

Prise en compte d'événements répétés dans l'analyse d'un essai randomisé : exemple de l'essai FFCD 2000-05 comparant deux séquences de trois chimiothérapies chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique

J. Pénichoux (1), J.P. Pignon (1), O. Bouché (2), M. Ducreux (1),
S. Michiels (1)

(1) Institut Gustave Roussy

(2) CHU de Reims

26 mai 2010

L'essai FFCD 2000-05

- ▶ **Population** : cancer colorectal métastatique
 - ▶ **Essai de supériorité** comparant 2 stratégies thérapeutiques
 - ▶ **Standard** : Fluorouracil (**LV5FU2**)
 - ▶ **Nouveaux traitements** :
 - ▶ **FOLFOX** (fluorouracil+oxaliplatine)
 - ▶ **FOLFIRI** (fluorouracil + irinotécan)
- ⇒ + efficaces
- ⇒ + toxiques
- ▶ **La question** : commencer par un traitement moins efficace mieux toléré, ou par un traitement plus agressif et plus efficace.

Plan expérimental

▶ 2 bras :

▶ Bras LV5FU2 (contrôle) :

LV5FU2 / FOLFOX / FOLFIRI

▶ Bras FOLFOX (expérimental) :

FOLFOX / FOLFIRI / chimio au choix

- ▶ **Changement de ligne déterminé par** : progression (échec du traitement) ou toxicité sévère
- ▶ **Etude de phase III**, randomisée, multicentrique (53 centres), 410 patients inclus, randomisés entre le 1er février 2002 et le 1er février 2006
- ▶ **Date de point** : 1er janvier 2007

Résultats de l'analyse principale de l'essai

- ▶ Survie sans progression (PFS1) :
 $RR_{FOLFOX/LV5FU2} = 0.71$ ($IC_{95\%} = [0.58; 0.86]$)
⇒ 1^{re} progression plus tardive dans le bras FOLFOX

Non Significatifs :

- ▶ Survie globale
- ▶ Survie sans progression "à partir" de la deuxième ligne (PFS2, critère de jugement principal)
- ▶ Survie sans progression "à partir" de la troisième ligne (PFS3)

Objectifs

Confirmer l'absence de différence entre les bras

En particulier :

- ▶ Effet pronostique sur la survie des événements (progressions et toxicités) survenant en 1ère ligne
- ▶ Effet pronostique sur la survie de l'introduction de l'irinotécan
- ▶ Risque de progression et toxicité répétés (amélioration de la puissance en tenant compte des événements successifs)

Méthode : Effet pronostique des progressions et toxicités en 1e ligne, de l'introduction de l'irinotécan

Modèles de Cox à variables dépendantes du temps :
Indicatrices de progression, toxicité, introduction de l'irinotécan

Ajustement sur antécédent de traitement par chimiothérapie adjuvante, score pronostique de Köhne (P.S., nb. méta., phosph. alc., leuco.). Effet centre aléatoire.
Interaction avec le temps si risques proportionnels non vérifiés

Ajustement supplémentaire pour l'introduction de l'irinotécan : Evénements ayant conduit à cette introduction : progressions et toxicités de 1e et 2e lignes

Modélisation des événements récurrents par modèles de fragilité

Progressions, toxicités = événements récurrents

Méthode : Modèles de fragilité adaptés au cas d'événements multiples
⇒ Prise en compte des **corrélations intra-individus** (hétérogénéité)

Extension du modèle de Cox

$$\lambda_{ij}(t|Z_i) = Z_i \lambda_0(t) \exp(\beta' X_{ij}(t))$$

Z_i : Distribution gamma, d'espérance 1 et de variance θ inconnue

Echelle de temps : calendaire (entrées retardées) :

⇒ Intervalles à risque : $[T_{i(j-1)}; T_{i(j)}]$

Modélisation des événements récurrents par modèles de fragilité (2)

Utilisation du package *frailtypack*

- ▶ Méthode mise au point par Virginie Rondeau : *frailtypack* : a computer program for the analysis of correlated failure time data using penalized likelihood estimation [Comput Methods Programs Biomed. 2005]
- ▶ Estimation par maximisation de la vraisemblance totale pénalisée des paramètres β , de la variance θ , et du risque instantané de base $\lambda_0(t)$
- ▶ Approximation de l'estimateur $\hat{\lambda}_0(\cdot)$ par une fonction spline

Effet pronostique des progressions de 1^{re} ligne

Effet non proportionnel des progressions \Rightarrow interaction avec le temps

	[0-6mois]	[6 mois-1 an]	[1 an-2ans]	plus de 2 ans
Bras LV5FU2	7.7 [3.4-17.4]	4.2 [1.8-8.5]	3.2 [1.3-7.4]	2.0 [0.7-5.6]
Bras FOLFOX	18.0 [7.9-41.2]	9.7 [4.5-21.0]	4.7 [2.2-10.3]	2.8 [1.0-7.7]

Test de l'effet des progressions(L1) : $p < 0.001$

Test d'interaction progression(L1) \times traitement $p = 0.03$

\Rightarrow Effet décroissant

\Rightarrow Ecart décroissant

Effet pronostique des toxicités de 1^{re} ligne

Effet non proportionnel des toxicités \Rightarrow interaction avec le temps

	[0-6mois]	[6 mois-1 an]	[1 an-2ans]	plus de 2 ans
Bras LV5FU2	4.0 [2.2-7.5]	2.0 [1.2-3.4]	1.3 [0.8-2.1]	1.6 [0.8-2.9]
Bras FOLFOX	2.7 [1.5-5.0]	1.4 [0.8-2.3]	0.9 [0.6-1.4]	1.0 [0.6-1.9]

Test de l'effet des toxicité(L1) : $p < 0.001$

Test d'interaction toxicité(L1) \times traitement $p = 0.15$

\Rightarrow Effet décroissant

\Rightarrow Tendance supérieur dans le bras LV5FU2

Effet pronostique sur la survie de l'introduction de l'irinotécan

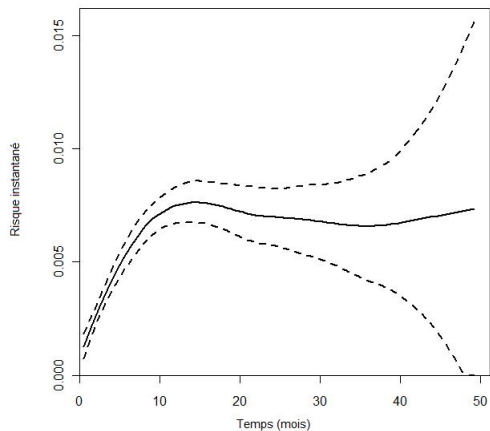
Variable	RR	IC _{95%} (RR)	P-value
Introduction de l'irinotécan			
Non	1		
Oui dans le bras LV5FU2	0.17	[0.07 ; 0.38]	< 0.001
Oui dans le bras FOLFOX	0.31	[0.07 ; 1.13]	0.04*

Ajustement sur les toxicités et progressions de 1ère et 2ème ligne

*Test de l'interaction entre les deux traitements

Modélisation des progressions récurrentes

Événement : progression ou décès

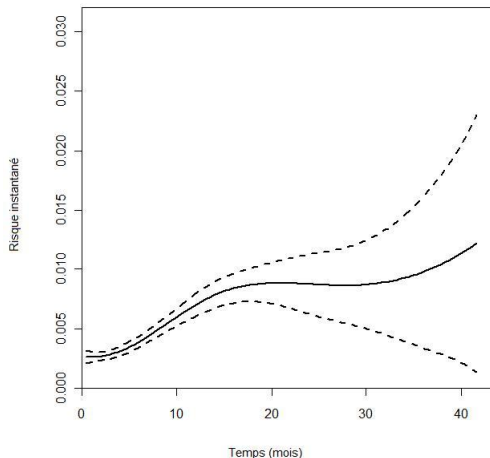


$$RR_{FOLFOX/LV5FU2} = 0.94[0.80; 1.11](p = 0.49)$$

Effet aléatoire :
 $\theta = 0.246 (p \leq 0.001)$

Modélisation des toxicités récurrentes

Événement : toxicité sévère



$$RR_{FOLFOX/LV5FU2} = 1.71[1.41; 2.08](p \leq 0.001)$$

Effet aléatoire :

$$\theta = 0.226 (p \leq 0.001)$$

Conclusion - Discussion

- ▶ Utilisation du modèle à fragilité gamma
 - ▶ Ajustement sur les corrélations intra-sujet
 - ▶ Hypothèse de distribution gamma : peu de conséquences sur l'effet traitement
- ▶ Cohérent avec l'analyse protocolaire
 - ▶ Tendence = effet moindre des événements de 1^{re} ligne dans le bras où ils surviennent le plus
 - ▶ Pas de risque supérieur de progression dans le bras LV5FU2
 - ▶ Risque supérieur de toxicité dans le bras FOLFOX
- ▶ Perspective
 - ▶ Méta-analyse

Remerciements

- ▶ Les patients et leur famille
- ▶ Les investigateurs
- ▶ Les ARC de la Fondation Francophone de Cancérologie Digestive
- ▶ Moncef Abbas et Marine Castaing du service de biostatistiques de l'IGR
- ▶ Sanofi-Aventis pour son soutien financier

Annexes : vraisemblance

Vraisemblance :

$$l(\lambda_0(\cdot), \beta, \theta) = \sum_{i=1}^N \left[\sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \{ \beta' X_{ij}(Y_{ij2}) + \ln(\lambda_0(Y_{ij2})) \} \right. \\ \left. - \left(\frac{1}{\theta} + m_i \right) \times \right. \\ \left. \ln \left\{ 1 + \theta \sum_{j=1}^{n_i} (\Lambda_0(Y_{ij2}) - \Lambda_0(Y_{ij1})) \exp(\beta' X_{ij}(Y_{ij2})) \right\} \right. \\ \left. + I_{\{m_i \neq 0\}} \sum_{k=1}^{m_i} [\ln(1 + \theta(m_i - k))] \right]$$

Vraisemblance pénalisée :

$$pl(\lambda_0(\cdot), \beta, \theta) = l(\lambda_0(\cdot), \beta, \theta) - k \int_0^{\infty} \lambda_0''(t) dt$$

Annexes : modèle de l'effet des progressions de 1^{re} ligne

Extrait (var d'ajustement non représentées)

Variable	RR	IC _{95%} (RR)	P-value
Traitement			
LV5FU2	1		
FOLFOX	0.49	[0.21 ;1.12]	0.09
Traitement × Temps(jours)	1.002	[0.999 ;1.005]	0.12
Progression (L1)			
Non	1		
Oui	4.63	[2.04 ;10.54]	≤0.001
Progression(L1) × Temps	1.001	[0.998 ;1.003]	0.69
Progression(L1) × Traitement	4.26	[1.61 ;11.31]	0.004
Progression(L1) × Traitement × Temps	0.997	[0.994 ;1.000]	0.03

Annexes : modèle de l'effet des toxicités de 1^{re} ligne

Extrait (var d'ajustement non représentées)

Variable	RR	$IC_{95\%}(RR)$	P-value
Traitement			
LV5FU2	1		
FOLFOX	0.94	[0.65 ;1.36]	0.75
Toxicités(L1)			
Non	1		
Oui	3.03	[1.83 ;5.01]	≤ 0.001
Toxicité(L1)×Traitement	0.69	[0.42 ;1.15]	0.15
Toxicité(L1)×Temps	0.999	[0.998 ;1.000]	0.008