



Implementation of Patient-Reported Outcomes (PROs) in cancer clinical trial after the new FDA Guidance

The Roles and responsibilities of the Data Manager and the Statistician to comply with
regulatory requirements

Julie Le Boulicaut & François Montestruc – 13 November 2024



Agenda

- Vocabulaire et définitions
- Place des PROs dans les essais en oncologie - Guidance FDA 2024 - Référence réglementaire
- Guidance 2023 « Submitting Patient-Reported Outcome Data in Cancer Clinical Trials »
 - Data Manager
 - Statisticien
- Cas pratiques

Importance des mots

- **PRO** (Patient Reported Outcome) :
 - un type de COA (Clinical Outcome Assessment)
 - mesure provenant directement du patient sur son état de santé, sans interprétation de la part d'un clinicien
 - mesure auto-évaluée ou évaluée par un entretien, à condition que l'investigateur n'enregistre que la réponse du patient
- **PROMs** (PRO Measures): instruments, par exemple les questionnaires de qualité de vie validés autoadministrés pour mesurer l'impact des maladies/traitements sur la vie des patients
- **PREMs** (Patient Reported Experience Measure): Mesure de l'expérience perçue par le patient, par exemple les questionnaires de satisfaction des soins, des relations avec le personnel



Modalités de recueil des données, éviter l'influence de l'investigateur

Exemple de PROM célèbre en oncologie – QLQ C30

- Questionnaire QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – Core 30)
- Outil de mesure de la qualité de vie des patients atteints de cancer
- Développé par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC)
- Il comprend 30 questions regroupées en plusieurs dimensions :
 - des scores de fonction,
 - des scores de symptômes
 - un score global de qualité de vie.



Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Date de naissance (jour/mois/année) :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année) :

31									
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Avez-vous été fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation :

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

Exemple de PROM célèbre en oncologie - QLQ C30

Table 1: Scoring the QLQ-C30 version 3.0

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised) [†]	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised) [†]	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) [†]	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	



Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance (jour/mois/année) :

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année) :

Fonctionnement physique

Fonctionnement de rôle

Symptômes

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée :

Pas du tout Un peu Assez Beaucoup

17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Avez-vous été fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation :

29. Comment évalueriez-vous votre <u>état de santé</u> au cours de la semaine passée ?	1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais							Excellent
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre <u>qualité de vie</u> au cours de la semaine passée ?	1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais							Excellent

Qualité de vie globale

Fonctionnement cognitif

Symptômes

Symptômes

Fonctionnement émotionnel

Fonctionnement social

Agenda

- Vocabulaire et définitions
- **Place des PROs dans les essais en oncologie - Guidance FDA 2024 - Référence réglementaire - toute nouvelle après un draft en 2021**
- Guidance 2023 « Submitting Patient-Reported Outcome Data in Cancer Clinical Trials »
 - Data Manager
 - Statisticien
- Cas pratiques

Une nouvelle guidance pour inclure dans l'indication des données PRO

- **«Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials Guidance for Industry», Oct 24**
www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/core-patient-reported-outcomes-cancer-clinical-trials
- Recommandations pour la collecte de résultats cliniques rapportés par les patients et considérations pour la sélection des instruments et la conception des essais
- Evaluation réglementaire en cancérologie sur des critères cliniques objectifs rapportés par l'investigateur : Survie (OS), Progression (PFS) ou réponse (ORR) et les événements indésirables
- Valeur ajoutée de l'intégration de la mesure PRO des symptômes et des impacts fonctionnels dans l'évaluation Bénéfice/Risque
- Avoir des mesures PRO adaptées → obtention de données de haute qualité sur les symptômes et les impacts fonctionnels signalés par les patients → impact réglementaire
- Construire des critères PRO valides spécifiques (à la carte) et mesurant l'effet traitement de manière adéquate (estimand)

Bien réfléchir en amont à l'instrument PRO

- *Disease-related symptoms*
- *Symptomatic adverse events*
- *Overall side effect impact summary measure*
- *Physical function*
- *Role function*
- Instrument PRO utilisé → bien défini, pertinent et fiable (c'est-à-dire adapté à l'objectif)
- Justification des PROs choisis (données disponibles et/ou littérature) (PFDD*)
- Utilisation de l'existant (EORTC) – Sélectionner certaines dimensions d'un questionnaire à partir d'études antérieures par exemple

* FDA Patient-Focused Drug Development Guidance Series for Enhancing the Incorporation of the Patient's Voice in Medical Product Development and Regulatory Decision Making

Se servir de l'existant à la bonne dose

- *Disease-related symptoms*
- *Symptomatic adverse events*
- *Overall side effect impact summary measure*
- *Physical function*
- *Role function*

Le choix des PROs pour bien mesurer l'effet traitement peut être varié:

- Un seul élément (VAS pour la douleur),
- Echelles de symptômes
- Echelles fonctionnelles (fonction physique) ou multidimensionnelles (HRQOL - QLQ-C30). Tous les items d'une dimension doivent être cohérents (validation)
- Consultation des agences pour choisir le ou les instruments appropriés

Recueillir toutes les dimensions utiles

Disease-related symptoms:

Exemple: NSCLC-SAQ dans le cancer du poumon validé par la FDA (Drug Development Tool Qualification program) ou EORTC QLQ-LC13 Drug Development Tool Qualification program

Symptomatic adverse events: bien choisir de manière concise les EI symptomatiques les plus importants (bibliothèque d'items - Adverse Events (PRO-CTCAE) et EORTC)

Overall side effect impact summary measure

« Veuillez choisir la réponse ci-dessous qui décrit le mieux la gravité de vos effets secondaires globaux du traitement au cours de la semaine écoulée » (où 0 signifie aucun et 3 signifie grave) - item GP5 du FACIT ou question Q168 EORTC Q168 - *To what extent have you been troubled with side effects of your treatment? (not at all, a little, quite a bit, very much)*

Physical function: capacité d'effectuer des activités qui nécessitent un effort physique
PROMIS® physical function item bank ou QLQ-C30 physical function scale

Role function: capacité de travailler et d'effectuer des activités quotidiennes, y compris des activités de loisirs - QLQ-C30 role function scale

Un design pertinent et une analyse pré spécifiée conduisent à la presence des données PROs dans le label

- Evaluation à baseline avant l'initiation du traitement (reference)
- Fréquence en fonction de la durée des cycles (plus fréquente) et prenant en compte le rythme d'administration
- L'organisation des données PRO doit être définie clairement et prospectivement dans le protocole afin de limiter les données manquantes (formation investigateurs et patients, rôle du monitoring et du Data Management)
- Données PRO pour les arrêts prématurés ou après progression +++
- Choix de l'outil ePRO ou PRO +++
- Documentation des raisons de données manquantes
- Plan d'analyse pré-spécifié (MCID par exemple 10 points pour le QLQ-C30 ou 2 points pour la douleur)
- Estimand +++ pour les événements intercurrents (antalgiques pour la douleur, ...)
- Inclusion dans le label des données PRO

Agenda

- Vocabulaire et définitions
- Place des PROs dans les essais en oncologie - Guidance FDA 2024 - Référence réglementaire
- **Guidance 2023 « Submitting Patient-Reported Outcome Data in Cancer Clinical Trials »**
 - Data Manager
 - Statisticien
- Cas pratiques

FDA – Soumission des données PRO dans les essais cliniques en oncologie

- «*Submitting Patient-Reported Outcome Data in Cancer Clinical Trials* », Nov 23
- Objectif : Spécifications techniques pour la soumission de données PRO dans les essais cliniques
- But : Etayer une demande de mise sur le marché d'un produit en oncologie

Périmètre de la guidance

- Spécifications des datasets SDTM et ADaM
- Analyses des mesures PRO:
 - Discussion avec la FDA dès que possible dans le programme de développement, idéalement avant le début de l'essai
- Soumission des mock TFLs:
 - Recommandation de consulter la FDA pour soumettre les templates des tables, figures et listings (TFL) avant leur soumission finale

Soumission des données PRO pour la FDA

- Documents requis:
 - SDTM et ADaM doivent être accompagnés de:
 - Define-XML
 - cSDRG (Clinical Study Data Reviewer's Guide) pour SDTM
 - ADRG (Analysis Data Reviewer's Guide) pour ADaM
- Soumission des programmes :
 - Les programmes utilisés pour créer les ADaM et analyser les données PRO doivent être inclus dans la soumission FDA

SDTM: Cas pratique 1/4

Scénario 1: réponse partielle aux items de l'évaluation PRO

- Patient 1 - Jour 1 du cycle 1:
 - Problème: le patient a répondu uniquement à l'un des deux items de l'évaluation PRO
 - Représentation des données:
 - **QSSTAT** = "NOT DONE » : indique que la mesure n'a pas été réalisée
 - **QSREASND** = nul : la raison de l'élément manquant n'est pas renseignée dans la mesure PRO administrée

Table A2. Subset of Sample QS Dataset

Row	USUBJID	VISIT	QSCAT	QSTEST	QSTESTCD	QSORRES	QSSTAT	QSREASND	QSDTC
1	A_100_1	SCREENING	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01	3			2022-02-01
2	A_100_1	SCREENING	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02	5			2022-02-01
3	A_100_1	CYCLE 1 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		NOT DONE		2022-02-22

SDTM: Cas pratique 2/4

Scénario 2 : le patient refuse la mesure PRO

- Jour 1 cycle 3: le patient s'est présenté à la visite mais a refusé de prendre la mesure PRO
- Représentation de données manquantes:
 - Création de lignes pour chaque question du questionnaire PRO non administré
 - Lignes 7 et 8:
 - **QSORRES** = Nul : aucune réponse donnée
 - **QSSTAT** = "NOT DONE" : la mesure PRO n'a pas été effectuée
 - **QSREASND** = "PATIENT REFUSAL" : raison de l'absence de réponse, renseignée dans le CRF
 - **QSDTC** (date et heure de la visite) : remplie, car la visite a bien eu lieu

Table A2. Subset of Sample QS Dataset

Row	USUBJID	VISIT	QSCAT	QSTEST	QSTESTCD	QSORRES	QSSTAT	QSREASND	QSDTC
1	A_100_1	SCREENING	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01	3			2022-02-01
2	A_100_1	SCREENING	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02	5			2022-02-01
3	A_100_1	CYCLE 1 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		NOT DONE		2022-02-22
4	A_100_1	CYCLE 1 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02	4			2022-02-22
5	A_100_1	CYCLE 2 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01	2			2022-03-15
6	A_100_1	CYCLE 2 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02	4			2022-03-15
7	A_100_1	CYCLE 3 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		NOT DONE	PATIENT REFUSAL	2022-04-05
8	A_100_1	CYCLE 3 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02		NOT DONE	PATIENT REFUSAL	2022-04-05

SDTM: Cas pratiques 3 et 4/4

Scénario 3 : absence à la visite du Jour 1 du cycle 1

- Le patient 2 n'a pas pu se rendre à la visite du premier jour du cycle 1 en raison d'une hospitalisation
- la mesure PRO n'a pas été administrée
- Représentation des données manquantes (lignes 11 et 12):
 - QSORRES** = Nul : aucune réponse donnée
 - QSSTAT** = "NOT DONE" : la mesure PRO n'a pas été réalisée
 - QSREASND** = "HOSPITALIZATION" : raison de l'absence, renseignée comme hospitalisation
 - QSDTC** = Nul : indique que le patient n'a pas assisté à la visite sur place

Scénario 4: décès du patient après la visite du jour 1 du cycle 1

- Aucune donnée QS pour les visites restantes
- Les visites restantes sont omises dans QS et dérivées en tant que enregistrements fantômes dans ADQS

Row	USUBJID	VISIT	QSCAT	QSTEST	QSTESTCD	QSORRES	QSSTAT	QSREASND	QSDTC
11	A_100_2	CYCLE 1 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		NOT DONE	HOSPITALIZATION	
12	A_100_2	CYCLE 1 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02		NOT DONE	HOSPITALIZATION	

Spécifications ADaM

- Les données PRO prêtes à l'analyse ADQS sont dérivées du domaine SDTM QS
- ADQS suit la structure de données de base ADaM (BDS)
- ADQS doit contenir tous les scores individuels et les scores récapitulatifs :
 - par exemple, les scores des sous-échelles, les scores totaux, d'autres scores composites ou index

ADaM: Cas pratique 1/3

Scénario 1: réponse partielle aux items de l'évaluation PRO

- Le patient 1 a répondu à un seul des 2 items lors de la visite de baseline
- Score total incalculable selon le manuel de scoring, donc pas de calcul de score total dans ADQS

Représentation des données manquantes:

- (ligne 6) AREASND = 'NOT CALCULABLE': indique que le score total ne peut pas être calculé
- QSSTAT et QSREASND = Nul : pas d'enregistrement pour PARAM = 'Total Score' dans QS, car il est dérivé dans ADQS
- ONTRTFL = 'Y' : le patient était sous traitement lors de la visite de baseline
- PROEXPFL = 'Y' : le patient était censé remplir la mesure PRO lors de la visite
- PROSCMFL = 'Y' (Ligne 5) : le patient a répondu uniquement à l'item 2

Table A3. (Part 1) Subset of Sample ADQS Dataset

Row	USUBJID	VISIT	AVISIT	PARCAT1	PARAM	PARAMCD	AVAL	QSSTAT
1	A_100_1	SCREENING	SCREENING	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01	3	
2	A_100_1	SCREENING	SCREENING	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02	5	
3	A_100_1	SCREENING	SCREENING	Measure Name and Version	Total Score	TS	8	
4	A_100_1	CYCLE 1 DAY 1	BASELINE	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		NOT DONE
5	A_100_1	CYCLE 1 DAY 1	BASELINE	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02	4	
6	A_100_1	CYCLE 1 DAY 1	BASELINE	Measure Name and Version	Total Score	TS		

Table A3. (Part 2) Subset of Sample ADQS Dataset

Row	QSREASND	DTYPE	AREASND	DCTREAS	PROEXPFL	PROSCMFL	ONTRTFL
1					Y	Y	
2					Y	Y	
3					Y	Y	
4					Y		Y
5					Y	Y	Y
6			NOT CALCULABLE		Y		Y

ADaM: Cas pratique 2/3

Scénario 2: absence à la visite de référence en raison d'une hospitalisation

- Le patient 2 n'a pas pu se rendre à la visite de référence en raison d'une hospitalisation

Représentation des données manquantes:

- Ligne 18:
 - AREASND = 'HOSPITALIZATION' : raisons indiquées pour les éléments des lignes 16 et 17, conformément à QS.QSREASND
- Les lignes 16 à 18 :
 - ONTRTFL = nul : le patient n'était pas sous traitement lors de cette visite
 - PROEXPFL = 'Y' : il était toujours prévu que le patient remplisse la mesure PRO à cette visite
 - PROSCMFL = nul. La mesure PRO n'a pas été complétée, donc aucune réponse disponible

Table A3. (Part 1) Subset of Sample ADQS Dataset

Row	USUBJID	VISIT	AVISIT	PARCAT1	PARAM	PARAMCD	AVAL	QSSTAT
16	A_100_2	CYCLE 1 DAY 1	BASELINE	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		NOT DONE
17	A_100_2	CYCLE 1 DAY 1	BASELINE	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02		NOT DONE
18	A_100_2	CYCLE 1 DAY 1	BASELINE	Measure Name and Version	Total Score	TS		

Table A3. (Part 2) Subset of Sample ADQS Dataset

Row	QSREASND	DTYPE	AREASND	DCTREAS	PROEXPFL	PROSCMFL	ONTRTFL
16	HOSPITALIZATION		HOSPITALIZATION		Y		
17	HOSPITALIZATION		HOSPITALIZATION		Y		
18			HOSPITALIZATION		Y		

ADaM: Cas pratique 3/3

Scénario 3: décès du patient après la visite de baseline

- Décès du patient 2 après la visite de baseline, avant le cycle 2

Représentation des données manquantes:

- Visites manquantes (Jour 1 cycle 2 et 3):
- Ces visites sont dérivées en tant qu'enregistrements fantômes dans ADQS
- DTYPE = 'PHANTOM' et AREASND = 'DEATH'
- QSSTAT et QSREAND = Nul
- AVISIT: renseigné pour représenter le numéro de la visite manquante.
- Autres variables : ONTRTFL, PROEXPFL et PROSCMFL = nul; ces données sont nulles car le patient est décédé

Row	USUBJID	VISIT	AVISIT	PARCAT1	PARAM	PARAMCD	AVAL	QSSTAT
19	A_100_2	CYCLE 2 DAY 1	CYCLE 2 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		
20	A_100_2	CYCLE 2 DAY 1	CYCLE 2 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02		
21	A_100_2	CYCLE 2 DAY 1	CYCLE 2 DAY 1	Measure Name and Version	Total Score	TS		
22	A_100_2	CYCLE 3 DAY 1	CYCLE 3 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 1	I01		
23	A_100_2	CYCLE 3 DAY 1	CYCLE 3 DAY 1	Measure Name and Version	I01-Item 2	I02		
24	A_100_2	CYCLE 3 DAY 1	CYCLE 3 DAY 1	Measure Name and Version	Total Score	TS		

Row	QSREASND	DTYPE	AREASND	DCTREAS	PROEXPFL	PROSCMFL	ONTRTFL
19		PHANTOM	DEATH	DEATH			
20		PHANTOM	DEATH	DEATH			
21		PHANTOM	DEATH	DEATH			
22		PHANTOM	DEATH	DEATH			
23		PHANTOM	DEATH	DEATH			
24		PHANTOM	DEATH	DEATH			

Table – Patient disposition – Bénéfice clinique

- Outre les tables et figures templates du promoteur qui présentent les analyses des données PRO, l'Agence recommande vivement que les tables suivantes, basées sur les données PRO, soient fournis dans le rapport d'étude clinique (CSR) afin de faciliter l'évaluation de la mesure PRO dans le cadre des essais cliniques en cancérologie
- Disposition des patients: fournir une table et un diagramme à barres résumant la disposition des patients.

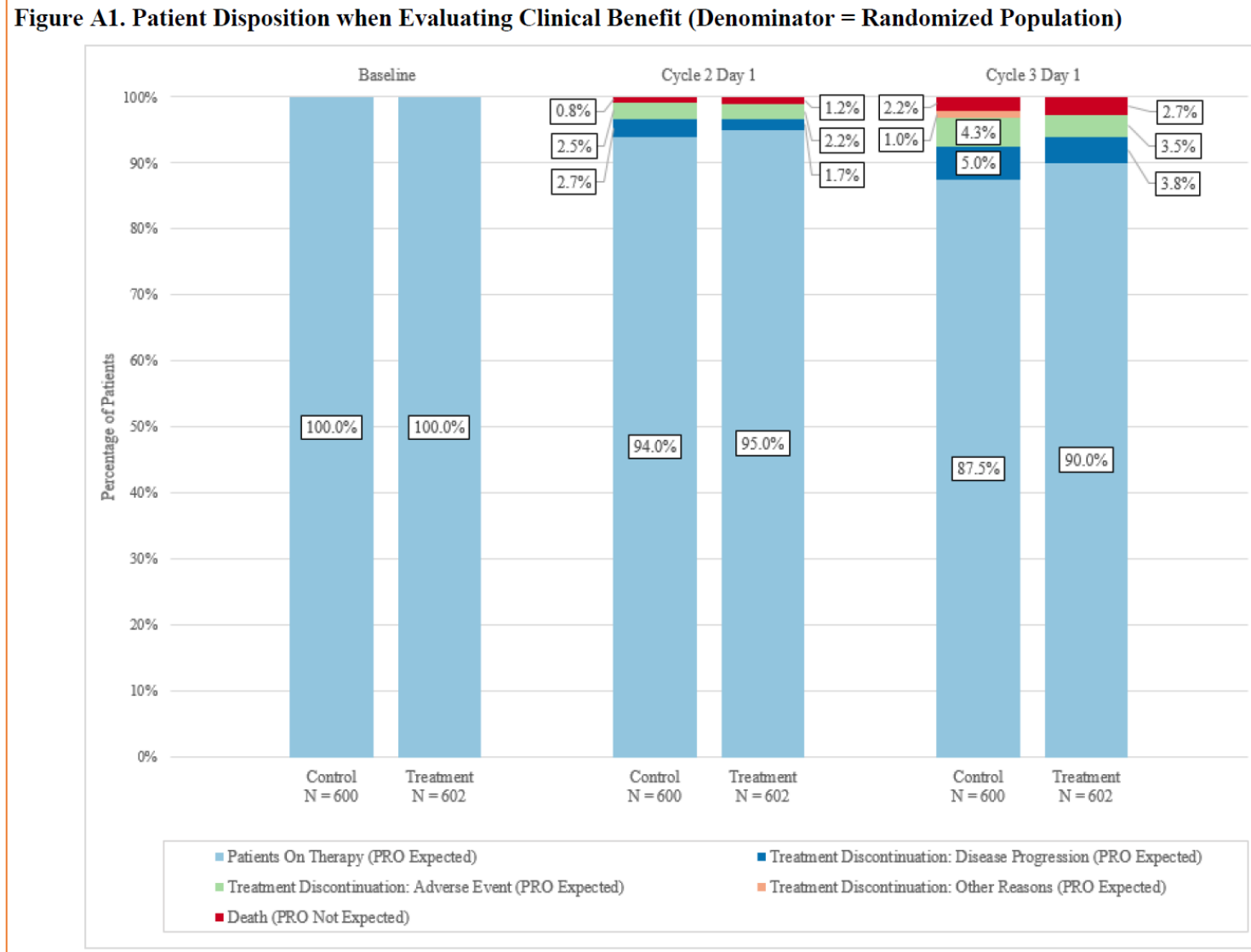
5.3 Example Tables and Figures

5.3.1 *Patient Disposition when Evaluating Clinical Benefit*

Table A4. Patient Disposition when Evaluating Clinical Benefit (Denominator = Randomized Population)¹

Analysis Visit	Treatment Arm	Randomized Patients (N)	PRO Expected ²				PRO Not Expected	
			Patients On Therapy, n (%)	Treatment Discontinuation: Disease Progression, n (%)	Treatment Discontinuation: Adverse Event (AE), n (%)	Treatment Discontinuation: Other Reasons, n (%)	Death, n (%)	Other, ³ n (%)
Baseline	Control	600	600 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Treatment	602	602 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cycle 2 Day 1	Control	600	564 (94.0%)	16 (2.7%)	15 (2.5%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)	0 (0.0%)
	Treatment	602	572 (95.0%)	10 (1.7%)	13 (2.2%)	0 (0.0%)	7 (1.2%)	0 (0.0%)
Cycle 3 Day 1	Control	600	525 (87.5%)	30 (5.0%)	26 (4.3%)	6 (1.0%)	13 (2.2%)	0 (0.0%)
	Treatment	602	542 (90.0%)	23 (3.8%)	21 (3.5%)	0 (0.0%)	16 (2.7%)	0 (0.0%)

Figure – Patient disposition – Bénéfice clinique



Taux de completion – Bénéfice clinique

4.1.1 Bénéfice clinique

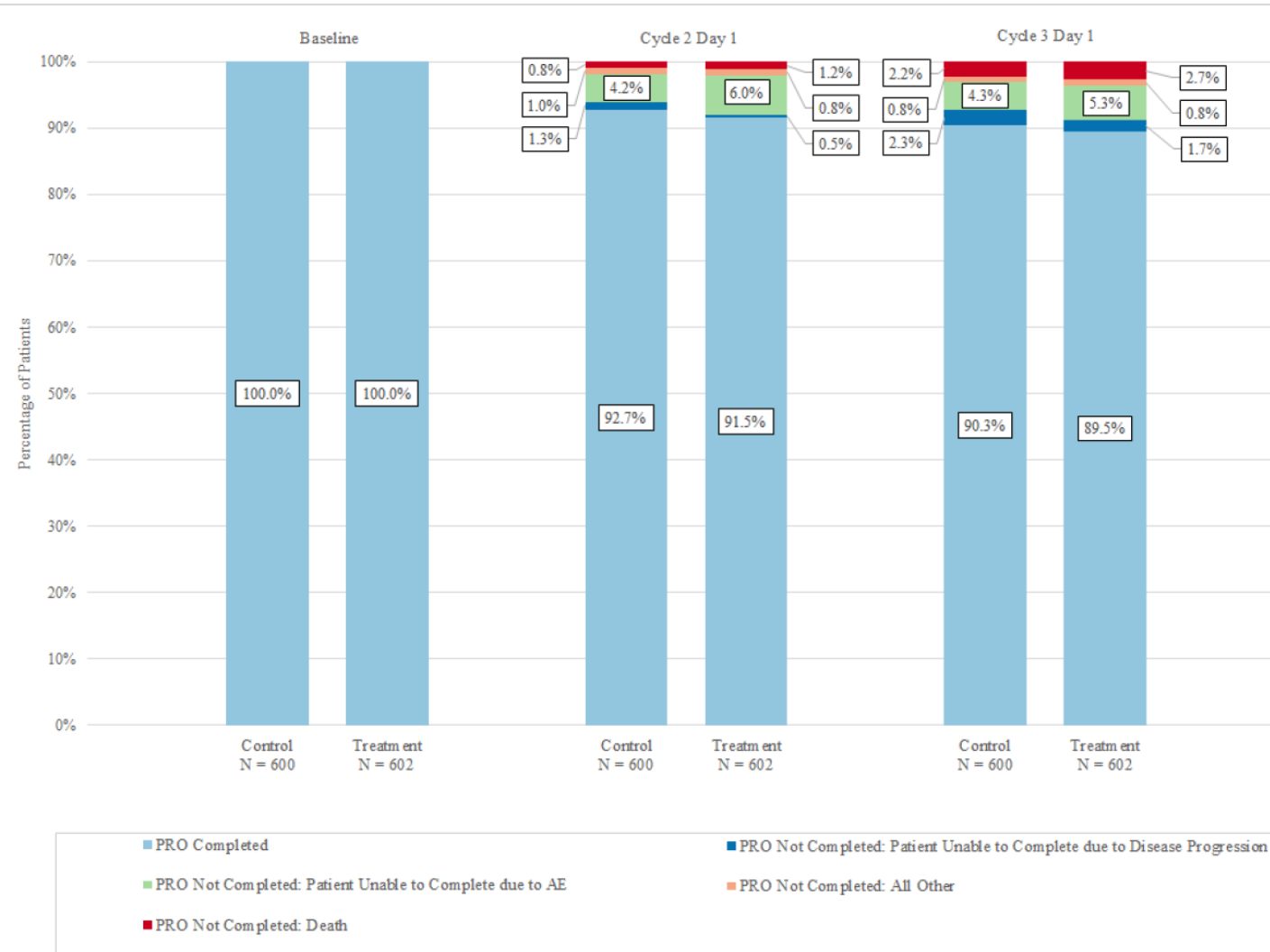
- Lorsque l'objectif PRO est le bénéfice clinique, le pourcentage pour chaque catégorie de disposition doit être calculé en utilisant la population randomisée comme dénominateur. La mesure PRO est censée être remplie par le patient dans les cas suivants :
 - Les patients qui suivent un traitement.
 - Les patients qui ont interrompu le traitement en raison de la progression de la maladie, d'un événement indésirable ou d'une autre raison spécifiée dans le protocole.
 - Les patients qui ont été randomisés mais qui n'ont pas été traités.
 - Les patients qui ont interrompu le traitement.

Table A6. Available Data Rate for Clinical Benefit (Denominator = Randomized Population)⁷

Analysis Visit	Treatment Arm	Randomized Patients (N)	PRO Completed, n (%)	PRO Not Completed ⁸ (excluding Death), n (%)	Reason for PRO Not Completed, ⁹ n (%)					Death, n (%)
					Patient Unable to Complete due to Disease Progression	Patient Unable to Complete due to Adverse Event (AE)	Patient Refusal	Device Failure	Reason Unknown, ¹⁰ n (%)	
Baseline	Control	600	600 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Treatment	602	602 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cycle 2 Day 1	Control	600	556 (92.7%)	39 (6.5%)	8 (1.3%)	25 (4.2%)	6 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)
	Treatment	602	551 (91.5%)	44 (7.3%)	3 (0.5%)	36 (6.0%)	5 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (1.2%)
Cycle 3 Day 1	Control	600	542 (90.3%)	45 (7.5%)	14 (2.3%)	26 (4.3%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)	0 (0.0%)	13 (2.2%)
	Treatment	602	539 (89.5%)	47 (7.8%)	10 (1.7%)	32 (5.3%)	5 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (2.7%)

Taux de completion – Bénéfice clinique

Figure A3. Available Data Rate for Clinical Benefit (Denominator = Randomized Population)



Phase 3 study – Statistical Analysis Plan

Primary Endpoint:

Overall survival (OS) defined as time from randomisation to death any cause

Secondary Efficacy Endpoints: changes at each timepoint from baseline

- QoL Physical function during study treatment based on QLQ-C30 health score
- QoL Role function during study treatment based on QLQ-C30 health score
- QoL Global Health score during study treatment based on QLQ-C30 health score
- Performance Status during study treatment: Time to ECOG PS deterioration defined as time from randomization to the earliest time when ECOG PS becomes > 1

Other endpoints:

- PROs for the overall side effects impact (Q168 EORTC library)
 - Q168 - *To what extent have you been troubled with side effects of your treatment? (not at all, a little, quite a bit, very much)*

Conclusion - Impact de la guidance pour nos métiers

Data Management	Statistique
Structure et traçabilité - CDISC SDTM	Structure et traçabilité - CDISC ADaM
Gestion des données manquantes collecte des raisons de non completion	Gestion des données manquantes méthodes d'imputation
Mode de collecte, intégration des outils électroniques pour la collecte à distance	Plan d'Analyse Statistique
Fréquence de collecte, gestion proactive des rappels pour minimiser les données manquantes	Format des TFLs