



CANCÉROPÔLE DU GRAND-EST

Inserm
U866



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, L. Dahan, J.F. Seitz, E. Mitry, M. Ychou, M. Gasmi, J.L. Raoul, C. Mariette, L. Bedenne, F. Bonnetain

Introduction

Essai FFCD

- Essai de phase III (08/2003 - 05/2006)
- Cancer du pancréas métastatique (OMS ≤ 2)
- Randomisation stratifiée**
 - BRAS A: LV5FU-cisplatine suivi de Gemcitabine
après progression en L1
 - BRAS B: Gemcitabine suivi de LV5FU-cisplatine
après progression en L1
- Résultats de l'essai clinique :
 - pas de différence S sur l'OS entre les 2 bras
 - pas de différence S sur la PFS entre les 2 bras
 - plus de toxicités hémato grade 3/4 dans Bras A que Bras B (59% vs 35%)
- QdV en critère de jugement secondaire

** Stratifiée sur OMS (0,1 vs 2), localisation (tête du pancréas vs autres), centre

Objectifs

- Comparer longitudinalement la QdV selon les différentes séquences de traitement
- Explorer différentes définitions du temps jusqu'à détérioration définitive du score de QdV selon la plus petite différence du score ayant un sens clinique.

Matériel et Méthodes (1)

- Analyse en ITT
- Questionnaire EORTC **QLQ-C30** (version 3.0)
 - Outil spécifique au cancer
 - 30 items
 - Echelle fonctionnelle: 5 scores
 - Score Global
 - Echelle des symptômes: 9 scoresde 0(-) à 100 (+)
de 0(+) à 100 (-)

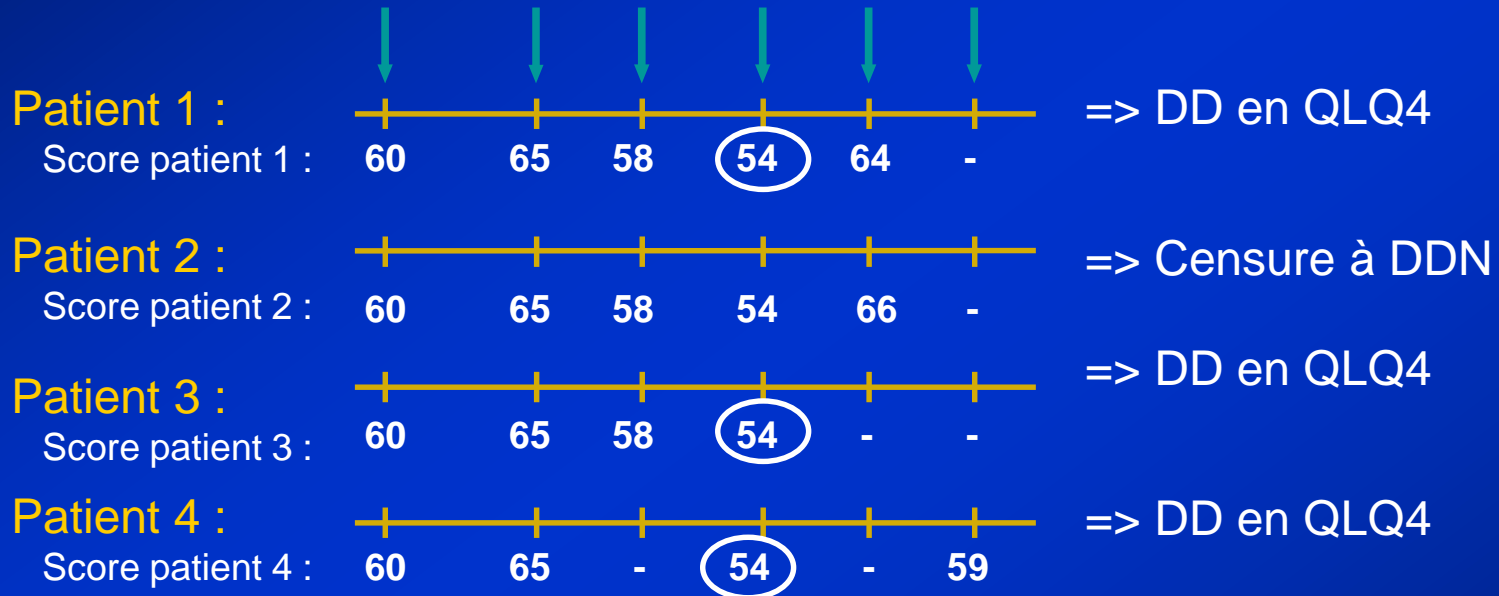
=> Remplissage toutes les 8 semaines jusqu'au décès

Matériel et Méthodes (2)

- Dimensions du QLQ-C30 ciblées :
Santé globale, Santé mentale, Santé physique, Fatigue et Douleur
- Analyse des critères :
 - Temps jusqu'à détérioration définitive d'un score (TDD) avec ou sans décès
 - Temps jusqu'à détérioration définitive d'au moins un des 5 scores avec ou sans décès
- Plus petite différence d'un score ayant un sens clinique :
5 points ou 10 points (par rapport à la 1^{ère} évaluation)

Définition du TDD

Evaluation : Réf : QLQ1 QLQ2 QLQ3 QLQ4 QLQ5 QLQ6



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

Matériel et Méthodes (3)

- **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

Résultats (1)

Analyse descriptive

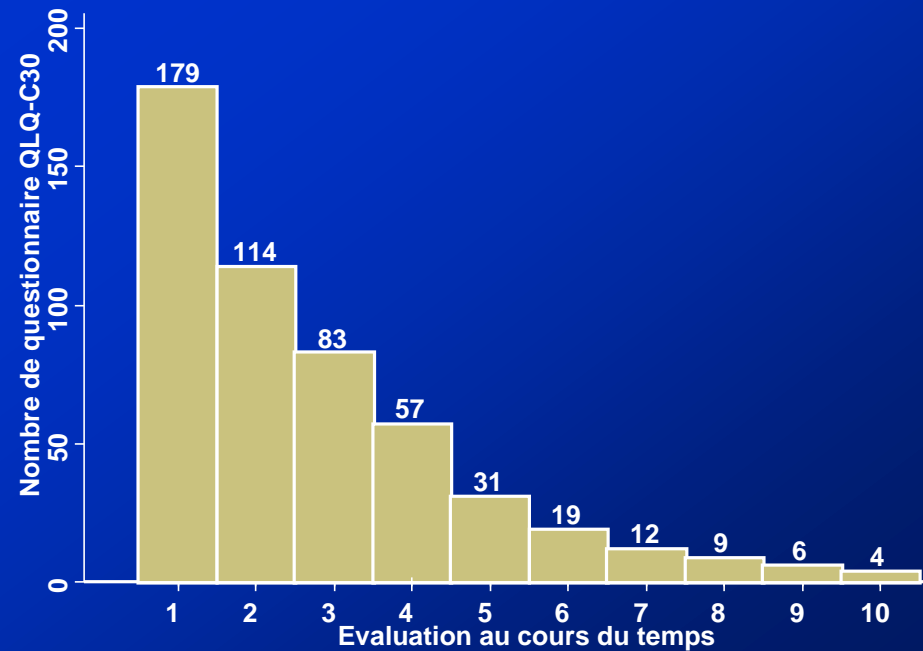
Essai FFCD

- 202 patients
 - Bras A (1^{ère} ligne LV5FU) : 102
 - Bras B (1^{ère} ligne Gemcitabine) : 100
- Caractéristiques :
 - 64% Hommes
 - 82% OMS 0-1
 - Age médian : 63 ans
 - pas de CT antérieure
- Suivi médian : 44 mois
- Survie médiane :
 - Bras A : 6.7 mois [5.4-8.6]
 - Bras B : 8.0 mois [5.9-9.9] } p Log-rank NS

Résultats (2)

Analyse descriptive : QLQ

- 514 questionnaires QLQ, 179 patients (89%)
- En moyenne : - 3 QLQ par patient
 - 4 QLQ manquant par patient (par rapport aux évaluations planifiées théoriquement)
- La population ayant rempli au moins un questionnaire (N=179) ne diffère pas de la population ayant rempli aucun questionnaire (N=23)
- Délai médian :
 - Entre 2 QLQ : 2 mois (étendue: 0-25)
 - Entre dernier QLQ et dernier suivi : 3 mois dans chaque bras



Nombre de questionnaires par patient

Résultats (3)

■ Moyenne à l'inclusion :

Score	Bras A			Bras B		
	N	Moyenne (sd)	Médiane	N	Moyenne (sd)	Médiane
Santé globale	72	53.2 (22.3)	50	87	50.6 (20.8)	50
Santé physique	75	73.8 (24.1)	83	88	77.2 (20.3)	80
Santé mentale	75	61.4 (25.0)	58	89	71.7 (19.2)	75
Douleur	74	42.1 (32.9)	33	89	33.5 (27.4)	33
Fatigue	75	51.3 (28.7)	44	88	47.3 (28.0)	33

■ Nombre d'évènements :

Score		DD 5 pts		DD 10 pts	
		Bras A	Bras B	Bras A	Bras B
Santé globale	Sans décès	23	19	17	13
	Avec décès	95	99	95	98
Au moins un score	Sans décès	44	45	42	41
	Avec décès	98	99	98	99

Bras A : 1ère ligne LV5FU

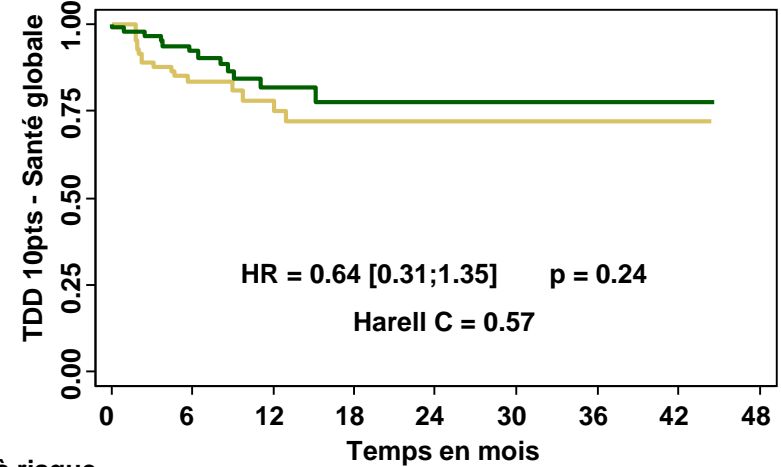
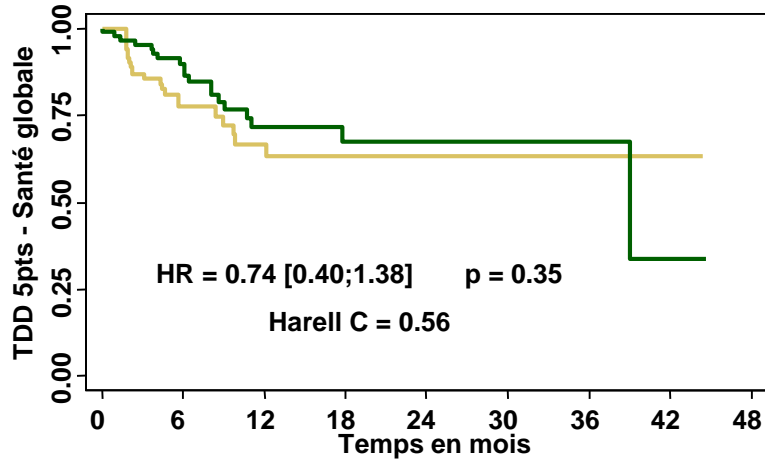
Bras B : 1ère ligne Gemcitabine

Résultats (4)

TDD Score Global

■ ≥ 5 points

■ ≥ 10 points

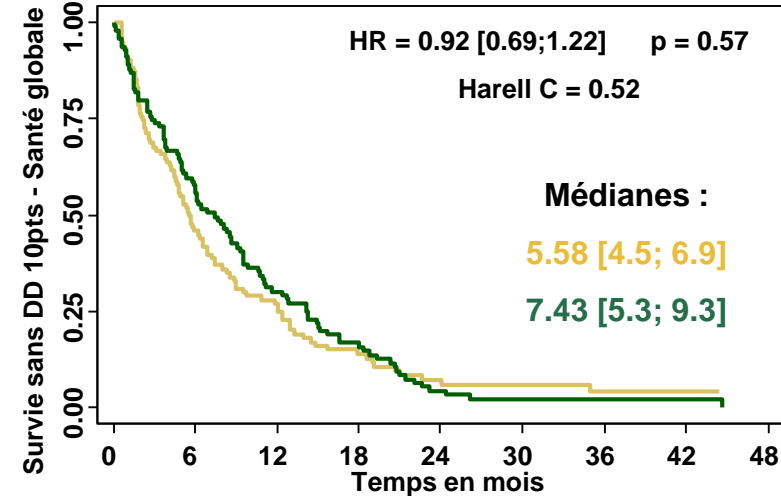
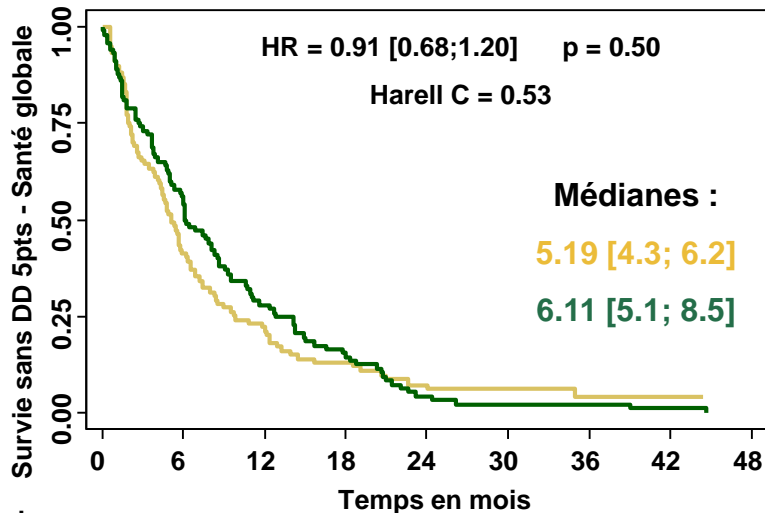


Patients à risque

LV5FU2-P	101	41	22	12	6	5	2	2	0
Gemcitabine	100	55	27	15	4	2	2	1	0

Patients à risque

LV5FU2-P	102	46	27	13	6	5	2	2	0
Gemcitabine	99	56	29	16	4	2	2	2	0



Patients à risque

LV5FU2-P	101	41	22	12	6	5	2	2	0
Gemcitabine	100	55	27	15	4	2	2	1	0

Patients à risque

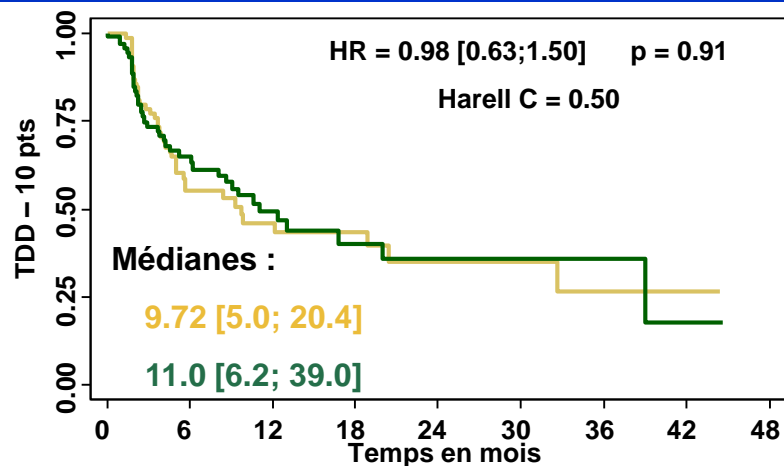
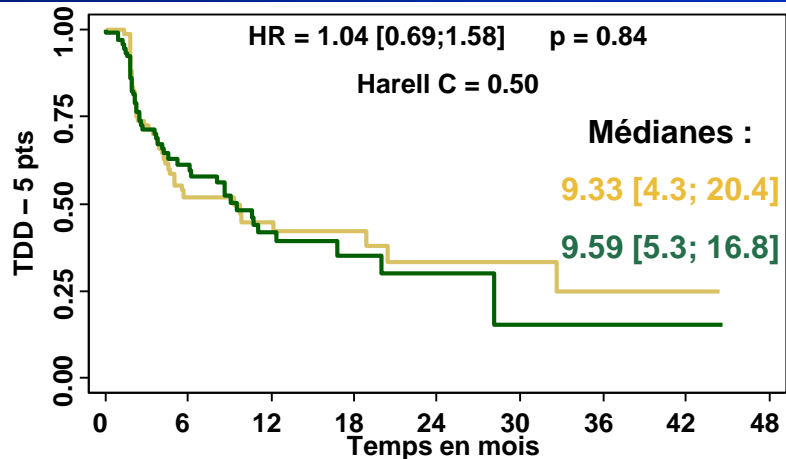
LV5FU2-P	102	46	27	13	6	5	2	2	0
Gemcitabine	99	56	29	16	4	2	2	2	0

Résultats (5)

TDD au moins un score

■ ≥ 5 points

■ ≥ 10 points

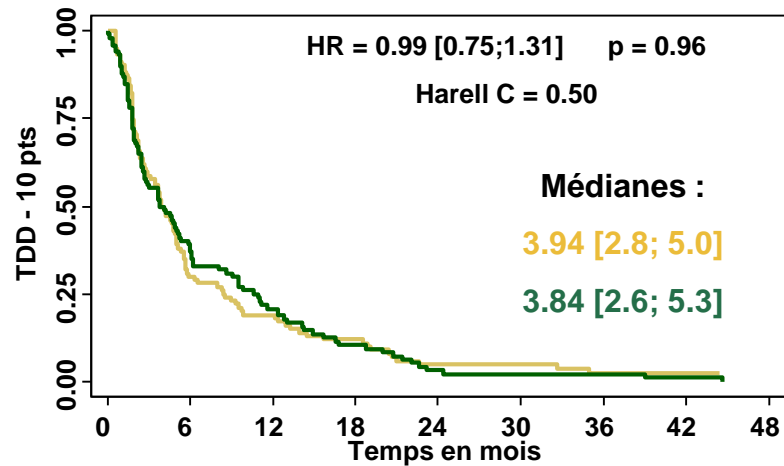
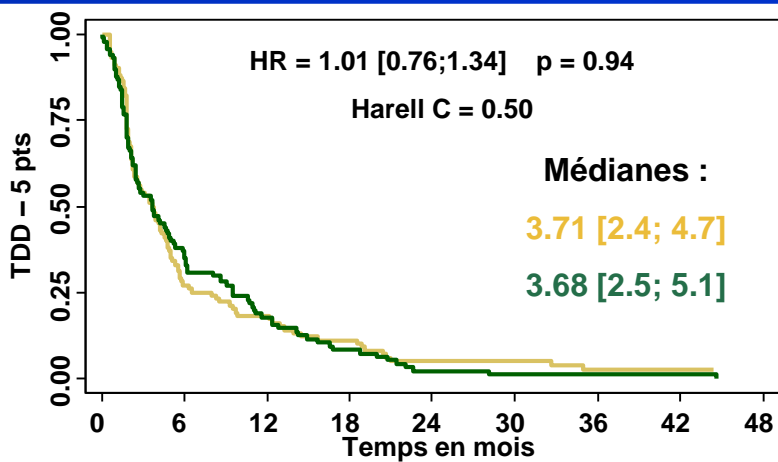


Patients à risque

LV5FU2-P	102	27	18	11	5	5	2	2	0
Gemcitabine	100	36	17	8	2	1	1	1	0

Patients à risque

LV5FU2-P	102	30	19	12	5	5	2	2	0
Gemcitabine	100	38	20	10	3	2	2	1	0



Patients à risque

LV5FU2-P	102	27	18	11	5	5	2	2	0
Gemcitabine	100	36	17	8	2	1	1	1	0

Patients à risque

LV5FU2-P	102	30	19	12	5	5	2	2	0
Gemcitabine	100	38	20	10	3	2	2	1	0

Résultats (6)

- Recherche de facteurs pronostiques du TDD :

- Traitement (Bras B vs Bras A)
- Age (en continu)
- Sexe (Femme vs Homme)
- Localisation de la tumeur (autre vs tête)
- OMS (en continu)
- Progression (oui vs non)
- Toxicité de grade 3-4 (oui vs non)

⇒ HR > 1 et $p < 0.05$ pour la *localisation pancréatique de la tumeur* ou la *progression* (qqsoit la définition du TDD)

- TDD = critère de substitution de la survie globale ?

- TDD = valeur pronostique de la SG (HR>1 et $p < 0.001$)
- Critères de Prentice non vérifiés

Conclusion (1)

- Qqsoit le traitement administré et la définition du TDD: **pas d'influence sur la détérioration** de la santé globale, santé mentale et physique, douleur, fatigue
- La **progression** clinique et la **localisation** (autre que la tête du pancréas) a un impact négatif sur la QdV
- Les modalités d'analyses de QdV employant les techniques d'**analyse de survie** = sens clinique des résultats plus aisés

Conclusion (2)

- Analyse ad hoc en situation palliative et avancée
- Analyse qui prend en compte les données manquantes (*drop out*)
- Faible nombre de DD =
Dernier questionnaire non rempli
=> améliorer la complétion :
aide au remplissage

Perspectives

- **Autres définitions à explorer :**
Changement de référence
(prise en compte de la *response shift*)
- **Projet de recherche Plateforme QdV :**
Définition des TDD : (AXE 2)