

Utilisation de l'espérance de vie tardive (EDVT) pour mesurer le bénéfice des immunothérapies

A. Vivot, P. Créquit & R. Porcher

Assistance Publique Hopitaux de Paris, Université Paris Descartes
& Inserm U 1153

Epiclin 2019  alexvivot



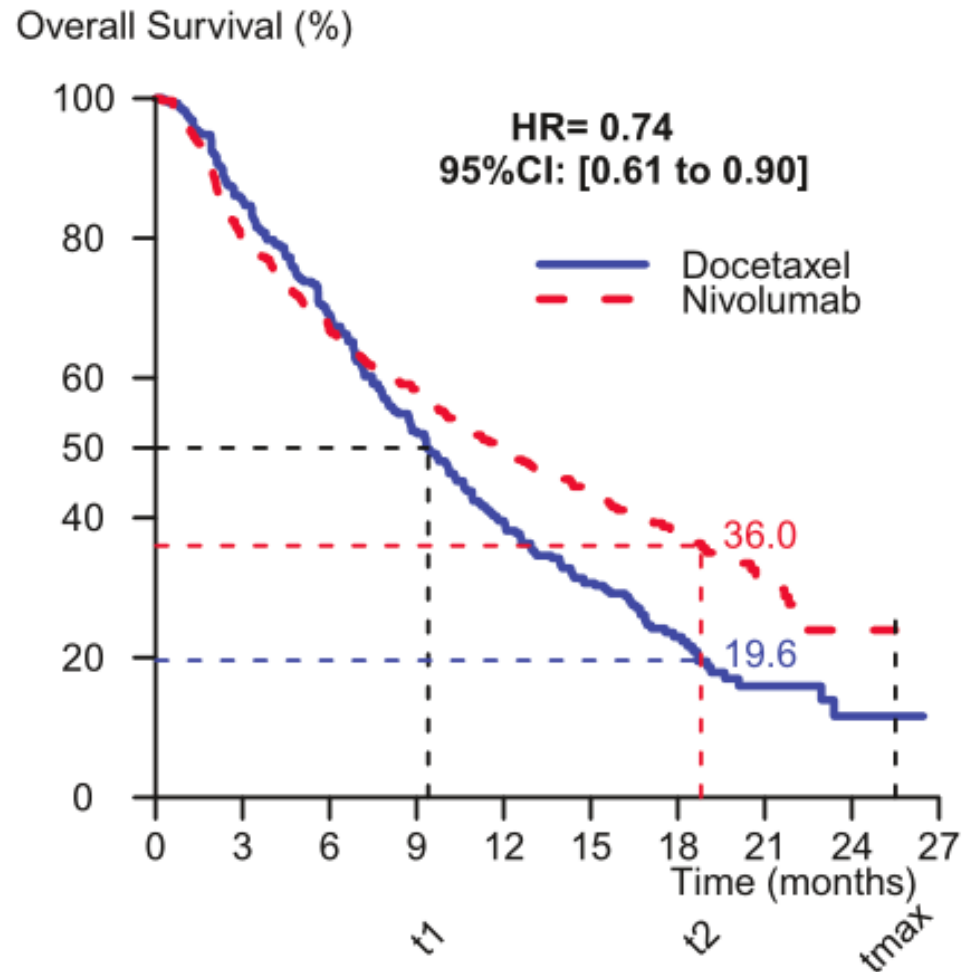
Introduction

- Nouveaux agents anti-cancéreux: Immunothérapies (ICI)
 - Bénéfices à long terme
- Échelle de valeur développée par la société US d'oncologie Value: ASCO-VF

Score ASCO-VF

- Points bonus pour bénéfiques à long terme
- Survie mesurée à deux fois la médiane du bras contrôle
- Bonus (20 points) si :
 1. augmentation relative de 50 % de la survie
 2. et survie du bras contrôle > 20%

Score ASCO-VF



ICI et bénéfices à long terme

- Étude publiée en 2017 par Ben-Aharon et al.(1)
- 6 ICIs, 23 indications
- 13 approuvés par des essais simple bras, donc non évaluables
- Sur 10 indications évaluables, 3 avaient des bonus (2 en survie globale)
- **Conclusion** : l'échelle devrait être revue car ne reconnaît pas les bénéfices à long terme des ICIs.

[1] Ben-Aharon O, Magnezi R, Leshno M, Goldstein DA. Association of Immunotherapy With Durable Survival as Defined by Value Frameworks for Cancer Care. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):326-332. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4445

Limites de l'approche de l'ASCO-VF

- Réflète un seul point sur la courbe de survie
- Si suivi court: 2 fois la médiane n'est pas toujours atteint
- Dichotomisation :
 - 50% d'augmentation
 - seuil de 20% de survie dans le bras contrôle

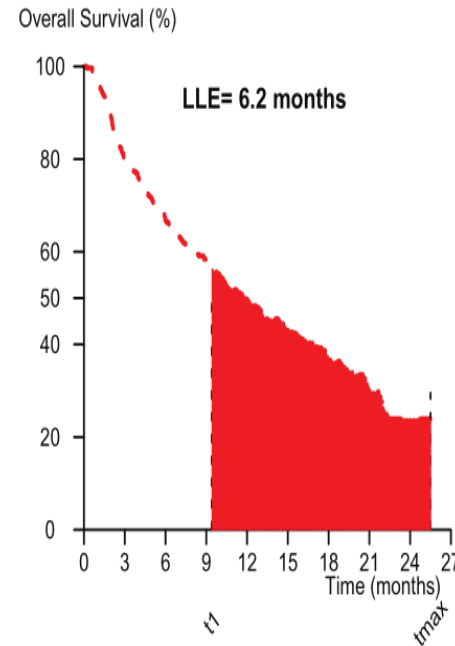
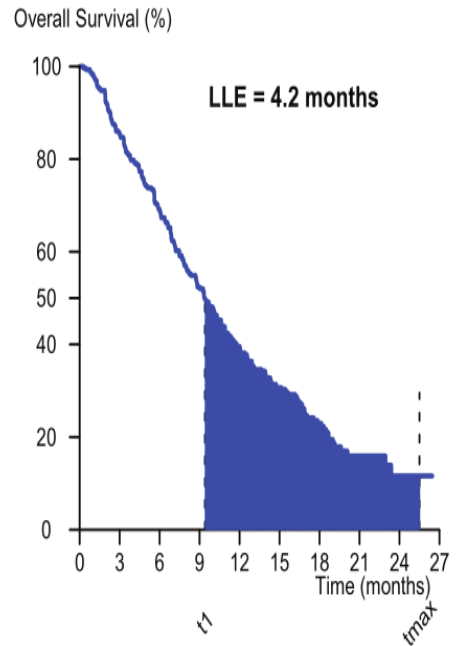
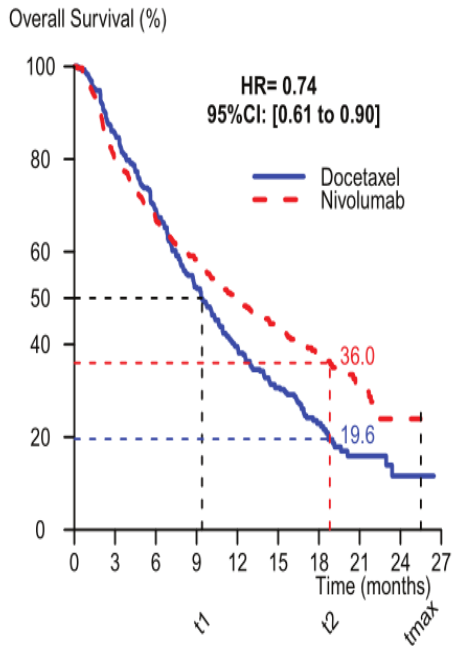
Objectif de notre travail

- Créer et évaluer un score alternatif au score ASCO-VF pour le bénéfice à long terme des agents anti-cancer

Score proposé: Ratio des EDVT

- Ratio des espérances de vie tardives définies:
- aires sous la courbe de Kaplan-Meier
 - entre médiane de survie du bras contrôle (t_1)
 - et la fin du suivi (et non pas deux fois la médiane)

Score proposé



The ratio of LLE is 6.2 divided by 4.2, i.e. 1.48

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643

Évaluation du score proposé

Méthodes

- Inclusion de toutes les indications d'ICI approuvées par la FDA
- Publications des essais cliniques pivots
 1. Reclassification des bénéfiques à long terme selon la méthode ASCO-VF
 2. Classification selon le ratio des EDVT

Estimation des EDVT

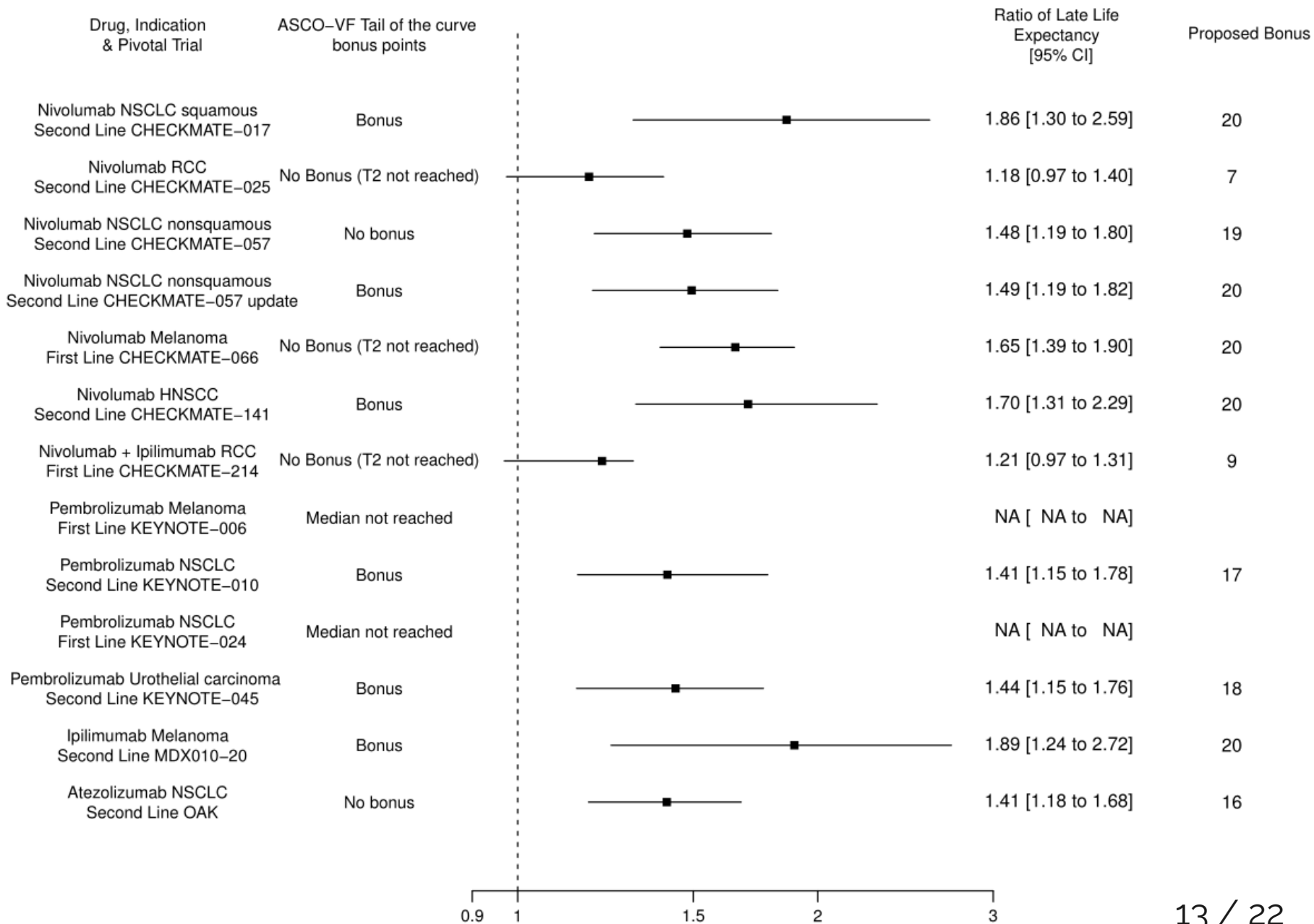
- Digitalisation des courbes de Kaplan-Meier
 - Extraction semi-automatique des coordonnées
 - $(t, \widehat{S}(t))$
- Reconstruction des données individuelles (1)
- Estimation non paramétrique des EDVT par le paquet *surv2sampleComp* dans R
- Ratio des EDVT
- Bootstrap non-paramétrique pour les IC à 95%

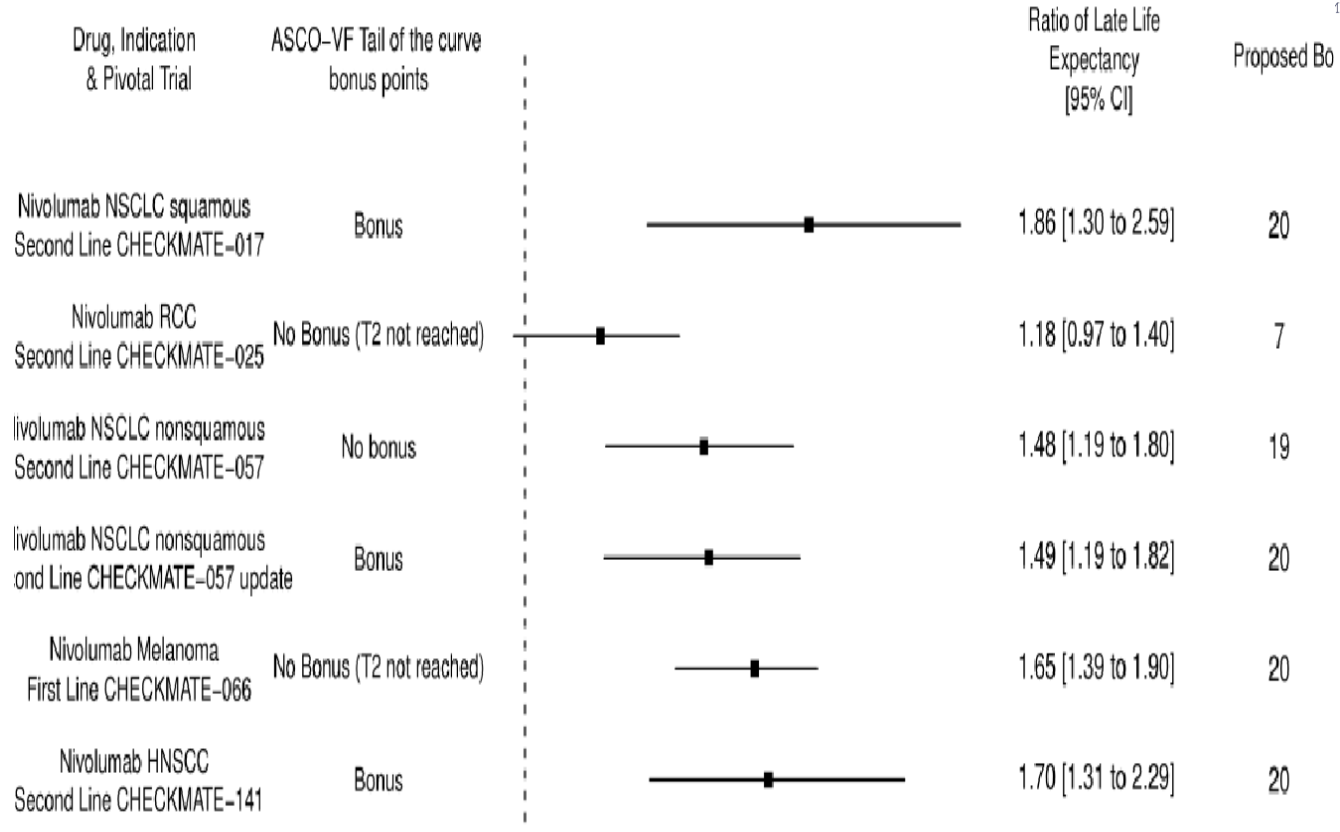
(1) Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Medical Research Methodology. 2012;12(1):9. doi:10.1186/1471-2288-12-9

Résultats

- 6 ICIs
- 27 indications
- 13 évaluables
- 6/13 indications ont des bonus ASCO-VF en survie globale
 - Différence littérature (2/10):
 - Ils ont utilisé la proportion de patients toujours à risque au lieu de la survie
 - Erreur des auteurs==> Lettre à l'éditeur (1)

(1) Vivot A, Créquit P, Porcher R. Improving on Tail-of-the-Curve Evaluation With the American Society of Clinical Oncology Value Framework. *JAMA Oncol.* 2018;4(10):1437-1438.
doi:10.1001/jamaoncol.2018.3289





Score proposé

Points Bonus

- 20 points si ratio > 1.5 (équivalent à augmentation de 50%)
- 0 point si ratio < 1
- Au pro-rata si le ratio est entre 1 et 1.5

pas de dichotomisation contrairement à l'ASCO-VF

Discussion

- Proposition qui permet de mieux prendre en compte les bénéfices à long terme des ICIs

Limites

- Suivi parfois trop court pour observer la médiane
 - Mais on cherche à évaluer les bénéfices à *long* terme

Perspectives

- Maturité des données. Quand mesurer la valeur ?
 - Médiane atteinte, avant cross-over
 - Quid des mises à jours des analyses avec plus de suivi: stabilité des estimations ?
- Intégration des p-values ou des IC à 95% dans le score ?
 - Proportion élevée de censure à la fin du suivi
- Bénéfice absolu à intégrer également ?

Merci de votre attention



JNCI J Natl Cancer Inst (2019) 111(5): djy211

doi: 10.1093/jnci/djy211
Brief Communication

BRIEF COMMUNICATION

Use of Late-Life Expectancy for Assessing the Long-Term Benefit of Immune Checkpoint Inhibitors

Alexandre Vivot, Perrine Créquit, Raphaël Porcher

Questions ?

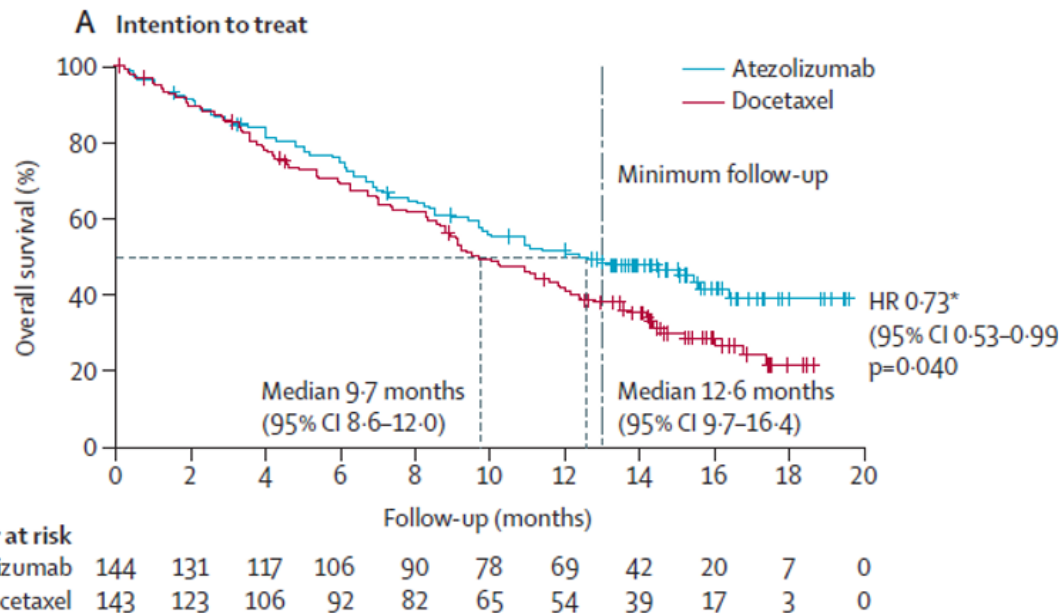
Vivot A, Créquit P, Porcher R. Use of Late-Life Expectancy for Assessing the Long-Term Benefit of Immune Checkpoint Inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2019.

<https://doi.org/10.1093/jnci/djy211>

Intervalles de confiance

- Bootstrap non paramétrique
- 999 permutations
- Type Bca
- Prise en compte de la variabilité dans la médiane (t_1) et la fin du suivi (t_2)

Étude de Ben-Aharon et al.



At the 2x median (19.4 months):

of patients alive with the test regimen = $7 + [1.4/2 * (0-7)] = 2.1$

Proportion of patients alive with the test regimen = $2.1/144 = 1.5\%$

of patients alive with the standard regimen = $3 + [1.4/2 * (0-3)] = 0.9$

Proportion of patients alive with the standard regimen = $0.9/143 = 0.6\%$

Improvement in proportion of patients alive with the test regimen =

$1.5\%/0.6\% = 132\%$

Réponse à notre lettre

Vivot and colleagues highlight the challenge of understanding survival data in the presence of censoring. We agree entirely that the presence of censoring clouds our understanding of the true survival benefit of a new intervention. Do the survival curves underestimate the survival benefit, or do they overestimate it? The truth is unknown.⁴ In an ideal world, there would not be any censoring. There is no clearly appropriate way to evaluate curve tails in the presence of censoring.