



CCRm en 2^{ème} ligne

Quand la qualité de vie compte

Dr Olivier Dubreuil
Oncologie Digestive
Hôpital Pitié-Salpêtrière

Disclosures

Honoraria/consulting: Amgen, Merck, Roche, Sanofi, Servier

Travels: Amgen, Merck, Roche, Sanofi

« Sanofi ne recommande en aucun cas l'usage des produits en dehors de leurs indications approuvées par leurs AMM [« par leur marquage CE » s'il s'agit de dispositifs médicaux (DM)]. Merci de consulter le résumé des caractéristiques du produit [« la notice technique » pour les DM) avant de les prescrire. Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement, et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique. »

William Osler (1849-1919)

***...the person who takes medicine must recover twice, once
from the disease,
and once from the medicine.***

La qualité de vie (QoL) est-elle souvent étudiée en Oncologie?

- Phases III randomisées testant une molécule pour une tumeur solide
 - *(exceptés soins de support)*
- Entre 2012 et 2016
- Dans 11 journaux
 - *Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology, JAMA Oncology, Journal of the National Cancer Institute, Annals of Oncology, European Journal of Cancer, British Journal of Cancer and Cancer, New England Journal of Medicine, Lancet and JAMA*

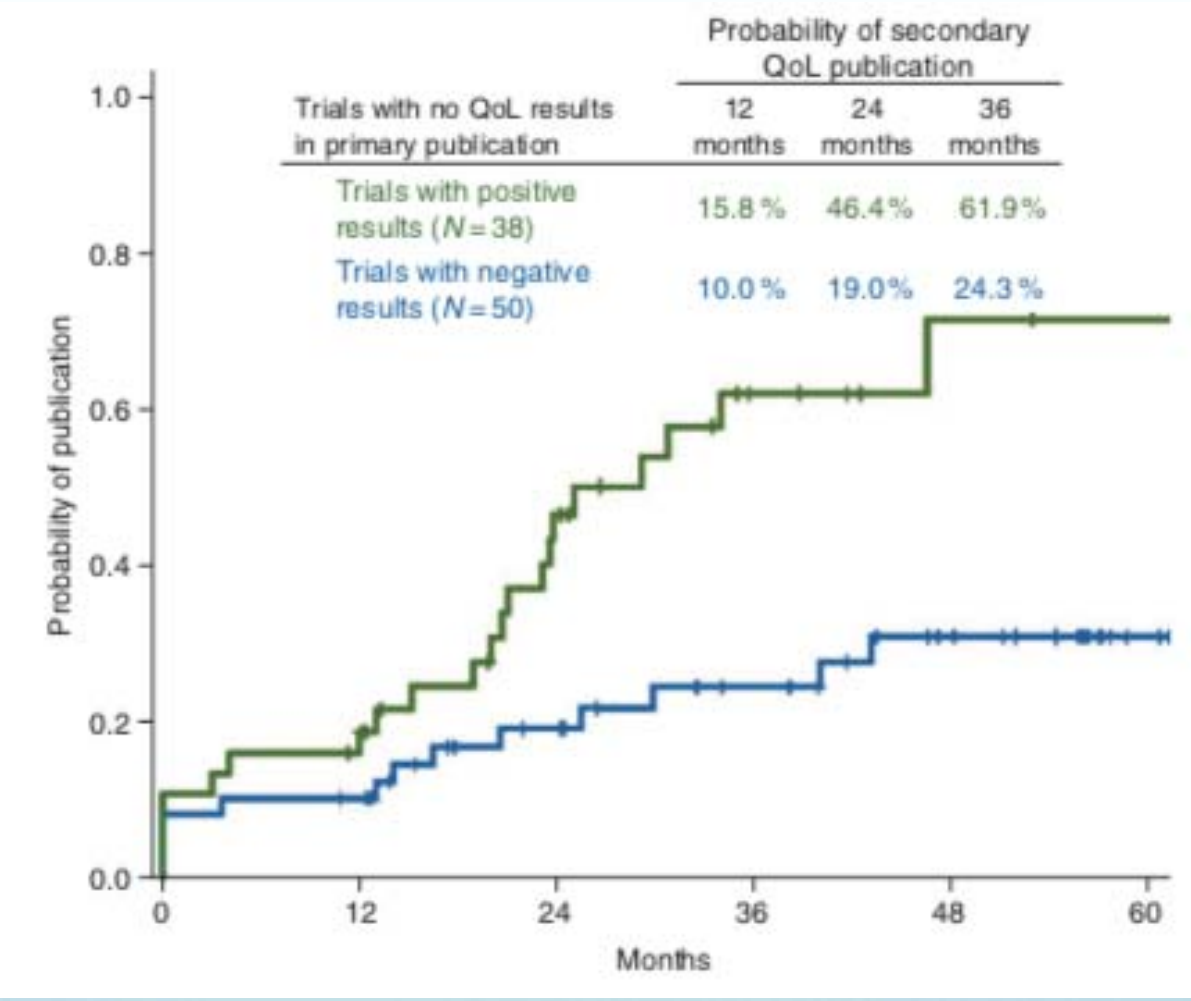
Quelle est la prévalence de la QoL comme objectif principal ou secondaire dans ces essais?

Table 2. Inclusion of health-related

Whole series

Table 3. Details about health-related

Whole series



Publication

Primary end point (%) QoL not included among end points n (%)

210 (47.1)

Primary end point

QoL results absent in primary publication n (%)

88 (38.1)

Quels sont les outils pour mesurer la QoL?

- Outils de mesure généraux
- EQ-5D (qualité de vie générale)
- QLQ-C30 (cancer) 30 questions
- FACT-G (cancer) 37 questions
 - *Ces 2 derniers ayant des spécificités en fonction des organes (colon, œsophage...)*
 - *K Colon: FACT-C, QLQ-CR29*
- Patients Reported Outcomes (PRO)+++

EQ-5D

Mobilité	<ol style="list-style-type: none">1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied.2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied.3. Je suis obligé(e) de rester alité(e).
Autonomie de la personne	<ol style="list-style-type: none">1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi.2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e).3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).
Activités courantes	<ol style="list-style-type: none">1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes (e.g. travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs).2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes.3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.
Douleurs/gêne	<ol style="list-style-type: none">1. Je n'ai ni douleurs ni gêne.2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s).3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).
Anxiété/Dépression	<ol style="list-style-type: none">1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e).2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e).3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e).

QLQ-CR29

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
43. Were you worried about your health in the future?	1	2	3	4
44. Have you worried about your weight?	1	2	3	4
45. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
46. Have you been feeling less feminine/masculine as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
47. Have you been dissatisfied with your body?	1	2	3	4
48. Do you have a stoma bag (colostomy/ileostomy)? (please circle the correct answer)	Yes		No	

Please go on to the next page

ENGLISH

During the past week:

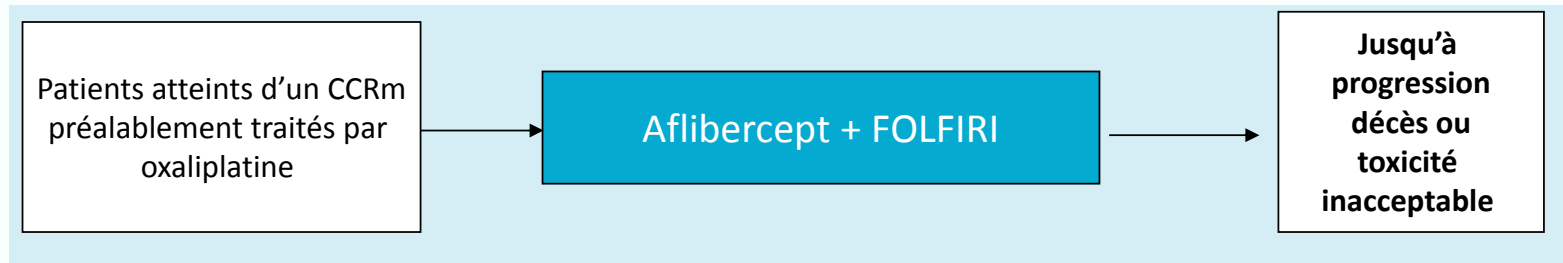
	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
Answer these questions ONLY IF YOU HAVE A STOMA BAG, if not please continue below:				
49. Have you had unintentional release of gas/flatulence from your stoma bag?	1	2	3	4
50. Have you had leakage of stools from your stoma bag?	1	2	3	4
51. Have you had sore skin around your stoma?	1	2	3	4
52. Did frequent bag changes occur during the day?	1	2	3	4
53. Did frequent bag changes occur during the night?	1	2	3	4

Quels sont les résultats de QoL en
2^{ème} ligne de CCRm?

Résultats de l'étude AFEQT

Evaluation de la Tolérance et de la Qualité de vie
de l'Aflibercept en association
au FOLFIRI

Méthodologie



- Etude prospective, multicentrique, ouverte, à un seul bras évaluant la tolérance et la qualité de vie de l'Aflibercept en association au FOLFIRI,
- L'étude R-AFEQT était une étude rétrospective multicentrique, dont le but était de collecter des données d'efficacité et de suivi des patients précédemment inclus dans l'étude AFEQT.

Les Objectifs de l'étude

- **Objectif principal de l'étude :**

- Evaluer la **tolérance** de l'association aflibercept + FOLFIRI chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine (population similaire à celle de l'étude VELOUR)

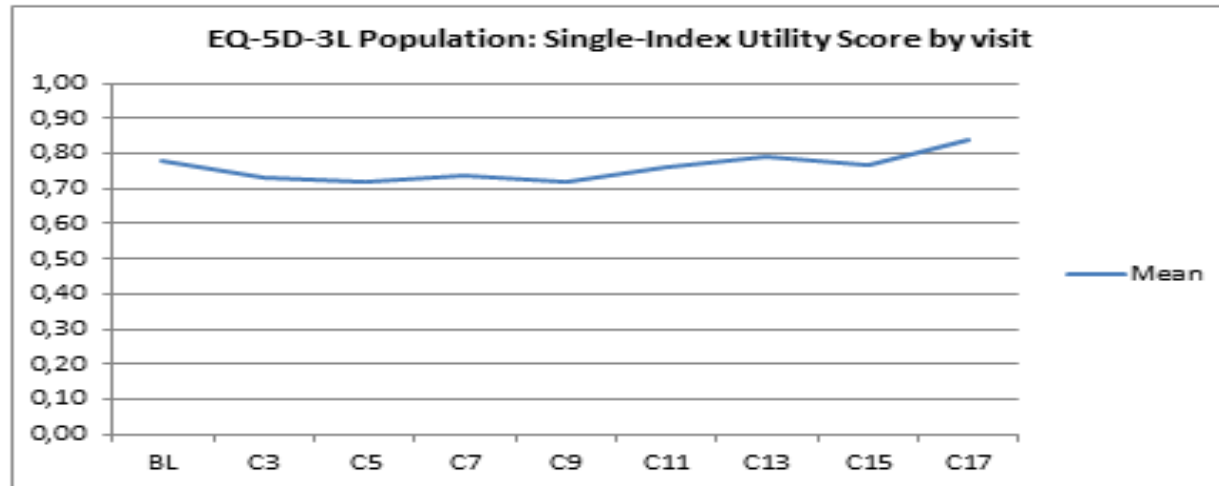
- **Objectif secondaire de l'étude :**

- Evaluer la qualité de vie (**HRQoL**) par l'analyse de l'évolution des scores de qualité de vie: **EQ-5D** (qualité de vie générale) et **QLQ-C30** (spécifique aux patients atteints de cancer)

AFEQT: Caractéristiques des patients

N = 175	
Age (années)	
< 65 ans	80/175 (45,7%)
≥ 65 ans et < 75 ans	60/175 (34,3%)
>75 ans	35/175 (20,0%)
Sexe :	
Femmes	77/175 (44,0%)
Hommes	98/175 (56,0%)
Performans Status :	
PS=0	84/175 (48%)
PS = 1	91/175 (52%)
Localisation de la tumeur initiale	
Colon	98/175 (56,0%)
Recto sigmoïde	44/175 (25,1%)
Rectum	33/175 (18,9%)
Organes avec métastases à l'inclusion	
1	82/175 (46,9%)
>1	93/175 (53,1%)

AFEQT: Résultats pour le questionnaire EQ-5D



EQ-5D population (N=148)

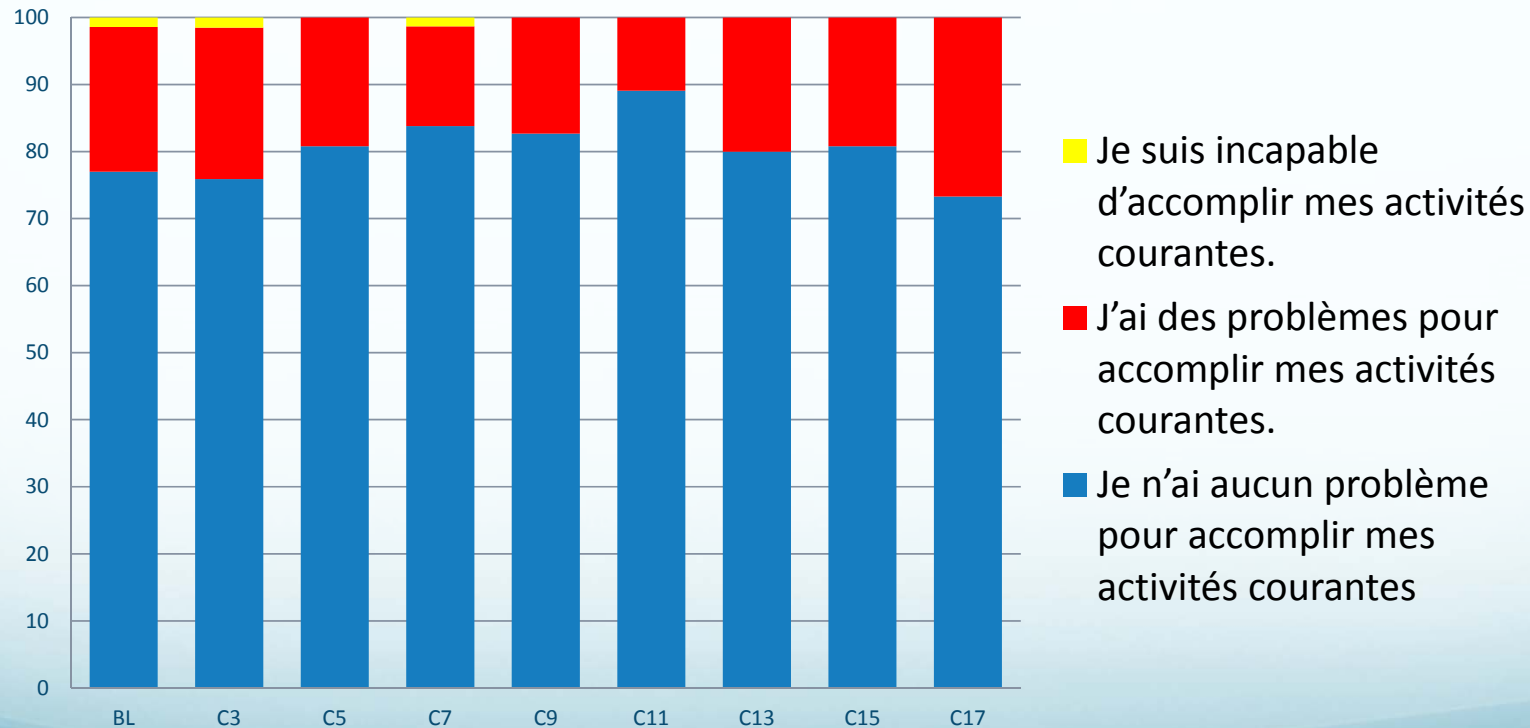
	BL	C3	C5	C7	C9	C11	C13	C15	C17
n	148	127	96	72	49	43	24	25	15
Mean	0,78	0,73	0,72	0,74	0,72	0,76	0,79	0,77	0,84
95%CI Min	0,74	0,69	0,67	0,69	0,65	0,7	0,73	0,69	0,76
95%CI Max	0,91	0,79	0,77	0,79	0,79	0,83	0,85	0,86	0,92

Le score maximum de 1 indique la pleine santé. Le score minimum de 0 correspond à «mort»
 Une variation du score doit présenter une différence minimale supérieure ou égale à 0,08 points pour être généralement perçue comme cliniquement pertinente du score moyen de qualité de vie

AFEQT les résultats pour le questionnaire EQ-5D

Gestion des activités courantes

EQ-5D-3L Population: activités courantes
score par visites



AFEQT Les résultats pour le questionnaire EQ-5D

Douleurs et gênes

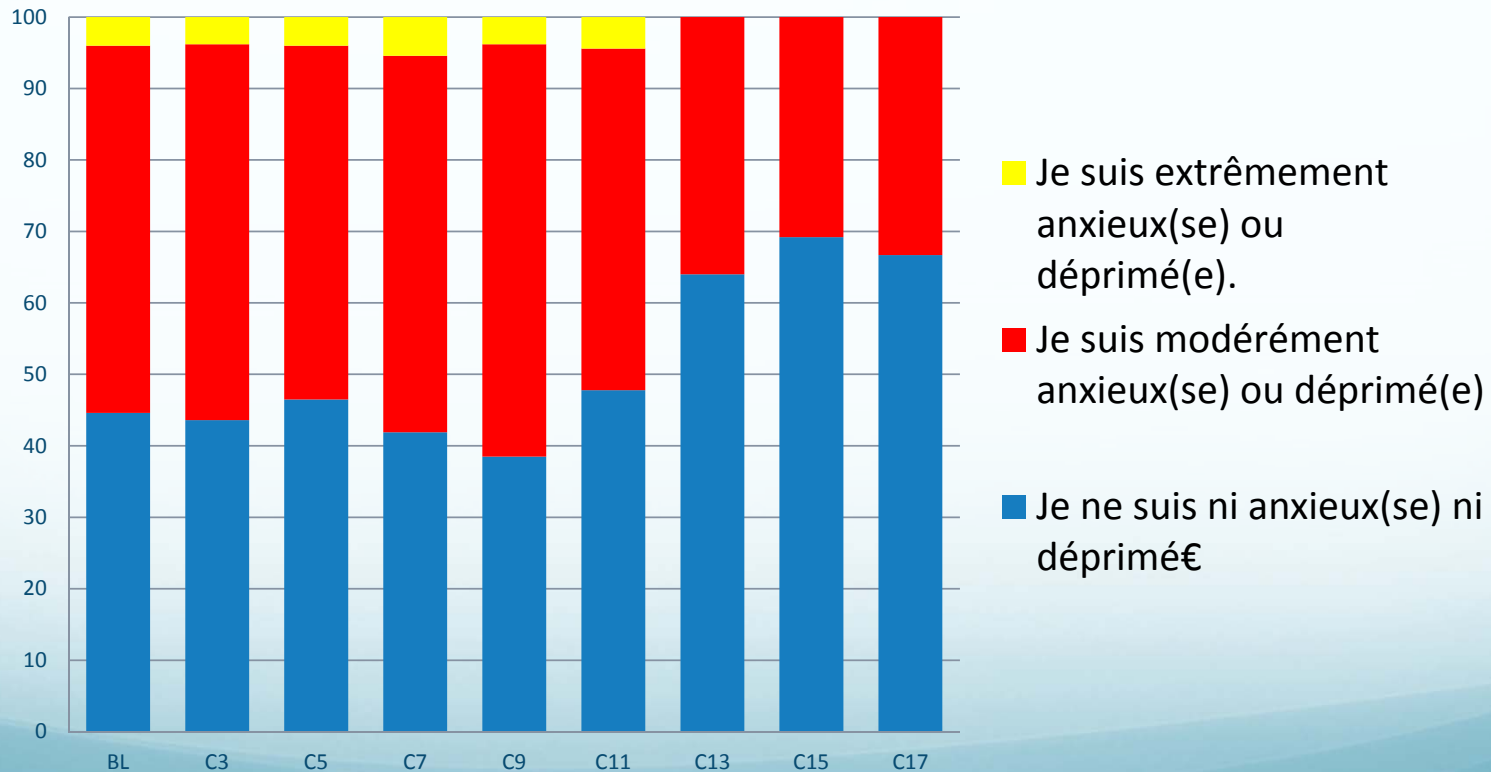
EQ-5D-3L Population; douleur inconfort Score par visites



AFEQT les résultats pour le questionnaire EQ-5D

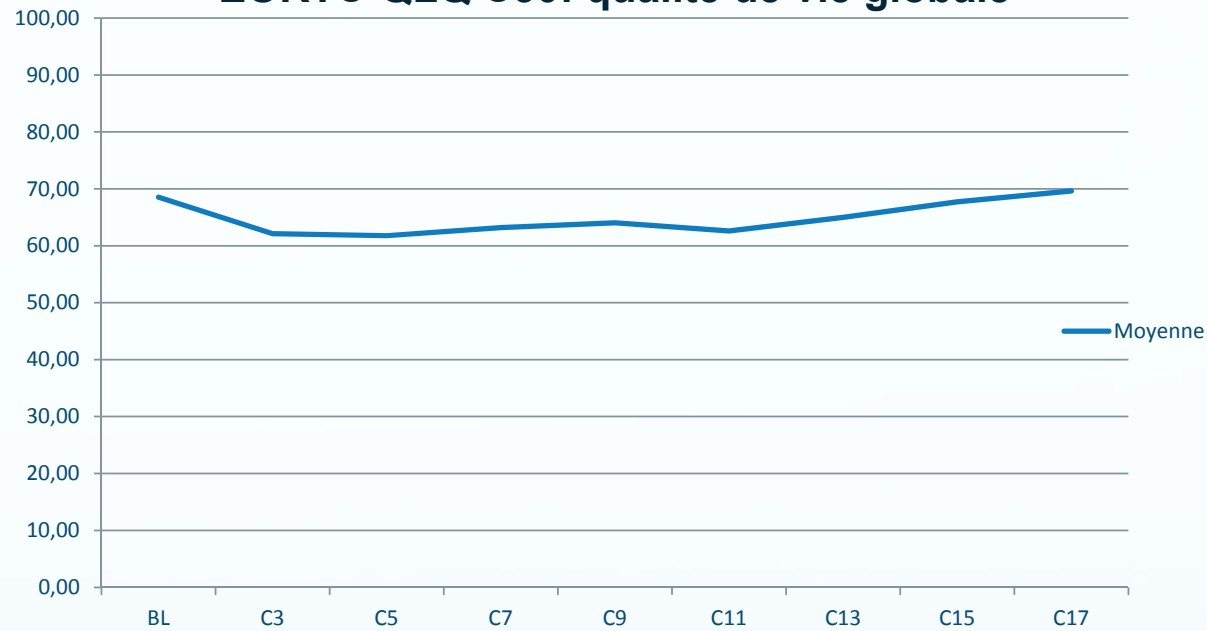
Anxiété et dépression

EQ-5D-3L Population: anxiété /dépression score par visites



Les résultats pour le questionnaire EORTC QLQ-C30

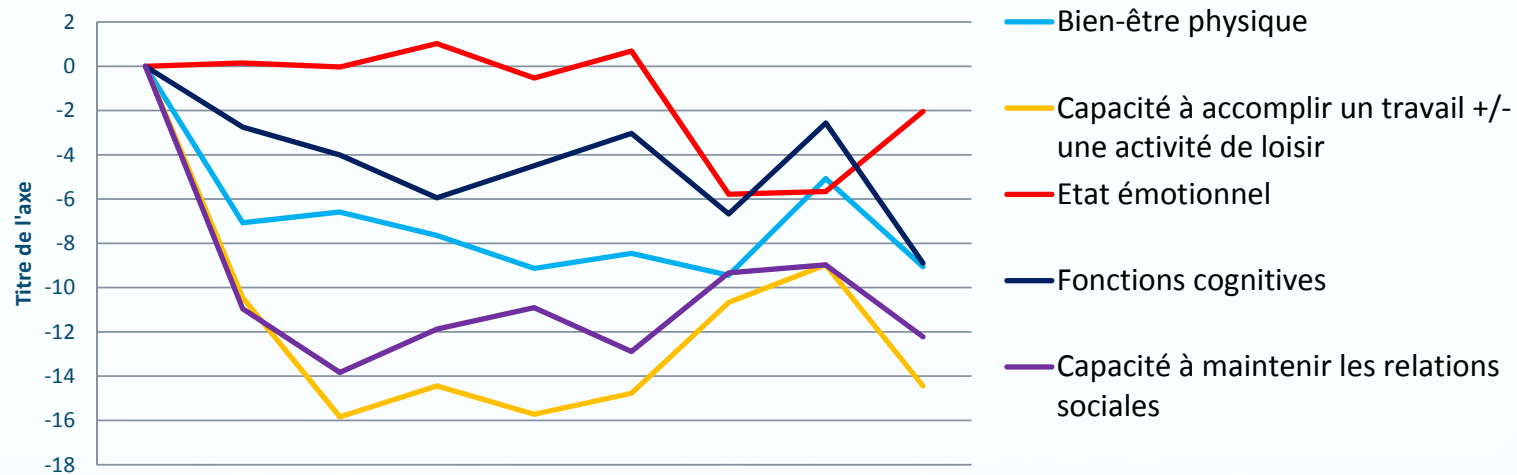
EORTC-QLQ C30: qualité de vie globale



EORTC-QLQ C30 population (N=148)									
	BL	C3	C5	C7	C9	C11	C13	C15	C17
n	148	130	99	72	51	45	25	24	14
Mean	68,54	62,12	61,78	63,19	64,05	62,59	65,00	67,71	69,64
95%CI Min	66,46	58,63	58,28	58,85	59,47	57,51	56,99	61,63	60,28
95%CI Max	72,62	65,6	65,29	67,54	68,63	67,67	73,01	73,79	79

Les résultats pour le questionnaire EORTC QLQ-C30

**EORTC QLQ-C30 échelles de fonctionnement;
evolution des scores**



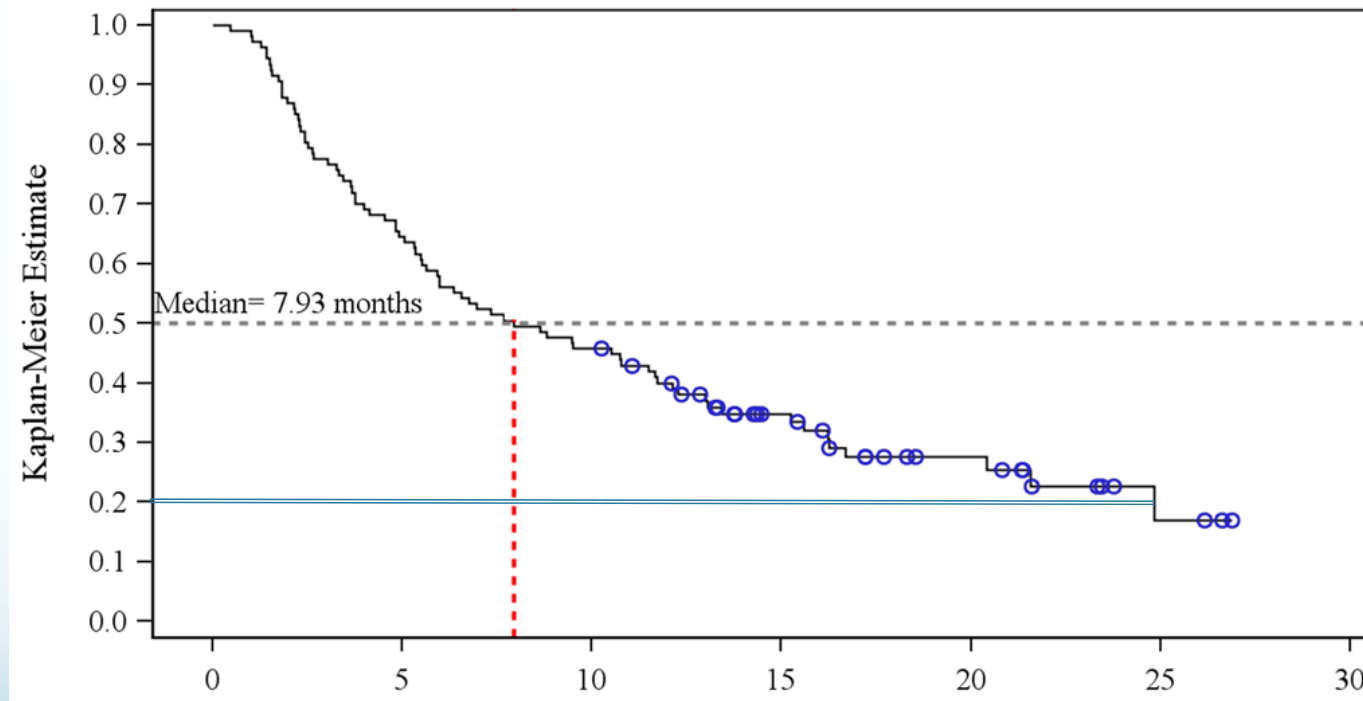
	BL	C3	C5	C7	C9	C11	C13	C15	C17
Physical	0	-7,07	-6,58	-7,64	-9,13	-8,45	-9,44	-5,07	-9,05
Role	0	-10,45	15,84	14,44	15,72	-14,77	-10,67	-8,97	14,44
Emotional	0	0,15	-0,03	1,03	-0,53	0,69	-5,78	-5,66	-2,04
Cognitive	0	-2,74	-4	-5,94	-4,49	-3,03	-6,67	-2,56	-8,89
Social	0	-10,95	13,83	11,87	-10,9	-12,88	-9,33	-8,97	12,22

AFEQT/ Retro AFEQT Les données d'efficacité

- 21 centres sur 38 ont acceptés de participer à l'étude rétrospective:
 - L'analyse de l'efficacité sur 107 patients:
- Taux de réponse (CR + PR) de 10,3%
 - 46,7% des pts avaient une maladie stable
- 10 pts (9,3%) avaient une résection tumorale secondaire.

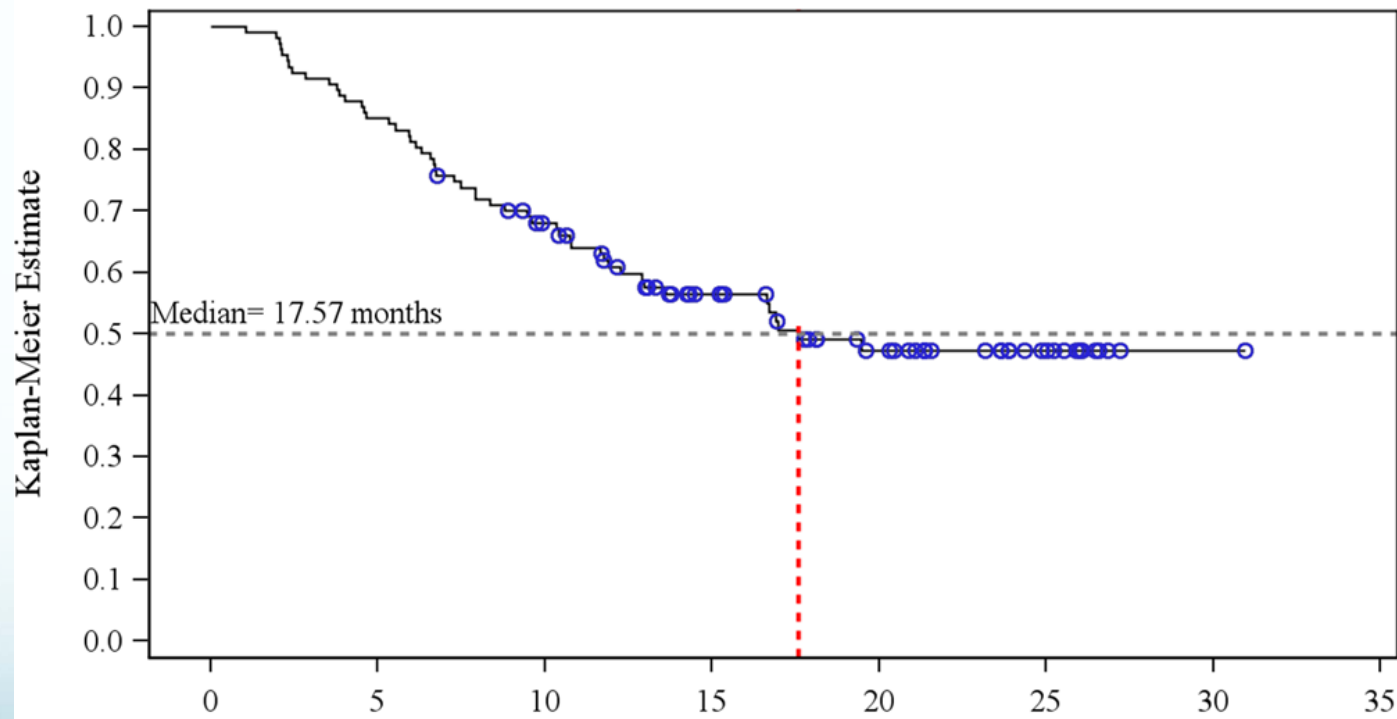
AFEQT/ Retro AFEQT Les données d'efficacité

L'analyse de l'efficacité sur 107 patients:
La PFS médiane de 7,9 mois (6,9 mois *VELOUR*);



AFEQT/ Retro AFEQT Les données d'efficacité

La **SG** médiane était de **17,6 mois** (12,6 mois *VELOUR*);



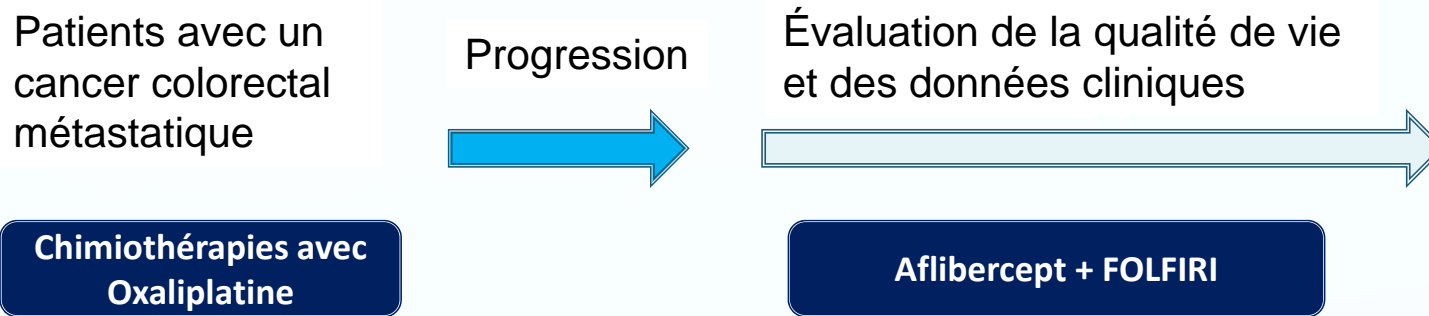
QoLiTrap

Analyse de la qualité de vie (QV) et la gestion de la thérapie chez les patients traités avec l'aflibercept et FOLFIRI pour un cancer colorectal métastatique (CCRm)

Résultats intermédiaires

QoLiTrap

Schéma de l'Etude Non-interventionnelle en Allemagne, Autriche & Suisse



Critère principal: la qualité de vie (QV) évaluées par l'EORTC QLQ-C30 au départ et avant chaque cycle avec l'aflibercept

Critères secondaires: Tolérance, Survie sans progression (PFS), Survie globale (OS)

Recrutement: 1500 patients jusqu'à 2018 en Allemagne, Autriche & Suisse

Study QoLiTrap ESMO 2018

Table 1: Patient characteristics at baseline (n=702)

Median age (range) [yrs]	65.5 (28 – 88)
Gender	n (%)
male	456 (65.0)
female	246 (35.0)
RAS status	n (%)
wild type	268 (38.2)
mutated	357 (50.9)
missing	77 (11.0)
ECOG	n (%)
0	301 (42.9)
1	303(43.2)
2	34 (4.8)
3	1 (0.1)
missing	63 (9.0)
Pre-treatment with...	n (%)
anti-EGFR antibodies*	96 (13.7)
Bevacizumab (+/- anti-EGFR)	451 (64.3)

*cetuximab/panitumumab

Study QoLiTrap ESMO 2018

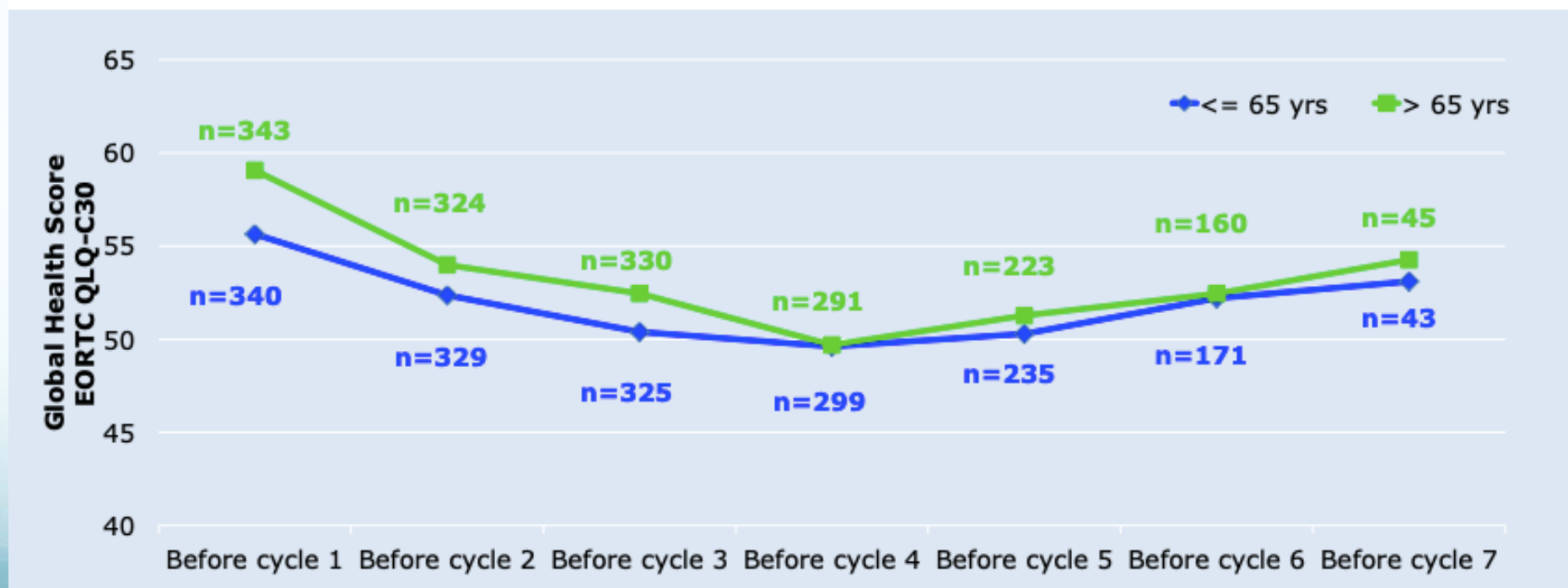
Table 2: Most common adverse events according to CTCAE occurring in >10% of patients – all grades

	Total (n = 702)	≤ 65 yrs (n = 351)	> 65 yrs (n = 351)
Adverse event	n (%)		
Diarrhea	233 (33.2)	116 (33.0)	117 (33.3)
Mucositis oral	130 (18.5)	62 (17.7)	68 (19.4)
Fatigue	126 (18.0)	61 (17.4)	65 (18.5)
Nausea	119 (17.0)	60 (17.1)	59 (16.8)
Hypertension	101 (14.4)	48 (13.7)	53 (15.1)

Study QoLiTrap ESMO 2018

Données de qualité de vie

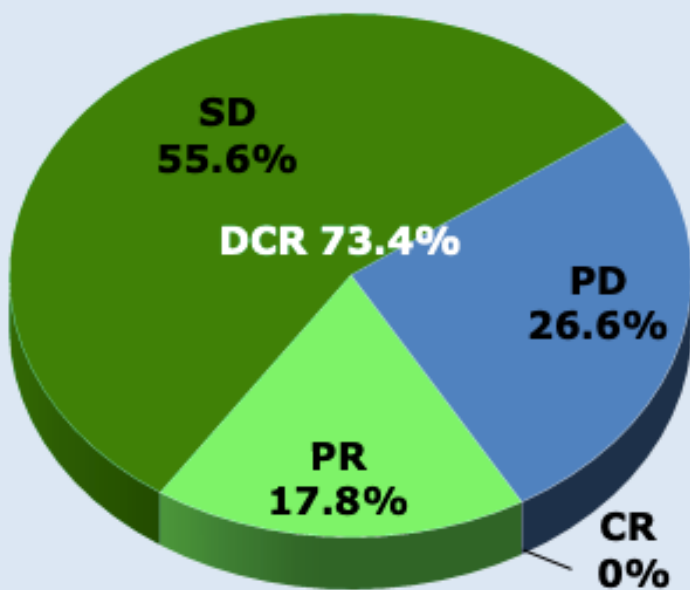
Fig. 1: Mean global health score before/during aflibercept therapy*



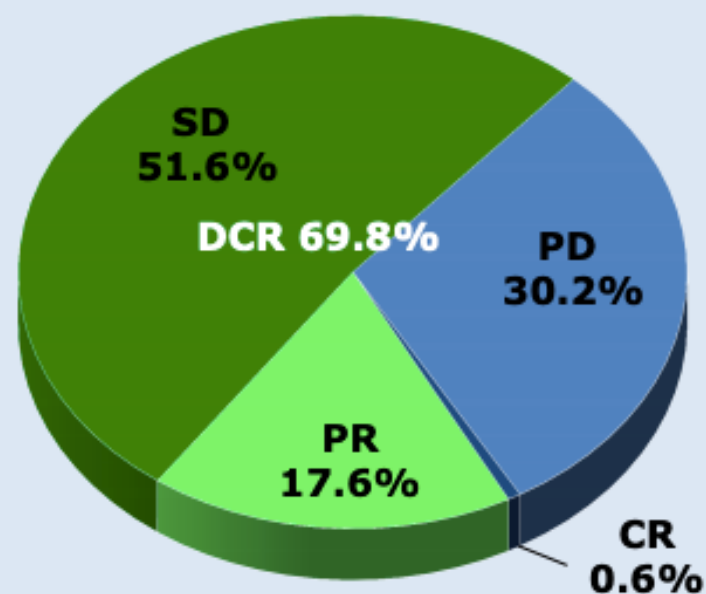
Study QoLiTrap ESMO 2018

Fig. 3: Best response to AFL therapy in bev and/or anti-EGFR pre-treated patients with evaluable outcome

≤ 65 years
(n=169, n_{miss} = 100*)



> 65 years
(n=159, n_{miss} = 119*)



QoL dans l'étude RAISE

- FOLFIRI +/- Ramucirumab en 2^{ème} ligne après progression sous FOLFOX+Bevacizumab
 - *Augmentation statistiquement significative de la SSP et de la SG*
- Analyse de la QoL avec le QLQ-C30
- 91% des pts (sur 1072) ont rempli le Q. de baseline (similaires entre 2 groupes) et au moins 1 Q. de suivi

QoL dans l'étude RAISE

- Pas d'amélioration de la QoL avec le Ramucirumab
- Lors de C3 et C5:
 - Diminution de la QoL globale, et de plusieurs facteurs (appétit, épuisement...)
- Rétablissement du baseline lors des cycles ultérieurs

- Au total, pas de dégradation de la QoL lors de l'ajout du Ramucirumab
 - Mais pas d'amélioration non plus...

Conclusion

- La qualité de vie compte toujours!
- Mais elle est assez peu étudiée
 - 46% des phases III sans la QoL dans les objectifs, même secondaires
 - mais on progresse
- Quels outils, pour quels patients?
 - Questionnaires généraux? QLQ-C30...
 - P. R. O. uniquement?
 - Simplification?

Conclusion

- En 2^{ème} ligne, l'ajout d'un anti-angiogénique au FOLFIRI n'altère pas la QoL
 - Mais ne l'améliore pas non plus
- Effets secondaires à mieux prendre en charge
 - Budénoside pour l'Aflibercept?
- Inclure la QoL comme objectifs des essais
 - avec échelles spécifiques en fonction maladie et EI redoutés



olivier.dubreuil@aphp.fr