

Définition, évaluation et Analyse des critères de survie dans les essais randomisés en Cancérologie (projet DATECAN)

Bonnetain F, Collette L, Bellera C , Gourgou S , Ouali M , Doussau A
, Kramar A , Mathoulin-Pélissier S.

fbonnetain@cgfl.fr

15^{ème} Journées des Statisticiens CRLCC et 4^{ème} conférence EPICLIN

Rationnel : Report des critères de Survie

VOLUME 26 · NUMBER 22 · AUGUST 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Survival End Point Reporting in Randomized Cancer Clinical Trials: A Review of Major Journals

Simone Mathoulin-Pelissier, Sophie Gourgu-Bourgade, Franck Bonnetain, and Andrew Kramer

Revue d'essais cliniques randomisés de phase II (11) et phase III (104), 8 revues en 2004

1) Hétérogénéité du choix des critères de survie

<i>Parmi les 184 critères de survie utilisés dans les 104 essais de phase III</i>	N	%
Overall survival	101	55
Progression-free survival	27	15
Disease-free survival	18	10
Time to progression	16	9
Relapse-free survival	10	5
Event-free survival	12	6

2) Définition du critère de survie non-optimale

	Articles (n = 125)	
	Key Point No.	%
Starting point	98	78
Event of interest	99	79
Censor	73	58
All 3 key points	65	52



Utilisation de plus en plus fréquente de **critères composites potentiellement substitutifs**



Rationnel : proposition de standardisation

VOLUME 25 · NUMBER 15 · MAY 20 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant **Breast Cancer** Trials: The STEEP System

Clifford A. Hudis, William E. Barlow, Joseph P. Costantino, Robert J. Gray, Kathleen I. Pritchard, Judith-Anne W. Chapman, Joseph A. Sparano, Sally Hunsberger, Rebecca A. Enos, Richard D. Gelber, and Jo Anne Zujewski

COMMENTARY

Endpoints in Adjuvant Treatment Trials: A Systematic Review of the Literature in **Colon Cancer** and **Proposed Definitions** for Future Trials

Cornelis J. A. Punt, Marc Buyse, Claus-Henning Köhne, Peter Hohenberger, Roberto Labianca, Hans J. Schmoll, Lars Pählman, Alberto Sobrero, Jean-Yves Douillard

J Natl Cancer Inst 2007;99:998-1003

Design and **Endpoints** of Clinical Trials in **Hepatocellular Carcinoma**

Josep M. Llovet, Adrian M. Di Bisceglie, Jordi Bruix, Barnett S. Kramer, Riccardo Lencioni, Andrew X. Zhu, Morris Sherman, Myron Schwartz, Michael Lotze, Jayant Talwalkar, Gregory J. Gores; for the Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials

J Natl Cancer Inst 2008;100:698-711



Rationel

Breast Cancer Res Treat (2008) 109:567–572
DOI 10.1007/s10549-007-9681-x

EPIDEMIOLOGY

The in- or exclusion of non-breast cancer related death and contralateral breast cancer significantly affects estimated outcome probability in early breast cancer

R. A. Nout · W. E. Fiets · H. Struikmans · F. R. Rosendaal ·
H. Putter · J. W. R. Nortier

Table 2 Definitions of outcome.

Overall survival	Time from surgery until death from any cause
Disease specific survival	Time from surgery until death related to breast cancer. Death not related to breast cancer is censored (Kaplan–Meier analysis) or treated as competing event (competing risk analysis).
Disease free interval	Time from surgery until recurrent disease. ^a Death not related to breast cancer is censored (Kaplan–Meier analysis) or treated as competing event (competing risk analysis).
Disease free survival	Time from surgery until recurrent disease ^a or death from any cause.

^a In the definition of recurrent disease local recurrence, regional recurrence, and distant metastasis are considered events; contralateral breast cancer is ignored, treated as event or censored (Kaplan–Meier analysis) / treated as competing event (competing risk analysis)



Rationel

Table 3 Estimated 10-year survival according to definition of survival determined both by Kaplan–Meier method and the competing risk analysis.

Survival definition	10-year Survival (%)					
	All patients		No adjuvant systemic therapy		Adjuvant systemic therapy	
	KM	CR	KM	CR	KM	CR
<i>Overall survival</i>	68.0		75.8		58.6	
<i>Disease specific survival</i>	79.3	80.6	85.3	86.2	71.9	73.7
<i>Disease free survival</i>						
Contralateral BC ignored	59.3		65.8		51.2	
Contralateral BC censored	58.6	59.4	64.9	66.0	51.1	51.6
Contralateral BC event	55.5		59.9		50.2	
<i>Disease free interval</i>						
Contralateral BC ignored	69.4	70.9	74.6	75.8	63.0	64.9
Contralateral BC censored	68.9	70.9	73.9	75.9	63.2	65.4
Contralateral BC event	64.8	66.5	67.6	69.2	61.3	63.4

KM: Kaplan–Meier method; CR: competing risk analysis; BC: breast cancer

Synthèse

- **Hétérogénéité dans**
 - Le choix des critères de survie
 - La définition des critères de survie
- **Publications de recommandations de définitions**
 - Sans méthodologie de consensus
 - Utilisation parcimonieuse
 - Nombre limité de localisations cancéreuses
- **Conséquences** → Difficultés d'interprétation
 - Comparaison entre études
 - Conclusions différentes selon les définitions
 - Puissance statistique

Étude DATECAN
AAP 2009

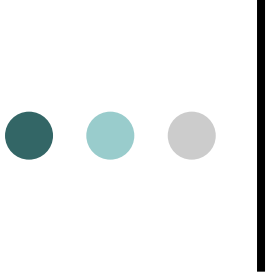


Objectifs

- Elaborer des recommandations pour les définitions des critères de survie

Standardisation de la définition:

- Événements et censures
- Méthodes d'évaluation de ces événements (Imagerie, RECIST etc ...)



Méthodes

Consensus “RAND/UCLA” (1)

1. Identification des localisations cancéreuses = revue de la littérature

2. Pour chaque localisation retenue

Elaboration de recommandations avec :

- Méthodologie explicite de consensus basée sur avis d’experts obtenus de façon systématique

- Consultation d’experts
 - Européens
 - Diverses spécialités
 - Représentant divers groupes coopérateurs



Méthodes

Consensus “RAND/UCLA” (2)

Puis pour chaque localisation cancéreuse

3) **Constitution de groupes de pilotages (5-6 experts)**: cliniciens, statisticiens, méthodologistes et spécialistes des essais cliniques.

Objectifs: constitutions des questionnaires : listes des critères de jugement et des événements à considérer

Méthode: revue systématique de tous les essais publiés depuis 2006

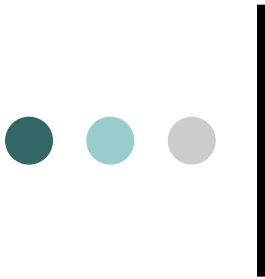
4) **Constitution des groupes de cotation (>25 experts)**: cliniciens, statisticiens, méthodologistes et spécialistes des essais cliniques.

Objectifs: compléter les questionnaires/ 2 à 3 passations jusqu'à obtention du consensus

Synthèse des résultats = Elaboration de recommandations pour l'utilisation de définitions standardisées



Charte d'utilisation



Méthodes

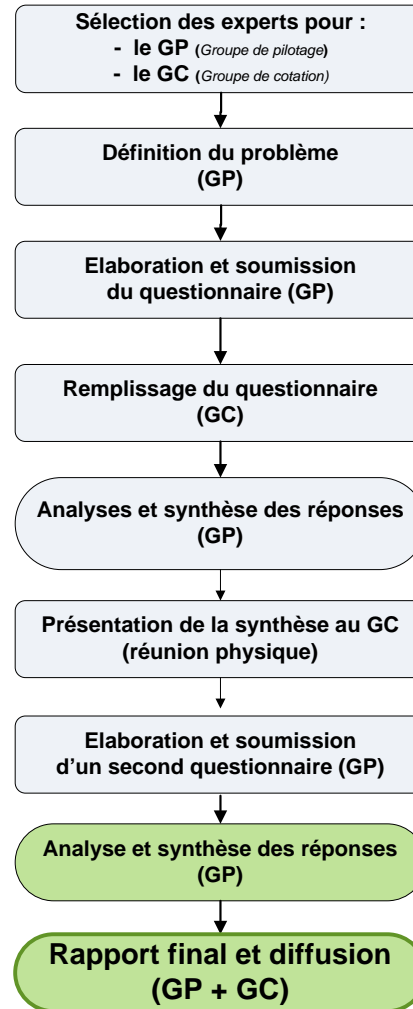
Consensus “RAND/UCLA” (3)

Localisations concernées :

- Sarcome (début 2010)
- Pancreas (début 2010)
- Sein (début 2010)

- Cancer Colo-Rectal
- Cancer Estomac ± Oesophage
- Rein et vessie
- Lymphome
- Tête & cou

- Autres localisations ensuite ?



**Méthode de consensus formalisé
de type RAND**
(Pour chaque localisation cancéreuse)

GP : Groupe de pilotage
GC : Groupe de cotation

Exemple : Cancer du Pancréas

1. Do the following events need to be selected as events in terms of Disease Free survival (DFS) ? Please put a tick ✓ on each line.

	<i>Totally disagree</i>									<i>Totally agree</i>
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Local relapse/recurrence										
Local progression										
Regional Relapse/recurrence										
Regional progression										
Appearance/occurrence of metastases/ distant										
Progression of metastases/distant progression										
Appearance/occurrence of liver metastases/ distant										



Méthodes : Analyses

Analyse de la distribution des réponses (intervalles)

- **Accord fort** [1 à 3] ou [4 à 6] ou [7 à 9]
- **Accord relatif** [1 à 4] ou [5 à 8]
- **Désaccord** étalement sur les 3 zones

Si accord fort d'indication ou de contre-indication lors de la 1^{re} cotation :

- acceptées sans 2^{de} cotation

Données manquantes :

1^{er} tour : imputation par les réponses opposées à l'avis majoritaire du reste du groupe = rediscussion

2^{ème} tour : analyse sur données disponibles

Positionnement de la médiane	Dénomination de la zone
[7 – 9]	zone d'indication
[4 – 6]	zone d'indécision
[1 – 3]	zone de non-indication



Etat des lieux Mai 2010

- Projet retenu et financé par la Ligue nationale AAP 2009
- Année 1 : localisations sein/sarcome/pancréas
- Constitution des Groupes de pilotages pour ces 3 localisations
- Constitution des Groupes de cotation
 - Pancréas
 - Sarcome
 - Sein
- Premières réunions téléphoniques GP pour valider les questionnaires
 - Nécessité de préciser la situation : métastatique/adjuvante/etc..
 - Format du questionnaire (« sudoku » vs un tableau par critère)
 - Définir les événements
 - Règles de publication



Etat des lieux

○ Exemple Pancreas:

● Groupes et experts participants

- FNCLCC (Groupe digestif)
- FFCD
- GERCOR
- AGEO
- SFRO
- FRANCIM
- RFUEC
- GERICO
- FRENCH
- Statisticiens CRLCC
- EORTC GI
- EORTC ROG
- ESTRO
- ESSO
- ESPAC
- NCRI
- GIVIO
- TTD
- Ducth Pancreatic Biliary Cancer Group
- Nordic GI- group
- Swedish pancreatic group



Perspectives

- **1^{er} tour consensus : Juillet 2010**
- **1^{er} résultats : Automne 2010**
- **Autres localisations ensuite**
- **2nd work package (meta-analyses)**
 - Evaluer l'impact des définitions des critères de survie sur les résultats des essais
 - Evaluer leur capacité substitutive pour classer les critères (**Fleming 2005**)



MERCI

- On recrute encore des
 - Statisticiens
 - Epidémiologistes
 - Méthodologistes

