

# Comparaisons indirectes: pourquoi, quand et comment ?



## Expérience du LYSARC dans la recherche sur les lymphomes

A Belot, L Chartier, T Murairi-Mirimo, F Cherblanc, P Fogarty, E Gat, C Portugues, M Fournier, R Ould-Ammar, MH Elsensohn, C Joubert, C Pizot, J Paget, I Chaillol.

Département de biométrie, LYSARC, Lyon

16ème colloque Données de Santé en Vie Réelle - 20 juin

# LYSA / LYSARC

---



## LYSA

- >500 professionnels spécialistes du lymphome*
- >90 centres de soins (Fr, Be, Po)*
- 6 comités scientifiques (MCL, Indolents, DLBCL, HL, ...)*
- >250 publications*



**LYSA**

*>500 professionnels spécialistes du lymphome  
>90 centres de soins (Fr, Be, Po)  
6 comités scientifiques (MCL, Indolents, DLBCL, HL, ...)  
>250 publications*



**Imagerie**



**Bio-Info**



**LYSARC**



**Bio**



**Anapath**

*>150 professionnels spécialistes de la recherche clinique  
Plateformes techniques à disposition  
Promoteur de >90% de nos études cliniques  
4-6 nouvelles études cliniques / an  
du design à la soumission aux autorités de santé*

**LYSA**

*>500 professionnels spécialistes du lymphome  
>90 centres de soins (Fr, Be, Po)  
6 comités scientifiques (MCL, Indolents, DLBCL, HL, ...)  
>250 publications*

*Imagerie*

*Bio-Info*

**LYSARC**

*Bio*

*Anapath*

*>150 professionnels spécialistes de la recherche clinique  
Plateformes techniques à disposition  
Promoteur de >90% de nos études cliniques  
4-6 nouvelles études cliniques / an  
du design à la soumission aux autorités de santé*

**Etudes de Ph I à IV**

**Registres de vie réelles**

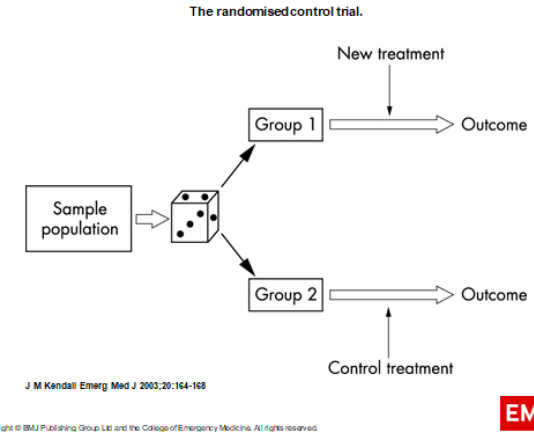
**Etudes de Réutilisation de Données  
(>20 ans de données cumulées sur le lymphome)**

Répondre à des **questions scientifiques** pour faire avancer la **recherche** sur le **lymphome**

# Contexte : Evaluer l'effet d'un traitement expérimental (vs. standard)

## Gold standard → Essai clinique randomisé (RCT)

- Distribution aléatoire des facteurs de confusion (connus et inconnus) entre les groupes
- Effet propre du traitement  $\neq$  effet des facteurs de confusions



Note: un essai mono-bras ne permet pas de déterminer l'effet d'un traitement

# Pourquoi / Quand des méthodes alternatives aux RCT ?



## Pourquoi ?

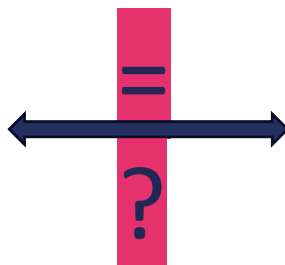
- Longs
- Couteux
- Potentiels problèmes éthiques? (traitement standard dépassé, non réalisable)

## Quand ?

- Maladie rare (difficulté de recrutement)
- Suite à un essai mono-bras
- Contraintes liées aux coûts et à la fabrication des médicaments qui empêchent la mise en place d'un groupe témoin (CAR-T)

## Situation classique d'un industriel

Données patients (essai clinique mono-bras)



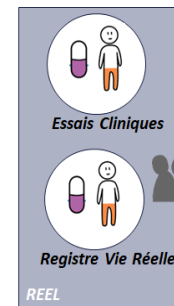
Données agrégées (article/publication/rapport)



- Comparaison ajustée : MAIC, STC, ...
- Meta-Analyse en réseau

## Situation privilégiée: Accès aux données individuelles

Données patients (essai clinique mono-bras)



- Bras synthétique
- Comparaison indirecte rétrospective

# Comparaisons indirectes : les étapes

---



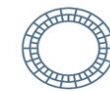
1. Sélection de données externes :
  - Choix des sources de données (Essai clinique vs. Données de vie réelle)
  - Sélection des patients (critères inclusions/exclusions)
2. Méthodes statistiques pour l'équilibrage des populations :
  - Choix des caractéristiques de baseline pour estimer le score de propension (probabilité d'avoir le traitement A)
  - Choix de la méthode d'équilibrage (appariement, pondération, ...)
3. Validation de l'équilibrage (Standardised Mean Differences)
4. Analyse d'efficacité/sécurité sur les populations équilibrées avec des analyses de sensibilité



# Source des données



	Données individuelles issues d'essais cliniques publiés	Registres vie réelle (REALYSA, DESCART) ou bases medico-administratives
Mode de recueil des données	<ul style="list-style-type: none"><li>++ Standardisé (variables + critère de réponse)</li><li>-- Contexte très spécifique ("vision protocole")</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-- Non standardisé ("vision vie réelle")</li></ul>
Qualité des données	<ul style="list-style-type: none"><li>++ (Monitoring,...)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>+/- selon l'origine des données (données manquantes, erreur de mesures ou de classification, ...)</li></ul>
Comparabilité des patients	<ul style="list-style-type: none"><li>++ Similarité des patients recrutés</li><li>-- Temporalité différente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-- Biais possibles sur la sélection des patients, non-adhérence, ...</li><li>+ Temporalité</li></ul>
Nombre de patients	<ul style="list-style-type: none"><li>-- &lt;~ 1000</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>++ REALYSA (N=~ 6000) / DESCAR-T (N=~ 4000)</li><li>++ SNDS</li></ul>

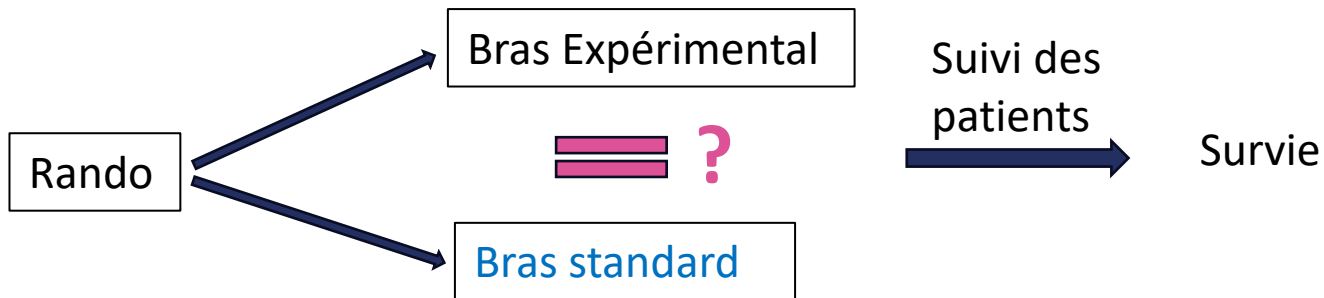


DESCAR-T

## Travaux de reproductibilité d'un essai randomisé de phase III



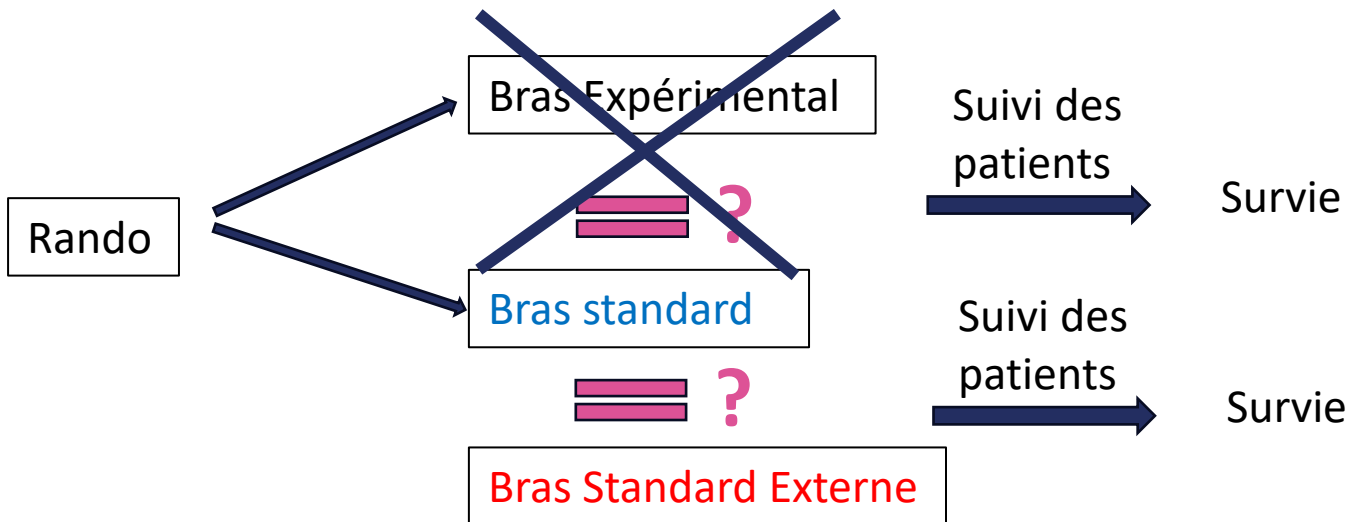
**Objectif** : reproduire l'essai randomisé de phase III SENIOR (Oberic L. *et al.*, JCO 2021) avec un Bras Synthétique (BS) issu de données externes



## Travaux de reproductibilité d'un essai randomisé de phase III



**Question préliminaire** : sommes-nous en mesure de re-créeer le bras standard d'un essai de phase III avec des données externes ?



- Données de vie réelle (REALYSA= cohorte de données en vie réelle)
- Données historiques LNH03-7B et LNH09-7B (essais de phase II mono-bras)
- Combinaison vie réelle + historique (LNH09-7B + REALYSA)

## Vie réelle (REALYSA) comme source externe : temps de suivi des patients



- **Observation** : diminution importante des patients à risque dans REALYSA.

A 18 mois :

- REALYSA :  $43/118 = 36\%$
- Bras standard randomisé :  $66/94 = 70\%$



- **Raison**: Durée de suivi très faible pour les patients récemment inclus dans REALYSA
- **Recommandation** : attention à la différence de suivi des patients entre les deux populations
  - => sélection de patients inclus jusqu'à une certaine date
  - => censure des suivis de survie globale après un certain temps de suivi

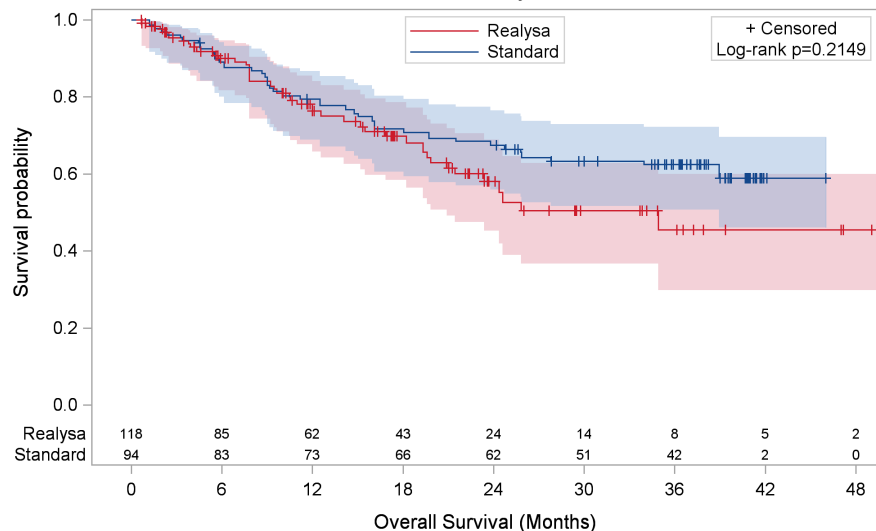
# Vie réelle (REALYSA) comme source externe : temps de suivi des patients



=> patients REALYSA inclus jusqu'au 31 décembre 2021

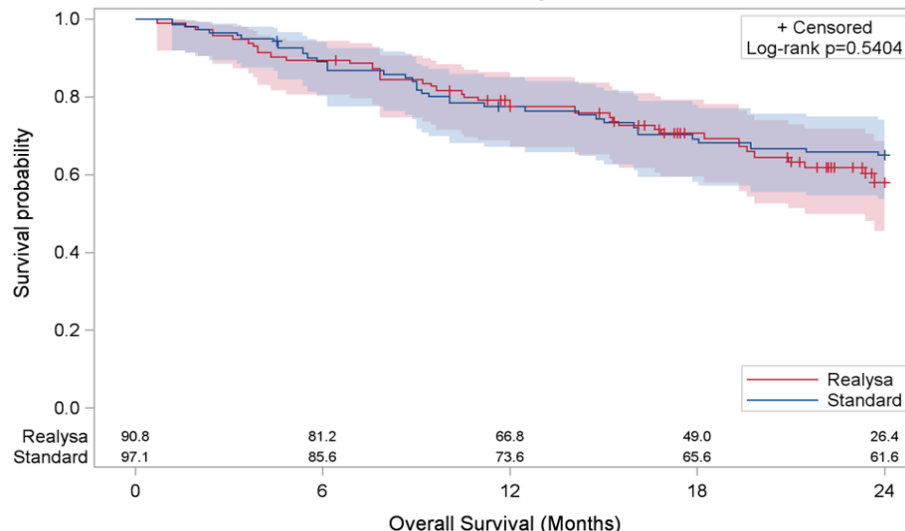
=> censure des suivis de l'OS après 24 mois de suivi

**OS on stabilized IPW pseudo-population**  
with number of subjects at risk



	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
Realysa	118	31.4 % (37)	68.6 % (81)	34.9 (20.9 ; NA)
Standard	95	38.9 % (37)	61.1 % (58)	Not reached (38.9 ; NA)

**OS on stabilized IPW pseudo-population**  
with number of subjects at risk

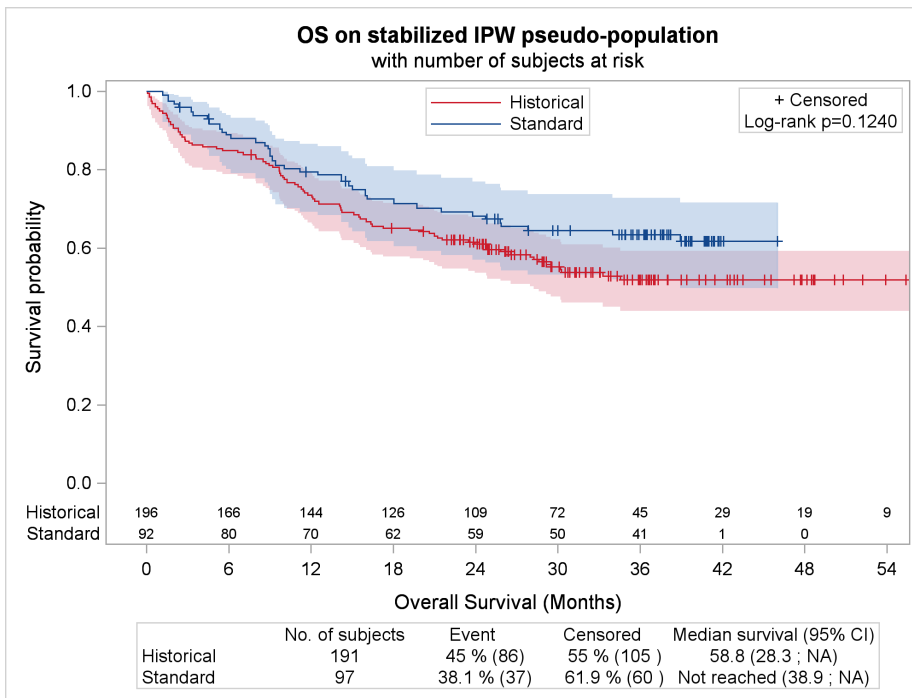


	No. of subjects	Event	Censored	Median survival (95% CI)
Realysa	93	36.6 % (34)	63.4 % (59)	Not reached (21.4 ; NA)
Standard	96	33.3 % (32)	66.7 % (64)	Not reached

# Essais historiques comme source externe : contemporanéité des sources



- **Observation** : moins bonne survie pour le Bras historique malgré un bon équilibre
- **Raison**:
  - pas de traitement de pré-phase à l'époque de LNH03-7B (essai ancien ++)
  - => taux de décès précoces plus élevé
- **Recommandation** : attention aux différences de prise en charge globale des patients entre les deux populations



# Comparaison indirecte de traitements par cellules CAR-T

## Données Vie Réelle (DESCAR-T)



**Objectif** : Comparer l'efficacité des deux traitements Axi-cel et Tisa-cel (registre DESCAR-T), *Bachy et al., Nature Medicine, 2022*

### Analyses de sensibilité

- Deux méthodes d'utilisation des scores de propension pour l'équilibrage des populations
  - Appariement
  - pondération (**sensibilité**)
- Gestion des données manquantes :
  - Méthode de l'indicatrice « missing », Analyse « complete case » (**sensibilité**), Imputations multiples (**sensibilité**)



### Facteurs de confusion non mesurés ?

- E-value=2.18
- Résultats robustes ayant impacté la pratique clinique
- Recommandations : **Analyses de sensibilité +++**

# Conclusions sur les bras synthétiques

---



- La réalisation de Bras synthétiques présente de nombreux avantages :
  - Réalisation de certaines études qui ne pourraient pas être réalisées autrement faute de bras standard
  - Résoudre les problèmes de recrutement : nombre suffisant de patients pour les études sur les maladies rares ou les cancers
  - Réduction du coût et de la durée de la recherche clinique (Bras standard complètement ou partiellement recruté)
- Doit être prévu en amont, et détaillé dans le protocole



# Notre avis sur les comparaisons indirectes



- Besoin de données externes
  - Suffisantes, Similaires et de Qualité
- Méthodes statistiques
  - Choix de l'estimand (ATE, ATT, ...)
  - Variables catégorielles ou variables continues (splines)
  - Données manquantes (analyses de sensibilité ++)
  - Construction du modèle pour le score de propension (interaction, formes fonctionnelles variables, ...)
  - Equilibrage : score de propension (appariement, pondération, ...), g-computation, double-robuste
  - Validation de l'équilibrage (SMD)
  - Robustesse des résultats : Facteurs de confusion non mesurés (E-value), Analyse avec "Trimming" de la distribution des scores de propension.
- Warning: Situation méthodologique "dégradée" (vs. essai randomisé)