ai eus avec eux à mieux comprendre la problématique complexe des analyses de survie selon la méthodologie KAPLAN-MEIER.

[1] Pr Olivier CHASSANY - Responsable Scientifique Patient-Reported Outcomes, URC ECO – Unité de Recherche Clinique en Economie de la Santé (DRCI – Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation) Hôpital Hotel-Dieu, Paris ; Directeur Adjoint UMR 1123 INSERM ECEVE - Epidémiologie Clinique, évaluation économique appliquées aux populations vulnérables (ED 393) Unité de Méthodologie des critères d'évaluation (Patient-Centered Outcomes Research) Université Paris-Diderot - Responsable National DIU-FIEC (Formation des Investigateurs et des Chefs de Projets aux essais cliniques des médicaments et produits de santé) - Responsable Paris-Diderot DIU-FARC-TEC (Formation des Assistants de Recherche Clinique et des Techniciens de Recherche Clinique) - Responsable Master M2, Sciences de la vie et de la santé, mention Sciences du médicament (spécialité : du concept au bon usage du médicament (en cohabilitation avec Paris-Descartes) - Responsable Pédagogique National pour les Thérapeutes de la FST Pharmacologie Médicale et Thérapeutique (Formation pratique de 3e cycle des internes de DES)

« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Références bibliographiques

- [1] Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association 1958, 53:457-481. Accès libre : [ici](#).
- [2] C. Alberti, J.-F. Timsit, S. Chevret. Analyse de survie : comment gérer les données censurées ? Méthode de Kaplan-Meier. Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 333-7. Avril 2005. Accès libre : [ici](#).
- [3] Stuart J Pocock, Tim C Clayton, Douglas G Altman. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. Lancet 2002; 359: 1686–89. 05/2002. Accès au résumé : [ici](#).
- [4] TG Clark, MJ Bradburn, SB Love and DG Altman. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses - Tutorial Paper. British Journal of Cancer (2003) 89, 232 – 238. Accès libre : [ici](#).
- [5] DG Altman, BL De Stavola*, SB Love and KA Stepniwska. Review of survival analyses published in cancer journals. British Journal of Cancer (1995) 72, 511-518. Accès libre : [ici](#).
- [6] S Mathoulin-Pelissier et al. Survival End Point Reporting in Randomized Cancer Clinical Trials: A Review of Major Journals. J Clin Oncol 26:3721-3726. 08/2008; Accès libre : [ici](#).
- [7] Elke Vervölgyi, Mandy Kromp, Guido Skipka, Ralf Bender and Thomas Kaiser. Reporting of loss to follow-up information in randomised controlled trials with time-to-event outcomes: a literature survey. BMC Medical Research Methodology 2011, 11:130. Accès libre : [ici](#).
- [8] Elie A AKI et al. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. BMJ 2012;344:e2809 doi: 10.1136/bmj.e2809 (Published 18 May 2012). Accès libre : [ici](#). 5 Data supplements : [ici](#).
- [9] Weichung Joseph Shih. Problems in dealing with missing data and informative censoring in clinical trials. Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2002; 3(1): 4. Published online 2002 Jan 8. doi: 10.1186/1468-6708-3-4. Accès libre : [ici](#).
- [10] Ross T. Campbell et al. Reporting of Lost to Follow-Up and Treatment Discontinuation in Pharmacotherapy and Device Trials in Chronic Heart Failure - A Systematic Review. Circ Heart Fail. 2016;9:e002842. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002842. Accès libre : [ici](#).
- [11] Brian M. ALEXANDER, Jonathan D. SCHOENFELD, Lorenzo TRIPPA. Hazards of Hazard Ratios - Deviations from Model Assumptions in Immunotherapy. N Engl J Med 2018 378;12:1158-59 DOI: 10.1056/NEJMc1716612 Accès : [ici](#).
- [12] S. Laporte. Comment lire une courbe de survie ? Médecine Thérapeutique, vol. 11, n° 6, novembre-décembre 2005. Accessible : [ici](#).
- [13] Hajime UNO et al. Moving Beyond the Hazard Ratio in Quantifying the Between-Group Difference in Survival Analysis. J Clin Oncol 32:2380-2385. 06/2014. Accès libre : [ici](#).
- [14] P. Guyot et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Medical Research Methodology 2012, 12:9. Accès libre : [ici](#). Supplément (R code) : [ici](#).
- [15] D. S. SIEGEL et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 03/2018 J Clin Oncol 36:728-734 - Accès libre : [ici](#).
- [16] « Les essais basés sur une analyse de survie », dans « Enquêtes médicales et évaluation des médicaments – De l'erreur involontaire à l'art de la fraude ». Dr Alexis CLAPIN, éditions désiris, Mars 2018.
- [17] Dr Alexis CLAPIN. « Les courbes de survie » 12 février 2014. Sur son blog « Etudes & Biais » en accès libre : [ici](#).



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Références bibliographiques des 24 essais randomisés, 30 publications, 46 analyses de survie

- [1] : T. S. K. MOK et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Published Online April 4, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [2] : M. RECK et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833 ([ici](#))
- [3] : M. RECK et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. published at jco.org on January 8, 2019: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149> JCO 37, no. 7 (March 1 2019) 537-546.
- [4] : C. ROBERT et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1503093>
- [5] : J SCHACHTER et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet. 2017;390(10105):1853-62. Accès libre grâce à Google Scholar : <http://www.acmonlus.it/wp-content/uploads/2018/06/schachter2017.pdf>
- [6] R S HERBST et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50. Libre accès : <http://news.medlive.cn/uploadfile/20151221/14506790538633.pdf>
- [7] Bellmunt J et al. Pembrolizumab as a second line therapy for advanced urothelial carcinoma. NEJM 2017; 376: 1015-26. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1613683>
- [8] H. BORGHAEI et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1507643>
- [9] : Figure S3 page 41 du Supplément à l'article publié dans le NEJM 10/2015 : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1504627/suppl_file/nejmoa1504627_appendix.pdf
- [10] Leora Horn et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol 35:3924-3933. 10/2017. Accès libre : <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.3062>
- [11] J BRAHMER et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:123-135 05/2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627. Accès libre : [ici](#).
- [12] R J MOTZER et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13. 11/2015. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1510665>
- [13] R.L. Ferris et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016; 375:1856-1867. Accès libre : [ici](#).
- [14] J D WOLCHOK et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2017; 377:1345-1356. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684 Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709684>

« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Références bibliographiques des 24 essais randomisés, 30 publications, 46 analyses de survie

- [15] A Rittmeyer et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre RCT. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. » Accessible : http://cloudfront.practiceupdate.net/zone/els.pracuponcology_nslc/NSCLC-1_Rittmeyer_OAK.pdf (grâce à Google Scholar).
- [16] L. HORN et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220-2229. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809064>
- [17] P. Schmid et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *NEJM*, October 20, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1809615>
- [18] J.-C. SORIA et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1713137>
- [19] T.K. Choueiri et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2015;373:1814-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1510016>
- [20] T K CHOUEIRI et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 917–27. Accès à l'abstract : [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30107-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30107-3/fulltext)
- [21] R. J. Motzer et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* (2018) 118:1176–1178
Accès libre : <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0061-6>
- [22] D. S. SIEGEL et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36:728-734 - Accès libre : <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.76.5032>
- [23] D. CAMERON et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 March 25; 389(10075): 1195–1205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Accès libre : <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5465633&blobtype=pdf>
- [24] E. A. PEREZ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744-52. Accès libre : <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/jco.2014.55.5730>
- [25] D. SLAMON et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0910383> ; Courbe survie globale dans le supplément, page 10 : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0910383/suppl_file/nejmoa0910383_appendix.pdf



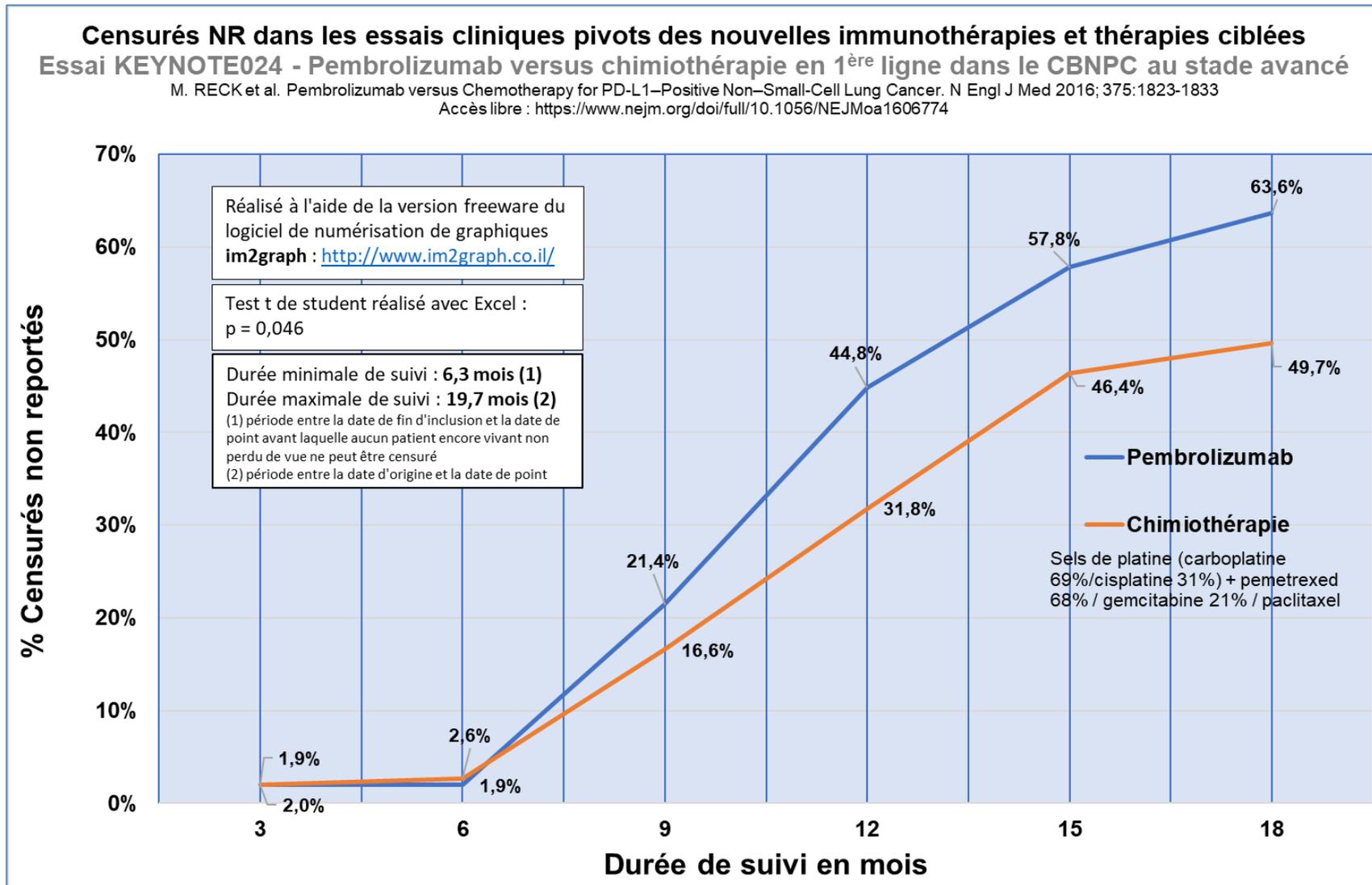
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Références bibliographiques des 24 essais randomisés, 30 publications, 46 analyses de survie

- [26] Luca GIANNI et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014;15: 640-47. Accès libre : https://scholar.google.com/scholar_url?url=http://www.academia.edu/download/42638623/Neoadjuvant_and_adjuvant_trastuzumab_in_20160213-22143-1aidmnt.pdf&hl=fr&sa=T&oi=gsga&ct=res&cd=0&d=3144137691660701035&ei=OEqEXMO4FYXemgHj5IWQCQ&scisig=AAGBfm0WuxMiOTWonOytu_ERtdqHAXZtow
- [27] D. J. SLAMON et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 11 · March 15, 2001. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200103153441101>
- [28] B KAUFMAN et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-37. Accès libre : [ici](#).
- [29] R. S. MEHTA et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1226-34. 03/2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811714 Accès au résumé : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811714>
- [30] K. FIZAZI et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46. 03/2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671 Accès au résumé : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1815671>

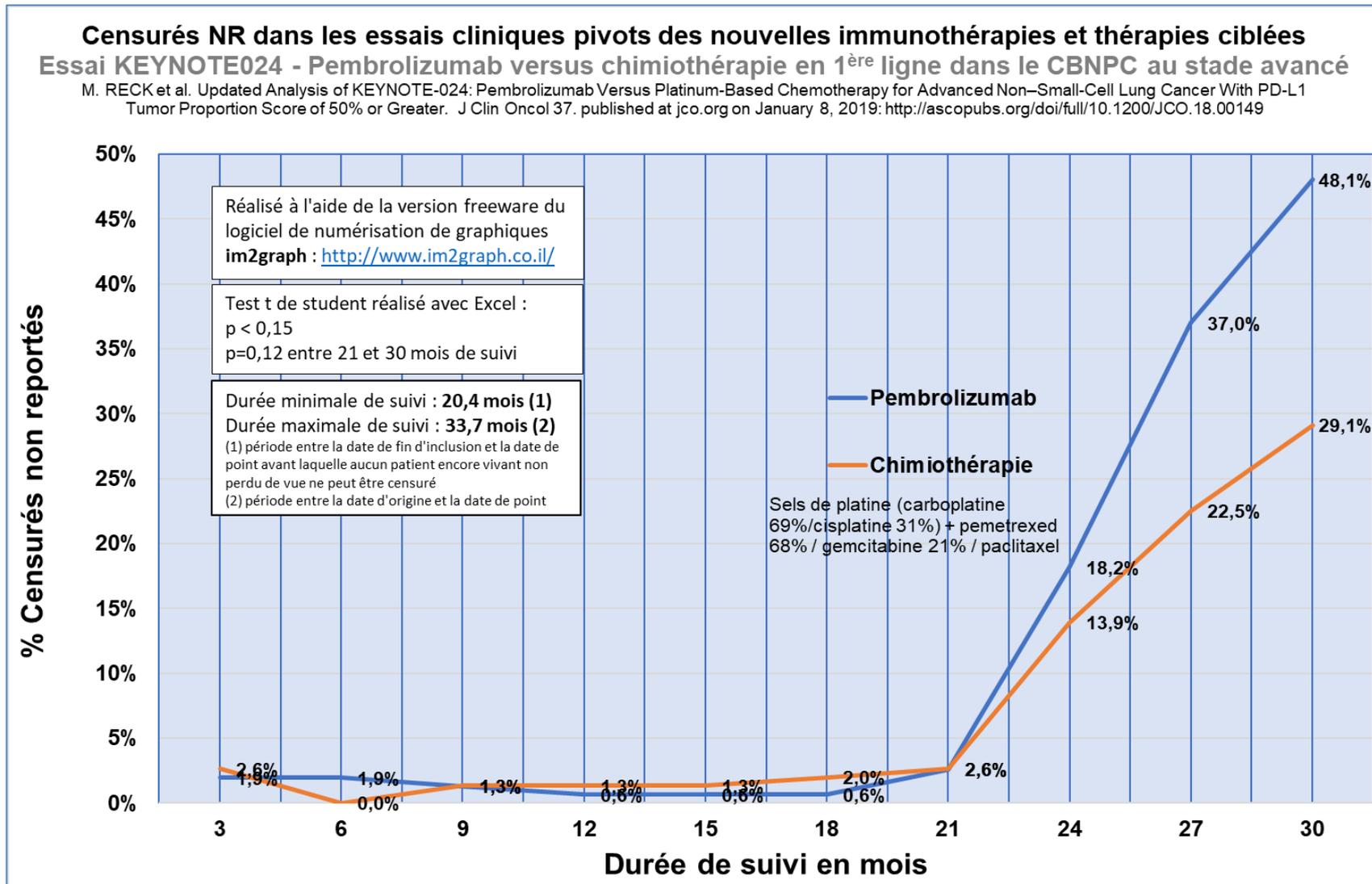
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



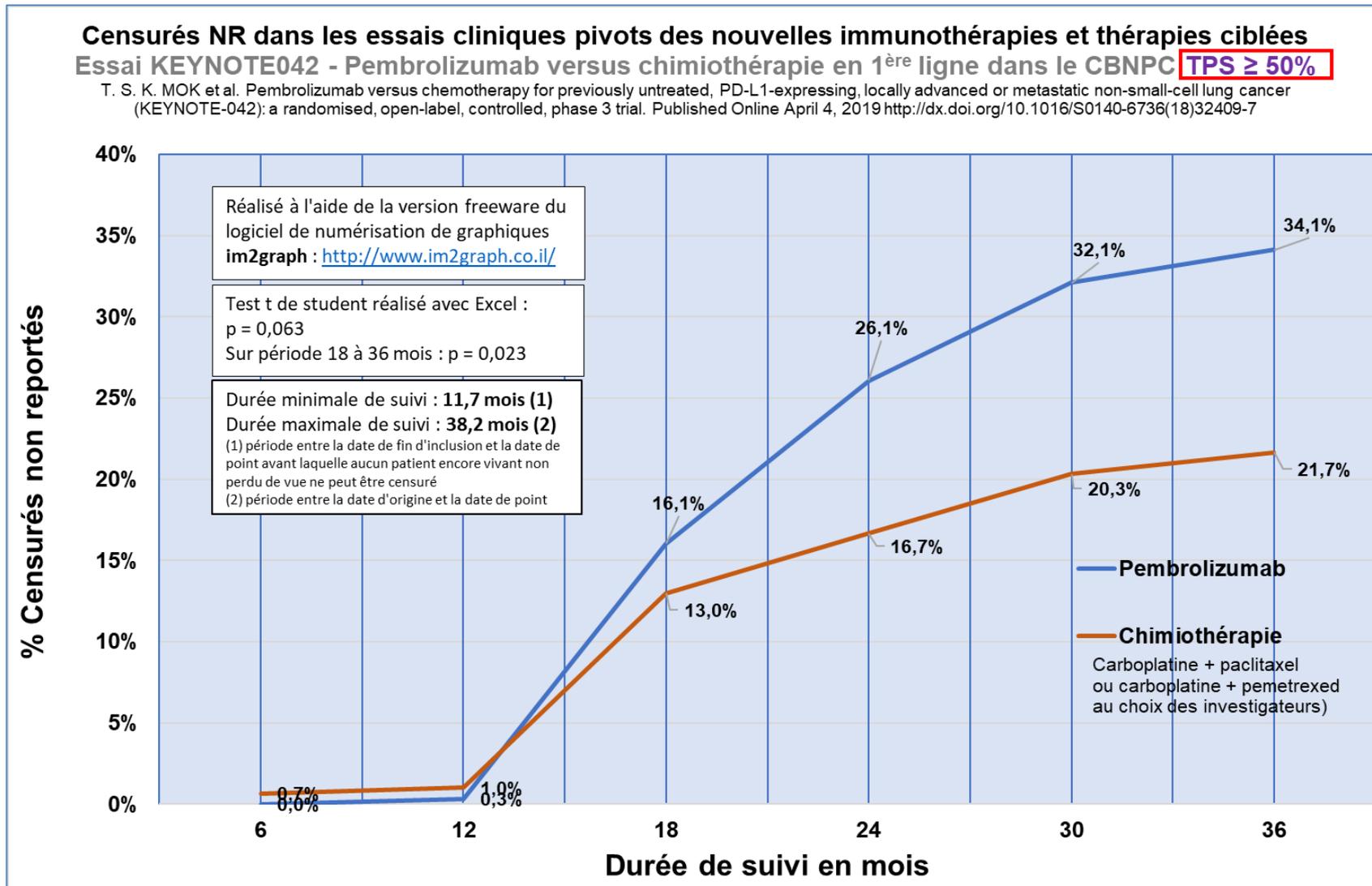
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

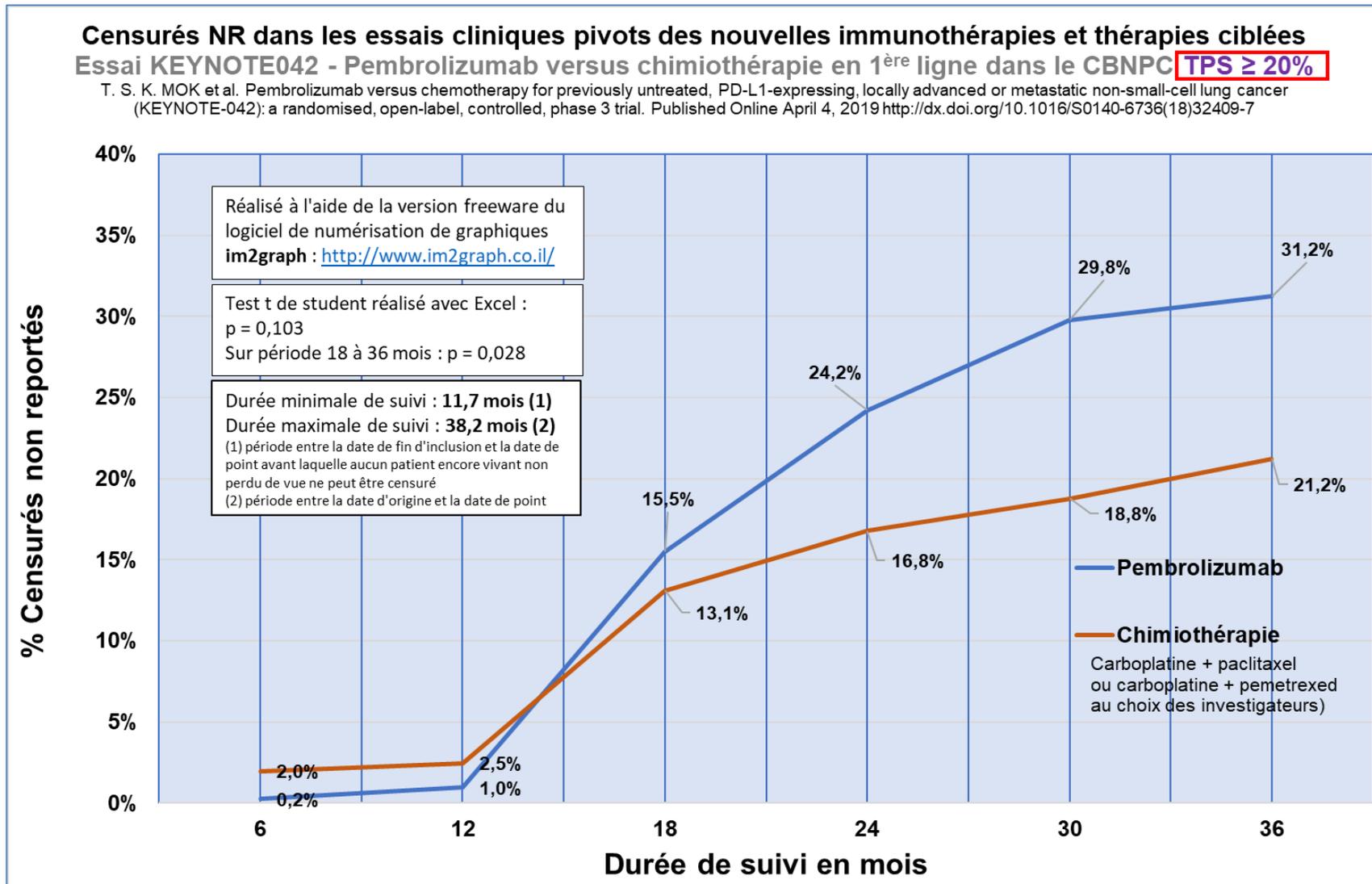
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



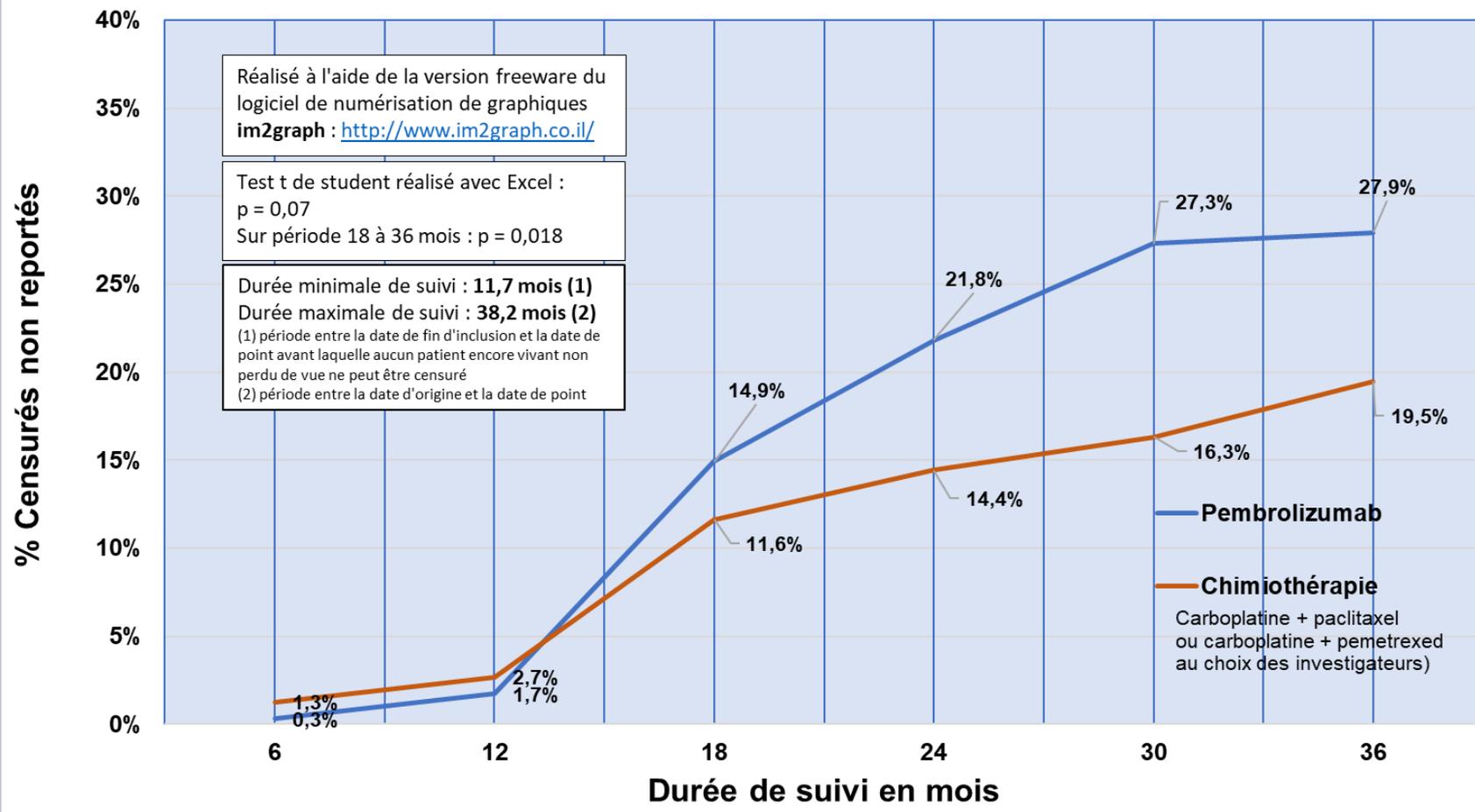
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes

Censurés NR dans les essais cliniques pivots des nouvelles immunothérapies et thérapies ciblées

Essai KEYNOTE042 - Pembrolizumab versus chimiothérapie en 1^{ère} ligne dans le CBNPC **TPS ≥ 1%**

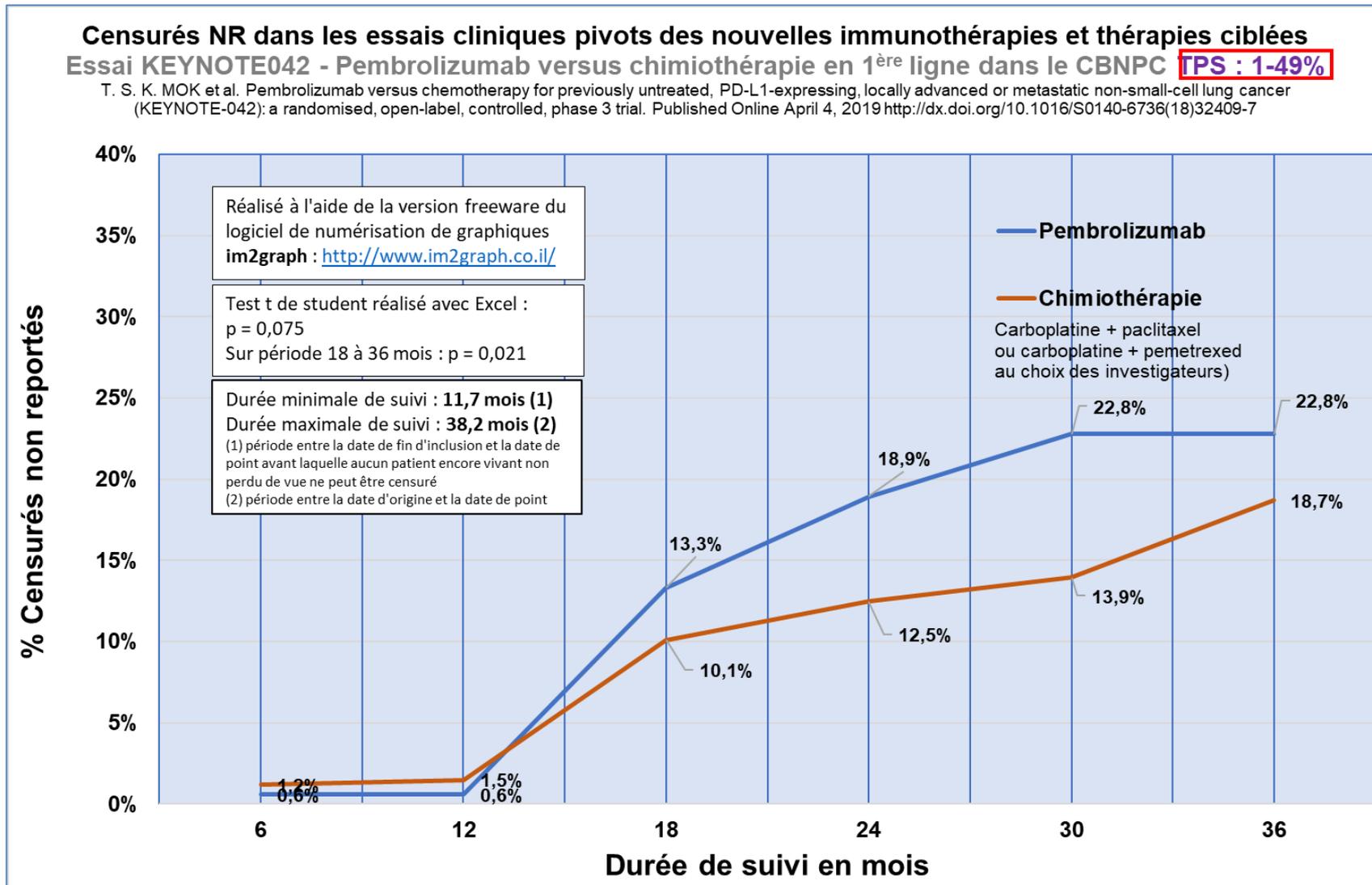
T. S. K. MOK et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Published Online April 4, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

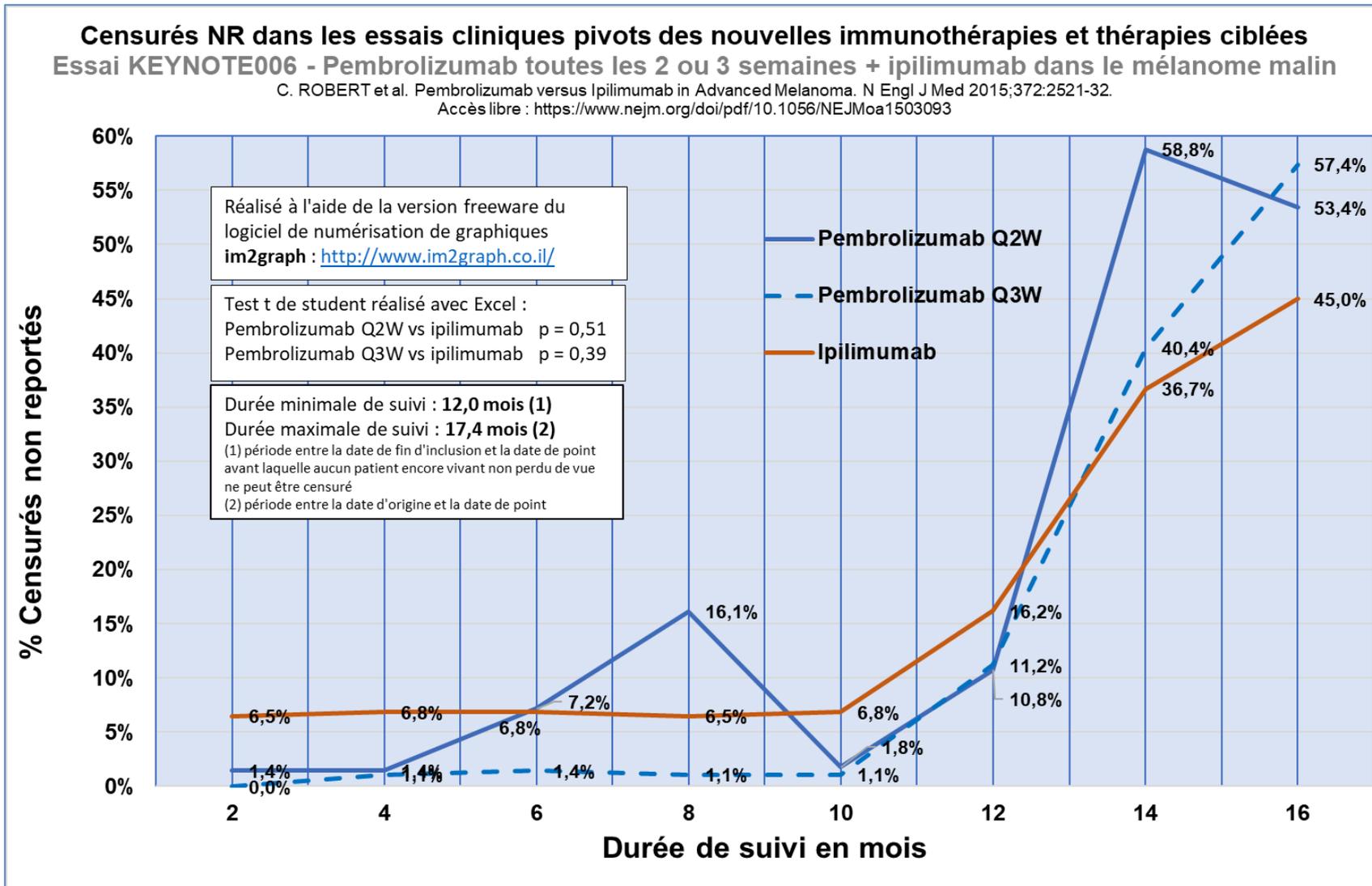
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

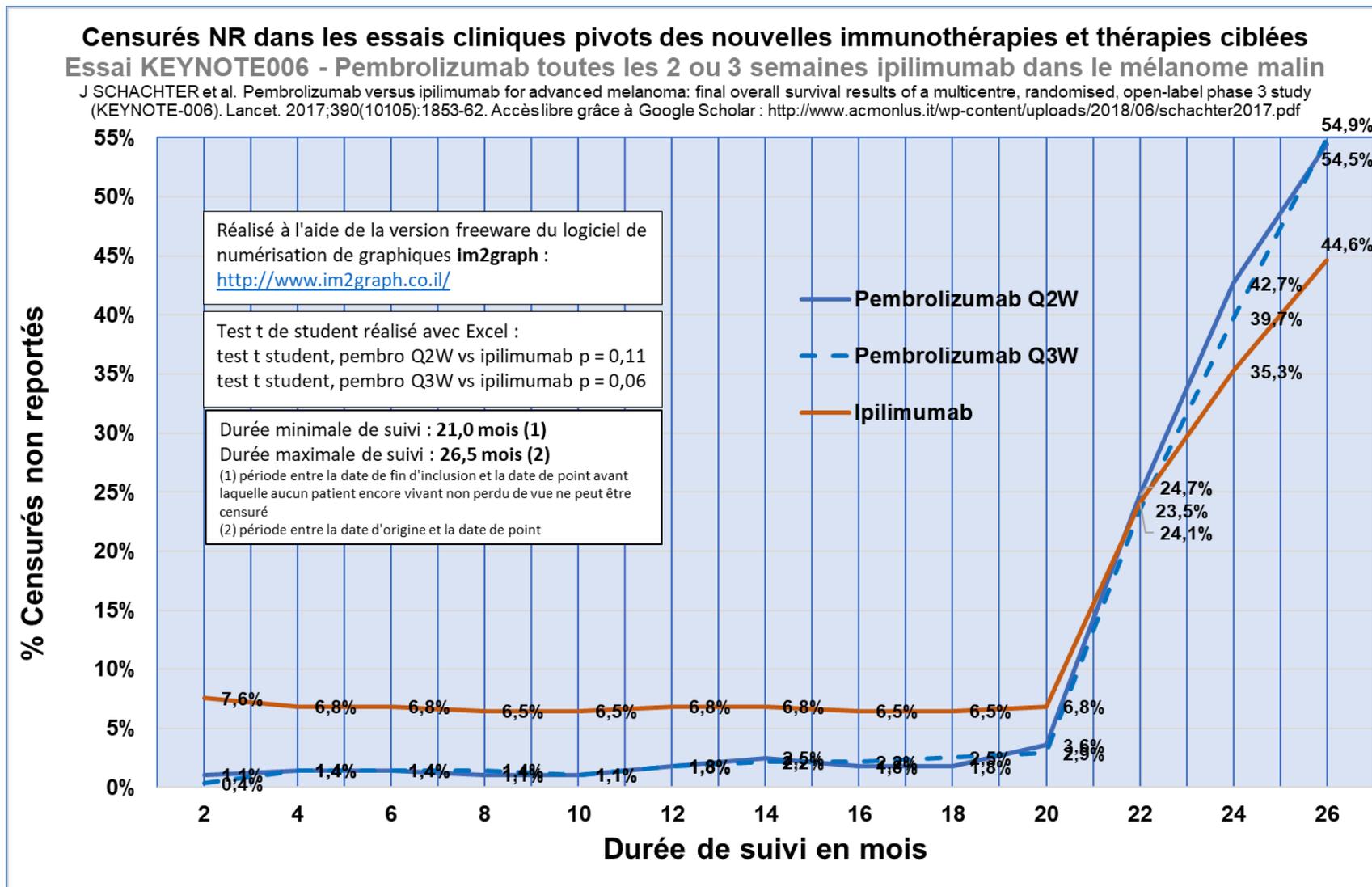
Annexes





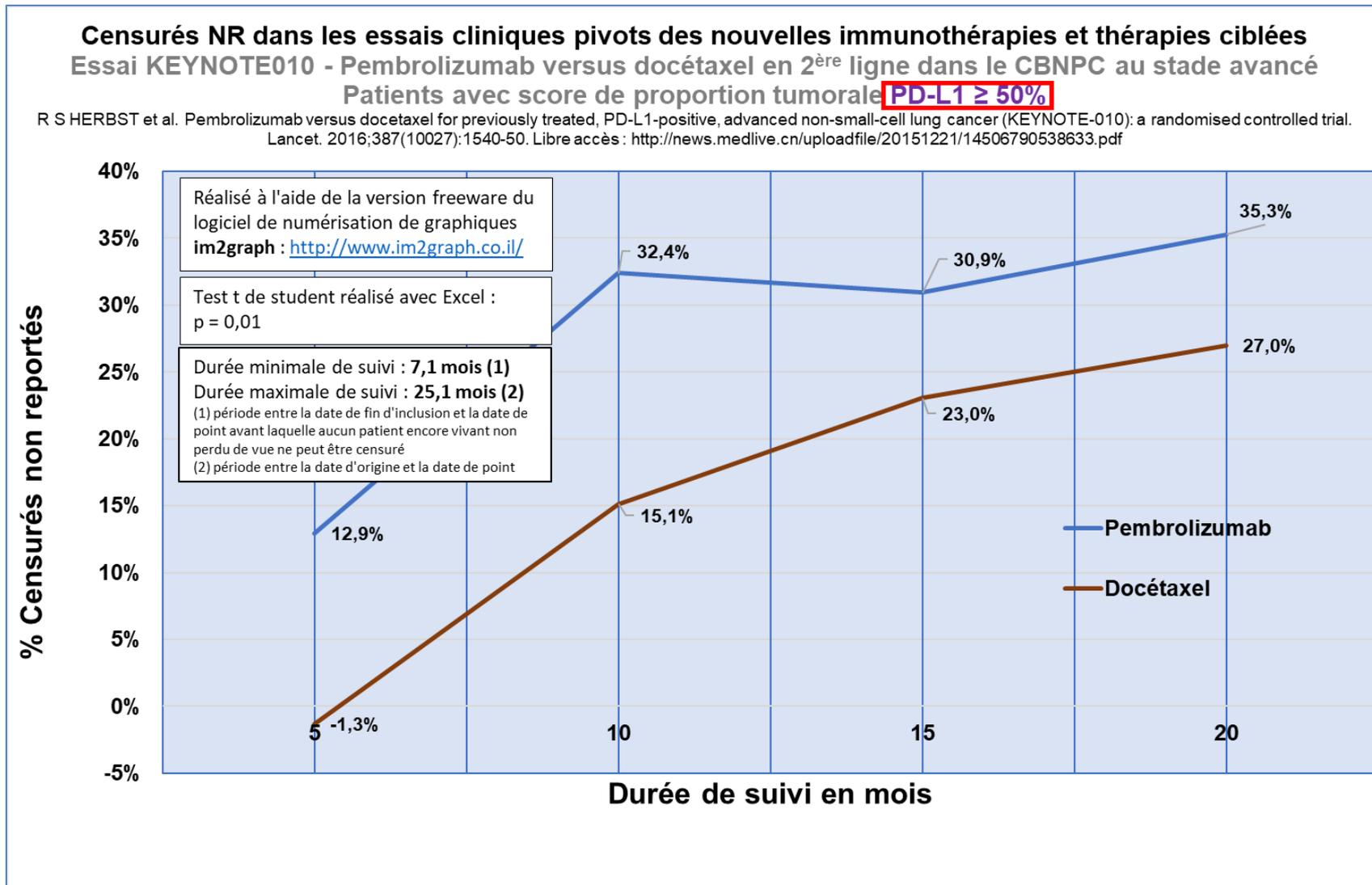
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

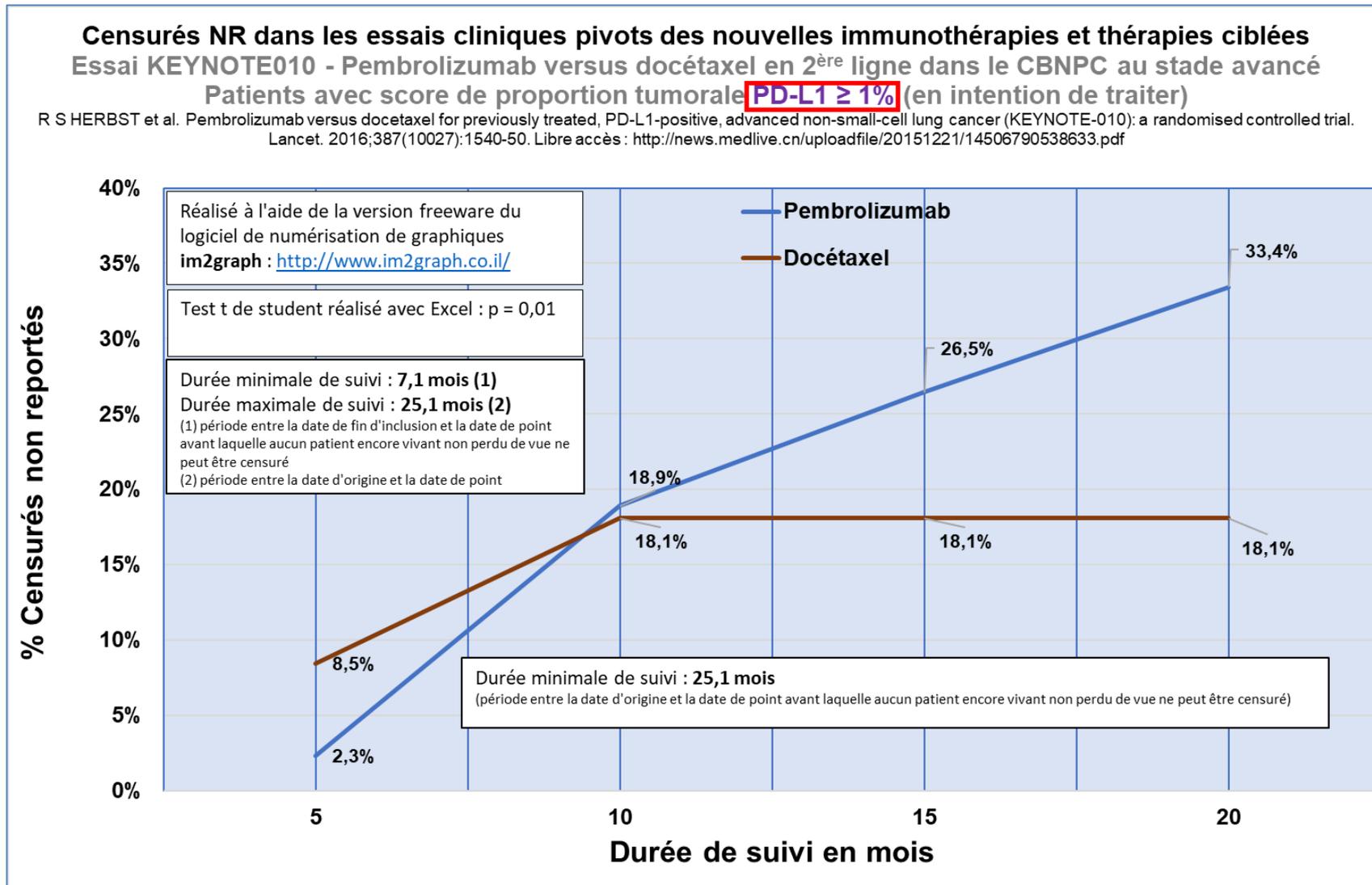
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

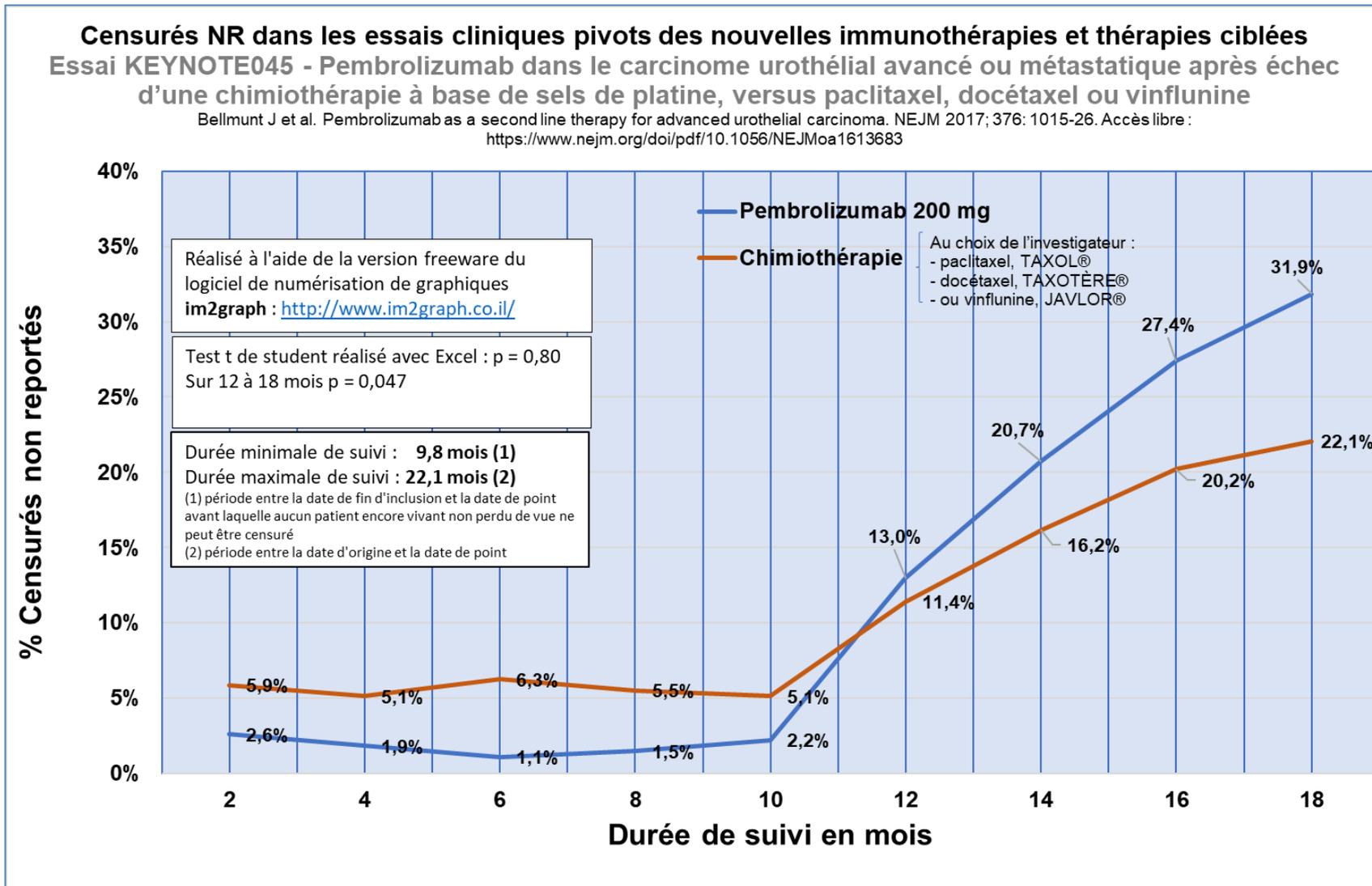
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

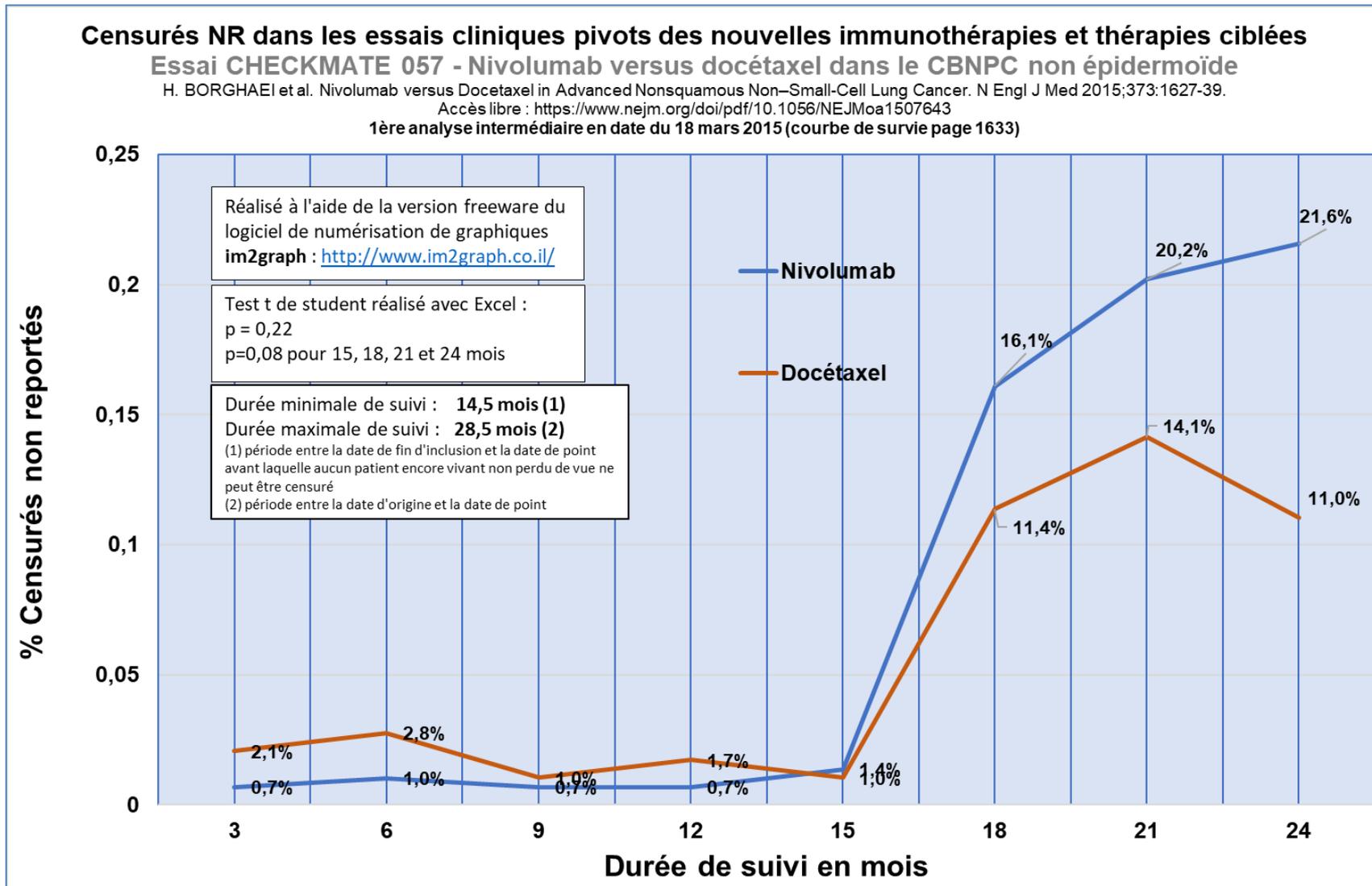
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

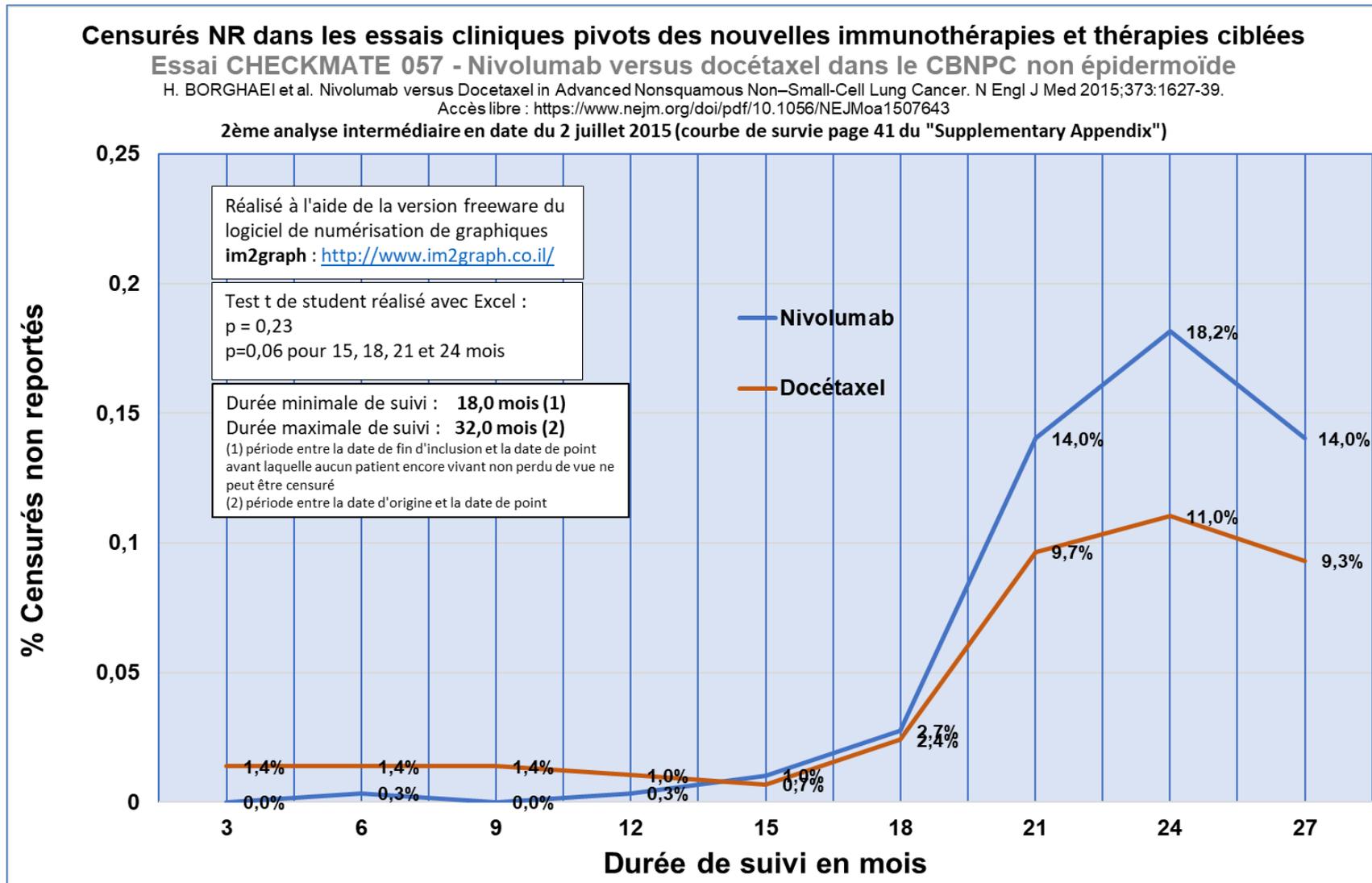
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

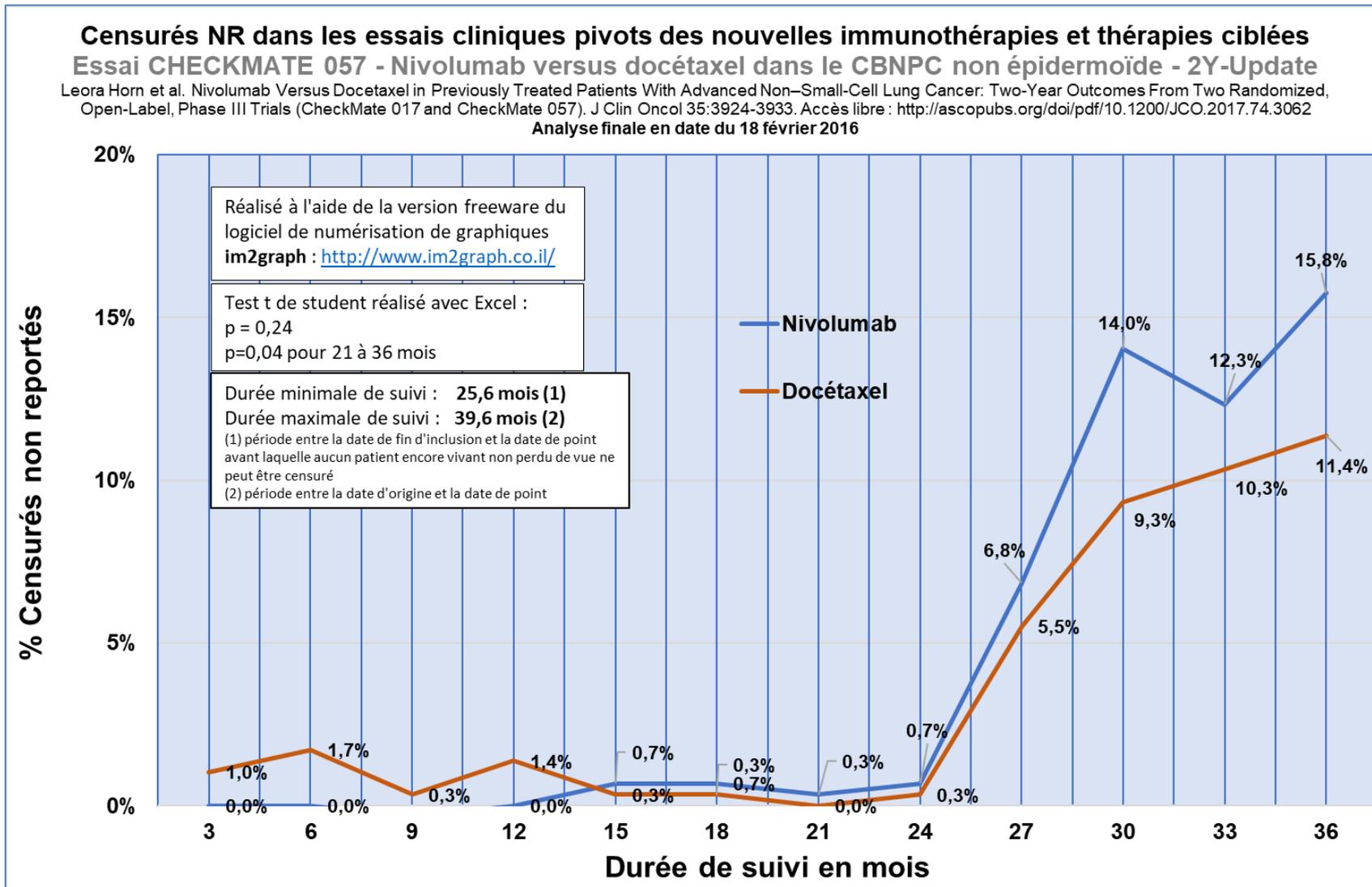
Annexes





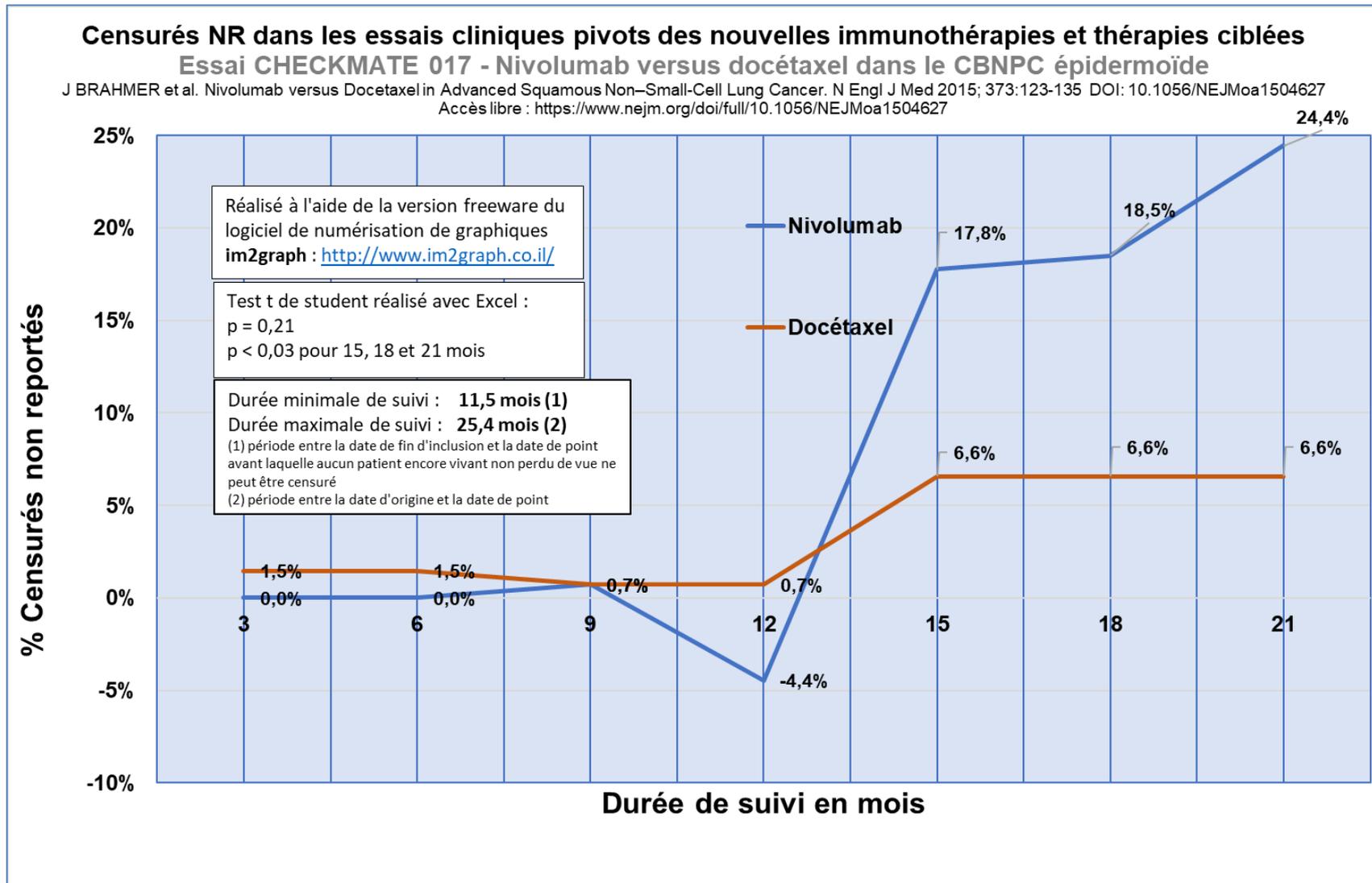
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



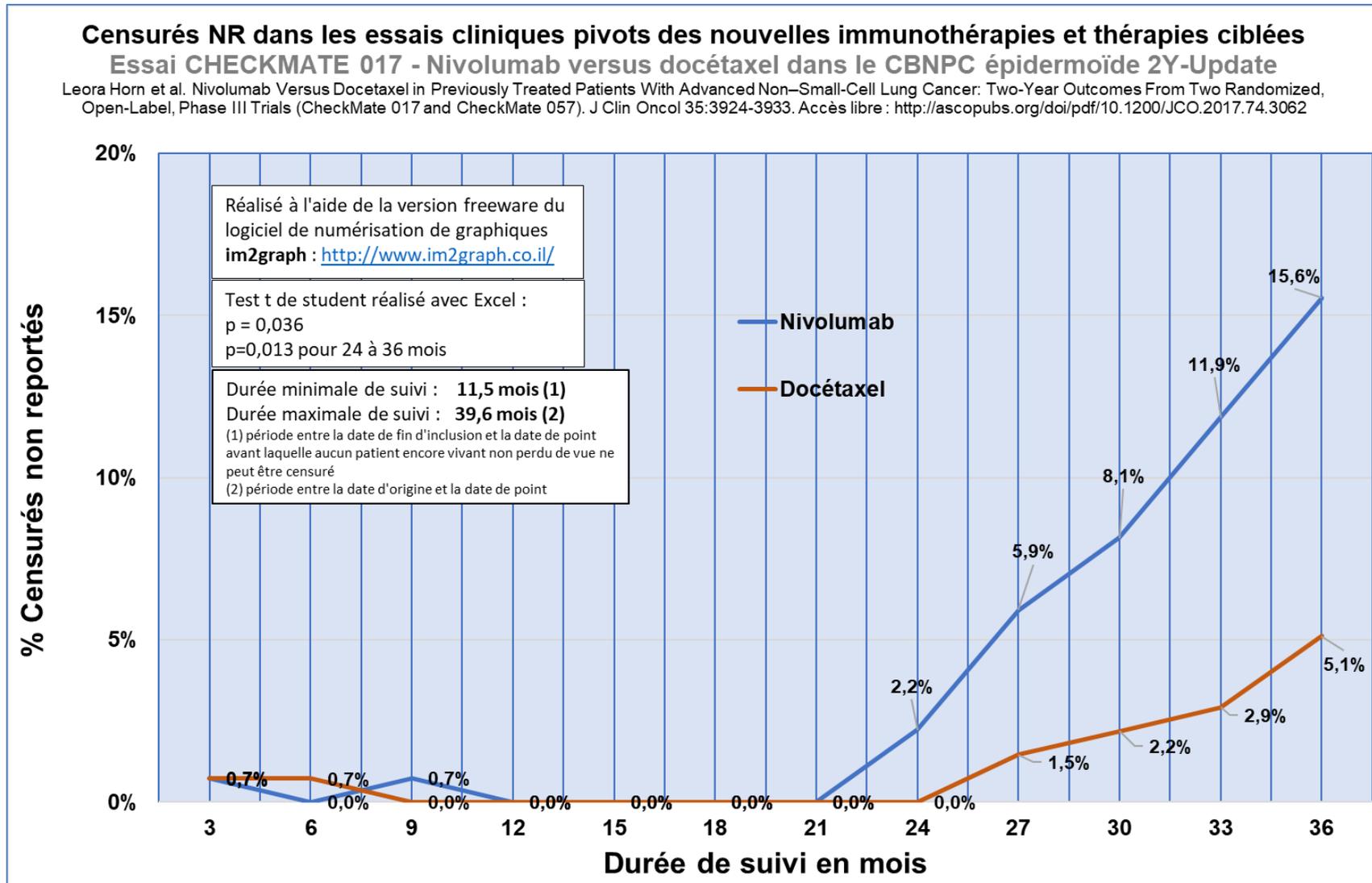
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

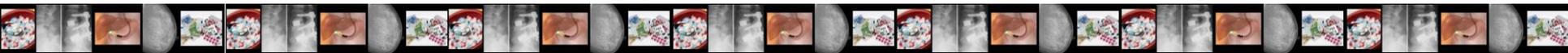
Annexes



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

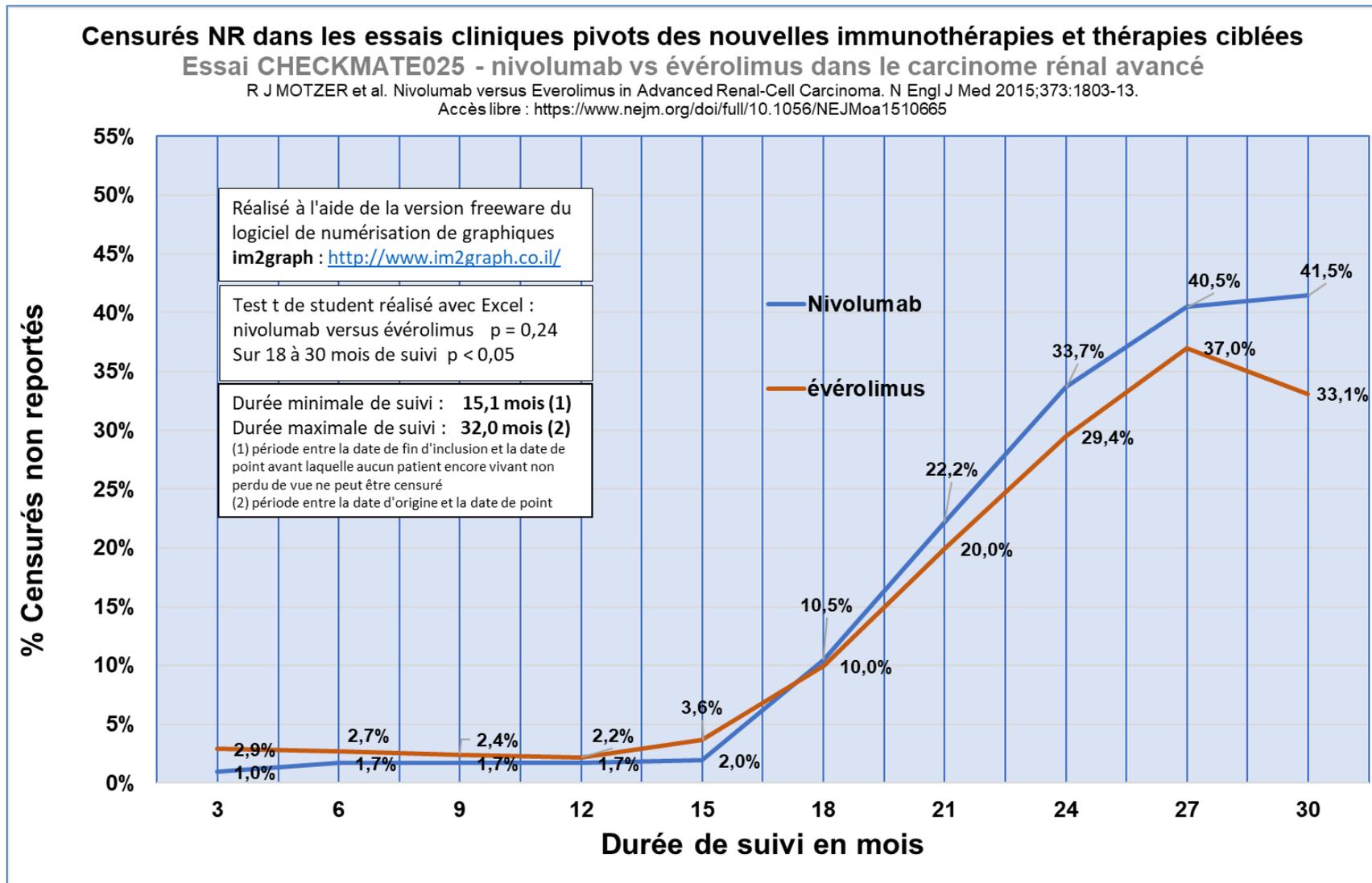
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

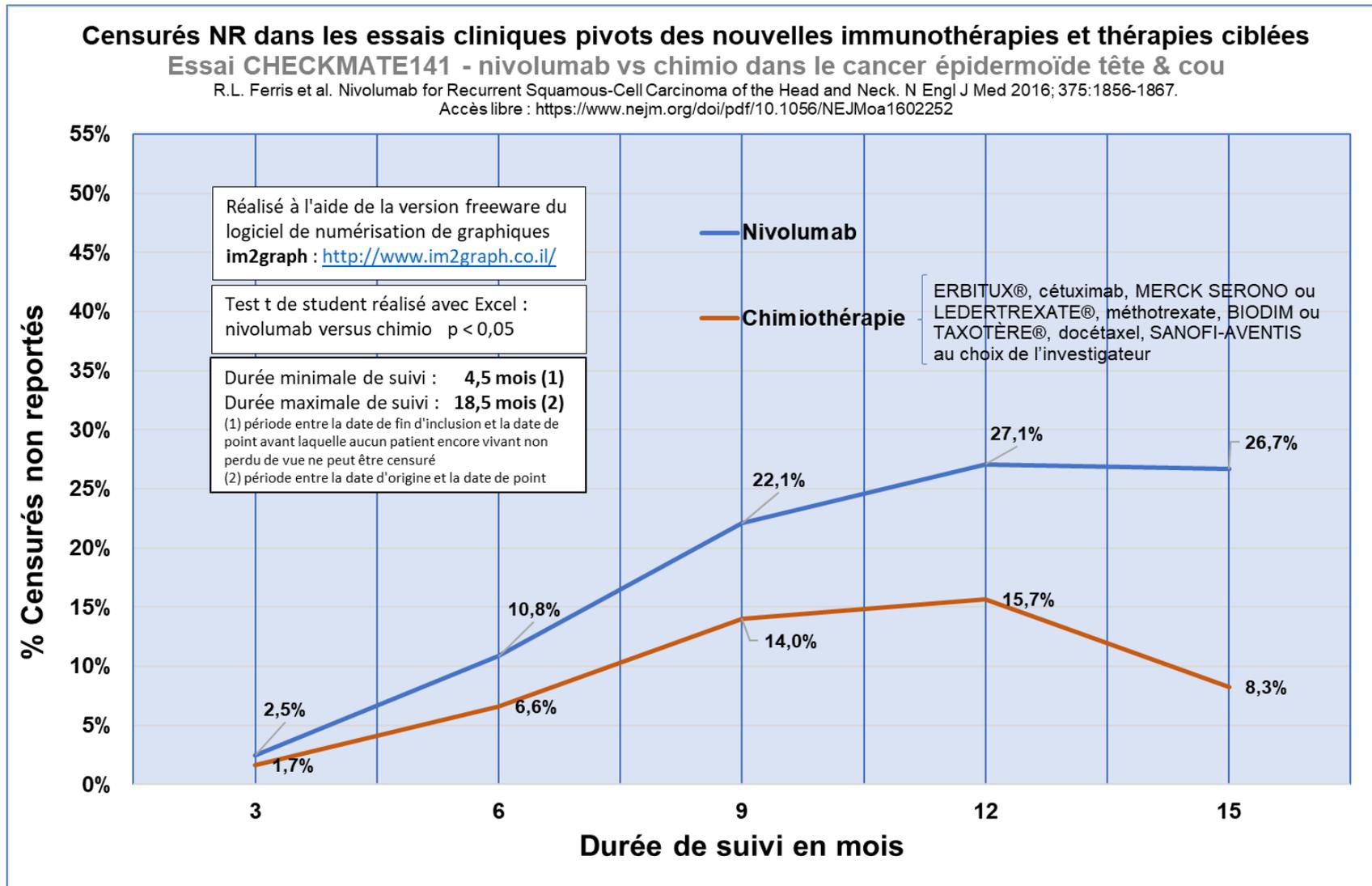
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

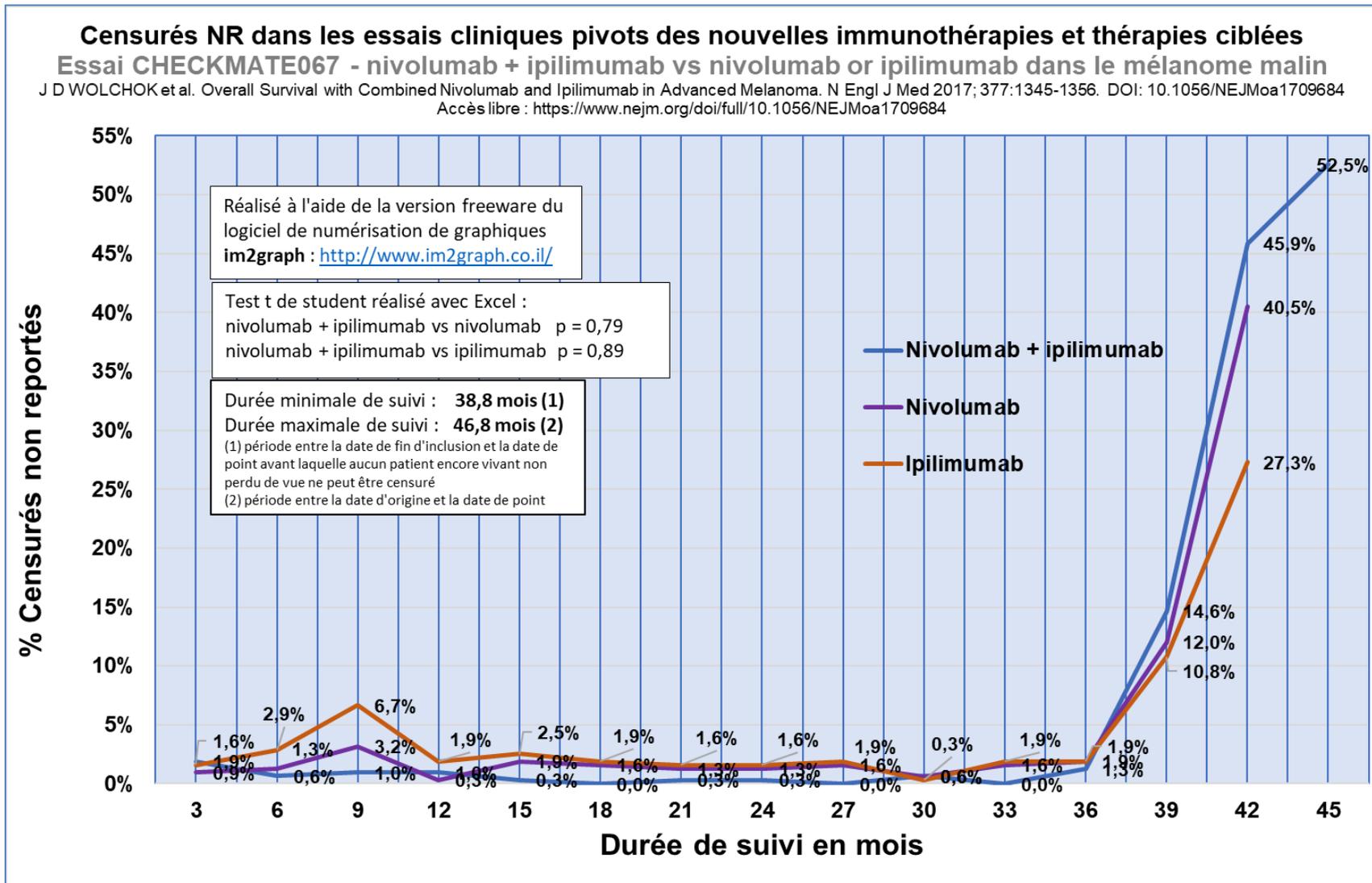
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



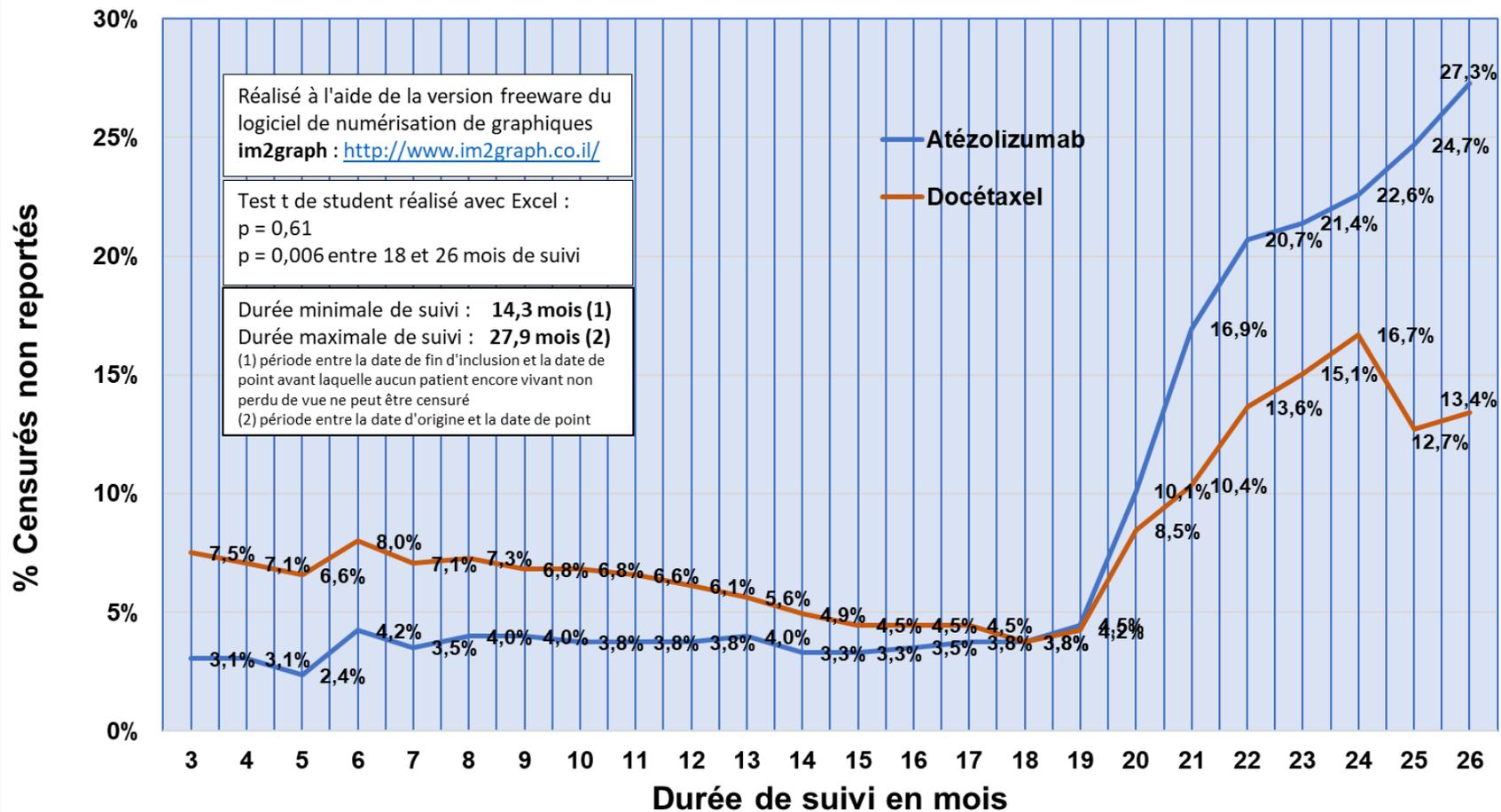


« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes

Censurés NR dans les essais cliniques pivots des nouvelles immunothérapies et thérapies ciblées Essai OAK - Atézolizumab versus docétaxel en 2^{ème} ligne dans le CBNPC

A Rittmeyer et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre RCT. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. » Accessible : http://cloudfront.practiceupdate.net/zone/els.pracuponcology_nsclc/NSCLC-1_Rittmeyer_OAK.pdf (grâce à Google Scholar).





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

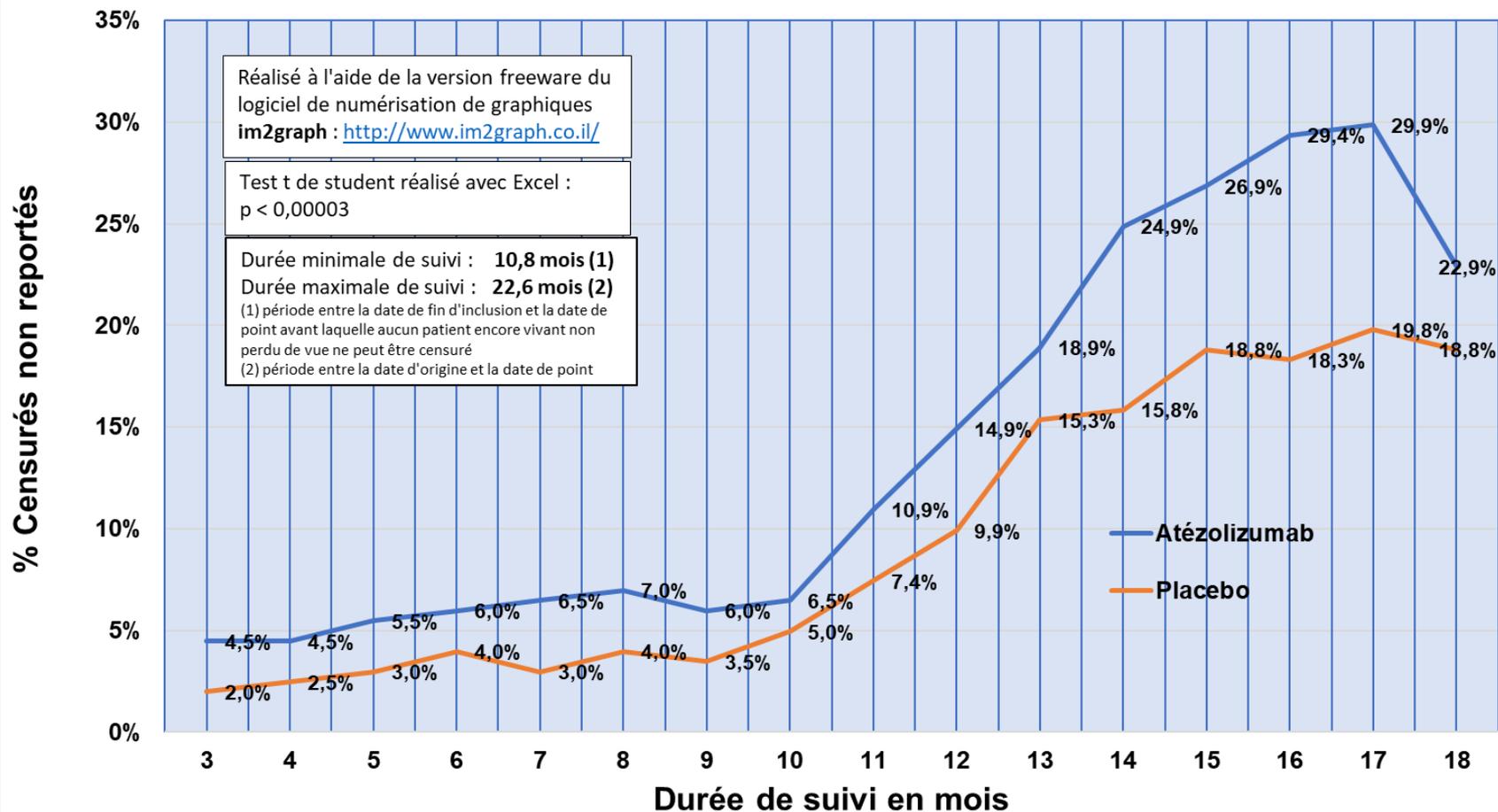
Annexes

Censurés NR dans les essais cliniques pivots des nouvelles immunothérapies et thérapies ciblées

Essai IMPower 133 - Atézolizumab versus placebo dans le CBNPC au stade avancé

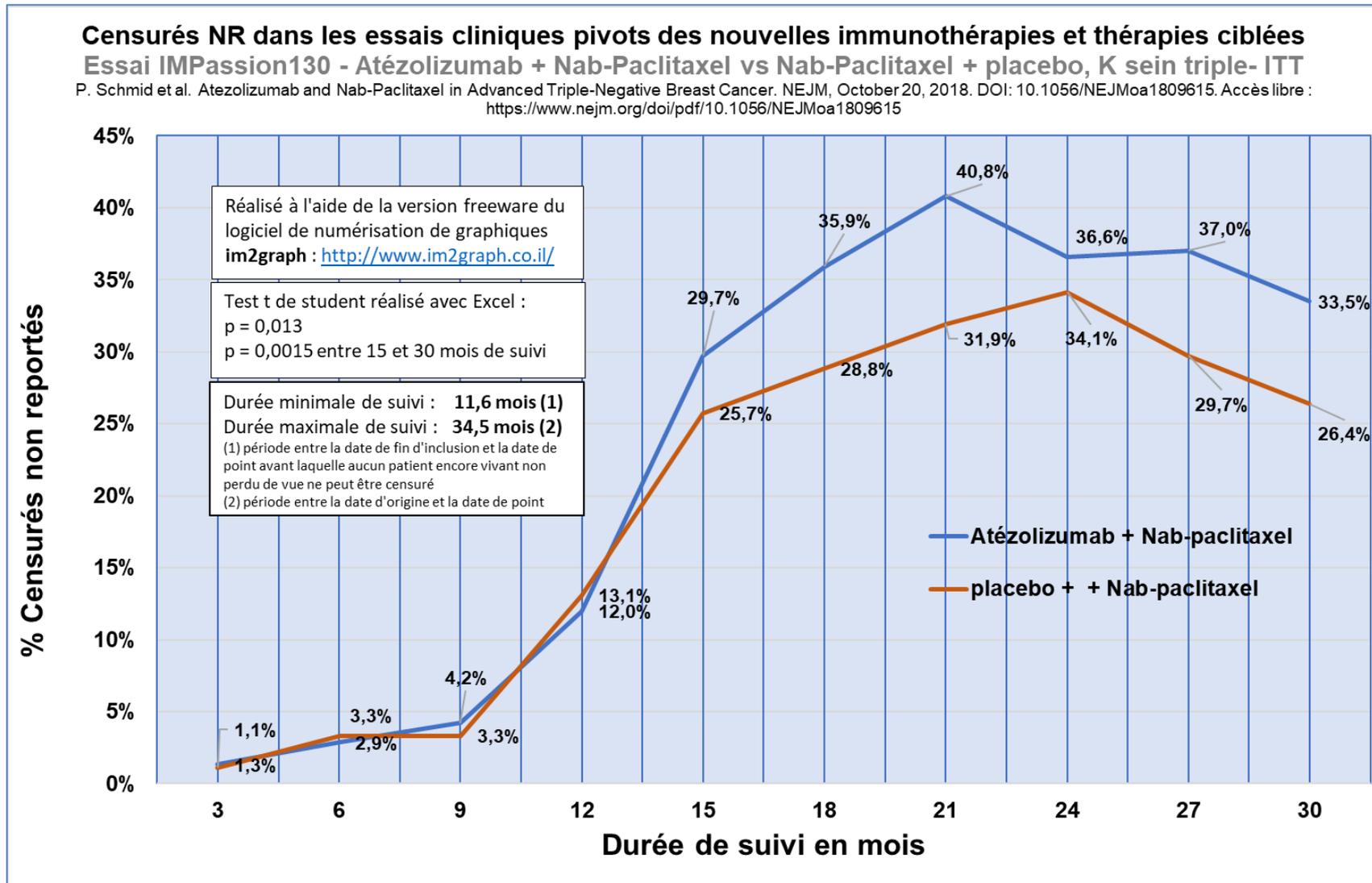
L. HORN et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2220-2229:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809064>



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

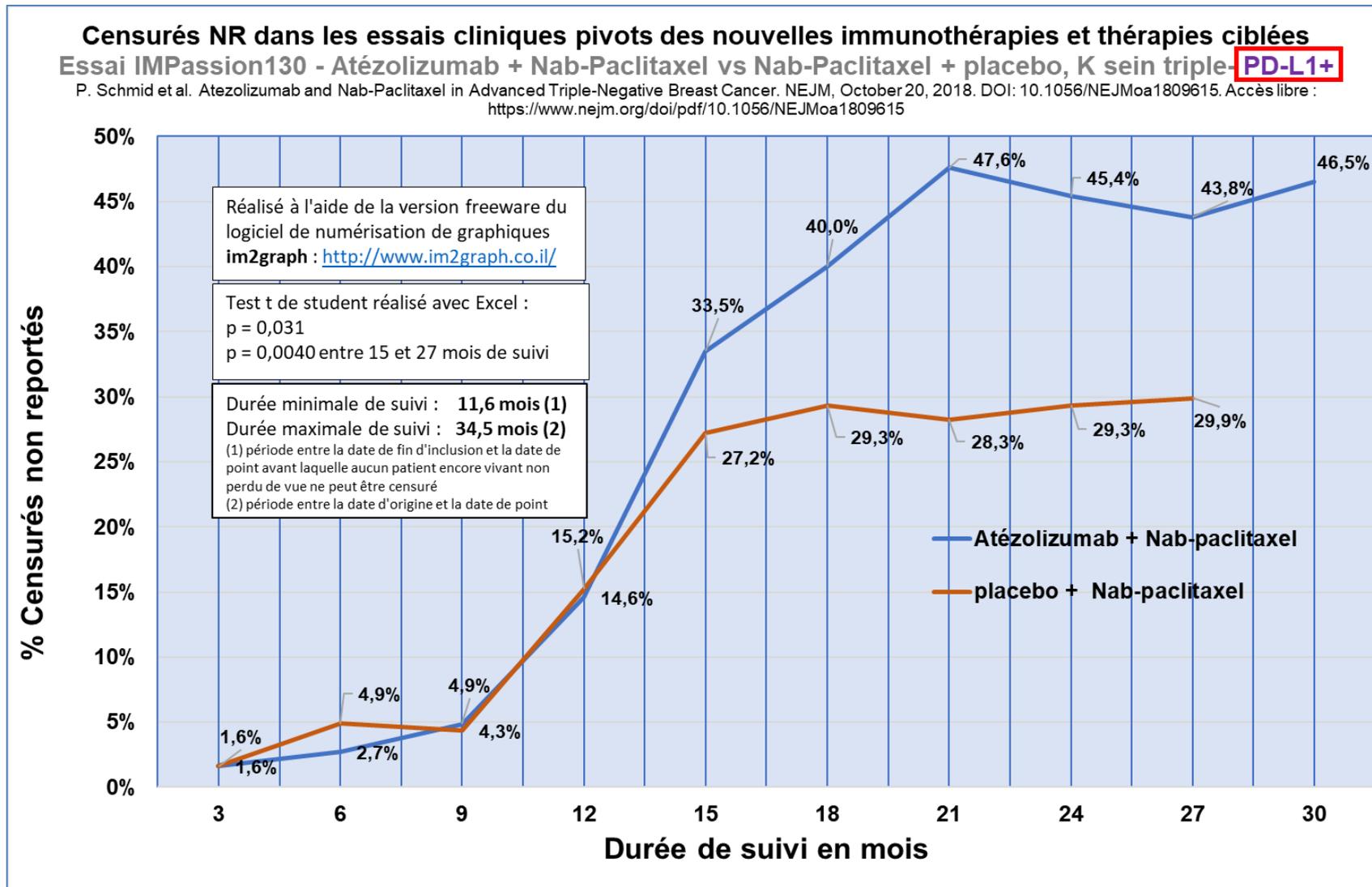
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

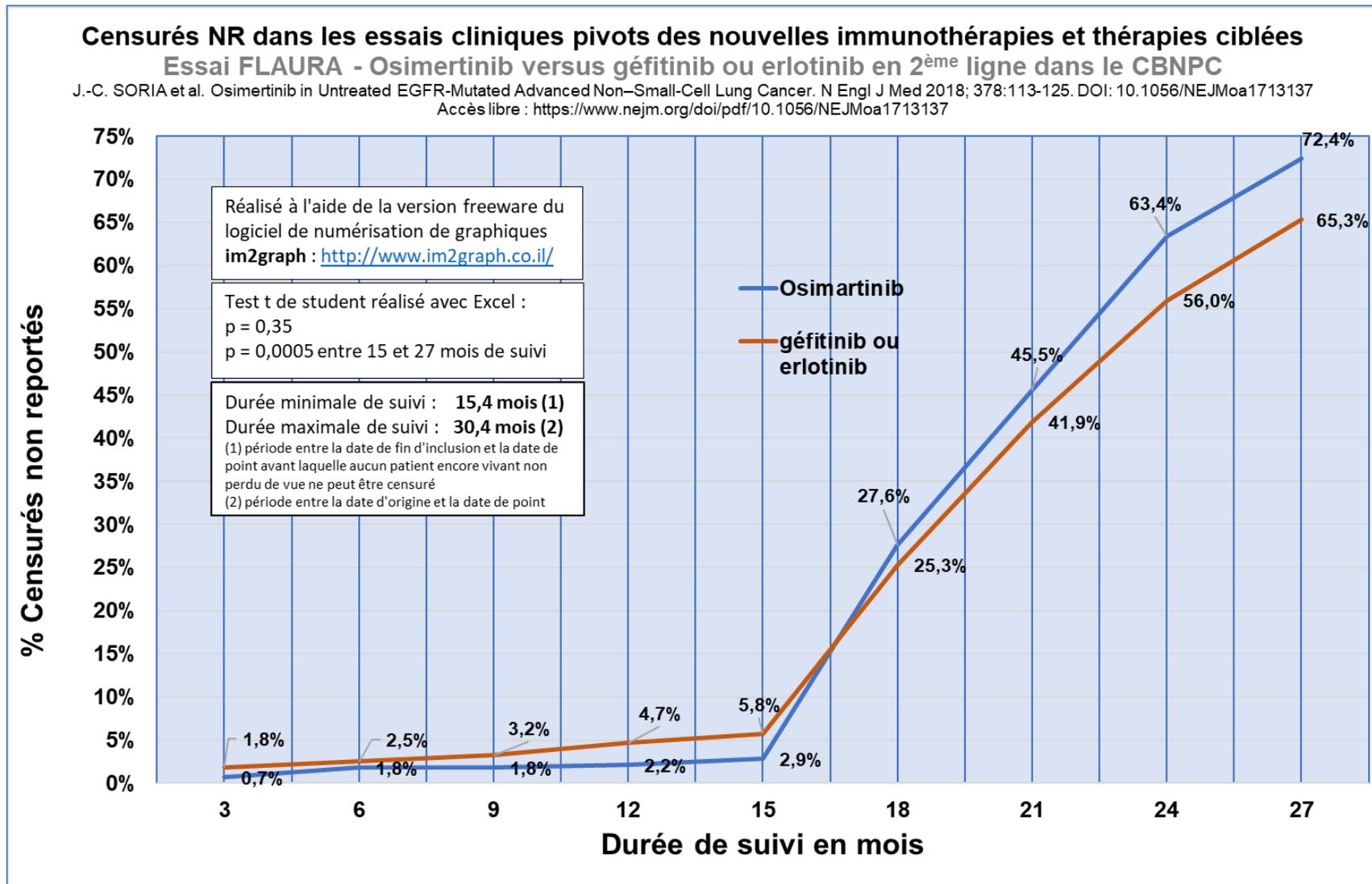
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

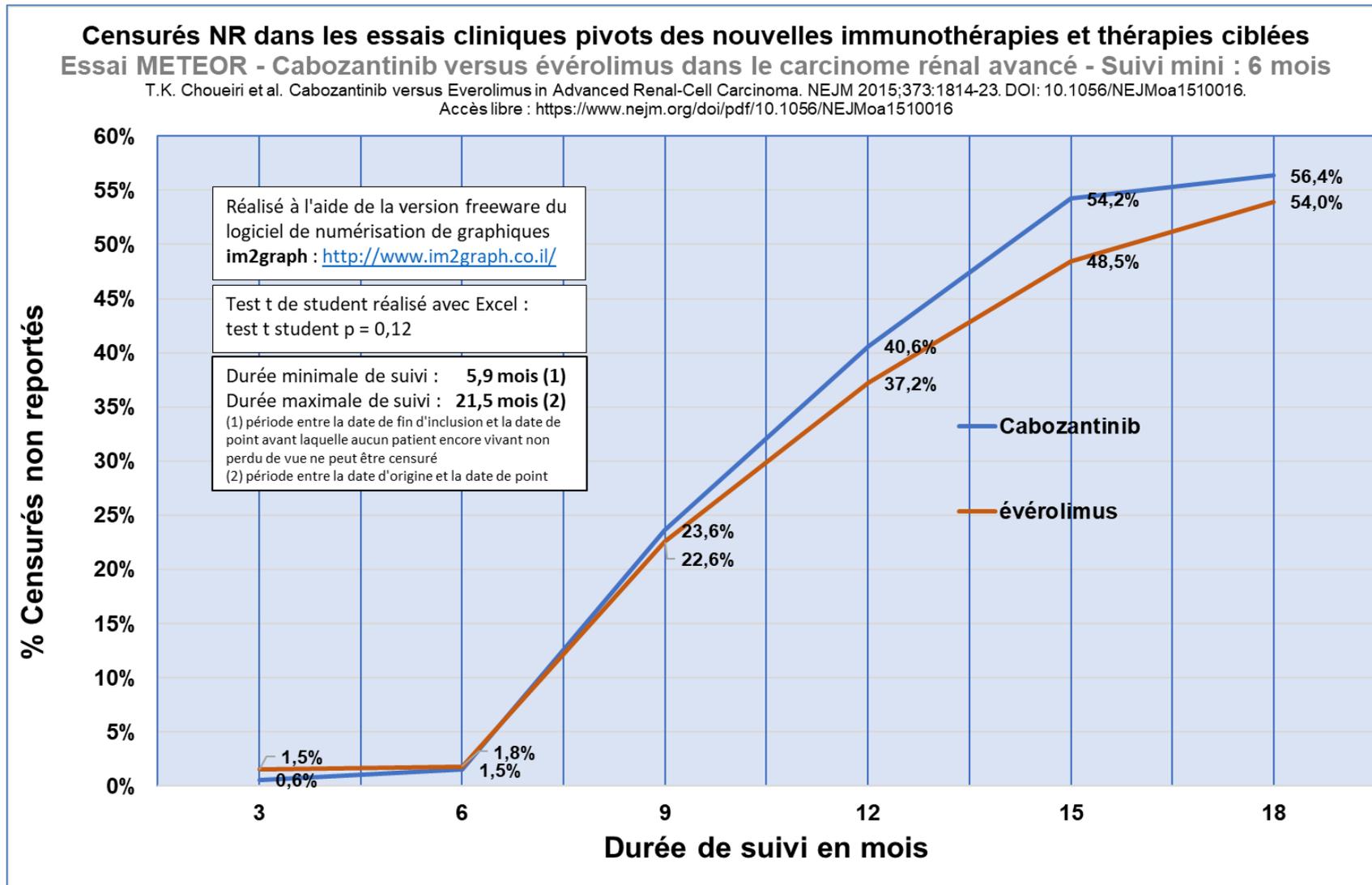
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

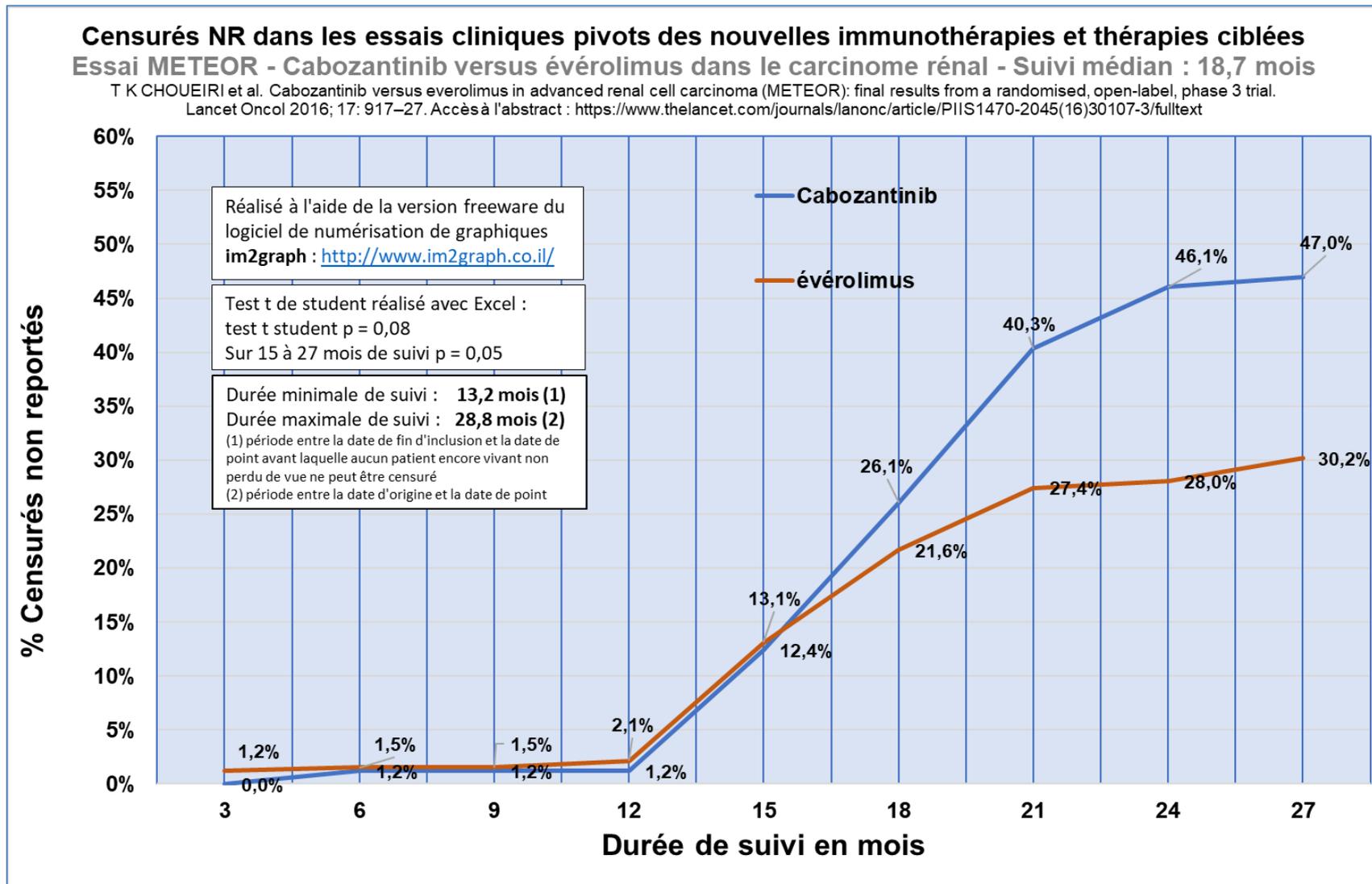
Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

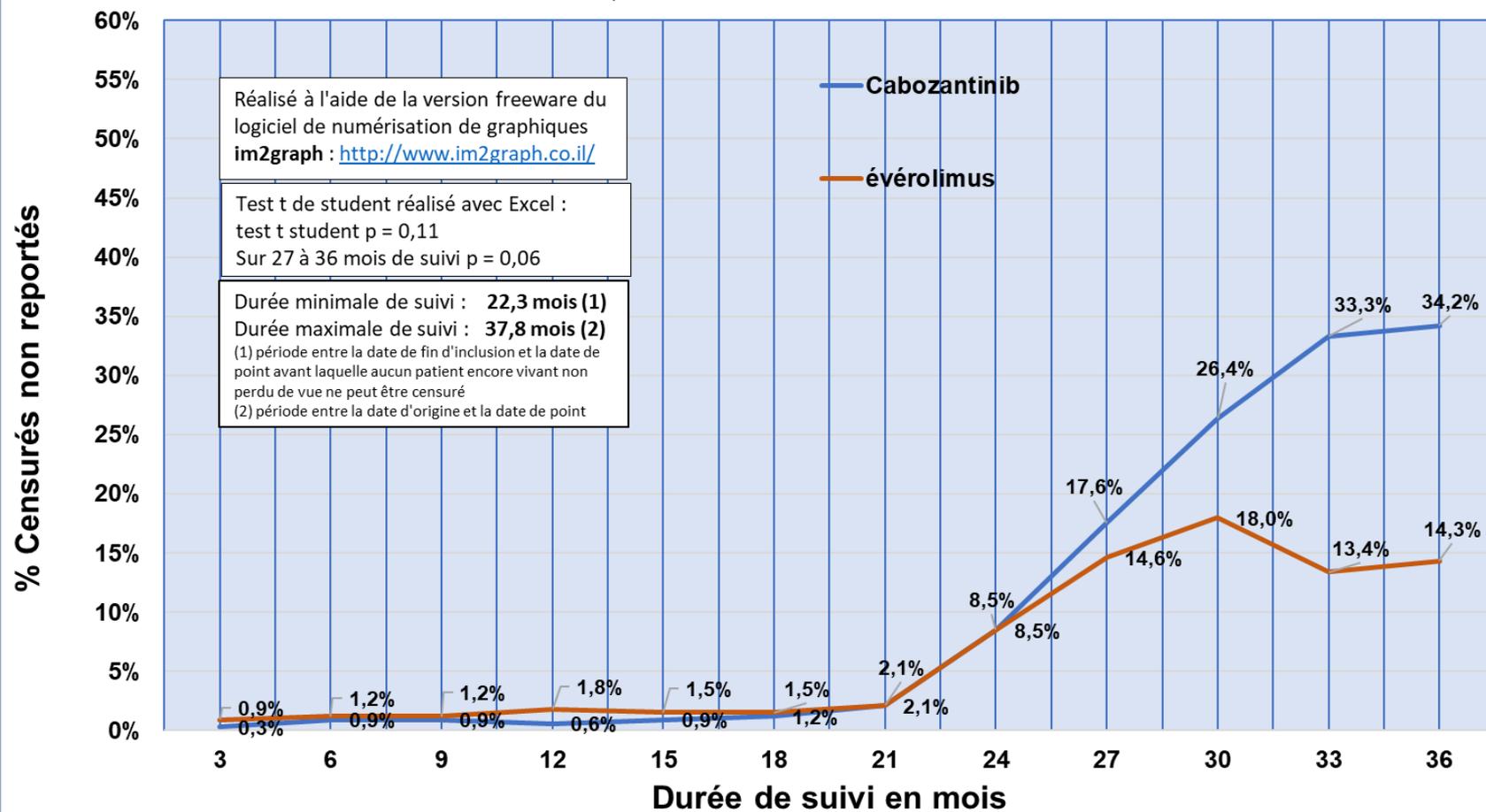
Annexes

Censurés NR dans les essais cliniques pivots des nouvelles immunothérapies et thérapies ciblées

Essai METEOR - Cabozantinib versus évérolimus dans le carcinome rénal - Suivi mini : 22 mois

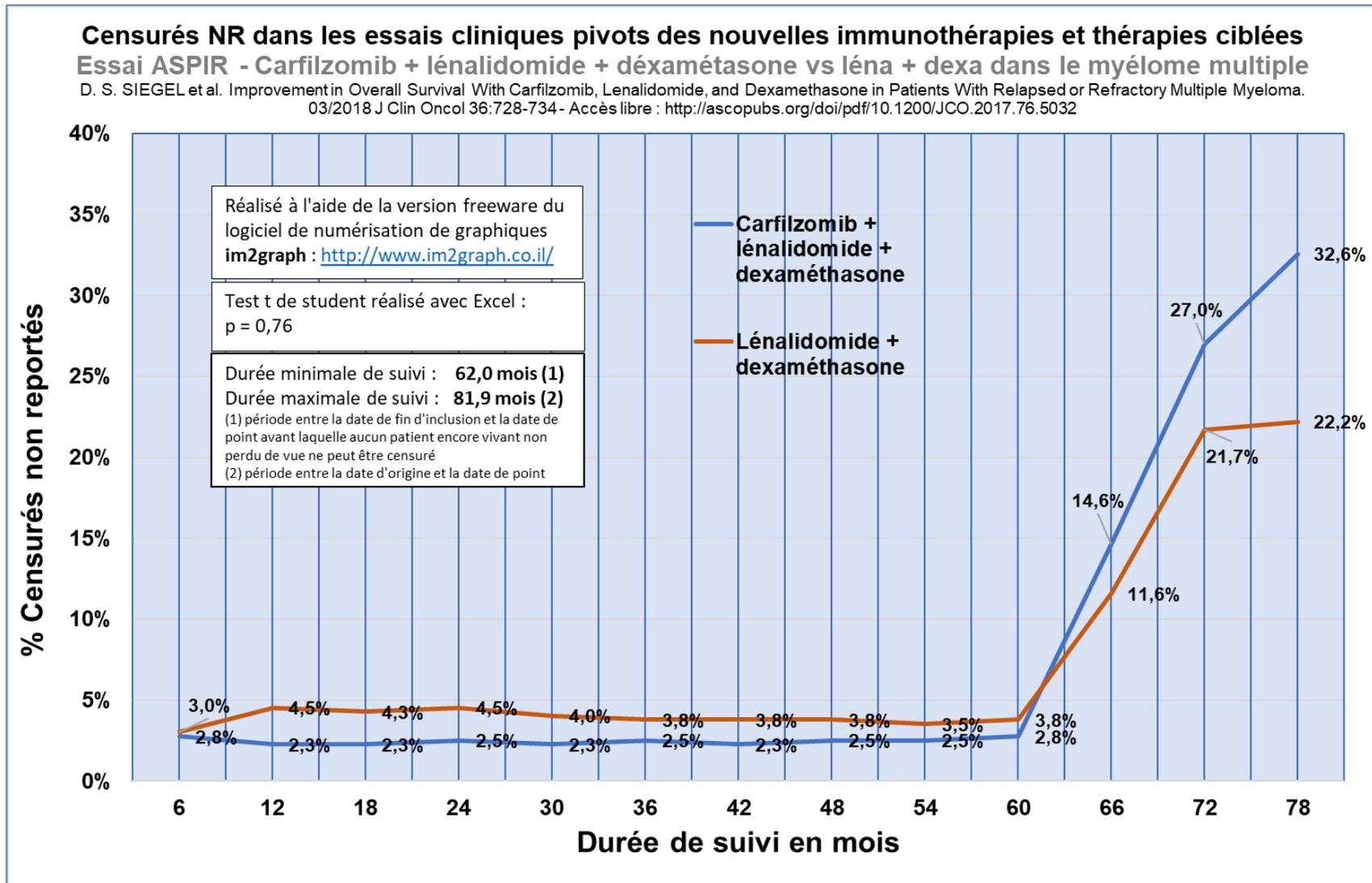
R. J. Motzer et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer (2018) 118:1176–1178

Accès libre : <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0061-6>



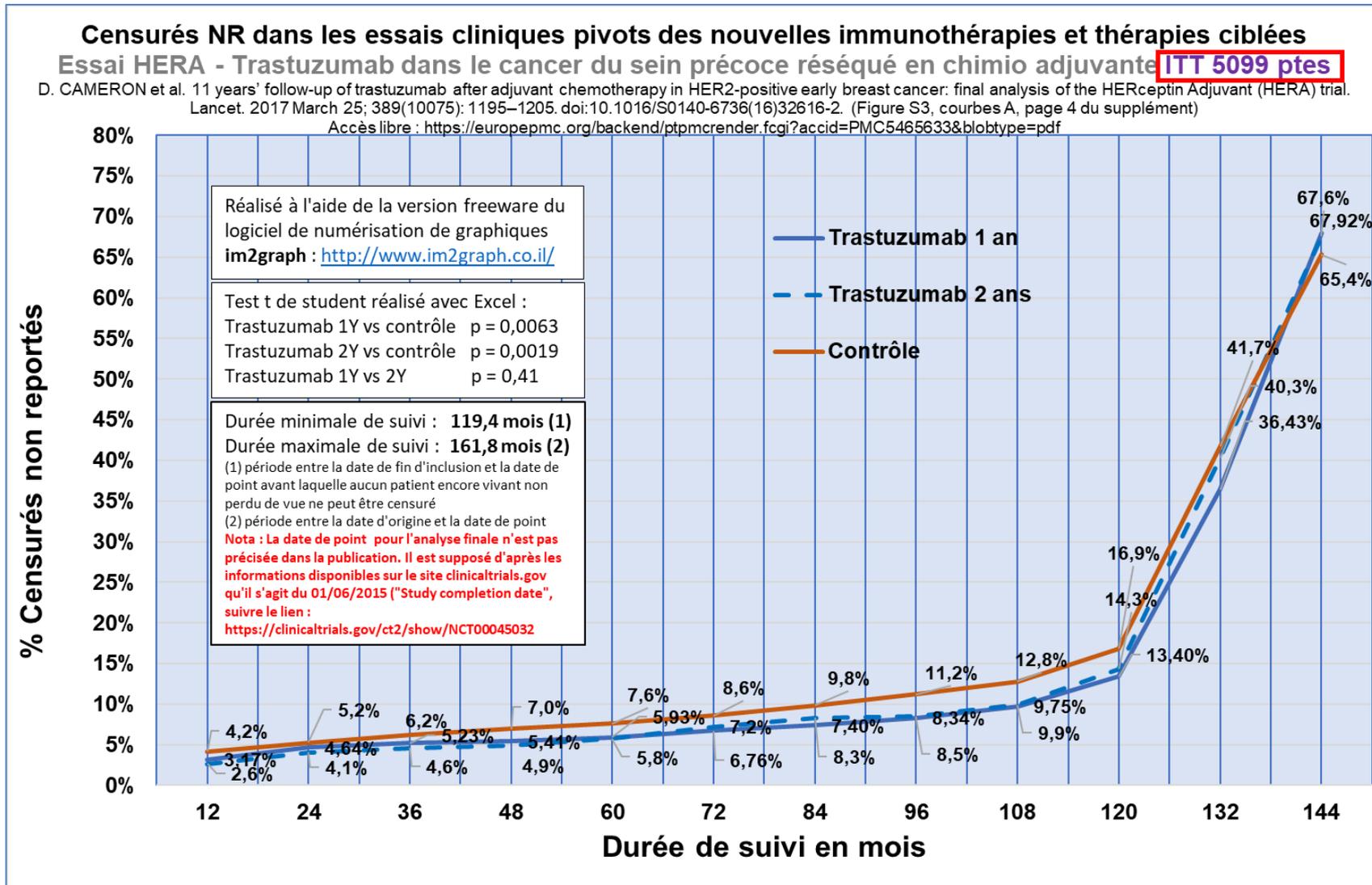
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



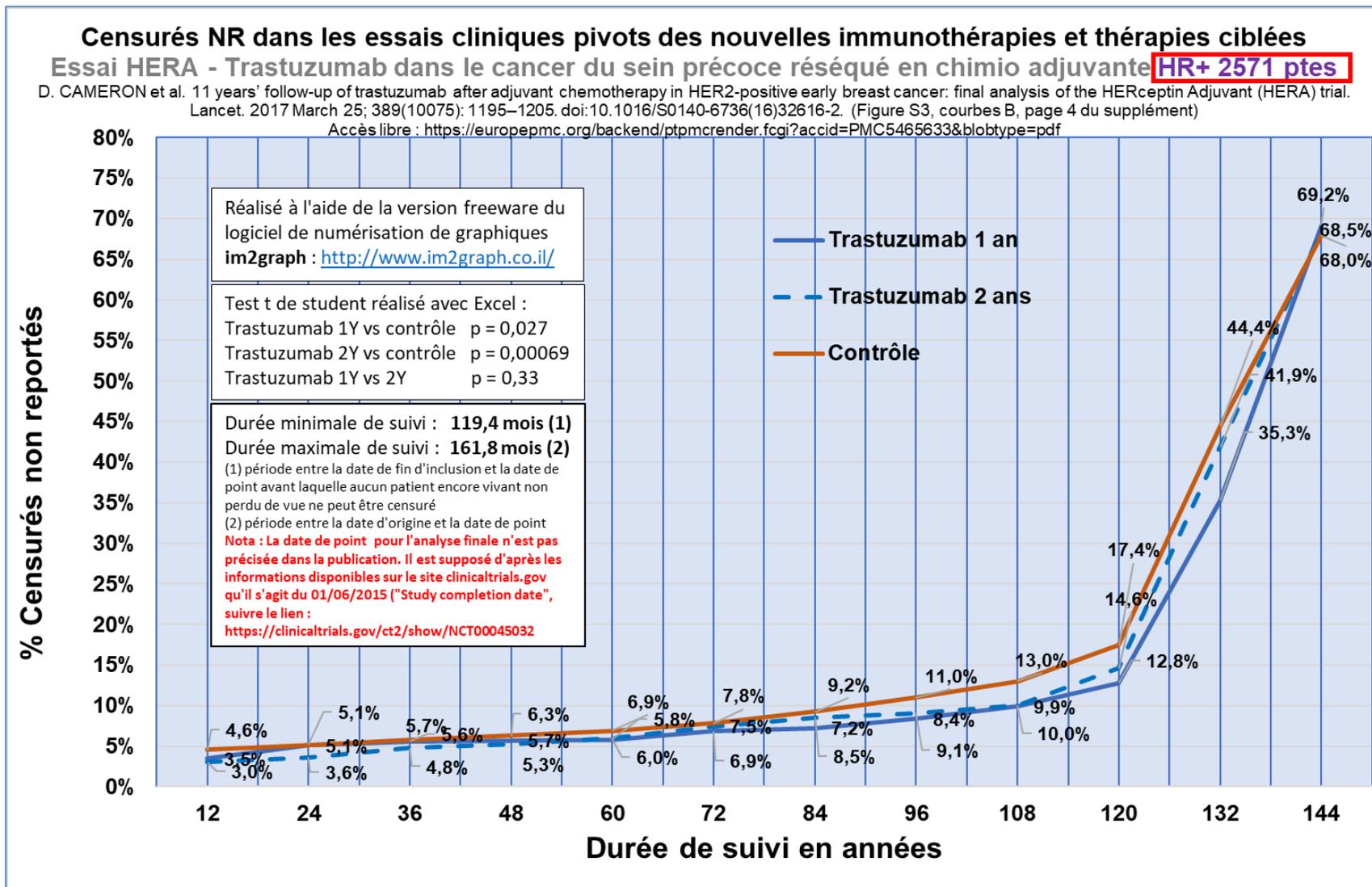
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



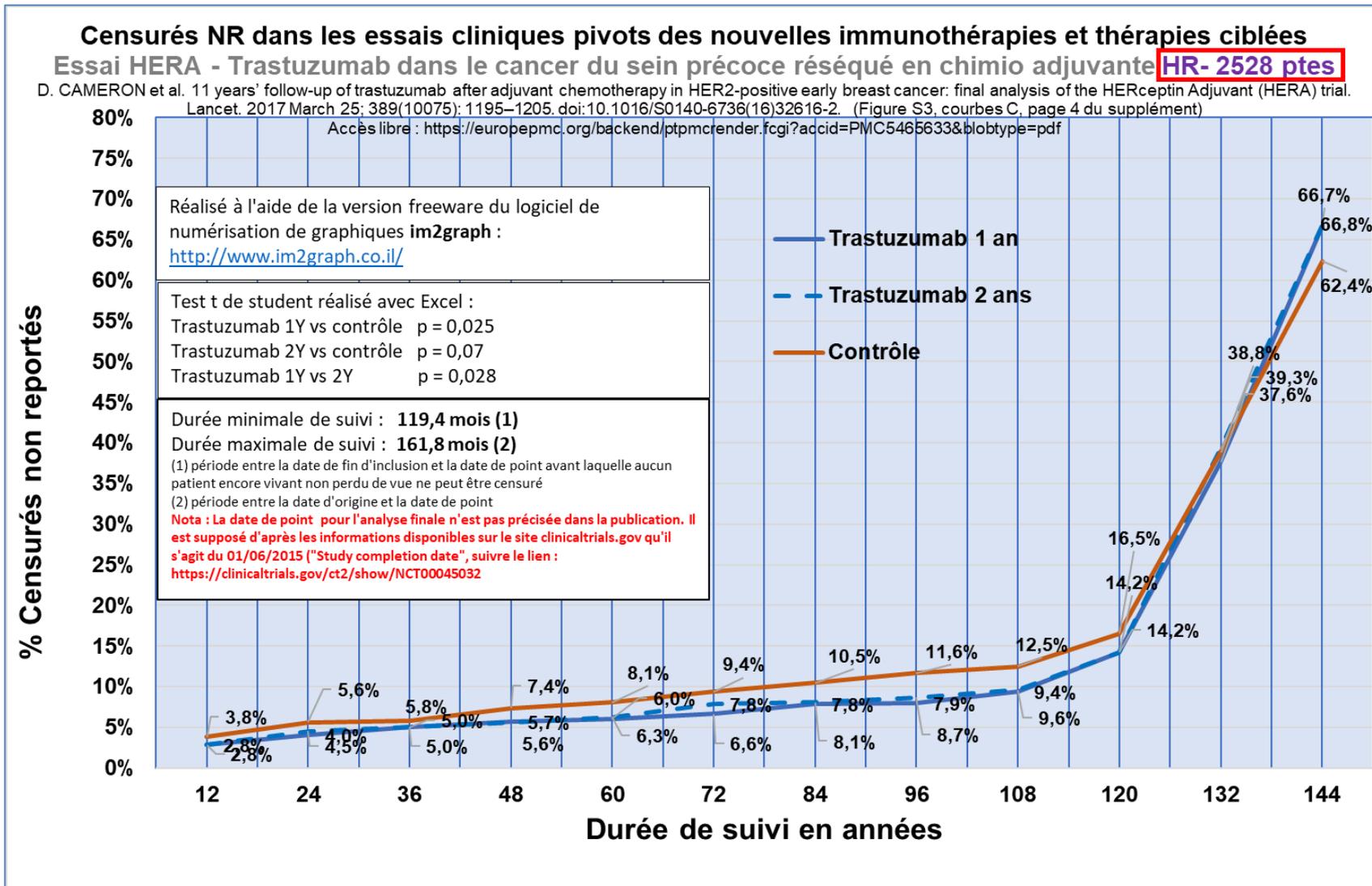
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



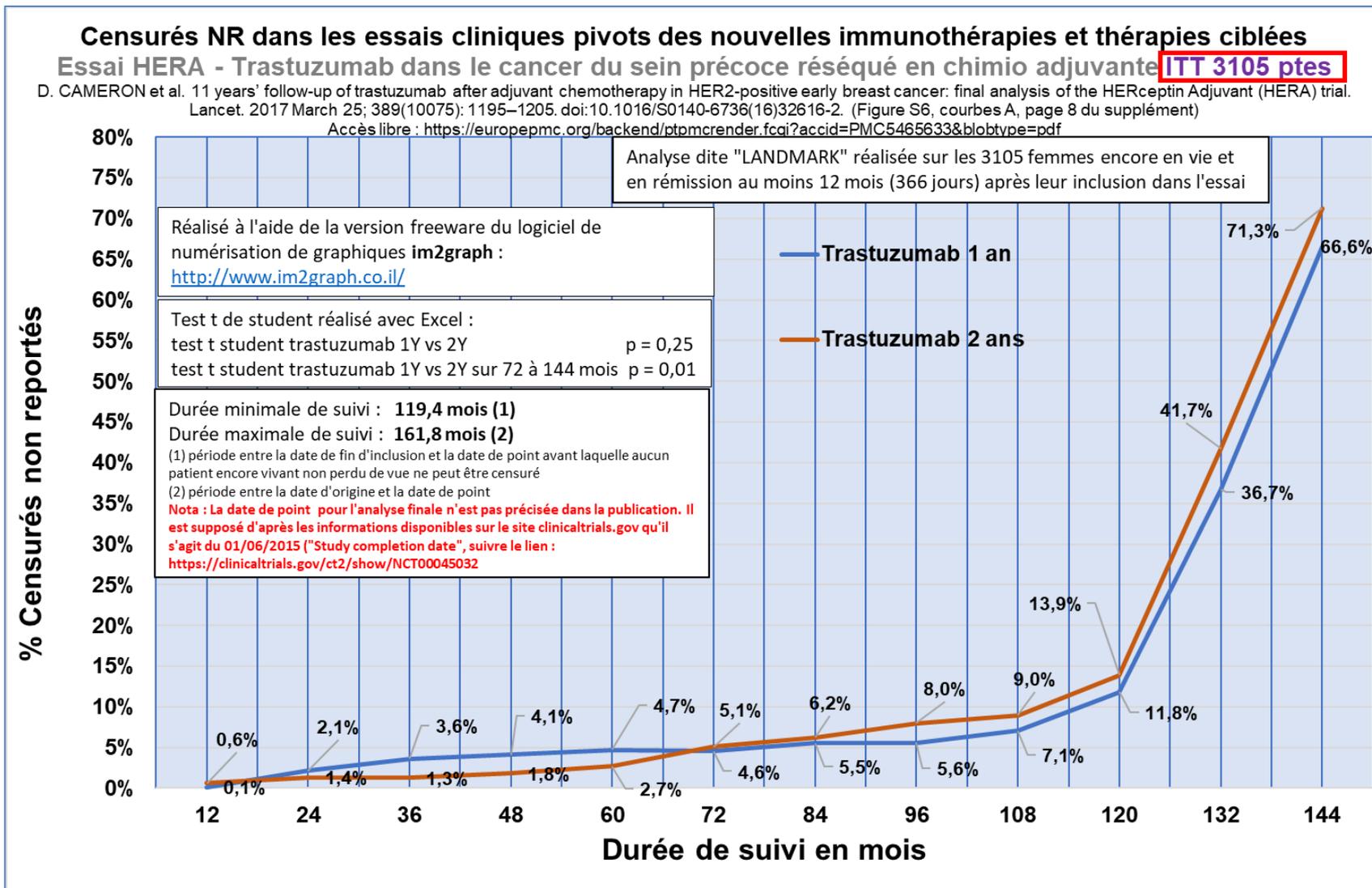
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



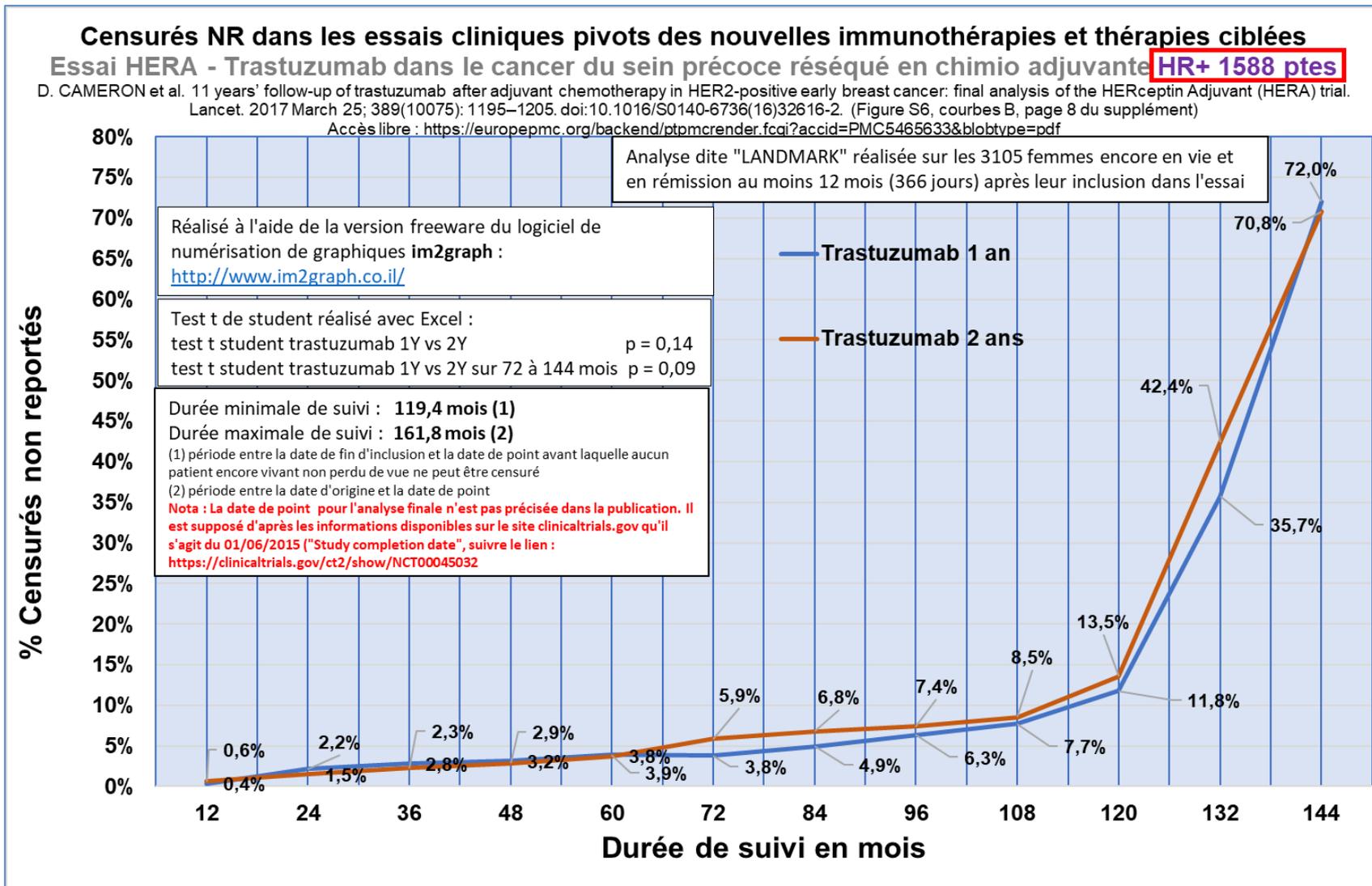
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



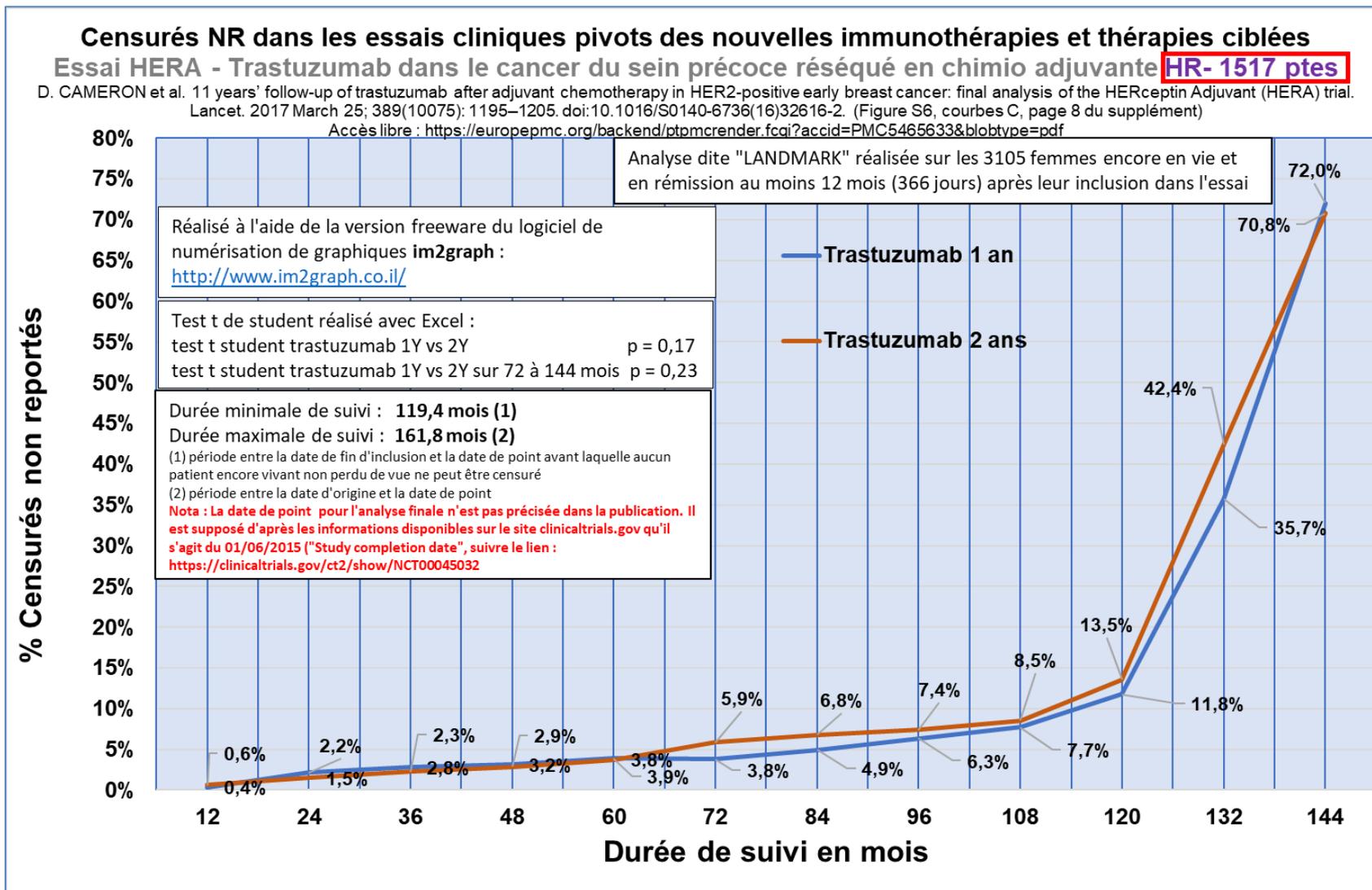
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

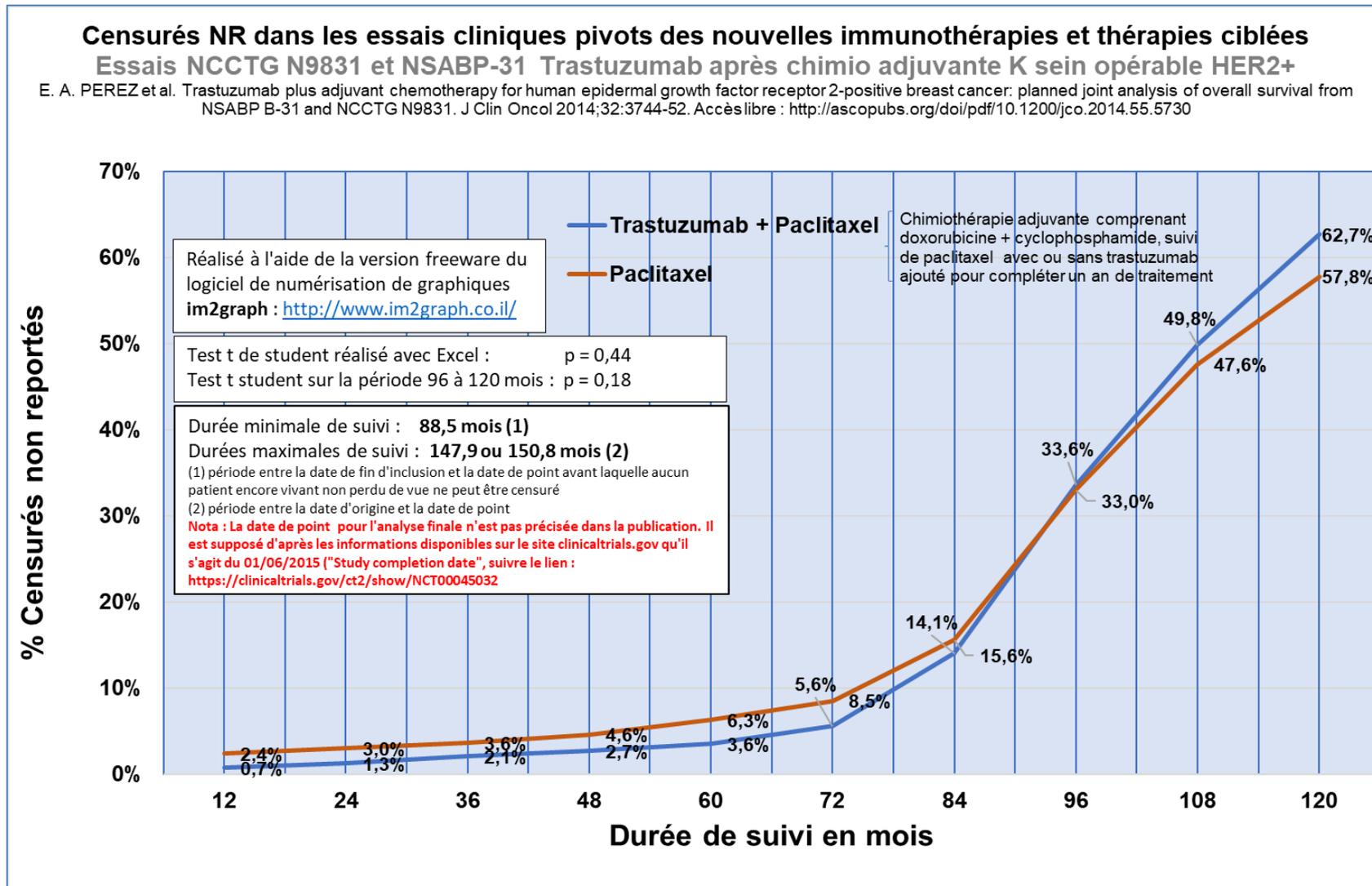
Annexes





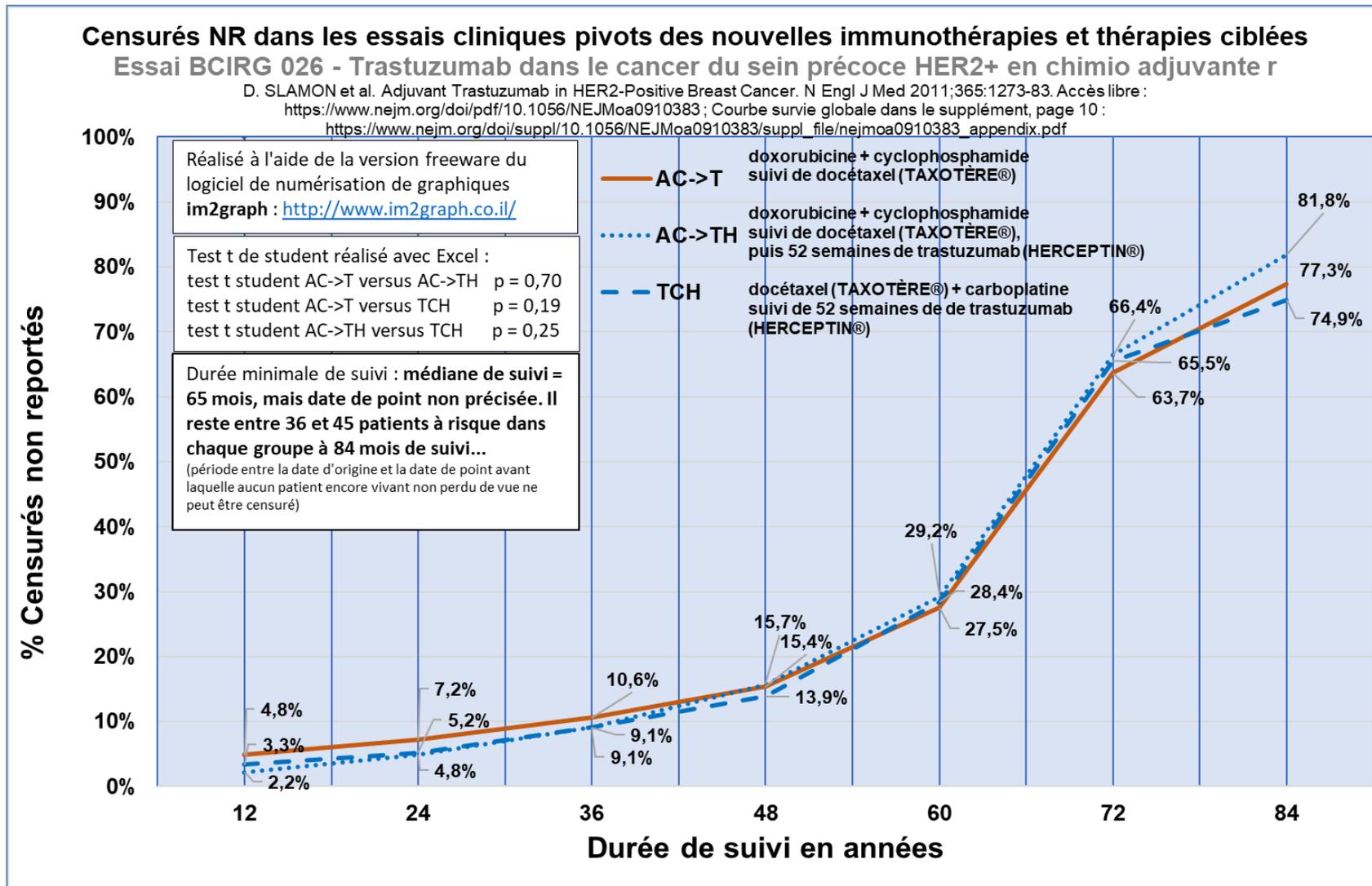
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



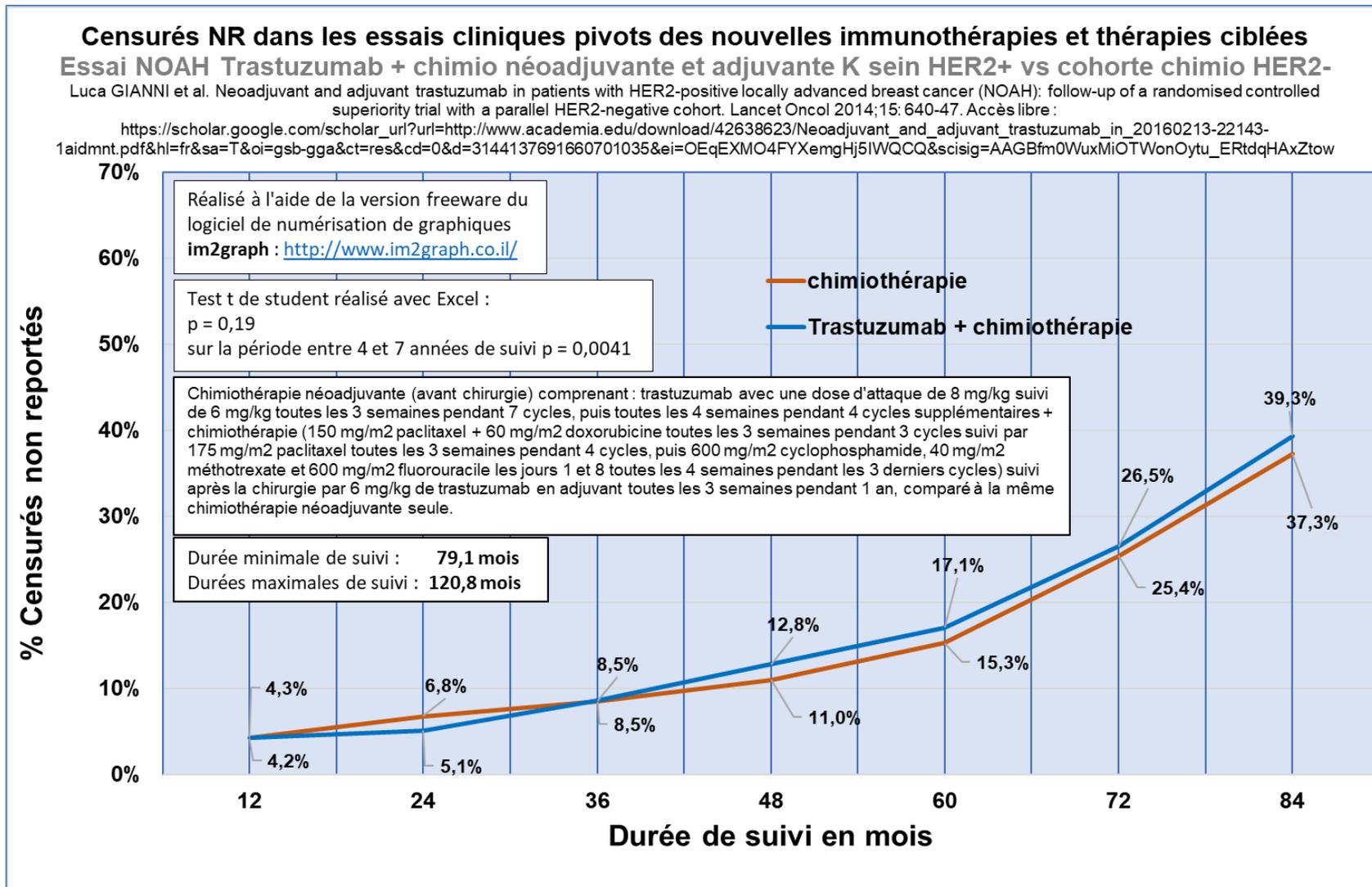
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes





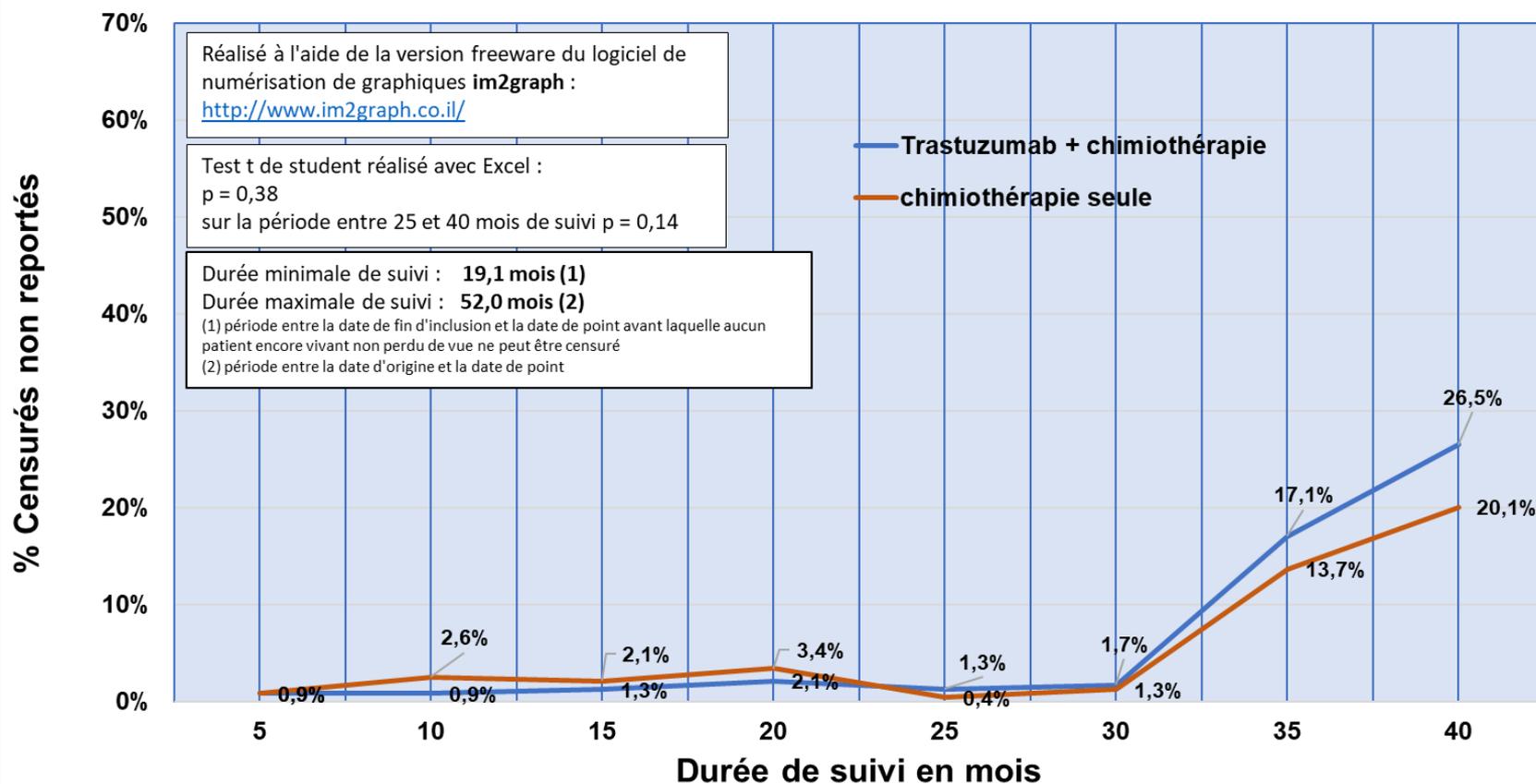
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes

Censurés NR dans les essais cliniques pivots des nouvelles immunothérapies et thérapies ciblées

Essai NEJM 2001 Trastuzumab + chimio vs chimio dans le K sein HER2+ métastatique

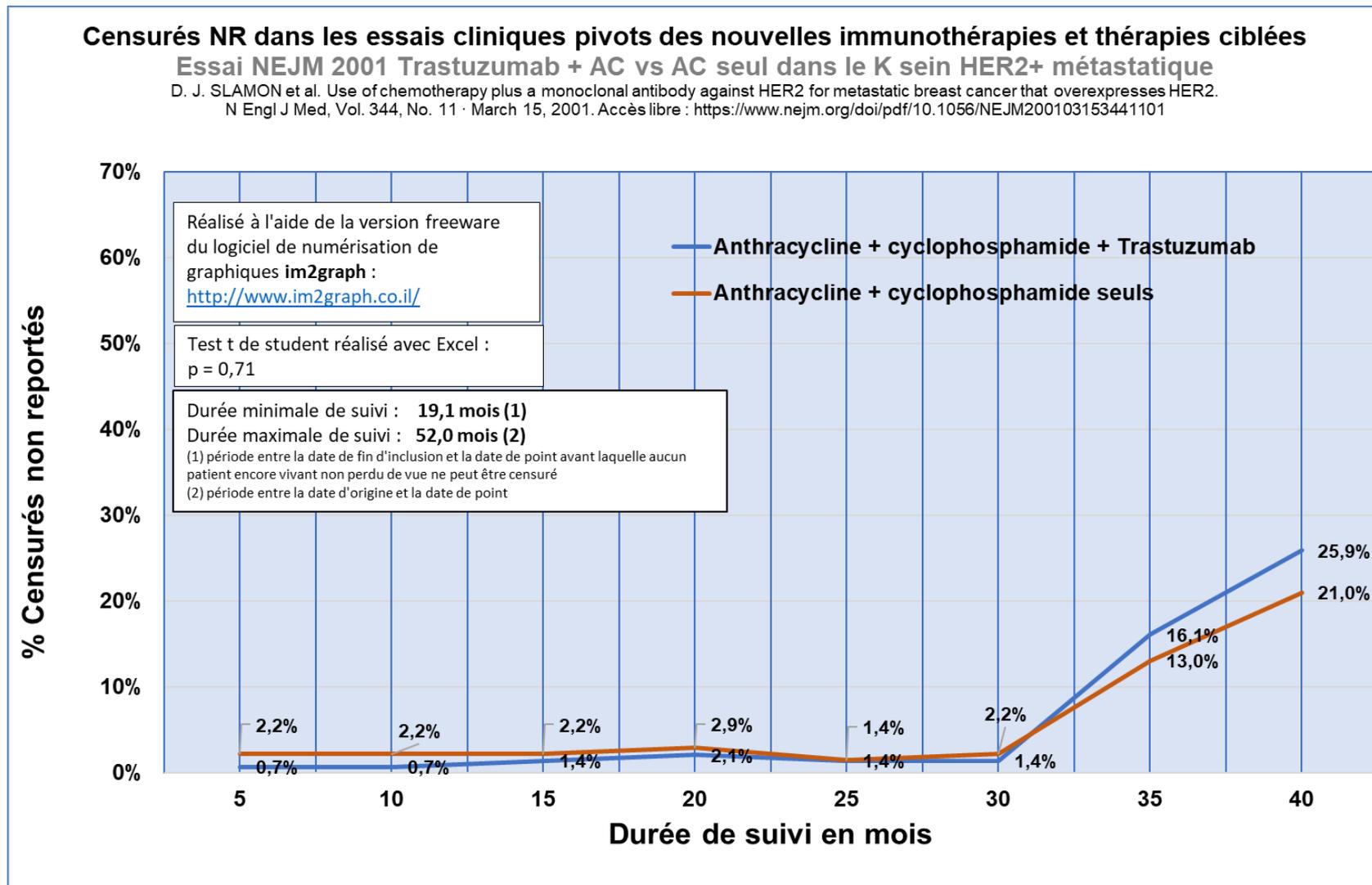
D. J. SLAMON et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med, Vol. 344, No. 11 · March 15, 2001. Accès libre : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200103153441101>





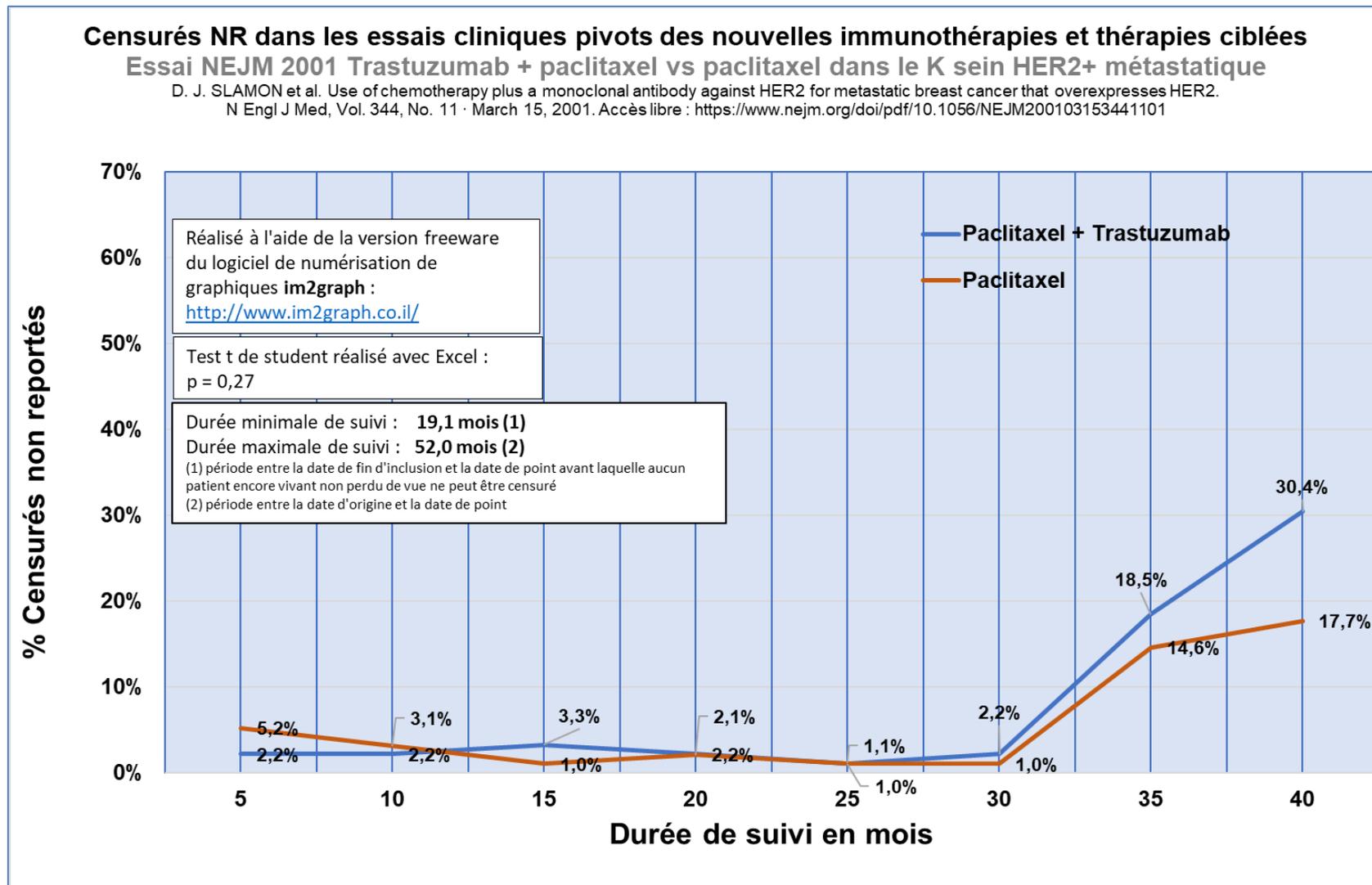
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



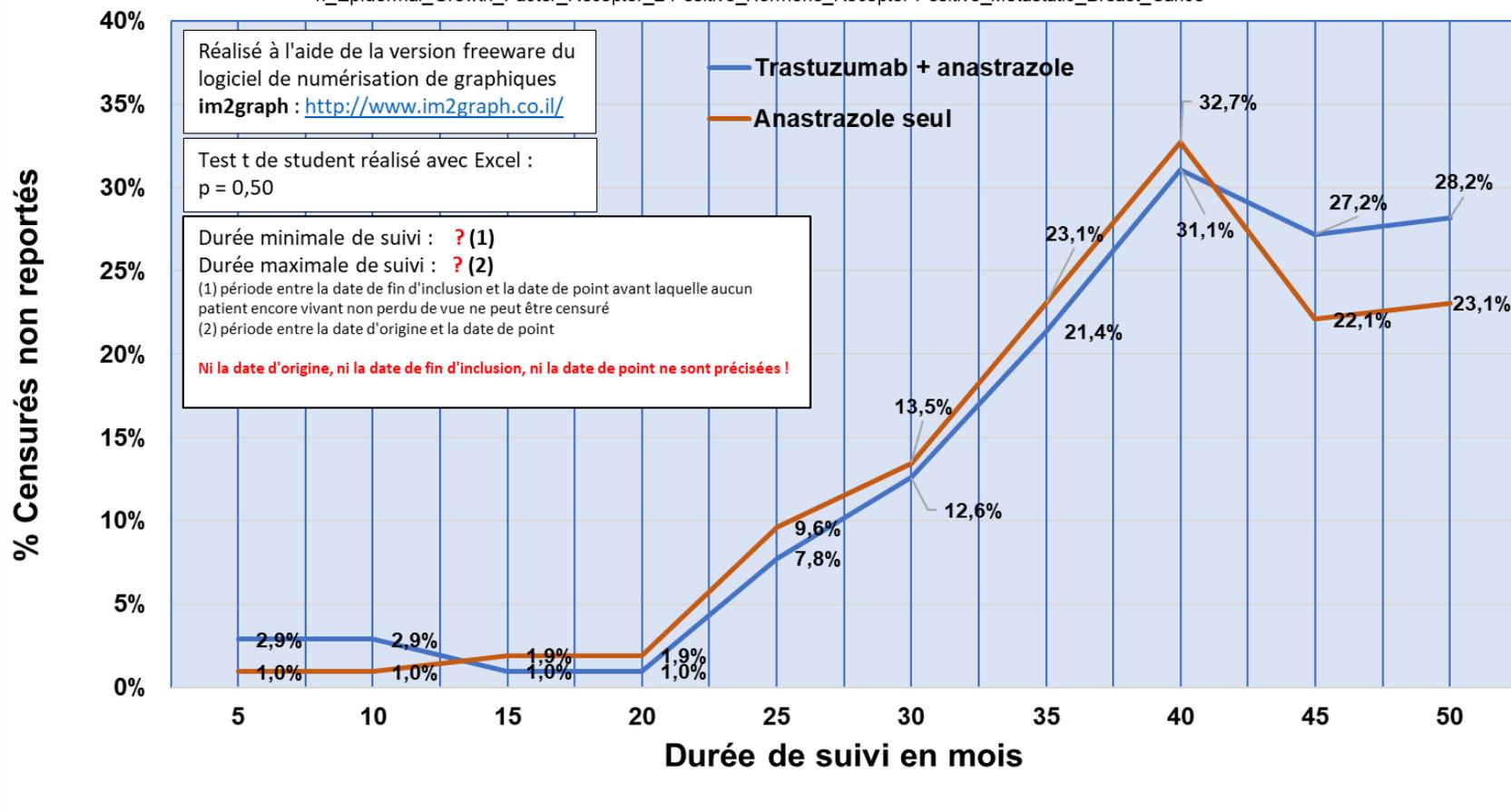
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes

Censurés NR dans les essais cliniques pivots des nouvelles immunothérapies et thérapies ciblées

Essai TAnDEM Trastuzumab + anastrozole vs anastrozole K sein HER2+ métastatique **ITT**

B KAUFMAN et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009; 27: 5529-37. Accès libre : https://www.researchgate.net/publication/26853605_Trastuzumab_Plus_Anastrozole_Versus_Anastrozole_Alone_for_the_Treatment_of_Postmenopausal_Women_With_Human_Epidermal_Growth_Factor_Receptor_2-Positive_Hormone_Receptor-Positive_Metastatic_Breast_Cancer



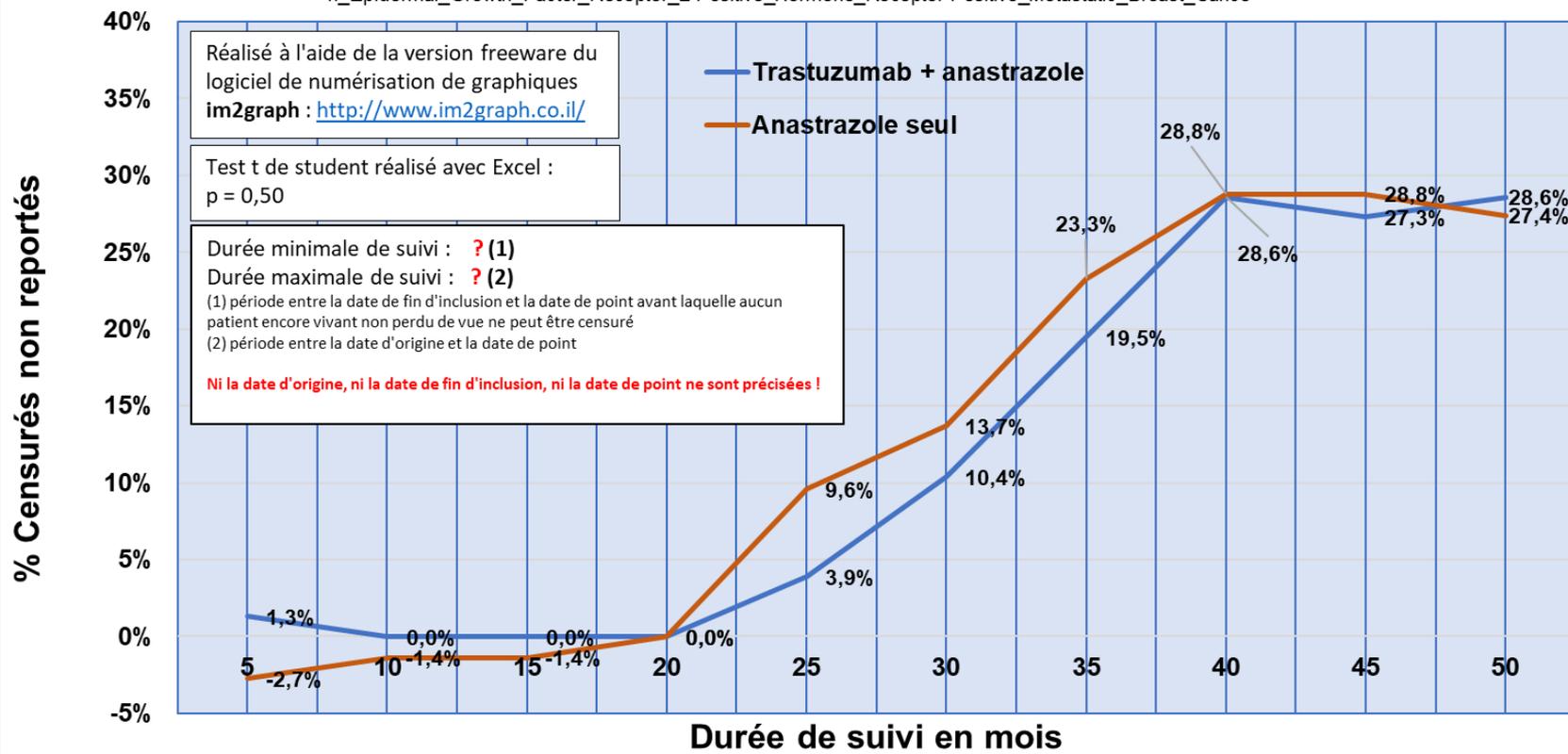
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes

Censurés NR dans les essais cliniques pivots des nouvelles immunothérapies et thérapies ciblées

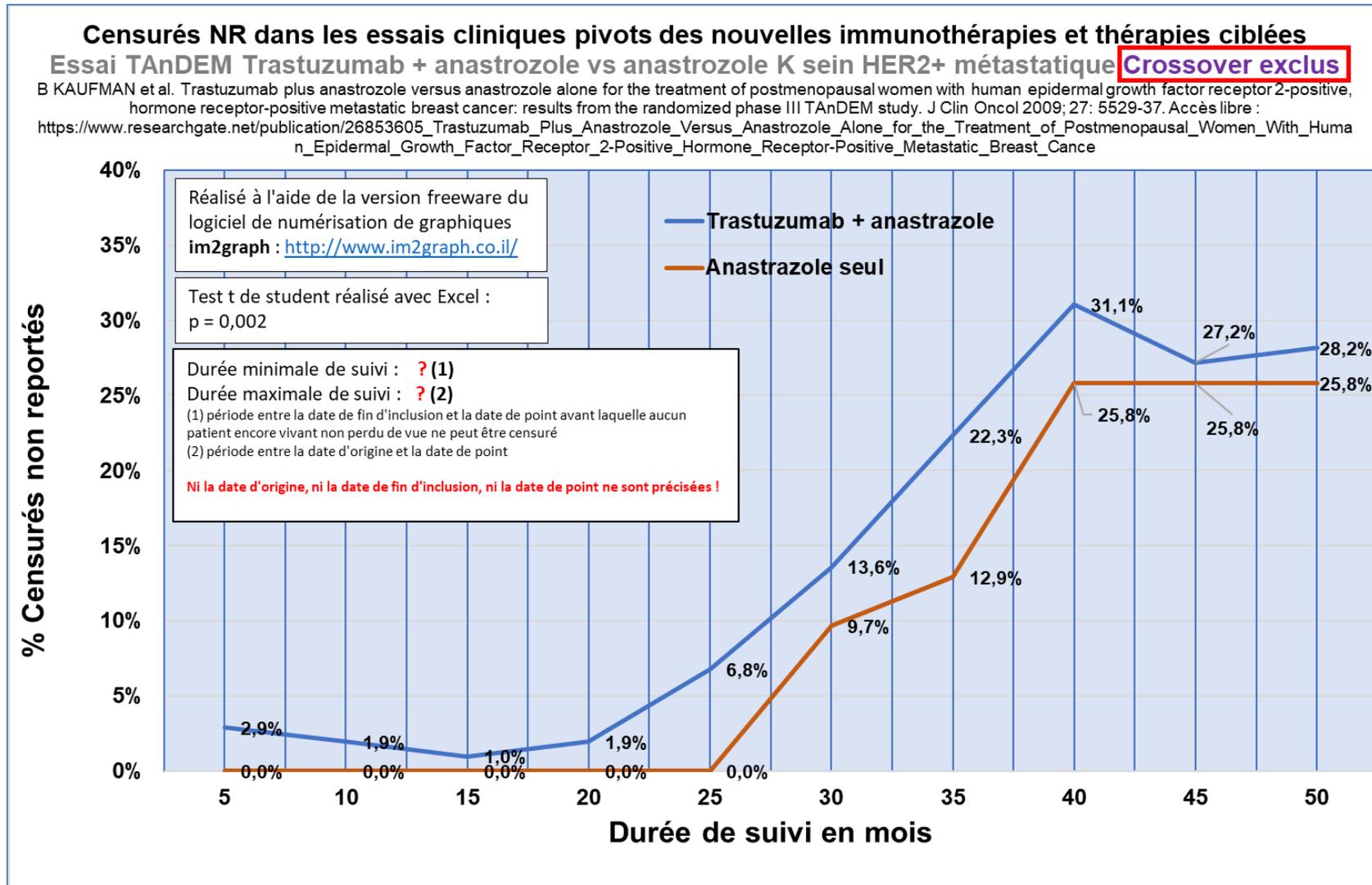
Essai TAnDEM Trastuzumab + anastrozole vs anastrozole K sein HER2+ métastatique **HR+**

B KAUFMAN et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009; 27: 5529-37. Accès libre : https://www.researchgate.net/publication/26853605_Trastuzumab_Plus_Anastrozole_Versus_Anastrozole_Alone_for_the_Treatment_of_Postmenopausal_Women_With_Human_Epidermal_Growth_Factor_Receptor_2-Positive_Hormone_Receptor-Positive_Metastatic_Breast_Cancer



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

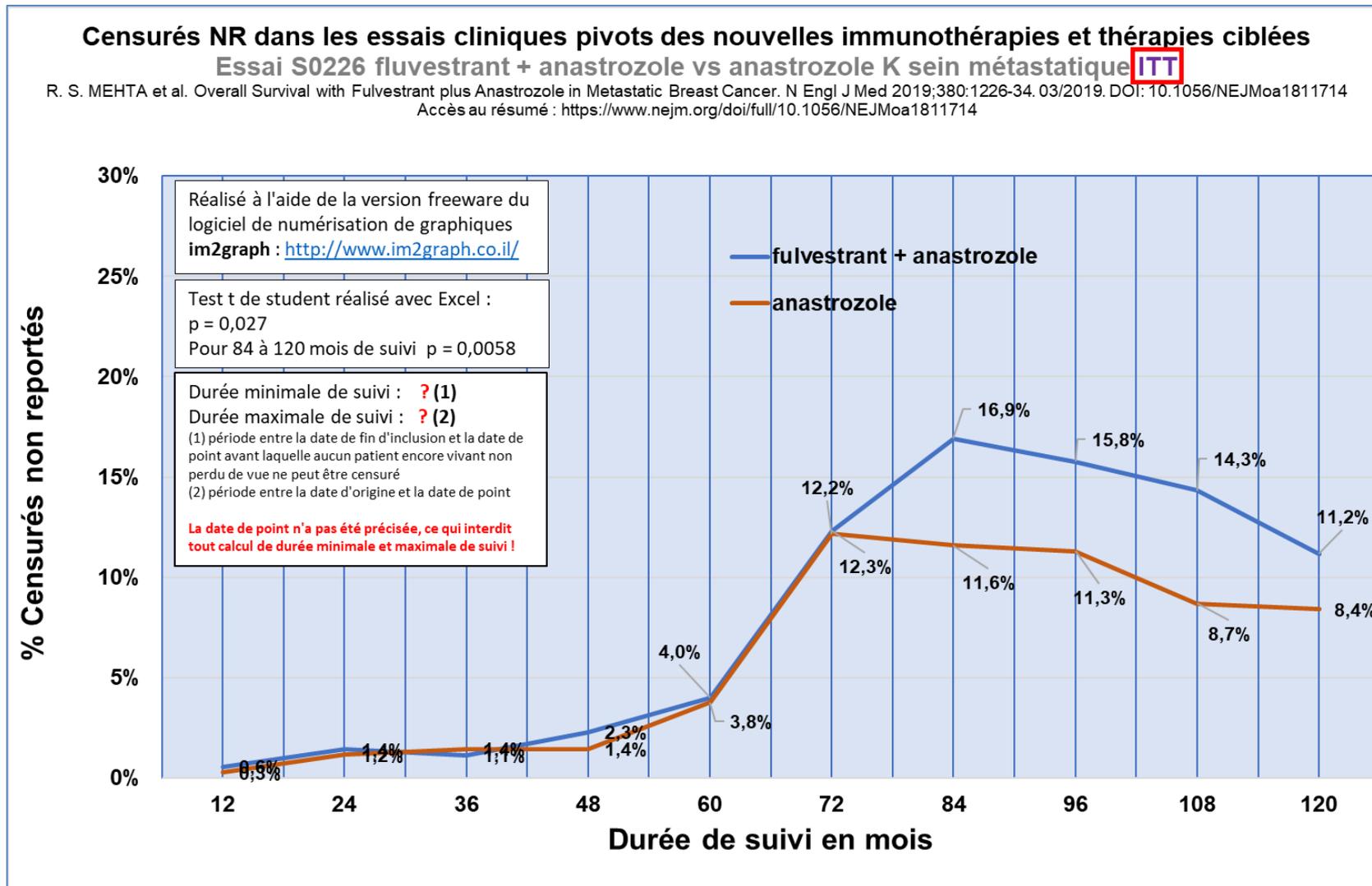
Annexes





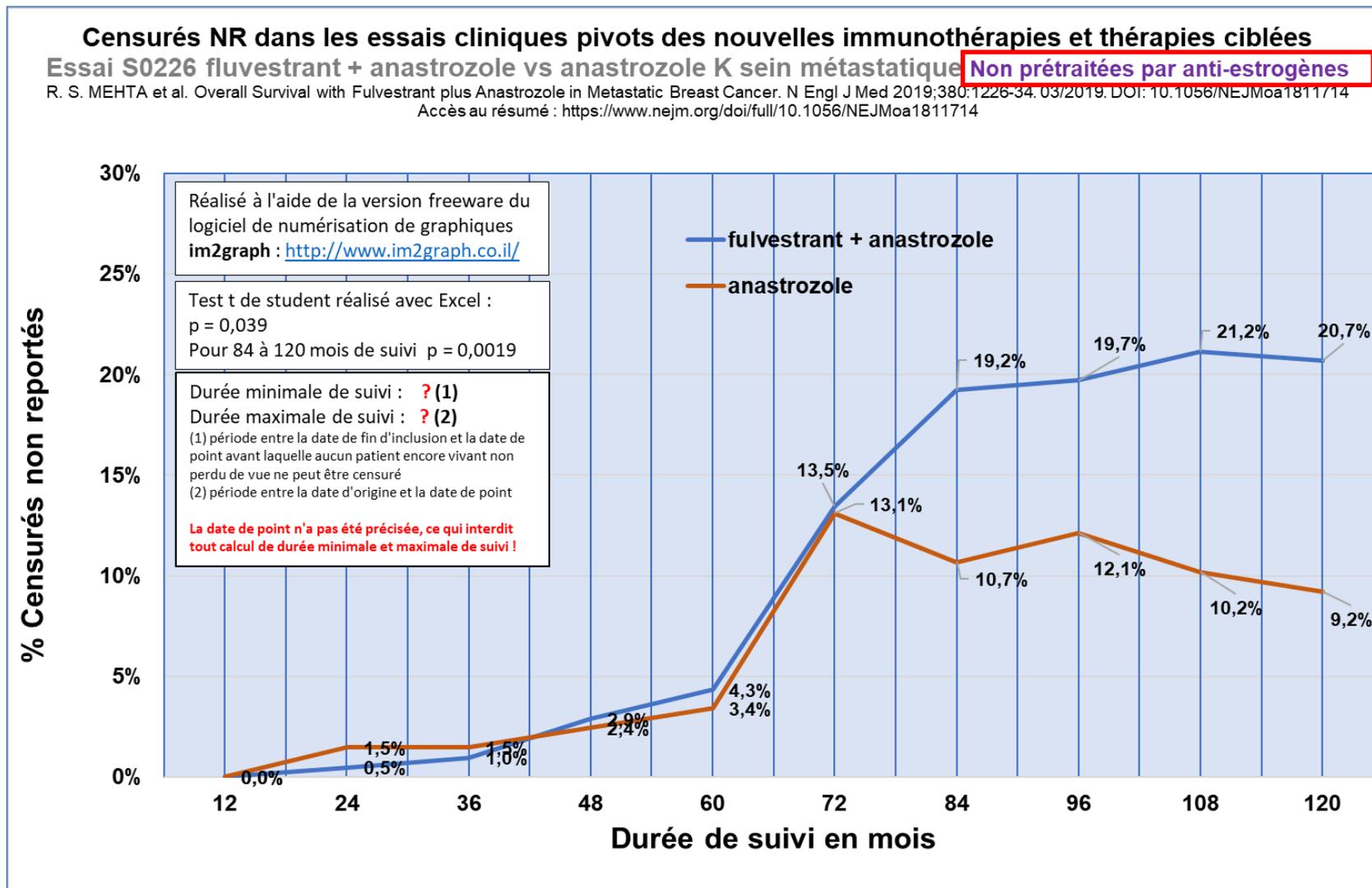
« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes



« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes





« Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques »

Annexes

