



Mesure 4

Survie Sans Progression vs. Qualité de Vie comme critères de jugement dans les essais cliniques en cancérologie : intérêts et limites actuels

Franck Bonnetain (PhD)

Unité de Biostatistique et d'épidémiologie Centre Georges François
Leclerc, EA 4184 & FFCD

Plateforme de recherche clinique « Qualité de Vie et Cancer »

fbonnetain@cgfl.fr

mardi 1er juin 2010



Introduction

- **Essais Cliniques en cancérologie**

Obj { 1 – Choisir le Critère de jugement principal
2 – Identifier les traitements comparés

Hyp { 3 - Définir la **différence minimale ayant un sens clinique** que l'on souhaite être en mesure de mettre en évidence avec une certaine puissance
4 – Choisir un schéma d'essai (supériorité/ non infériorité/ analyses intermédiaires) au regard des objectifs

mardi 1er juin 2010

Critères de Jugement et essais cliniques en Cancérologie

- Critère clinique : une caractéristique qui est le reflet de ce que le patient perçoit, d'une fonction ou d'une survie
- Marqueurs biologiques : une caractéristique objectivée par une mesure quantitative et évaluée comme un indicateur du processus pathogénique ou de la réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique
- Critère substitutif (« Surrogate Endpoint ») : un marqueur biologique intermédiaire qui a pour objet de se substituer à un critère clinique. Un critère intermédiaire doit prédire le bénéfice clinique des traitements évalués = évaluation statistique

mardi 1er juin 2010



Ref : Temple, JAMA 1999;282:790.

Ref : Biomarkers Definitions Working Group, Clin Pharmacol Ther 2001;69:89.

Critères de Jugement et essais cliniques en Cancérologie

- Définition de l'efficacité clinique : bénéfice qui est le reflet de ce que le patient perçoit, d'une fonction ou d'une survie
- Hiérarchie des Critères pour les essais en cancérologie?
 - Le Gold Standard : la Survie globale (SG décès toutes causes)
 - 2nd Critère : la Qualité de Vie relative à la santé (QdV) (*Beitz J, et al. JNCI 1996*)
 - La Survie Sans Progression, la Survie Sans Maladie, la réponse etc.... sont des biomarqueurs

mardi 1er juin 2010

Critères de Jugement et essais cliniques en Cancérologie

- Survie Globale :
 - Critère clinique, définition standardisée
 - décès objectif et date précise
 - Exhaustivité, universalité
 - Importance majeure pour le patient
- Limites de la Survie globale pour les essais
 - Effectifs /durée requis pour observer les événements (adjuvant)
 - Gain faible de SG avec nouveaux traitement
 - Problèmes des lignes de traitements consécutives

mardi 1er juin 2010

Critères de Jugement et essais cliniques en Cancérologie

- Utilisation de plus en plus fréquente d'autres critères que la SG
 - Critères de substitution de la SG : SSP, Survie Sans Maladie
 - Licite en tant que critère de jugement principal si prédit le bénéfice clinique (ie SG et ou Qualité de Vie)
 - Corrélation pas suffisante : le fait que l'évolution tumorale soit associée à la durée de la survie \neq prédiction

mardi 1er juin 2010

Critères de Jugement et essais cliniques en Cancérologie

- *Classification de Fleming (2005)*

- *Niveau 1* : Critère de jugement mesurant un réel bénéfice clinique pour le patient = SG/ QdV
- *Niveau 2* : Un critère de substitution validé, selon l'approche méta-analytique (de tels critères sont rares)
- *Niveau 3* : Un critère de substitution non validé, mais qui a néanmoins raisonnablement des chances de prédire le bénéfice clinique souhaité, sur des considérations statistiques et cliniques.
- *Niveau 4* : Une mesure biologique corrélée au critère clinique.

mardi 1er juin 2010

Les pre-requis d'un critère de jugement

(Lipscomb J, et al. Cancer outcomes research. J Natl Cancer Inst 2004)

- ***QdV / SSP = critères de jugement décisionnaire en cancérologie doit répondre à 3 prés requis***
 - Être scientifiquement construit, valide, techniquement applicable et *participer de façon pertinente à la décision finale.*
 - Évidence démontrée de l'effet de l'intervention, de la thérapeutique sur la QdV/SSP = analyse des relations causales avec critères intermédiaires (Progression, récurrences, réponses, toxicités) et finaux (SG/QdV).
 - *Transcription aisée des résultats*, compréhensible et utile pour le clinicien et les décideurs.



Pouvoir être utilisé au niveau individuel et populationnel

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- *Définition de la santé OMS (1948)* : « un état complet de bien-être **physique, psychique et social** qui ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité »
- *Définition de la Qualité de Vie Relative à la santé (QdV)* : concept multidimensionnel incluant au minimum les **domaines physiques, psychiques et sociaux** ainsi que les symptômes liés à la maladie et aux traitements

Sémantique QdV

Évalue-t on la santé ressentie ou la QdV?

Pas de consensus sur la définition de la QdV

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- ***Évaluation par des questionnaires***
 - Hétéro et autoévaluation
 - Validation psychométrique et adaptation culturelle
 - Outils spécifiques du cancer et d'une localisation = sélection pour un essai
 - Index globaux / Outils multidimensionnels (*Sloan J et al, JCO 1998*)

- ***Les outils disponibles sont ils pertinents ?***
 - Créer de nouveaux questionnaires \neq comparaison avec autres essais
 - Pour des situations spécifiques : fin de vie/ typologie de prises en charge/symptomatologie / Phase I...etc



Évaluation de la Santé/QdV ressentie par le patient

= critère clinique

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- **Utilisation de la QdV dans la pratique quotidienne**
 - « Niveau individuel » = utilité (*Lipscomb J, et al. J Natl Cancer Inst 2004*)
 - Corollaire = disponibilité des données pour les essais/ prévention des données manquantes
 - *Velikova G et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient wellbeing: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2004*



Adapter les outils

Méthodes de passation optimale

=

Peu/ Pas mis en oeuvre

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- ***Design des essais avec QdV***

- Choix du questionnaire :
 - Population
 - Objectifs
- Sélection des dimensions pertinentes = prévenir inflation des risques d'erreur α et β
- Hypothèses : différence de score cliniquement pertinente
- « Time driven design » vs « event driven design » = standardisation des temps de mesure



QdV critère principal ou secondaire
Standardisation des protocoles d'évaluation

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- ***Analyses longitudinales de la QdV et « Response shift »***
 - Modalités d'analyse et standardisation intégrant l'utilisation clinique des résultats :
 - **Modèles mixtes d'analyse de variance pour mesures répétées (Adj)**
 - Limites : données manquantes/interprétation des résultats par les cliniciens
 - Avantages : robustesse
 - **Temps jusqu'à détérioration (adjuvant)/ détérioration définitive de la QdV (avancée) (Bonnetain F et al. Annals of Oncology 20 (Supplement 7), 2009)**



**Méthodes d'évaluation et d'analyses reproductibles pour
comparaison inter-essais**

Résultats fiables compréhensibles et utiles pour le clinicien

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- ***Analyses longitudinales de la QdV et « Response shift »***

- Hypothèses pour évaluer et analyser la QdV :

- Évaluation longitudinale au regard d'une référence fixe (« baseline »)
- QdV et son sens stable entre deux évaluations

Exagération ou atténuation de l'effet
traitement (différentielle ou non)



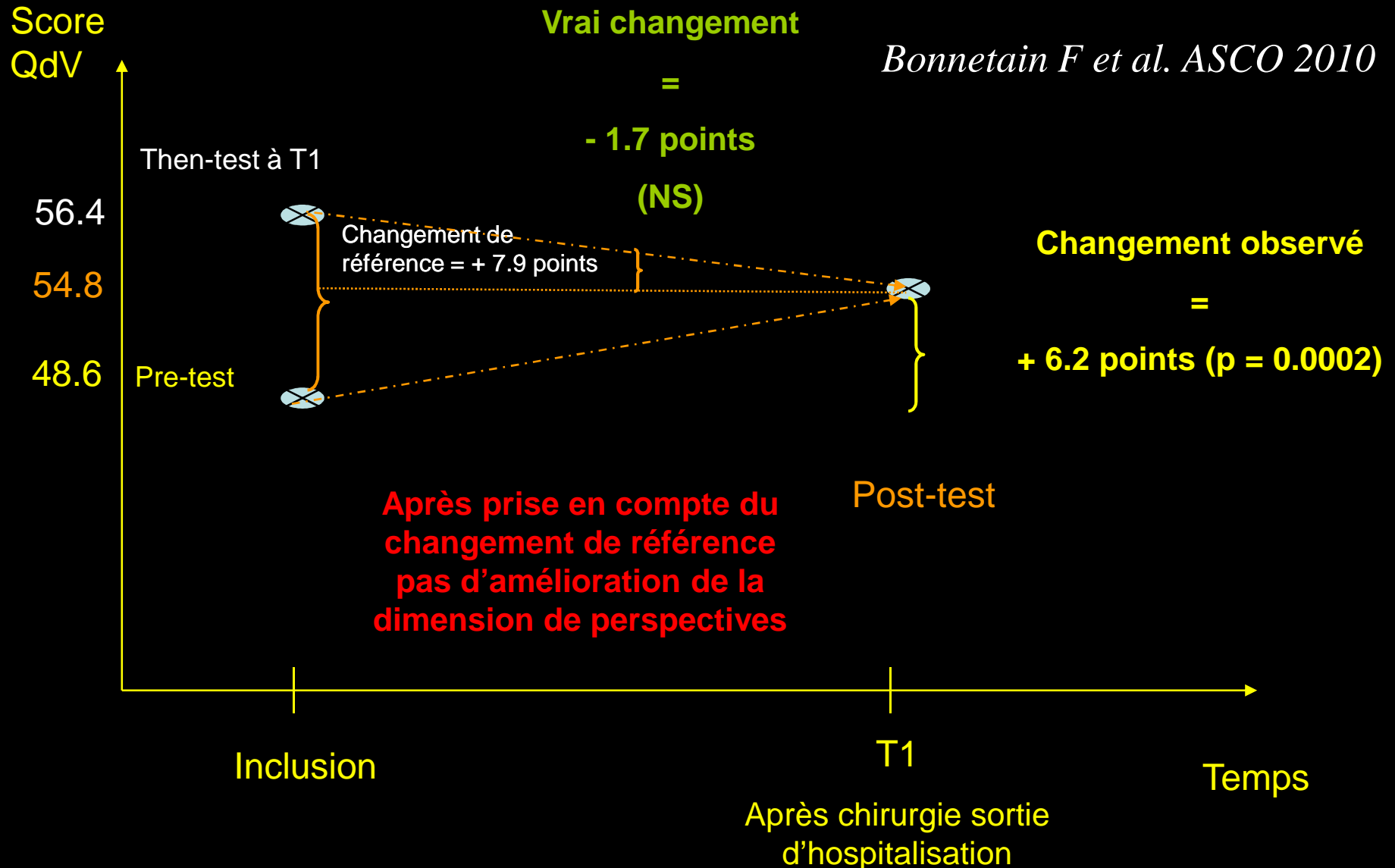
Processus d'adaptation des patients selon
l'expérience de la maladie

- « Response Shift » (*Sprangers MA. Cancer Treat Rev 1996*)

- «change in internal standard» : changement des références
- «change in values» : changement de l'importance relative des dimensions
- «Reconceptualisation» : redéfinition du sens de la QdV

mardi 1er juin 2010

Perspectives futures



La Qualité de Vie relative à la santé

- ***Analyses longitudinales de la QdV et données manquantes***
 - Prévention :
 - Choix des questionnaires/ modalités de passation
 - Formation des investigateurs/ARCs
 - Prise en compte des données manquantes :
 - Profil de données manquantes
 - Imputations/ analyses de sensibilité
 - Temps jusqu'à détérioration définitive en situation métastatique/adjuvante

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- ***Sens clinique donné à une variation métrique statistiquement détectable (Responsiveness)***
 - Minimal Clinically important difference (MCID) (*Jaeschke et al., 1989*)
 - « la plus petite différence d'un score, que le patient ou un proche perçoit et qui pourrait modifier sa prise en charge »
 - changement clinique = 5 à 10 % du score (*Osoba et al., JCO 1998*)
 - Question de transition
 - Adapter à la situation et au niveau initial de QdV

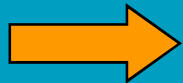


Détecter temporellement le changement : remplissage des questionnaires dès perception d'un changement

mardi 1er juin 2010

La Qualité de Vie relative à la santé

- ***Valeur pronostique et substitutivité***
 - En situation avancée et métastatique (*Quinten C et al. Lancet Oncol. 2009*)
 - Relation avec les autres critères : Toxicité, réponse, progression etc...
 - Valeur substitutive pour SG (*Methy et al. BMC Cancer 2010 in press/ Bonnetain F et al. Annals of Oncology 20 (Supplement 7), 2009.*)



Critère de stratification dans les essais

Améliorer les scores pronostiques

Critère de jugement principal

mardi 1er juin 2010

La Survie Sans Progression

- *Définition(s) Survie sans Progression*
 - Marqueur biologique \neq critère clinique
 - Situation avancée ou métastatique
 - *Survie Sans Progression* : Intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de 1^{ère} progression ou le décès (quel que soit la cause)
 - *Temps jusqu'à Progression* : Intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de 1^{ère} progression. Les patients décédés sans progression sont censurés à la date de décès
 - *Survie sans progression de 2nd ligne* ou de *énième ligne* pour les essais de stratégie = idem SG pour lignes tt consécutives

mardi 1er juin 2010

La Survie Sans Progression

- ***Critères Substitutifs***

- Effet sur S (biomarqueur) prédit effet sur SG
- Objectifs : diminuer durée des essais et le NSN/ lignes de traitement consécutives

- ***Validation***

- Pour une situation thérapeutique donnée : localisation / type de traitement
- Méthode de Prentice et de Freedman (PTE)
- Méthode méta-analytique



Requis de valider préalablement la substitutivité avant d'utiliser SSP comme critère principal

mardi 1er juin 2010

La Survie Sans Progression

- *SSP est elle un critère substitutif validé de la SG?*
 - CCRm pour chimiothérapie 1^{ère} ligne: Niveau 2 (*Buyse M, et al, J Clin Oncol 2007*)
 - Cancer du Sein pour anthracycline/ taxanes : Non uniquement Niveau 3 (*Burzykowski T et al J Clin Oncol 2008*)
 - Cancer du poumon (NSCLC) pour docetaxel to vinca alkaloids en 1^{ère} ligne (*Buyse M, ASCO 2009*)

SSP valide en tant que critère substitutif

- Peu de localisation

- Substitutivité non évaluée pour biothérapies/ immunothérapie

mardi 1er juin 2010

La Survie Sans Progression

- *Problématique des essais utilisant la SSP*
 - Intérêts d'un nouveau traitement/ nouvelle prise en charge améliorant uniquement la SSP sans gain avéré de SG et ou de QdV
 - SSP critère clinique si et seulement si améliore SG et ou QdV
 - Observer un gain important de SSP pour augmenter la probabilité d'avoir un effet sur la SG : par exemple dans CCRm une *réduction du risque de 10 % de la SSP prédit une réduction du risque de 5 % de la SG*



Nombreux essais n'ont pu démontrer qu'un bénéfice de SSP sans bénéfice sur SG

mardi 1er juin 2010

Table 1. Overview of Recent Clinical Trials in Metastatic Colorectal Cancer That Used an "Add-On" Design

Study Arm	PFS			Overall Survival		
	HR	Months	95% CI	HR	Months	95% CI
EFC2962 ^{9,10}	0.67		0.54 to 0.83	0.83		0.65 to 1.06
Control median		5.9			14.7	
EFC2961, oxaliplatin ^{9,10}	0.74		0.54 to 1.00	1.10		0.78 to 1.55
Control median		4.2			19.2	
0038 ^{11,13}	0.75 TTP		0.60 to 0.92	0.80		0.65 to 0.99
Control median		4.3			12.6	
V303, irinotecan ^{11,13}	0.60		0.47 to 0.77	0.77		0.60 to 0.98
Control median		4.4			14.1	
AVF2107g ¹¹	0.54		0.45 to 0.66	0.66		0.54 to 0.81
Control median		6.2			15.6	
AVF0780g ¹¹	0.44		0.25 to 0.78	0.52		0.25 to 1.07
Control median		5.2			13.6	
AVF0780g ¹¹	0.69		0.39 to 1.21	1.01		0.53 to 1.91
Control median		5.2			13.6	
PACCE ¹⁵	1.44		1.12 to 1.85	1.55		1.12 to 2.14
Control median		10.5			NP	
EMR-007 ¹⁶	0.54 TTP		0.42 to 0.71	0.91		0.68 to 1.21
Control median		1.5			6.9	
EFC4584 ^{17,18}	0.58		0.44 to 0.76	0.84		0.69 to 1.02
Control median		1.9			8.7	
E3200 ^{19,20}	0.61		0.51 to 0.73	0.75		0.63 to 0.89
Control median		4.7			10.8	
20020408 ²	0.54		0.44 to 0.66	0.94		0.77 to 1.27
Control median		1.7			6.0	
CA225025 ²²	0.68		0.57 to 0.80	0.77		0.64 to 0.92
Control median		1.8			4.6	
Study WW	0.70		0.57 to 0.87	0.90		0.72 to 1.11
Control median		4.2			12.0	
Study XX	0.70		0.58 to 0.83	0.89		0.72 to 1.09
Control median		8.5			18.9	
Study YY	0.40		0.31 to 0.52	0.59		0.39 to 0.90
Control median		1.4			8.1	
Study ZZ	0.41		0.33 to 0.52	0.79		0.66 to 0.95
Control median		2.7			10.2	

10/ 17 (60%) essais pas d'effets significatifs sur SG alors qu'il y a un effet pour SSP pour HR < 0.80

Table 1. Overview of Recent Clinical Trials in Metastatic Colorectal Cancer That Used an "Add-On" Design

Study Arm	PFS			Overall Survival		
	HR	Months	95% CI	HR	Months	95% CI
EFC2962 ^{9,10}	0.67		0.54 to 0.83	0.83		0.65 to 1.06
Control median		5.9			14.7	
EFC2961, cxaliplatin ^{9,10}	0.74		0.54 to 1.00	1.10		0.78 to 1.55
Control median		4.2			19.2	
0038 ¹¹⁻¹³	0.75 TTP		0.60 to 0.92	0.80		0.65 to 0.99
Control median		4.3			12.6	
V303, irinotecan ¹¹⁻¹³	0.60		0.47 to 0.77	0.77		0.60 to 0.98
Control median		4.4			14.1	
AVF2107g ¹⁴	0.54		0.45 to 0.66	0.66		0.54 to 0.81
Control median		6.2			15.6	
AVF0780g ¹⁴	0.44		0.25 to 0.78	0.52		0.25 to 1.07
Control median		5.2			13.6	
AVF0780g ¹⁴	0.69		0.39 to 1.21	1.01		0.53 to 1.91
Control median		5.2			13.6	
PACCE ¹⁵	1.44		1.12 to 1.85	1.55		1.12 to 2.14
Control median		10.5			NP	
EMR-007 ¹⁶	0.54 TTP		0.42 to 0.71	0.91		0.68 to 1.21
Control median		1.5			6.9	
EFC4584 ^{17,18}	0.58		0.44 to 0.76	0.84		0.69 to 1.02
Control median		1.9			9.7	
E3200 ^{19,20}	0.61		0.51 to 0.73	0.75		0.63 to 0.89
Control median		4.7			10.8	
20020408 ²¹	0.54		0.44 to 0.66	0.94		0.77 to 1.27
Control median		1.7			6.0	
CA225025 ²²	0.68		0.57 to 0.80	0.77		0.64 to 0.92
Control median		1.8			4.6	
Study WW	0.70		0.57 to 0.87	0.90		0.72 to 1.11
Control median		4.2			12.0	
Study XX	0.70		0.58 to 0.83	0.89		0.72 to 1.09
Control median		8.5			18.9	
Study YY	0.40		0.31 to 0.52	0.59		0.39 to 0.90
Control median		1.4			8.1	
Study ZZ	0.41		0.33 to 0.52	0.79		0.66 to 0.95
Control median		2.7			10.2	

4 / 8 (50%) essais pas d'effets significatifs sur SG alors qu'il y a un effet pour SSP pour HR ≤ 0.6

La survie sans progression

- Critère de jugement pour une autorisation accélérée d'une agence (FDA/EMA)
 - Un essai sur SSP puis sur SG : obligation de confirmer effet sur la SG (peu réalisé en pratique)
 - Suivi plus long dans même essai
 - Autorisation si effet sur SSP suffisamment grand

- Effets observés sur la SSP :
 - intérêt limité si effets secondaires importants et QdV diminuée
 - potentiellement impact réduit sur la SG

mardi 1er juin 2010

La survie sans progression

- Définition des événements : Progression/ Réponse
 - Critères RECIST : mise à jour récente (EJC, 2009)
 - Mesure tumorale de référence : avant traitement / Nadir (ie meilleure réponse)/ seuil de volume de progression = Problème de référence
 - Prise en compte de la réponse clinique : Etat général/ détérioration cognitive (Neuro-oncologie)/ Poids etc.. = Subjectivité de la progression clinique (fatigue/douleur)
 - Prise en compte des marqueurs tumoraux/ Cellules tumorales circulantes : Analyse longitudinale et seuils
 - Problème des lignes de traitement consécutives : Quelle progression durant l'évolution de la maladie?



Pas de définition standardisée et consensuelle de la progression
SSP est un critère composite

mardi 1er juin 2010

La survie sans progression

– Définition des événements : Progression/ Réponse

• Outils

- Quel outil diagnostique : IRM, Petscan etc. meilleur outil
- Relecture centralisée / en aveugle Subjectivité et disponibilité
- Imagiste \neq Clinicien Contexte , subjectivité
- Calcul théorique = critères RECIST strictes Exactitude
- Connaissance des critères RECIST Apprentissage



Grande variabilité et subjectivité des définitions de la progression

• Temporalité de la progression et suivi

Panageas K et al. When You Look Matters: The Effect of Assessment Schedule on Progression-Free Survival. J Natl Cancer Inst 2007;99: 428 – 32

mardi 1er juin 2010

Survie Globale



La date de décès = la date réelle d'occurrence

Survie Sans Progression



La date de progression = date de la 2nd visite



Surestimation de la SSP

Biais si décès précoce

Kaplan Meier non optimal car censure par intervalle intervalle

mardi 1er juin 2010

La survie sans progression

– Temps de mesure

- Gain de SSP de 2 à 3 mois mais évaluation tous les 2 mois
- Déviation des évaluations planifiées
- Effets secondaires = délais dans un bras
- Evaluation plus rapprochée dans bras contrôle = crainte
- Evaluation plus tardive quand patient va bien
- Disponibilité des scans pour relecture centralisé si progression
- Temps d'évaluation analogue pour schéma d'administration différents



Sources de biais SSP et temporalité de la mesure

mardi 1er juin 2010

La survie sans progression

– Définitions de la SSP

- Non standardisée : tous les décès?
- Non consensuelle
- Mal reportée dans les essais

Grande variabilité des définitions de la SSP



- Critère composite = hétérogénéité des définitions
- Validité de la comparaison inter-essais
- Puissance statistique
- Analyse longitudinale d'événements multiples +/- compétitifs

mardi 1er juin 2010

Conclusion

– Qualité de Vie

- Critère clinique : Utile pour le patient/ Santé ressentie
- Freins culturels , subjectivité, et logistiques
- Pas ou peu utilisé au niveau individuel/ Synthèse des résultats

– Survie Sans Progression

- Essais plus rapide
- Utilisé au niveau individuel
- Pas un critère clinique : doit être substitutif pour la situation
- Hétérogénéité, Biais , subjectivité

– Limites SSP et QdV

- Définitions/outils/référence/ analyse longitudinale/ MCID
- Si SSP principal évaluer la QdV pour garantir le bénéfice clinique
- QdV comme critère de jugement principal dans les essais

mardi 1er juin 2010

Merci

mardi 1er juin 2010

