



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe de Travail Méthodologie

Livre blanc SFPT

De la nécessité de la méthodologie
dans l'évaluation des médicaments

Document compagnon

Dossier 24 – Les crossovers dans les essais
d'oncologie

8 juin 2022

Groupe de rédaction / relecture (Par ordre alphabétique)

- Theodora Angoulvant
- Laurent Bertoletti
- Jean-Luc Cracowski
- Michel Cucherat
- Dominique Deplanque
- Guillaume Grenet
- François Gueyffier
- Behrouz Kassai
- Charles Khouri
- Silvy Laporte
- Bruno Laviolle
- Jean-Christophe Lega
- Clara Locher
- Florian Naudet
- Edouard Ollier
- Antoine Pariente
- Matthieu Roustit
- Tabassome Simon



[Licence Creative Commons](#)

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

Table des matières

1	Introduction.....	1
2	Problématiques engendrées par les crossovers.....	2
2.1	Le risque de faux négatif	2
2.2	La remise en cause de l'équipoise.....	2
2.3	Changement d'objectif.....	3
3	Prise en compte des crossovers dans l'analyse de la survie	4
3.1	Analyse en intention de traiter (estimand « treatment policy »)	4
3.2	Analyse en traitement reçu	5
3.3	Analyse en per protocole	5
3.4	Méthodes de correction.....	5
4	Les faux crossovers (les « crossovers » souhaitables).....	8
5	REFERENCES	Erreur ! Signet non défini.

1 Introduction

Dans certains essais, principalement en oncologie, il est prévu que les patients du groupe contrôle puissent recevoir le traitement évalué en cas de progression tumorale à l'initiative de l'investigateur. On parle alors de crossover, car le patient « passe » dans l'autre groupe.

Exemple.

“Patients receiving placebo could crossover to open-label sorafenib upon progression” [1]

Cette acception du terme crossover ne doit donc pas être confondue avec les essais en plan croisé, appelé aussi crossover, où le patient est son propre témoin.

Ils vont alors perturber l'estimation de l'effet du traitement évalué sur la survie en réduisant le contraste de traitement entre les 2 groupes. Une partie plus ou moins importante des patients alloués au groupe contrôle recevra le traitement évalué et ces patients auront une évolution proche des patients alloués au groupe expérimental. La différence en termes de survie sera moindre que celle qui aurait dû être observée si le contraste de traitement avait été maintenu et ce d'autant si le traitement évalué augmente la survie. Au final, l'essai ne mettra pas en évidence de bénéfice sur la survie du fait de cette dilution de l'effet.

Exemple.

“There was no statistically significant difference in overall survival (hazard ratio, 0.80; 95% confidence interval, 0.54–1.19; P=0.14); median overall survival had not been reached and 150 (71%) patients receiving placebo crossed over to sorafenib upon progression” [1]

La justification de cette pratique est d'ordre compassionnel et permettrait d'augmenter l'acceptabilité des protocoles auprès de certains investigateurs mal à l'aise avec la randomisation. Ces crossovers mettent cependant en question l'intégrité scientifique de l'essai, en faisant courir le risque d'un résultat faussement négatif par destruction du contraste expérimental entre les 2 groupes.

2 Problématiques engendrées par les crossovers

2.1 Le risque de faux négatif

Les crossovers dans les essais d'oncologie vont poser un problème majeur au niveau de l'évaluation de l'effet du traitement sur la survie globale. En effet, si le traitement évalué est supérieur au contrôle en termes de mortalité, le fait que des patients du groupe contrôle en bénéficient conduit à une réduction de la différence en termes de décès entre les 2 groupes à la fin de l'essai. L'essai pourra ainsi ne pas montrer de différence de mortalité, car, finalement, les deux groupes auront reçu le traitement étudié (le groupe expérimental de manière protocolisée dès la randomisation, le groupe contrôle au fil des progressions).

Paradoxalement, avec les crossovers, plus le traitement évalué sera efficace sur la mortalité, moins il sera probable que l'essai puisse le montrer. Bien entendu, la dilution de l'effet qu'entraînent les crossovers dépend de l'effet du traitement sur la mortalité, de la proportion de patients qui font un crossover et du temps par rapport à la fin de l'essai où a été effectué ce crossover.

Ce phénomène ne concerne pas la survie sans progression, car le critère de progression est acquis lorsque le patient fait le crossover. Le temps jusqu'à progression qui sera considérée pour les patients du groupe contrôle lors de l'analyse de la PFS sera bien celui passé uniquement avec le traitement comparateur. L'estimation de l'effet du traitement évalué s'effectuera bien en comparant un groupe traité avec ce traitement et un groupe contrôle, ne recevant pas ce traitement.

Compte tenu de ces conséquences [2], les crossovers qui étaient autorisés assez fréquemment dans les protocoles il y a quelques années, le sont nettement moins actuellement. La justification de cette pratique était plutôt d'ordre compassionnel et permettait aussi d'augmenter l'acceptabilité des protocoles auprès de certains investigateurs mal à l'aise avec la randomisation. Ces crossovers mettent cependant en question l'intégrité scientifique de l'essai (en faisant courir le risque d'un résultat faussement négatif par destruction du contraste expérimental entre les 2 groupes).

2.2 La remise en cause de l'équipoise

Cette justification compassionnelle pose aussi des problèmes éthiques, en relation avec l'équipoise [3]. Avant la réponse apportée par l'essai, il est impossible de dire si, à priori, il vaut mieux être dans le groupe traité ou dans le groupe contrôle. Il est possible que le nouveau traitement n'apporte pas le bénéfice escompté et, même, qu'il provoque des effets délétères. Si c'est le cas, la randomisation aura minimisé la probabilité à priori pour un patient d'avoir une perte de chance s'il accepte de participer à l'essai **par rapport aux soins qu'il aurait eu en standard**. En proposant de faire passer systématiquement les patients du groupe contrôle vers l'inconnu que représente le nouveau traitement, cet équilibre apporté par l'équipoise est rompu. En d'autres termes, dans les cas où le nouveau traitement est en réalité inférieur au traitement standard, la pratique des crossovers fait que tous les patients de l'essai auront reçu le traitement sous optimal (contre seulement la moitié si le principe de l'essai est maintenu). La minimisation de la probabilité à priori de recevoir un traitement sous optimal n'est plus assurée et elle est même maximalisée.

Si, dans un essai, les crossovers ont été prévus, car il est d'ores et déjà certain que l'inclusion dans le groupe contrôle implique une perte de chance pour les patients, cela signifie que l'équipoise n'est pas

vérifiée et que l'essai est de toute façon contre l'éthique. Offrir la possibilité des crossovers ne solutionne pas ce problème.

2.3 Changement d'objectif

Un autre problème induit par les crossovers est qu'ils conduisent à une utilisation du traitement dans une autre ligne que celle qui fait l'objet de l'étude. De ce fait l'argumentaire préclinique de l'essai ne s'applique plus. Dans certains cas ils peuvent aussi conduire à priver le patient d'un traitement ayant fait la preuve de son bénéfice dans la ligne ultérieure (ce point est discuté section 4).

3 Prise en compte des crossovers dans l'analyse de la survie

Comme les crossovers réduisent structurellement la différence de mortalité entre les 2 groupes, et cela de façon d'autant plus importante que le traitement impacte favorablement la mortalité, ils font leur irruption dans la discussion du résultat de la survie globale (OS) principalement quand celui-ci est négatif. Il est alors argumenté que le résultat d'OS est non concluant en raison des crossovers, et que ce résultat n'est donc pas un élément en défaveur d'un effet du traitement sur la survie ! Au-delà de ce paralogisme, les statisticiens ont été saisis pour voir comment on pourrait corriger les résultats de la dilution d'effet induit par ces crossovers. Il est alors souvent proposé une méthode d'analyse statistique ayant pour but de corriger les résultats de l'effet de réduction de la différence des crossovers (cf. section 3.4).

Au total il existe plusieurs options pour gérer ces crossovers, plus ou moins satisfaisantes au niveau méthodologique.

3.1 Analyse en intention de traiter (estimand « treatment policy »)

L'analyse en intention de traiter est l'analyse de référence pour la survie globale dans un essai de supériorité, même en cas de crossover. En effet, les crossovers ne sont pas susceptibles de faire conclure à tort à un bénéfice du nouveau traitement sur la survie globale si ce traitement n'apporte pas ce bénéfice. Ainsi, même en cas de crossover, si l'analyse en intention de traiter montre un bénéfice de survie globale, celui ne peut provenir des crossovers. Il est donc en relation avec l'effet propre du traitement étudié sur la survie¹. L'analyse en intention de traiter conserve donc sa valeur méthodologique et permet de démontrer le bénéfice observé.

Exemple.

Dans l'essai KEYNOTE-024 [4] du pembrolizumab versus chimiothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du poumon non à petite cellule métastatique des patients PDL1 positifs, les crossovers étaient autorisés :

“Crossover from the chemotherapy group to the pembrolizumab group was permitted in the event of disease progression.”

Au total un nombre substantiel de patients du groupe contrôle ont reçu le pembrolizumab après progression :

« In the chemotherapy group, 66 patients (43.7%) crossed over to receive pembrolizumab after disease progression »

Malgré ce taux important de crossovers, une réduction de la mortalité est observée avec un hazard ratio de 0.60; 95% CI, 0.41 to 0.89; P=0.005. Cette analyse permet donc de démontrer le bénéfice en termes de survie globale du pembrolizumab chez ces patients. La taille du bénéfice mesurée est peut-être sous-estimée du fait des crossovers sans qu'il soit possible de quantifier cette surestimation.

¹ En dehors de tout autre biais ou erreur statistique

Dans un 2^{ème} essai similaire, KEYNOTE-042 [5] il est explicitement indiqué :

« *No crossover from the chemotherapy group to pembrolizumab was allowed as part of the study* »

3.2 Analyse en traitement reçu

L'analyse en traitement reçu consiste à analyser dans le groupe expérimental les périodes de temps durant lesquels des patients du groupe contrôle ont reçu le traitement évalué (après crossover). Ainsi les décès survenus ainsi chez les patients du groupe contrôle après crossover sont comptés dans le groupe traité. Les dénominateurs sont en termes de produit nombre de patients x durée (patients mois par exemple) et assure un calcul en termes de densité d'incidence (l'effet traitement est alors mesuré par un « incidence rate ratio » par exemple²).

Cette analyse est problématique, car elle devient purement observationnelle, sujette à un biais de confusion et ne correspond plus à une question causale. Elle déroge au principe de l'analyse en ITT (et ne correspond pas non plus à une analyse per protocole). Elle ne permet pas de démontrer le bénéfice du traitement sur la survie et, en pratique, ses résultats ne doivent pas être considérés.

3.3 Analyse en per protocole

Deux types d'analyses en per protocole peuvent être envisagées :

- En excluant les patients qui ont fait un crossover ;
- En censurant le suivi de ces patients au moment du crossover (c'est-à-dire au moment de la progression dans le groupe contrôle !).

Comme toute analyse en per protocole pour l'évaluation de la supériorité d'un traitement, ces deux approches sont impropres et ne doivent pas être considérées pour démontrer le bénéfice du traitement sur la mortalité. Elles sont utiles à but exploratoire pour déterminer si l'échec de l'essai sur l'OS provient bien de la dilution d'effet liée aux crossovers et non pas d'une réelle absence d'effet du traitement. Ces analyses servent ainsi uniquement à déterminer s'il est toujours possible malgré ce résultat négatif de faire l'hypothèse d'un potentiel bénéfice sur la mortalité et si, ainsi, il est raisonnable de refaire un autre essai.

3.4 Méthodes de correction

Différentes méthodes ont été proposées pour corriger le résultat de survie d'un essai de l'effet des crossovers.

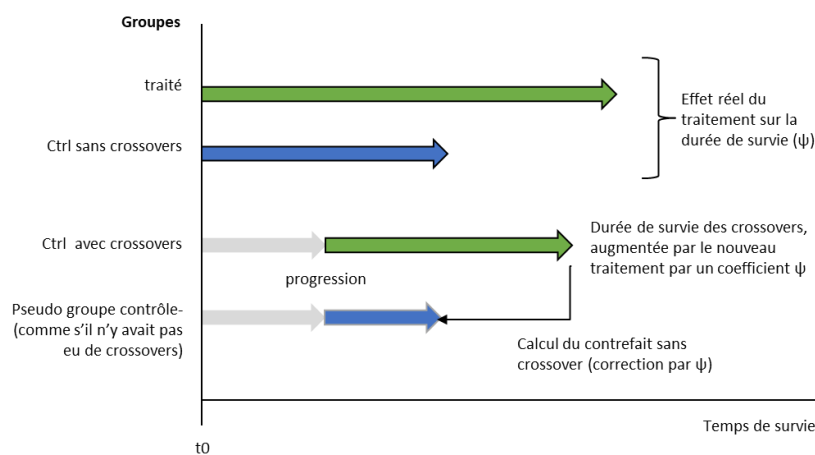
Le principe général de ces méthodes est de modifier la survie observée des patients du groupe contrôle ayant fait un crossover à l'aide d'une estimation de l'effet du nouveau traitement sur la mortalité, afin de calculer ce qu'aurait été la mortalité du groupe contrôle en l'absence de crossover. Une fois la

² D'autres méthodes sont possibles considérant la variable traitement dépendante du temps (Cox par exemple).

mortalité du groupe contrôle corrigée, elle est comparée à celle observée dans le groupe traité pour déterminer l'effet du nouveau traitement sur la mortalité.

Les limites de ces approches résident dans les hypothèses sous-jacentes et dans le fait qu'il est nécessaire d'introduire une estimation de l'effet sur la survie globale (OS) pour obtenir l'effet sur l'OS !

Le principe général de ces méthodes peut être expliqué de façon simpliste de la manière suivante. Imaginons que le traitement augmente la durée de survie³ en la multipliant par un facteur Ψ ($\Psi > 1$). Pour les patients du groupe contrôle ayant fait un crossover à la progression, leur temps de survie est donc multiplié par le nouveau traitement par Ψ par rapport à ce qu'il aurait dû être. Il est donc possible de retrouver cette durée de survie, sans crossover, en divisant par Ψ . Pour les autres patients du groupe contrôle, la survie réellement observée est utilisée.



Les flèches de couleur (vert pour le groupe expérimental et bleu pour le groupe contrôle) symbolisent la durée de survie (la médiane par exemple). La partie du haut suggère que le traitement augmente la durée de survie en la multipliant par Ψ . La flèche grise symbolise le temps moyen avant progression (et donc crossover). Sur la 3^{ème} ligne la flèche verte symbolise le temps passé avec le traitement évalué (après crossover) et donc durant lequel ces patients du groupe contrôle bénéficient de l'augmentation de survie Ψ du au traitement évalué. Après correction (4^{ème} ligne la flèche bleue symbolise le temps de survie qu'aurait du avoir ces patients s'ils étaient restés avec le traitement contrôle, obtenu par le calcul de correction.

Se pose alors la question d'estimer Ψ , qui correspond en partie à l'effet sur la mortalité que l'essai cherche à estimer. Seulement en partie, car l'essai cherche à estimer l'effet apporté par le traitement à partir de son instauration, tandis que ce coefficient Ψ correspond à l'effet sur la survie après progression. Il n'est pas certain que ce soit la même valeur (il est fréquent de trouver des hazard ratio différents entre les essais de 1^{ère} et de 2^{ème} ligne pour la même molécule). Cependant en pratique ce coefficient Ψ ne peut pas être estimé directement (en raison de la petitesse des effectifs des progressions). A la place soit une valeur arbitraire est utilisée (empêchant toute démonstration), soit c'est l'estimation de l'effet du traitement avant progression qui est utilisée.

³ En fait, ces méthodes ne raisonnent pas en termes de temps de survie, mais plutôt en termes de risque instantané de décès, ou de rang et nécessitent de longs développements mathématiques.

Différentes méthodes de correction basées sur différentes approches ont été proposées. Le Tableau 1 les liste sans rentrer dans les détails. Le lecteur intéressé pourra aussi se référer à différents articles de synthèse. [6, 7, 8, 9, 10].

Tableau 1 – Les différentes méthodes de correction des conséquences des crossovers proposées dans la littérature

- Adjusted Cox model (Law and Kaldor, 1996)
- IPCW, Inverse Probability of Censoring Weights
- Causal proportional hazards estimator (Loeys and Goetghebeur, 2003)
- RPSFTM, Rank preserving structural failure time models (Robins and Tsiatis, 1991)
- IPE, Iterative parameter estimation algorithm (Branson and Whitehead, 2002)
- Parametric randomisation-based methods (Walker et al, 2004)

Exemple.

L'essai DECISION [1] a évalué le sorafenib versus placebo dans le cancer de la thyroïde. Une grande majorité des patients du groupe placebo (75%) ont fait un cross over. En ITT, une différence non statistiquement significative est obtenue au niveau de l'OS (hazard ratio 0.80, IC 95% entre 0.54 et 1.19), ne permettant pas de conclure à un bénéfice en survie du sorafenib. Dans une analyse secondaire [11, 12], reconnue d'emblée comme exploratoire, une correction de ce résultat a été tentée à l'aide de 2 méthodes : iterative parameter estimation (IPE) et rank preserving structural failure time (RPSFT). Les intervalles de confiance obtenus sont alors en faveur d'un plus grand effet traitement, devenant nominalelement significatifs : IPE : 0.70-0.80; RPSFT: 0.61-0.77 avec en ITT 0.80-0.88. Compte tenu des limites de ces méthodes (cf. supra) ces résultats, comme mentionnés dans la publication, ne peuvent être considérés que comme exploratoires et ne permettent pas de conclure au bénéfice du sorafenib en termes d'OS

4 Les faux crossovers (les « crossovers » souhaitables)

Il arrive que le terme crossover soit utilisé à mauvais escient pour désigner une toute autre situation que celle abordée précédemment.

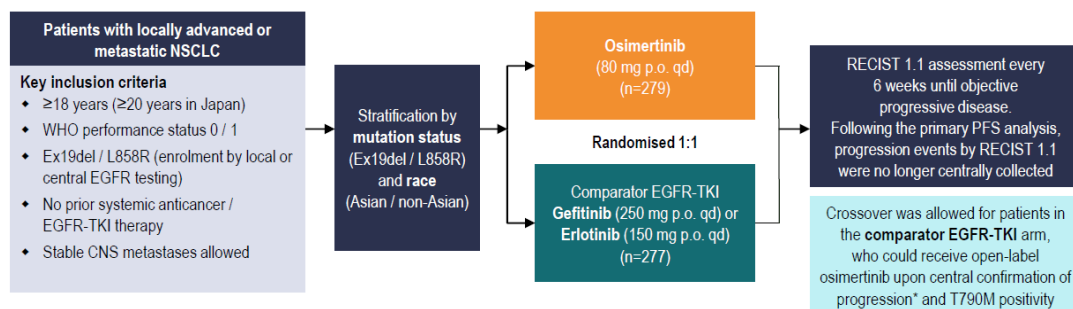
Certains protocoles vont inciter les investigateurs à proposer aux patients du groupe contrôle qui progressent la molécule évaluée, simplement parce que cette molécule a précédemment démontré son bénéfice dans la ligne ultérieure. Il ne s'agit donc plus d'un crossover, mais simplement du respect de la stratégie thérapeutique établie.

Dans cette situation, le crossover est fondamental et **souhaitable** [13], car il permet d'assurer que le groupe contrôle est traité conformément aux données factuelles (et donc aux recommandations) et ne subit aucune perte de chance.

Exemple.

L'osimertinib, un ITK de 3^{ème} génération ciblant certaines formes mutées de l'EGFR a été évalué comme traitement de première ligne du cancer du poumon non à petite cellule avancée dans l'essai FLAURA [14, 14], en comparaison aux ITK de 2^{ème} génération (gefitinib ou erlotinib).

FLAURA DOUBLE-BLIND STUDY DESIGN



Pour les patients du groupe contrôle, il était prévu qu'ils puissent recevoir l'osimertinib après progression s'ils présentaient la positivité à la mutation ciblée.

A protocol amendment on April 13, 2015, allowed patients who had been assigned to a standard EGFR-TKI to crossover to open-label osimertinib after confirmation of objective disease progression by blinded independent central review and post-progression documentation of T790M-positive mutation status by means of plasma or tissue testing (local or central). Intervening anticancer therapy was not allowed before crossover to open-label osimertinib.

Bien que dénommé « crossover », il ne s'agissait que du respect de la stratégie thérapeutique en deuxième ligne où l'essai AURA3 [15] avait démontré le bénéfice de l'osimertinib. Ainsi, bien qu'il s'agisse de la même molécule, il ne s'agit pas du même traitement : l'essai FLAURA évalue un traitement de première ligne basée sur l'osimertinib et le pseudo crossover consiste à faire bénéficier les patients du groupe contrôle d'un traitement de 2^{ème} ligne basé sur l'osimertinib.

Cette recommandation n'est pas faite pour les patients du groupe expérimental, car cela reviendrait à poursuivre le même traitement après progression. Or les re-challenges ne sont en général pas envisagés en dehors des situations où il a été montré qu'il s'agit d'une option satisfaisante.

Cette situation, où une molécule est évaluée en première ligne alors qu'elle a déjà démontré son bénéfice en 2^{ème} ligne, est de plus en plus fréquente. C'est le cas pour les « immunothérapies » dans de nombreuses situations (cancer du poumon entre autres) où les essais de 2^{ème} ligne ont été entrepris avant ceux de première ligne.

Ainsi, en raison de cette asymétrie, la situation est en apparence identique aux crossovers « compassionnels », mais leur raison d'être est tout autre. De plus ils ne représentent pas des événements intercurrents non souhaitables, mais, tout au contraire, assurent la validité clinique de l'essai en faisant que le groupe contrôle soit parfaitement loyal.

De ce fait, cette disposition du protocole n'induit pas de limites méthodologiques à l'essai et ne doit surtout pas être critiquée. Ce qui serait critiquable est qu'une trop forte proportion des patients du groupe contrôle qui progressent ne bénéficie pas de ce traitement de ligne ultérieure, conduisant ainsi à un groupe contrôle sous-traité (sur sa partie après progression).

De même, l'utilisation dans ce cas d'une méthode de correction des crossovers (cf. section 3.4) produirait, au-delà des limites de ces méthodes, une estimation d'un effet traitement complètement artificiel, correspondant à une question du type : qu'elle serait l'efficacité sur l'OS du nouveau traitement lorsque les patients qui progressent sont privés des traitements validés. Cette question, hormis qu'elle soit par construction très favorable au traitement testé, n'a aucun sens médical.

5 Références

- 1 Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2014;384:319–28 doi:10.1016/S0140-6736(14)60421-9; PMID:24768112;
- 2 Isbary G, Staab TR, Amelung VE, et al. Effect of Crossover in Oncology Clinical Trials on Evidence Levels in Early Benefit Assessment in Germany. *Value Health* 2018;21:698–706 doi:10.1016/j.jval.2017.09.010; PMID:29909875;
- 3 Prasad V, Grady C. The misguided ethics of crossover trials. *Contemporary Clinical Trials* 2014;37:167–69 doi:10.1016/j.cct.2013.12.003; PMID:24365533;
- 4 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33 doi:10.1056/NEJMoa1606774; PMID:27718847;
- 5 Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:1819–30 doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7; PMID:30955977;
- 6 Jönsson L, Sandin R, Ekman M, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health* 2014;17:707–13 doi:10.1016/j.jval.2014.06.006; PMID:25236994;
- 7 Morden JP, Lambert PC, Latimer N, et al. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:4 doi:10.1186/1471-2288-11-4; PMID:21223539;
- 8 Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching. London 2014.
- 9 Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *JCO* 2011;29:2439–42 doi:10.1200/JCO.2011.34.6056; PMID:21555691;
- 10 Diaz J, Sternberg CN, Mehmud F, et al. Overall Survival Endpoint in Oncology Clinical Trials: Addressing the Effect of Crossover--The Case of Pazopanib in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncology* 2016;90:119–26 doi:10.1159/000443647; PMID:26901053;
- 11 Brose M, Jarzab B, Elisei R, et al. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Annals of Oncology* 2016;27:vi329 doi:10.1093/annonc/mdw376.06;
- 12 Brose MS, Jarzab B, Elisei R, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. *JCO* 2014;32:6060 doi:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6060;
- 13 Haslam A, Prasad V. When is crossover desirable in cancer drug trials and when is it problematic? *Annals of Oncology* 2018;29:1079–81 doi:10.1093/annonc/mdy116; PMID:29648572;
- 14 Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25 doi:10.1056/NEJMoa1713137; PMID:29151359;
- 15 Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40 doi:10.1056/NEJMoa1612674; PMID:27959700;