

Analyse de 9 essais cliniques randomisés du cancer de pancréas. Projet DATECAN-2

10ème Forum CGE

25/11/2016

Alhousseiny PAM

**Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie (EA 3181)
CHRU de Besançon**

Les critères de jugement en cancérologie

- ❑ La survie globale est le gold standard (critère de référence)
 - ✓ Réduire le nombre de patients
 - ✓ Réduire le coût des essais
 - ✓ Réduire la durée de suivi

- ❑ Les critères substitutifs tels que:
 - ✓ la survie sans maladie
 - ✓ la survie sans récurrence
 - ✓ la survie sans progression
 - ✓ le temps jusqu'à progression
 - ✓ la survie spécifique.

I - le rationnel

- ❖ **Projet initié par un travail collaboratif (Bordeaux, Montpellier et Besançon)** (*Mathoulin-Pelissier S, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, Kramar A. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. J Clin Oncol. 2008;26(22):3721-6.*)
 - l'objectif était d'évaluer la qualité des définitions des critères de jugement utilisés en cancérologie.
 - Synthèse de 274 articles publiés en 2004. 125 articles retenus contenant 267 critères.

- ❖ **Projet DATECAN-1 : standardisation des critères de jugement en cancérologie (sarcomes, sein, pancréas, ...)** (*Bonnetain, F et al. (2014). Guidelines for time-to-event end-point definitions in trials for pancreatic cancer. Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event End-points in CANcer trials). European Journal of Cancer, 50(17), 2983-2993.*)

- ❖ **Projet DATECAN-2: Impact de la définition des critères de survie sur les résultats et la surrogate à la survie globale des essais cliniques randomisés en cancérologie**

II-Objectifs de l' étude DATECAN-2

1. Evaluer l' impact des définitions des critères de survie issues des recommandations de DATECAN-1 sur les résultats et conclusions des essais.
2. Etudier les propriétés des ces critères de survie en tant que critères de substitution pour la survie globale.

III - Matériel et méthode

1- Sélection des essais

Clinical trial	Cancer	Phase	Treatment	Stage	N (arm A + arm B)	Endpoints
FIRGEM	Pancréas	II	Chimiothérapie	Métastatique	58 (49 + 49)	OS, PFS
FFCD 0301	Pancréas	III	Chimiothérapie	Métastatique	202 (102 + 100)	OS, PFS
FFCD/ SFRO	Pancréas	III	Chimiothérapie	Métastatique	119 (59 + 60)	OS, PFS
EORTC 40013	Pancréas	II	Chimiothérapie	Adjuvant	90 (45 + 45)	OS, DFS
EORTC 40924	Pancréas	II	Chimiothérapie	Métastatique	33 (18 + 15)	OS, TTP
EORTC 40984	Pancréas	II	Chimiothérapie	Métastatique	96 (49 + 47)	OS, PFS
EORTC 16994p	Pancréas	II	Chimiothérapie	Métastatique	34 (16 + 18)	OS, TTP
EORTC 40891	Pancréas	III	Chimiothérapie	Adjuvant	Non valide	
EORTC 05962	Pancréas	III	Chimiothérapie	Métastatique	Non publié	

Consensus DATECAN-1

III

	No detectable disease					Detectable disease				All setting				
	DFS	RFS	LRFS	TLR	DMFS	PFS	TTP	TLP	MPFS	CSS	TTF	FFS	TPSD	TQL
Local relapse/recurrence	X	X	X	X	E						X	X	E	E
Local progression						X	X	X	E		X	X	E	E
Regional relapse/recurrence	X	X	X	X	E						X	X	E	E
Regional progression						X	X	X	E		X	X	E	E
Progression of metastases/distant progression						X	X	E	X		X	X	E	E
Appearance/occurrence of distant metastases	X	X	E	E	X						X	X	E	E
Appearance/occurrence of liver metastases	X	X	E	E	X	X	X	E	X		X	X	E	E
Appearance/occurrence of non-liver metastases	X	X	E	E	X	X	X	E	X		X	X	E	E
Second pancreatic cancer	X	E	E	E	E	X	E	E	E		X	X	E	E
Second non pancreatic cancer	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E	E
Death related to primary cancer	X	X	X	E	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Death related to a second cancer	X	X	X	E	X	X	E	E	X	X	E	X	X	X
Death related to protocol treatment	X	X	X	E	X	X	E	E	X	X	E	X	X	X
Other cause of death	X	X	X	E	X	X	E	E	X	E	E	X	X	X
Unknown cause of death	X	X	X	E	X	X	E	E	X	X	E	X	X	X
End of treatment due to...	E	E	E	E	E	E	E	E	E		X	NC	E	E
Occurrence of WHO PS Grade 3-4-5	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	X	X
QoL score deterioration*													E	X
Lost to follow-up	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E

X : l' événement est inclus dans le critère, E : l' événement est non inclus, NC : pas de consensus

2 – Analyse statistique

- Vérifier la cohérence entre les résultats publiés et les résultats de la base reçue.
- Comparer les définitions des critères de survie avec les définitions des critères issus du consensus de DATECAN-1.
- Comparer les résultats retrouvés de l'étude avec les résultats issus des critères de DATECAN-1 pour évaluer l'impact sur les résultats et les conclusions.
- Les comparaisons sont faites sur les définitions, le nombre d'événement, la médiane de survie, le hazard ratio et le p_value.
- Etudier les propriétés des critères de substitutions à la survie globale
 - ✓ Regrouper les essais de manière homogène
 - ✓ Faire une régression linéaire pondérée
 - ✓ Valider les critères avec un $R^2 > 0,75$

IV- Résultats

1 - Comparaison entre les définitions de l' article et DATECAN-1

Events	PFS				TTP		DFS
	FIRGEM	FFCD 0301	FFCD/ SFRO	EORTC 40984	EORTC 40924	EORTC 16994p	EORTC 40013
Definition de l'article							
Progression/ rechute	locoregionale ou métastatique	Progression OUI ou NON	Progression OUI ou NON	Progression OUI ou NON	progression/ rechute	Progression OUI ou NON	rechute
Décès	toutes causes	toutes causes	toutes causes	toutes causes			toutes causes
Les critères de DATECAN-1							
Rechute locale							O
Progression locale	O	N	N	N	N	N	
Rechute régionale							manquant
Progression régionale	O	N	N	N	N	N	
Apparence des métastases à distance							O
Progression métastatique/ distante	O	N	N	N	N	N	
Apparance des lésions métastatiques	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant
Apparance des lésions non métastatiques	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant	manquant
Second cancer pancréatique	manquant	manquant	manquant	manquant			manquant
Décès lié au cancer primitif	O	O	O	O	O	O	O
Décès lié au second cancer	manquant	manquant	manquant	manquant			manquant
Décès lié au traitement	O	O	O	O			O
Autre cause de décès	O	O	O	O			O
Cause de décès inconnu	O	manquant	O	O			O

N, manquant et O: signifie respectivement que l' événement est mal défini, manquant ou bien défini pour reconstituer le critère de DATECAN-1

Plusieurs événement nécessaires à la reconstitution des définitions des critères de DATECAN-1 sont manquants ou mal définis. Exemple: le second cancer, la progression, la rechute ...

2 - Comparaison entre les résultats publiés et les résultats retrouvés

OS		N	Event		Median		HR (CI)		p_value	
			Article	Database	Article	Database	Article	Database	Article	Database
FFCD 0301	arm A	102	94	94	6.7	6.7	ref	ref	0.83	0.83
	arm B	100	98	98	8.03	8.04	0.97 [0.73 - 1.29]	0.97 [0.46 - 1.10]		
EORTC 40984	arm A	49	46	46	7.4	7.4				
	arm B	47	42	43	7.1	7.1				
FIRGEM	arm A	49	37	37	11	10.7	0.71 [0.46 - 1.10]	0.71 [0.46 - 1.10]		
	arm B	49	44	44	8.2	8.2	ref	ref		
EORTC 40013	arm A	45	25	25	24.3	24.3				
	arm B	45	26	26	24.4	24.4				
EORTC 40924	arm A	18	15	15	6.5	6.5				
	arm B	15	14	14	5	5				
FFCD/ SFRO	arm A	59	54	54	8.6	8.6	ref	ref	0.057	0.057
	arm B	60	52	52	13	13	0.69 [0.41 - 1.14]	0.69 [0.47 - 1.01]		
EORTC 16994p	arm A	16		14	5.3	5.5				
	arm B	18		17						

Les résultats publiés sont quasiment identiques aux résultats retrouvés des bases reçues, sauf pour l'étude EORTC 40984 avec un décès de plus pour le bras B, mais cela ne change pas les médianes de survie.

PFS		N	Event		Median		HR (CI)		p_value	
			Article	Database	Article	Database	Article	Database	Article	Database
FFCD 0301	arm A	102	99	99	3.4	3.4	ref	ref	0.67	0.583
	arm B	100	100	100	3.5	3.4	1.06 [0.8 - 1.4]	1.08 [0.8 - 1.4]		
EORTC 40984	arm A	49	46		3.9	4.1				
	arm B	47	45		2.8	2.9				
FIRGEM	arm A	49	42	42	5	5.03	0.59 [0.38 - 0.90]	0.58 [0.38 - 0.89]		
	arm B	49	47	47	3.4	3.6	ref	ref		
FFCD/ SFRO	arm A	59	57	57	6	6	ref	ref	0.088	0.088
	arm B	60	57	57	6.7	6.7	0.72 [0.44 - 1.18]	0.72 [0.49 - 1.05]		

TTP		N	Event		Median		HR		p_value	
			Article	Database	Article	Database	Article	Database	Article	Database
EORTC 40924	arm A	18	16	16	5	5,3		1,196		0,6288
	arm B	15	14	14	3	3,2				
EORTC 16994p	arm A	16	16		1,4	1,8		1,117		0,7496
	arm B	18	18							

DFS		N	Event		Median		HR		p_value	
			Article	Database	Article	Database	Article	Database	Article	Database
EORTC 40013	arm A	45	34	34	11,8	11,8		1,023		0,9241
	arm B	45	37	37	10,9	10,9				

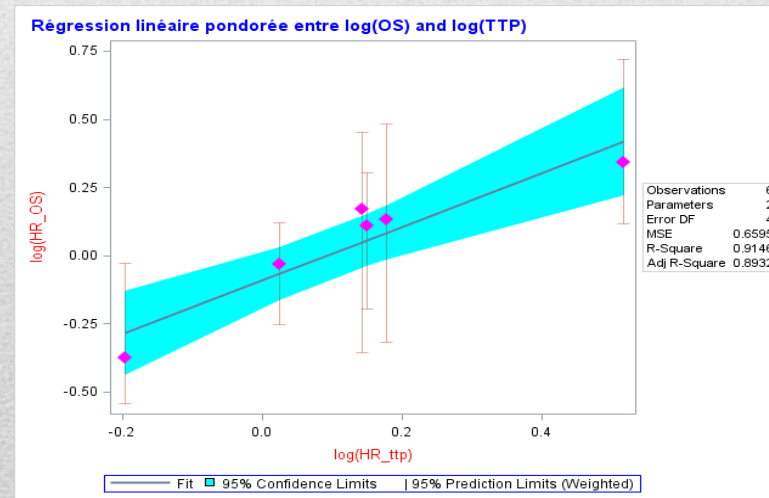
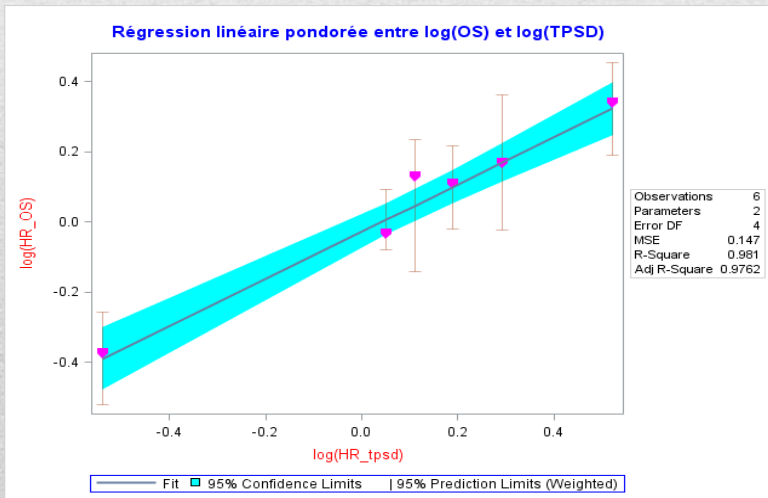
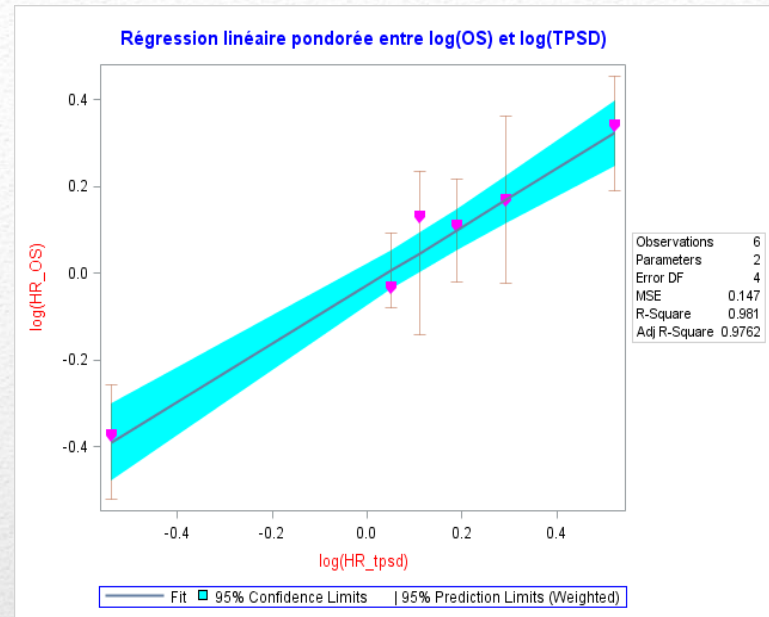
Les résultats retrouvés des bases reçues sont identiques aux résultats publiés.

3 - Les critères de substitutions à la survie globale

Malgré l'absence de plusieurs événements nécessaires à la définition des critères issus de recommandation de DATECAN-1, certains critères ont été reconstruits partiellement pour évaluer leurs capacités de substitution à la SG.

- Méta-analyse de 6 études en situation métastatique
- Un total 582 patients
- Les trois critères potentiels pour la substitution à la survie globale:
 - ✓ survie sans progression (PFS)
 - ✓ temps jusqu' à la progression (TTP)
 - ✓ temps jusqu' à détérioration du statu OMS (TPSD)
- La validation des critères de substitutions peut se faire par la régression linéaire pondérée :
 - ✓ Une association au niveau individuel pondérée par la taille de chacun des essais
 - ✓ une association au niveau de l' étude pondérée par l' effet du traitement modélisé par les hazard ratios dans chaque essai.

OS	Corrélation (pearson)	R ²
TPSD	0,7858	0,98
PFS	0,7858	0,96
TTP	0,7852	0,91



V – Conclusions/perspectives

- Certaines définitions sont confondues avec d'autres alors qu'elles sont complètement différentes
- Beaucoup d'événements nécessaires aux définitions des critères de DATECAN-1 sont manquants ou mal définis
- Les types de progression et les causes de décès ne sont pas toujours bien spécifiés
- Les bases reçues ne permettent pas d'évaluer correctement l'impact sur les résultats
- Les trois critères évalués sont potentiellement surrogate de la survie globale avec un $R^2 > 0,75$ dans le cancer du pancréas en situation métastatique
- Utilisation des critères recommandés sur les nouvelles études pour les uniformiser
- Hierarchiser tous les critères en fonction de leurs capacités de substitution à la survie globale.

Les références des études

- 1- Trouilloud I, Dupont-Gossard A-C, Malka D, Artru P, Gauthier M, Lecomte T, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: An AGEO randomised phase II study (FIRGEM). *Eur J Cancer* 2014;50:3116–24. doi:10.1016/j.ejca.2014.09.015.
- 2- Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, Mitry E, Gasmi M, Raoul J-L, et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 2010;59:1527–34. doi:10.1136/gut.2010.216135.
- 3- Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592–9. doi:10.1093/annonc/mdn281.
- 4- Laethem J-LV, Hammel P, Mornex F, Azria D, Tienhoven GV, Vergauwe P, et al. Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. *J Clin Oncol* 2010;28:4450–6. doi:10.1200/JCO.2010.30.3446.
- 5- Wagener DJT, Wils JA, Kok TC, Planting A, Couvreur ML, Baron B. Results of a randomised phase II study of cisplatin plus 5-fluorouracil versus cisplatin plus 5-fluorouracil with α -interferon in metastatic pancreatic cancer: an EORTC gastrointestinal tract cancer group trial. *Eur J Cancer* 2002;38:648–53. doi:10.1016/S0959-8049(01)00319-7.
- 6- Lutz MP, Cutsem EV, Wagener T, Laethem J-LV, Vanhoefer U, Wils JA, et al. Docetaxel Plus Gemcitabine or Docetaxel Plus Cisplatin in Advanced Pancreatic Carcinoma: Randomized Phase II Study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol* 2005;23:9250–6. doi:10.1200/JCO.2005.02.1980.
- 7- Briasoulis E, Pavlidis N, Terret C, Bauer J, Fiedler W, Schöffski P, et al. Glufosfamide administered using a 1-hour infusion given as first-line treatment for advanced pancreatic cancer. A phase II trial of the EORTC-new drug development group. *Eur J Cancer* 2003;39:2334–40. doi:10.1016/S0959-8049(03)00629-4.

Merci de votre attention !