







La qualité de vie: enjeu de la recherche clinique

Anne Brédart, Psychologue, PhD, HDR

Institut Curie, Université Paris Descartes, Membre du Groupe Qualité de Vie de l'EORTC, Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer

Groupe Français de Pneumo-Oncologie, St Brieuc, le 27 juin 2019



Questions



 Pourquoi évaluer qualité de vie (QdV) ou Patient-Reported Outcomes (PROs) en oncologie?

 Comment développer/valider des questionnaires PRO/QdV?

Comment les utiliser en recherche clinique?

• Quel rôle de la plateforme?



Définitions



- La "Qualité de Vie" (QdV) évaluation globale du bien-être, comprenant les aspects physiques, psychologiques et sociaux de la vie
 - Global

- Les "Patient-Reported Outcomes" (PROs) toutes mesures auto-rapportées par le patient
 - Douleur, fatigue, nausée, détresse, QdV, satisfaction v/v des soins, adhésion...

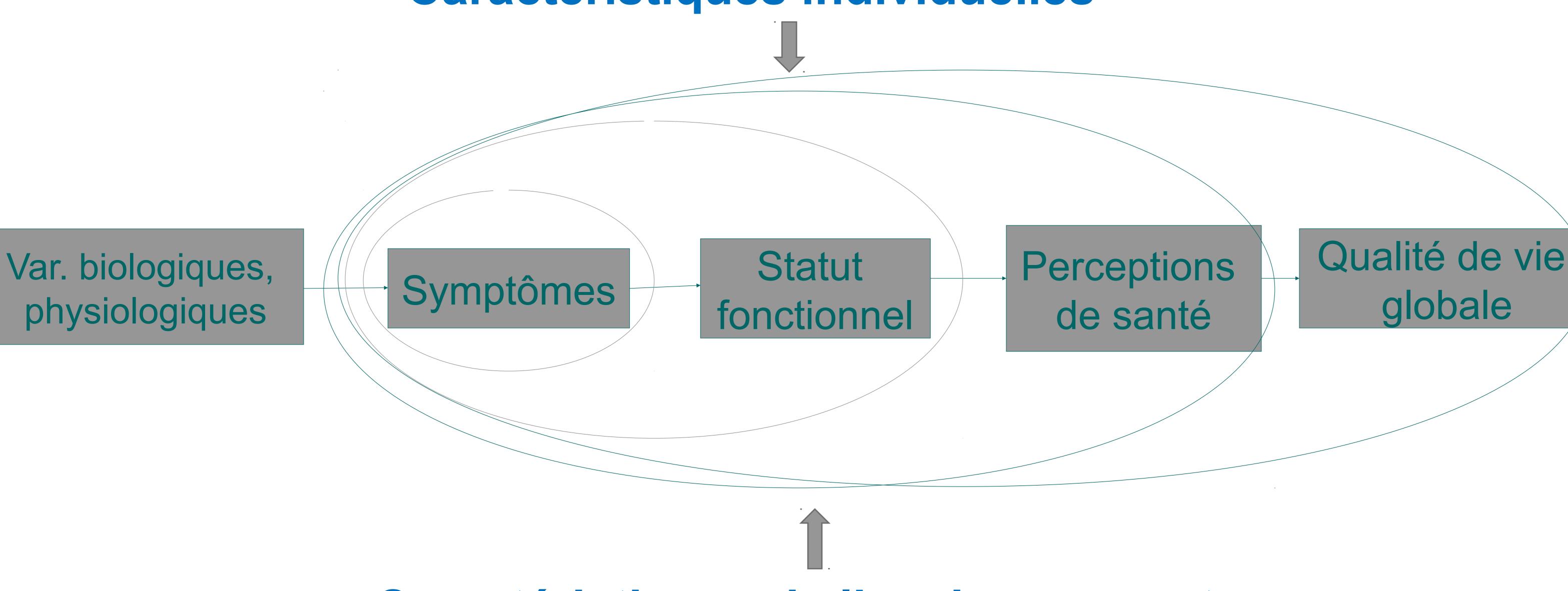




Modèle conceptuel de la 'Qualité de Vie liée à la Santé'institutCurie



Caractéristiques individuelles



Caractéristiques de l'environnement

(Traitement/Prise en charge)

Wilson & Cleary, 1995



Pourquoi évaluer PRO/QdV en oncologie?

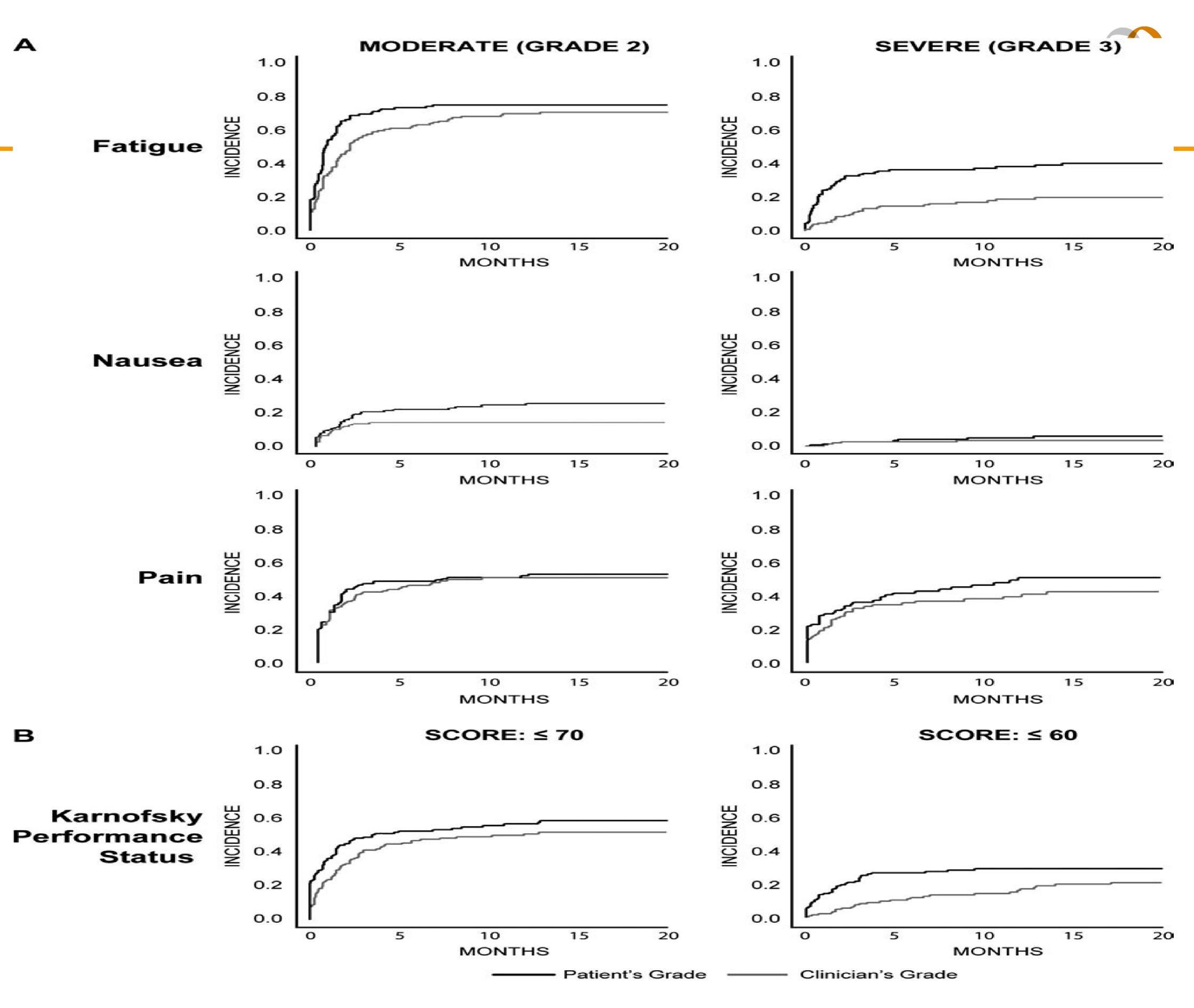


- Critère de jugement complémentaire aux paramètres biomédicaux
- Explorer des effets autres que biomédicaux résultats inattendus
- Tester les interventions en soins de support/oncogériatrie
- Stratifier les patients sur indice pronostic de QdV
- Prendre des décisions thérapeutiques partagées
- Définir des politiques de santé, référentiels de PEC
- Utilisation des mesures PROs/QdV en pratique clinique



Les
symptômes
sont souvent
sous-évalués
par les
professionnels
des soins p/r
aux patients

Basch, JNCI, 2009





Critères de jugement FDA



Endpoint	Regulatory Evidence	Study Design	Advantages	Disadvantages
Overall Survival	Clinical benefit for regular approval	 Randomized studies essential Blinding not essential 	 Universally accepted direct measure of benefit Easily measured Precisely measured 	May involve larger studies May be affected by crossover therapy and sequential therapy Includes noncancer deaths
Symptom Endpoints (patient- reported outcomes)	Clinical benefit for regular approval	Randomized blinded studies	Patient perspective of direct clinical benefit	 Blinding is often difficult Data are frequently missing or incomplete Clinical significance of small changes is unknown Multiple analyses Lack of validated instruments
Disease-Free Survival	Surrogate for accelerated approval or regular approval*	 Randomized studies essential Blinding preferred Blinded review recommended 	Smaller sample size and shorter follow-up necessary compared with survival studies	 Not statistically validated as surrogate for survival in all settings Not precisely measured; subject to assessment bias, particularly in open-label studies Definitions vary among studies

1^{er}: survie globale 2nd: PRO/QdV

Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer **Drugs and Biologics**



Evaluer la QdV en recherche clinique: quelles situations? institutCurie



- Pronostic réservé/pas de gain substantiel d'un traitement en terme de survie
- Impact du traitement sur la QdV élevé
- La QdV est la variable principale quand les traitements de 2 bras de randomisation ont une efficacité clinique équivalente

Ultimately, the goal of all of our therapies is to improve either the quality or quantity of survival for patients with cancer. We hope that the Journal of Clinical Oncology and other investigators consider the proposed changes in language in an effort to more clearly communicate the true benefits of our therapies to patients, clinicians, and policy makers.



The real objective of the treatment is to improve Survival duration and/or Quality of life







- Evaluer PRO/QdV permet de décrire de manière plus exhaustive les effets positifs et négatifs des traitements
 - Développer et mettre en place des soins de support
 - Evaluation des soins de support ou oncogériatrie

EORTC Elderly task force



original article

Annals of Oncology 22: 1922–1926, 2011 doi:10.1093/annonc/mdq687 Published online 25 January 2011

EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors

A. G. Pallis^{1*}, A. Ring², C. Fortpied³, B. Penninckx⁴, M. C. Van Nes⁵, U. Wedding⁶, G. vonMinckwitz⁷, C. D. Johnson⁸, L. Wyld⁹, A. Timmer-Bonte¹⁰, F. Bonnetain¹¹, L. Repetto¹², M. Aapro¹³, A. Luciani¹⁴ & H. Wildiers¹⁵ on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force

<u>Objectif</u>: consensus sur les endpoints appropriés pour les essais cliniques en oncogériatrie L'OS peut ne pas être le critère de jugement le plus approprié pour ces patients prêt à une perte de **quantité** de vie pour un maintien de leur **qualité** de vie et indépendance



QdV comme valeur pronostique de la survie globale



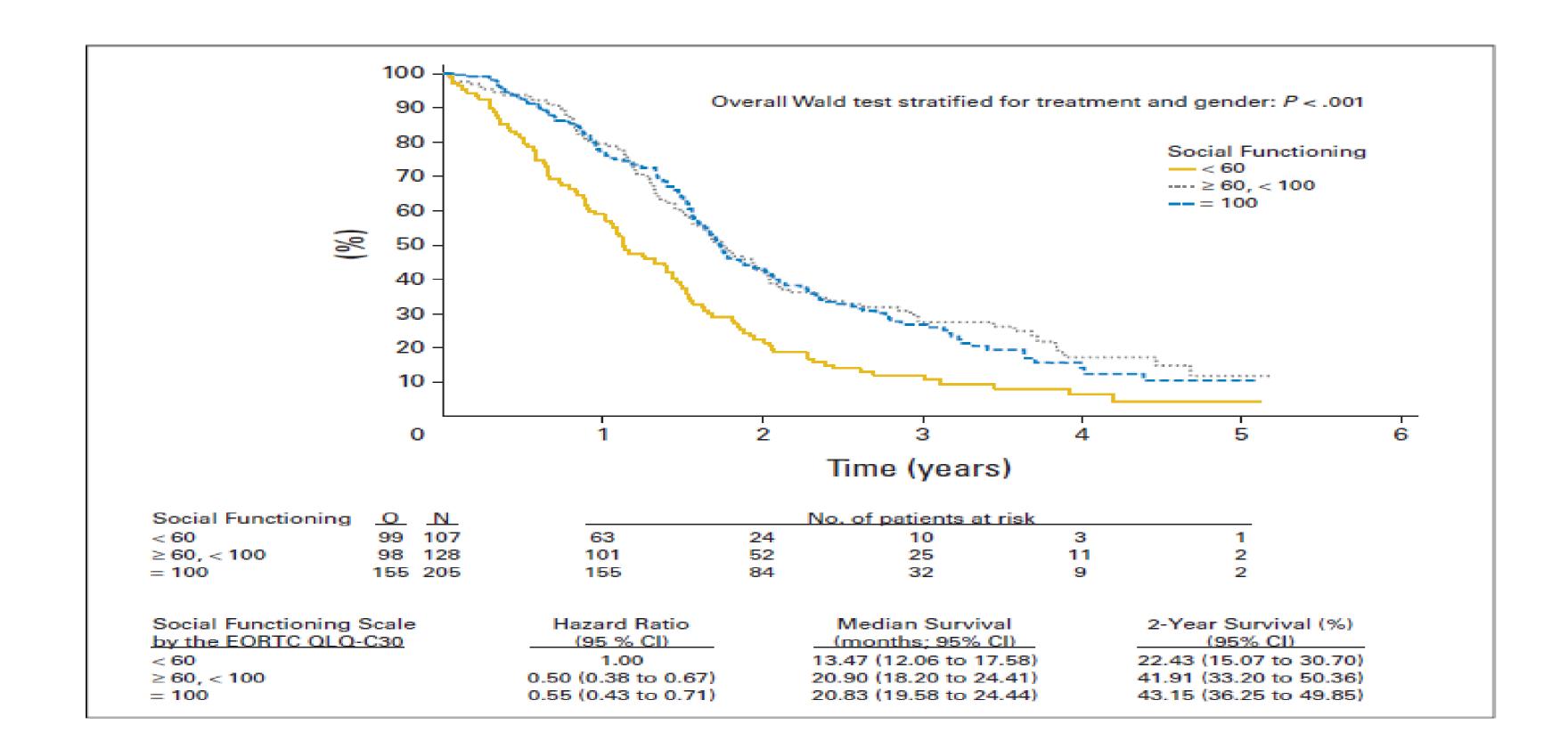
VOLUME 26 · NUMBER 12 · APRIL 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

From the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center, Quality of Life Unit; Hôpital Universitaire St-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels; Centre Hospitalier Chrétien-Clinique Saint-Joseph, Departement d'Oncologie Medicale, Liege, Validation of Patient's Self-Reported Social Functioning As an Independent Prognostic Factor for Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients: Results of an International Study by the Chronotherapy Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Fabio Efficace, Pasquale F. Innominato, Georg Bjarnason, Corneel Coens, Yves Humblet, Salvatore Tumolo, Dominique Genet, Marco Tampellini, Andrew Bottomley, Carlo Garufi, Christian Focan, Sylvie Giacchetti, and Francis Lévi



EORTC Chronotherapy group (EORTC 40952)

564 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique/10 pays participants, analyse à 5-6 ans

Paramètres indépendants mesuré en ligne de base affectant la durée de survie (analyse multivariée)

Nbre de globules blancs

Taux de phosphatase alcaline

Nbre de sites métastatiques

Perception du fonctionnement social

« Dans quelle mesure, la condition physique et les traitements affectent la vie familiale/les activités sociales? Pas du tout/énormément»



Utilisation de mesures PROs/QdV en pratique clinique



VOLUME 34 · NUMBER 6 · FEBRUARY 20, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

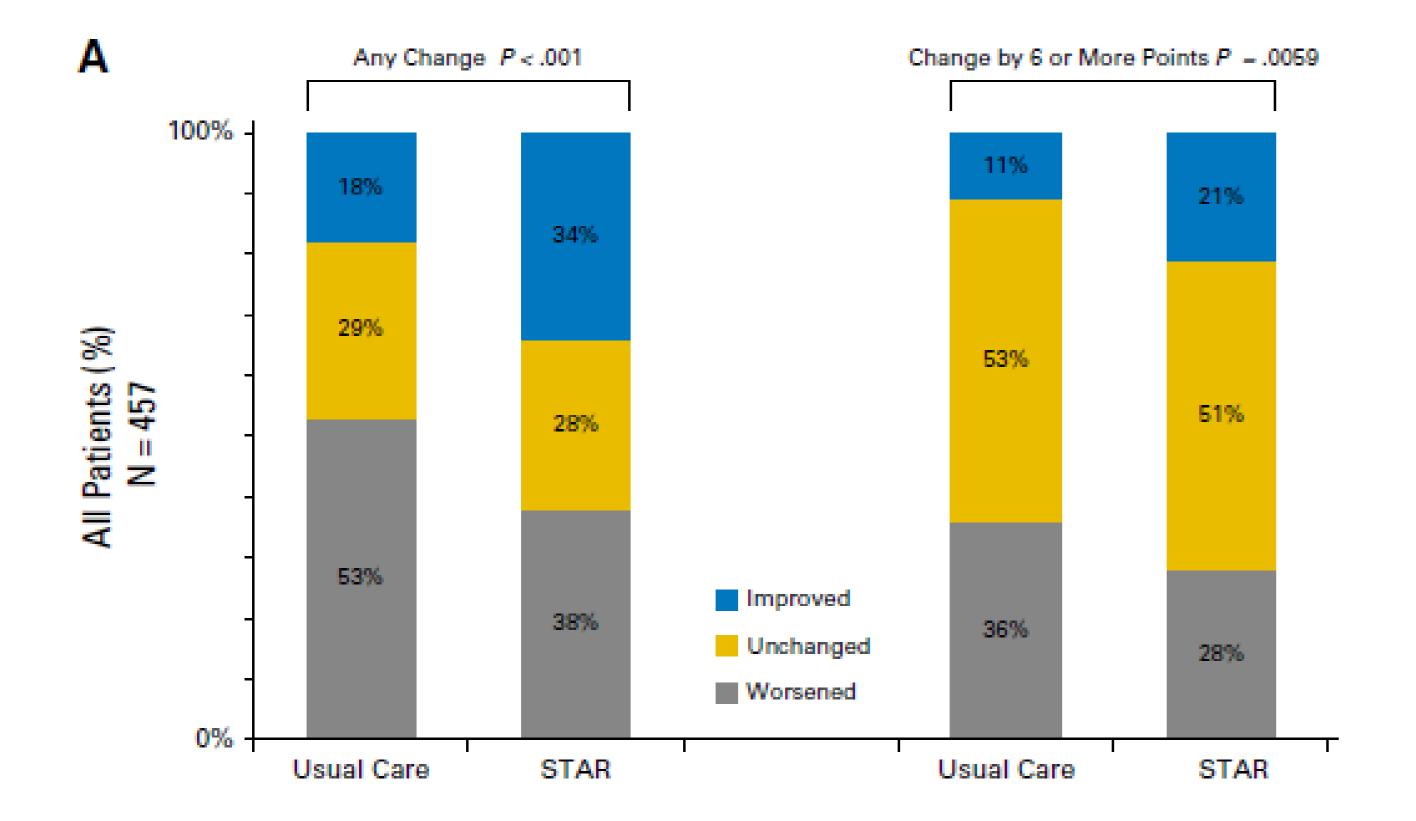
ORIGINAL REPORT

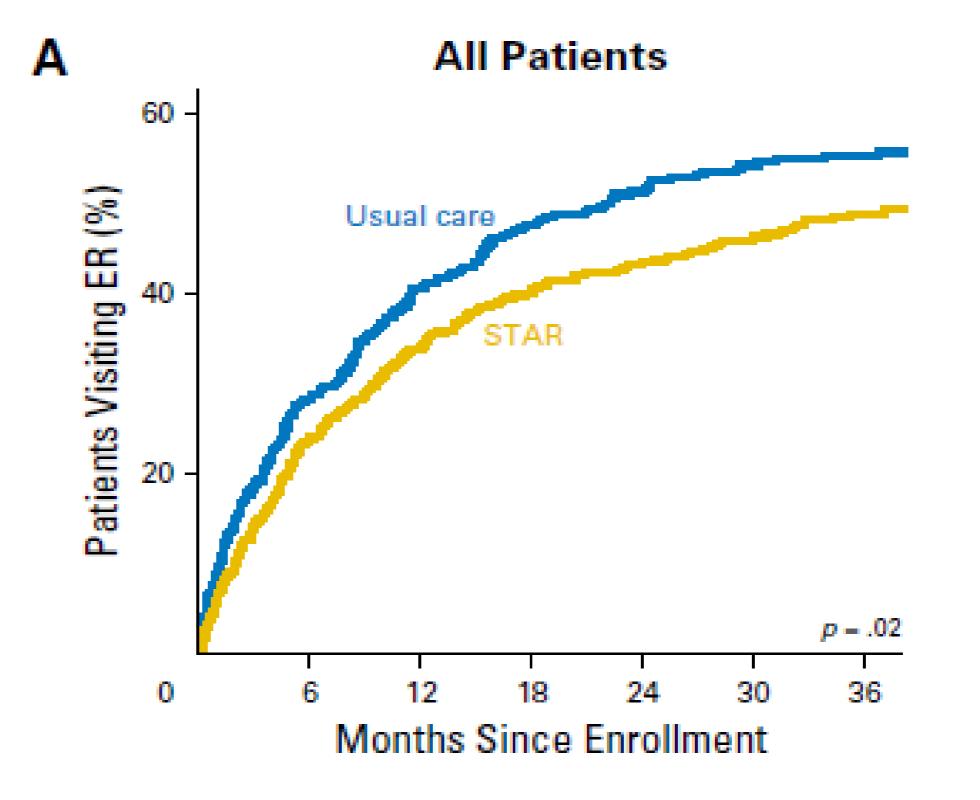
Voir aussi en France Denis et coll., 2017; 2019

Monitoring hebdomadaire en ligne des symptômes auto-rapportés par le patient et système d'alerte

Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial

Ethan Basch, Allison M. Deal, Mark G. Kris, Howard I. Scher, Clifford A. Hudis, Paul Sabbatini, Lauren Rogak, Antonia V. Bennett, Amylou C. Dueck, Thomas M. Atkinson, Joanne F. Chou, Dorothy Dulko, Laura Sit, Allison Barz, Paul Novotny, Michael Fruscione, Jeff A. Sloan, and Deborah Schrag





Overall survival Intervention -75%Usual care -69%P = 0.05



Procédure de développement des modules QdV EORTC



Phase I - Identification des thèmes

- 1. Revue de littérature
- 2. Entretiens approfondis des patients/proches
- 3. Entretiens structurés avec professionnels
- 4. Entretiens structurés auprès de patients

Phase II - Production d'un module provisionnel

Thèmes identifiés en phase I

Formulation - Traductions

Phase III -Test pilote et validation préliminaire

Items provisionnels

Entretiens cognitifs

Phase IV: Validation psychométrique sur un large échantillon

Validité de structure, construit, discriminante, fiabilité, consistance interne, sensibilité au changement



Révision du module de QdV EORTC spécifique aux patients atteints d'un cancer pulmonaire



Koller, Ann Oncol, 2018

- •Révision du module EORTC QLQ-LC (cancer pulmonaire) (1994)
 - · Prendre en compte les effets des nouveaux traitements
 - Effets secondaires spécifiques des thérapies ciblées
 - Techniques de RT plus adaptées
 - · 308 patients, 9 pays
 - · 12/13 items originaux + 17 nouveaux (allergies, douleur après chirurgie, peur de l'évolution...)
 - EORTC QLQ-LC29 > 60 langues



Révision du module de QdV EORTC spécifique aux patients atteints d'un cancer ORL



Singer, Head & Neck, 2015

- •Révision du module EORTC QLQ-H&N (cancer ORL) (1992)
 - · Données manquantes aux items sur la parole ou la sexualité
 - · Effets secondaires liées à la combinaison CT et thérapies ciblées
 - · 330 patients, 17 pays
 - · Nouveaux items: problèmes de peaux...
 - · 17 items supprimés parmi 90 nouveaux générés: médication pour la douleur, le poids...
 - EORTC QLQ-H&N43



Utilisation de questionnaires de QdV/PRO dans les essais cliniques institut Curie



- SPIRIT-PRO (Calvert, *JAMA*, 2018) CONSORT-PRO (Calvert, *JAMA*, 2013) SISAQOL (Bottomley, 2018) recommandations pour le développement d'un protocole
 - Rationnel
 - Effets secondaires, domaines psychologiques, variable principale, secondaire?
 - Choix du questionnaire
 - Moments des évaluations
 - Modalités de collecte des données (entretien, papier/crayon, en ligne)
 - Considérations statistiques (hypothèse de recherche, taille d'échantillon)
 - Données manquantes (méthode pour les limiter)



Comment mesurer et analyser les résultats de QdV?



- Définir des hypothèses de recherche à priori, sinon reste exploratoire
 - Domaine d'intérêt?
 - Attentes p/r évolution des scores dans bras standard/intervention
- Utiliser des questionnaires validés
- Analyses statistiques
 - · Méthodes différentes, difficulté de comparer entre essais
 - Gestion des tests multiples et erreur de type 1
 - · Définition et gestion données manquantes
 - Ajuster les différences entre bras comparés
 - Fournir un descriptif de la variabilité des données
 - Examiner les données manquantes



Comment analyser et interpréter les résultats de QdV?



Projet QRECIST: Développement d'un critère de réponse pour l'analyse longitudinale de la

QdV dans les ECR en cancérologie, Anota et coll.

- •Ct quantifier une différence sur différents domaines de QdV, quel cut-off?
- •~ 10 points sur une échelle de 0 à 100 souvent utilisé (Osoba, 1998)
- •Différence de 5 à $10\% = \sim$ perception de changement pour le patient = DMCI
- •Méthode du temps jusqu'à la détérioration d'un score de QdV
 - La DMCI est intégrée à la définition de l'événement (ex: détérioration ≥ 5 patients)



Evaluation QdV/PRO en recherche clinique – aspects logistiquestitutCurie

Before seeing the patient

- Check trial protocol; is completion of QOL forms optional or not?
- Which forms are being used and when are they to be completed?
- Where (clinic, home etc) should the forms be completed?

Explain QOL study to patient

- Study objectives eg patients views before, during & after treatment
- Number of forms and how often they need completing
- How long forms take to complete
- How forms will be given to them and where to complete them

Give out QOL forms

- Go through form instructions eg should answer be circled or ticked
- Answers should be theirs, not influenced by others
- Stress there are no right/wrong answers
- Try to answer all questions even if some seem irrelevant
- If patient needs assistance; read out questions in neutral tone, and do not suggest an answer

Check forms are complete

- Check if any questions have not been answered
- Ask patient to write their initials next to questions they do not want to answer or complete those they overlooked
- Thank them for completing form

Send forms to Trial Centre

- Complete cover sheet and attach to this visits completed forms
- If there is no cover sheet; make a note for the Trial Centre of how, and if, the patient had assistance or the reason why forms were not completed



La Plateforme Qualité de Vie et Cancer



Un réseau de compétences dédié à de la qualité de vie en cancérologie

•Rôle :

Fédérer les compétences des spécialistes de la QdV au niveau national afin d'améliorer l'utilisation, la mesure et l'analyse de la QdV en cancérologie.

Objectif principal:

Favoriser et optimiser l'utilisation de la QdV comme critère de jugement en cancérologie.

• Missions:

- Proposer une **expertise spécifique en QdV** dans le cadre d'études épidémiologiques, d'essais cliniques ou d'études en SHS
- Favoriser le développement de recherches en QdV

•Acteurs :

Épidémiologistes / Biostatisticiens / Méthodologistes / Psychologues de la santé / Economistes de la santé / Sociologues

Soutiens:

Labellisée par la Ligue Nationale Contre le Cancer, soutenue par l'Institut National du Cancer et ses 7 Cancéropôles

Partenariats/Collaborations:

Groupe QdV de l'EORTC, Plateforme PACAN (S. Mathoulin), Plateforme Cognition (F. Joly), divers Registres, AFSOS Unicancer, Groupes coopérateurs (ARCAGY Gineco, FFCD ...)



Equipes - 24 unités de recherche hospitalières et universitaires





Idlir Licaj, PhD

EA 4666, Université d'Amiens

Momar Diouf, PhD

UMR9193 - SCA-Lab, Université Lille 3 Véronique Christophe, PU-PH

Delphine Grynberg, MCU

EA 3832, CETAPS, Université de Rouen

Natacha Heutte, PU-PH

UMR Inserm 1246 - SPHERE, Université de Nantes

Véronique Sébille, PU-PH Philippe Tessier, PU-PH

Qualipsy, Université de Tours

Julien Lejeune, MD

Unité de biométrie, Montpellier Caroline Mollevi, PhD-HDR

Unité de RC et d'Epidémiologie, CLCC, Bordeaux

Simone Mathoulin-Pélissier, PU-PH

Unité de Biostat et Méthodologie - CLCC, Toulouse

Thomas Filleron, PhD, HDR

EA 7411 - CERPPS, Université Toulouse

Florence Sordes, MCU, HDR

Inserm U1219 , Université de Bordeaux

Bruno Quintard, PU-PH

EA 4556 - Epsylon, Université de Montpellier

Florence Cousson-Gélie, PU-PH

Cancéropôle













Grand Ouest ----

Grand Sud

Ouest

ancéropôle

Île-de-France -

EA 4163 - GRePS - Université Lyon 2

Marie Préau, PU Tanguy Leroy, PhD



Inserm CIC-EC 1433, CHRU de Nancy

C ncéropôle Île-de-France

Francis Guillemin, PU-PH Abdou Omorou, PhD

UMQVC, CHRU de Besançon

Amélie Anota, PhD

Unité de Psycho-Oncologie, Curie

Unité de Psycho-Oncologie, GR

Anne Brédart, PhD HDR

Cécile Charles, PhD HDR

Unité Psychologie, HEGP

Cédric Lemogne, MD PhD

Grand

--- PACA

Sarah Dauchy, MD

Nord Ouest

--- CLARA

Unité de Recherche en Epidémiologie et QdV, CGFL, Dijon Sandrine Dabakuyo-Yonli, PhD HDR

Inserm CIC-EC 1432, CHU de Dijon

Christine Binquet, PU-PH

Service d'épidémiologie et biostatistique, CPS, Strasbourg

Michel Velten, PU-PH

EA 3797 - VieFra, Université de Reims Damien Jolly, PU-PH

EA 3279 - CEReSS , Université de Marseille

Pascal Auguier, PU-PH Karine Baumstarck, PhD, PH Zeinab Hamidou, PhD

Thémistoklis Apostolidis, PU-PH

EA 849 - LPS, Aix-en-Provence



CANCÉROPÔLE Est





ORGANIGRAMME DE LA PLATEFORME



RESPONSABLES

Pr. Francis Guillemin, Nancy Pr. Pascal Auquier, Marseille

Secrétaire Général

Sandrine Dabakuyo-Yonli, Dijon

Chef de projet

Sophie Parnalland, Dijon

Conseil Scientifique et Stratégique

BUREAU

Met en œuvre la stratégie scientifique
Statue sur les nouvelles saisines

Ressources opérationnelles

Epidémiologistes, Méthodologistes Statisticiens et Ingénieurs de recherche







COMPOSITIONS DES INSTANCES



1 Instance de décisions

Bureau

Francis Guillemin, Nancy Pascal Auquier, Marseille Sandrine Dabakuyo, Dijon

Amélie Anota, Besançon (Cancéropole Est)
Karine Baumstarck, Marseille (PACA)
Philippe Tessier, Nantes (CGO)
Natacha Heutte, Rouen (CNO)
Marie Préau, Lyon (CLARA)
Anne Brédart, Paris (IDF)
Caroline Mollevi, Montpellier (CGSO)

Réunions mensuelles

1 Instance de conseil

Conseil Scientifique et Stratégique

- Président (depuis 2018): Pr Georges Noel
- <u>Chercheurs</u>: Jean-Marie Boher, Emmanuel Chamorey, Cyrille Delpierre et Benoit Dervaux
- <u>Cliniciens</u>: Jean François Bosset, Jean-Christophe Faivre, Gilles Créhange et Virginie Westeel
- Représentants de Groupes Coopérateurs: Jean-Louis Pujol (IFCT), Eric Pujade-Lauraine (ARCAGY-GINECO), Sylvain Manfredi (FFCD), Gilles Robinet (GFPC), Jean Bourhis et Christian Borel (GORTEC), Mathieu Boone et Florence Laigle-Donadey (ANOCEF), Florence Canouï-Poitrine (PACAN), Alain Monnereau (Francim),
- Patientes: Association Seintinelles

Réunion physique annuelle

Ressources en personnel

1 chef de projet

S. Parnalland (CLCC de Dijon)



1 statisticien

A. Anota (CHRU de Besançon)



2 épidémiologistes

Z. Hamidou (UAM)

A. Omourou (CHRU de Nancy)

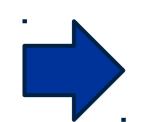






L'expertise proposée par la Plateforme





Apporter une aide aux unités de recherche sur :

- Le design d'études (relecture ou rédaction de protocoles)
- L'analyses de la QdV (relecture ou rédaction de plans d'analyses statistiques, soutien ou réalisation d'analyses statistiques, interprétation de résultats)
- La rédaction d'articles sur la QdV
- L'identification et mise en œuvre d'études ancillaires de QdV dans les essais cliniques





Au-delà du service d'expertise, la Plateforme s'organise autour de 4 axes de recherche



1 - Développement conceptuel et approches intégratives de la QdV

- Aspects conceptuels et analyse des déterminants cliniques, psychologiques, socio-économiques et socio-organisationnels de la QdV
- Aspects métriques et méthodologiques de l'évaluation de la QdV

2 - Validation, sélection et utilisation de questionnaires de QdV

- Développement et validation transculturelle et psychométrique de questionnaires de QdV spécifiques d'une localisation ou d'une prise en charge
- Apport et pertinence de l'évaluation en routine de la QdV

3 - Analyses longitudinales de la QdV

- Améliorer l'analyse de la QdV et la standardisation dans les essais cliniques
- « Response Shift » : occurrence et modalités de prise en compte dans les analyses longitudinales
- Comment gérer les données manquantes
- Chercher le réel sens clinique d'une différence ou d'un changement

4 - Valeur pronostique de la QdV et relation avec les critères cliniques

- Valeur pronostique de la QdV selon la localisation
- Analyse conjointe des récurrences/progressions et de la QdV
- Investigation de la validité de la QdV comme « Surrogate Endpoint » de la survie globale







Les recherches soutenues par la Plateforme

Projets de recherche méthodologique

- •Q-RECIST Développement d'un critère de réponse pour l'analyse longitudinale des données de QdV dans les essais cliniques en cancérologie (Amélie Anota, Besançon)
- •DM et QdV Impact et prise en compte de l'occurrence de données manquantes dans l'analyse longitudinale de la qualité de vie relative à la santé en cancérologie (Amélie Anota, Besançon)
- •MCID-RS Détermination de la différence minimale cliniquement importante d'un score de qualité de vie relative à la santé intégrant l'occurrence de l'effet "Response Shift" (Amélie Anota, Besançon)
- •ONCO-RS Response Shift dans la mesure de la QdV des patients en oncologie et leurs aidants naturels : une étude comparative (Pascal Auquier, AP-HM)
- •Evaluation des modèles de mesure de Rasch pour l'identification des facteurs associés au response shift pour mieux comprendre et gérer l'adaptation des patients à leur maladie cancéreuse (Véronique Sébille, Nantes)
- •LQoL Comparaison de modèles longitudinaux pour l'analyse longitudinale de la QdV par le biais de simulations (Caroline Mollevi, ICM)

Essais cliniques

- •Métal 3 Construction et validation prospective d'un score pronostique afin d'identifier parmi les patientes présentant un cancer du sein métastatique, celles qui bénéficient d'une 3ème ligne de chimiothérapie en terme de survie globale (Florence Dalenc, Toulouse)
- •PREPARE Place de l'intervention gériatrique chez les sujets âgés traités pour un cancer: essai de phase III (Pierre Soubeyran, Bordeaux)
- •COBEQoL Evaluation de l'impact de l'association chimiothérapie et Bevacizumab en 1ère ligne du cancer colorectal métastatique sur la QdV (Christophe Borg, Besançon)
- •CONCORDE Carcinomes Oesophagiens Non opérés traités par Chimiothérapie à base d'Oxaliplatine et Radiothérapie à dose élevée (Gilles Créhange, Dijon)
- •FFCD 0307 Essai intergroupe de phase III de stratégie pour la chimiothérapie des cancers gastriques métastatiques ou localement avancés (Roseline Gimbaud, Toulouse)

Cohortes

- •CANTO Etude multicentrique des toxicités chroniques liées aux traitements du cancer du sein (Fabrice André et Sarah Dauchy, GR)
- •GLIOMES Cohorte prospective de sujets présentant un gliome (Olivier Chinot, AP-HM)

Déterminants des inégalités sociales d'ajustement du patient et de son principal aidant naturel face aux cancers du système nerveux central (Tanguy Leroy, Lyon)

- •LEA Leucémies de l'Enfant et Adolescent (Pascal Auquier, Michel Gérard et Simeoni Marie-Claude, AP-HM)
- •FREGAT Cohorte de patients porteurs d'un cancer œso-gastrique (Guillaume Piessen, CHRU Lille)
- •ICE Cohorte prospective multicentrique d'aidants informels en Bourgogne Franche-Comté (Virginie Nerich, CHU, Besançon)

QdV en routine

•Gyneqol-Pilote: Etude Pilote de la Cohorte Prospective Gyneqol: Qualité de Vie Relative à la santé des Patientes Atteintes de Cancers Gynécologiques (Pr Rajeev RAMANAH, Dr Elsa Kalbacher)





MERCI POUR VOTRE ATTENTION!