

# Essais cliniques ayant pour critère ou co-critère principal la qualité de vie : planification et méthodologie d'analyse longitudinale

**Amélie ANOTA**

Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer  
Unité de Méthodologie et Qualité de Vie en Cancérologie  
CHU de Besançon

# Critères de jugements pour la FDA

**Table 1. A Comparison of Important Cancer Approval Endpoints**

Endpoint	Regulatory Evidence	Study Design	Advantages	Disadvantages
Overall Survival	Clinical benefit for regular approval	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomized studies essential</li> <li>Blinding not essential</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Universally accepted direct measure of benefit</li> <li>Easily measured</li> <li>Precisely measured</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>May involve larger studies</li> <li>May be affected by crossover therapy and sequential therapy</li> <li>Includes noncancer deaths</li> </ul>
Symptom Endpoints (patient-reported outcomes)	Clinical benefit for regular approval	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomized blinded studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patient perspective of direct clinical benefit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blinding is often difficult</li> <li>Data are frequently missing or incomplete</li> <li>Clinical significance of small changes is unknown</li> <li>Multiple analyses</li> <li>Lack of validated instruments</li> </ul>
Disease-Free Survival	Surrogate for accelerated approval or regular approval*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomized studies essential</li> <li>Blinding preferred</li> <li>Blinded review recommended</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Smaller sample size and shorter follow-up necessary compared with survival studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not statistically validated as surrogate for survival in all settings</li> <li>Not precisely measured; subject to assessment bias, particularly in open-label studies</li> <li>Definitions vary among studies</li> </ul>

*Table 1, continued*

Endpoint	Regulatory Evidence	Study Design	Advantages	Disadvantages
Objective Response Rate	Surrogate for accelerated approval or regular approval*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single-arm or randomized studies can be used</li> <li>Blinding preferred in comparative studies</li> <li>Blinded review recommended</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Can be assessed in single-arm studies</li> <li>Assessed earlier and in smaller studies compared with survival studies</li> <li>Effect attributable to drug, not natural history</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not a direct measure of benefit</li> <li>Not a comprehensive measure of drug activity</li> <li>Only a subset of patients who benefit</li> </ul>
Complete Response	Surrogate for accelerated approval or regular approval*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Single-arm or randomized studies can be used</li> <li>Blinding preferred in comparative studies</li> <li>Blinded review recommended</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Can be assessed in single-arm studies</li> <li>Durable complete responses can represent clinical benefit</li> <li>Assessed earlier and in smaller studies compared with survival studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not a direct measure of benefit in all cases</li> <li>Not a comprehensive measure of drug activity</li> <li>Small subset of patients with benefit</li> </ul>
Progression-Free Survival (includes all deaths) or Time to Progression (deaths before progression censored)	Surrogate for accelerated approval or regular approval*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomized studies essential</li> <li>Blinding preferred</li> <li>Blinded review recommended</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Smaller sample size and shorter follow-up necessary compared with survival studies</li> <li>Measurement of stable disease included</li> <li>Not affected by crossover or subsequent therapies</li> <li>Generally based on objective and quantitative assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not statistically validated as surrogate for survival in all settings</li> <li>Not precisely measured; subject to assessment bias particularly in open-label studies</li> <li>Definitions vary among studies</li> <li>Frequent radiological or other assessments</li> <li>Involves balanced timing of assessments among treatment arms</li> </ul>

1<sup>er</sup> : survie globale  
2<sup>nd</sup>: PRO/QdV

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

## Call for Clarity in the Reporting of Benefit Associated With Anticancer Therapies

*Christopher M. Booth, Pavlo Ohorodnyk,  
and Elizabeth A. Eisenhauer*

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Queen's University,  
Kingston, Ontario, Canada

Despite its original definition, in the modern era of targeted therapy clinical benefit is often used in this journal and elsewhere to describe a decrease in tumor size or stable disease for a minimum period of time.<sup>5-8</sup> We suggest that whether such patients experience true clinical benefit depends on whether they also have improvement in the duration and/or quality of survival.

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.



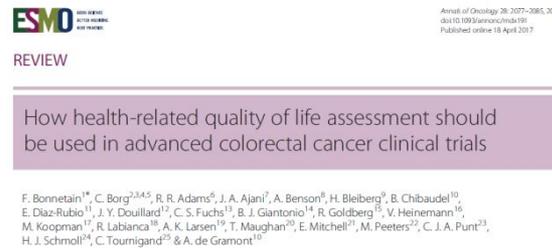
**The real objective of the treatment is to improve  
Survival duration and/or Quality of life**

# QdV comme critère principal ou co-primary : dans quelles situations?

➤ Population personnes âgées

➤ Cas spécifique de la fin de vie

➤ Recommandations dans certaines localisations et situations thérapeutiques



➤ Soins de support : objectif 1<sup>er</sup> la QdV puis l'OS





Position Paper

**EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient**

A. G. Pallis<sup>a\*</sup>, C. Fortpied<sup>b</sup>, U. Wedding<sup>c</sup>, M. C. Van Nes<sup>d</sup>, B. Penninckx<sup>e</sup>, A. Ring<sup>f</sup>, D. Lacombe<sup>g</sup>, S. Monfardini<sup>h</sup>, P. Scalliet<sup>g</sup>, H. Wildiers<sup>h</sup>



**The EORTC Cancer in the Elderly Task Force, a Protostar for EORTC's future**

Hans Wildiers<sup>a\*</sup>, Etienne Brain<sup>b</sup>, Bjorn Penninckx<sup>c</sup>, Alistair Ring<sup>d</sup>, Lazzaro Repetto<sup>e</sup>, Pierre Soubeyran<sup>f</sup>, Silvio Monfardini<sup>g</sup>, Matti Aapro<sup>h</sup>, Ulrich Wedding<sup>i</sup>

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

A. G. Pallis<sup>1\*</sup>, A. Ring<sup>2</sup>, C. Fortpied<sup>3</sup>, B. Penninckx<sup>4</sup>, M. C. Van Nes<sup>5</sup>, U. Wedding<sup>6</sup>, G. vonMinckwitz<sup>7</sup>, C. D. Johnson<sup>8</sup>, L. Wyld<sup>9</sup>, A. Timmer-Bonte<sup>10</sup>, F. Bonnetain<sup>11</sup>, L. Repetto<sup>12</sup>, M. Aapro<sup>13</sup>, A. Luciani<sup>14</sup> & H. Wildiers<sup>15</sup> on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force

**Objectif:** 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

Besides the 'classical' efficacy end points (overall survival, time to tumor progression, progression-free survival), cancer clinical trials in the older patients should have an assessment of the impact of treatment on QoL, functional status and independence of the patient. These issues could be incorporated either as co-primary end points or as composite end points (in combination with efficacy end points)



Pour les essais cliniques en oncogériatrie  
La QdV doit être un co-primary ou critère composite

# Recommandations pour le mCRC

Clinical Therapeutics/Volume 39, Number 11, 2017



Annals of Oncology 28: 2077–2085, 2017  
doi:10.1093/annonc/mdx191  
Published online 18 April 2017

REVIEW

How health-related quality of life assessment should be used in advanced colorectal cancer clinical trials

F. Bonnetain<sup>1\*</sup>, C. Borg<sup>2,3,4,5</sup>, R. R. Adams<sup>6</sup>, J. A. Ajani<sup>7</sup>, A. Benson<sup>8</sup>, H. Bleiberg<sup>9</sup>, B. Chibaudel<sup>10</sup>, E. Diaz-Rubio<sup>11</sup>, J. Y. Douillard<sup>12</sup>, C. S. Fuchs<sup>13</sup>, B. J. Giannoni<sup>14</sup>, R. Goldberg<sup>15</sup>, V. Heinemann<sup>16</sup>, M. Koopman<sup>17</sup>, R. Labianca<sup>18</sup>, A. K. Larsen<sup>19</sup>, T. Maughan<sup>20</sup>, E. Mitchell<sup>21</sup>, M. Peeters<sup>22</sup>, C. J. A. Punt<sup>23</sup>, H. J. Schmoll<sup>24</sup>, C. Tournigand<sup>25</sup> & A. de Gramont<sup>10</sup>

## Moving Beyond Conventional Clinical Trial End Points in Treatment-refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Composite Quality-of-life and Symptom Control End Point



Jun Gong, MD<sup>1</sup>; Daniel Wu, MD<sup>2</sup>; Jeremy Chuang, MD<sup>2</sup>; Richard Tuli, MD, PhD<sup>3</sup>; John Simard, PhD<sup>4</sup>; and Andrew Hendifar, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, City of Hope National Medical Center, Duarte, California;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California; <sup>3</sup>Gastrointestinal and Neuroendocrine Malignancies, Samuel Oschin Cancer Center, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California; and <sup>4</sup>Xbiotech, Austin, Texas

## Suggestions for future mCRC trials

Considering the above, we propose the following for future mCRC clinical trials:

1. HRQoL should be strongly considered as a co-primary end point alongside a tumor-based parameters such as PFS in the first-line and later settings [60, 105]. Appropriate investment and strategies to ensure completion of data collection and minimization of drop out is critical.
2. HRQoL could be used as a composite end point with tumor parameters when: treatment effects on each component of end point is expected to be of similar efficacy, treatment is expected to have long-term negative effects on patients HRQoL, and treatment effects are estimated to be small, but clinically meaningful. This approach would ensure adequate sample size for meaningful HRQoL assessments.

# Recommandations pour le cancer de l'ovaire

European Journal of Cancer 78 (2017) 133–138



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejccancer.com](http://www.ejccancer.com)



Current Perspective

Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recommendations on incorporating patient-reported outcomes in clinical trials in epithelial ovarian cancer



Florence Joly <sup>a,\*</sup>, Felix Hilpert <sup>b</sup>, Aikou Okamoto <sup>c</sup>, Gavin Stuart <sup>d</sup>, Kasunori Ochiai <sup>e</sup>, Michael Friedlander <sup>e</sup> on behalf of the participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference

and inform the statistical analysis plan. There was agreement that PFS supported by PROs should be the primary end-point in the subset of patients with late relapse (platinum sensitive) and that PFS alone was not sufficient as the primary end-point of clinical trials in patients with platinum-resistant/refractory EOC and PROs should be included as either the primary/co-primary end-point [22]. There was interest in exploring novel approaches to analyse the impact of palliative chemotherapy such as TUDD (time until definitive deterioration of HRQoL), which has been reported in patients with pancreatic cancer [3]. There was unani-



Pour les patientes résistantes aux sels de platine:  
La QdV doit être considérée comme critère principal ou co-critère principal

# Primary ou co-primary

## Health-related quality of life in brain tumor patients: as an endpoint in clinical trials and its value in clinical care

Linda Dirven<sup>a</sup>, Johan A.F. Koekkoek<sup>a,b</sup>, Jaap C. Reijneveld<sup>c,d</sup> and Martin J.B. Taphoorn<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>b</sup>Department of Neurology, Medical Center Haaglanden, The Hague, The Netherlands; <sup>c</sup>Department of Neurology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; <sup>d</sup>Department of Neurology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

- Si QdV en critère principal:

Limites/challenges de la QdV:

Published Ahead of Print on April 18, 2016 as 10.1200/JCO.2014.56.7974  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.7974>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

STATISTICS IN BRIEF

Statistical Challenges in the Analysis of Health-Related  
Quality of Life in Cancer Clinical Trials

Franck Bonnetain, Frédéric Fiteni, Fabio Effica, and Amélie Anota

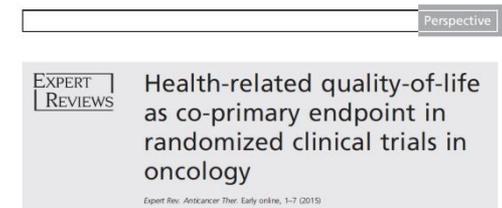
- Occurrence des données manquantes
- Difficulté dans le choix de la méthode d'analyse et l'interprétation des résultats

- Compromis:

QdV en co-primary (... dans ce cas NSN adapté) ou composite



Quel co-critère? Généralement la PFS ou l'OS



Frédéric Fiteni<sup>1,2</sup>,  
Alhousseiny Pam<sup>1,3,4</sup>,  
Amélie Anota<sup>1,3,4</sup>

Overall survival (OS) has been considered as the most relevant primary endpoint but trials using OS often require large numbers of patients and long-term follow-up. Therefore composite endpoints, which are assessed earlier, are frequently used as primary endpoint but

# Co-primary ou critère composite?

- Si co-primary :

Ajustement du taux d'erreur de type I



Donc augmentation du nombre de sujets nécessaires (NSN)

- Critère hiérarchique: Non infériorité sur l'OS/PFS puis supériorité sur la QdV
- Si critère composite:

Chaque composante associée doit être licite d'un point de vue bénéfique clinique pour le patient



construction d'un critère composite valide  
e.g **survie** sans détérioration **QdV**



Association de 2 critères cliniques

# QdV multidimensionnelle

- Choix de(s) la dimension(s) cible(s) au regard de l'effet attendu
- Différence attendue en terme de MCID
- Si plusieurs dimensions ciblées: ajustement du risque d'erreur à prévoir également au sein des échelles (svt Bonferroni utilisé)



Règle décisionnelle ?



**Généralement « single sufficient decision rule » :**  
amélioration d'au moins une des dimensions ciblées  
sans détérioration d'au moins une des autres dimensions

Perspective

EXPERT REVIEWS

Health-related quality-of-life as co-primary endpoint in randomized clinical trials in oncology

Expert Rev. Anticancer Ther. Early online, 1-7 (2015)

Frédéric Fiteni<sup>1,2</sup>,  
Alhousseiny Pam<sup>1</sup>,  
Amelie Anota<sup>1,3,4</sup>

Overall survival (OS) has been considered as the most relevant primary endpoint but trials using OS often require large numbers of patients and long-term follow-up. Therefore composite endpoints, which are assessed earlier, are frequently used as primary endpoint but

# Planification

- Choix du(des) **questionnaire(s)** et **dimension(s)** cible(s)  
 généralement entre 1 et 5 dimensions
- **Temps de mesure**: équilibre à trouver entre
  - suffisamment de temps de mesure pour capter la MCID, ne pas surestimer le temps jusqu'à détérioration
  - ... mais pas trop afin d'éviter les données manquantes, en particulier pour le temps de mesure d'intérêt pour le critère principal
- Déterminer un NSN adapté en ne sous-estimant pas le pourcentage de drop out

# Détermination du NSN

- Solution de « facilité » :
  - Différence de QdV entre les deux bras de traitement à un temps de mesure donné selon la MCID



Considère le niveau de QdV comparable entre les deux bras de traitement à baseline (censé être assuré par la randomisation)

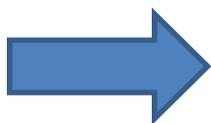


- Ajout de la QdV à baseline en critère de stratification
- Ajustement sur le score à l'inclusion

Limite : ne tient pas compte de la cinétique de QdV entre les 2 temps de mesure

# Détermination du NSN

- Solution 2: modèle mixte ?
  - modèle d'analyse longitudinale type modèle linéaire mixte ou IRT longitudinal
  - problématique: NSN difficile à déterminer et prise en compte MCID → encore peu exploré en pratique
- Solution ultime : méthode du temps jusqu'à détérioration (TTD)
  - Nécessite des hypothèses, donc des données publiées à disposition
  - Variabilité de la définition du TTD et dépendant des temps de mesure



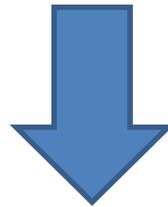
Prévoir suffisamment de temps de mesure pour mesurer précisément le TTD

# Définition de la population d'analyse

Population en intention de traitée recommandée pour les RCTs:

- Tous les patients randomisés quel que soit le respect des critères d'éligibilité et le traitement reçu

En QdV, nécessité d'avoir le score à baseline comme référence



Published Ahead of Print on April 18, 2016 as 10.1200/JCO.2014.56.7974  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.7974>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

STATISTICS IN BRIEF

Statistical Challenges in the Analysis of Health-Related  
Quality of Life in Cancer Clinical Trials

*Franck Bonnetain, Frédéric Fiteni, Fabio Efficace, and Amélie Anota*

Nécessité de proposer une analyse en ITT modifiée:  
Tous les patients ITT avec au moins un score disponible à baseline  
(et au temps d'intérêt)



Ne pas sous estimer le pourcentage de données non exploitables  
(patients sans questionnaire à baseline et perdus de vue)

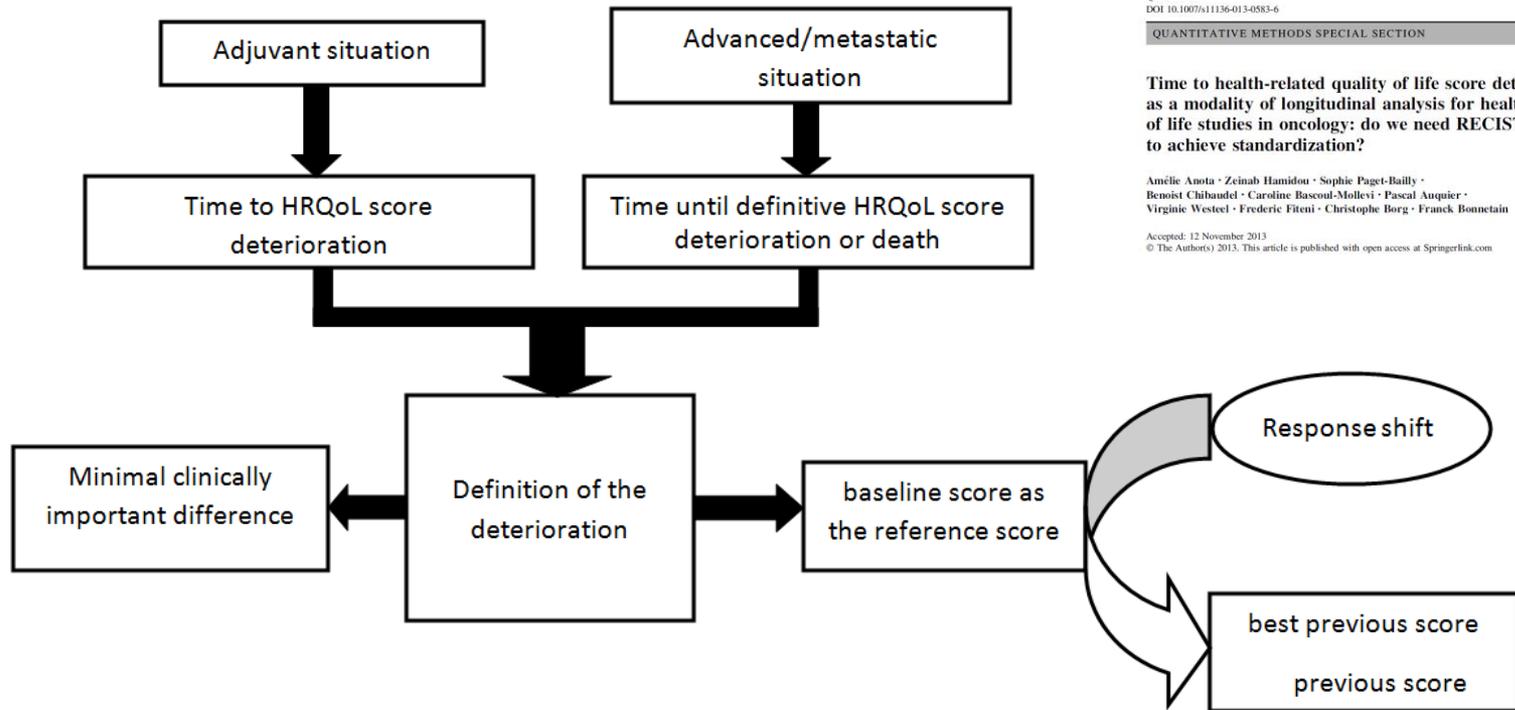
# Méthodologie d'analyse longitudinale

- Analyses selon design retenu
- Si design selon  $\Delta$  de QdV à un temps donné:  
Prévoir une analyse longitudinale en secondaire pour valider évolution de la QdV en prenant compte tous les temps de mesure
- Méthodes d'analyse longitudinale:
  - Modèle linéaire mixte mais MCID?
  - Temps jusqu'à détérioration

# Temps jusqu'à détérioration

- Proposée depuis une 10<sup>e</sup> d'années
- Méthode de plus en plus utilisée pour l'analyse des données de QdV dans les essais de phase III en oncologie
- Méthode de type temps jusqu'à évènement
- Très attractive pour les cliniciens (médiane de détérioration, HR, courbes de Kaplan-Meier, ...)
- Le sens clinique des résultats est assurée puisque la MCID est intégrée dans la définition
- Mais requière une définition de l'évènement

# Recommandations proposées sur le choix de la définition selon les situations



Qual Life Res  
DOI 10.1007/s11136-013-0583-6

QUANTITATIVE METHODS SPECIAL SECTION

Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization?

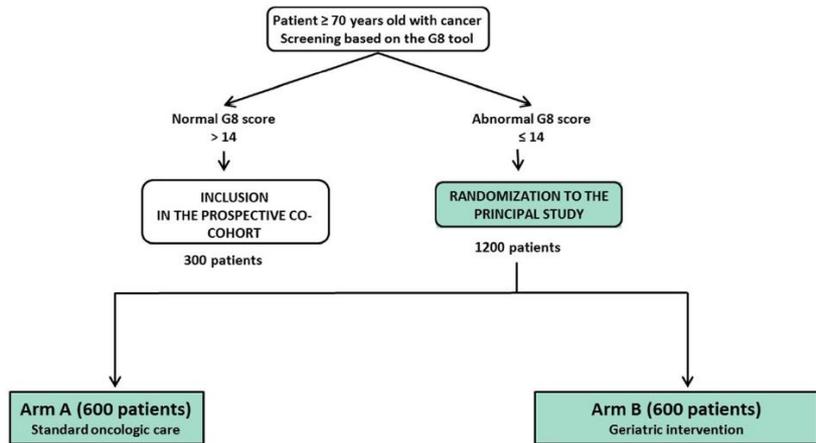
Amélie Anota · Zeinab Hamidou · Sophie Paget-Bailly ·  
Benoist Chibaudel · Caroline Basoul-Mollevis · Pascal Auquier ·  
Virginie Westeel · Frédéric Fiteni · Christophe Borg · Franck Bonnetain

Accepted: 12 November 2013  
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Définition adaptée à la situation thérapeutique:

- « Reversible QoL » détérioration pour les tumeurs résécables
- « Absorbing state » les situations avancées= definitive deterioration including death

# PREPARE: Place de l'intervention gériatrique chez les sujets âgés traités pour un cancer - essai de phase III



Soubeyran et al. *BMC Cancer* (2016) 16:932  
DOI 10.1186/s12885-016-2927-4

BMC Cancer

STUDY PROTOCOL

Open Access



Role of geriatric intervention in the treatment of older patients with cancer: rationale and design of a phase III multicenter trial

Pierre Soubeyran<sup>1,2,3,11\*</sup>, Catherine Terret<sup>4</sup>, Carine Bellera<sup>5,6,7</sup>, Franck Bonnetain<sup>8</sup>, Olivier Saint Jean<sup>9</sup>, Angéline Galvin<sup>3,6</sup>, Camille Chakiba<sup>1,3</sup>, Marie-Dominique Zwolakowski<sup>1</sup>, Simone Mathoulin-Pélissier<sup>2,5,6,7</sup> and Muriel Rainfray<sup>2,3,7,10</sup>

**Objectif:** comparer l'efficacité de 2 stratégies de traitement :

- prise en charge usuelle vs. intervention gériatrique
- chez des patients âgés  $\geq 70$  ans traités pour un cancer
- détectés par le questionnaire G8 comme étant « à risque / nécessitant une intervention gériatrique »

**Co-critère de jugement principal:** Survie globale et QdV à 1 an

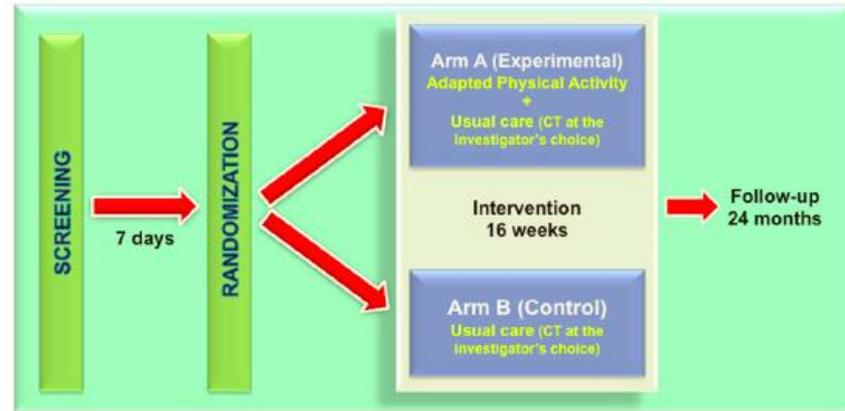
- 3 dimensions de QdV ciblées: QdV globale, physique et émotionnelle du QLQ-C30
- Règle décisionnelle single sufficient

Impact sur les dimensions de QdV du module QLQ-ELD14 étudié en critère secondaire

# Activité physique adaptée

Rationale and design of the Adapted Physical Activity in advanced Pancreatic Cancer patients (APACaP) GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) trial: study protocol for a randomized controlled trial

Cindy Neuzillet<sup>1\*</sup>, Mathieu Vergnault<sup>2</sup>, Franck Bonnetain<sup>3</sup> and Pascal Hammel<sup>1</sup>



Co-critère de jugement principal à M4:

- Fatigue : dimension fatigue physique du questionnaire MFI-20
- QdV: QdV globale, fatigue, douleur et fonctionnement physique du QLQ-C30
- $\alpha = 1\%$  (Bonferroni),  $\beta=20\%$ , MCID = 2 (MFI-20), 5 (QLQ-C30), 5% de drop out

➡ 200 patients à inclure, A.I. à mi-inclusion

Suite à l'A.I: trop peu de questionnaires exploitables à M4 , nettement supérieur à 5%  
Nb de questionnaires (QLQ-C30, mfi20 , HADS, etc) et nb de temps de mesure trop importants



- % de drop out revu à la hausse
- Réduction du nb de questionnaires à chaque temps de mesure
- management accru pour le bon recueil des questionnaire



## Prise en compte de ces difficultés rencontrées dans l'essai APACAPOP

### APACAPOP: Etude multicentrique de phase II randomisée d'évaluation d'un programme d'Activité Physique Adaptée chez des patients ayant un Cancer du Pancréas Oopéré

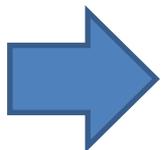


Financement Fondation ARC

Objectif principal: Evaluer l'efficacité d'une intervention d'APA de 6 mois, selon un programme non-supervisé ou supervisé, sur la QdV à 6 mois (M6) chez des patients ayant un cancer du pancréas opéré

Co-critère de jugement principal:

- A la fin des 6 mois d'intervention
- 4 dimensions cibles:
  - QdV globale, fatigue, douleur et fonctionnement physique du QLQ-C30
- QLQ-PAN26 et QLQ-FA12 critères de jugement secondaires



252 patients en 3 ans (ratio 1:1:1): 84 patients par bras

**20%** de drop out prévu

Design allégé (nb de questionnaires et temps de mesure)

# Phase palliative

## STUDY PROTOCOL

## Open Access

Parenteral nutrition at the palliative phase of advanced cancer: the ALIM-K study protocol for a randomized controlled trial

Lionel Pazart<sup>1\*</sup>, Elodie Cretin<sup>1,2,3,7</sup>, Ghislain Grodard<sup>6</sup>, Cecile Cornet<sup>1,2,3</sup>, Florence Mathieu-Nicot<sup>1,2,3,4</sup>, Franck Bonnetain<sup>8,9</sup>, Mariette Mercier<sup>8,9</sup>, Patrice Cuyenet<sup>4</sup>, Carole Bouleuc<sup>5</sup>, Regis Aubry<sup>1,2,3</sup> and the ALIM-K study investigational group<sup>10</sup>

Calcul du NSN :  $\Delta$  de QdV à 2 mois (physique, QdV, fatigue), MCID= 10 points



Trop peu de patients évaluable à 2 mois

Design non adapté à la population : les décès doivent être pris en compte



Switch de critère de jugement principal pour la  
**survie sans détérioration de la QdV**

# Nouvelles hypothèses

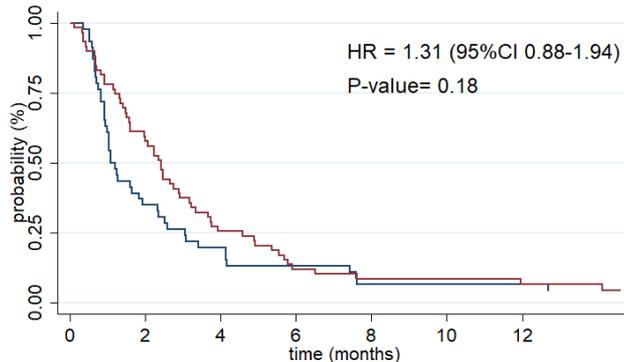
- Une amélioration de la médiane de QFS de 1 mois à 2 mois pourrait être considérée comme cliniquement pertinente
- Hazard Ratio de 0.5 ( $H_0 : HR = 1 / H_1 : HR = 0.5$ ).
- Risque  $\alpha$  bilatéral de 0.016 (ajustement de Bonferroni 3 dimensions)
- Puissance statistique de 80%
- N=96 patients avec un recul minimum de 2 mois pour le dernier patient afin d'observer les **89 évènements requis**.

Total: 106 patients (10% de perdu de vue et switch de bras (randomisation de Zelen))

- Règle de décision « co-primary single sufficient »

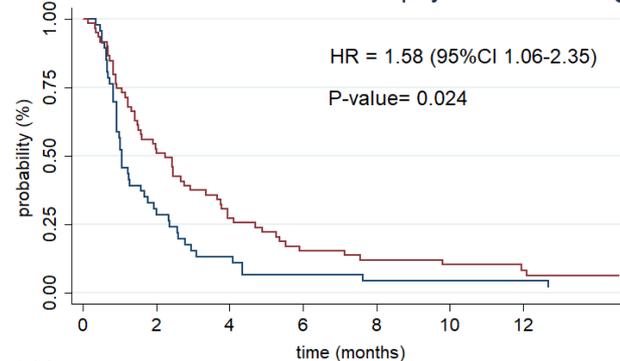
# Résultats présentés à l'ASCO 2018

Deterioration-free survival of Global Health Status



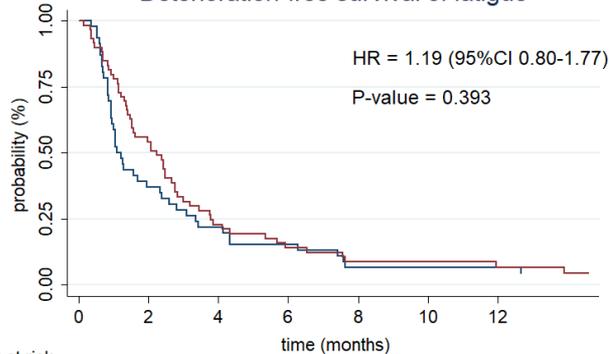
Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
PN arm	47	16	9	6	3	3	3	3
OF arm	60	35	15	7	5	5	5	3

Deterioration-free survival of physical functioning



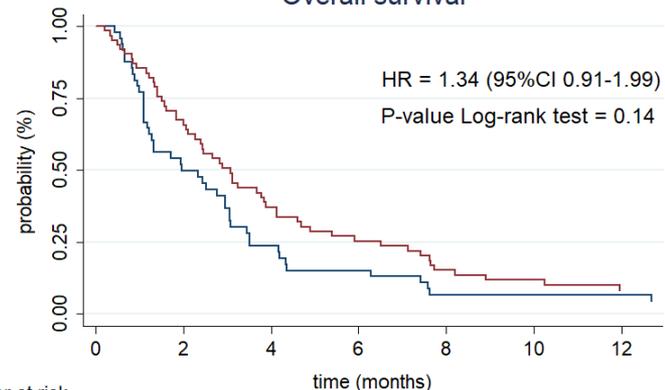
Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
PN arm	47	14	6	3	2	2	2	2
OF arm	60	31	16	9	7	6	4	4

Deterioration-free survival of fatigue



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
PN arm	47	17	10	7	3	3	3	3
OF arm	60	32	13	8	5	5	5	3

Overall survival



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12
PN arm	48	23	11	7	3	3	3	3
OF arm	63	41	22	15	9	7	4	4



Validation de la QdV en critère principal composite avec l'OS

## SENTICOL III : Validation prospective internationale de la biopsie du ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin (PHRC-K 2016)

The primary objective is a « **co-primary** » **objective** regarding **Disease Free Survival** (DFS) (non-inferiority of SLN vs SLN + PLN) and **Health Related Quality of Life** (HRQoL: EORTC QLQC 30 & QLQ-CX24 with 3 targeted dimensions: pain, global health score and physical functioning at 3 years) (superiority of SLN biopsy in pN0 patients after SLN biopsy versus SLN biopsy + PLN).

The hypothesis is that SLN biopsy alone provides similar DFS and better quality of life.

Co primary design: Gatekeeping procedure to control alpha type one error (1<sup>st</sup> DFS and then HR-QoL if H0 for Non inferiority has been rejected).

Protocole présenté à l'ASCO 2018

# Perspectives d'amélioration

- Qu'est ce qui pourra faciliter l'utilisation de la QdV en critère principal ?
- **SISAQOL** international standards
- **QRECIST**: développement d'un critère de réponse pour la QdV pour l'analyse longitudinale dans les essais cliniques (UMQVC, PF QdV, EORTC, Mayo Clinic)



Personal View

Article

CLINICAL TRIALS

Clinical Trials  
1-7  
© The Author(s) 2018  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/1740774518795637  
journals.sagepub.com/home/ctj  
SAGE



Moving forward toward standardizing analysis of quality of life data in randomized cancer clinical trials

Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards

Andrew Bottomley, Madeline Fu, Jeff Olson, Ethan Basch, Frank Bonnetain, Malvica Calvert, Alison Campbell, Charles Cleeland, Kim Cook, Lawrence Coates, Amylin Clark, Nancy Denko, Hans-Henning Fidder, Carolyn Gentry, Lee Grunewald, Ingrid Griebler, Margot Guarnotta, Jean-Henri Hannou, Braden King, Patrick Kuvshinov, Michael Kvaloy, Daniel L. Rubin, Chances Mbarika, Sarah A. Mitchell, Cecilia Morones, Jemima Muzari, Daniel O'Connor, Kathy Oliver, Elizabeth Paul-Caus, Martin Piccart, Francisco J. Pineda, Charles Quinn, Jing C. Rejzender, Christoph Schumacher, Arjun Srinivas, Andrew W. Slevin, Sherry S. Tang, Catherine Topley, and Corina Williams, and Corina Williams, for the Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data (SISAQOL) consortium

Permettra de simplifier la détermination du NSN et l'interprétation des résultats

Published Ahead of Print on April 18, 2016 as 10.1200/JCO.2014.56.7974  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.7974>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY STATISTICS IN BRIEF

Statistical Challenges in the Analysis of Health-Related Quality of Life in Cancer Clinical Trials  
Frank Bonnetain, Frédéric Florn, Fabio Efficace, and Anette Antos