

# Analyse longitudinale de la qualité de vie dans un essai de phase III randomisé auprès de patients ayant un cancer du pancréas métastatique



E. Maillard<sup>(1)</sup>, L. Dahan<sup>(2)</sup>, J.F. Seitz<sup>(2)</sup>, E. Mitry<sup>(3)</sup>, M. Ychou<sup>(4)</sup>, M. Gasmi<sup>(5)</sup>, J.L. Raoul<sup>(6)</sup>, C. Mariette<sup>(7)</sup>, L. Bedenne<sup>(1)</sup>, F. Bonnetain<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, CTD labellisé INCA - INSERM U866 - Dijon, <sup>(2)</sup> CHRU de Marseille AP-HM - Marseille, <sup>(3)</sup> Hôpital Ambroise Paré AP-HP - Boulogne, <sup>(4)</sup> Centre Val d'Aurelle - Montpellier, <sup>(5)</sup> Hôpitaux Nord de Marseille AP-HM - Marseille, <sup>(6)</sup> Centre Eugène Marquis - Rennes, <sup>(7)</sup> CHRU de Lille - Lille

## Résumé

**Objectifs :** Comparer longitudinalement la qualité de vie (QdV) selon LV5FU2 puis Gemcitabine (Bras A) versus la séquence inverse (bras B) et évaluer des définitions du temps jusqu'à détérioration définitive (TDD) d'un score de QdV selon la valeur minimale d'une différence de score ayant un sens clinique (DSC).

**Méthode :** La QdV a été évaluée à l'aide du QLQ-C30 de l'EORTC toutes les 8 semaines jusqu'au décès. Les TDD des scores de Santé globale (SG), santé mentale, santé physique, fatigue et douleur, intervalle de temps entre la randomisation et l'occurrence d'un DSC = 5 sans amélioration ultérieure = 5 points ou sans aucun score disponible, ont été estimés à l'aide de la méthode de Kaplan Meier et comparés par des tests du Log-Rank. Ces analyses ont été répétées en utilisant une DSC de 10 points, puis en incluant les décès comme événement.

**Résultats :** Entre 08/2003 et 05/2006, 102 pts dans le bras A and 100 pts dans le bras B ayant un cancer du pancréas métastatique, OMS 0-2 et sans chimiothérapie antérieure ont été randomisé. Seuls 179 pts ont complété au moins un questionnaire de QdV (89%). Pour une DSC de 5 ou de 10 points, le TDD des 5 scores ne diffère pas selon le bras de traitement. Environ 25% des pts ont une détérioration = 5 points et 15% = 10 points. En intégrant le décès comme événement avec une DSC de 5 points, le TDD médian du score SG est de 5.2 mois [4.3-6.2] dans le bras A et 6.1 mois [5.1-6.1] dans le bras B (log Rank p=0.50). Le modèle de Cox multivarié montre que la localisation tumorale et la progression sont significativement associées avec les TDD (p < 0.05).

**Conclusion :** La progression a un impact négatif sur la QdV. Les modalités d'analyses de QdV employant les techniques d'analyse de survie tiennent compte des données manquantes en offrant une interprétation plus « classique » des résultats par les cliniciens.

## Introduction

Cette étude a été réalisée à partir d'un essai FFCD randomisé multicentrique de phase III auprès de patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, comparant LV5FU2-cisplatine suivi du Gemcitabine (bras A) versus la séquence opposée (bras B). Cet essai n'a pas démontré de différence significative en terme de survie globale ou de survie sans progression entre les 2 bras. La qualité de vie était un critère de jugement secondaire.

**Objectif :** Comparer longitudinalement la qualité de vie selon les différentes séquences de traitement et explorer différentes définitions du temps jusqu'à détérioration définitive du score de qualité de vie.

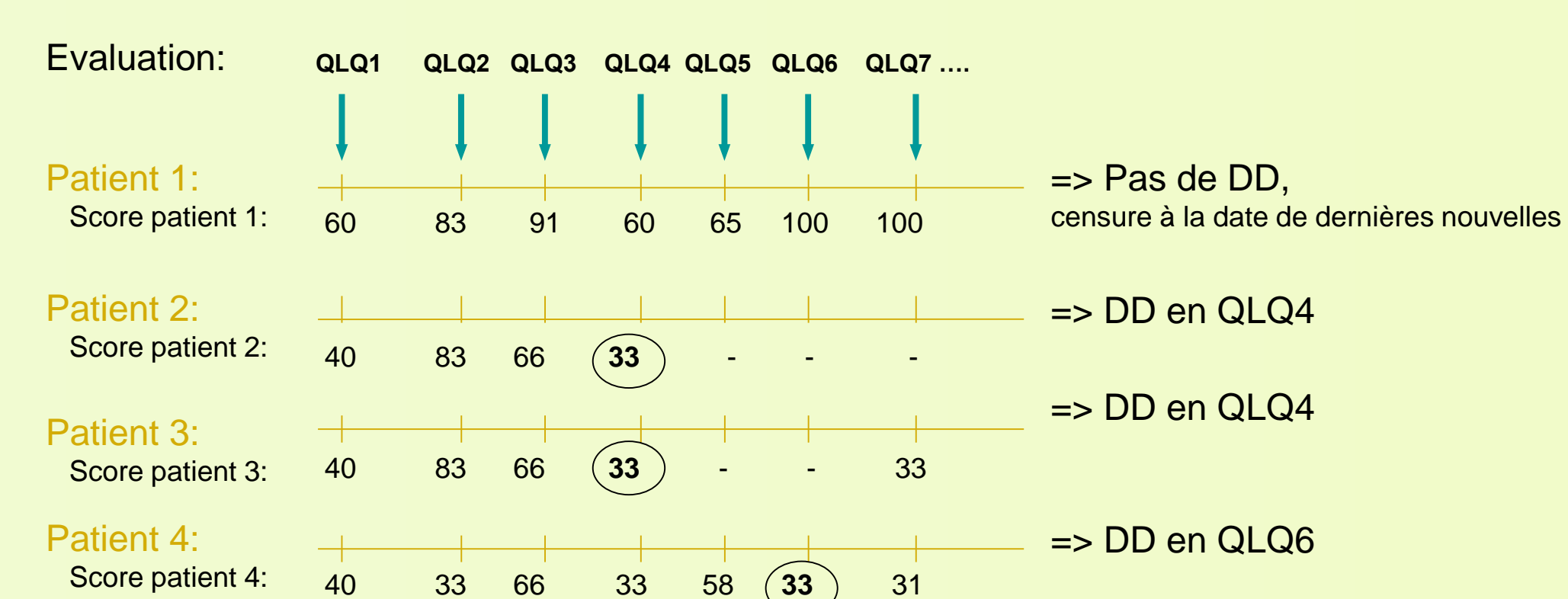
## Matériel et méthodes

- Analyse en ITT sur les 202 patients de l'essai FFCD
- Remplissage du QLQ-C30 toutes les 8 semaines, analyse des 5 dimensions suivantes: Santé globale, Santé mentale, Santé physique, Fatigue, Douleur
- Plus petite différence d'un score ayant un sens clinique : 5 points ou 10 points (par rapport à la baseline)
- Analyse du critère Temps jusqu'à détérioration définitive d'un score (TDD) avec ou sans décès et du Temps jusqu'à détérioration définitive d'au moins un des 5 scores avec ou sans décès
- Courbes des TDD: méthode de Kaplan-Meier, test du Log-rank, médiane et IC à 95%
- Recherche de facteurs pronostiques du TDD: modèle de Cox multivarié, calcul de la statistique C de Harrell
- Validation et classification des définitions en étudiant le TDD comme critère de substitution de la survie globale: calcul des critères de Prentice et des PTE

**Définition du Temps jusqu'à détérioration définitive (TDD) =** intervalle de temps entre la date de randomisation et la date d'une détérioration définitive du score  $\geq 5$  points (resp. 10 points) sans amélioration ultérieure  $\geq 5$  points (resp. 10 points) ou sans aucun score.

La référence pour le calcul de la détérioration étant le score au premier questionnaire.

Exemples:



## Résultats

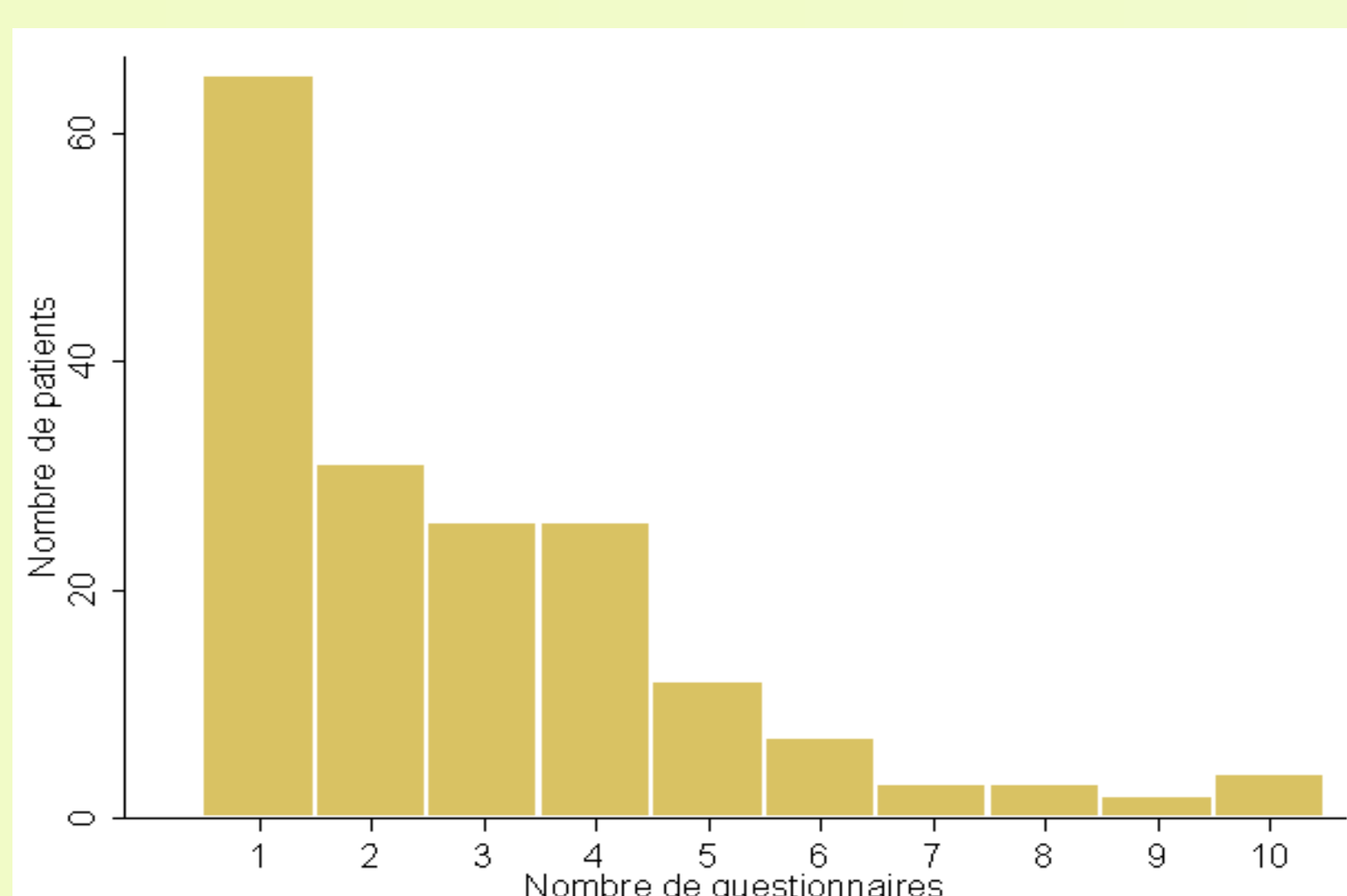
### Analyse descriptive :

#### Essai FFCD :

- 202 patients avec cancer du pancréas métastatique
  - Bras A : LV5FU2-P + Gemcitabine (N=102)
  - Bras B : Gemcitabine + LV5FU2-P (N=100)
- 64% Hommes, 82% OMS 0-1, âge médian = 63 ans, pas de CT antérieure
- Suivi médian = 44 mois
- Survie médiane (en mois): Bras A: 6.7[5.4-8.6] - Bras B: 8.0[5.9-9.9] => p Log-rank NS

#### QLQ-C30 :

- 514 questionnaires QLQ-C30
- 179 patients (89%) ont rempli au moins un questionnaire QLQ-C30
- En moyenne: 3 questionnaires remplis par patient  
4 questionnaires manquants par patient



Les caractéristiques médico-cliniques de la population ayant rempli au moins un questionnaire (N=179) ne diffère pas statistiquement de la population ayant rempli aucun questionnaire (N= 23)

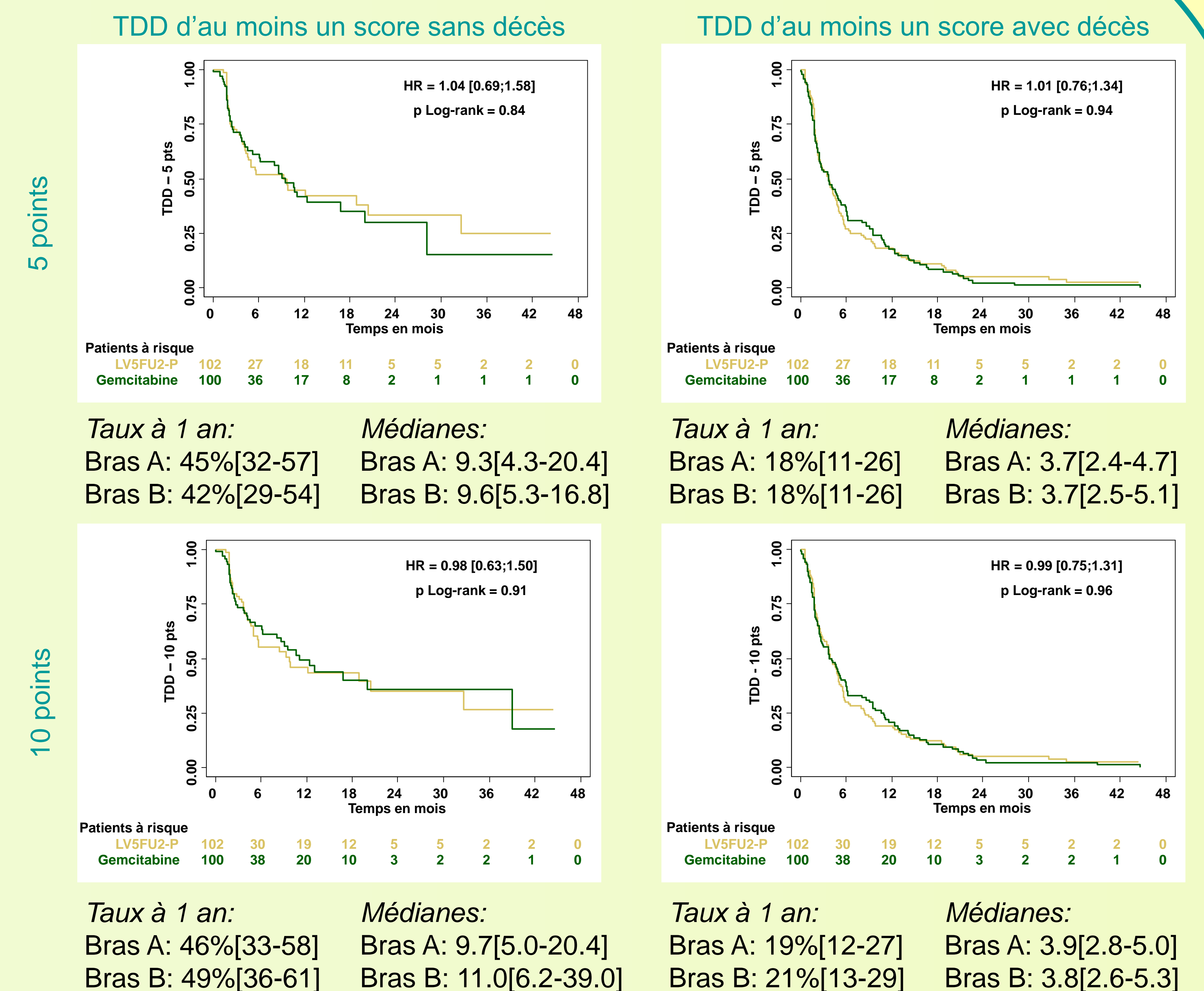
### Analyse inférentielle :

#### Nombre d'évènements :

Score	TDD 5 pts		Test Log-rank sans/avec DC	TDD 10 pts		Test Log-rank sans/avec DC
	Bras A sans/avec DC	Bras B sans/avec DC		Bras A sans/avec DC	Bras B sans/avec DC	
Santé globale	23 / 95	19 / 99	0,35 / 0,50	17 / 95	95 / 98	0,24 / 0,57
Santé mentale	18 / 96	27 / 99	0,20 / 0,85	14 / 96	21 / 98	0,27 / 0,97
Santé physique	30 / 97	32 / 98	0,90 / 0,96	22 / 96	27 / 98	0,70 / 0,88
Fatigue	25 / 96	25 / 98	0,81 / 0,76	25 / 96	25 / 98	0,81 / 0,76
Douleur	15 / 95	23 / 99	0,22 / 0,92	15 / 95	23 / 99	0,22 / 0,92
Au moins un score	44 / 98	45 / 99	0,84 / 0,94	42 / 98	41 / 99	0,91 / 0,95

**Validation et classification des définitions :** Les résultats ne permettent pas de conclure et de valider ces définitions comme critère de substitution à la survie globale.

### TDD d'au moins un score, avec ou sans décès :



### Recherche de facteurs pronostiques du TDD :

Modèle de Cox ajusté sur le traitement, la localisation de la tumeur, l'âge, le sexe, le statut OMS, la présence d'une toxicité de grade 3 ou 4, la présence d'une progression.

=> HR < 1 et p < 0.05 pour la **localisation pancréatique de la tumeur** (autre localisation vs tête) et la **progression** (présence vs absence)

HR	TDD d'au moins un score - 5 points		TDD d'au moins un score - 10 points	
	sans DC	avec DC	sans DC	avec DC
Traitement	HR = 0,94 [0,60;1,45] (p=0,76)	HR = 0,99 [0,71;1,38] (p=0,96)	HR = 0,90 [0,57;1,41] (p=0,64)	HR = 0,99 [0,71;1,37] (p=0,93)
Age	HR = 0,99 [0,97;1,01] (p=0,38)	HR = 0,99 [0,97;1,01] (p=0,36)	HR = 1,00 [0,97;1,03] (p=0,91)	HR = 1,00 [0,98;1,02] (p=0,92)
Sexe	HR = 1,30 [0,82;2,07] (p=0,27)	HR = 1,10 [0,77;1,58] (p=0,59)	HR = 0,95 [0,59;1,55] (p=0,85)	HR = 0,90 [0,63;1,29] (p=0,57)
Localisation	HR = 1,60 [1,02;2,52] (p=0,04)	HR = 1,56 [1,11;2,20] (p=0,01)	HR = 1,49 [0,93;2,38] (p=0,10)	HR = 1,42 [1,01;2,00] (p=0,04)
OMS	HR = 0,99 [0,70;1,39] (p=0,95)	HR = 1,15 [0,89;1,49] (p=0,28)	HR = 1,04 [0,73;1,48] (p=0,85)	HR = 1,19 [0,92;1,53] (p=0,19)
Toxicité 3-4	HR = 1,42 [0,73;2,76] (p=0,30)	HR = 1,05 [0,67;1,65] (p=0,83)	HR = 1,80 [0,86;3,77] (p=0,12)	HR = 1,14 [0,72;1,79] (p=0,56)
Progression	HR = 2,74 [1,26;5,96] (p=0,01)	HR = 1,97 [1,20;3,25] (p=0,01)	HR = 2,34 [1,09;5,01] (p=0,03)	HR = 1,79 [1,11;2,89] (p=0,02)
C de Harrell :	0,59	0,57	0,59	0,58

## Conclusion

La progression clinique a un impact négatif sur la qualité de vie. Les modalités d'analyses de qualité de vie employant les techniques d'analyse de survie tiennent compte des données manquantes en offrant une interprétation plus « classique » des résultats par les cliniciens. D'autres définitions doivent être explorées afin d'intégrer la problématique de « response shift » et des différentes lignes de traitement.