

Evaluation de critères de substitution de la survie globale dans les cancers bronchiques localement avancés

26 Mai
2010

Evaluations de la survie sans progression et du contrôle loco-regional comme critère de substitution de la survie globale dans les essais de chimiothérapie et radiothérapie

A Mauguen, S Michiels, D Fisher, S Burdett, JP Pignon



Contexte

- ❖ **Le critère de jugement standard dans les essais randomisés des cancers bronchiques est la survie globale**
- ❖ **L'utilisation de critères de substitution permettrait de diminuer la durée et le coût de développement de nouveaux traitements à travers leur utilisation dans les nouveaux essais**
- ❖ **Objectif : étudier si la survie sans progression ou le contrôle loco-régional peuvent se substituer à la survie globale pour estimer l'effet de la radiothérapie et de la chimiothérapie sur l'OS**
- ❖ **Ces deux critères candidats sont mesurables à plus court terme**



Méthodes

❖ **Survie globale (OS)**

Temps entre la randomisation et le décès

❖ **Survie sans progression (PFS)**

Temps entre la randomisation et le 1^{er} événement (progression loco-régionale ou distante, décès)

❖ **Contrôle loco-regional (LRC)**

Temps entre la randomisation et la progression loco-regional en tant que 1^{er} événement ; autres événements (progression à distance, décès) en tant que 1^{er} événement sont censurés à la date d'événement.



Méthodes

- ❖ **Méthode des corrélations (Buyse *et al.*, 2000) pour valider les critères de substitution**
- ❖ **Au niveau individuel**, estimation du coefficient de corrélation ρ entre le critère de substitution (PFS ou LRC) et OS par une distribution bivariée de ces points
- ❖ **Au niveau des essais**, estimation du coefficient de corrélation R entre les effets du traitement (estimés par log hazard ratios) sur le critère de substitution et sur l'OS par régression linéaire
- ❖ **PFS et LRC sont des critères de substitution acceptables si les coefficients de corrélations ρ et R sont proches de 1**



Matériel

Données individuelles issues de 4 méta-analyses :

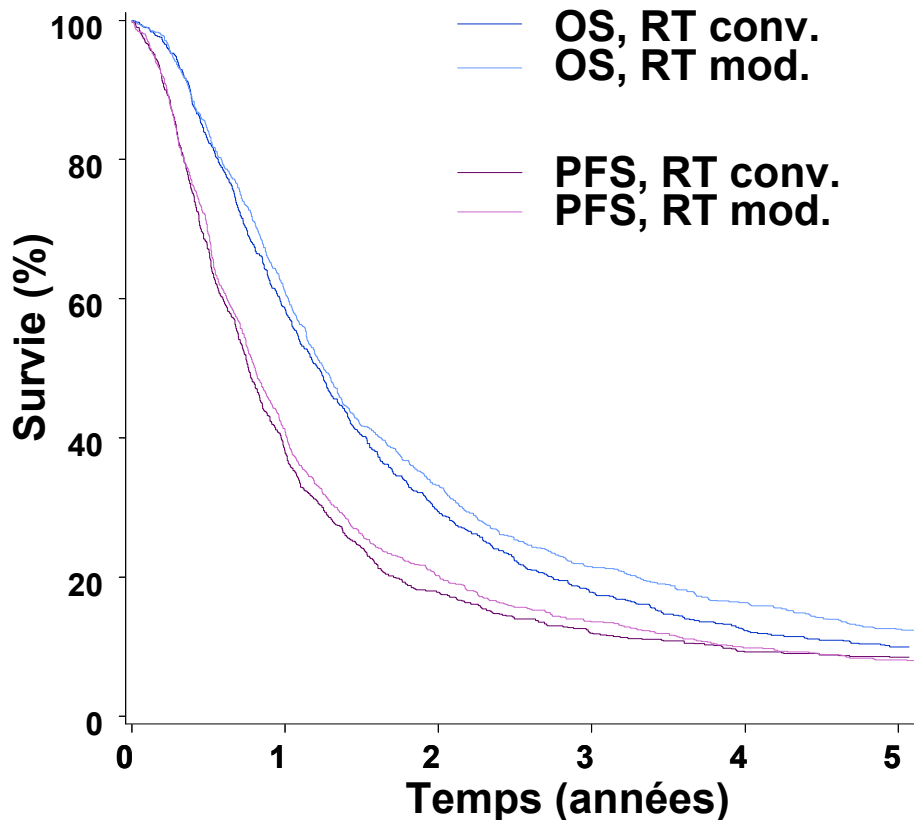
- ❖ **MAR-LC: Meta-Analysis of Radiotherapy in Lung Cancer (essais de radiothérapie)**
 - RT modifiée *versus* RT conventionnelle
 - 8 essais (1673 patients), cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules
- ❖ **NSCLC Chimiothérapie séquentielle**
 - RT + CT séquentielle *versus* RT seule
 - Etude de la PFS seulement
 - 8 essais (1458 patients)
- ❖ **NSCLC Chimiothérapie concomitante**
 - RT + CT concomitante *versus* RT seule
 - 13 essais (2255 patients)
- ❖ **NSCLC Chimiothérapie séquentielle *versus* concomitante**
 - RT + CT séquentielle *versus* RT + CT concomitante
 - Etude de la PFS seulement
 - 6 essais (1201 patients)



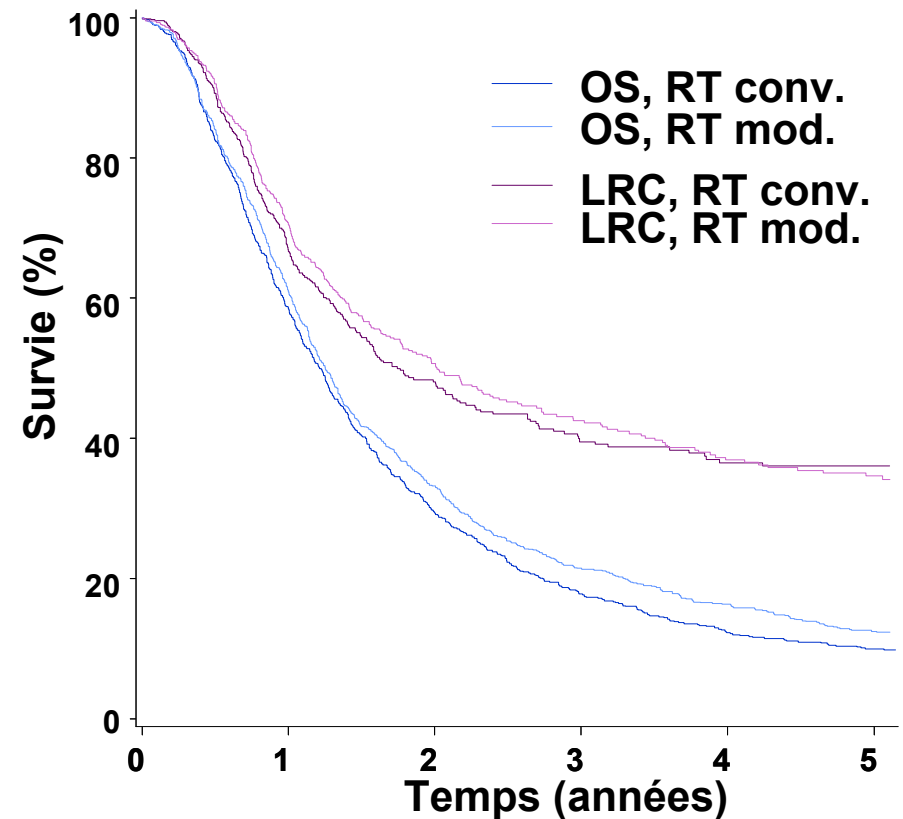
Niveau individuel

Corrélation entre le critère candidat de substitution et la survie globale pour les essais de RT

PFS: $\rho=0.90$



LRC: $\rho=0.79$



La survie sans progression est plus fortement corrélée à la survie globale

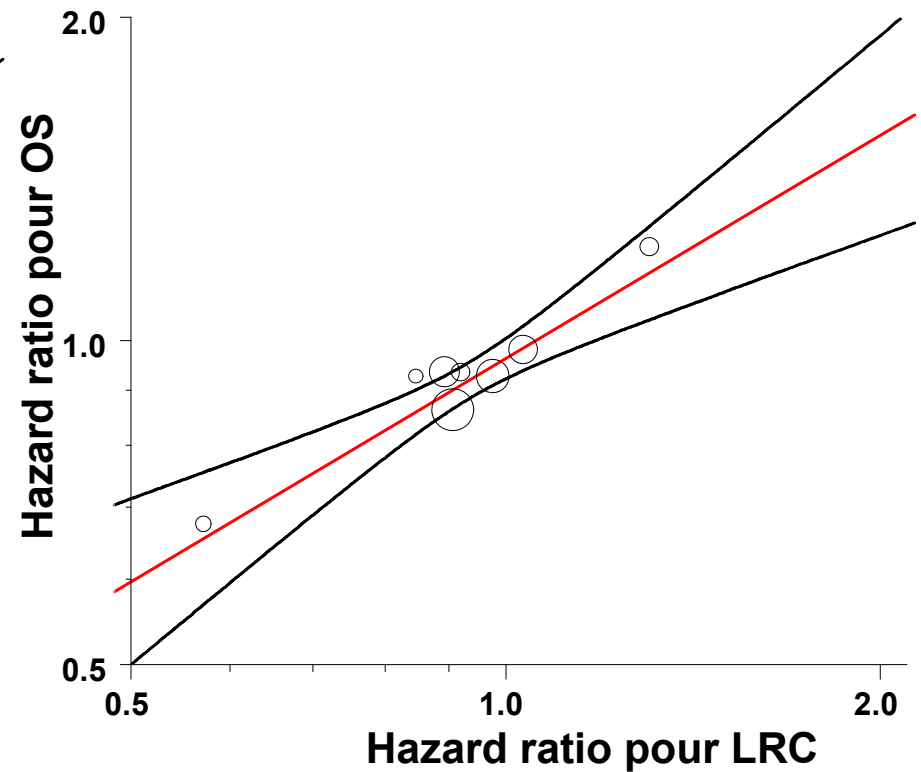
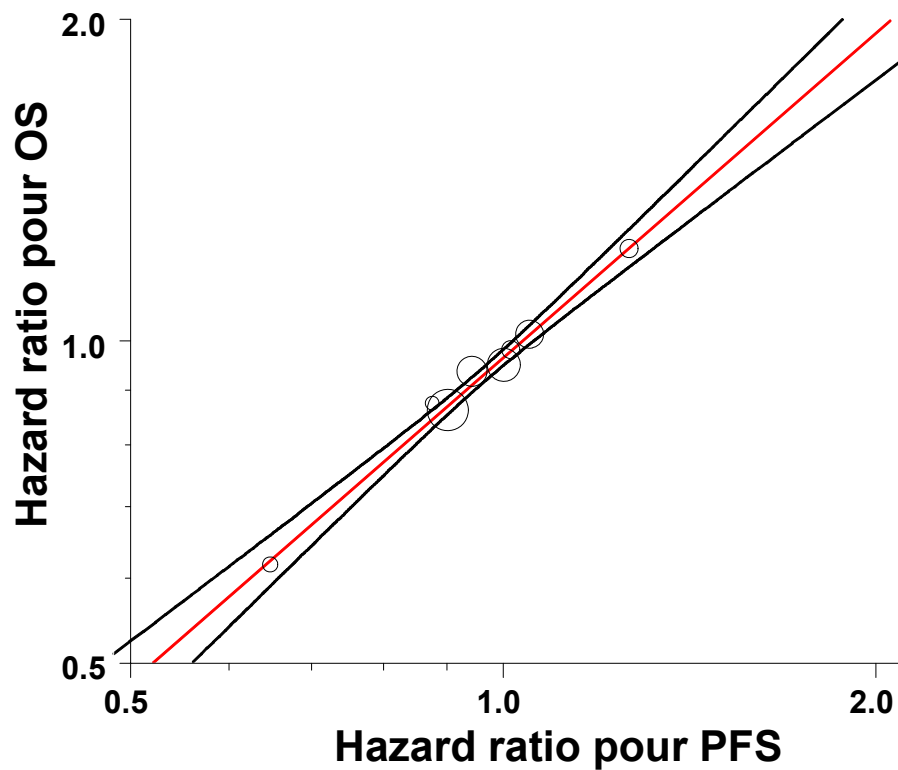


Niveau essai

Corrélation entre l'effet traitement sur le critère de substitution et sur l'OS pour les essais de RT

PFS: $R=0.99$

LRC: $R=0.97$



Pour les essais de radiothérapie, les effets du traitement sur PFS et LRC sont fortement corrélés avec l'effet du traitement sur l'OS



Résultats globaux

Coefficients de corrélation avec la survie globale

Traitement	Patients (essais)	PFS		LRC	
		Individuel ρ	Essai R	Individuel ρ	Essai R
RT (MAR-LC)	1673 (8)	0.90	0.99	0.79	0.97
CT Séquentielle	1458 (8)	0.88	0.98	-	-
CT Concomitante	2255 (13)	0.92	0.99	0.84	0.92
CT Séquentielle vs Concomitante	1201 (6)	0.91	0.94	-	-



Effet seuil

Surrogate Threshold Effect (STE)

- ❖ **STE = l'effet traitement minimum qu'il est nécessaire d'observer sur le critère de substitution pour prédire un effet non nul sur la survie globale**
- ❖ **Pour les futurs essais de RT : l'intervalle de confiance du HR pour la PFS ne devra pas excéder 1.00 pour pouvoir affirmer qu'il existe un effet non nul du traitement sur la survie globale**
- ❖ **Pour les futurs essais de CT : l'intervalle de confiance du HR pour la PFS ne devra pas excéder :**
 - 0.93 pour une CT séquentielle
 - 1.00 pour une CT concomitante
 - 0.95 pour une CT séquentielle *versus* concomitante**pour pouvoir affirmer qu'il existe un effet non nul du traitement sur la survie globale**



Conclusion

- ❖ **La survie sans progression** peut-être utilisée comme **critère de substitution de la survie globale** pour évaluer l'effet des traitements de chimiothérapie et radiothérapie dans les essais randomisés sur le cancer bronchique localement avancé
- ❖ **Le contrôle loco-régional** est une **alternative** pour l'étude de la radiothérapie ou la chimiothérapie concomitante
- ❖ Résultats applicables uniquement pour les traitement à l'études dans les essais des méta-analyses utilisées
- ❖ Nécessité de ré-évaluer ces critères pour les essais étudiants de nouveaux traitements (thérapies ciblées)
- ❖ Toujours **besoin d'un suivi à long terme** des patients inclus dans les essais pour contrôler sur les effets indésirables non attendus et acquérir la puissance nécessaire à l'étude de la survie globale



Remerciements

- ❖ **A tous les investigateurs des essais des méta-analyses NSCLC CT séquentielle, NSCLC CT concomitante et NSCLC CT séquentielle *versus* concomitante et MAR-LC**
- ❖ **Subventions du Programme Hospitalier de Recherche Clinique, de l'Association pour la Recherche sur le Cancer, de la Ligue Nationale Contre le Cancer et de Sanofi-Aventis**